

Obțineți acces complet și multe altele la

ExpertConsult.com

10

EDIȚIA A EA

LUI BRAUNWALD

INIMA

BOALA

UN MANUAL DE

MEDICINA CARDIOVASCULARĂ

MANN

ZIPES

BONUS LIBBY

ELSEVIER
W<XJU

A LUI BRAUNWALD

BOALA CARDIACA UN MANUAL DE MEDICINA CARDIOVASCULARĂ

EDIȚIA A ZECEA

A LUI BRAUNWALD

BOALA CARDIACA O MANUAL DE
MEDICINA CARDIOVASCULARĂ

Editat de

Douglas L. Mann, md

Catedra Lewin și profesor de medicină, biologie celulară și fiziologie

Șef, Secție de Cardiologie

Școala de Medicină a Universității Washington din St. Louis

Cardiolog-șef

Spitalul Barnes-Evreiesc

St. Louis, Missouri

Douglas P. Zipes, md

Distins profesor

Profesor emerit de Medicină, Farmacologie și Toxicologie

Director emerit, Divizia de Cardiologie și Institutul Krannert de Cardiologie

Școala de Medicină a Universității din Indiana

Indianapolis, Indiana

Peter Libby, md

Mallinckrodt profesor de medicină

Facultatea de Medicină din Harvard

Șef, Divizia Medicină Cardiovasculară

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Robert O. Bonow, md, ms

Max și Lilly Goldberg profesor distins de

Cardiologie

Vicepreședinte, Departamentul de Medicină

Director, Centrul pentru inovare cardiacă

Școala de Medicină Feinberg de la Northwestern University Chicago, Illinois

Editor fondator și editor online

Eugene Braunwald, md, MD(honor), ScD(honor), FRCP

Distins profesor de medicină Hersey

Facultatea de Medicină din Harvard

Președinte fondator, Grupul de studiu TIMI

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

ELSEVIER

SAUNDERS

ELSEVIER

SAUNDERS

1600 John F. Kennedy Blvd.

Ste. 1800

Philadelphia, PA 19103-2899

BOALA DE INIMA LUI BRAUNWALD: O MANUAL

DE MEDICINA CARDIOVASCULARĂ, EDIȚIA A X-A

**Copyright © 2015, 2012, 2008, 2005, 2001, 1997, 1992, 1988, 1984, 1980 de la
Saunders, o amprentă a Elsevier Inc.**

Un singur volum ISBN: 978-1-4557-5134-1

ISBN în două volume: 978-1-4557-5133-4

Volumul 1 PN: 9996096335

Volumul 2 PN: 9996096394

Ediție internațională ISBN: 978-0-323-29429-4

Toate drepturile rezervate. Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiare, înregistrare sau orice sistem de stocare și recuperare a informațiilor, fără permisiunea scrisă a Editorului. Detalii despre cum să solicitați permisiunea, informații suplimentare despre politicile de permisiuni ale editorului și aranjamentele noastre cu organizații

precum Centrul de autorizare a drepturilor de autor și Agenția de licențiere a drepturilor de autor, pot fi găsite pe site-ul nostru web: www.elsevier.com/permissions.

Această carte și contribuțiile individuale conținute în ea sunt protejate prin drepturi de autor de către Editor (altele decât cele menționate aici).

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici editorul, nici autorii, contributorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Datele de catalogare în publicație ale Bibliotecii Congresului

Boala de inimă a lui Braunwald: un manual de medicină cardiovasculară / editat de Douglas L. Mann, Douglas P Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald.—ediția a 10-a.

p. ; cm.

Boli de inima

Precedat de boala cardiacă a lui Braunwald / editat de Robert O. Bonow ... [et al.] ; editor fondator și editor online Eugene Braunwald. c2012.

Include referințe bibliografice și index.

ISBN 978-1-4557-5134-1 (un singur volum: copertă cartonată: hârtie alk.)—ISBN 978-1-4557-5133-4 (set în două volume: copertă cartonată: hârtie alk.)—ISBN 9996096335

(volumul 1: hârtie cartonată: al.9696N) (volumul 2: copertă cartonată: hârtie alk.)—ISBN 978-0-323-29429-4 (ediție internațională: copertă cartonată: hârtie alk.)

I. Mann, Douglas L., editor. II. Zipes, Douglas P., editor. III. Libby, Peter, editor. IV. Bonow, Robert O., editor. V. Braunwald, Eugene, 1929- , editor. VI. Titlu: Boala cardiacă.

[DNLM: 1. Boli de inimă. 2. Boli Cardiovasculare. WG 210]

616,1'2-dc23

2014025014

Executive Content Strategist: Dolores Meloni

Specialist senior în dezvoltare de conținut: Anne Snyder

Manager Servicii de editare: Anne Altepeter

Manager de proiect: Louise King

Designer: Steven Stave

Tipărit în China

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

In

Țările internaționale în curs de dezvoltare

www.elsevier.com • www.bookaid.org

La

Laura, Erica, Jonathan și Stephanie

Joan, Debra, Jeffrey și David

Beryl, Oliver și Brigitte

Pat, Rob și Sam

Mulțumiri

Completarea unui manual de dimensiunea și complexitatea bolii de inimă a lui Braunwald, în mod clar, nu are loc în vid. Cea de-a zecea ediție datorează foarte mult multor persoane. În primul rând, am dori să-i mulțumim Dr. Eugene Braunwald pentru că a continuat să ofere sfaturi înțelepte în toate etapele de planificare, scriere și editare a acestei cărți. De asemenea, vrem să mulțumim personalului incredibil de susținut de la Elsevier, care a permis editorilor să îmbunătățească conținutul și designul vizual al cărții pe măsură ce era compilată. În acest sens, am dori să recunoaștem câțiva membri ai personalului Elsevier pentru îngăduința și asistența neobosit: Dolores Meloni, executive content strategist, pentru energia și entuziasmul ei fără margini pentru această carte; Anne Snyder, specialist senior în dezvoltare de conținut, pentru orice tot timpul; și Louise King, manager de proiect, a cărui atenție la detalii și flexibilitate au fost nemăsurate.

Editorii sunt, de asemenea, recunoscători colegilor noștri din întreaga lume care au oferit sugestii perspicace pentru a îmbunătăți bolile de inimă. Dorim în special să mulțumim următoarelor persoane care au oferit feedback important la numeroase capitole: Shabnam Madadi, MD, Centrul de imagistică cardiacă, Centrul de inimă Shahid Rajaei, Teheran, Iran; Azin Alizadeh Asl, MD, și Anita Sadeghpour, MD, Universitatea de Științe Medicale din Tabriz și Spitalul de Inimă Madani, Tabriz, Iran; Leili Pourafkari, MD, Spitalul Razi, Tabriz, Iran; Banasiak Waldemar, MD, Centrul pentru Boli Inimii, Spitalul Militar, Wrocław, Polonia; Carlos Benjamin Alvarez, MD, PhD, Institutul Sacre Coeur, Buenos Aires, Argentina; și Elias B. Hanna, MD, Divizia de Cardiologie, Universitatea de Stat Louisiana, New Orleans, Louisiana.

Keith D. Aaronson, MD, MS

Profesor de Medicină Internă, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Universitatea din Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan

Suport circulator mecanic

William T. Abraham, MD

Profesor de Medicină Internă, Fiziologie și Biologie Celulară, Catedra de Excelență în Medicină Cardiovasculară, Director, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Director adjunct, Institutul de Cercetare a Inimii și Plămânilor Davis, Universitatea de Stat din Ohio, Columbus, Ohio

Dispozitive pentru monitorizarea și gestionarea insuficienței cardiace

Michael A. Acker, MD

Șef, Divizia de Chirurgie Cardiovasculară, Director, Penn Medicine Heart and Vascular Center, Universitatea din Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania

Managementul chirurgical al insuficienței cardiace

Michael J. Ackerman, MD, PhD

Windland Smith Rice Profesor de cercetare în genomica cardiovasculară, profesor de medicină, pediatrie și farmacologie, director, Clinica pentru sindromul QT lung/ritmul cardiac genetic, director, Clinica Mayo Laboratorul de genomică pentru moarte subită Windland Smith Rice, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Genetica aritmiilor cardiace

Elliott M. Antman, MD

profesor de medicină, decan asociat pentru cercetare clinică/translațională, Harvard Medical School; Investigator principal, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Evaluarea critică a studiilor clinice

Larry M. Baddour, MD

Profesor de medicină, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Infecții cardiovasculare

Aaron Baggish, MD

Programul de performanță cardiovasculară, Spitalul General din Massachusetts; Profesor asistent de medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Cardiologie exercițiului și sportului

C. Noel Bairey Merz, MD

Catedră dotată a Breaslei Femeilor pentru sănătatea femeilor, director, Centrul de inimă pentru femei Barbra Streisand, director, Centrul de prevenire cardiacă; Director, Linda Joy Pollin Womens Healthy Heart Program; Profesor de Medicină, Centrul Medical Cedars-Sinai, Los Angeles, California

Bolile cardiovasculare la femei

Gary J. Balady, MD

Director, Laboratoare Cardiovasculare Non Invazive, Centrul Medical Boston; Profesor de medicină, Școala de Medicină a Universității din Boston, Boston, Massachusetts

Teste de efort

Joshua A. Beckman, MD

profesor asociat de medicină, Harvard Medical School;

Divizia de Medicină Cardiovasculară, Brigham and Women's Hospital; Director medical asociat, VasCore, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Anestezie și chirurgie noncardiacă la pacienții cu boli cardiace

Donald M. Bers, dr

Distins profesor și președinte, Farmacologie, Universitatea din California Davis, Davis, California

Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă

Michael A. Bettman, MD

Profesor emerit de radiologie, Wake Forest University School of

Medicină, Winston-Salem, Carolina de Nord

Radiografia toracică în bolile cardiovasculare

Deepak L. Bhatt, MD, MPH

Investigator principal, Grupul de Studiu TIMI, Director Executiv, Programe Cardiovasculare Intervenționale, Centrul Inimii și Vasculare, Spitalul Brigham și Femei; Profesor de medicină la Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Arteriografie coronariană și imagistică intracoronară; Intervenție coronariană percutanată; Tratamentul bolii vasculare obstructive noncoronariene

William E. Boden, MD

Șef de Medicină, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Albany Stratton;

Vicepreședinte, Departamentul de Medicină, Centrul Medical Albany; Profesor de Medicină, Colegiul Medical Albany, Albany, New York

Boala cardiacă ischemică stabilă

Robert O. Bonow, MD, MS

Max și Lilly Goldberg profesor distins de cardiologie, vicepreședinte, Departamentul de Medicină, director, Centrul pentru inovare cardiacă, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Criterii de utilizare adecvate: Ecocardiografie; Cardiologie nucleară; Cateterism cardiac; Criterii de utilizare adecvate: Imagistica multimodală în boala cardiacă ischemică stabilă și insuficiența cardiacă; Îngrijirea pacienților cu boală cardiacă în stadiu terminal; Boala cardiacă valvulară; Ghid: Endocardita infectioasă

Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP

Distinguit Hersey profesor de medicină, Harvard Medical School; Președinte fondator, Grupul de studiu TIMI, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Sindroame coronariene acute fără denivelări ST

Alan C. Braverman, MD

Alumni Profesor dotat în Boli Cardiovasculare, Departamentul de Medicină, Școala de Medicină a Universității Washington din St. Louis, St. Louis, Missouri

Boli ale aortei

J. Douglas Bremner, MD

profesor de psihiatrie și radiologie, director, Emory Clinical Neuroscience Research Unit, Emory University School of Medicine; Director, Cercetare în Sănătate Mintală, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din Atlanta, Atlanta, Georgia

Aspecte psihiatrice și comportamentale ale bolilor cardiovasculare

Julie E. Buring, MD

profesor de medicină, Brigham and Women's Hospital; profesor de epidemiologie, Harvard Medical School; Școala de Sănătate Publică Harvard, Boston, Massachusetts

Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare

Hugh G. Calkins, MD

Profesor de medicină, director, Serviciul de aritmie cardiacă, director, Programul Johns Hopkins pentru displazia ventriculară dreaptă aritmogenă, Spitalul Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

Hipotensiune arterială și sincopă

Christopher P. Cannon, MD

Divizia de Medicină Cardiovasculară, Brigham and Women's Hospital; profesor de medicină la Harvard Medical School; Director executiv, Cardiometabolic Trials, Harvard Clinical Research Institute, Boston, Massachusetts

Abordarea pacientului cu durere toracică; Sindroame coronariene acute fără denivelări ST

John M. Canty, Jr., MD

Albert și Elizabeth Rekate Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Western New York Veterans Affairs Healthcare System, Universitatea din Buffalo, Buffalo, New York Fluxul sanguin coronarian și ischemia miocardică

John D. Carroll, MD

profesor de medicină, Universitatea din Colorado Denver, Denver, Colorado; Director de Cardiologie Intervențională și Co-Director Medical, Centrul Cardiac și Vascular, Spitalul Universității din Colorado, Aurora, Colorado

Terapii transcateter pentru bolile cardiace structurale la adulți

Augustin Castellanos, MD

Profesor emerit de medicină, Universitatea din Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Arestul cardiac și moartea subită cardiacă

Ming Hui Chen, MD, MSc

Spitalul de Copii din Boston și Institutul de Cancer Dana Farber, Director, Sanatate Cardiovasculara pentru Supraviețuitorii Cancerului; Profesor asistent de medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Complicațiile cardiovasculare ale agenților terapeutici pentru cancer

Leslie T. Cooper, Jr., MD

Director, Gonda Vascular Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota Miocardită

Mark A. Creager, MD

Director, Centrul Vascular, Brigham and Women's Hospital; Simon C. Fireman Scholar în
Medicină Cardiovasculară, Profesor de Medicină, Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts Peripheral Artery Diseases

Charles J. Davidson, MD

Şef, Cardiologie Clinică, Director Medical, Institutul Cardiovascular Bluhm, Spitalul
Northwestern Memorial; Profesor de medicină, Universitatea Northwestern Feinberg
School of Medicine, Chicago, Illinois

Cateterismul cardiac

Stephen Devries, MD

Director executiv, Institutul Gaples pentru Cardiologie Integrativă, Deerfield, Illinois;
Profesor asociat de Medicină, Divizia de Cardiologie, Universitatea Northwestern, Chicago,
Illinois Abordări integrative pentru managementul pacienților cu boli de inimă

Neal W. Dickert, MD, PhD

Profesor asistent. Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Școala de Medicină,
Departamentul de Epidemiologie, Școala de Sănătate Publică Rollins, Universitatea Emory,
Atlanta, Georgia

Etica în medicina cardiovasculară

Vasken Dilsizian, MD

profesor de medicină și radiologie, Universitatea din Maryland, Facultatea de Medicină; Șef,
Divizia de Medicină Nucleară, Universitatea din Maryland Medical Center, Baltimore,
Maryland Cardiologie Nucleară; Criterii de utilizare adecvate: Imagistica multimodală în
cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă

Dirk J. Duncker, MD, PhD

Profesor de Cardiologie Experimentală, Departamentul de Cardiologie, Centrul Medical al
Universității Erasmus, Rotterdam, Țările de Jos Fluxul sanguin coronarian și ischemia
miocardică

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

Viceprovost pentru Inițiative Globale, Diane VS Levy și Robert M. Levy Profesor universitar, Președinte, Departamentul de Etică Medicală și Politică de Sănătate, Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Etica în medicina cardiovasculară

Rodney H. Falk, MD

Director, Programul de amiloidoză cardiacă, Brigham and Women's Hospital; Profesor clinic asociat de medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Cardiomiopatiile dilatate, restrictive și infiltrative

James C. Fang, MD

Profesor de medicină, șef, divizia de medicină cardiovasculară, director executiv, linie de servicii cardiovasculare, Centrul de Științe ale Sănătății al Universității din Utah, Salt Lake City, Utah

Istoria și examenul fizic: o abordare bazată pe dovezi

G. Michael Felker, MD, MHS

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Cardiologie, Școala de Medicină a Universității Duke, Durham, Carolina de Nord Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

Stacy D. Fisher, MD

Director al femeilor și bolilor cardiace complexe, medicină, cardiologie și cardiologie pediatrică, Centrul de inimă cuprinzător al Universității din Maryland, Baltimore, Maryland Anomalii cardiovasculare la persoanele infectate cu HIV

Lee A. Fleisher, MD

Robert D. Dripps Profesor și președinte, Anestezie și îngrijiri critice, profesor de medicină, Perelman School of Medicine de la Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania Anestezie și chirurgie noncardiacă la pacienții cu boli cardiace

Thomas Force, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Școala de Medicină a Universității Vanderbilt, Nashville, Tennessee

Complicațiile cardiovasculare ale agenților terapeutici pentru cancer

William K. Freeman, MD

Profesor de Medicină, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Infecții cardiovasculare

J. Michael Gaziano, MD, MPH

Șef, Divizia de Îmbătrânire, Spitalul Brigham și Femei; Director științific, Centrul de Cercetare și Informare a Epidemiologiei Veteranilor din Massachusetts, Administrația Veteranilor Boston Healthcare System; Profesor de medicină la Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Povara globală a bolilor cardiovasculare

Thomas A. Gaziano, MD, MSc

Asistent profesor, Harvard Medical School; Divizia de Medicină Cardiovasculară, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Povara globală a bolilor cardiovasculare

Jacques Genest, MD

profesor de medicină, cardiologie, Universitatea McGill; Director științific, Centrul pentru Medicină Inovatoare, Centrul de Sănătate al Universității McGill, Montreal, Quebec, Canada

Tulburări ale lipoproteinelor și boli cardiovasculare

Robert E. Gerszten, MD

Director de cercetare clinică și translațională, Institutul Spitalului General din Massachusetts pentru îngrijirea inimii, vasculare și accident vascular cerebral; profesor de medicină la Harvard Medical School; Membru asociat senior, Broad Institute, Boston, Massachusetts

Biomarkeri, proteomică, metabolomică și medicină personalizată

Linda Gillam, MD, MPH

Președinte, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Centrul Medical Morristown, Sistemul de Sănătate Atlantic, Morristown, New Jersey Ecocardiografie

Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD

Director executiv, Centrul pentru Medicină Personalizată și de Precizie, Duke University Health Systems; Director, Medicină Genomică, Institutul pentru Științe și Politici ale Genomului, Profesor de Medicină, Patologie și Inginerie Biomedicală, Duke University School of Medicine, Durham, Carolina de Nord

Medicină Cardiovasculară Personalizată și de Precizie

Robert P. Giugliano, MD, SM

Medic, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Spitalul Brigham și Femei; Profesor asociat de Medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Sindroame coronariene acute fără denivelări ST

Ary L. Goldberger, MD

profesor de medicină la Harvard Medical School; Director, Institutul Margret și HA Rey pentru dinamică neliniară în medicină; Șef asociat, Medicină interdisciplinară și biotehnologie, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Electrocardiografie

Samuel Z. Goldhaber, MD

profesor de medicină la Harvard Medical School; Director, Grupul de Cercetare a Trombozei; Medic superior, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Spitalul Brigham și Femei, Boston, Massachusetts

Embolie pulmonară

Larry B. Goldstein, MD

profesor de neurologie și director, Duke Stroke Center, Universitatea Duke; Personalul neurolog, Centrul medical pentru afacerile veteranilor din Durham, Durham, Carolina de Nord

Prevenirea și gestionarea accidentului vascular cerebral ischemic

(fi

Sarah J. Goodlin, MD

Șef, Geriatrie, Centrul medical pentru afacerile veteranilor din Portland;

Profesor asociat, Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon, Portland, Oregon

Îngrijirea pacienților cu boală cardiacă în stadiu terminal

William J. Groh, MD, MPH

Profesor asociat de Medicină, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

Tulburări neurologice și boli cardiovasculare

Martha Gulati, MD, MS

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Cardiologie, Profesor asociat de Sănătate Publică Clinică, Divizia de Epidemiologie, Catedra Sarah Ross Soter, Sănătatea Cardiovasculară a

Femeii, Director de Secție, Cardiologie Preventivă și Sănătatea Cardiovasculară a Femeilor, Centrul Medical Wexner de la Universitatea de Stat din Ohio, Columbus, Ohio

Bolile cardiovasculare la femei

Roger J. Hajjar, MD

Director, Centrul de Cercetare Cardiovasculară, Școala de Medicină Icahn din Mount Sinai, New York, New York Regenerare cardiovasculară și terapie genetică

Joshua M. Hare, MD

Louis Lemberg Profesor de Medicină, Divizia Cardiovasculară, Director, Institutul Interdisciplinar de Celule Stem, Universitatea din Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Regenerare cardiovasculară și terapie genică

Dr. Gerd Hasenfuss

Profesor de Medicină, Catedra, Departamentul de Cardiologie și Pneumologie, Catedră, Centrul Inimii, Universitatea din Goettingen; Catedră, Centrul de Cercetare a Inimii, DZHK (Centrul German de Cercetări Cardiovasculare), Goettingen, Germania Fiziopatologia insuficienței cardiace

Ray E. Hershberger, MD

Profesor de Medicină, Director, Divizia de Genetică Umană, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Secția de insuficiență cardiacă și transplant cardiac, Centrul Medical Wexner de la Universitatea de Stat din Ohio, Columbus, Ohio

Cardiomiopatiile dilatate, restrictive și infiltrative

L. David Hillis, MD

Profesor și președinte, Medicină internă, Centrul de Științe ale Sănătății de la Universitatea din Texas, San Antonio, Texas

Cardiomiopatii chimice

William E. Hopkins, MD

profesor asociat de medicină, Universitatea din Vermont;

Medic cardiolog, Fletcher Allen Health Care, Burlington, Vermont

Boli pericardice

Marc Humbert, MD, PhD

Profesor de Medicină Respiratorie, Serviciul de Pneumologie, Hopital Bicetre; Asistență, Public Hopitaux de Paris, Universite Paris-Sud, Paris, Franța

Hipertensiune pulmonară

James L. Januzzi, Jr., MD

profesor de medicină la Harvard Medical School; Roman W.

De Sanctis Distinguished Clinical Scholar, Divizia de Cardiologie, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Evaluarea clinică a insuficienței cardiace

Mariell Jessup, MD

Şef asociat, Afaceri Clinice, Divizia de Cardiovasculare

Medicină, profesor de medicină, Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Managementul chirurgical al insuficienței cardiace

Sekar Kathiresan, MD

Membru asociat, Broad Institute, Cambridge, Massachusetts;

profesor asociat de medicină, Harvard Medical School;

Director, Cardiologie Preventivă, Spitalul General Massachusetts, Boston, Massachusetts

Principiile Geneticii Cardiovasculare

Scott Kinlay, dr

Director, Laboratorul de cateterizare cardiacă și Medicină vasculară, Sistemul de sănătate din Boston, West Roxbury, Massachusetts; Co-director, Diagnostic vascular si Interventional Clinic si Programul de Cercetare, Veterans Affairs Boston, Brigham and Women's Hospital; Profesor asociat în Medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Arteriografie coronariană și imagistică intracoronară; Tratamentul bolii vasculare obstructive noncoronariene

Irwin Klein, MD

Profesor de medicină, New York University School of Medicine, New York, New York

Tulburări endocrine și boli cardiovasculare

Kirk U. Knowlton, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Universitatea din California San Diego, La Jolla, California Miocardită

Harlan M. Krumholz, MD, SM

Harold H. Hines, Jr. Profesor de Medicină, Epidemiologie și Sănătate Publică, Secția de Medicină Cardiovasculară și Programul de Studii Clinici a Fundației Robert Wood Johnson, Departamentul de Medicină, Departamentul de Politică și Management în Sănătate, Școala de Sănătate Publică, Universitatea Yale; Centrul pentru Cercetare și Evaluare a Rezultatelor, Spitalul Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

Luarea deciziilor clinice în cardiologie

Raymond Y. Kwong, MD, MPH

profesor asociat de medicină, Harvard Medical School; Director al imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară

Richard A. Lange, MD, MBA

Președinte fondator și decan, Paul L. Foster School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center din El Paso, El Paso, Texas

Cardiomiopatii chimice

Thomas H. Lee, MD

Director medical, Press Ganey, Boston, Massachusetts

Ghid: Sarcina și boli de inimă

Daniel J. Lenihan, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Universitatea Vanderbilt, Nashville, Tennessee

Tumori care afectează sistemul cardiovascular

Martin M. LeWinter, MD

Profesor de medicină și fiziologie moleculară și biofizică, medic curant, cardiologie, Fletcher Allen Health Care, Burlington, Vermont

Boli pericardice

Peter Libby, MD

Mallinckrodt profesor de medicină, Harvard Medical School; Șef, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Spitalul Brigham și Femei, Boston, Massachusetts

Biomarkeri, proteomică, metabolomică și medicină personalizată; Biologia vasculară a aterosclerozei; Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare; Hipertensiune arterială sistemică: management; Tulburări ale lipoproteinelor și boli cardiovasculare; Boli ale arterelor periferice

Steven E. Lipshultz, MD

Catedra de Pediatrie a familiei Schotanus, profesor și

Președinte, Carmen și Ann Adams Departamentul de Pediatrie, Wayne State University School of Medicine; Președinte, Medicii Pediatri Universitari; Pediatru-șef, Spitalul de Copii din Michigan, Detroit, Michigan

Anomalii cardiovasculare la persoanele infectate cu HIV

William C. Little, MD

Lehan Profesor de cardiologie, Catedra, Departamentul de Medicină, Universitatea din Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi Insuficiență cardiacă cu o fracțiune de ejeecție conservată

Douglas L. Mann, MD

Catedra Lewin și profesor de medicină, biologie celulară și

Fiziologie, șef, Divizia de Cardiologie, Școala de Medicină a Universității Washington din St. Louis; Cardiolog-șef, Spitalul Barnes-Jewish, St. Louis, Missouri

Fiziopatologia insuficienței cardiace; Evaluarea clinică a insuficienței cardiace; Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă

Barry J. Maron, MD

Director, Centrul de cardiomiopatie hipertrofică, Minneapolis Heart Institute Foundation, Minneapolis, Minnesota; Profesor adjunct de Medicină, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; Profesor adjunct de Medicină, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Cardiomiopatie hipertrofică

Justin C. Mason, dr., FRCP

Profesor de reumatologie vasculară, Imperial College London,

Londra, Regatul Unit

Boli reumatice și sistemul cardiovascular

Frederick A. Masoudi, MD, MSPH

Profesor de medicină, Universitatea din Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado

Măsurarea și îmbunătățirea calității îngrijirii: relevanță pentru practica clinică cardiovasculară

Kenneth L. Mattox, MD

Profesor de serviciu distins, Colegiul de Medicină Baylor; Șef de personal și chirurgie, Spitalul General Ben Taub, Houston, Texas, boala cardiacă traumatică

Laura Mauri, MD, MSc

profesor asociat de medicină, Harvard Medical School; Director de Biometrie Clinică, Divizia de Medicină Cardiovasculară Divizia, Brigham and Women's Hospital; Director științific, Institutul de Cercetare Clinică Harvard, Boston, Massachusetts Intervenție coronariană percutanată

Bongani M. Mayosi, MBChB

Profesor de Medicină, Spitalul și Universitatea Groote Schuur, Cape Town, Africa de Sud

Febră reumatică

Peter A. McCullough, MD, MPH

Consultant cardiolog, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas

Interfața dintre bolile renale și bolile cardiovasculare

Darren K. McGuire, MD, MHSc

Profesor de medicină internă, medicină internă/cardiologie, Dallas Heart Ball Chair pentru cercetarea bolilor cardiace la femei, Universitatea din Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas Diabet și sistemul cardiovascular

Vallerie V. McLaughlin, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Director, Programul de Hipertensiune Pulmonară, Sistemul de Sănătate al Universității din Michigan, Ann Arbor, Michigan

Hipertensiune pulmonară

Jessica L. Mega, MD, MPH

Grupul de studiu TIMI, Brigham and Women's Hospital; Profesor asociat de Medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: management

John M. Miller, MD

profesor de medicină, Indiana University School of Medicine; Director, Servicii de electrofiziologie cardiacă, Universitatea de Sănătate din Indiana, Indianapolis, Indiana

Diagnosticul aritmiilor cardiace; Terapia pentru aritmii cardiace

David M. Mirvis, MD

Profesor, Departamentul de Sănătate Publică, Universitatea din Tennessee, Knoxville, Tennessee

Electrocardiografie

Fred Morady, MD

McKay profesor de boli cardiovasculare, profesor de medicină, sistemul de sănătate al Universității din Michigan, Ann Arbor, Michigan

Fibrilația atrială: caracteristici clinice, mecanisme și management

Anthony P. Morise, MD

Director, Stres Cardiovascular Laboratory, West Virginia University Heart Institute; Profesor de medicină, Școala de Medicină a Universității din Virginia de Vest, Morgantown, Virginia de Vest

Teste de efort

David A. Morrow, MD, MPH

Director, Unitatea de Terapie Intensivă Cardiacă Levine, Spitalul Brigham și Femei; Profesor asociat de Medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: patologie, fiziopatologie și caracteristici clinice; Infarct miocardic cu supradenivelare ST: management; Boala cardiacă ischemică stabilă

Dariush Mozaffarian, MD, PhD

Co-Director, Program în Epidemiologie Cardiovasculară, Profesor Asociat de Medicină și Epidemiologie, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Spitalul Brigham și Femei și Școala

Medicală Harvard; Departamentele de Epidemiologie și Nutriție, Școala de Sănătate Publică Harvard, Boston, Massachusetts

Nutriție și Boli Cardiovasculare și Metabolice

Kiran Musunuru, MD, PhD, MPH

Medic asociat, Divizia de Medicină Cardiovasculară Divizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; Profesor asistent, Departamentul de Celule Stem și Biologie Regenerativă, Universitatea Harvard; Profesor asistent de medicină, Harvard Medical School, Cambridge, Massachusetts

Principiile Geneticii Cardiovasculare

Robert J. Myerburg, MD

Profesor de Medicină și Fiziologie, Universitatea din Miami Miller

Facultatea de Medicină, Miami, Florida

Arestul cardiac și moartea subită cardiacă

Patrick T. O'Gara, MD

profesor de medicină la Harvard Medical School; Director, Cardiologie Clinică, Director Medical Executiv, Centrul Cardiovascular Shapiro, Spitalul Brigham și Femei, Boston, Massachusetts

Istoria și examenul fizic: o abordare bazată pe dovezi

Jeffrey E. Olgin, MD

Profesor și șef de cardiologie, Gallo-Chatterjee Distinguished Professor, University of California San Francisco, San Francisco, California

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

Iacopo Olivetto, MD

Centrul de Referire pentru Cardiomiopatii, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Careggi, Florența, Italia

Cardiomiopatie hipertrofică

Lionel H. Opie, MD, DPhil (Oxon), DSc

Profesor emerit și savant, Institutul Hatter Cardiovascular pentru Cercetare în Africa, Universitatea din Cape Town și Spitalul Groote Schuur, Cape Town, Africa de Sud

Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă

Catherine M. Otto, MD

Catedra dotată J. Ward Kennedy-Hamilton în cardiologie, profesor de medicină, director, Clinica valvelor cardiace, Universitatea din Washington, Școala de Medicină, Seattle, Washington

Boala cardiacă valvulară

Francis D. Pagani, MD, PhD

Otto Gago MD Profesor de chirurgie cardiacă, Universitatea din Michigan Spitalul și Sistemele de Sănătate, Ann Arbor, Michigan

Suport circulator mecanic

Ileana L. Pina, MD, MPH

profesor de medicină, epidemiologie și sănătatea populației, șef asociat pentru afaceri academice/cardiologie, Colegiul de Medicină Albert Einstein; Personal, Insuficiență cardiacă/Transplant, Centrul Medical Montefiore, Bronx, New York

Boli de inimă la populații variate

Jeffrey J. Popma, MD

Director, Servicii clinice de cardiologie intervențională, Beth Israel Deaconess Medical Center; Profesor de medicină la Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Arteriografia coronariană și imagistica intracoronariană

Dorairaj Prabhakaran, MD, DM (cardiologie), MSc, FRCP, FNASc

Director executiv, Centrul pentru Controlul Bolilor Cronice; Profesor, Epidemiologie a bolilor cronice, Fundația de Sănătate Publică din India; Director, Centrul de Excelență în Reducerea Riscului Cardiometabolic în Asia de Sud, New Delhi, India

Povara globală a bolilor cardiovasculare

Andrew N. Redington, MD

Șef Secție Cardiologie, Spitalul pentru Copii Bolnavi; Profesor de Pediatrie, Universitatea din Toronto, Toronto, Ontario, Canada Boli cardiace congenitale

Paul M Ridker, MD, MPH

Eugene Braunwald profesor de medicină, Harvard Medical School; Divizia de Medicină Preventivă, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Biomarkeri, proteomică, metabolomică și personalizate

Medicament; Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare

Dan M. Roden, MD

Profesor asistent de Medicină și Farmacologie, Prorector pentru Medicină Personalizată, Școala de Medicină a Universității Vanderbilt, Nashville, Tennessee

Terapie medicamentoasă și medicină personalizată

Michael Rubart, MD

Profesor asistent de Pediatrie, Departamentul de Pediatrie, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

John S. Rumsfeld, MD, PhD

Director National de Cardiologie, US Veterans Health Administration; Profesor de medicină, Universitatea din Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado

Măsurarea și îmbunătățirea calității îngrijirii: relevanță pentru practica clinică cardiovasculară

Marc S. Sabatine, MD, MPH

Președinte, Grupul de Studiu TIMI, medic, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Spitalul Brigham și Femei; Profesor asociat de medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts Abordarea pacientului cu durere toracică

Janice B. Schwartz, MD

profesor de medicină, profesor de bioinginerie și științe terapeutice, Universitatea din California, San Francisco; Om de știință în vizită, Casa evreiască, San Francisco, California

Bolile cardiovasculare la vârstnici

Benjamin M. Scirica, MD, MPH

profesor asistent de medicină, Harvard Medical School;

Investigator, Grupul de studiu TIMI, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Spitalul Brigham și Femei, Boston, Massachusetts

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: patologie, fiziopatologie și caracteristici clinice

Jeffrey F. Smallhorn, MBBS, FRCP, FRCP(C)

Profesor de Pediatrie, Universitatea din Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Boli cardiace congenitale

Scott D. Solomon, MD

profesor de medicină la Harvard Medical School; Director, Cardiologie noninvazivă, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Ecocardiografie

Virend K. Somers, MD, PhD

Profesor de Medicină și Consultant în Boli Cardiovasculare, Departamentul de Boli Cardiovasculare, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Apneea în somn și boli cardiovasculare; Manifestări cardiovasculare ale tulburărilor autonome

Rakesh M. Suri, MD, DPhil

Profesor de chirurgie, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Infecții cardiovasculare

Charles D. Swerdlow, MD

Electrofiziolog cardiac, Divizia de Cardiologie, Institutul Inimii Cedars-Sinai, Centrul Medical Cedars-Sinai; Profesor clinic de medicină, Universitatea din California Los Angeles, Los Angeles, California

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Allen J. Taylor, MD

Șef de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Spitalul Universitar MedStar Georgetown și Centrul Spitalului MedStar Washington; Profesor de Medicină, Universitatea Georgetown, Washington, DC Tomografie computerizată cardiacă

Anne L. Taylor, MD

John Lindenbaum profesor de medicină/cardiologie, prodecan pentru afaceri academice, Columbia University Medical Center, New York, New York

Boli de inimă la populații variate

John R. Teerlink, MD

profesor de medicină, Universitatea din California, San Francisco; Director, Insuficiență cardiacă și ecocardiografie clinică, Secția de cardiologie, Centrul medical pentru afaceri veterani din San Francisco, San Francisco, California

Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

David J. Tester, BS

Profesor asociat de Medicină, Tehnolog Superior de Cercetare II, Divizia de Boli Cardiovasculare, Departamentul de Medicină, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Genetica aritmiilor cardiace

Judith Therrien, MD

Profesor asociat, Departamentul de Medicină, Universitatea McGill, Montreal, Quebec, Canada

Boli cardiace congenitale

Paul D. Thompson, MD

Șef de Cardiologie, Spitalul Hartford, Hartford, Connecticut Reabilitare cardiacă completă bazată pe exerciții; Cardiologie exercițiului și sportului

Peter I. Tsai, MD

Profesor asistent de Chirurgie, Divizia de Chirurgie Cardiotoracică, Michael E. DeBakey Departamentul de Chirurgie, Baylor College of Medicine/Texas Heart Institute; Director medical, Departamentul de Chirurgie Cardiotoracică, Spitalul General Ben Taub, Houston, Texas, Boală cardiacă traumatică

James E. Udelson, MD

Șef, Divizia de Cardiologie, Centrul CardioVascular, Centrul Medical Tufts; Profesor de Medicină și Radiologie, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Cardiologie nucleară; Criterii de utilizare adecvate: Imagistica multimodală în cardiopatia ischemică stabilă și insuficiența cardiacă

Viola Vaccarino, MD, PhD

Wilton Looney Catedra de Cercetare Cardiovasculara, Profesor si Presedinte, Departamentul de Epidemiologie, Scoala de Sanatate Publica Rollins; Profesor, Departamentul de Medicină, Universitatea Emory, Atlanta, Georgia

Aspecte psihiatrice și comportamentale ale bolilor cardiovasculare

Ronald G. Victor, MD

Burns și Allen Profesor de Medicină, Director, Centrul de Excelență pentru Hipertensiune, Director Asociat, Institutul Inimii Cedars-Sinai, Centrul Medical Cedars-Sinai, Los Angeles, California Hipertensiune arterială sistemică: mecanisme și diagnostic; Sistemică

Hipertensiune arterială: management

Matthew J. Wall, Jr., MD

profesor de chirurgie, Baylor College of Medicine; Adjunct al șefului de chirurgie, Spitalul General Ben Taub, Houston, Texas

Boli cardiace traumatice

Paul J. Wang, MD

Profesor de medicină, director, Serviciul de aritmie, Universitatea Stanford, Stanford, California

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Carole A. Warnes, MD, FRCP

Profesor de medicină, consultant în boli cardiovasculare și medicină internă, cardiologie pediatrică, director al Clinicii de boli cardiace congenitale pentru adulți, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Sarcina și bolile de inimă

Gary D. Webb, MDCM

Director, Programul de inimă congenitală pentru adolescenți și adulți, Institutul de inimă al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio, boala cardiacă congenitală

John G. Webb, MD

McLeod profesor de intervenție a valvelor cardiace, Universitatea din Columbia Britanică; Director, Cardiologie Intervențională, Spitalul St. Paul, Vancouver, British Columbia, Canada

Terapii transcateter pentru bolile cardiace structurale la adulți

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C)

Profesor, Medicină și Biochimie, Universitatea McMaster; Catedra de cercetare din Canada în tromboză, director executiv, Institutul de cercetare în tromboză și ateroscleroză, Hamilton, Ontario, Canada

Hemostază, tromboză, fibrinoliză și boli cardiovasculare

Walter R. Wilson, MD

Profesor de Medicină, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Infecții cardiovasculare

Jackson T. Wright, MD, PhD

Profesor de Medicină și Director de Program, William T Dahms MD Unitatea de Cercetare Clinică, Clinical and Translational Science Collaborative, Case Western Reserve University; Director, Programul de hipertensiune clinică, Centrul medical de caz de spitale universitare, Cleveland, Ohio

Boli de inimă la populații variate

Syed Wamique Yusuf, MD, MRCPI

Profesor asociat de Medicină, Departamentul de Cardiologie, Universitatea din Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas Tumorile care afectează sistemul cardiovascular

Stephen D. Wiviott, MD

Investigator, TIMI Study Group, Cardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital; Profesor asociat, Medicină Cardiovasculară, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Ghid: Managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)

Justina Wu, MD, PhD

profesor asistent de medicină, Harvard Medical School; Director asociat, Cardiologie noninvazivă, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Ecocardiografie

Michael R. Zile, MD

Charles Ezra Daniel profesor de medicină, divizia de cardiologie, Universitatea de Medicină din Carolina de Sud; Șef, Divizia de Cardiologie, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Ralph H. Johnson, Charleston, Carolina de Sud

Insuficiență cardiacă cu o fracțiune de ejeție conservată

Douglas P. Zipes, MD

Profesor distins, profesor emerit de medicină, farmacologie și toxicologie, director emerit, divizia de cardiologie și Institutul Krannert de cardiologie, Școala de Medicină a Universității din Indiana, Indianapolis, Indiana

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice; Diagnosticul aritmiilor cardiace; Terapie pentru aritmii cardiace; Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile; Aritmii specifice: diagnostic și tratament; Fibrilația atrială: caracteristici clinice, mecanisme și management; Hipotensiune arterială și sincopă; Boli cardiovasculare la vârstnici; Tulburări neurologice și boli cardiovasculare

Editorii sunt încântați să prezinte cea de-a zecea ediție a Braunwald's Heart Disease ca cea mai recentă actualizare a unei platforme de învățare unice care își propune să ofere practicienilor, medicilor în curs de formare și studenților de la toate nivelurile instrumentele esențiale pentru a ține pasul cu bazele științifice în schimbare rapidă și cu progresele clinice în medicina cardiovasculară. Heart Disease a fost dezvoltat ca un „manual viu” care va oferi cititorilor cele mai recente actualizări în domeniu în timp real. În acest scop, versiunea tipărită a celei de-a zecea ediții, care a fost revizuită pe larg, este completată de o nouă versiune online care nu este doar spectaculoasă din punct de vedere vizual, ci și conține conținut audio, video și scris suplimentar care nu este disponibil în manual. Pictogramele sunt plasate strategic în marginile textului versiunii tipărite pentru a ghida cititorii către materialele online corespunzătoare. În conformitate cu ritmul rapid al progreselor în domeniul medicinei cardiovasculare, versiunea online a Bolilor de inimă este actualizată frecvent cu rezultatele studiilor clinice de ultimă oră, recenzii ale unor noi publicații importante de cercetare și actualizări ale practicii clinice realizate de lideri în domeniu. Aceste suplimente online sunt selectate și editate cu măiestrie de Dr. Eugene Braunwald.

În pregătirea prefaței pentru cea de-a zecea ediție, am considerat că este potrivit să reflectăm asupra principiilor directoare prevestitoare care au fost articulate de Dr. Braunwald, în Prefața sa la prima ediție a Bolilor de inimă (1980).

„O încercare de a rezuma înțelegerea noastră actuală a bolilor de inimă într-un manual cuprinzător pentru studentul serios la acest subiect este o întreprindere formidabilă. Un singur text – chiar și unul lung – nu poate acoperi în mod adecvat fiecare aspect al unui subiect la fel de extins precum bolile de inimă. Încă de la începutul acestui secol, cardiologia clinică a avut o bază deosebit de puternică în științele de bază ale fiziologiei și farmacologiei. Mai recent, disciplinele de biologie moleculară, genetică, biologie a dezvoltării, biofizică, biochimie, patologie experimentală și bioinginerie au început, de asemenea, să ofere informații de importanță critică despre funcția cardiacă și funcționarea defectuoasă. Deși s-a decis că Bolile de Inimă urma să fie în primul rând un tratat clinic și nu un manual de științe cardiovasculare fundamentale, s-a depus un efort pentru a explica, în detaliu, baza științifică a bolilor cardiovasculare. Pentru a atinge acest obiectiv, științele fundamentale pentru bolile de inimă sunt prezentate în cele mai multe cazuri în capitolele care descriu diferitele stări de boală și tratamentul acestora, mai degrabă decât în capitole separate. Deși este recunoscut faptul că chirurgia cardiovasculară a avut un impact enorm asupra managementului pacienților cu boli de inimă, accentul major în această carte este pus pe rațiunea și indicațiile operațiilor cardiace, mai degrabă decât pe tehnicile operatorii în sine.”

Cea de-a zecea ediție a Bolilor de inimă a lui Braunwald respectă îndeaproape tradițiile stabilite de prima și de fiecare ediție ulterioară a Bolilor de inimă, acoperind întregul spectru al medicinei cardiovasculare, evidențiind cele mai recente progrese în știința de bază, translațională și clinică, cu accent pe transmiterea succidentă a modului în care aceste informații informează atât tratamentul, prevenirea, cât și tratamentul bolilor cardiovasculare. Douăzeci și șapte din cele 89 de capitole din această ediție sunt noi, inclusiv trei capitole care acoperă subiecte care nu au fost abordate în edițiile anterioare. Includem 53 de autori noi, toți fiind foarte realizați și recunoscuți în disciplinele lor respective. Toate capitolele reportate de la a noua ediție au fost complet actualizate și revizuite pe larg. A zecea ediție include aproape 2600 de figuri, majoritatea fiind colorate, precum și 600 de tabele. În plus, conținutul online a fost îmbunătățit cu 240 de videoclipuri. Ca și în edițiile anterioare, cea de-a zecea ediție conține 21 de ghiduri de practică actualizate, șapte ghiduri complet noi, care nu sunt în ediția a noua și șase criterii de utilizare adecvate, dintre care două sunt complet noi.

O contabilitate detaliată a tuturor modificărilor din noua ediție nu este fezabilă în limitele înguste ale acestei Prefațe. Cu toate acestea, editorii ar dori să evidențieze câteva dintre schimbările interesante din cea de-a zecea ediție, începând cu o secțiune complet nouă despre genetică și medicină personalizată (Partea a II-a), care include un capitol care oferă o privire de ansamblu asupra medicinei cardiovasculare personalizate, urmată de capitole despre principiile geneticii cardiovasculare și terapiei medicamentoase. Un nou capitol despre biomarkeri oferă fundal și îndrumări cu privire la utilizarea, dezvoltarea și validarea acestora ca instrumente utile din punct de vedere clinic. Secțiunea privind evaluarea pacientului (Partea a III-a) are capitole complet noi despre ecocardiografie și teste de efort. Având în vedere progresele rapide în domeniul insuficienței cardiace, Partea a IV-a a fost revizuită substanțial, cu noi capitole și ghiduri privind evaluarea clinică a insuficienței cardiace, inclusiv cele mai recente recomandări privind biomarkeri, diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute și insuficienței cardiace cu o fracțiune de ejeție conservată, precum și zona emergentă a regenerării cardiovasculare și terapiei genice. Partea a V-a, despre aritmii, moarte subită și sincopă a fost actualizată și revizuită cu capitole care trece în revistă progresele remarcabile ale acestei discipline. Secțiunea privind cardiologia preventivă (Partea a VI-a) conține un nou capitol omnibus despre factorii de risc și prevenirea bolilor cardiovasculare și un nou capitol despre reabilitarea cardiacă completă și tratamentul hipertensiunii arteriale. Partea a VII-a se concentrează asupra bolilor cardiovasculare aterosclerotice și include noi linii directe pentru intervenția percutanată și boala cardiacă ischemică stabilă. Există noi capitole despre calitatea îngrijirii, bolile cardiovasculare la femei, cardiologia exercițiului și sportului, medicină integrată, etică, cardiooncologie, management perioperator în chirurgia noncardică și cardiacă, infecții cardiovasculare și hipertensiune pulmonară (inclusiv noi ghiduri internaționale). Există, de asemenea, capitole revizuite importante privind intervențiile pentru bolile cardiace structurale și bolile cardiace valvulare, inclusiv noi linii directe pentru acest domeniu important. Ca recunoaștere a importanței geneticii și a rolului emergent al medicinei personalizate, discuțiile despre baza genetică a bolilor specifice sunt acum încorporate în capitolele relevante, mai degrabă decât în capitole separate.

După cum s-a menționat la început, Braunwald's Heart Disease este piesa centrală a unei platforme de învățare mult mai largi, care include o familie în creștere de texte însoțitoare Braunwald's Heart Disease, care continuă să se extindă și să ofere conținut expert detaliat pentru subspecialist într-o gamă largă de afecțiuni cardiovasculare. Acestea includ: Clinical Lipidology, editat de Christie Ballantyne; Aritmologie clinică și electrofiziologie, scrisă de Ziad Issa, John Miller și Douglas Zipes; Diabetul în bolile cardiovasculare, de Darren McGuire și Nikolaus Marx; Heart Failure, editat de Douglas L. Mann și Michael Felker; Valvular Heart Disease, de Catherine Otto și Robert Bonow; Sindroame coronariene acute, de Pierre Theroux; Cardiologie preventivă, de Roger Blumenthal, JoAnne Foody și Nathan Wong; Suport mecanic circulator, de Robert Kormos și Leslie Miller; Hipertensiune arterială, de Henry Black și William Elliott; Cardiovascular Therapeutics, de Elliott Antman și Marc Sabatine; și Vascular Medicine, de Mark Creager, Joshua Beckman și Joseph Loscalzo. Texte suplimentare vor fi disponibile în curând, inclusiv Intervenții cardiovasculare de Deepak Bhatt. Fiecare dintre textele însoțitoare, precum și Bolile de inimă, sunt completate de o versiune online actualizată. La fel ca la edițiile anterioare

of Heart Disease, Dr. Leonard S. Lillys Braunwald's Heart Disease Review and Assessment este disponibil. Există, de asemenea, atlase recente privind imagistica cardiovasculară, cum ar fi Rezonanța Magnetică Cardiovasculară de Christopher Kramer și Gregory Hundley, Tomografia computerizată cardiovasculară de Allen Taylor și Cardiologia nucleară de Ami Iskandrian și Ernest Garcia. Cititorii de Boli cardiace pot apela la însoțitori ca o sursă convenabilă de informații care urmează aceleași principii directe ca și textul părinte.

Măsura în care cea de-a zecea ediție a Braunwald's Heart Disease se dovedește utilă celor care încearcă să-și lărgesc baza de cunoștințe într-un efort de a îmbunătăți rezultatele pentru pacienții afectați de boli cardiovasculare este o reflectare directă a numeroșilor indivizi talentați și dedicați implicați în pregătirea acestei ediții. Fără îndoială, această carte nu ar fi putut deveni o realitate dacă nu ar fi fost pentru expertiza, erudiția și angajamentul neclintit de a menține standardele de excelență stabilite de Dr. Braunwald cu prima ediție.

Douglas L. Mann Douglas P. Zipes Peter Libby Robert O. Bonow

Boala cardiovasculară este cel mai mare flagel care afectează națiunile industrializate. Ca și în cazul flagelurilor anterioare – ciuma bubonică, febra galbenă și variola – boala cardiovasculară nu numai că lovește o parte semnificativă a populației fără avertisment, dar provoacă și suferință prelungită și dizabilități într-un număr și mai mare. Numai în Statele Unite, în ciuda scăderilor încurajatoare recente, bolile cardiovasculare sunt încă responsabile pentru aproape 1 milion de decese în fiecare an și mai mult de jumătate din toate decesele; aproape 5 milioane de persoane afectate de boli cardiovasculare sunt spitalizate în fiecare an. Costul acestor boli în ceea ce privește suferința umană și resursele

materiale este aproape incalculabil. Din fericire, cercetările care se concentrează pe cauzele, diagnosticul, tratamentul și prevenirea bolilor de inimă avansează rapid.

Pentru a oferi un text cuprinzător și autorizat într-un domeniu care a devenit la fel de larg și profund ca medicina cardiovasculară, am ales să apelez la ajutorul unui număr de colegi capabili. Totuși, am sperat că implicarea mea personală în scrierea a aproximativ jumătate a cărții va face posibilă reducerea la minimum a fragmentării, lacunelor, inconsecvențele, dificultățile organizaționale și tonul impersonal care afectează uneori textele cu mai multe autori.

Încă de la începutul secolului al XX-lea, cardiologia clinică a avut o bază deosebit de puternică în științele de bază ale fiziologiei și farmacologiei. Mai recent, disciplinele de biologie moleculară, genetică, biologie a dezvoltării, biofizică, biochimie, patologie experimentală și bioinginerie au început, de asemenea, să ofere informații de importanță critică despre funcția cardiacă și funcționarea defectuoasă. Deși Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine este în primul rând un tratat clinic și nu un manual de științe cardiovasculare fundamentale, s-a depus un efort pentru a explica, în detaliu, bazele științifice ale bolilor cardiovasculare.

Eugene Braunwald 1980

Conținut video

11

Istoria și examenul fizic:

O abordare bazată pe dovezi 95

11-1

11-2

11-3

Unda V

semn Kussmaul Galop diastolic precordial

16

Cardiologie nucleară 271

16-1 Imagistica FDG PET

Imagistica PET cu 16-2 Rubidium

34

17

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară 320

17-1 Imagistica Cine CMR a complicațiilor infarctului miocardic (IM).

17-2 Imagistica simultană de înaltă rezoluție a infarctului miocardic și a stenozei coronariene la un bărbat de 48 de ani cu boală coronariană cu trei vase

17-3

17-4

17-5

35

18

19

33

Imagistica CMR a ischemiei și extinderii infarctului Cuantificarea conținutului de fier
miocardic Ruptura miocardică după miocardie inferioară acută

infarct la un bărbat de 56 de ani care a prezentat fibrilație ventriculară

17-6

17-7

17-8

Stenoză arterială descendentă anterioară stângă severă

Anomalia valvei mitrale în cardiomiopatia hipertrofică

Disfuncție microvasculară la un pacient cu

cardiomiopatie hipertrofică

17-9

17-10

17-11

Tahicardie ventriculară și sincopă Cardiomiopatie Takotsubo

Pericardită cronică constrictivă cu pericardică

aderenta post radiatie

17-12

17-13

17-14

Linii de flux vectoriale în aorta normală

Modele de curgere anormale

Imagistica cinematografică a unui pacient cu o masă mare atașată

la valva mitrală înainte și după injectarea substanței de contrast

Tomografia computerizată cardiacă 341

18-1 Ventriculograma CT normală

18-2 Ventriculograma la un pacient cu prolaps de valvă mitrală și calcifiere inelară mitrală

18-3 Ventriculograma la un pacient cu insuficiență aortică și mitrală combinată

Cateterismul cardiac 364

19-1 Cateterismul inimii drepte

19-2 Cateterizarea arterei radiale

Geneza aritmiilor cardiace:

Considerații electrofiziologice 629

33-1 Simularea conducerii anterograde prin AVN

33-2 Imagistica confocală bidimensională a evenimentelor de calciu subsarcolemal

38

55

56

57

33-3 Simularea reintrării rapid-lent folosind un model electroanatomic

33-4 Simularea reintrării electrice într-un model tridimensional al zonei de frontieră a infarctului

33-5 Activarea atrială stângă posterioară în timpul fibrilației atriale

6 Activitatea undelor spiralate

Diagnosticul aritmiilor cardiace 662

1 Tahicardie atrială focală

2 Tahicardie atrială macroreentrantă după ablația prin fibrilație atrială

Terapia pentru aritmii cardiace 685

1 Tahicardie atrială stângă macroreentrantă după izolarea venei pulmonare

35-2 Tahicardie atrială stângă macroreentrantă după izolarea venei pulmonare la același pacient ca în Video 35-1

Fibrilația atrială: caracteristici clinice, mecanisme și management 798

38-1 Izolarea venelor pulmonare folosind integrarea imaginilor

Intervenție coronariană percutanată 1245

55-1 Contrast injectat în pericard

2 Aer injectat în artera coronară dreaptă

Terapii transcater pentru bolile cardiace structurale la adulți 1269

1 Închiderea apendicelui atrial stâng

56-2 Închiderea scurgerii paravalvulare aortice

56-3 Închiderea scurgerii paravalvulare

56-4 Implantarea valvei expansibile cu balon aortic transcater

56-5 Implantarea percutanată a valvei aortice folosind o teacă 14F

56-6 Implantarea CoreValve aortică transcater

56-7 Valvuloplastie mitrală

56-8 Implantarea valvei percutanate pulmonare

56-9 Imagini fluoroscopice ale implantării valvei în valva mitrală eșuată

56-10 Implantarea valvei extensibile cu balon în valva mitrală eșuată

11 Implantarea valvei extensibile cu balon în toate cele patru valve eșuate

Bolile aortei 1277

1 Ecocardiograma unui pacient cu sindrom Marfan care demonstrează dilatarea rădăcinii aortice și prolapsul valvei mitrale

57-2 Ecocardiogramă parasternală cu vedere pe axa scurtă care demonstrează dilatarea sinusurilor Valsalva la un pacient tânăr cu sindrom Marfan

57-3 Ecocardiograma care demonstrează o rădăcină aortică și aortă ascendentă marcat dilatată

57-4 Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează o rădăcină aortică dilatată și aortă ascendentă și disecție acută de aortă de tip A

57-5 Doppler color-flow al aceluiași pacient în Video 57-3 cu disecție acută de aortă de tip A, care demonstrează insuficiență aortică severă din cauza malcoaptării valvei aortice și prolaps de lambou intimal care interferează cu funcția valvei aortice

57-6 Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează disecția aortei ascendente

57-7 Ecocardiograma transesofagiană cu flux de imagini care demonstrează disecția acută a aortei ascendente cu prolapsul lamboului de disecție în tractul de ieșire al ventriculului stâng, ducând la insuficiență aortică severă

57-8 Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează disecția acută de aortă de tip A cu lambou intimal mobil imediat distal de valva aortică 57-9 Ecocardiograma transesofagiană a unei femei cu sindrom Marfan și disecție acută de aortă de tip A care apare în săptămâna 28 de sarcină

57-10 Ecocardiogramă transtoracică parasternal pe axa lungă a unei disecții aortice de tip A.

57-11 Ecocardiograma transtoracică de disecție acută de aortă de tip A în cadrul unui anevrism de aortă ascendentă dilatat marcat

57-12 Ecocardiograma transtoracică, vedere subcostală, la un pacient cu durere toracică care demonstrează o disecție acută de aortă 57-13 Ecocardiograma transtoracică care demonstrează hemopericard la un pacient cu hipotensiune arterială inexplicabilă

57-14 Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează o ruptură intimală în lamboul de disecție la un pacient cu disecție acută de aortă descendentă

57-15 Angiografia coronariană a unui pacient cu durere toracică acută și depresiuni ale segmentului ST

57-16 Injecția coronariană principală stângă a aceluiași pacient cu disecție acută de aortă de tip A prezentată în Video 57-14

57-17 Aortograma pacientului prezentată în Videoclipurile 57-14 și 57-15 care demonstrează disecția acută de tip A

57-18 Ecocardiograma transesofagiană a unui hematom intramural al aortei

60-1 Angiografie diagnostic

60-2 Artera femurală superficială distală

60-3 Avansarea firului prin artera femurală superficială

60-4 Angioplastie transluminală percutanată a arterei femurale superficiale

60-5 Angiografie după angioplastie transluminală percutanată

60-6 Angiografie după introducerea primei stent

60-7 Angiografia leziunii mai proximale

60-8 Angiografie după introducerea celui de-al doilea stent

60-9 Angiografie post-dilatare stent

60-10 Angiografie post-stent

62 Boli cardiace congenitale 1391

62-1 Originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară

62-2 Originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară

62-3 Arteră coronară stângă anormală care provine din artera pulmonară dreaptă

62-4 Sindromul scimitar

62-5 Sindromul Scimitar

62-6 Valva mitrală parașută

62-7 Atrezie tricuspidiană și dextrocardie

62-8 Inimă normală

62-9 Discordanta atrioventriculară

62-10 Atrioventriculare și ventriculoarterial

discordanță

62-11 Ventriculul stâng de intrare dublă

62-12 Ventriculul stâng de intrare dublă

62-13 Ventriculul stâng cu dublă intrare

62-14 Ventriculul stâng de intrare dublă

62-15 Ventriculul stâng de intrare dublă

62-16 Ventriculul stâng cu dublă intrare

62-17 Ventricle drept cu dublă intrare

62-18 Ventricle dublu cu atriu comun și valvă atrioventriculară comună

62-19 Ventricle stâng posterior hipoplazic

62-20 Ventricle superior-inferior și inimă încrucișată

62-21 Inversie ventriculară cu o valvă atrioventriculară comună și un defect de ostium prima

62-22 Atrezie tricuspidiană

62-23 Atrezie tricuspidiană

62-24 Ventricul drept hipoplazic

62-25 Sindromul hipoplazic al inimii stângi

62-26 Valva atrioventriculară comună reparată

62-27 Valva atrioventriculară comună reparată

62-28 Ecocardiografia tridimensională a unei valve tricuspide, cu o valvă mitrală hipoplazică

62-29 Defect de sinus coronarian

62-30 Defect de sinus coronarian

62-31 Defect sinus venos

62-32 Defect sinus venos

62-33 Închiderea Amplatzer a defectului septal atrial secundum

62-34 Cauza și tratamentul sindromului platypnee/ortodeoxie

62-35 Ecocardiografia tridimensională a foliolei mitrale despicate

62-36 Defect atrial Primum

62-37 Defect atrial Primum

62-38 Valva atrioventriculară stângă regurgitantă într-un defect atrial primum

62-39 Defect septal atrioventricular dezechilibrat

62-40 Defect septal atrioventricular dezechilibrat

62-41 Defect septal atrioventricular dezechilibrat

62-42 Defect septal ventricular subarterial dublu comis

62-43 Defect septal ventricular subarterial dublu comis

62-44 Defect septal ventricular subarterial dublu comis

- 62-45 Defect septal ventricular mare de intrare perimembranoasă**
- 62-46 Defect septal ventricular mare de intrare perimembranoasă**
- 62-47 Defect septal ventricular perimembranos cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subaortică**
- 62-48 Defect septal ventricular perimembranos cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subaortică**
- 62-49 Defect septal ventricular perimembranos cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subartială**
- 62-50 Defect septal ventricular perimembranos cu fascicule musculare ventriculare drepte**
- 62-51 Defect septal ventricular perimembranos cu fascicule musculare ventriculare drepte**
- 62-52 Conductă de homogrefă stenotică cu terapie cu stent**
- 62-53 Dilatarea cu balon asistată de radiofrecvență a valvei pulmonare atretice**
- 62-54 Conductă de homogrefă calcificată cu potențială compresie coronariană**
- 62-55 Plasarea valvei Melody într-un conduct de homogrefă stenotică**
- 62-56 Managementul cateter al unei circulații Fontan tulburate**
- 62-57 Managementul intervențional și trombolitic al trombozei la un pacient Fontan**
- 62-58 Managementul cateter al unei artere pulmonare stângi stenotice la un pacient Fontan**
- 62-59 Managementul stent al unei conexiuni Fontan îndoite**
- 62-60 Senning defletoare atriale**
- 62-61 Senning defletoare atriale**
- 62-62 Comutator atrial și deflector venos sistemic superior**
- 62-63 Procedura Paliative Senning**
- 62-64 Coaptarea sistemică a valvei tricuspide după Senning**
- procedură
- 62-65 Defectul septului ventricular atrial reparat și tractul de ieșire al ventricularului stâng îngustat**

- 62-66 Defect septal ventricular atrial reparat și insuficiență aortică asociată**
- 62-67 Repararea Rastelli a insuficienței valvei tricuspidiene prezintă regurgitare tricuspidiană moderată**
- 62-68 Insuficiență tricuspidiană sistemică moderată după procedura Senning**
- 62-69 Regurgitare tricuspidiană sistemică după procedura Senning**
- 62-70 Ecocardiografia tridimensională a unei valve tricuspide sistemice după procedura Senning**
- 62-71 Terapia intervențională a stenozei și scurgerii deflectorului de muștar**
- 62-72 Coaptare slabă a foliolei tricuspide**
- 62-73 Ecocardiografia tridimensională a insuficienței tricuspidiene**
- 62-74 Ecocardiografia transesofagiană a insuficienței tricuspidiene**
- 62-75 Valva tricuspida sistemică anormală în transpunerea corectată congenital a arterelor mari**
- 62-76 Valva tricuspida anormală în transpunerea corectată congenital a arterelor mari**
- 62-77 Ecocardiografia tridimensională a valvei tricuspide anormale în transpunerea corectată congenital a arterelor mari**
- 62-78 Ecocardiografia tridimensională a valvei tricuspide anormale în transpunerea corectată congenital a arterelor mari**
- 62-79 Ecocardiografia tridimensională a insuficienței tricuspidiene în transpunerea corectată congenital a arterelor mari**
- 62-80 Regurgitare tricuspidiană severă în transpunerea corectată congenital a arterelor mari**
- 62-81 anomalie Ebstein**
- 62-82 anomalie Ebstein**
- 62-83 Ecocardiografia tridimensională a valvei tricuspide Ebstein**
- 62-84 Managementul stent al arcului aortic hipoplazic**
- 62-85 Managementul stent al coarctației aortei adulte**
- 62-86 Managementul stent al reparației complexe a coarctației**

- 62-87 Managementul stent al coarctației aortice**
- 62-88 Dilatarea cu balon a stenozei aortice neonatale critice**
- 62-89 Stenoză subaortică fibromusculară**
- 62-90 Stenoza subaortică de tunel**
- 62-91 Ecocardiografia tridimensională a stenozei subaortice fibromusculare**
- 62-92 Ecocardiografia transesofagiană a stenozei mitrale congenitale**
- 62-93 Ecocardiografia transesofagiană a stenozei mitrale congenitale și a stenozei subaortice fibromusculare**
- 62-94 Despicătura foliolă anterioară**
- 62-95 Despicătura foliolă anterioară**
- 62-96 Ecocardiografia tridimensională a despicăturii mitrale izolate**
- 62-97 Defect de sept ventricular de intrare musculară**
- 62-98 Valva mitrala cu orificiu dublu**
- 62-99 Ecocardiografie tridimensională valvă mitrală cu orificiu dublu**
- 62-100 Stenoză pulmonară valvulară**
- 62-101 Stenoză pulmonară valvulară**
- 62-102 Managementul cateter al atreziei pulmonare neonatale cu sept ventricular intact**
- 62-103 Stenoza valvulară pulmonară displazică**
- 62-104 Cor triatriatum**
- 62-105 Cor triatriatum**
- 62-106 Cor triatriatum**
- 62-107 Drenaj venos pulmonar anormal la un bărbat în vârstă**
- 62-108 Managementul cateter al unei fistule mari de arteră circumflexă către ventriculul stâng**

- 63-2 Dilatație ventriculară stângă și sfericitate crescută cu insuficiență aortică severă cronică**

63-3 Regurgitare aortică ușoară

63-4 Măsurătorile venei contracte 63-5 Constatări imagistice în insuficiența aortică severă

63-6 Regurgitare aortică severă

63-7 Ecocardiografia transesofagiană a unei valve aortice bicuspidice stenotice

63-8 Valva aortică bicuspidiană

63-9 Stenoză mitrală reumatică ușoară

63-10 Planimetria zonei valvei mitrale

63-11 Jet de stenoză mitrală pe Doppler color-flow

imagistica

63-12 Ecocardiografia transesofagiană tridimensională a stenozei mitrale

63-13 Contrast atrial stâng spontan

63-14 Comisurotomie mitrală cu balon ghidată de ecocardiografie transesofagiană

63-15 Morfologia valvei mitrale

63-16 Insuficiență mitrală normală

63-17 Flail valvă mitrală

63-18 Regurgitare mitrală dirijată anterior pe ecocardiografie transesofagiană

63-19 Regurgitare mitrală dirijată posterior pe ecocardiografie transesofagiană

63-20 Jeturi multiple de regurgitare mitrală pe ecocardiografie transesofagiană

63-21 Imagine tridimensională a unei valve mitrale

63-22 Insuficiență mitrală secundară

63-23 Imagistica proximală a suprafeței izovelocității (PISA).

63-24 Prolaps de valvă mitrală

63-25 Prolaps sistolic tardiv al valvei mitrale

63-26 Regurgitare tricuspidiană severă

63-27 Urme de insuficiență valvulară pulmonară

Anomalii cardiovasculare în

Persoane infectate cu HIV 1624

1 Anomalii cardiovasculare la persoanele infectate cu HIV

Boli pericardice 1636

1 Cine bucle ale unei ecocardiograme bidimensionale de la un pacient cu tamponada cardiacă

71-2 Imagini RM Cine la un pacient cu revărsat pericardic și hipertensiune pulmonară subiacentă

71-3 Imagini RM Cine la un pacient cu revărsat atât pericardic, cât și pleural

71-4 Imagini RM Cine care ilustrează „săritul” septal la un pacient cu pericardită constrictivă

71-5 Cine Imagini RM ale unui pacient cu pericardită constrictivă înainte de pericardiectomie

71-6 Imagini RM Cine ale unui pacient cu pericardită constrictivă după pericardiectomie care ilustrează ameliorarea interacțiunii ventriculare exagerate

Căutați aceste alte titluri în familia Braunwald's Heart Disease

Companionii lui Braunwald pentru bolile de inimă

Pierre Theroux

Sindroame coronariene acute

Elliott M. Antman și Marc S. Sabatine

Terapeutică cardiovasculară

Ziad Issa, John M. Miller și Douglas P. Zipes

Aritmologie clinică și electrofiziologie

Christie M. Ballantyne

Lipidologie clinică

Darren K. McGuire și Nikolaus Marx

Diabetul în bolile cardiovasculare

Douglas L. Mann și G. Michael Felker

Insuficiență cardiacă

Henry R. Black și William J. Elliott

Hipertensiune arterială

Robert L. Kormos și Leslie W. Miller

Suport circulator mecanic

Roger S. Blumenthal, JoAnne M. Foody și Nathan D. Wong

Cardiologie preventivă

Catherine M. Otto și Robert O. Bonow

Boala cardiacă valvulară

Mark A. Creager, Joshua A. Beckman și Joseph Loscalzo

Medicina Vasculara

Revizuirea și evaluarea bolilor de inimă a lui Braunwald

Leonard S. Lilly

Revizuirea și evaluarea bolilor de inimă a lui Braunwald

Companionii de imagistică a bolilor cardiace a lui Braunwald

Allen J. Taylor

Atlas de tomografie computerizată cardiovasculară

Christopher M. Kramer și W. Gregory Hundley

Atlas de rezonanță magnetică cardiovasculară

Ami E. Iskandrian și Ernest V. Garcia

Atlas de cardiologie nucleară

În curând!

Deepak L. Bhatt

Intervenții cardiovasculare

David A. Morrow

Infarctul miocardic

partea I

Fundamentele bolilor cardiovasculare

1

SCHIMBAREA POVĂ A CARDIOVASCULARĂ

BOALA, 1

TRANZIȚIA EPIDEMIOLOGICĂ ÎN

CAUZE PREDOMINANTE ALE DECES, 1

Secvența etapelor, 1

Există o a cincea fază: vârsta inactivității și a obezității?, 3

Diferite modele de tranziție epidemiologică, 3

VARIAȚII ACTUALE ÎN POVARĂ GLOBALĂ A BOLII CARDIOVASCULARE, 4

Țări cu venituri mari, 5

Asia de Est și Pacific, 6

Europa Centrală și de Est și Centrală

Asia, 7

America Latină și Caraibe, 8

Africa de Nord și Orientul Mijlociu, 8

Asia de Sud, 8

Africa Subsahariană, 9

FACTORI DE RISC, 9

Tutun, 9

Hipertensiune arterială, 11

Lipide, 11

Diabet, 12

Obezitate, 13

Dieta, 14

Inactivitate fizică, 15

Alți factori potențiali contributivi, 16

POVARĂ ECONOMICĂ, 16

SOLUȚII COST-EFICIENTE, 17

Boli cardiovasculare stabilite

Management, 17

Evaluarea riscurilor, 18

Politici și intervenții comunitare, 18

REZUMAT ȘI CONCLUZII, 19

REFERINȚE, 19

În ultimul deceniu, bolile cardiovasculare (CVD) au devenit cea mai importantă cauză de deces la nivel mondial. În 2010, BCV a cauzat aproximativ 16 milioane de decese și a dus la pierderea a 293 de milioane de ani de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY)¹ – reprezentând aproximativ 30% din toate decesele și 11% din toate DALY pierdute în acel an. La fel ca multe țări cu venituri mari (HIC) în cursul secolului trecut, acum țările cu venituri mici și medii (LMIC) înregistrează o creștere alarmantă și accelerată a ratelor CVD.

Acest capitol descrie caracteristicile tranziției epidemiologice care stau la baza acestei schimbări a morbidității și mortalității prin BCV și evaluează tranziția în diferite regiuni ale lumii. De asemenea, este prezentat un studiu al poverii actuale a factorilor de risc și a comportamentelor asociate cu BCV și a variațiilor și tendințelor regionale ale acestora, urmată de o revizuire a impactului economic al BCV și a rentabilității diferitelor strategii de reducere a acestuia. În încheierea capitolului este o discuție despre diversele provocări reprezentate de povara tot mai mare a BCV pentru diferite regiuni ale lumii, precum și potențialele soluții la această problemă globală.

SCHIMBAREA POVĂ A BOLII CARDIOVASCULARE

BCV provoacă acum cele mai multe decese în toate regiunile cu venituri mici și medii, cu excepția Africii sub-sahariene, unde este principala cauză de deces în rândul persoanelor cu vârsta peste 45 de ani. Între 1990 și 2010, decesele cauzate de BCV au crescut de la 26% la 29,5% din toate decesele la nivel global - o reflectare a rapidității tranziției epidemiologice - în special în regiunile cu venituri mici și medii (Fig. 1-1). În cele șase regiuni cu venituri mici și medii definite de Banca Mondială, există diferențe mari în ceea ce privește povara BCV (Fig. 1-2), cu rate de deces prin BCV de până la 60% în Europa de Est și până la 10% în Africa sub-sahariană. Rata mortalității cauzate de BCV este de 36% în HIC.

TRANZIȚIA EPIDEMIOLOGICĂ ÎN CAUZELE PREDOMINANTE DE DECES

Secvența etapelor

Creșterea globală a poverii globale a BCV și modelele regionale distincte rezultă în parte din tranziția epidemiologică, care include patru etape de bază (Tabelul 1-1)^{2,3}: pestilență și foamete, pandemii în retragere, boli degenerative și provocate de om și boli degenerative întârziate. Progresul prin aceste etape a schimbat dramatic cauzele predominante de deces în ultimele două secole, de la boli infecțioase și malnutriție în prima etapă la BCV și cancer în etapele a treia și a patra. Deși tranziția prin epoca pestilenței și a foametei a avut loc mult mai târziu în țările cu LMIC, ea a avut loc și mai rapid, determinată în mare parte de transferul de tehnologii agricole cu costuri reduse și de progresele în sănătatea publică.

Oamenii au evoluat în epoca de ciumă și foamete și au trăit cu aceste necazuri pentru cea mai mare parte a istoriei înregistrate. Înainte de 1900, bolile infecțioase și malnutriția constituiau împreună cea mai comună cauză de deces în aproape fiecare parte a lumii - tuberculoza, pneumonia și bolile diareice reprezentând majoritatea deceselor. Aceste condiții, împreună cu ratele ridicate de mortalitate infantilă și infantilă, au dus la o speranță medie de viață de aproximativ 30 de ani. Cu toate acestea, datorită în mare măsură măsurilor îmbunătățite de nutriție și sănătate publică, atât bolile transmisibile, cât și malnutriția au scăzut, iar speranța de viață a crescut dramatic. Longevitatea crescută și impactul fumatului, dietele bogate în grăsimi și carbohidrați și alți factori de risc pentru boli cronice s-au combinat acum pentru a face ca BCV și cancerul să fie principalele cauze de deces în majoritatea țărilor. Această transformare a schimbărilor în sarcina bolii a început

în țările cu venituri mai mari, dar pe măsură ce acestea s-au răspândit treptat la LMIC, ratele mortalității prin BCV au crescut la nivel global. În cifre absolute, BCV provoacă de patru până la cinci ori mai multe decese în LMIC decât în HIC.

IT

D

CE

Si

Z>

**VENITURI
MICI ȘI MEDII 1990**

**VENITURI
MICI ȘI MEDII 2010**

o

171

_i

£ z

<Q z Z>

VENIT MARE 1990

VENIT MARE 2010

□ CVD DONC DCMNN C1INJ

FIGURA 1-1 Schimbarea tiparelor de mortalitate, 1990 până în 2010. CMNN = boli transmisibile, materne, neonatale și de nutriție; BCV = boala cardiovasculară; INJ = accidente; ONC = alte boli netransmisibile. (Din Global Burden of Disease Study 2010. Global Burden of Disease Study 2010 mortality results 1970-2010. Seattle, Institute for Health Metrics and Evaluation, 2012.)

Venitul pe cap de locuitor și speranța de viață cresc în perioada de retragere a pandemiilor, pe măsură ce apariția sistemelor de sănătate publică, aprovizionarea cu apă mai curată și producția și distribuția de alimente îmbunătățite se combină pentru a reduce decesele cauzate de boli infecțioase și malnutriție. Aceste progrese, la rândul lor, cresc productivitatea muncitorului mediu, îmbunătățind în continuare situația economică cu mai

multă migrație urbană, pe măsură ce economiile trec de la economiile agrare la cele industriale. Urmează îmbunătățiri în educația medicală și, împreună cu alte schimbări de sănătate publică, contribuie la scăderi dramatice ale ratelor de mortalitate prin boli infecțioase. Boala valvulară reumatică, hipertensiunea arterială și accidentul vascular cerebral cauzează cele mai multe boli cardiovasculare. Boala coronariană (CHD) apare adesea la o rată de prevalență mai mică decât cea a accidentului vascular cerebral, iar BCV reprezintă 10% până la 35% din decese.

În timpul etapei bolilor degenerative și provocate de om, îmbunătățirile continue ale circumstanțelor economice, combinate cu urbanizarea și schimbări radicale în natura activităților legate de muncă, au condus la schimbări dramatice în dieta, nivelurile de activitate și comportamente precum fumatul. De exemplu, în Statele Unite, decesele cauzate de boli infecțioase au scăzut la mai puțin de 50 la 100.000 de oameni pe an, iar speranța de viață a fost de până la aproape 70 de ani. Disponibilitatea crescută a alimentelor bogate în grăsimi saturate, împreună cu scăderea activității fizice, duce la o creștere a aterosclerozei. În această etapă predomină CHD și accidentul vascular cerebral, iar între 35% și 65% din toate decesele sunt legate de BCV. De obicei, raportul dintre CHD și accident vascular cerebral este de 2: 1 până la 3: 1.

În epoca bolilor degenerative întârziate, BCV și cancerul rămân cauzele majore de morbiditate și mortalitate, dar ratele de mortalitate ajustate în funcție de vârstă sunt aproape reduse la jumătate – reprezentând 25% până la 40% din toate decesele. Două progrese semnificative au contribuit la scăderea ratelor de mortalitate prin BCV: noi abordări terapeutice și măsuri de prevenire care vizează persoanele cu BCV și persoanele cu risc de a dezvolta aceasta.⁴

Tratamente considerate cândva avansate - inclusiv înființarea de sisteme medicale de urgență și unități de îngrijire coronariană și

] Asia de Est și Pacific | | Orientul Mijlociu și Africa de Nord P | Cu venituri mari

] Europa de Est și Asia Centrală Asia de Sud

| America Latină și Caraibe | | Africa Subsahariană

FIGURA 1-2 Decesele cauzate de boli cardiovasculare ca procent din toate decesele din fiecare regiune și populația regională totală, 2010. (Din Global Burden of Disease Study 2010. Global Burden of Disease Study 2010 mortality results 1970-2010. Seattle, Institute for Health Metrics and Evaluation, 2012).

TABELUL 1-1 Cinci etape tipice ale tranziției epidemiologice în cauzele predominante de deces

CHD = boală coronariană; BCV = boli cardiovasculare.

Modificat din Omran AR: Tranziția epidemiologică: O teorie a epidemiologiei schimbării populației. Milbank Mem Fund Q 49: 509, 1981; și de la Olshanksy SJ, Ault AB: A patra etapă a tranziției epidemiologice: vârsta bolilor degenerative întârziate. Milbank Q 64:355, 1986.

1

Povara globală a bolilor cardiovasculare

utilizarea pe scară largă a tehnologiilor diagnostice și terapeutice mai noi, cum ar fi ecocardiografia, cateterismul cardiac, angioplastia, operația de bypass și implantarea de stimulatoare cardiace și defibrilatoare – au devenit acum standardul de îngrijire. Progresele în dezvoltarea medicamentelor au avut, de asemenea, un impact benefic major asupra rezultatelor atât acute, cât și cronice. Eforturile de îmbunătățire a managementului acut al infarctului miocardic (IM) au condus la aplicarea unor intervenții de salvare a vieții, cum ar fi terapia cu agent beta-blocant (beta-blocant), intervenția coronariană percutanată (PCI), utilizarea tromboliticelor și terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (vezi capitolele 5 și 3). Utilizarea pe scară largă a unui medicament „vechi”, aspirina, a redus, de asemenea, riscul de deces în urma unor evenimente coronariene acute sau secundare. Tratamentul farmacologic cu costuri reduse pentru hipertensiune arterială (vezi capitolul 44) și dezvoltarea unor medicamente foarte eficiente pentru scăderea colesterolului, cum ar fi statinele, au avut, de asemenea, contribuții majore atât la prevenirea primară, cât și la cea secundară prin reducerea deceselor cauzate de BCV (vezi capitolul 45).

În concordanță cu aceste progrese, campaniile de sănătate publică au transmis că anumite comportamente cresc riscul de BCV și că modificările stilului de viață pot reduce riscul. În acest sens, renunțarea la fumat a fost un model de succes. În Statele Unite, de exemplu, 57% dintre bărbați au fumat țigări în 1955; astăzi, 23% dintre bărbați fumează. Prevalența fumatului în rândul femeilor din SUA a scăzut, de la 34% în 1965 la 18,5% astăzi.⁵ Campaniile începute în anii 1970 au avut ca rezultat îmbunătățiri dramatice în detectarea și tratamentul hipertensiunii arteriale în Statele Unite. Această intervenție a avut probabil un efect imediat și profund asupra ratelor de accident vascular cerebral și un efect mai subtil asupra ratelor CHD. Mesajele de sănătate publică referitoare la grăsimile saturate și colesterolul au avut un impact similar asupra consumului de grăsimi și asupra nivelului de colesterol. Între 1965 și 1995, consumul total de grăsimi din SUA ca procent din calorile totale a scăzut de la aproximativ 45% la 34%. Nivelurile medii ale colesterolului populației au scăzut, de asemenea, de la 220 mg/dl la începutul anilor 1960 la 197 mg/dl până în

20086, cu o scădere simultană a prevalenței colesterolului LDL (lipoprotein cu densitate joasă) crescută.⁷

Există o a cincea fază: vârsta inactivității și a obezității?

Tendențele tulburătoare ale anumitor comportamente de risc și factori de risc pot prefigura o nouă fază a tranziției epidemiologice, vârsta inactivității și a obezității⁸ (vezi și capitolul 42). În multe părți ale lumii industrializate, activitatea fizică continuă să scadă, în timp ce aportul caloric total crește în ritmuri alarmante, ducând la o epidemie de supraponderalitate și obezitate. În consecință, ratele diabetului de tip 2, hipertensiunii arteriale și anomaliilor lipidelor asociate cu obezitatea sunt în creștere - tendințe care sunt deosebit de evidente la copii. Aceste schimbări au loc într-un moment în care îmbunătățirile măsurabile ale altor comportamente și factori de risc, cum ar fi fumatul, au încetinit. Dacă aceste tendințe vor continua, ratele de mortalitate prin BCV ajustate în funcție de vârstă, care au scăzut în ultimele decenii în HIC, s-ar putea echilibra, așa cum au făcut-o pentru femeile tinere din Statele Unite,⁹ sau chiar să crească în următorii ani. Această tendință se referă în special la ratele de deces prin AVC ajustate în funcție de vârstă. De asemenea, îngrijorătoare este și creșterea obezității. Potrivit unui studiu recent, una din cinci persoane din China sunt supraponderale sau obeze.¹⁰ Alte date noi indică faptul că până la 40% dintre femeile din Africa de Sud pot fi supraponderale.

Din fericire, tendințele recente din primul deceniu al acestui secol sugerează că ar putea exista o scădere a creșterii obezității în rândul adulților, deși ratele rămân alarmant de ridicate la aproape 34%.¹¹ În plus, progresul continuu în dezvoltarea și aplicarea progreselor terapeutice și alte schimbări seculare par să fi compensat efectele schimbărilor în obezitate și scăderea colesterolului, spre exemplu, diabetul zaharat. În general, în acest deceniu, rata mortalității ajustată în funcție de vârstă a continuat să scadă cu aproximativ 3% pe an, de la o rată de 341 la 100.000 de locuitori în 2000 la 245 la 100.000 de locuitori în 2008.¹²

Diferite modele de tranziție epidemiologică

Având în vedere cantitatea mare de date economice, sociale, demografice și de sănătate disponibile (Tabelul 1-2), Statele Unite sunt un punct de referință util pentru alte țări pentru o creștere și scădere clasică a ratelor de mortalitate prin BCV, cu rate de CHD până la 600 la 100.000 de locuitori la vârf. Mai multe HIC au trecut prin patru etape ale tranziției epidemiologice și, probabil, intră în a cincea fază, aproximativ în același model ca și în Statele Unite. Dar multe HIC (de exemplu, Portugalia, Spania, Italia, Franța, Grecia și Japonia) nu au atins niciodată ratele ridicate de mortalitate observate în Statele Unite și alte țări, cu rate de mortalitate CHD de 200 la 100.000 sau mai puțin. Nici unele țări nu au avut aceeași rată rapidă de declin, cu rate mai lente în țările din Europa Centrală (de exemplu, Austria, Belgia și

Germania) în comparație cu țările din nordul Europei (adică, Finlanda, Suedia, Danemarca și Norvegia).¹³ În plus, date fiabile privind mortalitatea din ultimii 50 de ani sunt disponibile

pentru mai puțin de o pătrime din toate țările¹³, cu și mai puține informații pentru mai bine de 50 de ani în urmă. În unele țări, ratele mortalității par să continue să crească (în special, multe care făceau parte din fosta Uniune Sovietică), în timp ce altele nu au înregistrat încă o creștere semnificativă, cum ar fi multe țări din Africa subsahariană (excluzând Africa de Sud). Dacă LMIC-urile vor urma un model „clasic” de creșteri semnificative urmate de rate în scădere rapidă (cum s-a întâmplat în America de Nord, Australia și HIC-urile din nord-vestul Europei), o creștere și o scădere mai treptată (ca în țările din sudul și centrul Europei) sau un alt tipar va depinde parțial de diferențele culturale, tendințele seculare și răspunsurile la nivel național, atât în ceea ce privește sănătatea publică, cât și infrastructura de tratament.

VARIAȚII ACTUALE

ÎN POVARA GLOBALĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE

Examinarea tendințelor regionale este utilă în estimarea tendințelor globale în ceea ce privește povara bolii, în special BCV. Deoarece 85% din populația lumii trăiește în LMIC, ratele din aceste țări conduc în mare măsură ratelor BCV la nivel mondial. Chiar dacă ratele scad în HIC, ratele BCV la nivel mondial se accelerează, deoarece majoritatea regiunilor cu venituri mici și medii intră în faza a doua și a treia a tranziției epidemiologice, marcată de creșterea ratelor BCV.

La nivel mondial, numărul deceselor cauzate de BCV a crescut cu 31% între 1990 și 2010, dar ratele de deces ajustate în funcție de vârstă au scăzut cu 21,2% în aceeași perioadă, de la 298 la 100.000 de locuitori la 235 la 100.000, ceea ce sugerează întârzieri semnificative ale apariției vârstei la apariția cazurilor și a mortalității. DALY pierdute ca urmare a BCV au scăzut, de asemenea, de la 4540 la 100.000 la 4282 la 100.000.¹⁴ Din păcate, nu toate țările par să participe la reduceri. Mărimea vârfului epidemiei de BCV are o gamă mare (Fig. 1-3; vezi, de asemenea, Figurile 1-1 și 1-2), cu variabilitate concomitentă în ceea ce privește dacă vârful a fost atins. În această secțiune, descriem și subliniem tendințele din cele șapte regiuni ale lumii, așa cum sunt definite de proiectul Global Burden of Disease (GBD), care include HIC-urile ca o singură grupare și împarte restul LMIC-urilor în șase regiuni geografice cu o varietate de subregiuni, prezentate mai jos.

Datele noastre pentru vieți pierdute și DALY provin din Studiul Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), care a identificat și compilat date de mortalitate din 187 de țări din 1980 până în 2010.¹⁴ Deși extinse, datele din GBD 2010 au limitări. Disponibilitatea și fiabilitatea datelor privind cauza decesului – în special în țările cu LMIC fără protocoale standardizate – sunt incerte. Datele pentru indicii demografici și sociali provin din Indicatorii de dezvoltare mondială (WDI) ai Băncii Mondiale; cele pentru venitul național brut (VNB) pe cap de locuitor sunt raportate folosind metoda Atlas în dolari SUA 2011.

În 2010, CHD a reprezentat 13,3% din toate decesele la nivel mondial. A doua cea mai mare cauză de deces a fost accidentul vascular cerebral, cu 11,1% (împărțit în mod egal între

accidentul vascular cerebral ischemic și alte forme de accident vascular cerebral hemoragic și nonischemic). Se estimează că 12,9 milioane de oameni au murit din cauza CHD și accident vascular cerebral, care împreună au reprezentat aproape un sfert din toate decesele la nivel mondial în 2010.¹⁴

Deși încă semnificative, decesele din cauza bolilor transmisibile, neonatale și materne sunt în scădere la nivel mondial¹⁴ — o scădere de 17% a avut loc între 1990 și 2010. Decesele cauzate de boli neinfectabile au crescut în aceeași perioadă de timp. În 2010, CHD a reprezentat cea mai mare parte din anii de viață pierduți (YLL) și DALY. Accident vascular cerebral a fost al treilea cel mai mare contributor la YLL și DALY globale. Prin contrast, în 1990, bolile transmisibile au reprezentat cea mai mare parte din YLL și DALY.

LMIC-urile au un grad ridicat de eterogenitate în raport cu faza de tranziție epidemiologică. În primul rând, subregiunile LMIC diferă în funcție de ratele de deces prin BCV ajustate în funcție de vârstă, precum și de tendințele din ultimii 20 de ani (Fig. 1-4; vezi și Figurile 1-1 la 1-3). Ratele mortalității cauzate de BCV sunt în creștere în majoritatea LMIC, dar sunt în scădere în HIC. În continuare, subregiunile LMIC sunt unice, așa cum este ilustrat de ratele diferite ale bolilor BCV în funcție de cauză în fiecare regiune (Fig. 1-5). În cele din urmă, în Asia de Est și Pacific și regiunile sub-sahariene, accidentul vascular cerebral încă depășește CHD ca cauză a decesului prin BCV (Fig. 1-6). Țările din Asia de Est și regiunea Pacificului par să urmeze o tranziție mai mult asemănătoare japonezului, cu rate relativ ridicate ale accidentelor vasculare cerebrale. Ratele mai mari ale accidentelor vasculare cerebrale în Africa, pe de altă parte, pot reflecta pozițiile acestor țări într-o etapă anterioară a tranziției epidemiologice. Boala cardiacă hipertensivă este cea mai mare contribuție unică printre cauzele rămase de morbiditate și mortalitate prin BCV.

Variabilitatea prevalenței bolii între diferite regiuni rezultă probabil din mai mulți factori. În primul rând, țările se află în diferite faze ale tranziției epidemiologice descrise mai devreme. În al doilea rând, regiunile pot avea diferențe culturale și/sau genetice care duc la niveluri diferite de risc de BCV. De exemplu, consumul de produse lactate pe cap de locuitor (și, prin urmare, consumul de grăsimi saturate) este mult

... mai mare în India decât în China, deși este în creștere în ambele țări. În al treilea rând, există anumite presiuni concurente suplimentare în unele regiuni, cum ar fi războiul sau bolile infecțioase (infecția cu virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite) |

drome [HIV/SIDA]) în Africa subsahariană. ' |

Deoarece CHD afectează o populație mai tânără în LMIC, un număr crescut de decese afectează populația activă. Pentru unele LMIC, severitatea tranziției epidemiologice pare să urmeze un gradient social invers, membrii grupurilor socioeconomice inferioare suferind cele mai mari rate de CHD și cele mai ridicate niveluri ale diversilor factori de risc.¹⁵ Din păcate, reducerile factorilor de risc nu urmează aceeași tendință. În comparație cu persoanele din straturile socioeconomice superioare și mijlocii, cei din stratul cel mai de jos

sunt mai puțin probabil să obțină și să aplice informații despre factorii de risc și modificări de comportament sau să aibă acces la tratamente avansate. În consecință, ratele mortalității prin BCV scad mai târziu în rândul celor cu statut socio-economic mai scăzut.

Țări cu venituri mari

Indici demografici si sociali

Aproape 1 miliard de oameni (15% din populația lumii) trăiesc în HIC, care sunt împărțite în patru subregiuni: Asia-Pacific, Australasia, Europa de Vest și America de Nord.

Majoritatea populației – aproape 80% – este urbană. Spre deosebire de alte regiuni GBD, HIC-urile sunt dispersate geografic, dar similare din punct de vedere economic. Statele Unite, cel mai populat dintre HIC, au aproximativ 312 milioane de oameni; Brunei Darussalam are cea mai mică populație de 405.900 de persoane.¹⁶ Cele mai mari speranțe de viață din lume se întâlnesc în HIC, unde speranța medie de viață este de 80 de ani.¹⁶ VNB-ul pe cap de locuitor în regiune variază de la 18.620 USD în Malta la 88.890 USD în Norvegia. Statele Unite sunt mai aproape de mijloc, cu un VNB pe cap de locuitor de 48.450 USD. Regiunea are cheltuieli mari pentru sănătate, ceea ce reprezintă

aproape o zecime din produsul intern brut (PIB) al regiunii. Brunei Darussalam și Singapore cheltuiesc doar 2,8% și, respectiv, 4,0% din PIB-ul lor pentru îngrijirea sănătății. Statele Unite, pe de altă parte, cheltuiesc aproape 18%, sau 8362 USD pe cap de locuitor. Alte HIC – cum ar fi Norvegia, Luxemburg și Elveția – au cheltuieli similare pe cap de locuitor, deși acestea reprezintă porțiuni mult mai mici din PIB-ul lor.¹⁶

Povara bolii

În 2010, BCV a fost responsabilă pentru 35,8% din toate decesele din regiunile cu venituri mari, iar BCV a cauzat mai mult de jumătate dintre aceste decese (vezi Fig. 1-6). Mișcarea majorității HIC prin tranziția epidemiologică, cu niveluri în creștere ale factorilor de risc și ratelor de deces prin BCV până în anii 1970 și apoi scăderi în ambele în următorii 40 de ani, seamănă cu ceea ce s-a întâmplat în Statele Unite. CHD este forma dominantă, cu rate care tind să fie de două ori până la cinci ori mai mari decât ratele de accident vascular cerebral. Două excepții notabile sunt Portugalia, unde ratele de accident vascular cerebral atât pentru bărbați, cât și pentru femei sunt mai mari decât ratele CHD, și Japonia, unde accidentul vascular cerebral cauzează mult mai multe decese decât CHD. În ambele țări, totuși, modelul pare să se îndrepte spre cel observat în alte HIC, cu scăderi mai rapide ale ratelor accidentelor vasculare cerebrale decât ale ratelor CHD.

Ratele de deces ajustate în funcție de vârstă pentru BCV au scăzut în aproape toate regiunile cu venituri mari – cu excepția Asia-Pacific – între 1990 și 2010.¹⁴ Această scădere ajustată în funcție de vârstă rezultă în mare parte din intervențiile preventive care permit oamenilor să prevină boala, de la tratamente pentru a preveni decesul în timpul unei manifestări acute a bolii (în special BCV) și supraviețuirea prelungită a bolii (în special BCV)

este manifestă. Astfel, vârsta medie la deces din cauza BCV continuă să crească și, ca urmare, BCV afectează o populație mai mare de pensionari.

Europa de Vest, cu o rată a mortalității prin BCV de 367 la 100.000 în 2010, a avut cele mai mari rate de mortalitate, în timp ce Australasia a avut cea mai scăzută, la 259 la 100.000. După cum sa menționat mai sus, ratele mortalității pentru CHD sunt mai mari decât cele pentru AVC în regiunile cu venituri mari, unde CHD reprezintă, de asemenea, o parte mai mare a tuturor deceselor cauzate de CVD. Excepție este Asia-Pacific, unde ratele de deces pentru accident vascular cerebral și CHD sunt de 130 la 100.000 și, respectiv, 94 la 100.000. Ratele mortalității și numărul de decese atribuite accidentului vascular cerebral și CHD au crescut în această regiune între 1990 și 2010; ratele accidentelor vasculare cerebrale au crescut cu aproximativ 18%, în timp ce ratele CHD au crescut cu aproape 40%.¹⁴ Japonia este unică printre HIC - deoarece ratele bolilor transmisibile au scăzut la începutul secolului al XX-lea, rata accidentelor vasculare cerebrale a crescut dramatic. Cu toate acestea, ratele CHD nu au crescut la fel de puternic ca în alte țări industrializate și au rămas mai mici decât în orice altă țară industrializată. În general, ratele BCV au scăzut cu 60% din anii 1960, în mare parte din cauza unei scăderi a ratelor de accident vascular cerebral ajustate în funcție de vârstă. Bărbații și femeile japonezi au în prezent cea mai mare speranță de viață din lume: 86,4 ani pentru femei și 79,6 ani pentru bărbați. Diferența dintre Japonia și alte țări industrializate poate proveni în parte din factori genetici, dar dieta japoneză pe bază de pește și plante, cu conținut scăzut de grăsimi și nivelurile scăzute ale colesterolului au jucat probabil un rol mai important. Cu toate acestea, așa cum se întâmplă în multe țări, obiceiurile alimentare din Japonia suferă modificări substanțiale. De la sfârșitul anilor 1950, nivelul colesterolului a crescut progresiv atât în populația urbană, cât și în cea rurală.¹⁷ Deși prevalența factorilor de risc BCV este în creștere în populația japoneză, incidența bolii coronariene rămâne scăzută. Această situație s-ar putea schimba, totuși, deoarece pare să existe o fază lungă de întârziere înainte ca modificările dietetice să se manifeste ca evenimente CHD.

Asia de Est și Pacific

Indici demografici si sociali

Regiunea EAP este cea mai populată regiune cu venituri mici și medii din lume, cu aproape 2 miliarde de oameni; aproximativ 49% din regiune este urbană. VNB pe cap de locuitor este de 4243 USD, variind de la 4420 USD în Thailanda la 1130 USD în Laos. În 2004, cheltuielile totale pentru sănătate au fost de 4,8% din PIB-ul total, sau 183 USD pe cap de locuitor.¹⁶ Regiunea este împărțită în trei subregiuni distincte: Asia de Sud-Est, Asia de Est și Oceania. China este de departe cea mai populată țară, reprezentând aproape 70% din regiune. Speranța de viață a crescut rapid în regiunea EAP în ultimele decenii, până la o medie de 72 de ani. În China, creșterea a fost dramatică: de la 37 de ani la mijlocul anilor 1950 la 73 de ani în 2010.¹⁶ Această creștere a fost însoțită de un model mare de migrație din mediul rural spre urban, modernizare urbană rapidă, îmbătrânire a populației, scăderea natalității, schimbări majore în alimentație, creșterea consumului de tutun și o tranziție la muncă care necesită un nivel scăzut de activitate fizică.

Povara bolii

BCV a provocat peste 4,5 milioane de decese în regiunea EAP în 2010, reprezentând 35,2% din toate decesele din regiune. Mai mult de jumătate dintre aceste decese au fost cauzate de boala cardiacă ischemică, în timp ce doar 31% s-au datorat unui accident vascular cerebral (vezi Fig. 1-6). Ratele de deces prin BCV au variat semnificativ între subregiuni, mai ales în Oceania. Ratele de mortalitate au fost cele mai ridicate în Asia de Est, la 234 la 100.000 în 2010. Ratele de deces în Oceania, pe de altă parte, au fost de 110 la 100.000, cu mult sub media globală. Între 1990 și 2010, ratele de deces pentru BCV au crescut în toate cele trei subregiuni, deși în diferite grade. Ratele în Asia de Est și Asia de Sud-Est au crescut cu aproximativ 24%, dar cu doar 3% în Oceania. În Asia de Sud-Est și Asia de Est, BCV reprezintă cel mai mare procent din totalul DALY pierdute în regiuni (26 milioane și, respectiv, 67 milioane).¹⁴

Accidentul vascular cerebral și CHD sunt principalele cauze de deces în subregiunile Asiei de Est și Asia de Sud-Est. În Oceania, totuși, infecțiile respiratorii inferioare și diabetul reprezintă cea mai mare proporție de

Europa Centrală și de Est și Asia Centrală

Indici demografici și sociali

Dintre cele trei subregiuni care constituie această regiune — Asia Centrală, Europa Centrală și Europa de Est — Europa de Est este cea mai populată. Doar Rusia reprezintă mai mult de 30% din cei 404 milioane de locuitori ai regiunii. Șaizeci și cinci la sută din populația regiunii este urbană, cu o speranță medie de viață de 71 de ani. VNB mediu pe cap de locuitor pentru regiune variază de la 870 USD în Tadjikistan la 23.610 USD în Slovenia. Rusia are un VNB de 10.400 USD. În medie, regiunea cheltuiește mai mult de 6% din PIB-ul total pentru asistența medicală publică și privată. Cheltuielile cu sănătatea pe cap de locuitor variază de la 49 USD pe cap de locuitor în Tadjikistan la 2154 USD în Ungaria. Rusia cheltuiește aproximativ 525 USD pe cap de locuitor, sau 5,1% din PIB-ul său.¹⁶

Povara bolii

Cele mai mari rate de mortalitate prin BCV au loc în această regiune. Ratele de mortalitate prin BCV sunt de 866 la 100.000 în Europa de Est și de 604 la 100.000 în Europa Centrală. Ratele generale seamănă cu cele observate în Statele Unite în anii 1960, când CVD era la apogeu. CHD este în general mai frecventă decât accidentul vascular cerebral, ceea ce sugerează că țările care constituie Europa de Est și Asia Centrală se află în mare parte în a treia fază a tranziției epidemiologice. După cum era de așteptat în această fază, vârsta medie a persoanelor care dezvoltă și mor de BCV este mai mică decât cea din economiile cu venituri mari. În 2010, BCV a reprezentat aproape două treimi din toate decesele din regiune, dintre care 58,3% au fost cauzate de CHD și 33,5% din cauza accidentului vascular

cerebral. Numai în Europa de Est, 29,7 milioane de DALY au fost pierdute ca urmare a CHD în 2010.¹⁴

O analiză la nivel de țară relevă diferențe importante în profilurile CHD din regiune (vezi Fig. 1-3). De la dizolvarea Uniunii Sovietice, ratele BCV au crescut surprinzător în unele dintre aceste țări, cu cele mai mari rate (aproape 800 la 100.000 pentru bărbați) în Ucraina, Bulgaria, Belarus și Rusia.¹³ În Rusia, BCV a crescut.

O CHD

Am Accident vascular cerebral

O RHD

O HHD

II Cardiomiopatie și miocardită

eu | Alte

ratele au contribuit la scăderea speranței de viață – în special pentru bărbați, a căror speranță de viață a scăzut constant de la 71,6 ani în 1986 la 58 de ani în 1999. Cu toate acestea, speranța de viață a crescut în ultimii ani – 67,6 ani pentru bărbați în 2010 – chiar dacă ratele mortalității prin BCV au crescut.

2010. Rata mortalității a crescut și în America Latină Centrală și America Latină Andină; creșteri similare ale ratelor mortalității au avut loc în America Latină tropicală. Împreună, CHD (14%), accidentul vascular cerebral (6,9%) și bolile hipertensive de inimă (2,1%) au reprezentat aproape un sfert din toate decesele din America Latină Centrală în 2010. America Latină de Sud, care include Argentina, Chile și Uruguay, a fost singura subregiune care a urmat modelele globale ale ratelor mortalității. Ratele generale ale mortalității BCV, CHD și accident vascular cerebral au scăzut în această subregiune între 1990 și 2010, dar într-o măsură mai mică decât în cazul schimbărilor globale.¹⁴ Reducerile mai mici din regiune sunt atribuite schimbărilor rapide ale stilului de viață - modificări nefavorabile ale dietei, fumat crescut, obezitate crescută și mai puține exerciții fizice.

REGIUNI

Africa de Nord și

Până în 2010, ratele mortalității prin BCV din regiune erau cele mai ridicate din lume. Important, decesele rezultate din CHD în aceste țări nu sunt limitate la adulții în vârstă. Studiul GBD estimează că populațiile în vârstă de muncă (cu vârsta între 15 și 69 de ani) au o povară semnificativă a bolii coronariene. Aproape o treime din toate decesele la persoanele cu vârsta cuprinsă între 45 și 49 de ani, de exemplu, sunt cauzate de BCV. Pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 de ani, BCV reprezintă jumătate din toate decesele, dintre care 27% sunt cauzate de CHD.¹⁴

America Latină și Caraibe

Indici demografici si sociali

Regiunea America Latină și Caraibe (LAM) cuprinde America Latină Andină, America Latină Centrală, America Latină de Sud, America Latină tropicală și Caraibe. Regiunea are o populație totală de 589 milioane, din care 79% este urbană.¹⁶ Brazilia, cea mai populată țară din regiune, reprezintă o treime din populație, Argentina, Columbia, Mexic, Peru și Venezuela formând o altă treime. Națiunile din Caraibe, inclusiv Republica Dominicană, Jamaica și Haiti, reprezintă mai puțin de 10% din populația regiunii. Speranța de viață în regiune este de aproximativ 74 de ani, dar variază foarte mult. În 2010, de exemplu, Haiti și Cuba aveau speranțe de viață de 64 de ani, respectiv 79 de ani. VNB mediu pe cap de locuitor în regiune este de aproximativ 8544 USD (paritatea puterii de cumpărare [PPA] de 11587 USD). Regiunea cheltuiește în medie 7,7% din PIB pentru îngrijirea sănătății. Acest nivel de cheltuieli se traduce în cheltuieli de îngrijire a sănătății care variază de la 46 USD pe cap de locuitor în Haiti la 1003 USD pe cap de locuitor în Barbados.¹⁶

Povara bolii

Această zonă suportă o povară substanțială de CVD. În 2010, BCV a provocat 28,8% din toate decesele din regiune.¹⁴ Spre deosebire de HIC, unde CHD domină printre bolile circulatorii, CHD și bolile cerebrovasculare contribuie în mod similar la mortalitatea în această regiune (vezi Fig. 1-6), indicând rate relativ mai mari ale hipertensiunii arteriale netratate.

Ratele de mortalitate variază semnificativ în funcție de subregiune (vezi Fig. 1-3). Ratele de mortalitate pentru CHD și accident vascular cerebral sunt cele mai ridicate în Caraibe (100 de decese la 100.000 de locuitori și, respectiv, 125 la 100.000 de locuitori); spre deosebire de tendințele globale, ambele rate ale mortalității au crescut între 1990 și

Orientul Mijlociu

Indici demografici si sociali

Cele 19 țări din regiunea Africii de Nord și Orientului Mijlociu reprezintă aproximativ 5% din populația lumii (337 milioane de oameni). Egiptul și Iranul sunt cele două țări cele mai populate din regiune, Egiptul reprezentând 24% din totalul locuitorilor și Iranul 22%.

Aproximativ 59% din populație este urbană, cu o speranță medie de viață de 72 de ani. VNB-ul mediu pe cap de locuitor pentru regiune este de 3869 USD, variind de la 1070 USD în Yemen la 48900 USD în Kuweit. Aproximativ 5,3% din PIB, sau aproximativ 203 USD pe cap de locuitor, este utilizat pentru cheltuielile de sănătate în regiune. Cheltuielile de sănătate pe cap de locuitor variază de la 63 USD în Yemen la 1450 USD în Emiratele Arabe Unite.¹⁶

Povara bolii

Patruzeci și doi la sută din toate decesele din regiune sunt atribuite BCV, dintre care 47% sunt cauzate de CHD și 30% din cauza accidentului vascular cerebral. Ratele de mortalitate prin BCV pentru regiune sunt mai mici decât mediile globale. În 2010, rata mortalității la 100.000 pentru CHD, accident vascular cerebral și BCV total a fost de 93, 59 și, respectiv, 199. Spre deosebire de tendințele globale, rata mortalității pentru CHD a crescut în regiune cu aproximativ 15%. Nici ratele de mortalitate pentru accidente vasculare cerebrale, nici pentru BCV nu au scăzut semnificativ. În 2010, CVD a reprezentat

milioane de DALY, 14% din toate DALY pierdute în regiune. DALY pierdute au fost împărțite în mod egal între CHD și accident vascular cerebral, la 6,8 milioane și, respectiv, 5,0 milioane.¹⁴

Datele individuale ale țării arată că 12 dintre țările din regiune se situează în primele 50 în ratele de mortalitate prin CHD ajustate în funcție de vârstă. Somalia, Irakul și Sudanul se află în primele 25 cu rate de 219, 214 și, respectiv, 212 la 100.000.²⁰ Iranul poate avea o povară de prevalență mai mare decât alte țări, inclusiv Arabia Saudită și Iordania. Un studiu pe un eșantion aleatoriu de 3723 de persoane din Iran a constatat că 11,3% aveau simptome coronariene, iar încă 1,4% aveau un IM; prin urmare, prevalența ajustată în funcție de vârstă a fost de 12,7%.²¹ În Iordania, un studiu a arătat că 5,9% din 3083 de participanți au avut un IM.²²

Asia de Sud

Indici demografici și sociali

Regiunea Asiei de Sud (SAR), una dintre cele mai dens populate regiuni din lume, cuprinde aproximativ 24% din populația lumii, cu peste 1,6 miliarde de locuitori. India, care găzduiește aproape 75% din locuitorii regiunii, este cea mai mare țară din regiune. Doar 31% din regiune este urbană, iar speranța de viață este de aproximativ 65 de ani.

VNB mediu pe cap de locuitor pentru regiune este de 1299 USD, variind de la 540 USD în Nepal la 6530 USD în Maldive. VNB pe cap de locuitor al Indiei de 1410 USD se situează aproape de media regională. Țările din SAR cheltuiesc în medie 3,9% din PIB-ul total, sau 47 USD pe cap de locuitor, pentru îngrijirea sănătății. Maldive cheltuiește cel mai mult pe cap de locuitor la 208 USD, iar India cheltuiește 31 USD, sau 5% din PIB-ul său. Cele mai mici cheltuieli pentru îngrijirea sănătății sunt de 22 USD pe cap de locuitor în Pakistan și 23 USD în Bangladesh.¹⁶

Povara bolii

BCV reprezintă 20% din toate decesele din RAS. CHD a fost principala cauză de mortalitate în 2010 – responsabilă pentru 10,6% din totalul deceselor raportate sau 1,8 milioane de decese și mai mult de jumătate din mortalitatea prin BCV. Boala cerebrală a reprezentat 6,8% din toate decesele și 30% din decesele cauzate de BCV. Aproape 60,5 milioane de DALY sunt pierdute din cauza BCV în regiune, reprezentând 10% din toate DALY pierdute. CHD este responsabilă pentru 4,6% din DALY pierdute din cauza BCV, aproape de două ori mai mare decât în cazul accidentului vascular cerebral.¹⁴ Ratele mortalității pentru BCV sunt în creștere în regiune.

Mai multe studii din India și Pakistan sugerează o morbiditate și mortalitate substanțială care rezultă din CHD în această regiune. În 1990, 1,18 milioane de oameni au murit în India ca urmare a CHD; până în 2010, acest număr a crescut la aproximativ 2,03 milioane.²³ BCV reprezintă probabil 25% din toate decesele din India. Studiile arată, de asemenea, că prevalența CHD este mai mare la bărbați și la rezidenții urbani.²³ Prevalența CHD în India a fost estimată recent la mai mult de 10% în zonele urbane și 4,5% în zonele rurale.²³ Un studiu recent CHD în Pakistan a constatat o prevalență de aproximativ 6% la bărbați și 4% la femei, dar ischemia activă a fost de două ori mai frecventă la femei. Autorii studiului sugerează că unul din cinci adulți din zonele urbane ale Pakistanului are CHD,²⁴ și că doar o pătrime dintre acești adulți sunt conștienți de boala lor și caută îngrijire medicală. Spre deosebire de tranziția epidemiologică în HIC, dovezile recente sugerează că rezidenții din SAR cu un statut socio-economic inferior dezvoltă mai întâi o povară mai mare de CHD.²⁵ Consumul de tutun și hipertensiunea arterială, de exemplu, au fost ambele semnificativ mai răspândite în rândul cohortelor cu niveluri de educație mai scăzute.²⁵

O altă tendință demografică în SAR este o creștere considerabilă a rezidenților urbani, o schimbare care de obicei se corelează cu ratele crescute de CHD. În prezent, 31% din toți locuitorii din regiune trăiesc într-un cadru urban, un număr care este de așteptat să crească.¹⁶ O revizuire a studiilor epidemiologice din țară a constatat că între 1965 și 2005, prevalența CHD a crescut de la aproximativ 4% la 12% în populațiile urbane.²³ Populațiile rurale se confruntă cu creșteri similare ale prevalenței CHD. Date mai recente din regiunea rurală Andhra Pradesh din sudul Indiei sugerează o prevalență de fapt mai mare în multe regiuni rurale.²⁶ Ratele de deces CHD au depășit 15% în acest studiu, ceea ce înseamnă că factorul de protecție rural versus urban nu mai există – sau că ratele urbane, dacă sunt măsurate mai atent, ar putea fi mult mai mari.

Creșterea mortalității CHD contribuie la povara economică în subcontinentul indian. Datele indică faptul că simptomele CHD apar cu 5 până la 10 ani mai devreme în această regiune decât în țările din Europa de Vest și America Latină.²⁷ În plus, BCV afectează o proporție substanțială a cetățenilor de vârstă activă. Un studiu din mediul rural din India, de exemplu, a constatat că 51% din toate decesele cauzate de BCV au avut loc la indivizi mai tineri de 70 de ani.²⁶

Africa Subsahariană

Indici demografici si sociali

Studiul GBD împarte Africa subsahariană în patru subregiuni: Africa Centrală, Africa de Est, Africa de Sud și Africa de Vest. Aproximativ 875 de milioane de oameni trăiesc în aceste patru regiuni, Nigeria fiind cea mai populată (163 milioane) și Capul Verde fiind cea mai puțin populată (500.600). Doar 36% din populația regiunii este urbană. VNB mediu pe cap de locuitor este de 1255 USD, variind de la 250 USD în Burundi la 7480 USD în Botswana. În general, regiunea are, de asemenea, cea mai scăzută speranță de viață medie — 54 de ani.¹⁶

Cheltuielile medii publice și private pentru îngrijirea sănătății pentru regiune sunt de 6,5% din PIB-ul total, sau 84 USD pe cap de locuitor. Gama de cheltuieli de îngrijire a sănătății pe cap de locuitor pentru regiune este similară cu intervalul de PIB pentru această regiune, de la 3 USD în Burundi la 511 USD în Seychelles. Nigeria cheltuiește 23 USD pe cap de locuitor, sau 4,6% din PIB-ul total.²⁸

Povara bolii

În Africa de Vest, BCV reprezintă 7,5% din toate decesele. Cea mai mare parte a deceselor cauzate de BCV a avut loc în Africa de Sud, unde 13% din toate decesele s-au datorat BCV. Ratele de mortalitate din regiune sunt mai mici decât mediile globale și sunt în scădere, în conformitate cu tendințele globale. Excepție este Africa de Sud, unde ratele au crescut de la 129 la 100.000 la 136 la 100.000. Tulburările transmisibile, neonatale și maternale domină încă cauzele de deces în regiunea subsahariană. Malaria și HIV/SIDA sunt principalele cauze de deces, reprezentând aproape jumătate din toate decesele din regiune.¹⁴

Infecția cu virusul imunodeficienței umane și boala coronariană

Având în vedere povara mare de boală atribuită HIV/SIDA, riscul potențial de BCV în rândul persoanelor tratate cu medicamente antiretrovirale este din ce în ce mai îngrijorător (vezi Capitolul 70). Ca și în cazul HIC, decesul cauzat de BCV pare să crească în rândul persoanelor cu vârsta mai mare de 65 de ani din mediul rural din Africa de Sud.²⁹ Pentru cei cu vârsta cuprinsă între 50 și 64 de ani, totuși, decesele cauzate de BCV par să se fi înjumătățit în Africa de Sud, probabil ca o consecință a mortalității concurente prin HIV/SIDA. boala arterială periferică (50% din cazuri au fost asimptomatice), în comparație cu omologii lor neinfecțati.³⁰ De remarcat, 55% dintre acești bărbați infectați cu HIV erau fumători anteriori și, de asemenea, erau mai predispuși să utilizeze medicamente antihipertensive, hipolipemiente și medicamente antidiabetice. Un studiu recent pe 95 de pacienți care inițiază medicamente antiretrovirale a indicat că pacienții care aveau niveluri inițiale ridicate de lipide au arătat o creștere marcată a lipoproteinei(a).³¹ Cuplarea infecției HIV cu extinderea absorbției terapiei antiretrovirale (ART), în special în Africa de Sud și de Est,³²⁻³⁴ adaugă un alt nivel de complexitate. Astăzi, HIV/SIDA poate fi considerată o boală cronică tratabilă, cu așteptarea ca persoanele cu HIV/SIDA să trăiască mai mult și să ducă o viață mai activă, crescând în consecință riscul de boli netransmisibile.³⁵ Infecția cu HIV pare să aibă un efect cardiovascular independent, iar

tratamentul cu ART poate provoca dislipidemie. subgrup de persoane cu risc crescut de a dezvolta BCV.³⁸ În mod colectiv, aceste date indică faptul că interacțiunea dintre statutul HIV seropozitiv, TAR și riscul de a dezvolta BCV necesită o atenție continuă.

FACTORI DE RISC

BCV la nivel mondial este determinată în mare măsură de factori de risc modificabili, cum ar fi fumatul, lipsa activității fizice și dietele bogate în grăsimi și sare (vezi, de asemenea, capitolele 42-45 și 61). Studiul INTERHEART a arătat că fumatul, hipertensiunea arterială, obezitatea abdominală, inactivitatea fizică și o dietă cu risc ridicat au fost responsabile pentru o componentă semnificativă a riscului de IM.³⁹ Nivelurile crescute ale tensiunii arteriale (TA) și ale colesterolului rămân principalele cauze ale CHD; tutunul, obezitatea și inactivitatea fizică rămân de asemenea factori importanți.

Proiectul GBD a estimat că fracția atribuibilă populației (PAF) pentru factorii individuali de risc pentru CHD în țările cu LMIC în 2001 a fost după cum urmează: TA ridicată, 44%; colesterol ridicat, 46%; excesul de greutate și obezitatea, 16%; aport redus de fructe și legume, 30%; inactivitate fizică, 21%; iar fumatul, 15%. În continuare, sunt descrise caracteristici unice cu privire la unii factori de risc pentru CHD în LMIC.

Tutun

Din multe puncte de vedere, consumul de tutun este cea mai prevenibilă cauză de deces din lume. Peste 1,3 miliarde de oameni consumă tutun în întreaga lume, dintre care peste 1 miliard fumează⁴⁰; restul folosesc tutun oral sau nazal. Mai mult de 80% din consumul de tutun are loc în țările cu LMIC și dacă tendințele actuale continuă neașteptate, tutunul va cauza peste 1 miliard de decese în secolul XXI (Fig. 1-7).

Consumul de tutun variază foarte mult în lume (vezi Fig. 1-7). Deși cel mai mare din punct de vedere istoric în HIC, consumul de tutun s-a schimbat

dramatic pentru țările cu LMIC în ultimele decenii; unele dintre cele mai mari consumuri de tutun au loc acum în regiunea EAP. Kiribati are cea mai mare prevalență a consumului de tutun ajustat în funcție de vârstă din lume – 71,0% la bărbați și 42,9% la femei. Indonezia are rate la fel de ridicate (prevalență > 60% la bărbați). China este cel mai mare consumator de tutun din lume, cu aproximativ 301 milioane de fumători în 2010 (prevalență >50% la bărbați). Mai multe țări din regiunile Europei Centrale și de Est au, de asemenea, rate de prevalență alarmant de ridicate, inclusiv Rusia (aproximativ 60,0% la bărbați și 24,3% la femei), Ucraina (>50% prevalență la bărbați) și Albania (60% prevalență la bărbați). America Latină, Orientul Mijlociu și Africa de Nord au, de asemenea, rate ridicate, deși fumatul nu este la fel de comun în rândul femeilor din aceste regiuni precum este în regiunea Pacificului. Țările din Africa sub-sahariană au unele dintre cele mai scăzute rate de prevalență; Niger și Etiopia, de exemplu, au o prevalență mai mică de 10% și, respectiv, 1% la bărbați și, respectiv, la femei.

Ratele mari de fumat nu se limitează la bărbați. Prevalența fumatului în rândul femeilor este ridicată și în creștere în mai multe țări din lume, inclusiv Kiribati (42,9%), Austria (45,1%), Nauru (50%) și Grecia (41,4%). În general, însă, fumează considerabil mai mulți bărbați decât femei. Excepții de la acest model includ Nauru și Grecia, care au o prevalență comparabilă a consumului de tutun la bărbați și la femei. Acolo unde apar, variațiile în funcție de sex pot fi substanțiale. În China, de exemplu, prevalența consumului de tutun este de 50% la bărbați, dar de numai 2,2% la femei. Indonezia are tendințe similare divergente: prevalența la bărbați este de 61,3% și doar 5,1% la femei. Variații semnificative

apar, de asemenea, în Africa de Nord, Orientul Mijlociu și unele țări din Africa subsahariană. Consumul de tutun este, în general, mai mic de 1% la femeile din aceste regiuni, dar este mult mai mare la bărbați.

Alte forme de consum de tutun cresc riscul de CHD. Bidis (țigări rulate de mână obișnuite în Asia de Sud), kreteks (țigări de cuișoare și tutun), pipe de narghilea (pipe de apă folosite pentru fumatul tutunului aromat) și tutunul fără fum toate se leagă de risc crescut de CHD.^{41,42} Utilizarea combinată a diferitelor forme de tutun este asociată cu un risc mai mare de IM decât utilizarea unui singur tip.

Fumatul pasiv este o altă cauză bine stabilită a CHD. În 2011, aproximativ 600.000 de nefumători au murit ca urmare a expunerii la fumatul pasiv. O analiză retrospectivă a 192 de țări a constatat că cea mai mare parte a deceselor cauzate de fumatul pasiv în 2004 a fost rezultatul bolii cardiace ischemice.⁴³ Aceste observații pot explica scăderea mare și imediată observată în comunități precum Helena, Montana și în Scoția, care au implementat legi împotriva fumatului și au constatat 20% până la 40% scăderea timpului local pentru infarct miocardic, scăderea timpului de internare și a altor timpi de internare. variabile.⁴⁴ Interzicerea fumatului are atât efecte imediate, cât și pe termen lung în reducerea internărilor pentru sindromul coronarian acut (SCA). În Irlanda, care a implementat o interdicție de fumat la nivel național la locurile de muncă, internările în spitale legate de SCA au scăzut rapid cu 12%, iar la 2 ani de la punerea în aplicare a interdicției, astfel de internări au scăzut cu încă 13%.⁴⁵

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială crescută este un indicator precoce al tranziției epidemiologice. Creșterea BP medie a populației are loc pe măsură ce populațiile se industrializează și se deplasează din mediul rural în mediul urban. La nivel mondial, aproximativ 62% din accidente vasculare cerebrale și 49% din cazurile de CHD sunt atribuite TA suboptimă (peste 115 mm Hg sistolice), un factor care se crede că cauzează peste 7 milioane de decese anual. Un studiu relativ recent realizat de Lawes și colegii a estimat că 14% dintre decese și 6% din DALY pierdute la nivel global s-au datorat unor niveluri neoptimale ale TA.⁴⁶ Deși majoritatea societăților definesc hipertensiunea arterială ca fiind o TA sistolică mai mare de 140 mm Hg, Lawes și colegii au descoperit că puțin peste jumătate din BCV atribuite cu o sarcină BCV mai mică decât HG14 apare în rândul persoanelor cu o sarcină sistolică mai mică decât a HG. Rata ridicată a hipertensiunii arteriale nedetectate și, prin urmare,

netratată reprezintă o preocupare majoră în LMIC. Prevalența ridicată a hipertensiunii arteriale nedetectate și netratate determină probabil ratele crescute de accident vascular cerebral hemoragic în întreaga Asia.

Cea mai recentă actualizare a studiului GBD a analizat TA sistolică medie între 1980 și 2008 utilizând mai multe studii de sănătate publicate și nepublicate și studii epidemiologice. Analiza – care a aplicat un model ierarhic bayesian pentru fiecare sex în funcție de vârstă, țară și an – a constatat o scădere globală a TA sistolice medie între 1980 și 2008 atât la bărbați, cât și la femei.⁴⁷ La nivel mondial, prevalența standardizată în funcție de vârstă a hipertensiunii arteriale necontrolate a scăzut de la 33% la 29% la bărbați și de la 258% la 219% la femei. 2008. Dar numărul persoanelor cu hipertensiune arterială necontrolată (TA sistolică de 140 mm Hg sau mai mare) a crescut – în 1980, 605 milioane aveau hipertensiune arterială necontrolată, iar până în 2008, numărul a crescut la 978 milioane. Tendința rezultă în mare parte din creșterea și îmbătrânirea populației. La nivel global, TA sistolică medie a scăzut cu 0,8 mm Hg pe deceniu în rândul bărbaților; numărul este puțin mai mare în rândul femeilor, cu 1,0 mm Hg pe deceniu. În 2008, valorile medii sistolice standardizate în funcție de vârstă la nivel mondial au fost de 128,1 mm Hg la bărbați și 124,4 mm Hg la femei.

Există variații regionale și sexuale în TA sistolică (Fig. 1-8). Cea mai mare medie a tensiunii arteriale sistolice în 2008 a avut loc în țările din Africa de Est și de Vest, unde atât bărbații, cât și femeile aveau niveluri ale TA sistolice semnificativ mai mari decât mediile globale. În Mozambic și Sao Tome și Principe, de exemplu, TA sistolică medie la femei a fost de 135,4 mm Hg și, respectiv, 136,3 mm Hg. La bărbați, TA sistolică medie a fost de până la 137,5 mm Hg în Mozambic și 139,4 mm Hg în Niger. Bărbații din Europa de Est aveau niveluri medii ale TA sistolice comparabile cu cele din Africa de Est și de Vest. TA sistolică medie a fost cea mai scăzută în regiunile cu venituri mari, cum ar fi Australasia (TA sistolică de 117,4 mm Hg la femeile australiene) și America de Nord (TA sistolică de 123,3 mm Hg la bărbații din SUA).

Cele mai semnificative scăderi au avut loc în regiunile cu venituri mari, unde TA sistolică medie a scăzut cu 2,4 mm Hg pe deceniu la bărbați și 3,1 mm Hg pe deceniu la femei. Scăderea bărbaților a variat între 1,7 mm și 2,8 mm Hg pe deceniu, cea mai mare scădere având loc în subregiunea Americii de Nord. Scăderea mediei TA sistolice la femei a variat de la 2,3 mm Hg pe deceniu în America de Nord la 3,9 mm Hg pe deceniu în Australasia.

TA sistolică medie a crescut în mai multe regiuni. În Asia de Sud, TA sistolică a crescut cu 0,8 mm Hg pe deceniu la bărbați și 1,0 mm Hg pe deceniu la femei. Asia de Sud-Est a înregistrat creșteri similare: 0,9 mm Hg pe deceniu la bărbați și 1,3 mm Hg pe deceniu la femei. În Africa de Est, TA sistolică medie a crescut cu 1,6 mm Hg pe deceniu la bărbați și 2,5 mm Hg pe deceniu la femei. Cele mai semnificative creșteri la bărbați au avut loc în Africa de Est (1,6 mm Hg pe deceniu). La femei, TA sistolică medie a crescut cel mai mult în Oceania (2,7 mm Hg pe deceniu).

Diferențe notabile de sex au apărut în Oceania și Africa de Vest. În Oceania, TA sistolică medie a crescut cu 2,7 mm Hg pe deceniu, cea mai mare creștere din orice cohortă de femei din lume. La bărbații din această regiune, pe de altă parte, TA sistolică a crescut doar cu

mm Hg pe deceniu. Datele din Africa de Vest arată tendințe divergente ale TA sistolică medie la bărbați și femei. Deși TA sistolică medie a scăzut la bărbați din Africa de Vest cu 0,4 mm Hg pe deceniu, TA sistolică la femeile din această subregiune a crescut cu 2,5 mm Hg pe deceniu.

Lipidele

La nivel mondial, colesterolul ridicat provoacă aproximativ 56% din bolile cardiace ischemice și 18% din accidente vasculare cerebrale, ceea ce reprezintă 4,4 milioane de decese anual. Din păcate, majoritatea LMIC-urilor au date limitate despre nivelurile de colesterol și adesea sunt colectate doar valorile colesterolului total. În HIC, nivelurile medii ale colesterolului populației sunt în general în scădere, dar în LMIC, aceste niveluri variază foarte mult. Pe măsură ce țările trec prin tranziția epidemiologică, nivelul mediu al colesterolului plasmatic al populației crește de obicei. Schimbările care însoțesc urbanizarea joacă în mod clar un rol, deoarece nivelurile de colesterol plasmatic tind să fie mai ridicate în rândul rezidenților urbani decât în rândul rezidenților rurali. Această schimbare rezultă în mare parte din consumul mai mare de grăsimi alimentare - în principal din produse de origine animală și uleiuri vegetale procesate - și din scăderea activității fizice.

La nivel global, nivelurile medii ale colesterolului total în ser au scăzut.⁴⁸ Studiul GBD a analizat datele între 1980 și 2008 folosind un model bayesian pentru a estima colesterolul total mediu în funcție de vârstă, țară și an. Colesterolul total mediu standardizat pe vârstă a fost de 4,64 mmol/L (179,6 mg/dL) la bărbați și 4,76 mmol/L la femei în 2008 (184,2 mg/dL). Unele dintre cele mai ridicate niveluri de colesterol au avut loc în regiunile cu venituri mari (Fig. 1-9). În 2008, regiunile combinate din Australasia, America de Nord și Europa de Vest au avut un colesterol total mediu de 5,24 mmol/L la bărbați și 5,23 mmol/L la femei. În Groenlanda, colesterolul total mediu a fost de până la 5,7 mmol/L pentru ambele sexe. Africa Subsahariană a avut cele mai scăzute niveluri pentru ambele sexe. Unele cohorte - în mare parte, bărbații din țările din Africa de Sud precum Liberia, Nigeria și Burkina Faso - au avut niveluri mai mici de 4,0 mmol/L.

Între 1980 și 2008, nivelurile medii ale colesterolului total au scăzut cu 0,08 mmol/L pe deceniu la bărbați și cu 0,07 mmol/L pe deceniu la femei. Cele mai semnificative scăderi ale nivelului de colesterol au avut loc în regiunile Europa Centrală, Europa de Est și Asia Centrală: 0,23 mmol/L pe deceniu la bărbați și 0,24 mmol/L pe deceniu la femei. Regiunile cu venituri mari din Australasia, America de Nord și Europa de Vest au avut scăderi la fel de mari ale nivelului de colesterol: 0,19 mmol/L pe deceniu la bărbați și 0,21 mmol/L pe deceniu la femei. Țări precum Finlanda și Suedia au înregistrat scăderi semnificativ mai rapide ale nivelului de colesterol decât alte țări din Europa de Vest.

Au apărut mai multe excepții de la tendința de scădere la nivel mondial a nivelului de colesterol. În regiunea EAP, nivelurile au crescut cu 0,08 mmol/L pe deceniu la bărbați și cu 0,09 mmol/L pe deceniu la femei. Subregiunea Asia-Pacific cu venituri mari a prezentat o tendință similară, dar creșterea a fost mai moderată (<0,1 mmol/L pe deceniu). Coreea de Sud nu a demonstrat nicio modificare a nivelului de colesterol ca urmare a menținerii unei diete sărace în grăsimi saturate. Datele din Singapore au fost, de asemenea

notabil: în anii 1980, nivelul colesterolului a scăzut atât la bărbați, cât și la femei, dar începând cu anul 2000, tendința de scădere s-a încheiat la bărbați. La femei, tendința sa inversat, crescând de la 4,7 mmol/L în 2000 la

mmol/L în 2008. Mai multe regiuni - inclusiv Africa de Nord și Orientul Mijlociu, Africa subsahariană și Asia de Sud - nu au arătat nicio schimbare notabilă a nivelurilor de colesterol, în parte din cauza lipsei datelor istorice disponibile. În general, femeile din subregiuni cu venituri mici și cu venituri medii au avut un colesterol total mai mare decât omologii lor din HIC.

Diabet

Incidența diabetului zaharat a crescut rapid la nivel mondial în ultimii 30 de ani. Conform studiului GBD, se estimează că 346 de milioane de oameni din întreaga lume suferă de diabet.⁴⁹ Definiția Atlas mai extinsă a Fundației Internaționale pentru Diabet (IDF) – care, pe lângă glucoza plasmatică a jeun (FPG) ca în studiul GBD, include toleranța orală la glucoză și testele HbA1c – a constatat că 366 de milioane de persoane au fost diagnosticate cu diabet zaharat. Până în 2030, se preconizează că numărul persoanelor cu diabet zaharat va crește la 522 de milioane. Se estimează că această creștere va avea loc la 2,7% anual, o rată de creștere mai mare decât cea a populației adulte totale a lumii.

Optzeci la sută dintre persoanele cu diabet zaharat trăiesc în LMIC (Fig. 1-10). Cea mai mare prevalență regională a diabetului zaharat apare în Orientul Mijlociu și Africa de Nord, unde se estimează că 12,5% din populația adultă (cu vârsta între 20 și 79 de ani) are diabet. Insulele Pacificului și țările din Orientul Mijlociu au cea mai mare prevalență, cu prevalența ajustată în funcție de vârstă variind de la 18,8% la 25,4%. Creșterea viitoare va fi concentrată în țările cu LMIC, în special în regiuni precum Africa subsahariană, Orientul Mijlociu și Africa de Nord și Asia de Sud-Est.⁵⁰ În plus, majoritatea cazurilor vor rămâne în grupa de vârstă de 45 până la 64 de ani în LMIC, în timp ce cei mai mari de 65 de ani sunt cei mai afectați în HIC.

Creșterea ratelor de obezitate și îmbătrânirea și urbanizarea populației sunt probabil legate de epidemia de diabet. Aproape 90% din cazurile de diabet zaharat de tip 2 sunt legate de obezitate, iar diabetul și complicațiile asociate acestuia sunt consecința cea mai costisitoare a obezității. Mortalitatea din cauza diabetului este, de asemenea, în creștere, cu aproximativ 4,6 milioane de decese în 2011.

Țările asiatice se confruntă cu o povară relativ mai mare a diabetului, în comparație cu regiunile Europa și Asia Centrală sau America Latină și Caraibe. India și China, de exemplu,

au cel mai mare număr de diabetici din lume — 61,3 milioane și, respectiv, 90 milioane. Populațiile asiatice pot avea un risc mai mare de a dezvolta diabet

chiar și la un IMC mai mic, din cauza unei tendințe mai mari spre obezitate viscerală. În plus, această populație poate experimenta atât subnutriție (în perioada perinatală), cât și creștere rapidă în greutate (în timpul copilăriei), o combinație care crește riscul de rezistență la insulină.⁵¹

Cel mai recent studiu GBD a constatat o creștere globală a FPG medie. Studiul a analizat mai multe anchete de sănătate publicate și nepublicate și studii epidemiologice prin aplicarea unui model ierarhic bayesian pentru fiecare sex în funcție de vârstă, țară și an. Între 1980 și 2008, FPG medie a crescut cu 0,07 mmol/L (1,26 mg/dL) pe deceniu la bărbați și 0,08 mmol/L (1,44 mg/dL) pe deceniu la femei. Tendința ascendentă a FPG a fost aproape universală.⁴⁹ În aproape fiecare regiune din lume, FPG medie a crescut sau a rămas neschimbată; regiunile care au afișat scăderi aparente (bărbații din Asia de Est și regiunea Asiei de Sud-Est, de exemplu) nu au fost diferite din punct de vedere statistic de tendințele plate (probabilități posterioare de 0,80 sau mai puțin).

Deși unele regiuni au avut niveluri medii neschimbate de FPG, alte regiuni – inclusiv sudul și tropicala Americii Latine, Oceania și regiunile cu venituri mari – au înregistrat creșteri semnificative. Cea mai notabilă regiune este Oceania. Între 1980 și 2008, FPG medie a crescut cu 0,22 mmol/L pe deceniu la bărbați și 0,32 mmol/L pe deceniu la femei. Până în 2008, Oceania a avut cea mai mare FPG medie pentru ambele sexe (6,09 mmol/L pentru bărbați; 6,09 mmol/L pentru femei) și cea mai mare prevalență a diabetului zaharat (15,5% la bărbați; 15,9% la femei) din lume.

Pe lângă Oceania, Caraibe și Africa de Nord și Orientul Mijlociu au cele mai mari niveluri medii de FPG din lume. Între 21% și 25% dintre bărbați și între 21% și 32% dintre femei din aceste țări au diabet. În schimb, bărbații din Africa sub-sahariană și femeile din țările cu venituri mari din Asia-Pacific au avut cea mai scăzută medie a FPG în 2008 — 5,27 mmol/L și, respectiv, 5,17 mmol/L. Singura scădere semnificativă a FPG medie a avut loc la femeile din Singapore, unde nivelurile au scăzut cu 0,21 mmol/L pe deceniu.

Tendințele în medie a FPG au variat și în funcție de sex. În Africa subsahariană, de exemplu, FPG medie a crescut cu 0,05 mmol/L pe deceniu la bărbați, dar cu 0,13 mmol/L pe deceniu la femei. Regiunea Asia Centrală, Africa de Nord și Orientul Mijlociu au avut diferențe similare în ceea ce privește sexul: FPG medie a crescut cu 0,06 mmol/L pe deceniu la bărbați și cu 0,16 mmol/L pe deceniu la femei.

Obezitatea

Obezitatea este în creștere în întreaga lume, și în special în țările cu LMIC, unde traiectorii sunt mai abrupte decât cele în HIC. Potrivit celui mai recent studiu GBD, aproape 1,46 miliarde de adulți erau supraponderali (IMC

>25 kg/m²) în 2008; dintre acestea, aproximativ 502 milioane erau obezi (IMC >30 kg/m²).⁵²

Explicațiile pentru această traiectorie rapidă sunt complexe și includ schimbări în tiparele alimentare, activitatea fizică și urbanizarea. Popkin și Garden-Larsen raportează că utilizarea uleiurilor comestibile, a îndulcitorilor calorici și a alimentelor de origine animală este în creștere.⁵³ Consumul anual de hrană de origine animală s-a triplat în China între anii 1950 și 1990. Se preconizează că nivelul activității fizice va scădea pe măsură ce urbanizarea duce la o utilizare sporită a vehiculelor motorizate și la o schimbare la ocupații mai sedentare.

Spre deosebire de datele din anii 1980, care au arătat că obezitatea a afectat predominant grupul cu venituri mai mari din țările cu venituri reduse, o analiză recentă arată o schimbare către cei săraci a poverii supraponderale și obezității. Deși grupurile cu venituri mai mari au încă cea mai mare prevalență a excesului de greutate și a obezității, ratele cresc mai rapid în grupurile cu venituri mai mici.⁵⁴ Săracii au o susceptibilitate relativ mai mare la obezitate, deoarece PNB-ul unei țări în curs de dezvoltare se apropie de intervalul cu venituri medii.^{54,55} PIB-ul mai mare este, de asemenea, asociat cu rate mai rapide de creștere a prevalenței obezității în grupurile cu venituri mai mici și supraponderale⁵⁴.

Literatura de specialitate evidențiază două grupuri: Femeile sunt mai afectate decât bărbații, femeile supraponderale depășesc în general femeile subponderale, așa cum indică datele din 36 de țări cu LMIC.⁵⁶ În același sondaj, prevalența femeilor supraponderale a depășit 20% în mai mult de 90% din țările chestionate. Chiar și zonele rurale din jumătate dintre țările chestionate au prezentat astfel de rate. Adolescenții sunt expuși unui risc deosebit, 1 din 10 copii fiind în prezent supraponderali.^{53,57} Numărul copiilor supraponderali este în creștere în țări la fel de diverse precum China, Brazilia, India, Mexic și Nigeria. Conform celor mai recente estimări ale OMS, 40 de milioane de copii cu vârsta sub 5 ani sunt supraponderali. Brazilia a înregistrat o creștere alarmantă – de la 4% la 14% într-o perioadă de două decenii. În 1980, rata de prevalență a obezității la nivel mondial era de 4,8% la bărbați și de 7,9% la femei. Până în 2008, ratele de prevalență aproape s-au dublat la 9,8% la bărbați și 13,8% la femei.

La nivel global, IMC a crescut atât la bărbați, cât și la femei. Studiul GBD a analizat studii de examinare a sănătății și studii epidemiologice publicate și nepublicate (au fost dezvoltate regresii liniare pentru a estima IMC mediu din prevalența supraponderală sau a obezității, atunci când este disponibil) și a constatat că între 1980 și 2008, IMC global a crescut cu 0,4 kg/m² pe deceniu la bărbați și 0,5 kg/m² pe deceniu la femei.

IMC a variat substanțial între regiuni și în funcție de sex (Fig. 1-11). În 2008, IMC-ul mediu standardizat pe vârstă în Statele Unite a fost de 28,5 kg/m² la bărbați și 28,3 kg/m² la femei. Spre deosebire de Statele Unite și alte HIC cu IMC la fel de ridicat, regiunile Africa subsahariană și Asia au unele dintre cele mai scăzute IMC medii. Bărbații din Etiopia, de exemplu, au un IMC mediu de 20,2 kg/m², iar femeile din Bangladesh au un IMC mediu de 20,5 kg/m².

Cea mai mare creștere a IMC a avut loc în Oceania. Între 1980 și 2008, IMC mediu a crescut cu 1,3 kg/m² pe deceniu la bărbați și cu 1,8 kg/m² pe deceniu la femei. Dintre insulele din regiunea Oceania, Nauru a avut cea mai mare creștere a IMC de peste 2 kg/m². Tendințele IMC au fost similare în regiunea cu venituri mari din America de Nord (1,1 kg/m² pe deceniu la bărbați și 1,2 kg/m² pe deceniu la femei). În America Latină și Caraibe, IMC mediu pentru femei a crescut cu 0,6 până la 1,4 kg/m² pe deceniu. Prin contrast, IMC mediu a scăzut la bărbații din Africa Centrală cu 0,2 kg/m² pe deceniu și a rămas neschimbat la bărbații din Asia de Sud. La femei, IMC mediu a rămas static, cu modificări mai mici de 0,2 kg/m² pe deceniu în Asia Centrală, Europa Centrală și Europa de Est.

Deși tendințele regionale au arătat în general concordanță între sexe, au apărut unele excepții. Nu a existat nicio modificare a IMC mediu la bărbații din Asia de Sud, dar IMC mediu la femei a crescut cu o rată apropiată de media globală, 0,4 kg/m² pe deceniu. Cea mai semnificativă discrepanță în tendințele sexului a avut loc în Africa Centrală. IMC la bărbați din Africa Centrală a scăzut cu 0,2 kg/m² pe deceniu, singura scădere semnificativă a oricărei populații masculine din lume. La femeile din Africa Centrală, pe de altă parte, IMC mediu a crescut cu 0,7 kg/m² pe deceniu, o rată mai mare decât media mondială.

Dieta

Pe măsură ce oamenii au evoluat, presiunile selective au favorizat capacitatea de a conserva și stoca grăsimea ca apărare împotriva foametei. Acest mecanism de adaptare a devenit nefavorabil în lumina porțiilor mai mari, a alimentelor procesate și a băuturilor dulci pe care multe persoane le consumă acum în mod regulat. Între 1970 și 2010, media zilnică de calorii pe cap de locuitor în Statele Unite a crescut de la 2076 la 2534.58. Pe măsură ce venitul pe cap de locuitor crește, la fel crește și consumul de grăsimi și carbohidrați simpli, în timp ce aportul de alimente pe bază de plante scade. O cheie

elementul acestei schimbări dietetice este un aport crescut de grăsimi animale saturate și grăsimi vegetale hidrogenate ieftine, care conțin acizi grași trans aterogene. Noi dovezi sugerează că aportul mare de grăsimi trans poate duce, de asemenea, la obezitate abdominală, un alt factor de risc pentru BCV. (Consultați capitolele 42 și 46 pentru discuții suplimentare despre dietă și BCV.)

China oferă un bun exemplu de astfel de „tranziție nutrițională” – schimbări rapide în alimentație legate de schimbările sociale și economice. China Nationwide Health Survey a constatat că între 1982 și 2002, kaloriile din grăsimi au crescut de la 25% la 35% în zonele urbane și de la 14% la 28% în zonele rurale, deoarece kaloriile din carbohidrați au scăzut de la 70% la 47%. În 1980, IMC mediu pentru adulții chinezi a fost de aproximativ 20 kg/m² și mai puțin de 1% aveau un IMC de 30 kg/m² sau mai mare. Din 1992 până în 2002, numărul adulților supraponderali a crescut cu 41%, în timp ce numărul adulților obezi a crescut cu 97%.

China și alte țări în tranziție au oportunitatea de a-și scuti populațiile de nivelurile ridicate de grăsimi trans pe care nord-americanii și europenii le-au consumat în ultimii 50 de ani,

evitând politicile guvernamentale care pot contribui la povara BCV. De exemplu, programul Politicii Agricole Comune (PAC) al Uniunii Europene (UE), care subvenționează produsele lactate și carnea, a sporit disponibilitatea și consumul de produse care conțin grăsimi saturate. CAP a contribuit la aproximativ 9800 de decese suplimentare prin CHD și la 3000 de decese suplimentare prin accident vascular cerebral în UE, jumătate dintre ele premature.⁵⁹

O altă fațetă a tranziției nutriționale pentru țările care adoptă o dietă occidentală este introducerea băuturilor răcoritoare și a altor băuturi bogate în zahăr, care sunt asociate cu creșterea în greutate și riscul crescut de dezvoltare a diabetului de tip 2. Un studiu recent asupra femeilor americane arată că aceste băuturi pot fi legate de CHD. Consumul regulat de băuturi pline de calorii îndulcite cu zahăr a fost asociat cu un risc mai mare de CHD, chiar și după luarea în considerare a altor stiluri de viață nesănătoase sau factori dietetici.⁶⁰

Inactivitate fizică

În HIC, prevalența pe scară largă a inactivității fizice produce un risc ridicat de consecințe cardiovasculare atribuite populației. Inactivitatea fizică este, de asemenea, în creștere în regiunile cu venituri mici și medii ale lumii, unde are loc o trecere de la munca solicitantă din punct de vedere fizic, bazată pe agricultură, la munca în mare parte sedentară, bazată pe industria serviciilor și la birou. O trecere de la transportul solicitant din punct de vedere fizic la transportul mecanizat însoțește această tură de lucru.

Orientările actuale solicită exerciții fizice moderate timp de cel puțin 30 de minute cinci sau mai multe zile pe săptămână sau exerciții viguroase timp de 20 de minute trei zile pe săptămână. Sondajul Gallup din noiembrie 2011 privind sănătatea și asistența medicală a constatat că 51,6% dintre adulții din Statele Unite spun că fac sport de trei sau mai multe ori pe săptămână. Aceste cifre au rămas practic neschimbate din 2008. Nivelurile de inactivitate fizică sunt la fel de ridicate în alte regiuni ale lumii. În regiunea Orientului Mijlociu și Africii de Nord, de exemplu, inactivitatea fizică este destul de comună, cu o prevalență variind de la 32,9% în Siria la 56,7% în Irak. În China urbană, proporția adulților care participă la activități de nivel moderat și înalt a scăzut semnificativ, în timp ce participarea la activități de nivel scăzut a crescut. Între 1986 și 2006, proporția adulților care participă la activități de nivel scăzut a crescut de la 44,8% la 66,7%.⁶¹

De interes, criza economică cubaneză care a început în 1989, când Cuba a pierdut Uniunea Sovietică ca partener comercial, și dificultățile care rezultă pentru oamenii săi, le-au îmbunătățit sănătatea cardiovasculară generală. Criza s-a înrăutățit în următorii 5 ani, iar recuperarea completă nu a avut loc până în 2000. Raționarea susținută a alimentelor a dus la o reducere a aportului alimentar pe cap de locuitor, iar lipsa transportului în comun rezultată din lipsa de combustibil a făcut ca mai mulți oameni să meargă pe jos și cu bicicleta. În perioada de criză, proporția adulților activi fizic a crescut de la 30% la 67% și a fost observată o schimbare de 1,5 unități în distribuția IMC.⁶² Din 1997 până în 2002, decesele atribuite diabetului, CHD și accidentului vascular cerebral au scăzut cu 51%, 35% și, respectiv, 20%.

Alți factori potențiali contributivi

Îmbătrânirea demografică

Speranța medie de viață va ajunge la 73 de ani până în 2025, potrivit OMS. Această creștere se referă la o scădere a mortalității infantile și a ratelor de fertilitate generale. Deși adulții în vârstă vor constitui un procent mai mare din populația din HIC – mai mult de 20% din populația SUA va avea mai mult de 65 de ani până în 2025 – regiunile cu venituri mici și medii, cum ar fi Asia și America Latină, aproape își vor dubla proporția relativă de persoane în vârstă, până la 10% din populația lor.⁶³

Perioada de tranziție către o populație mai în vârstă este mult mai scurtă în țările cu LMIC. De exemplu, în timp ce SUA și Canada au avut nevoie de mai mult de 65 de ani pentru a-și dubla populația de peste 65 de ani, China va face acest lucru în 26 de ani, Tunisia în 24 și Brazilia în 21.⁶⁴ În prezent, 77% din creșterea populației în vârstă are loc în regiunile cu venituri mici și medii. Astfel de schimbări acute în structura populației lasă mai puțin timp pentru a extinde o infrastructură de sănătate deja suprasolicitată pentru a aborda bolile cronice ale adulților în vârstă, care includ în mod proeminent afecțiunile cardiovasculare.

Originile fetale

Influențele adverse, cum ar fi subnutriția în timpul vieții fetale („programarea”) fetală și viața postnatală timpurie, par să afecteze prevalența BCV la adulți și să contribuie la factorii de risc ale acesteia. Barker, în ipoteza sa „Originile dezvoltării bolii la adulți”, a sugerat că influențele adverse la începutul dezvoltării, în special în timpul vieții intrauterine, ar putea duce la modificări permanente în fiziologia și metabolismul pancreasului, rinichilor, mușchilor și endoteliului vascular, ducând la rezistență la insulină la adulți, sindrom metabolic, hipertensiune arterială și factori cum ar fi CHD, creșterea în greutate maternă, creșterea în greutate maternă.⁶⁵ Deprivarea nutrițională, expunerea fătului la un mediu de hiperglicemie maternă, hipercolesterolemie și expunerea la fumat au fost identificați ca factori cheie inițiatori care pot duce la BCV mai târziu. studii epidemiologice au demonstrat aceste asocieri, iar două studii randomizate din Guatemala și India privind suplimentele nutriționale pentru mamele însărcinate au demonstrat profiluri de risc cardiovascular favorabile în rândul copiilor mamelor care au primit astfel de suplimente. și influențele adverse ale vieții timpurii), iar riscul este agravat și mai mult de obezitatea infantilă și de obiceiurile sedentare. Astfel, prevenirea expunerilor fetale adverse și a consecințelor ulterioare pe termen lung necesită o abordare holistică. O înțelegere a factorilor de risc prenatali și a modificatorilor lor din copilăria timpurie va oferi o oportunitate pentru dezvoltarea anterioară a factorilor de risc. Acestea includ o nutriție îmbunătățită a mamei în timpul sarcinii și alăptării, accent pe alăptare până la copilăria timpurie și asigurarea unei alimentații echilibrate adecvate pentru sugari. Pe baza înțelegerii noastre actuale, factorii de decizie politică și profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să elaboreze și să dezvolte strategii preventive care să influențeze în mod eficient acești determinanți foarte timpurii ai dezvoltării BCV.⁷⁰

POVARĂ ECONOMICĂ

În ciuda unor suprapuneri, cel puțin trei abordări pot măsura povara economică asociată cu CHD. Prima sursă de povară financiară este definită de costurile suportate în sistemul de sănătate însuși și raportate în studiile „costul bolii”. În aceste studii, costul CHD include costurile spitalizărilor pentru angină și IM, precum și insuficiența cardiacă atribuită CHD. Sunt incluse, de asemenea, costurile tratamentelor sau procedurilor specifice legate de BCV, cum ar fi trombolitice, cateterism și PCI, precum și costurile asociate cu managementul ambulatoriu și prevenirea secundară, inclusiv vizitele la cabinet și costurile farmaceutice. În plus, azilul de bătrâni, reabilitarea (pacient internat și ambulatoriu) și costurile de îngrijire la domiciliu necesită luare în considerare.

A doua evaluare economică se bazează pe studii microeconomice care evaluează impactul gospodăriei al evenimentelor catastrofale de sănătate, cum ar fi IM. Aceste studii analizează cheltuielile din buzunar suportate de pacientul individual sau de familie care ar putea avea alte impacturi economice în aval, cum ar fi pierderea economiilor sau vânzarea proprietății pentru a acoperi costurile medicale. Multe LMIC nu au o schemă extinsă de asigurare, iar costurile de îngrijire a sănătății sunt suportate aproape în întregime de către indivizi⁷¹, astfel încât studiile microeconomice de până în prezent nu au luat în considerare în mod exclusiv CHD, ci în schimb analizează mai general bolile cronice în general. În plus, datele limitate nu confirmă cauzalitatea dintre boala cronică și sărăcia individuală sau casnică. Cheltuielile pentru boala coronariană sau factorii săi de risc, cum ar fi tutunul, ar putea duce însă la costuri substanțiale și chiar sărăcitoare.

A treia metodă de determinare a poverii financiare din CHD se bazează pe o analiză macroeconomică. Aceste evaluări se uită la pierderea productivității lucrătorilor sau la creșterea economică pierdută de adulții cu CHD sau de îngrijitorii lor, care sunt parțial sau complet în afara forței de muncă din cauza bolii. Datele privind impactul bolilor cronice asupra ofertei de muncă și a productivității sunt mai solide. Un cost suplimentar care nu este adesea luat în considerare este pierderea intangibilă a bunăstării asociată cu durerea, handicapul sau suferința persoanei afectate. Aceste costuri indirecte sunt adesea explicate de analizele „dorinței de a plăti”, întrebând în general cât de mult ar plăti un individ pentru a preveni suferința sau moartea prematură din cauza CHD. Câștigurile nu sunt doar îmbunătățirea performanței la muncă, ci și bucuria de activități dincolo de producție. Studiile din Statele Unite sugerează că până la 1% până la 3% din PIB este atribuit costului îngrijirii pentru BCV, aproape jumătate din acesta fiind asociat cu CHD.⁷² În China, costurile directe anuale ale BCV sunt estimate la mai mult de 40 de miliarde de dolari (SUA), sau aproximativ 4% din VNB. În Africa de Sud, 2% până la 3% din VNB este dedicat tratamentului direct al BCV, ceea ce echivalează cu aproximativ 25% din cheltuielile de îngrijire a sănătății din Africa de Sud. Costurile indirecte sunt estimate la mai mult de dublu față de costurile directe. Deși puține studii privind costul bolii pentru CHD au fost efectuate în alte regiuni, astfel de studii au raportat sarcinile financiare atribuite factorilor de risc pentru CHD. De exemplu, costurile directe cauzate de diabet în țările din America Latină și

Caraibe au fost estimate la 10 miliarde de dolari (SUA). Costurile indirecte au fost estimate la peste 50 de miliarde de dolari în 2000. Studiile limitate disponibile

sugerează că bolile legate de obezitate reprezintă 2% până la 8% din toate cheltuielile pentru îngrijirea sănătății în HIC. În India și China, costurile pentru obezitate sunt de aproximativ 1,1% și, respectiv, 2,1% din PIB.

Recent, costurile atribuibile nivelurilor neoptimale ale TA mediate prin accident vascular cerebral și IM au fost evaluate pentru toate regiunile lumii.⁷³ La nivel global, costurile de îngrijire a sănătății ale TA crescute au fost estimate la 370 de miliarde de dolari (SUA) pentru 2001; această sumă a reprezentat aproximativ 10% din toate cheltuielile globale de îngrijire a sănătății pentru anul respectiv. Există variații regionale, hipertensiunea arterială fiind responsabilă pentru până la 25% din costurile de îngrijire a sănătății în regiunea Europei de Est (Fig. 1-12). Pe o perioadă de 10 ani, costurile de îngrijire a sănătății legate de BP ar putea fi egale cu 1 trilion de dolari (SUA) la nivel global, iar costurile indirecte de îngrijire a sănătății atribuite BP ar putea fi de aproape patru ori mai mari.

Faptul că o proporție mare a poverii BCV apare mai devreme în rândul adulților de vârstă activă sporește impactul macroeconomic al acesteia în țările cu LMIC. Conform previziunilor actuale, în țările cu LMIC, cum ar fi Africa de Sud, BCV va afecta 40% dintre adulții cu vârstă cuprinsă între 35 și 64 de ani, comparativ cu 10% în Statele Unite. India și China vor avea rate de deces în aceeași grupă de vârstă, care sunt de două sau trei ori mai mari decât pentru majoritatea HIC. Având în vedere populația mare din aceste două economii cu creștere rapidă, această tendință ar putea avea efecte economice profunde în următorii 25 de ani, deoarece lucrătorii în plină expansiune cedează la BCV.

SOLUȚII COST-EFICIENTE

Reducerea mari ale ratelor de mortalitate prin BCV ajustate în funcție de vârstă care au avut loc în HIC rezultă din trei tipuri complementare de intervenții. O strategie vizează persoanele cu BCV acute sau stabilite. Un al doilea implică evaluarea riscului și țintirea persoanelor cu risc ridicat din cauza multiplilor factori de risc pentru intervenție înainte de primul lor eveniment BCV. Cea de-a treia strategie folosește educația de masă sau intervenții politice îndreptate către întreaga populație pentru a reduce nivelul general al factorilor de risc. Această secțiune trece în revistă diferite intervenții rentabile (vezi și Capitolul 42). Rămâne multă muncă nefăcută în LMIC-urile pentru a determina cele mai bune strategii având în vedere resursele limitate, dar dacă sunt implementate, aceste intervenții ar putea contribui în mare măsură la reducerea poverii. Tabelul 1-3 enumeră rapoartele cost-eficacitate pentru multe intervenții cu randament ridicat care ar putea fi sau au fost adoptate în regiunile cu venituri mici și medii.

Stabilit managementul bolilor cardiovasculare

Persoanele cu cel mai mare risc sunt cele care suferă un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral; până la jumătate mor înainte de a primi vreodată asistență medicală. Pentru cei care ajung într-un spital, terapiile medicale standard au fost examinate într-o

analiză cost-eficacitate în cadrul Proiectului Priorităţi pentru Controlul Bolilor în ţările în curs de dezvoltare.⁷⁴

Patru strategii incrementale au fost evaluate pentru tratamentul IM şi comparate cu o strategie de lipsă de tratament ca martor pentru cele şase regiuni cu venituri mici şi medii ale Băncii Mondiale. Cele patru strategii comparate au fost (1) aspirina; (2) aspirină şi atenolol; (3) aspirină, atenolol şi streptokinază; şi (4) aspirină, atenolol şi activator de plasminogen tisular (t-PA). Costul incremental pe an de viaţă ajustat în funcţie de calitate (QALY) câştigat atât pentru intervenţiile cu aspirină, cât şi pentru beta-blocante a fost mai mic de 25 USD pentru toate cele şase regiuni. Costurile pe QALY câştigat pentru streptokinază au fost între 630 şi 730 USD în toate regiunile. Raporturile cost-eficacitate incrementale pentru t-PA au fost de aproximativ 16.000 USD/QALY câştigat, în comparaţie cu streptokinaza. Au apărut variaţii minore între regiuni ca urmare a unor mici diferenţe în îngrijirea de urmărire bazate pe costurile regionale.

Strategiile de prevenire secundară sunt la fel de eficiente din punct de vedere al costurilor în ţările cu LMIC. Studiile arată că o combinaţie de aspirină, un inhibitor ECA, un beta-blocant şi o statină pentru prevenirea secundară poate duce la un raport cost-eficacitate acceptabil în toate regiunile cu venituri mici şi medii. Utilizarea agenţilor generici disponibili în prezent, chiar şi în absenţa aşa-numitei „polipilule”, ar putea fi foarte rentabilă, de ordinul a 300-400 USD de persoană per QALY câştigat.

EAP ECA LAM MNA SAR SSA ECONOMIE CU VENIT MARI

TABELUL 1-3 Eficienţa costurilor pentru o selecţie de intervenţii CHD în regiunile în curs de dezvoltare

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; AR = risc absolut; ASA = aspirină; BB = beta-blocant; CHD = boală coronariană; SK = streptokinaza; tPA = activator tisular de plasminogen.

*În şase regiuni ale Băncii Mondiale.

⁷Intervalul include diferite estimări ale costurilor intervenţiilor, precum şi reducerea tensiunii arteriale (<0,50 USD-1,00 USD).

*Intervalul include estimări ale costurilor intervenţiilor (<0,50 USD-6,00 USD).

Date de la Gaziano TA: Boala cardiovasculară în lumea în curs de dezvoltare şi managementul ei rentabil. *Circulation* 112:3547, 2005; şi de la Gaziano TA, Galea G, Reddy KS: Bolile cronice 2 — extinderea intervenţiilor pentru prevenirea bolilor cronice: evidenţa. *Lancet* 370:1939, 2007.

Evaluare a riscurilor

Prevenția primară este esențială pentru numărul mare de persoane care prezintă un risc ridicat de a face BCV. Având în vedere resursele limitate, găsirea de strategii de prevenire cu costuri reduse este o prioritate de vârf. Utilizarea regulilor de predicție sau a scorurilor de risc pentru a identifica persoanele cu risc mai mare în scopul de a viza intervenții specifice comportamentale sau de droguri este o strategie de prevenire primară bine stabilită și s-a dovedit a fi eficientă din punct de vedere al costurilor în LMIC. unele includ, de asemenea, istoric familial.^{76,77} Recent, mulți investigatori au examinat dacă factorii de risc suplimentari bazați pe laborator se pot adăuga la discriminarea predictivă a factorilor de risc utilizați în scorul de risc al studiului cardiac Framingham. Analizele recente din Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC)⁷⁸ și Studiul Framingham Offspring^{79,80} au sugerat că s-au obținut puține informații suplimentare atunci când la factorii de risc tradiționali s-au adăugat alți factori de risc noi, bazați pe sânge. Deși scorul de risc Reynolds⁸¹ pentru femei – care a adăugat istoric familial, proteina C-reactivă (hsCRP) și nivelurile de hemoglobină A1c – a avut doar o statistică C marginal mai mare (0,808) decât covariatele Framingham (0,791), a reclasificat corect multe persoane cu risc intermediar (vezi și capitolele 10 și 442). Unele femei considerate a avea un risc scăzut de scorul de risc Framingham au fost reclasificate ca fiind în categoria de risc intermediar sau ridicat conform scorului de risc Reynolds și, astfel, ar fi fost eligibile pentru un management mai agresiv. Dimpotrivă, unele femei care au fost inițial la risc crescut conform criteriilor Framingham au fost reclasificate ca fiind cu risc mai scăzut și, prin urmare, nu ar fi avut nevoie de tratament. Scorul de calciu în artera coronariană poate adăuga cel mai mult în ceea ce privește modificările statisticii C sau îmbunătățirea netă a reclasificării (NRI) în populațiile cu risc intermediar, dar are limitări ca strategie de screening (vezi capitolul 42).⁸²

Mai multă atenție este acum concentrată pe dezvoltarea scorurilor de risc care ar fi mai ușor de utilizat în practica clinică, fără pierderea discriminării predictive în țările cu resurse sărace. În HIC, o regulă de predicție care necesită un test de laborator este un inconvenient; în LMIC-urile cu facilități de testare limitate, poate fi prea costisitor pentru screening-ul pe scară largă sau costul poate împiedica utilizarea acestuia în totalitate. Ca răspuns la această îngrijorare, OMS a lansat recent diagrame de predicție a riscurilor pentru diferite regiuni ale lumii, cu și fără date despre colesterol.^{83,84} Un studiu bazat pe cohorta de urmărire a Sondajului național de sănătate și nutriție din SUA (NHANES) a demonstrat că un instrument de risc non-laborator care utilizează informațiile obținute într-o singură întâlnire (vârsta, diabetul sistolic, starea TA, poate prezice starea TA, diabetul sistolic, BP, starea BMI, diabetul CV) rezultate, precum și unul care necesită teste de laborator, cu statistici C de 0,79 pentru bărbați și 0,83 pentru femei care nu au fost diferite de cele obținute folosind instrumentul de risc bazat pe Framingham.⁸⁵ În plus, rezultatele testelor de bună adaptare sugerează că modelul non-laborator este bine calibrat într-o gamă largă de niveluri de risc absolut și fără modificări ale clasificării riscului. Indicele gleznă-brahial (ABI) pare, de asemenea, să contribuie la discriminarea riscurilor și să îmbunătățească NRI ca instrument alternativ noninvaziv.⁸²

Politici și intervenții comunitare

Intervențiile educaționale și de politică publică care au redus ratele de fumat, au scăzut nivelurile medii ale TA și profilurile lipidice îmbunătățite sunt recunoscute a contribui la reducerea ratelor de CHD. În plus, reducerea cantității de sare și a colesterolului a fost evaluată ca o strategie eficientă din punct de vedere al costurilor pentru reducerea accidentului vascular cerebral și a infarctului miocardic în țările cu LMIC de către anchetatorii OMS.⁸⁶ Intervențiile comunitare au redus nivelurile de factori de risc multipli și, în unele cazuri, mortalitatea CHD (vezi și capitolul 42).

Consumul de tutun

Controlul tutunului poate fi conceptualizat în termeni de strategii care reduc oferta sau cererea de tutun. Cele mai multe strategii de sănătate publică și clinice de până în prezent se concentrează pe reducerea cererii prin descurajări economice (taxe), promovare a sănătății (eforturi media și ambalare), acces restricționat (la publicitate și tutun) sau asistență clinică pentru renunțare. Efortul OMS de a cataliza crearea unui tratat global împotriva consumului de tutun a fost o etapă cheie. În mai 2003, Adunarea Mondială a Sănătății a OMS a adoptat în unanimitate Convenția-cadru a OMS pentru controlul tutunului (FCTC), primul tratat global privind tutunul.⁴¹ FCTC a fost ratificat de 168 de țări până în aprilie 2009, făcându-l unul dintre cele mai larg acceptate tratate în ONU. cadru comun de legislație bazată pe dovezi și strategii de implementare cunoscute pentru reducerea consumului de tutun.

Jha și colegii săi au prezentat o analiză de referință a eficienței costurilor controlului tutunului în 2006.⁸⁷ Ei au calculat reducerile viitoarelor decese cauzate de tutun ca urmare a unei game de intervenții fiscale, de tratament și fără preț în rândul fumătorilor în viață în 2000. Ei au descoperit că o creștere de 33% a prețului ar avea ca rezultat o reducere de la 156,7 milioane la 156,7 milioane la 159,7 milioane %. 15,9% din total) decese la fumători din țările în curs de dezvoltare care erau în viață în 2000.⁸⁷ Calculele arată că terapia de substituție cu nicotină (NRT) ar putea reduce numărul deceselor cu între 2,9 milioane și 14,3 milioane (0,8% până la 4,0% din total) în cohorta din 2000, cum ar fi interzicerea publicității, interzicerea și interzicerea sănătății. legile împotriva fumatului ar reduce decesele cu între 5,7 milioane și 28,6 milioane (1,6% până la 7,9% din total) în acea cohortă.⁸⁷ Aceste reduceri s-ar traduce în valori ale eficienței costurilor în lumea în curs de dezvoltare, cuprinse între 3 și 42 USD/QALY economisit pentru majorări de impozite (fără includerea veniturilor fiscale), 55 USD/QA și 56 USD pentru NRT/QA și 56 USD pentru NRT 674 USD/QALY pentru măsuri fără preț.⁸⁷

De importanță critică pentru pacienții care au avut un eveniment coronarian, renunțarea la fumat salvează vieți într-un ritm mai mare decât orice tratament medical individual. Mohiuddin și asociații au efectuat un studiu controlat randomizat al unui program de renunțare la fumat comportamental și de medicamente pentru fumătorii care au fost spitalizați cu un eveniment coronarian în unitatea de terapie intensivă.⁸⁸ Acești investigatori au observat rate de renunțare de aproape trei ori mai mari și o scădere a mortalității de toate cauzele la 1 an cu un risc absolut de 9% (77% reducere a riscului

relativ). Această reducere a corespuns cu un număr necesar de tratat (NNT) de 11 pentru renunțarea la fumat pentru a preveni 1 deces într-un an după un eveniment cardiac coronarian major.⁸⁸ Acest NNT pentru prevenirea secundară este mai favorabil decât cel pentru statine, beta-blocante sau chiar aspirina.⁸⁹

Reducerea de sare și lipide

Analizele cost-eficacitate privind reducerea cantității de sare realizate ca urmare a educației publice sunt destul de favorabile.^{90,91} Intervenția variază de la o economie de costuri până la 200 USD/DALY evitată. Rezultatele unei campanii pentru reducerea grăsimilor saturate și înlocuirea acestora cu grăsimi polinesaturate au fost, de asemenea, probabil rentabile. În cazul de bază, au fost presupuse o scădere de 3% a colesterolului și un cost de educație de 6 USD pe cap de locuitor. Constatările au inclus un cost de până la 1800 USD/DALY evitat în regiunea Asiei de Sud și până la 4000 USD/DALY evitat în regiunea Orientului Mijlociu și Africa de Nord. Dacă costul pentru planul de educație s-ar reduce la jumătate, totuși, raportul este de aproximativ 900 USD/DALY, ceea ce ar economisi costuri dacă reducerea ar putea fi realizată cu sub 0,50 USD pe cap de locuitor - o posibilitate în zonele cu acces mai puțin costisitor la media.

Intervenții comunitare

În anii 1970 și 1980, au fost efectuate o serie de studii de intervenție comunitară la nivel de populație pentru a reduce factorii de risc pentru boli cronice și sunt revizuite în altă parte.⁹² Aceste studii s-au concentrat pe schimbări în comportamentele de sănătate sau factori de risc cum ar fi consumul de tutun, greutatea corporală, colesterolul și TA, precum și o reducere a morbidității și mortalității prin BCV. În general, acestea au inclus o combinație de acțiuni la nivel comunitar și cele concentrate pe persoanele identificate ca având un risc ridicat de probleme de sănătate legate de BCV.

Una dintre cele mai timpurii și cel mai des citate intervenții comunitare este proiectul Karelia de Nord din Finlanda, început în 1972. Intervențiile comunitare au inclus educație pentru sănătate, screening, un program de control al hipertensiunii arteriale și tratament. În primii 5 ani ai studiului, au avut loc reduceri ale factorilor de risc, împreună cu o scădere a mortalității CHD cu 2,9% pe an - față de o scădere de 1% pe an în restul Finlandei. În următorii 10 ani, scăderile au fost mai mari în restul Finlandei. Pe o perioadă de urmărire de 25 de ani, a avut loc o scădere mare a bolii coronariene atât în regiunea Karelia de Nord (73%), cât și în restul Finlandei (63%). Deși diferența generală în scăderea deceselor CHD nu a fost semnificativ mai mare în zona de studiu din Karelia de Nord, reducerea cancerelor legate de tutun la bărbați a fost semnificativă. Un studiu similar din zona Stanford, California, a arătat reduceri ale factorilor de risc - colesterol (2%), TA (4%) și ratele de fumat (13%) - în comparație cu locurile fără intervenție, dar niciun impact asupra obiectivelor bolii.

Mai târziu, intervențiile comunitare în HIC-uri au arătat rezultate mixte, unele arătând îmbunătățiri ale factorilor de risc dincolo de declinul secular care a avut loc în majoritatea

HIC-urilor, iar altele nu prezintă nicio scădere suplimentară. O meta-analiză a intervențiilor randomizate cu factori de risc multipli, totuși, a arătat scăderi nete semnificative ale TA sistolică (4,2 mm Hg), prevalența fumatului (4,2%) și colesterolul (0,14 mmol/L).⁹³ Scăderile totale și ale mortalității CHD de 3% și 4% nu au fost semnificative. Toate aceste proiecte sunt limitate de provocarea de a detecta mici schimbări care, la nivel de populație, pot fi semnificative – o reducere cu 10% a mortalității ar fi putut fi ratată.⁹³

Au fost efectuate mai multe studii de intervenție comunitară în țările cu LMIC, inclusiv China, Mauritius și Africa de Sud. Proiectul de la Tianjin a arătat reduceri ale hipertensiunii arteriale și obezității. Proiectul Mauritius, printre alte intervenții, a dus la un program condus de guvern care a schimbat uleiul de gătit principal dintr-un ulei de palmier cu grăsimi saturate predominant într-un ulei de soia bogat în acizi grași nesaturați. Nivelul total de colesterol total a scăzut cu 14% în timpul perioadei de studiu de 5 ani din 1987 până în 1992. Modificări ale altor factori de risc au fost amestecate cu scăderi ale TA și ratele de fumat și creșteri ale obezității și diabetului. Studiul factorului de risc coronarian din Africa de Sud a comparat o comunitate de control cu două comunități care au primit intervenții la două niveluri diferite de intensitate. Intervențiile au inclus mesaje mass-media, sesiuni educaționale sponsorizate de grup și screening BP și urmărire cu sectorul sănătății, atunci când este cazul. Ambele intervenții de intensitate mare și de intensitate scăzută au dus la îmbunătățiri ale TA, ratelor de fumat și raportului HDL-colesterol total față de comunitatea de control, dar cu o diferență mică între cele două comunități de intervenție.

O altă reducere semnificativă a CHD nu a venit printr-o intervenție comunitară concertată, ci prin schimbări în politica fiscală. În Polonia, reducerile subvențiilor pentru produse de origine animală, cum ar fi untul și untura, au dus la trecerea de la grăsimi saturate la grăsimi polinesaturate, în principal uleiuri pe bază de rapiță și soia. Scăderea mortalității CHD cu peste 25% între 1991 și 2002 nu a putut fi explicată prin creșterea consumului de fructe sau scăderea ratelor de fumat. Poveștile de succes, cum ar fi în Polonia și Mauritius, sunt rare, totuși, sugerând provocările pentru realizarea unor schimbări semnificative care vizează factorii de risc unici la nivel național.

REZUMAT ȘI CONCLUZII

BCV rămâne o problemă globală semnificativă. Ritmul rapid al transformării economice și sociale într-o lume postindustrială cu globalizare rapidă prezintă o provocare mai mare pentru economiile cu venituri mici și medii decât pentru economiile cu venituri mari. Deși ratele CVD au scăzut în HIC, acestea cresc în aproape orice altă regiune a lumii. Dintr-o perspectivă mondială, rata de schimbare a poverii globale a BCV se accelerează, reflectând schimbările din economiile cu venituri mici și medii, care reprezintă 85% din populația lumii. Această epidemie care poate fi prevenită va avea consecințe substanțiale la mai multe niveluri: mortalitatea și morbiditatea individuală, suferința familiei și costurile economice uluitoare - atât costurile directe ale diagnosticului și tratamentului, cât și costurile indirecte ale pierderii productivității.

Diferite regiuni ale lumii se confruntă cu diferite etape ale epidemiei. În HIC, gestionarea unei populații din ce în ce mai în vârstă cu manifestări cronice de BCV, cum ar fi insuficiența cardiacă, va solicita bugetele de îngrijire a sănătății. În prezent, țările est-europene și membrii fostei Uniuni Sovietice se confruntă cu poveri enorme, cu mai mult de jumătate din toate decesele atribuite BCV. Între timp, țările din Africa sub-sahariană abia încep să vadă creșteri ale acestor boli cronice, în timp ce se confruntă încă cu HIV/SIDA. Nu există o soluție globală unică pentru povara tot mai mare a BCV, având în vedere diferențele vaste de circumstanțe sociale, culturale și economice. HIC trebuie să minimizeze disparitățile, să inverseze tendințele nefavorabile în ceea ce privește factorii și comportamentele de risc de BCV și să facă față prevalenței tot mai mari a BCV într-o populație care îmbătrânește. Cele mai complexe provocări se confruntă cu LMIC - cu acces din ce în ce mai mare la produse din tutun la preț redus și acces rapid la opțiuni alimentare mai puțin favorabile. Prevenirea efectelor provocatoare de sărăcie ale evenimentelor catastrofale de BCV va necesita eforturi pentru a îmbunătăți accesul la strategii de prevenire cu costuri reduse, atât la nivel social, cât și la nivel individual.

O reducere a poverii bolii ar necesita în mod similar atât schimbări de politică, cât și schimbări personale. Pe termen lung, alocarea de resurse către strategii cu costuri mai mici se va dovedi probabil mai eficientă din punct de vedere al costurilor decât dedicarea resurselor pentru gestionarea cu costuri mari a CVD. Dintr-o perspectivă societală, eforturile de a consolida strategiile de control al tutunului, de a îmbunătăți alegerile alimentare și de a crește activitatea fizică vor fi esențiale. La nivel personal, strategiile de evaluare a riscurilor și modalitățile de tratament necesită simplificare. În plus, desfășurarea alternativă a lucrătorilor din domeniul sănătății aliați, cum ar fi lucrătorii din domeniul sănătății comunitari, vor necesita evaluare, având în vedere resursele umane limitate din majoritatea țărilor cu LMIC. HIC-urile trebuie să împartă cu țările lider și emergente cu venituri medii povara cercetării și dezvoltării în fiecare aspect al prevenirii și tratamentului. Prin extinderea în continuare a bazei de cunoștințe, în special în ceea ce privește consecințele economice ale diferitelor strategii de tratament și prevenire, transferul eficient de strategii preventive și terapeutice cu costuri reduse poate modifica cursul natural al tranziției epidemiologice în fiecare parte a lumii, reducând astfel povara globală în exces a BCV care pot fi prevenite.

Referințe

Tranziții epidemiologice în cauzele predominante ale morții

Povara globală a bolii: actualizare 2004, 2008. (www.who.int/evidence/bod).

Olshansky SJ, Ault AB: A patra etapă a tranziției epidemiologice: vârsta bolilor degenerative întârziate. *Milbank Q* 64:355, 1986.

Omran AR: Tranziția epidemiologică: O teorie a epidemiologiei schimbării populației. *Milbank Q* 49:509, 1971.

Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al: Explicarea scăderii deceselor din SUA cauzate de boală coronariană, 1980-2000. N Engl J Med 356:2388, 2007.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor: Semne vitale: fumatul actual de țigări în rândul adulților în vârstă (18 ani - Statele Unite, 2005-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60:1207, 2011.

National Center for Health Statistics (SUA): Health, United States, 2011: with Special Feature on Socioeconomic Status and Health. Hyattsville, Md, National Center for Health Statistics (SUA), mai 2012. Raport nr.: 2012-1232.

Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL: Trends in high levels of low-density lipoprotein colesterol in the United States, 1999-2006. JAMA 302:2104, 2009.

Gaziano JM: A cincea fază a tranziției epidemiologice: vârsta obezității și a inactivității. JAMA 303:275, 2010.

Ford ES, Capewell S: Mortalitatea bolii coronariene în rândul adulților tineri din SUA din 1980 până în 2002: nivelarea ascunsă a ratelor mortalității. J Am Coll Cardiol 50:2128, 2007.

Wu Y: Excesul de greutate și obezitatea în China. BMJ 333:362, 2006.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR: Prevalența și tendințele obezității în rândul adulților din SUA, 1999-2008. JAMA 303:235, 2010.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 127:e6, 2013.

Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR: Epidemiile de boală coronariană: nu sunt toate la fel. Heart 95:740, 2009.

Variații actuale în povara globală a bolilor cardiovasculare

Lozano R, Naghavi M, Foreman K și colab.: Mortalitatea globală și regională din 235 de cauze de deces pentru 20 de grupe de vârstă în 1990 și 2010: O analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. Lancet 380:2095, 2012.

Gupta R, Gupta KD: Boala coronariană la subiecții cu statut socioeconomic scăzut din India: „O epidemie în evoluție”. Indian Heart J 61:358, 2009.

Indicatori de dezvoltare mondială, 2012. (<http://data.worldbank.org>).

Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al: Tendințe în incidența bolilor coronariene și a accidentului vascular cerebral și factorii lor de risc în Japonia, 1964 până în 2003: Studiul Akita-Osaka. J Am Coll Cardiol 52:71, 2008.

Liu L: Bolile cardiovasculare în China. Biochem Cell Biol 85:157, 2007.

Zhang XH, Lu ZL, Liu L: Boala coronariană în China. *Heart* 94:1126, 2008.

Clasamentul mondial al sănătății, 2011 (<http://www.worldlifeexpectancy.com>).

Nabipour I, Amiri M, Imami SR, et al: The metabolic syndrome and nonfatal ischemic heart disease; un studiu bazat pe populație. *Int J Cardiol* 118:48, 2007.

Nsour M, Mahfoud Z, Kanaan MN, Balbeissi A: Prevalența și predictorii infarctului miocardic nonfatal în Iordania. *East Mediterr Health J* 14:818, 2008.

Gupta R, Joshi P, Mohan V, et al: Epidemiologia și cauzalitatea bolii coronariene și a accidentului vascular cerebral în India. *Heart* 94:166, 2008.

Jafar TH, Qadri Z, Chaturvedi N: Epidemia de boală coronariană în Pakistan: mai multe dovezi electrocardiografice de ischemie la femei decât la bărbați. *Heart* 94:408, 2008.

Reddy KS, Prabhakaran D, Jeemon P, et al: Statutul educațional și profilul de risc cardiovascular la indieni. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:16263, 2007.

Joshi R, Chow CK, Raju PK și colab: Bolile cardiovasculare fatale și nefatale și utilizarea terapiei pentru prevenirea secundară într-o regiune rurală a Indiei. *Tiraj* 119:1950, 2009.

Prabhakaran D, Singh K: Factori de risc prematur al bolilor coronariene și reducerea poverii CHD în India. *Indian J Med Res* 134:8, 2011.

Banca Mondială: 2007 World Development Indicators. Washington, DC, Banca Internațională pentru Reconstrucție și Dezvoltare/Banca Mondială, 2007.

Tollman SM, Kahn K, Sartorius B, et al: Implicațiile tranziției mortalității pentru asistența medicală primară în mediul rural din Africa de Sud: Un studiu de supraveghere bazat pe populație. *Lancet* 372:893, 2008.

Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, și colab.: Boala arterială periferică la pacienții cu HIV peste 50 de ani. *AIDS Res Human Retroviruses* 24:1043, 2008.

Mauss S, Berger F, Schmutz G și colab: Lipoprotein (a) la pacienții care inițiază terapia antiretrovirală. *HIV Med* 9:4150, 2008.

Holmes CB, Coggin W, Jamieson D, et al: Utilizarea agenților antiretrovirali generici și economiile de costuri în programele de tratament PEPFAR. *JAMA* 304:313, 2010.

Jahn A, Floyd S, Crampin AC și colab: Efectul HIV la nivel de populație asupra mortalității adulților și dovezi timpurii de inversare după introducerea terapiei antiretrovirale în Malawi. *Lancet* 371:1603, 2008.

Herbst AJ, Cooke GS, Barnighausen T, et al: Mortalitatea adulților și lansarea tratamentului antiretroviral în zona rurală KwaZulu-Natal, Africa de Sud. *Bull World Health Organ* 87:754, 2009.

Cohorta de colaborare cu terapia antiretrovirală: Cauzele decesului la pacienții infectați cu HIV-1 tratați cu terapie antiretrovirală, 1996-2006: Analiză în colaborare a 13 studii de cohortă HIV. Clin Infect Dis 50:1387, 2010.

Schatz E, Ogunmefun C: Îngrijirea și contribuția: rolul femeilor în vârstă în gospodăriile rurale multi-generaționale din Africa de Sud în era HIV/SIDA. World Dev 35:1390, 2007.

Schatz EJ: „Am grijă de propriul meu sânge”: relațiile femeilor în vârstă cu gospodăriile lor din mediul rural din Africa de Sud. Scand J Public Health Suppl 69:147, 2007.

Currier JS, Lundgren JD, Carr A și colab: Dovezi epidemiologice pentru bolile cardiovasculare la pacienții infectați cu HIV și relația cu terapia antiretrovirală foarte activă. Tiraj 118:e29, 2008.

Factori de risc

Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al: Factori de risc pentru infarctul miocardic la femei și bărbați: Perspective din studiul INTERHEART. Eur Heart J 29:932, 2008.

Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J: Atlasul tutunului. a 3-a ed. Atlanta, Societatea Americană de Cancer, 2009.

Balbinotto Neto G, Silva RO: Costurile bolilor cardiovasculare în Brazilia: un scurt comentariu economic. Arq Bras Cardiol 91:198, 2008.

Piano MR, Benowitz NL, Fitzgerald GA, et al: Impactul produselor din tutun fără fum asupra bolilor cardiovasculare: implicații pentru politică, prevenire și tratament: o declarație de politică de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 122:1520, 2010.

Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, și colab: Povara mondială a bolii de la expunerea la fumatul pasiv: O analiză retrospectivă a datelor din 192 de țări. Lancet 377:139, 2011.

Departamentul Agriculturii al Statelor Unite: Conținutul de nutrienți al aprovizionării cu alimente din SUA: Evoluții între 2000 și 2006. Rep. Cercetare în Economie Internă nr. 59. Washington, DC, USDA Center for Nutrition Policy and Promotion, iulie 2011. Disponibil la http://www.cnpp.usda.gov/Publications/FoodSupply/Final_FoodSupplyReport_2006.pdf.

Lloyd-Williams F, O'Flaherty M, Mwatsama M, et al: Estimarea sarcinii mortalității cardiovasculare atribuibilă Politicii agricole comune europene privind grăsimile saturate alimentare. Bull World Health Organ 86:535, 2008.

Fung TT, Malik V, Rexrode KM și colab: Consumul de băuturi îndulcite și riscul de boală coronariană la femei. Am J Clin Nutr 89:1037, 2009.

Popkin BM: Tranziția nutrițională a Chinei va copleși sistemul său de sănătate și va încetini creșterea economică? Health Aff (Millwood) 27:1064, 2008.

Franco M, Ordunez P, Caballero B și colab.: Impactul consumului de energie, al activității fizice și al pierderii în greutate la nivel de populație asupra bolilor cardiovasculare și a mortalității diabetului în Cuba, 1980-2005. *Am J Epidemiol* 166:1374, 2007.

Schroeder SA: Interdicțiile publice de fumat sunt bune pentru inimă. *J Am Coll Cardiol* 54:1256, 2009.

Viteza îmbătrânirii populației în țări selectate, 2009 (<http://www.prb.org/Home/Publications/GraphicsBank/Aging.aspx>).

Barker DJ: Originile fetale ale bolii coronariene. *BMJ* 311:171, 1995.

Victora CG, Adair L, Fall C și colab: Subnutriția maternă și a copilului: consecințe pentru sănătatea adulților și capitalul uman. *Lancet* 371:340, 2008.

Kuzawa CW, Hallal PC, Adair L și colab.: Greutatea la naștere, creșterea în greutate postnatală și compoziția corpului adult în cinci țări cu venituri mici și medii. *Am J Hum Biol* 24:5, 2012.

Kinra S, Rameshwar Sarma KV, Ghafoorunissa Mendu VV, et al: Efectul integrării nutriției suplimentare cu programele de sănătate publică în sarcină și copilărie timpurie asupra riscului cardiovascular la adolescenții din mediul rural din India: Urmărirea pe termen lung a Hyderabad Nutrition Trial. *BMJ* 337:a605, 2008.

Stein AD, Melgar P, Hoddinott J, Martorell R: Profilul cohorței: Studiul de cohortă al Institutului de Nutriție din America Centrală și Panama (INCAP). *Int J Epidemiol* 37:716, 2008.

Praveen PA, Roy A, Prabhakaran D: Factori de risc pentru bolile cardiovasculare: o perspectivă a copilăriei. *Indian J Pediatr* 80(Suppl 1):S3, 2013.

Povara economică

Schieber GJ, Gottret P, Fleisher LK, Leive AA: Finanțarea sănătății globale: misiune neîmplinită. *Health Aff (Millwood)* 26:921, 2007.

Thom T, Haase N, Rosamond W, et al: Boli de inima și Accident vascular cerebral Statistics-2006 Actualizare: Un raport de la American Heart Association Statistics Committee și Stroke Statistics Subcomitete. *Tiraj* 113:e85, 2006.

Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Weinstein MC: Costul global al tensiunii arteriale neoptimale. *J Hypertens* 27:1472, 2009.

Soluții rentabile

Gaziano T, Reddy K, Paccaud F, Horton S: Cardiovascular disease. În Jamison DT, Breman J, Measham A, et al (eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries*. a 2-a ed. New York, Oxford University Press și Banca Mondială, 2006.

Gaziano TA, Steyn K, Cohen DJ, et al: Analiza cost-eficacitate a ghidurilor hipertensiunii în Africa de Sud: Risc absolut versus nivelul tensiunii arteriale. *Circulație* 112:3569, 2005.

Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al: Predicția evenimentelor coronariene într-o populație cu incidență scăzută. Evaluarea acurateții ecuației de predicție a studiului de cohortă CUORE. *Int J Epidemiol* 34:413, 2005.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D și colab.: Predicția bolii coronariene folosind categorii de factori de risc. *Circulation* 97:1837, 1998.

Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM și colab.: O evaluare a predicției riscului coronarian incremental folosind proteina C-reactivă și alți markeri de risc noi: studiul Riscul de ateroscleroză în comunități. *Arch Intern Med* 166:1368, 2006.

Wang TJ, Gona P, Larson MG și colab: Biomarkeri multipli pentru predicția primelor evenimente cardiovasculare majore și a morții. *N Engl J Med* 355:2631, 2006.

Ware JH: Limitările factorilor de risc ca instrumente de prognostic. *N Engl J Med* 355:2615, 2006.

Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR: Dezvoltarea și validarea algoritmilor îmbunătățiți pentru evaluarea riscului cardiovascular global la femei: Scorul de risc Reynolds. *JAMA* 297:611, 2007.

Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS și colab: Comparatie a markerilor de risc noi pentru îmbunătățirea evaluării riscului cardiovascular la persoanele cu risc intermediar. *JAMA* 308:788, 2012.

Lindholm LH, Mendis S: Prevenirea bolilor cardiovasculare în țările în curs de dezvoltare. *Lancet* 370:720, 2007.

Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, et al: Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Diagramele de predicție a riscului Societății Internaționale de Hipertensiune (ISH): Evaluarea riscului cardiovascular pentru prevenirea și controlul bolilor cardiovasculare în țările cu venituri mici și medii. *J Hypertens* 25:1578, 2007.

Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G și colab.: Metodă bazată pe laborator versus metoda non-laboratoare pentru evaluarea riscului de boală cardiovasculară: cohorta studiului de urmărire NHANES I. *Lancet* 371:923, 2008.

Asaria P, Chisholm D, Mathers C și colab: Intervenții la nivel de populație pentru prevenirea bolilor cronice. *Lancet* 370:2044, 2007.

Jha P, Chaloupka F, Moore J, et al: Tobacco Addiction. Prioritățile de control al bolilor în țările în curs de dezvoltare. a 2-a ed. New York, Oxford University Press, 2006.

Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al: Intervenția intensivă de renunțare la fumat reduce mortalitatea la fumătorii cu risc crescut cu boli cardiovasculare. *Cufă* 131:446, 2007.

Ong HT: Beta-blocante în hipertensiune arterială și boli cardiovasculare. BMJ 334:946, 2007.

Jamison D, Breman J, Measham A, et al: Prioritățile de control al bolilor în țările în curs de dezvoltare. a 2-a ed. New York, Oxford University Press și Banca Mondială, 2006.

Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG și colab: Efectul proiectat al reducerilor de sare alimentară asupra bolilor cardiovasculare viitoare. N Engl J Med 362:590, 2010.

Gaziano TA, Galea G, Reddy KS: Extinderea intervențiilor pentru prevenirea bolilor cronice: dovezile. Lancet 370:1939, 2007.

Ebrahim S, Smith GD: Revizuirea sistematică a studiilor controlate randomizate ale intervențiilor cu factori de risc multipli pentru prevenirea bolilor coronariene. BMJ 314:1666, 1997.

Boli de inimă la populații variate

Anne L. Taylor, Jackson T. Wright și Ileana L. Pina

SCHIMBAREA DEMOGRAFII A POPULAȚIEI SUA, 21

DISTRIBUȚIA FACTORILOR DE RISC CUNOSCUȚI PENTRU BOLILE DE INIMA, 21

BOALA CORONARĂ, 22

Diferențele rasiale/etnice în îngrijirea sănătății pentru

Boala coronariană, 23

HIPERTENSIUNEA, 24

Epidemiologie, 24

Diferențele rasiale/etnice în

Fiziopatologia hipertensiunii arteriale, 24

Evaluarea hipertensiunii arteriale, 25

Diferențele rasiale/etnice în tratamentul

Hipertensiune arterială, 25

Strategii de tratament în minorități, 25

SCHIMBAREA DEMOGRAFIEI A POPULAȚIEI SUA

Bolile cardiovasculare (CVD) și accidentul vascular cerebral rămân principalele cauze de deces și dizabilități în Statele Unite. Aceste boli afectează întreaga populație din SUA. În trecut, datele extrase din studii epidemiologice mari și studii clinice majore cu cohorte omogene din punct de vedere rasial au fost folosite pentru a evalua riscul și a descrie istoria naturală a BCV, dar generalizarea acestor riscuri și trăsături ale bolii la o populație mai eterogenă (adică, populații variate) a fost confirmată în studiile contemporane ale populației care sunt diverse din punct de vedere rasial și etnic. Riscul de boli de inimă și accident vascular cerebral este omniprezent și afectează toate populațiile. Cu toate acestea, datele actuale sugerează că atributele rasiale sau etnice ale BCV pot varia semnificativ între populații. Având în vedere consecințele bolilor de inimă, este imperativ ca practica medicinei cardiovasculare să abordeze profilurile de risc nuanțate și diferitele manifestări ale bolii în cadrul unor populații variate. Importanța în curs de dezvoltare a acestor populații variate este direct legată de schimbarea demografică din SUA. În prezent, 14% din populația SUA este neagră și 16% este hispanica, iar cohorta asiatică este în creștere rapidă.¹ Când se adaugă la populația de nativi americani, reprezentarea agregată a acestor populații variate se apropie acum de 40%, iar o populație majoritară în Statele Unite nu va mai exista probabil până în 2050 (Fig. 2-1). În consecință, medicii și oamenii de știință cardiovasculari trebuie să fie conștienți de epidemiologia, patofiziologia și tratamentul bolilor de inimă în diferite populații din SUA.

DISTRIBUȚIA FACTORILOR DE RISC CUNOSCUȚI PENTRU BOLILE DE INIMA

Incidența factorilor de risc cunoscuți pentru BCV variază considerabil în funcție de rasă și etnie (vezi capitolele 42, 43 și 60). Al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III) conține date despre distribuția hipertensiunii arteriale la grupurile non-hispanice de culoare albă, non-hispanică de culoare și hispanici. Hipertensiunea arterială afectează cel puțin 33 de milioane de albi, aproape 6 milioane de negri și 1,3 milioane de hispanici. Rata hipertensiunii la negrii este de aproximativ 40% (printre cele mai mari din lume); la albi, 25,6% la bărbați și 23,8% la femei; iar la hispanici, 14,6% la

bărbați și 14% la femei. Severitatea mai gravă a bolii însoțește o prevalență mai mare a hipertensiunii arteriale la negrii. Prevalența hipertensiunii în stadiul 3 ($>180/110$ mm Hg) este de 8,5% la negri față de 1% la albi. Tensiunea arterială sistolică și diastolică (TA) medie la negri este de 125/75 mm Hg și 122/74 mm Hg la albi. Pentru negri hipertensivi, diferența de TA față de cea la negri normotensivi este de 30/20 mm Hg, în timp ce pentru albi hipertensivi, diferența de TA este de 23/15 mm Hg.²

Diabetul, un factor de risc mortal pentru BCV, afectează în prezent 17 milioane de americani. Incidența bolii a crescut cu 49% în ultimul deceniu, probabil din cauza incidenței crescute a obezității. Negrii au cea mai mare prevalență a hemoglobinei A1c: 7% sau mai mult. La persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 74 de ani, prevalența diabetului zaharat este de 11,2% la albi, 18,2% la negri și 20,3% la hispanici. În ciuda incidenței mai mari a diabetului la hispanici, ratele mortalității din cauza diabetului sunt cele mai mari la negrii - 28,4/100.000 pentru bărbați și 39,1/100.000 pentru femei. Aceasta se compară cu 23,4/100.000 și 25,7/100.000 pentru bărbații albi și, respectiv, femeile albe.³ Hipertensiunea apare concomitent la 75,4% dintre negrii cu diabet, 70,7% dintre hispanici cu diabet și 64,5% dintre albi cu diabet. Rezistența la insulină, împreună cu obezitatea, hipertensiunea și dislipidemia, constituie sindromul metabolic, care este asociat cu BCV excesive. Aplicând criteriile National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) la baza de date NHANES III, incidența sindromului metabolic poate depăși 30% în populația din SUA cu vârsta peste 20 de ani, dar crește la mai mult de 40% la adulții în vârstă și este cea mai mare în populațiile variate.⁴⁻⁶

Hispanicii au cea mai mare incidență a sindromului metabolic - 31,9% în total și 35% la femeile hispanice. În ciuda incidenței mari a rezistenței la insulină și a sindromului metabolic, hispanicii au o prevalență mai mică a hipertensiunii decât negrii. Când influența obezității, distribuția grăsimii corporale și concentrația de insulină este urmărită prospectiv la albi și hispanici, fiecare factor este asociat în mod independent cu dezvoltarea hipertensiunii - cu cel mai mare risc la subiecții cu cel mai mare indice de masă corporală (IMC; >30 kg/m²) și cea mai mare concentrație de insulină (>95 pmol/L). Se pare că nu există niciun risc suplimentar pentru BCV la hispanici în comparație cu albi.⁷

Incidența excesului de greutate sau a obezității (IMC >25 kg/m² fiind definit ca supraponderal, >30 kg/m² ca obez și >40 kg/m² ca obezitate morbidă) este în creștere în populația SUA, iar populațiile variate sunt afectate în mod disproporționat. Prevalența excesului de greutate și a obezității este probabil de 60% sau mai mare în Statele Unite, iar o treime din toți copiii și adolescenții sunt supraponderali sau obezi.² Prevalența atât a supraponderalității, cât și a obezității este mai mare la negri decât la albi și mai mare la hispanici decât la albi. IMC mediu este de 29,2 kg/m² la negri, 28,6 kg/m² la hispanici și 26,3 kg/m² la albi. Femeile de culoare sunt în medie cu 17 lb mai grele decât femeile albe de vârstă și statut socioeconomic comparabil. Șase din cele 15 state cu cea mai mare prevalență a hipertensiunii arteriale sunt situate în partea de sud-est a Statelor Unite (corespunzător „centurii de accident vascular cerebral”), iar jumătate din toți negrii trăiesc în această regiune. Cea mai mare prevalență a obezității, 44%, se găsește la femeile de

culoare, iar în sud-estul Statelor Unite, 71% dintre femeile de culoare sunt obeze. Dislipidemia este un important factor de risc modificabil pentru bolile de inimă în Statele Unite

PROIECȚII DEMOGRAFICE

În 2000, albi non-hispanici = 71,4%
Până în 2050, albi non-hispanici = 50,1%

FIGURA 2-1 Estimările populației din SUA de la Biroul de Recensământ din SUA.
(<http://www.census.gov/population/www/projections/usinterimproj/natprojt01a.pdf>).

DECESE DIN BOLI CORONARIE
/100.000 POPULAȚIE

FIGURA 2-2 A, Rate de deces ajustate în funcție de vârstă pentru boala coronariană în funcție de rasă/etnie și sex în Statele Unite (2008). B, Rate de deces ajustate în funcție de vârstă pentru accident vascular cerebral în funcție de rasă/etnie și sex în Statele Unite. (De la National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, Md, NHLBI, 2012.)

Statele, iar tratamentul tulburărilor lipidelor scade incidența bolilor de inimă. Mai multe rapoarte au sugerat că negrii au concentrații mai scăzute de colesterol de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și mai puțină hipercolesterolemie decât albi. Studiul CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) a identificat prevalența nivelurilor ridicate de colesterol LDL la adulții tineri; Colesterolul LDL a depășit 160 mg/dL la 10% și, respectiv, 5% dintre tinerii bărbați și femei de culoare, spre deosebire de 9% și 4% dintre tinerii bărbați și femei albe. Nivelurile de colesterol din lipoproteinele cu densitate mare au fost mai mari la bărbații de culoare decât la bărbații albi.⁸ Nivelurile de lipoproteine (a), un factor de risc cunoscut pentru boala coronariană (CHD) (vezi capitolul 45), sunt de două ori până la trei ori mai mari la negrii.

BOALA CORONARĂ

Statele Unite se numără printre țările cu venituri mari care au înregistrat scăderi abrupte ale mortalității cauzate de CHD începând cu 1968.^{10,11} Scăderea mortalității este atribuită atât managementului îmbunătățit al profilurilor de risc, cât și strategiilor de tratament. Rosamond și colegii¹² au descoperit că pe o perioadă de 22 de ani (1987 până în 2009), mortalitatea CHD și incidentul infarctului miocardic (IM) au scăzut semnificativ în patru comunități din SUA, cele mai abrupte scăderi având loc în a doua decadă. Scăderile au fost semnificative atât la americanii albi, cât și la negri din cohortă; cu toate acestea, amploarea declinului a fost mai mică la americanii de culoare. Descoperiri similare au fost observate de Chen și colegii de muncă¹³ într-o cohortă Medicare. Comparând datele de mortalitate din SUA din 1980 și 2000, Ford și asociații⁵ au estimat că 47% din scăderea mortalității a fost atribuită tratamentelor, în timp ce 44% a fost atribuită unui control îmbunătățit al factorilor de risc, inclusiv scăderea colesterolului total, scăderea TA sistolică, fumatul și creșterea activității fizice. În aceeași perioadă, autorii au estimat însă că prevalența în creștere a obezității și a diabetului a dus la o mică creștere a numărului de decese (8%, respectiv 10%).³

Chiar dacă factorii de risc și mortalitatea din cauza CHD au scăzut în Statele Unite, ambii variază în continuare considerabil în funcție de grupurile rasiale și etnice din SUA (Fig. 2-2). Aceste grupuri sunt clasificate după rasă (alb, negru american, nativ american/nativ din Alaska și asiatic) și după gruparea în limba spaniolă (hispanică). În Statele Unite, există amestecuri semnificative de populații pe grupuri rasiale, precum și eterogenitate rasială între grupurile de limbă spaniolă. Deși aceste categorii largi sunt utilizate pentru a examina profilurile de risc cardiovascular bazate pe populație, modelele de boală și rezultatele, ele nu sunt independente de factorii socioeconomi, psihosociale, genetici, epigenetici și alți determinanți ai CHD. Cu toate acestea, există diferențe asociate populației în profilurile de risc pentru CHD, tiparele bolii și rezultatele care pot și ar trebui utilizate pentru a înțelege mai bine fiziopatologia CHD, pentru a ajuta la strategiile de reducere a bolii vizate și pentru a îmbunătăți rezultatele în toate grupurile de populație din SUA.

Riscul de boală coronariană și mortalitate la hispanicii din SUA. În Statele Unite, grupurile hispanice sunt grupul minoritar cu cea mai rapidă creștere a populației; sunt originari din diferite țări, inclusiv Mexic (cel mai mare număr de hispanici din SUA), Insulele Caraibe (Puerto Rico, Cuba și Republica Dominicană) și America Centrală și de Sud. Populațiile hispanice contemporane din SUA au proporții variabile de amestec ancestral de descendență europeană, neagră și nativă americană, în funcție de țara lor de origine.¹⁴⁻¹⁸ Chiar dacă datele despre sănătatea populației sunt adesea colectate pe grupe de limba spaniolă, este important ca studiile care abordează riscul și rezultatele la hispanici să ia în considerare eterogenitatea acestei populații. Hispanic Community Health Study, cei de origine hispanica au fost mai departe subdivizati dupa locusul geografic de origine familiala în mexican american, dominican american, portorician american si altele. Prevalența factorilor de risc a variat semnificativ în cele patru grupuri, iar asocierea dintre factorii de risc și măsurile CHD subclinice a variat, de asemenea, semnificativ. Mexicanii americani au avut cele mai înalte niveluri de măsurători subclinice ale CHD, cu portoricani-americani având următoarele niveluri mai înalte, în ciuda profilurilor de risc distinct diferite între grupuri. În general, totuși, prevalența CHD și AVC prin auto-raportare a fost scăzută (4,2% și 2,0% pentru bărbați, 2,4% și 1,2% pentru femei).

Boala coronariană la americanii de culoare. După cum se arată în Figura 2-2, bărbații și femeile de culoare americană de culoare au cea mai mare mortalitate ajustată în funcție de vârstă din CHD dintre toate grupurile rasiale/etnice din Statele Unite.²⁰ Rosamond și colegii¹² au descoperit că între 1987 și 2008, mortalitatea legată de CHD în patru comunități din SUA a scăzut semnificativ, cele mai abrupte scăderi având loc în a doua decadă. Scăderea mortalității CHD a fost semnificativă atât la americanii albi, cât și la negri; cu toate acestea, amploarea declinului a fost mai mică la negrii. Descoperiri similare au fost raportate de Chen și coautorii¹³ într-o cohortă Medicare. Ford²¹ a examinat tendințele de risc pentru CHD la 7800 de participanți la NHANES între 1999 și 2010 și a constatat că riscul de CHD a scăzut semnificativ la bărbați și albi, a scăzut nesemnificativ la mexicanii-americani și a crescut nesemnificativ la americanii de culoare. Deși s-a constatat că bărbații albi și negri au o incidență similară a bolii coronariene totale, bărbații de culoare au avut o incidență mai mare a bolii coronariene fatale. Femeile de culoare au avut o incidență mai mare atât a CHD totală, cât și a CHD fatală decât femeile albe. Este important, deși BP, colesterolul total și starea de fumat s-au îmbunătățit în cohorta în general, nu a avut loc nicio îmbunătățire semnificativă a BP sau a colesterolului total la americanii de culoare și s-a observat o prevalență crescută a diabetului în acest grup. De interes, chiar dacă mortalitatea prin CHD este mai mare la negri decât la albi americani, la angiografia coronariană s-a constatat că negrii au mai puține boli coronariene obstructive^{22,23} și diferențe în distribuția anatomică a leziunilor coronariene. Au fost identificate diferențe semnificative în ceea ce privește numărul și tipul de factori de risc pentru CHD între americanii albi și negri.²⁴ În 2010, 58% dintre negrii aveau cel puțin un factor de risc față de 47% dintre albi și 45% dintre mexicanii-americani. S-a constatat că riscul de BCV pe parcursul vieții în toate grupurile de populație depinde de numărul de factori de risc prezenți în fiecare grup de vârstă și rasă și, astfel, poate explica parțial mortalitatea mai mare la negrii.

Chiar dacă povara factorilor de risc pentru CHD este substanțial mai mare la americanii de culoare, atunci când factorii de risc sunt controlați, rezultatele sunt îmbunătățite, indiferent de rasă. Yang și colegii de muncă²⁵ au studiat impactul realizării măsurătorilor ideale a șapte parametri de sănătate CVD la 45.000 de subiecți din SUA pe o perioadă de 22 de ani. În toate grupurile rasiale, cu cât mai multe dintre aceste valori ale riscului de BCV au fost la măsurarea ideală, cu atât este mai scăzut riscul de mortalitate prin CHD. Tensiunea arterială crescută, un factor de risc mult mai răspândit la americanii de culoare la vârste mai mici, a fost asociată cu cel mai mare risc de mortalitate prin BCV.

Boala coronariană la asiaticii americani. Asiatici-americani reprezintă un procent mai mic din populațiile minoritare din SUA, dar sunt analogi cu hispanicii în ceea ce privește eterogenitatea originii naționale și parametrii, cum ar fi născuți în SUA sau străini, durata rezidenței în SUA, fluenta limbii engleze, nivelul de educație și venitul. În acest grup sunt incluse persoane de origine asiatică indiană, chineză, filipineză, coreeană, japoneză, vietnameză și alte origini asiatice. Statisticile de sănătate grupează adesea asiaticii ca un singur grup; totuși, această practică ascunde profilurile distincte de risc de BCV, precum și diferențele de rezultate.²⁶ Datele din SUA care compară profilurile de risc de BC ale asiaticilor grupați împreună au descoperit că riscul general de BC este mai mic decât cel pentru alte grupuri rasiale/etnice, dar că factorii de risc au variat în funcție de subgrupul specific asiatic și că modelul bolilor vasculare asociate cu riscul a diferit, de asemenea, mai puțin decât cel alb sau cel alb. prevalența sindromului metabolic s-a dovedit a fi mai mare la asiaticii americani decât la albi non-hispanici și este identificată la un IMC mai scăzut.²⁶ Acest lucru a fost observat în special la indienii din Asia, care s-a dovedit a avea rate mai mari de rezistență la insulină, diabet și dislipidemie; circumferință mai mare a taliei; și concentrații plasmatice mai mari de procoagulante²⁶ decât o fac albi. Ratele de spitalizare pentru CHD au fost raportate a fi mai mari la indienii asiatici decât la albi și mai mici la americanii de origine chineză decât la albi. În schimb, incidența accidentului vascular cerebral hemoragic este mai mare decât cea a IM la japonezii și chinezii americani. S-a raportat că prevalența accidentului vascular cerebral în aceste două grupuri scade odată cu durata mai lungă a rezidenței în SUA.

Boala coronariană la indienii americani și nativii din Alaska. În ciuda faptului că este cel mai mic subgrup al populației din Statele Unite (1,5%), prevalența factorilor de risc pentru CHD la indienii americani/nativii din Alaska a crescut dramatic începând cu anii 1970. Diabetul, colesterolul crescut și fumatul sunt acum mai răspândite la nativii americani decât la albi, negri americani și hispanici. Ratele de CHD și mortalitatea CHD au crescut, de asemenea, și acum depășesc ratele în populația generală. Scăderea bolilor de inimă și a mortalității prin accident vascular cerebral au fost, de asemenea, nesemnificative la această populație, în comparație cu albi non-hispanici. De importanță, mortalitatea prin boli de inimă și accident vascular cerebral este mult mai probabil să apară la 65 de ani sau mai puțin la această populație. Motivele creșterii incidenței bolilor cardiovasculare, precum și a mortalității, sunt multifactoriale și includ scăderea deceselor cauzate de boli infecțioase; o prevalență crescută a diabetului, hiperlipidemiei, abuzului de tutun și obezității; izolare geografică;

acces redus la asistență medicală; stres psihosocial ridicat; și un sistem de sănătate care funcționează prost.

Diferențele rasiale/etnice în îngrijirea sănătății pentru boala coronariană

Pe lângă diferențele în ceea ce privește riscul de CHD și tiparele bolilor vasculare, diferențe semnificative în îngrijire, inclusiv evaluarea riscului, managementul riscului și tratamentul bolii coronariene acute, există atunci când negrii, hispanicii și indienii americani sunt comparați cu albi non-hispanici. Negrii sunt mai puțin probabil să fie îndrumați pentru consultații de specialitate cardiovasculară, sunt mai puțin susceptibili de a suferi revascularizare după infarct miocardic acut, chiar și cu ajustarea pentru severitatea bolii și continuă să experimenteze o mortalitate mai mare pe termen lung. Procedurile de bypass arterial efectuate de chirurghi cu rate mai mari ale mortalității ajustate la risc.³¹ Dezavantajul socioeconomic explică unele, dar nu toate disparitățile în curs de îngrijire.³² Cromwell și colegii³³ au examinat utilizarea tehnologiilor cardiovasculare și rezultatele la beneficiarii Medicare și au descoperit că negrii și nativii americani erau mult mai puțin susceptibili de a suferi un diagnostic de asigurare similar și de a suferi beneficii similare. Deși disparitățile în rezultatele BCV sunt de origine multifactorială și necesită intervenții multidisciplinare, este clar că inițiativele de îmbunătățire a calității organizaționale au un impact semnificativ asupra măsurilor bolilor cronice la toți pacienții și pot duce la diminuarea disparităților între grupuri. O meta-analiză³⁵ a studiilor care leagă utilizarea terapiei recomandate de ghid cu rezultatele BCV a demonstrat o relație puternică între aderarea la ghiduri/măsuri de performanță și rezultatele îmbunătățite ale pacientului.

Epidemiologie

Rasa și etnia influențează în mod substanțial prevalența, impactul și controlul hipertensiunii în populația din SUA. În Statele Unite, hipertensiunea arterială este mai frecventă, este mai severă, se dezvoltă la o vârstă mai fragedă și duce la mai multe sechele clinice la negri decât la albi non-hispanici de vârstă egală.³⁶ Ratele de prevalență la mexicanii-americieni sunt mai scăzute decât la negri-americieni și comparabile cu cele la albi non-hispanici, dar ratele de control a tensiunii arteriale și la nativii-americieni sunt mai mici decât la mexicanii-americieni și non-hispanici. americanii de culoare (Tabelul 2-1). În rândul hispanicilor, au fost raportate rate mai mari de prevalență a hipertensiunii arteriale la hispanicii de origine portorică.^{36,37}

Prevalența crescută și severitatea hipertensiunii arteriale la americanii de culoare și alte grupuri etnice minoritare sunt, de asemenea, asociate cu rate mai mari de evenimente cardiovasculare și renale morbide și mortale.³⁷ Mortalitatea asociată hipertensiunii arteriale este de aproximativ trei ori mai mare la negri decât la americanii albi. Mortalitatea prin accident vascular cerebral ajustată în funcție de vârstă este cu aproximativ 50% mai mare la americanii de culoare decât în alte grupuri etnice din SUA (Fig. 2-2B). Alte minorități etnice, cum ar fi nativii americani și hispanicii, au, de asemenea, o prevalență de două ori până la patru ori mai mare a bolii renale în stadiu terminal (ESRD) decât albi.³⁸ În 2010, americanii de culoare reprezentau aproape 37% din întreaga populație de ESRD, o

rată de 3,4 ori mai mare decât cea a albilor. Deși hipertensiunea arterială a scăzut la a doua cauză principală de IRST după diabet la americanii de culoare, ratele ajustate ale IRST incidente per milion de populație secundară hipertensiunii arteriale au fost de șase ori mai mari la americanii de culoare (46/milion) decât la albi (7,6/milion). Ratele au fost de 15,1/milion la hispanici, 6,3/milion la nativii americani și 10,8/milion la asiatici. Rata excesului de ESRD la americanii de culoare poate fi legată de un haplotip genetic specific care nu se găsește în alte subgrupuri.

Diferențele rasiale/etnice în fiziopatologia hipertensiunii arteriale

Cauza hipertensiunii esențiale rămâne evazivă, la fel ca și explicația pentru diferențele populației în hipertensiune arterială. Au fost propuse multe mecanisme pentru a explica debutul mai devreme, severitatea mai mare și morbiditatea crescută a hipertensiunii arteriale la americanii de culoare (vezi Tabelul 2-2)³⁷⁻³⁹; cu toate acestea, niciun mecanism unic nu este pe deplin explicativ și este probabil ca diferențele etnice ale hipertensiunii arteriale să fie multifactoriale.

Starea genetică versus starea socioeconomică. Contribuția geneticii la hipertensiunea la negri americani, ca și în populația generală, este un subiect de investigație intensă. Hipertensiunea arterială pare a fi foarte ereditară, cu un model multigenetic de ereditabilitate, iar ereditabilitatea BP este estimată a fi de aproximativ 30% până la 40%. Cu toate acestea, în studiile asupra populațiilor de origine europeană, în care au fost identificate 16 variante genetice funcționale, s-a dovedit că genetica reprezintă doar o mică parte din variabilitatea fenotipică a TA (<5 mm Hg).³⁹ Ca și în alte grupuri rasiale/etnice, nicio genă sau genă majoră

TABELUL 2-2 Mecanisme propuse pentru creșterea incidenței hipertensiunii arteriale la negri

Susceptibilitate genetică

Statutul socioeconomic

Manipularea sării renale și celulare

Diete Na/K

Modificări ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Deficit de vasodilatator

Creșterea apneei în somn

Greutate mică la naștere

a fost identificată familia care este direct legată de hipertensiunea arterială la americanii de culoare. Cu toate acestea, s-a dovedit că variantele genetice din regiunea cromozomului 22q (gena APOL1) contribuie semnificativ la riscul excesiv al americanilor de culoare pentru

BRST, care a fost atribuit glomerulosclerozei segmentare focale hipertensive, diabetice și nefropatiei asociate cu virusul imunodeficienței umane.^{40,41} raportează diferențe rasiale/etnice reduse în epidemiologia hipertensiunii și morbiditatea/mortalitatea acesteia. Efectul statutului socioeconomic asupra rezultatelor sănătății este complex, iar estimările brute furnizate de markerii actuali (de exemplu, venit, educație, angajare, statutul de asigurări, locul de reședință) probabil simplifică prea mult semnificația acestuia.

Metabolismul sării. Diferențele rasiale în manipularea sării renale au fost, de asemenea, propuse ca o potențială explicație pentru incidența și severitatea crescută a hipertensiunii la americanii de culoare față de populațiile americane non-negri, precum și răspunsurile favorabile ale americanilor de culoare hipertensivi de culoare la terapia diuretică. Deși sensibilitatea la sare este mai frecventă la negri americani hipertensivi, este, de asemenea, foarte frecventă (>50%) la alte populații, iar sensibilitatea crescută la sare la negri americani poate fi explicată cel puțin parțial prin diferențele de debut al bolii, severitate, boli concomitente sau modele alimentare. O limitare majoră a multor studii care raportează diferențe rasiale în sensibilitatea la sare este eșecul de a controla în mod adecvat diferențele de vârstă, severitatea hipertensiunii, funcția renală, IMC și variabilitatea TA, deoarece aceste caracteristici pot modifica ratele de sensibilitate la sare. Într-un studiu în care grupurile au fost strâns potrivite pentru sex, vârstă, funcție renală, starea de hipertensiune arterială și greutate, nu s-a observat nicio diferență rasială în prevalența sensibilității la sare.⁴² Cu toate acestea, amplitudinea creșterii TA ca răspuns la încărcarea cu sare în acest studiu s-a dovedit a fi mai mare la indivizii americani hipertensivi de culoare neagră decât la albi, deși nu la subiecții normotensivi, sugerând astfel că sensibilitatea poate fi mai degrabă o consecință a creșterii sării. hipertensiune arterială. A fost propus un alt defect sugerat în manipularea sării legat de transportul alterat de Na⁺. Na⁺ intracelular mai mare a fost raportat în mod constant la americanii de culoare mai mult decât la albi, precum și o scădere de până la 30% a activității pompei Na⁺,K⁺-adenozin trifosfatazei. Na⁺ intracelular crescut poate declanșa o cascadă de evenimente compensatorii care conduc la Ca²⁺ intracelular crescut, reactivitate vasculară crescută și eventual creșterea TA⁴⁰.

Activarea neurohormonală. Diferențele în expresia și activitatea unei varietăți de factori neuroumoral, în special a sistemului reni-angiotensină (RAS), au fost descrise la americanii de culoare față de cei albi pentru a explica incidența și severitatea mai mare a hipertensiunii arteriale. Multe studii au raportat activitatea suprimată a sistemului renin-angiotensină-aldosteron (RAAS) la americanii de culoare, spre deosebire de albi, ca răspuns la modificările volumului intravascular sau TA. Astfel, hipertensiunea la americanii de culoare este de obicei clasificată ca renină scăzută și este, în general, asociată cu un răspuns diminuat la medicamentele antihipertensive care inhibă RAAS. Au fost raportate niveluri crescute ale peptidei presoare endotelinei-1 la negri americani hipertensivi, nivelurile circulante de endotelina-1 fiind de aproape opt ori mai mari decât la negri americani normotensivi și de aproape patru ori mai mari decât la hipertensivii albi. hipertensiune arterială. În contrast, niveluri mai scăzute de vasodilatatoare endogene, cum ar fi kalikreina, peptida natriuretică atrială, prostaciclina și oxidul nitric au fost raportate la americanii de culoare hipertensivi. Au fost raportate niveluri semnificativ reduse de peptidă natriuretică

atrială în timpul încărcării cu sare la copiii cu părinți hipertensivi versus normotensivi, iar americanii de culoare sensibili la sare prezintă o scădere paradoxală a peptidei natriuretice atriale, ca răspuns la aportul crescut de sare alimentară. Evaluarea riguroasă a rolurilor relative ale acestor sisteme în patogeniza hipertensiunii arteriale la indivizii de ascendență africană rămâne de efectuat.

Greutate mică la naștere. Studiile epidemiologice au evidențiat posibilitatea ca greutatea scăzută la naștere (LBW) să influențeze boala mai târziu în viață, iar prevalența crescută a hipertensiunii arteriale la negri a fost atribuită unei incidențe mai mari a LBW cu un deficit de nefron asociat dobândit in utero care nu se recuperează după naștere și duce la scleroză glomerulară, sensibilitate crescută la sare, hipertensiune arterială aproape la sare și hipertensiune arterială sub formă de sare. persoane, a fost găsită o relație inversă semnificativă statistic între TA sistolică și greutatea la naștere la toate vârstele de după naștere. Până la vârsta de 64 până la 71 de ani a existat o creștere cu 5,2 mm Hg a TA sistolică pentru fiecare scădere cu 1 kg a greutății la naștere. Deși ipoteza LBW-hipertensiune arterială a fost pusă sub semnul întrebării de mulți și nu a fost încă evaluată riguros la populațiile de ascendență africană, ea oferă o explicație unificatoare pentru sensibilitatea crescută la sare, severitatea hipertensiunii și predispoziția pentru dezvoltarea BRST observată la această populație.

Asiatici, insulele Pacificului și nativii americani

Asiatici/Insulele Pacificului sunt raportate că au un nivel similar sau puțin mai mare de TA și prevalență a hipertensiunii.⁴⁶ Reducerea sării la Asiatici/Insulele Pacificului produce o reducere similară a TA ca la populațiile de culoare.⁴⁷ Deși datele sunt extrem de limitate, prevalența hipertensiunii la nativii americani pare a fi similară cu cea din populația generală. Ca și în alte populații, o incidență mai mare a hipertensiunii arteriale este asociată cu obezitatea, vârsta înaintată și diabetul.

Evaluarea hipertensiunii arteriale (vezi și capitolul 43)

Nu sunt disponibile studii adevărate bazate pe populație privind epidemiologia cauzelor secundare ale hipertensiunii arteriale. În ciuda ratelor mai mari raportate de sensibilitate la sare și de răspuns la reducerea TA cu terapia diuretică, sugerând o formă de hipertensiune asociată supraîncărcării de volum, în special în cohortele de negri americani, nu a fost demonstrată o diferență rasială în prevalența hiperaldosteronismului.^{48,49. 75).}^{50,51} Cu toate acestea, cu excepția hipertensiunii asociate cu boala renală și a unei incidențe mai mari a apneei în somn, există în prezent puține dovezi ale diferențelor rasiale sau etnice semnificative în incidența sau prevalența hipertensiunii secundare. Deoarece factorii majori (adică vârsta timpurie la debut, severitatea hipertensiunii și rezistența la terapie) care declanșează o căutare a hipertensiunii secundare apar mai frecvent la americanii de culoare cu hipertensiune arterială esențială, evaluările pentru hipertensiune arterială secundară bazate pe acești factori declanșatori sunt mai probabil să confirme hipertensiunea esențială în acest subgrup. Totuși, acest lucru nu ar trebui să descurajeze evaluarea pentru cauze secundare.

Diferențele rasiale/etnice în tratamentul hipertensiunii arteriale (vezi și capitolele 44 și 44G)

Tensiune arterială obiectiv

TA optimă pentru obținerea reducerii maxime a complicațiilor hipertensive nu a fost stabilită, chiar și în populațiile hipertensive non-minoritare. Studiile clinice controlate randomizate în populații mai în vârstă (în mare parte non-minoritare) au documentat beneficiul tratamentului pentru o TA sistolică mai mică de 150 mm Hg față de un obiectiv mai mare. pacienți sau tensiune arterială medie echivalentă cu 125/75 față de 140/90 la pacienții cu boală renală cronică (IRC).⁵⁵⁻⁵⁷ Doar două studii randomizate controlate mici și subputere la pacienți hipertensivi japonezi mai în vârstă (vârsta > 60) care au comparat țintele TA sistolice între 140 și 160 mm Hg sunt disponibile. 140/90 mm Hg rămân pe baza nivelului de dovezi a opiniei experților. Riscul mai mare de complicații la pacienții hipertensivi de culoare americani de culoare a determinat grupul de consens stabilit de Societatea Internațională de Hipertensiune la Negri să recomande un obiectiv mai mic al TA (<135/85 mm Hg) la americanii de culoare cu hipertensiune arterială necomplicată și un obiectiv mai mic de 130/80 mm Hg la cei cu alți factori de risc pentru BCV sau cu leziuni clinice sau subclinice de organe țintă. Cu toate acestea, există puține dovezi că țintele mai scăzute ale tensiunii arteriale la americanii de culoare sau la alte subgrupuri rasiale/etnice au ca rezultat rezultate mai bune.

Strategii de tratament în minorități (vezi și capitolul 44)

Strategii de stil de viață

Ca și în populația generală, modificarea stilului de viață este recomandată tuturor membrilor grupurilor minoritare etnice care au TA crescută. Reducerea caloriilor este deosebit de importantă la populațiile de culoare americană de culoare, mulți hispanici și alte populații minoritare cu o prevalență ridicată a obezității. Inactivitatea fizică este, de asemenea, o problemă specială în cazul minorităților; aproximativ jumătate dintre adulții americani de culoare (44% dintre bărbați, 55% dintre femei) raportează că nu participă la nicio activitate în timpul liber.³⁶ Reducerea sării alimentare și îmbunătățirea calității dietei (adică dieta DASH [Dietary Approaches to Stop Hypertension]) sunt de asemenea importante în aceste populații. Orientări recente ale Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA și Asociația Americană a Inimii recomandă o restricție mai agresivă a sării (<1500 mEq/zi), în special la persoanele hipertensive de culoare.

Terapie medicamentoasă (vezi și capitolul 44)

În majoritatea cazurilor, selecția medicamentelor pentru tratamentul hipertensiunii la minoritățile etnice este similară cu cea din populația generală de hipertensivi. Cea mai bună dovadă din studiile clinice este că, în absența unor indicații specifice (de exemplu, insuficiență cardiacă [IC], CKD sau CHD), capacitatea regimului de a scădea TA este factorul

major care determină efectul acestor agenți asupra rezultatelor clinice legate de TA în toate grupurile rasiale/etnice. În plus, majoritatea pacienților vor avea nevoie de mai mulți agenți pentru a-și atinge ținta TA. Aproape toate ghidurile naționale, inclusiv cele din țările de origine pentru majoritatea minorităților, au recomandat inițierea terapiei medicamentoase antihipertensive fie cu un diuretic tiazidic, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) sau blocant al canalelor de calciu (CCB), pe baza datelor din studiile clinice care documentează o reducere a rezultatelor clinice. Pe lângă ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial) și INVEST (International Verapamil SR Trandolapril Study), care conțineau un număr considerabil de hispanici, un număr semnificativ de asiatici/Pacific

Fundamentele bolilor cardiovasculare

Insulei au fost incluși în mai multe studii care evaluează CCB și inhibitorii RAS.⁶¹⁻⁶³ Deși sondajele la hispanici raportează rate mai scăzute de control al TA, acest grup pare să obțină rate mai mari de control al TA decât cohortele non-hispanice atât în ALLHAT, cât și în INVEST.^{47,64}

Există mai multe diferențe rasiale/etnice importante ca răspuns la unele clase de medicamente antihipertensive și, din acest motiv, rasa/etnia ar trebui să joace un rol în selecția medicamentelor antihipertensive. O varietate de studii au arătat că, deși eficacitatea în scăderea tensiunii arteriale este similară între subgrupurile de populație pentru majoritatea claselor de antihipertensive, pacienții americani de culoare răspund mai bine la diuretice și CCB decât la medicamentele care blochează RAS (de exemplu, inhibitori ai ECA, ARA, inhibitori ai reninei și beta-blocante). ar trebui să fie agenți inițiali preferați în această populație. Datele abundente ale rezultatelor din studiile controlate randomizate cu un număr semnificativ de subiecți americani de culoare hipertensivi au demonstrat beneficiul regimurilor multimedicamente care includ un diuretic. ALLHAT a înrolat peste 15.100 de negri (36%) și 8.300 de hispanici (19%).⁶⁵ A comparat tratamentul inițiat cu inhibitorul ECA lisinopril, alfa-blocantul doxazosin și CCB amlodipină cu tratamentul inițiat cu clortalidonă diuretică de tip tiazidic la populația neagră, afro-hispanică și neagră. Niciuna dintre clasele mai noi nu a fost mai eficientă decât brațul cu diuretice în reducerea oricărui rezultat cardiovascular, renal sau accident vascular cerebral prespecificat în oricare subgrup de populație din ALLHAT.

Chiar dacă rezultatul coronarian primar în ALLHAT nu a diferit în ceea ce privește atribuirea tratamentului, au existat diferențe semnificative în ratele rezultatelor secundare majore în funcție de grupul de tratament, care au fost exagerate la participanții ALLHAT de origine africană. Printre cei de origine africană în ALLHAT, atât atribuirea tratamentului cu inhibitor ECA cât și cu blocant alfa a fost asociată cu o creștere semnificativă a accidentului vascular cerebral, IC și rezultatul combinat al bolii cardiovasculare în comparație cu atribuirea tratamentului diuretic. Tratamentul pe bază de inhibitori ai ECA s-a dovedit a fi mai eficient în încetinirea progresiei bolii renale (rata medie de scădere a ratei de filtrare glomerulară [RFG] și compozitul de BRST, deces sau scădere cu 50% a RFG) decât a fost tratamentul pe bază de amlodipină și metoprolol.⁶⁶ Diureticele sunt de obicei necesare

pentru controlul hipertensiv; inhibitorul ECA nu a fost mai eficient decât diureticul clortalidona în prevenirea rezultatelor renale negative la americanii de culoare în ALLHAT.⁶⁶ În plus față de diferențele rasiale/etnice în ceea ce privește scăderea TA și rezultatele BCV, există

de asemenea, diferențe importante din punct de vedere clinic în efectele adverse ale medicamentelor antihipertensive. ALLHAT și alte studii,⁶⁵ precum și unele sondaje asupra asiaticilor, raportează un risc de trei până la patru ori mai mare de angioedem și tuse atribuit inhibitorilor ECA la negri și asiatici americani decât la albi americani.^{65,66} Cu toate acestea, studiul LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) nu a furnizat nicio dovadă că tratamentul cu ARB, diuretici sau CCB oferă un avantaj la pacienții americani cu ARB, diuretici sau CCB. ARB-uri.

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

LU cc

cc

LU

£

</)

cc

1-8-1

1.6-

1.4-

0,0

Insuficiență cardiacă la negri americani

Epidemiologie, cauze și caracteristici clinice

Povara IC este mai mare la americanii de culoare decât în orice alt grup etnic sau rasial din SUA, atât ca incidență, cât și ca prevalență.⁶⁷ Incidența relativă a IC la americanii de culoare este cu 50% mai mare decât cea din populația generală, iar rata de spitalizare pentru IC la americanii de culoare este, de asemenea, mai mare. Când sunt internați pentru IC, pacienții americani de culoare au mai mulți factori de risc, cum ar fi diabetul și hipertensiunea arterială, care pot fi slab controlate. Registrul studiului SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) a demonstrat că cauza IC la negri americani a fost mai frecvent hipertensiunea arterială, spre deosebire de albi, la care cel mai puternic factor de risc a fost boala coronariană. Tinerii adulți de culoare este mult mai probabil să fie hipertensivi, cu o rată de

incidență inițială de aproape 33%; mai mult de 60% dintre cei afectați sunt fie netratați, fie netratați pentru a atinge obiectivul de reducere a TA. Chiar și după înscrierea în studiul CARDIA timp de 10 ani, numărul netratate sau netratați la obiectiv a rămas la aproape 50%, o imagine proeminentă a îngrijirii disparate. În acest grup de indivizi expuși riscului, dezvoltarea ulterioară a IC la o vârstă fragedă este de aproape 20 de ori mai mare decât la albi (Fig. 2-3).⁶⁹ Din perspectiva sănătății publice, aceste constatări sunt extrem de importante și sugerează necesitatea detectării precoce și a tratamentului pentru a atinge BP la adulții tineri de culoare ca strategie de prevenire a IC. Ca exemplu, ratele de spitalizare asociate cu IC la beneficiarii Medicare au scăzut substanțial între anii 1998 și 2008. Cu toate acestea, bărbații americani de culoare au avut cea mai mică scădere a ratelor în comparație cu beneficiarii albi. negrii au o mortalitate la 1 an ceva mai bună.⁷⁴ Alte studii au identificat o rată mai mare de mortalitate pe 5 ani la negri decât la albi americani.

Răspuns la terapie

Negri-americanii, precum și hispanicii, au fost subreprezențați în studiile clinice ale IC, în special în studiile timpurii privind inhibitorii ECA. Cu un număr mic de americani de culoare în studiile din SUA și niciunul în studiile europene, doar analize post-hoc pot fi făcute pentru a extrapola rezultatele la grupurile rasiale/etnice rare. Reprezentarea americanilor de culoare în studiile din SUA a fost mai mare decât cea din studiile multinaționale, dar cu excepția studiilor de insuficiență cardiacă cu vasodilatator, care au fost efectuate în centre medicale ale Administrației Veteranilor, reprezentarea americanilor de culoare în studiile clinice este încă mai mică decât reprezentarea lor estimată de 25% până la 30% a tuturor pacienților cu IC din Statele Unite. În studiul V-HeFT II, care a comparat enalapril cu combinația vasodilatatoare de hidralazină și dinitrat de izosorbid, deși rezultatele generale ale studiului au favorizat

femei negre

Bărbații de culoare

Femei albe

Bărbații albi

1,2-

1,0-

0,8-

0,6-

0,4-

0,2-1

10

15

20

ANUL DE EXAMEN

FIGURA 2-3 Rolul hipertensiunii în dezvoltarea IC la americanii de culoare. În studiul CARDIA, rețineți asocierea izbitoare a hipertensiunii identificate ca un adult tânăr cu dezvoltarea ulterioară a IC și variația semnificativă a riscului pentru eventuala dezvoltare a IC la negri față de albi. (Din Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F et al: Racial differences in incident heart failure between young adults. N Engl J Med 360:1179, 2009.)

HYD/ISDN 518	463	407	359	313	251	13
Placebo 532	466	401	340	285	232	24

Placebo

HYD/ISDN cu doză fixă

FIGURA 2-4 Rezultate primare ale studiului afro-american de insuficiență cardiacă care demonstrează un avantaj de supraviețuire de 40% pentru negrii care primesc izosorbid dinitrat (ISDN)-hidralazină (HYD) plus terapie medicală standard față de

placebo plus terapie medicală standard. (De la Taylor AL, Zeische S, Yancy CW, et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 351:2049, 2004.)

enalapril, în analiza post-hoc pe grupuri rasiale, a existat un efect diferențial al inhibitorului ECA – a avut un beneficiu mai mare la pacienții albi, în timp ce vasodilatatoarele au avut beneficii mai mari la pacienții de culoare. Răspunsul american de culoare la beta-blocante pentru IC a fost oarecum contradictoriu: o analiză post-hoc a studiilor americane cu carvedilol a sugerat un beneficiu similar în reducerea ratelor de spitalizare la toate rasele; cu toate acestea, numărul de americani de culoare era foarte mic. În contrast, o populație din lumea reală dintr-un sistem mare de îngrijire a sănătății a arătat un beneficiu mai mic cu 40% până la 50% la pacienții americani de culoare cu IC care luau beta-blocante. Această diferență a rămas în vigoare chiar și la ajustarea pentru utilizarea beta-blocantelor bazate pe dovezi.⁷⁸

Ghidurile actuale pentru HF au recomandări generalizate pentru a include toate subgrupurile de populație, recunoscând în același timp limitările acestei abordări. Spre deosebire de incertitudinea mai mare în efectul tratamentului al inhibitorilor ECA și al beta-blocantelor la americanii de culoare, efectele semnificative ale combinației de dinitrat de izosorbid și hidralazină asupra mortalității și spitalizării au fost demonstrate în studiul A-HeFT.⁷⁷ Ghidurile actuale acordă o prioritate mare utilizării acestei combinații în plus față de inhibitorii ECA și beta-blocantele la pacienții americani de culoare cu simptome persistente de HF. Cu toate acestea, în programele în care au existat eforturi consistente pentru îmbunătățirea îngrijirii, americanii de culoare se bucură de aceleași beneficii de la îngrijirea bazată pe dovezi ca și alte rase.⁷⁹

Insuficiență cardiacă la hispanici

Epidemiologie, etiologie și caracteristici clinice

[illegible]

echitabilă în toate grupurile rasiale și etnice. Cu toate acestea, îngrijirea de calitate poate să nu fie disponibilă tuturor grupurilor hispanice. Pacienții hispanici vârstnici pot avea o rată mai mare de reinterne dacă sunt internați în spitale care deservește hispanici, comparativ cu spitalele care nu deservește în mod specific hispanicii. Această diferență se poate datora preferințelor lingvistice în rândul hispanicilor mai vârstnici, la care fluența limbii engleze poate să nu fie obișnuită.^{82,83} Pacienții hispanici internați pentru IC acută decompensată tind, de asemenea, să fie mai tineri decât pacienții albi și să aibă mai multă insuficiență renală.⁸³ Într-o analiză a beneficiarilor Medicare din 1990 până în 2000, prevalența spitalizării a crescut în toate grupurile de vârstă și a crescut cu IC rasială. În comparație cu albi non-hispanici, probabilitatea de spitalizare pentru IC a fost de 1,2 ori mai mare la beneficiarii hispanici. Cu toate acestea, ratele de mortalitate în spital au fost mai mici atât la negrii, cât și la hispanici decât la albi. Hispanicii au fost, de asemenea, mai probabil decât albi să fie externați acasă.⁸⁴ Odată cu numărul tot mai mare de hispanici mai în vârstă, prevalența IC cu fracțiune de ejeție conservată (HFpEF) ar trebui luată în considerare. Din Get with Guidelines din 2005 până în 2010, 46% dintre hispanici au avut un diagnostic de HFpEF și 54% au avut IC cu o fracție de ejeție redusă (HFrEF), comparativ cu 55% și, respectiv, 45% dintre albi non-hispanici. Analiza multivariată a arătat un risc semnificativ mai mare de mortalitate la hispanicii cu HFpEF decât la albi non-hispanici, dar nu și la cei cu HFrEF. Calitatea îngrijirii și măsurile de performanță nu au variat în funcție de etnie, oferind din nou dovezi ale lipsei de disparitate în îngrijire în centrele în care există programe de rezultate de calitate.

Răspuns la terapie

Se știe puțin despre efectele diferențiale ale medicamentelor asupra hispanicilor, având în vedere numărul mic de pacienți înscriși în studiile clinice randomizate. Au fost observate diferențe în terapia cu dispozitivele și sunt implantate mai puține cardioverter-defibrilatoare la hispanici, negrii și femeile care altfel ar fi pacienți eligibili. Cu toate acestea, nu există niciun motiv pentru a renunța la terapia medicală bazată pe dovezi și terapia cu dispozitive.

REZUMAT

Riscul de boli de inimă și accident vascular cerebral afectează toate populațiile etnice și rasiale din Statele Unite. Cu toate acestea, există diferențe importante în ceea ce privește riscul de BCV și rezultatele la diferite populații din Statele Unite. Deși o explicație completă pentru aceste rezultate diferențiate nu este evidentă în acest moment, probabil reflectă o interacțiune complexă a variațiilor culturale, politice, fiziologice și genetice între diferitele populații. Din cauza consecințelor nefaste ale bolilor de inimă, este imperativ ca practica medicinei cardiovasculare să abordeze profilurile de risc nuanțate și diferitele manifestări ale bolii în cadrul unor populații variate.

Referințe

Demografia și distribuția factorilor de risc

Biroul de recensământ al Statelor Unite: Departamentul de Comerț al SUA (<http://www.census.gov>).

Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, și colab.: Tendințe în prevalența hipertensiunii, conștientizarea, tratamentul și controlul la adulții în vârstă din SUA: Date de la Sondajul Național de Sănătate și Nutriție 1988 până în 2004. *J Am Geriatr Soc* 55:1056, 2007.

Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, et al: Starea disparităților în sănătatea cardiovasculară în Statele Unite. *Circulation* 111:1233, 2005.

Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al: Explicarea scăderii deceselor din SUA cauzate de boală coronariană, 1980-2000. *N Engl J Med* 356:2388, 2007.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalența sindromului metabolic în rândul adulților din SUA: Constatări ale celui de-al treilea Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției. *JAMA* 287:356, 2002.

Ford ES: Prevalența sindromului metabolic definit de Federația Internațională de Diabet printre adulți din SUA *Diabetes Care* 28:2745, 2005.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC): Mortalitatea legată de hipertensiune arterială în rândul subpopulațiilor hispanice - Statele Unite 1995-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55(7):177,

2006.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al: Prevalența supraponderală și a obezității în Statele Unite, 1999-2004. *JAMA* 295:1549, 2006.

Ogden CL: Disparități în prevalența obezității în Statele Unite: femeile de culoare la risc. *Am J Clin Nutr* 89:1001, 2009.

Boala coronariană

Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al: Explicarea scăderii deceselor din SUA cauzate de boală coronariană, 1980-2000. *N Engl J Med* 356:2388, 2007.

Asociația Americană a Inimii: actualizare statistică AHA: statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare din 2012. Tiraj 127:e6, 2013.

Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G și colab.: Tendințe de douăzeci și doi de ani în incidența infarctului miocardic, a mortalității prin boli coronariene și a mortalității în 4 comunități din SUA, 1987-2008. *Circulație* 125:1848, 2012.

Chen J, Normand SL, Wang Y, et al: Scăderi recente ale spitalizărilor pentru infarct miocardic acut pentru beneficiarii Medicare cu taxă pentru serviciu: progrese și provocări continue. *Circulație* 121:1322, 2010.

Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregov JA: Summary health statistics for US adult: National Health Interview Survey, 2011. *Vital Health Stat* Jan(252):1, 2012.

Allison MA, Budoff MJ, Wong ND și colab.: Prevalența și factorii de risc pentru bolile cardiovasculare subclinice în grupuri etnice hispanice din SUA selectate: Studiul multiethnic al aterosclerozei. *Am J Epidemiol* 167:962, 2008.

Daviglus ML, Talavera GA, Aviles-Santa ML, și colab.: Prevalența factorilor majori de risc cardiovascular și a bolilor cardiovasculare în rândul persoanelor hispanice/latino din diferite medii din Statele Unite. *JAMA* 308:1775, 2012.

Rodriguez CJ, Diez-Roux AV, Moran A și colab.: Masa ventriculară stângă și remodelarea ventriculară în rândul subgrupurilor hispanice în comparație cu albi și negri non-hispanici: MESA (Studiu multiethnic al aterosclerozei). *J Am Coll Cardiol* 55:234, 2010.

Markert MS, Della-Morte D, Cabral D și colab.: Diferențele etnice în diametrul și rigiditatea arterei carotide: Studiul din nordul Manhattanului. *Atherosclerosis* 219:827, 2011.

Sorlie PD, Aviles-Santa LM, Wassertheil-Smoller S, et al: Proiectarea și implementarea studiului/studiului de sănătate a comunității hispanice asupra latinilor. *Ann Epidemiol* 20:629, 2010.

National Heart Lung and Blood Institute: Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular Lung and Blood Disease. Bethesda, Md, NHLBI, 2012.

Ford ES: Tendințe în riscul estimat pe 10 ani de boală coronariană și boli cardiovasculare în rândul adulților din SUA din 1999 până în 2010. *J Am Coll Cardiol* 61:2249, 2013.

Triplette MA, Rossi JS, Viera AJ, et al: Contribuția hipertensiunii la diferențele alb-negru în probabilitatea bolii coronariene detectate în timpul angiografiei elective. *Am J Hypertens* 24:181, 2011.

Chokshi NP, Iqbal SN, Berger RL și colab.: Sexul și rasa sunt asociate cu absența bolii obstructive a arterei coronare epicardice la angiografie la pacienții cu sindroame coronariene acute. *Clin Cardiol* 33:495, 2010.

Berry JD, Dyer A, Cai X, et al: Riscurile de viață ale bolilor cardiovasculare. *N Engl J Med* 366:321, 2012.

Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD și colab.: Tendințe în valorile sănătății cardiovasculare și asocieri cu mortalitatea de toate cauzele și BCV în rândul adulților din SUA. *JAMA* 307:1273, 2012.

Palaniappan LP, Araneta MR, Assimes TL, et al în numele Asociației Americane a Inimii Consiliului pentru Epidemiologie și Prevenire; Consiliul American Heart Association pentru boli vasculare periferice; Consiliul American Heart Association pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; Consiliul American Heart Association pentru Cardiologie Clinică;

American Heart Association Consiliul pentru asistenta cardiovasculara; Council on Cardiovascular Nursing: Apel la acțiune: Boli cardiovasculare la americanii din Asia: un aviz științific de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 122:1242, 2010.

Diferențele rasiale și etnice în îngrijirea CHD

Cook NL, Ayanian JZ, Orav EJ, Hicks LS: Diferențele în consultațiile de specialitate pentru boli cardiovasculare în funcție de rasă, etnie, sex, statutul de asigurare și locul de îngrijire primară. *Circulație* 119:2463, 2009.

Popescu I, Vaughan-Sarrazin MS, Rosenthal GE: Diferențele de mortalitate și utilizarea revascularizării la pacienții alb-negru cu IM acut internați în spitale cu și fără servicii de revascularizare. *JAMA* 297:2489, 2007.

Popescu I, Nallamothu BK, Vaughan-Sarrazin MS, Cram P: Racial differences in admissions to high-quality hospitals for coronary heart disease. *Arch Intern Med* 170:1209, 2010.

Chan PS, Nichol G, Krumholz HM, și colab: în numele Asociației Americane a Inimii Registrul Național de Resuscitare Cardiopulmonară (NRCPR) Investigatorii: Diferențele rasiale în supraviețuirea după stop cardiac în spital. *JAMA* 302:1195, 2009.

Castellanos LR, Li Z, Yeo KK și colab.: Relația dintre rasa, etnia și chirurgii cardiaci cu ratele de mortalitate operativă în grefarea bypassului coronarian primar în California. *Am J Cardiol* 107:1, 2011.

Karlamangla AS, Merkin SS, Crimmins EM, Seeman TE: Disparități socioeconomice și etnice în riscul cardiovascular în Statele Unite, 2001-2006. *Ann Epidemiol* 20:617, 2010.

Cromwell J, McCall NT, Burton J, Urato C: Rasa / disparitățile etnice în utilizarea tehnologiilor de salvare a vieții de către beneficiarii de boala cardiacă ischemică Medicare. *Med Care* 43:330, 2005.

Jean-Jacques M, Persell SD, Thompson JA, et al: Modificări ale disparităților în urma implementării unei inițiative de îmbunătățire a calității susținute de tehnologia informației în sănătate. *J Gen Intern Med* 27:71, 2012.

Mehta RH, Peterson ED, Califf RM: Măsurile de performanță au un efect major asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire. *Am J Med* 120:398, 2007.

Hipertensiune arterială

Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al: Un studiu comparativ internațional al tensiunii arteriale în populațiile de origine europeană vs. africană. *BMC Med* 3:2, 2005.

Oparil S, Wright JT, Jr: Etnie și tensiune arterială. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 7:357, 2005.

Sistemul de date renale din Statele Unite ale Americii (USRDS): Raport anual de date USRDS 2012: Atlasul bolii renale cronice și al bolii renale în stadiu terminal în Statele Unite. 2012.

Bethesda, Md, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.

Cowley AW, Jr, Nadeau JH, Baccarelli A, et al: Raport al Grupului de lucru al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge privind epigenetică și hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială 59:899, 2012.

Genovese G, Friedman DJ, Ross MD și colab.: Asociația variantelor ApoL1 tripanolitice cu boală renală la afro-americieni. Science 329:841, 2010.

Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD și colab: Variantele genei apolipoproteinei L1 se asociază cu nefropatia atribuită hipertensiunii arteriale și rata scăderii funcției renale la afro-americieni. Kidney Int 83:114, 2013.

Wright JT, Jr, Rahman M, Scarpa A, et al: Determinanți ai sensibilității la sare la femeile normotensive și hipertensive alb-negru. Hipertensiune 42:1087, 2003.

Song CK, Martinez JA, Kailasam MT, et al: Excreția renală de kalikreină: Rolul etniei, sexului, mediului și riscului genetic de hipertensiune arterială. J Hum Hypertens 14:461, 2000.

Melikian N, Wheatcroft SB, Ogah OS și colab.: Dimetilarginina asimetrică și biodisponibilitatea redusă a oxidului nitric la bărbații tineri din Africa de culoare. Hipertensiune arterială 49:873, 2007.

Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF, Hoy WE: Hipertensiune arterială, număr glomerular și greutate la naștere la afro-americieni și subiecți albi din sud-estul Statelor Unite. Kidney Int 69:671, 2006.

Agyemang C, Bhopal R: Hipertensiunea arterială și obiectivele bolilor cardiovasculare în funcție de grupul etnic: Promisiunea legăturii de date. Heart 99:675, 2013.

Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G: Efectele dietei cu conținut scăzut de sodiu față de dieta bogată în sodiu asupra tensiunii arteriale, renină, aldosteron, catecolamine, colesterol și trigliceride. Cochrane Database Syst Rev (11): CD004022, 2011.

Grim CE, Cowley AW, Jr, Hamet P, et al: Hyperaldosteronism and hypertension: Ethnic differences. Hipertensiune arterială 45:766, 2005.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al: Hiperaldosteronism printre subiecții alb-negru cu hipertensiune arterială rezistentă. Hipertensiune 40:892, 2002.

Redline S, Tishler PV, Hans MG și colab: Diferențele rasiale în respirația tulburată de somn la afro-americieni și caucazieni. Am J Respir Crit Care Med 155:186, 1997.

Mancia G, Messerli F, Bakris G și colab: Controlul tensiunii arteriale și rezultate cardiovasculare îmbunătățite în Studiul internațional Verapamil SR-Trandolapril. Hipertensiune arterială 50:299,

2007.

Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Rezultatele finale ale Programului Hipertensiune Sistolică la Vârstnici (SHEP). Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. JAMA 265:3255, 1991.

Staessen JA, Fagard R, Thijs L și colab.: Comparatie randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții mai în vârstă cu hipertensiune sistolică izolată. Anchetatorii studiului pentru hipertensiunea sistolică din Europa (Syst-Eur). Lancet 350:757, 1997.

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab.: Tratamentul hipertensiunii la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. N Engl J Med 358:1887, 2008.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul de tip 2. N Engl J Med 362:1575, 2010.

Ruggenenti P, Perna A, Loriga G și colab.: Controlul tensiunii arteriale pentru renoprotecție la pacienții cu boală renală cronică non-diabetică (REIN-2): studiu controlat, randomizat, multicentric. Lancet 365:939, 2005.

Wright JT, Jr, Bakris G, Greene T, et al: Efectul scăderii tensiunii arteriale și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: Rezultatele studiului AASK. JAMA 288:2421, 2002.

Rezultatele principale ale studiului japonez pentru evaluarea tensiunii arteriale sistolice optime la pacienții vârstnici hipertensivi (JATOS). Hypertens Res 31:2115, 2008.

Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, și colab.: Tensiunea arterială țintă pentru tratamentul hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici: Valsartan în studiul hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici. Hipertensiune arterială 56:196, 2010.

Wright JT, Jr, Agodoa LY, Appel L, et al: Noi recomandări pentru tratarea hipertensiunii la pacienții de culoare: Dovezi și/sau consens? Hipertensiune arterială 56:801, 2010.

În numele Grupului de colaborare PROGRESS: studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. Lancet 358:1033, 2001.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D și colab: Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. N Engl J Med 345:861, 2001.

Liu L, Wang JG, Gong L și colab: Comparatia tratamentului activ și placebo la pacienții chinezi mai în vârstă cu hipertensiune sistolică izolată. Hipertensiunea sistolică în China (Syst-China) Grup de colaborare. J Hypertens 16:1823, 1998.

Margolis KL, Piller LB, Ford CE și colab: Controlul tensiunii arteriale la hispanici în tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord. Hipertensiune arterială 50:854, 2007.

Wright JT, Jr, Probstfield JL, Cushman WC, et al: constatările ALLHAT revizuite în contextul analizelor ulterioare, altor studii și meta-analize. Arch Intern Med 169:832, 2009.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT: Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA 288:2981, 2002.

Insuficiență cardiacă

Yancy CW: Insuficiență cardiacă la afro-americieni. Am J Cardiol 96:3i, 2005.

Johnstone D, Limacher M, Rousseau M și colab.: Caracteristicile clinice ale pacienților în Studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). Am J Cardiol 70:894, 1992.

Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F și colab: Diferențele rasiale în insuficiența cardiacă incidentă în rândul adulților tineri. N Engl J Med 360:1179, 2009.

Krumholz HM, Parent EM, Tu N și colab.: Reintervenție după spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă în rândul beneficiarilor Medicare. Arch Intern Med 157:99, 1997.

Gordon HS, Nowlin PR, Maynard D și colab.: Mortalitatea după spitalizare pentru insuficiență cardiacă la negri comparativ cu albi. Am J Cardiol 105:694, 2010.

Yancy CW, Abraham WT, Albert NM, et al: Calitatea îngrijirii și rezultatele pentru afro-americii spitalizați cu insuficiență cardiacă: constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă). J Am Coll Cardiol 51:1675, 2008.

Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP și colab: Incidența și supraviețuirea insuficienței cardiace (din studiul Riscul de ateroscleroză în comunități). Am J Cardiol 101:1016, 2008.

Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM: Tendințe naționale și regionale în spitalizarea insuficienței cardiace și ratele de mortalitate pentru beneficiarii Medicare, 1998-2008. JAMA 306:1669, 2011.

Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al: Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. N Engl J Med 314:1547, 1986.

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S și colab.: O comparație a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med 325:303, 1991.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C și colab: Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med 351:2049, 2004.

Yancy CW: Considerații speciale pentru utilizarea carvedilolului în insuficiența cardiacă. Am J Cardiol 93:64B, 2004.

Deswal A, Petersen NJ, Soucek J, și colab: Impactul rasei asupra utilizării asistenței medicale și a rezultatelor la veteranii cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 43:778, 2004.

Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA și colab: Diferențele în incidența insuficienței cardiace congestive în funcție de etnie: Studiul multietnic al aterosclerozei. Arch Intern Med 168:2138, 2008.

Thomas KL, Hernandez AF, Dai D, et al: Asocierea rasei/etniei cu factorii de risc clinici, calitatea îngrijirii și rezultatele acute la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. Am Heart J 161:746, 2011.

Vivo RP, Krim SR, Cevik C, Witteles RM: Insuficiența cardiacă la hispanici. J Am Coll Cardiol 53:1167, 2009.

Vivo RP, Krim SR, Krim NR și colab.: Îngrijirea și rezultatele pacienților hispanici internați cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată sau redusă: Constatări de la obținerea cu liniile directe - insuficiență cardiacă. Circ Heart Fail 5:167, 2012.

Brown DW, Haldeman GA, Croft JB, și colab.: Diferențele rasiale sau etnice în spitalizarea pentru insuficiență cardiacă printre adulții vârstnici: Medicare, 1990 până în 2000. Am Heart J 50:448, 2005.

Etica în medicina cardiovasculară

Neal W. Dickert și Ezekiel J. Emanuel

CONsimțământ informat și împărtășit

LUAREA DECIZIILOR, 29

ÎNGRIJIREA LA sfârșitul vieții, 30

ETICA CERCETĂRII CLINICE, 30

ALOCAREA RESURSELOR, 32

CONFLICT DE INTERESE, 32

Problemele etice sunt inerente medicinei, iar cardiologia nu face excepție. Amploarea bolilor cardiovasculare înseamnă că aproape orice provocare etică în medicină apare. Aceste tulburări afectează toate grupele de vârstă, variază de la foarte acute până la cronice, implică un prognostic variabil și au o gamă largă de impact asupra vieții pacienților. În plus, bolile cardiace reprezintă costuri semnificative ale îngrijirii sănătății și povara sănătății publice. Deși multe probleme etice cu care se confruntă cardiologii nu sunt unice ale cardiologiei, anumite probleme au o importanță deosebită, iar bolile cardiace și tratamentul acestora ridică considerații speciale.

Acest capitol ia în considerare cinci categorii mari de probleme etice: (1) consimțământul informat și luarea deciziilor în comun; (2) îngrijire la sfârșitul vieții; (3) etica cercetării clinice; (4) alocarea resurselor; și (5) conflict de interese (COI). În cadrul fiecărei categorii sunt evidențiate probleme cu o relevanță deosebită sau unică în cardiologie.

CONsimțământul informat și luarea deciziilor în comun luarea deciziilor. Strategiile inovatoare au inclus instrumente de decizie care variază de la module interactive la forme simple și individualizate. Sunt recunoscute numeroase bariere practice în calea procesului de luare a deciziilor partajate. O barieră generică este dificultatea de a comunica și de a face ca pacienții să înțeleagă riscurile, beneficiile și incertitudinea. Raționamentul probabilistic este dificil de comunicat, iar estimările riscurilor și beneficiilor individuale sunt adesea indisponibile sau necunoscute. Eforturile de îmbunătățire a comunicării riscurilor folosind pictograme care ilustrează riscul absolut și individualizarea estimărilor riscului sunt promițătoare.^{5,6} Ajutoarele de decizie care încorporează aceste instrumente au sporit cunoașterea pacientului cu privire la riscurile și beneficiile procedurale relevante și reprezintă progrese către abordări bazate pe dovezi pentru îndeplinirea acestor angajamente etice.⁴

Luarea comună a deciziilor necesită, de asemenea, obținerea cu succes a valorilor și priorităților pacienților. Acest lucru poate fi o provocare în absența unor relații pe termen lung și în contextul presiunilor logistice și financiare care promovează „eficiența”. În plus, deoarece este posibil ca pacienții să nu înțeleagă exact ce este în joc în multe situații, este esențial să îi ajuți pe pacienți să-și articuleze obiectivele de îngrijire. Multe instrumente de decizie încorporează în mod explicit elemente de clarificare a valorilor care ajută la abordarea acestei bariere.

Două decizii comune în cardiologie ridică provocări speciale și ilustrative în ceea ce privește luarea în comun a deciziilor. Primul implică tratamentul pentru angina pectorală stabilă cronică. Terapiile variază semnificativ, variind de la bypass coronarian (CABG) până la intervenții coronariene percutanate (PCI) până la tratament medical – cu toate acestea, scopul principal este adesea controlul simptomelor și nu prelungirea supraviețuirii. Aceste decizii ar trebui să fie ghidate de obiectivele pacienților, dar datele disponibile sugerează că implicarea pacientului este adesea minimă. Un motiv pentru această lipsă de implicare este procesul de luare a deciziilor „bâlbâit” sau eșalonat care caracterizează aceste situații. În procesul de evaluare și tratare a anginei, există numeroase opțiuni de tratament și diagnostic și multiple puncte în care pacientul poate fi implicat, de la deciziile privind un test de stres inițial până la cele despre cateterizare și intervenție. Decizia finală cu privire la intervenție, totuși, este adesea luată în timp ce pacientul este sedat și uneori de intervenționiști cu cunoștințe incomplete despre prioritățile pacientului sau tabloul clinic general. Alocarea corectă a timpului pentru discuții, găsirea modalităților de a comunica riscurile și deciziile din aval la începutul procesului și încorporarea adecvată a obiectivelor pacienților în aceste decizii sunt sarcini provocatoare, dar importante. Dezvoltarea și utilizarea mijloacelor de decizie standardizate pentru astfel de intervenții comune ar putea fi de ajutor.

O provocare diferită este utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile (ICD) pentru profilaxia primară. Comunicarea naturii preventive a terapiei, a absenței beneficiului simptomatic și a riscurilor pe termen lung și scurt poate fi dificilă. Discuțiile adecvate despre implantarea ICD ar trebui, de asemenea, să fie împletite cu discuții privind calitatea vieții și obiectivele îngrijirii și ar trebui să abordeze opțiunile de dezactivare. Studiile recente au descoperit o variabilitate semnificativă în aceste discuții. Cardiologii subliniază adesea beneficiile și indicațiile pentru terapie bazate pe linii directoare. Pacienții supraestimează adesea beneficiile și sunt nesiguri cu privire la riscurile și implicațiile asupra calității vieții ale terapiei cu ICD.

12% au considerat că contează „foarte puțin” sau „deloc” în acest context. Dacă medicii nu cred că preferințele pacienților contează, nu este surprinzător faptul că eforturile de a implica pacienții în luarea deciziilor nu sunt mai frecvente. Deciziile ICD, totuși, sunt sensibile la preferințe. În ciuda unui beneficiu clar al mortalității la pacienții selectați corespunzător, aceste decizii implică compromisuri între viața cu insuficiență cardiacă și riscul de moarte subită, un anumit risc de complicații și necesitatea monitorizării regulate.

Tratamentul bolii coronariene (CAD) și deciziile ICD ilustrează importanța și dificultatea luării deciziilor în comun. În cazul CAD, valorile și implicarea pacienților sunt importante din cauza lipsei diferenței de mortalitate sau a superiorității evidente a diferitelor abordări de tratament și a diferențelor calitative reale, inclusiv a riscurilor. Barierele practice în calea implementării procesului de luare a deciziilor în comun, după cum sa menționat, complică implicarea. În cazul ICD, beneficiile și riscurile medicale sunt clare. Cu toate acestea, ele pot fi dificil de comunicat, riscurile și beneficiile „trăite” pot fi constatate doar prin valorile și

obiectivele individuale ale pacienților, iar mulți medici par reticenți în a implica pacienții în aceste decizii.

ÎNGRIJIREA LA sfârșitul vieții prelungește durata de viață, nu este diferită din punct de vedere etic de neimplantarea dispozitivului în primul rând. Procesul letal este starea de boală de bază și nu acțiunea medicului. Aceasta este baza pe care aceste activități se disting atât din punct de vedere etic, cât și legal de sinuciderea asistată de medic (PAS) sau eutanasia activă. Este larg acceptat ca justificând retragerea unor astfel de terapii precum ventilația mecanică, nutriția și hidratarea artificială și dializa. În ciuda consensului relativ din literatura de specialitate, procesul de dezactivare ridică încă preocupări din partea multor practicieni.

Cea mai mare controversă s-a concentrat nu pe ICD, ci mai degrabă pe stimulatoare cardiace (la pacienții dependenți de stimulator cardiac) și VAD din trei motive principale. În primul rând, dezactivarea dispozitivelor continuu „active” duce de obicei la moarte pe termen foarte scurt. În al doilea rând, aceste dispozitive, odată implantate, înlocuiesc o funcție normală a inimii și nu provoacă ele însele, în general, disconfort sau vătămare. În al treilea rând, dependența de stimulatoare cardiace în special este uneori indusă în mod intenționat în încercările de a controla tahiaritmia.^{19,20} În consecință, unii au susținut că dezactivarea acestor dispozitive, în special dacă un pacient nu este altfel bolnav acut, reprezintă o formă de PAS sau eutanasia activă. Într-adevăr, unele țări europene nu permit oficial dezactivarea stimulatorului cardiac la pacienții dependenți de stimulator cardiac.

Dificultățile emoționale legate de aceste decizii sunt evidente. Cu toate acestea, nu există nicio bază defensabilă din punct de vedere etic sau legal pentru refuzul de a recunoaște cererea informată și autentică a unui pacient de a dezactiva orice dispozitiv cardiac, indiferent de imediata deces ca urmare. O istorie juridică lungă favorizează onorarea unor astfel de solicitări, iar medicii retrag în mod obișnuit alte forme de tratament, inclusiv dializa și ventilația mecanică, cu caracteristici similare. Dreptul de a fi liber de intervenții nedorite este clar distinct conceptual de PAS și eutanasia. După cum se recunoaște în documentele de îndrumare disponibile, furnizorii care nu se simt confortabil cu o procedură de dezactivare pot refuza să o efectueze, dar ar trebui să trimită pacientul către un furnizor dispus dacă aceasta este într-adevăr dorința pacientului.

Rămân provocări practice importante. Toate datele publicate sugerează că opțiunea dezactivării ICD în special este inadecvat comunicată pacienților atât în momentul implantării, cât și ulterior.¹⁸ Acest neajuns reflectă probabil disconfortul legat de dezactivare și absența instruirii cu privire la aceste discuții. Pacienții ar trebui să fie informați cu privire la opțiunile de dezactivare, în special în fața progresului bolii sau a primirii de șocuri, fie că sunt adecvate sau inadecvate.

ETICA CERCETĂRII CLINICE

Cardiologia a fost revoluționată de cercetarea clinică, iar terapia bazată pe dovezi stă la baza îngrijirii actuale. Cu toate acestea, rezultatele sunt încă inacceptabile pentru multe afecțiuni

și nu au fost identificate terapii eficiente pentru multe cauze majore de morbiditate și deces. Terapiile cu mecanisme și ținte noi continuă să apară și este nevoie de un studiu suplimentar al terapiilor existente fără o bază de dovezi adecvată. Cercetarea clinică este la fel de importantă ca întotdeauna; abordarea provocărilor sale etice este, de asemenea, esențială.

Scopul general al eticii cercetării și al protecției subiecților umani este de a minimiza exploatarea. În medicina clinică, un accent principal este pe promovarea intereselor individuale ale pacientului; în cercetare, accentul principal este pe dezvoltarea cunoștințelor științifice. Această schimbare creează o oportunitate de exploatare a subiecților de cercetare; ele sunt folosite pentru a avansa cunoștințele care vor aduce beneficii altora din societate.

Cercetarea care evită cu succes exploatarea este ghidată de opt principii etice: (1) parteneriat de colaborare cu părțile interesate relevante din comunitate; (2) valoarea socială; (3) validitate științifică; (4) selecția corectă a participanților; (5) raportul risc-beneficiu favorabil care ține cont de riscuri și beneficii atât pentru subiecți, cât și pentru societate; (6) revizuire independentă; (7) consimțământ informat atunci când este posibil; și (8) respect pentru participanți (Tabelul 3-1).

Două componente critice ale acestui cadru sunt că doar consimțământul informat nu este niciodată suficient pentru a face un studiu etic și că elementele de bază ale designului studiului au implicații etice fundamentale.

TABELUL 3-1 Opt principii ale cercetării clinice etice*

★Modificat din Emanuel EJ, Wendler D, Grady C, et al. Un cadru etic pentru cercetarea biomedicală. În Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, et al (eds): The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York, Oxford University Press, 2008, pp. 123-135.

Studiile care nu au o putere adecvată pentru a detecta efectele cheie nu au criterii de includere sau excludere definite în mod adecvat sau nu reflectă populația în care ar fi administrată o terapie nu sunt etice. Le lipsește valoarea socială, nu respectă contribuțiile participanților și risipesc resursele limitate de cercetare.²³

Poate cel mai cunoscut principiu de proiectare a studiilor etice în contextul studiilor randomizate este conceptul de echilibru clinic. Anchetatorii și clinicienii individuali sunt rareori complet ambivalenți cu privire la beneficiile diferitelor „brațe” într-un studiu. Echilibrul clinic necesită o incertitudine legitimă în domeniul expertizelor cu privire la care

dintre două sau mai multe grupuri de comparație dintr-un studiu este superior.²⁴ Deși conceptul specific de echilibru ca standard a fost criticat, incertitudinea legitimă a grupului de experți cu privire la superioritatea tratamentului este esențială pentru ca un studiu să fie etic în cele mai multe circumstanțe. Nivelurile variate sunt inevitabile și nu există standarde pentru a evalua dacă corpul de experți are „suficiente îndoieli” pentru a permite randomizarea. În unele studii, de exemplu, studiile care compară PCI sau CABG și terapia medicală pentru CAD, diferențele calitative dintre tratamente pot complica aceste comparații.

Așa cum poate fi dificil să se determine dacă incertitudinea legitimă este prezentă la începutul unui studiu, sarcina panourilor de monitorizare a datelor și a siguranței (DSMB) de a determina dacă echilibrul a fost suficient de perturbat în timpul unui proces pentru a justifica oprirea din cauza inutilității, beneficiilor sau prejudiciului poate fi dificilă. Oprirea timpurie este adesea controversată, în parte pentru că tinde să aibă ca rezultat un beneficiu supraestimat, poate compromite colectarea de obiective secundare importante din punct de vedere clinic și poate lăsa o incertitudine clinică substanțială cu privire la riscurile și beneficiile pe termen lung. Controversele din cardiologie cu privire la oprirea precoce a studiilor de beta blocaj perioperator, revascularizarea ghidată de rezerva de flux fracționat (FFR) și terapia hipolipemiantă au ilustrat toate dificultățile și impactul acestor decizii.^{27,29,30}

Cerința etică pentru consimțământul informat poate reprezenta, de asemenea, provocări semnificative în cercetarea cardiacă, în special în cazul bolilor acute. Tratamentul clinic al afecțiunilor cum ar fi infarctul miocardic acut (IMA), stopul cardiac sau insuficiența cardiacă acută decompensată are loc adesea în circumstanțe în care consimțământul este fie imposibil, fie extrem de problematic. Chiar și atunci când pacienților li se cere consimțământul, adevărata lor înțelegere și nivelul de implicare sunt adesea minime din cauza bolii lor.

Reglementările federale permit o excepție de la consimțământul informat (EFIC) pentru cercetarea în situații de urgență în care consimțământul nu este posibil într-un interval de timp adecvat. Deși încă controversat într-o oarecare măsură, este în general recunoscut că cercetarea EFIC în situații de urgență poate fi etică.³¹ Reglementările EFIC au cerințe stricte în mod corespunzător, inclusiv că: (1) consimțământul informat nu trebuie să fie fezabil în intervalul de timp în care trebuie să aibă loc înscrierea; (2) starea studiată trebuie să pună viața în pericol; (3) tratamentul curent trebuie să fie nesatisfăcător sau nedovedit; (4) studiul trebuie să ofere o anumită perspectivă de beneficiu direct; (5) riscurile și beneficiile trebuie să fie rezonabile în lumina situației; (6) încercarea nu a putut fi efectuată într-o populație care poate acorda consimțământ; și (7) anchetatorii trebuie să efectueze consultări comunitare și dezvăluiri publice.³² Aceste reglementări sunt concepute pentru a maximiza măsura în care participarea la cercetare coorează cu interesul primordial al pacienților în stare critică de supraviețuire cu funcționare cognitivă maximă.

Cerința de consultare a comunității a fost deosebit de controversată, în parte pentru că nu este necesară pentru alte tipuri de cercetare și în parte pentru că scopurile sale primare

rămân oarecum ambigue. În plus, ghidul federal specifică doar valori foarte largi prin care consultarea comunității poate fi evaluată, lipsesc criteriile stabilite pentru interpretarea feedback-ului comunității, iar eforturile de consultare pot lua multe forme diferite și pot implica cheltuieli considerabile.^{33,34}

Studiile EFIC reprezintă o mică parte din studiile de cardiologie, în principal cele care se ocupă cu stopul cardiac și șocul cardiogen. Cu toate acestea, multe studii cardiace acute implică bariere semnificative în calea consimțământului. Este bine documentat, de exemplu, că consimțământul este sub-optimal în studiile STEMI.³⁵ Acest lucru nu este surprinzător având în vedere urgența acestei situații clinice, intervalul de timp în care trebuie administrat tratamentul și prezența simptomelor semnificative la pacienții afectați. Mai mult decât atât, surrogatele pacienților sunt adesea supuse aceleiași presiuni de timp și într-o suferință semnificativă. Lipsesc prevederi de reglementare clare care să permită adaptări ale procesului de consimțământ în aceste circumstanțe, precum și dovezi cu privire la modul optim de implicare a pacienților în decizii. De interes, studiile GISSI și ISIS de terapie trombolitică din anii 1980 nu au cerut în mod explicit pacienților sau substituiților consimțământul pe baza faptului că consimțământul a fost considerat a fi o povară nejustificată și neproductivă în contextul IMA. aceste circumstanțe clinice reprezintă o prioritate importantă.³⁵

O problemă finală de etică a cercetării care va crește într-o eră a reformei sistemului de sănătate este integrarea cercetării în practica clinică.³⁷ Odată cu migrarea continuă la sistemele de înregistrare electronică și accentul sporit pe eficiența comparativă și cercetarea „lumea reală”, separarea tradițională dintre cercetare și medicina clinică se poate dizolva. Această dezvoltare are avantaje importante, în special în abordarea înregistrării în scădere și lentă în cercetare, dar ridică provocări. Studiile comparative de eficacitate, de exemplu, care examinează tratamentele utilizate în mod obișnuit pot fi, în mod ideal, efectuate la scară largă în cadrul sistemelor de sănătate. Standardele etice pentru revizuirea consiliului de revizuire instituțional (IRB) și consimțământul informat pentru aceste studii pot diferi în mod plauzibil de studiile care implică noi agenți.

Finanțatorii pot crea circumstanțe în care acoperirea tratamentului inovator este condiționată de participarea la studii.^{39,40} Aceste programe, precum și programele Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) pentru a facilita revizuirea și aprobarea accelerată în contextul tratamentului pentru afecțiuni grave sau care pun viața în pericol, încearcă să echilibreze nevoia pacienților de acces la terapie inovatoare cu nevoia de evaluare riguroasă înainte ca aceste terapii să fie distribuite în mod productiv pentru utilizarea clinică. Îmbunătățirea îngrijirii sănătății estompează distincțiile dintre cercetare și îngrijirea clinică, implică clinicienii în activități de cercetare în moduri noi și necesită eforturi suplimentare pentru a defini protecțiile adecvate.

ALOCAREA RESURSELOR

Unele dintre cele mai răspândite și supărătoare provocări în cardiologie se referă la alocarea resurselor. Îngrijirea cardiologiei este costisitoare, numeroase intervenții de înaltă

tehnologie, cu costuri ridicate sunt disponibile și eficiente, iar cererea și așteptările pacienților (informați sau nu) sunt mari. În același timp, necesitatea utilizării judicioase a resurselor este din ce în ce mai recunoscută într-o eră a costurilor în creștere și a schimbării sistemului de sănătate. Ceea ce este adesea subrecunoscut este natura etică subiacentă a acestor decizii. Datele privind costurile și beneficiile relative ale anumitor tratamente informează deciziile, dar deciziile se bazează în cele din urmă pe cadre etice pentru evaluarea rezultatelor și costurilor specifice.

S-a demonstrat o variabilitate semnificativă în utilizarea multor proceduri cardiace. Deși o anumită variabilitate este adecvată și reflectă diferențe acceptabile în judecata clinică, variabilitatea geografică excesivă și utilizarea în cazurile care nu respectă ghidurile, așa cum a fost demonstrat în utilizarea PCI pentru boala coronariană stabilă, de exemplu, ridică îngrijorări.⁴² Principalul mecanism prin care cardiologia a abordat provocările de alocare a resurselor și suprautilizare a fost prin dezvoltarea criteriilor de utilizare adecvată (AUC). AUC-urile reprezintă un pas important înainte în încercarea de a se asigura că îngrijirea este oferită într-un mod care este bazat pe dovezi și adecvat. ASC-urile au fost folosite pentru a examina tiparele de practică și pentru a facilita estimările privind amploarea utilizării inadecvate, de exemplu, a PCI și a dispozitivelor implantabile.⁴³ Deși aceste estimări au fost controversate și sunt, desigur, inexacte într-o oarecare măsură, AUC-urile au facilitat o schimbare importantă către standardizarea și reducerea îngrijirii inadecvate.

ASC-urile sunt în general direcționate către identificarea utilizării modalităților de tratament sau de diagnostic pentru care există date care să susțină beneficiul clinic. Multe decizii dificile necesită însă judecăți fundamentale etice cu privire la ceea ce constituie valoarea. Un exemplu evident este selecția pacienților pentru înlocuirea valvei aortice transcateter (TAVR). TAVR a revoluționat tratamentul stenozei aortice severe la pacienții care nu sunt buni candidați la intervenție chirurgicală, cei mai mulți dintre aceștia fiind de vârstă înaintată și au adesea o speranță de viață limitată și multiple afecțiuni comorbide. În special pentru că aceste proceduri sunt plătite în principal de Medicare, utilizarea TAVR are implicații semnificative pentru costurile de îngrijire a sănătății din SUA într-un moment de creștere a conștientizării necesității de a limita costurile. Astfel, s-a acordat o atenție semnificativă evaluării cost-eficacității acestei terapii. Analizele publicate au produs rezultate variabile, iar estimările se vor schimba cu siguranță pe măsură ce experiența cu această terapie va evolua și în contextul diferitelor populații de pacienți.^{44,45} Ceea ce nu poate fi ignorat, însă, este că deciziile privind utilizarea trebuie să echilibreze comorbiditățile pacienților, probabilitatea de beneficiu și speranța de viață. Relevanța vârstei este mai controversată. Atingerea acestor echilibre va fi inevitabil dificilă, dar este o sarcină etică esențială.

Deciziile deschise de alocare a resurselor fac parte din practica de zi cu zi în managementul avansat al insuficienței cardiace. Datorită furnizării fixe de organe transplantabile, interesele populației candidaților potențial eligibili și eligibili pentru transplant trebuie să fie echilibrate. Raționalizarea este inevitabilă atunci când darea unui organ unui pacient înseamnă că altul poate muri. Aceste decizii au devenit mai comune pe măsură ce

prevalența insuficienței cardiace crește și aprovizionarea cu organe transplantabile rămâne fixă. Procesele de screening concepute pentru a-i identifica pe cei susceptibili de a avea cele mai bune rezultate sunt critice, deși rămân provocări în ceea ce privește modul de evaluare și cântărire a diferiților factori. În special, evaluarea relevanței variațiilor în sprijinul social și economic, vârsta și comorbiditatea complică adesea deciziile de eligibilitate pentru transplant și este nevoie de discuții continue împreună cu date suplimentare despre cum să cântăriți și să evaluați cel mai bine acești factori într-un mod care să asigure justiția, dar să favorizeze în mod corespunzător rezultate bune în rândul beneficiarilor unei resurse cu adevărat limitate.

Opțiunea de implantare a dispozitivului de asistență ventriculară stângă (LVAD) pentru terapia de destinație sau ca o punte către transplant sau candidatura pentru transplant ridică provocări oarecum diferite de alocare a resurselor. Deși furnizarea de organe transplantabile este absolut fixă și necesitatea raționalizării explicite a organelor este evidentă, acest lucru nu este cazul dispozitivelor mecanice. Nu lipsesc VAD-urile; plasarea unui VAD la un pacient nu presupune refuzul acestei terapii altuia. Costurile asociate, cu toate acestea, sunt semnificative, iar rezultatele cu VAD sunt foarte variabile din cauza cerințelor pentru îngrijirea ulterioară complexă și a potențialului pentru numeroase complicații devastatoare. Este, prin urmare, esențial să se ia în considerare predictorii rezultatelor bune, atât pentru interesele pacienților, cât și pentru utilizarea înțeleaptă a resurselor. Cu toate acestea, „ponderea morală” a diversilor factori de risc în acest context este mai puțin clară decât în cazul transplantului.⁴⁶ În special atunci când candidații VAD au contraindicații relative (fie ele sociale sau medicale), dar vor muri în mod clar fără suport mecanic, devine esențial să se ia în considerare dacă acordarea acestor pacienți a unei șanse „merită” investiția. Găsirea acestui echilibru necesită cercetare continuă în predictorii rezultatelor, dar, ca și în cazul TAVR, necesită și clinicienilor să se confrunte, ca practicieni în domeniu și ca membri ai societății, cu întrebările de mult evitate cu privire la raționalizarea și valoarea în îngrijirea sănătății.

CONFLICT DE INTERESE

Abordarea COI a fost o prioritate în cardiologie și în întreaga medicină.⁴⁷ Așa cum este definit de Institutul de Medicină, COI sunt „circumstanțe care creează un risc ca judecățile profesionale sau acțiunile referitoare la un interes primar să fie influențate în mod nejustificat de un interes secundar.”⁴⁸ Interesul principal al cardiologilor este de a promova bunăstarea pacienților lor și, dacă sunt implicați în cercetare, să producă cunoștințe generale și valide. Interesele secundare pot fi obținerea de granturi, obținerea de promovare, participarea la guvernarea departamentală sau la societăți profesionale și asigurarea veniturilor. Este important că aceste interese secundare nu sunt lipsite de etică. Într-adevăr, mulți sunt laudatori. COI apar deoarece aceste interese secundare pot compromite interesul și raționamentul principal al unui profesionist.

De remarcat, situațiile care creează aparența unui conflict nu sunt esențial diferite, la nivel de practică sau de politică, de situațiile în care are loc de fapt un adevărat compromis al judecății.⁴⁹ Considerentul central în abordarea și gestionarea COI este de a crea contexte în

care influențele neadecvate să fie minimizate și în care observatorii să se simtă încrezători că cunosc și pot avea încredere în judecățile profesionale. Structura diferitelor tipuri de conflicte poate varia, dar pietrele de temelie ale majorității încercărilor de a aborda COI sunt trei: (1) dezvăluirea, (2) managementul și supravegherea și (3) interzicerea sau evitarea conflictelor.

Influențele puternice pot afecta cel puțin cinci etape ale cercetării clinice (Tabelul 3-2).⁵⁰ În mod interesant, datele sugerează că cercetarea sponsorizată de industrie este foarte riguroasă din punct de vedere metodologic, în special în etapele de proiectare și de înscriere a pacienților.^{51,52} Acolo unde sponsorizarea industriei a creat cele mai semnificative probleme de COI este legată de diseminarea rezultatelor. Aici, studiile au demonstrat tendințe marcate spre publicarea rezultatelor pozitive, publicarea selectivă a studiilor, inclusiv publicarea nefrecventă a studiilor negative sau publicările multiple de rezultate pozitive, potențiala părtinire în interpretarea rezultatelor, modificarea obiectivelor între proiectare și publicare și eșecul raportării complete a rezultatelor.⁵¹⁻⁵⁴ riscurile și beneficiile medicamentelor.⁵⁵⁻⁵⁷

TABELUL 3-2 Etapele cercetării clinice și potențialul conflict de interese

În evaluarea și abordarea COI, un aspect important este că nu sunt toate la fel. Astfel, este esențial să se determine (1) probabilitatea ca un interes secundar să denatureze raționamentul profesional și (2) gravitatea prejudiciului care ar putea rezulta dintr-un conflict.⁵⁸ Chiar dacă este probabil să apară un conflict, pot fi necesare mai puține garanții dacă gravitatea prejudiciului rezultat este minimă. În schimb, vătămrile grave, cum ar fi potențialul de dizabilitate sau deces – chiar dacă probabilitatea unui conflict este scăzută – pot necesita garanții mai stricte.

Principalele garanții pentru a minimiza impactul conflictelor de interese sunt trei: (1) divulgare, (2) management și (3) interzicere. Deși dezvăluirea poate fi necesară, poate să nu fie suficientă în multe cazuri. Dezvăluirea plasează adesea responsabilitatea rezolvării conflictului asupra celui mai puțin puternic membru al unei echipe de sănătate: pacientul.⁵⁹ Deși dezvăluirea este o componentă semnificativă a abordării COI în cercetare, eforturile de promovare a diseminării datelor la nivel de pacient, de exemplu, au potențialul de a atenua conflictele în moduri mult mai semnificative.⁶⁰

În cadrul practicii clinice, COI este, de asemenea, o preocupare inerentă și omniprezentă. De la interacțiunile cu reprezentanții medicamentelor până la strategiile de bază de rambursare, în medicina clinică sunt în joc interese multiple care concurează cu scopul principal de a promova îngrijirea pacientului. Medicina contra cost, de exemplu, stimulează în mod explicit supratratamentul. Plata capitalizată, pe de altă parte, stimulează subtratarea. Aceste tensiuni sunt inevitabile și trebuie echilibrate, nu sunt atenuate prin simpla dezvăluire și necesită date solide pentru a facilita abordările raționale și bazate pe dovezi.

CONCLUZII

Nu lipsesc astăzi provocările etice în cardiologie și mulți nu au răspunsuri ușoare. Cu toate acestea, putem continua să facem progrese în abordarea acestora. Întrebările conceptuale profunde pot persista, dar cercetarea riguroasă poate duce la abordări bazate pe dovezi ale provocărilor etice în același mod în care poate informa deciziile clinice. Implementarea și evaluarea mijloacelor de decizie pentru a îmbunătăți procesul decizional comun și strategiile de abordare a COI, de exemplu, pot maximiza rezultatele dorite. Cercetările ulterioare privind comunicarea cu privire la implantarea dispozitivelor și costurile și beneficiile terapilor inovatoare pot informa mai bine deciziile pacienților și ale medicilor. Aceste provocări nu pot fi eliminate, dar pot fi abordate și abordările noastre îmbunătățite.

Referințe

Consimțământ informat și luare a deciziilor în comun

Berg J, Appelbaum P, Lidz C, Meisel A: Consimțământ informat: Teorie juridică și practică clinică. a 2-a ed. New York, Oxford University Press, 2001.

Faden R, Beauchamp TL: O istorie și o teorie a consimțământului informat. New York, Oxford University Press, 1986.

Barry MJ, Edgman-Levitan S: Luarea comună a deciziilor – culmea îngrijirii centrate pe pacient. *N Engl J Med* 366:780, 2012.

Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, et al: Ajutoare de decizie pentru persoanele care se confruntă cu un tratament de sănătate sau decizii de screening. *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD001431, 2011.

Hess EP, Knoedler MA, Shah ND și colab.: Ajutorul la alegerea durerii în piept: un studiu randomizat. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:251, 2012.

Arnold SV, Decker C, Ahmad H, et al: Transformarea consimțământului informat dintr-un proces superficial într-o bază bazată pe dovezi pentru luarea deciziilor pacientului. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 1:21, 2008.

Fowler FJ, Jr, Gallagher PM, Bynum JP și colab.: Procesul de luare a deciziilor raportat de pacienții Medicare care au suferit stentarea arterei coronare sau operații pentru cancerul de prostată. *J Gen Intern Med* 27:911, 2012.

Hauptman PJ, Chibnall JT, Guild C, Armbrecht ES: Percepțiile pacientului, comunicarea cu medicul și defibrilatorul cardioverter implantabil. *JAMA Intern Med* 173:571, 2013.

Matlock DD, Nowels CT, Masoudi FA și colab.: Percepțiile pacienților și cardiologului asupra luării deciziilor pentru defibrilatoare-cardioverter implantabile: un studiu calitativ. *Pacing Clin Electrophysiol* 34:1634, 2011.

Caverly TJ, Al-Khatib SM, Kutner JS, et al: Preferința pacientului în decizia de a plasa defibrilatoare cardioverter implantabile. Arch Intern Med 172:1104, 2012.

Îngrijire la sfârșitul vieții

Goldberger ZD, Fagerlin A: ICD-uri — decizii din ce în ce mai complexe. Arch Intern Med 172:1106, 2012.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:e2, 2012.

Fields AV, Kirkpatrick JN: Etica inimii: provocări etice și politice în tratamentul insuficienței cardiace avansate. Perspect Biol Med 55:71, 2012.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Tiraj 128:1810, 2013.

Tanner CE, Fromme EK, Goodlin SJ: Etica în tratamentul insuficienței cardiace avansate: îngrijire paliativă și probleme legate de sfârșitul vieții. Congest Heart Fail 17:235, 2011.

Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, et al: Declarația de consens al experților HRS privind managementul dispozitivelor electronice implantabile cardiovasculare (CIED) la pacienții care se apropie de sfârșitul vieții sau care solicită retragerea terapiei. Ritmul inimii 7:1008, 2010.

Padeletti L, Arnar DO, Boncinelli L, et al: EHRA Expert Consensus Statement privind gestionarea dispozitivelor electronice implantabile cardiovasculare la pacienții care se apropie de sfârșitul vieții sau care solicită retragerea terapiei. Europace 12:1480, 2010.

Kramer DB, Mitchell SL, Brock DW: Dezactivarea stimulatoarelor cardiace și a defibrilatoarelor cardioverter implantabile. Prog Cardiovasc Dis 55:290, 2012.

Mueller PS, Swetz KM, Freeman MR și colab.: Analiza etică a retragerii suportului dispozitivului de asistență ventriculară. Mayo Clin Proc 85:791, 2010.

Sulmasy DP: În interiorul tău/fără tine: Biotehnologie, ontologie și etică. J Gen Intern Med 23(Suppl 1):69, 2008.

Etica cercetării clinice

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C: Ce face cercetarea clinică etică? JAMA 283:2701, 2000.

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C: Un cadru etic pentru cercetarea biomedicală. În Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, et al (eds): The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York, Oxford University Press, 2008, pp. 123-135.

Halpern SD, Karlawish JH, Berlin JA: Conducerea neetică continuă a studiilor clinice cu putere redusă. JAMA 288:358, 2002.

Freedman B: Echilibrul și etica cercetării clinice. N Engl J Med 317:141, 1987.

Joffe S, Truog RD: Echilibrul și randomizarea. În Emanuel EJ, Crouch R, Grady C, et al (eds): The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York, Oxford University Press, 2008, pp 245-260.

Miller FG, Joffe S: Equipoise și dilema studiilor clinice randomizate. N Engl J Med 364:476, 2011.

Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, et al: Probleme de oprire devreme a studiilor. BMJ 344:e3863, 2012.

Bassler D, Briel M, Montori VM și colab.: Oprirea timpurie a studiilor randomizate pentru beneficiul și estimarea efectelor tratamentului: revizuire sistematică și analiză de metaregresie. JAMA 303:1180, 2010.

De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B și colab.: PCI ghidat de rezerve de flux fracțional versus terapia medicală în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 367:991, 2012.

Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al: niacină cu eliberare prelungită sau ezetimib și grosimea intima-media carotidiană. N Engl J Med 361:2113, 2009.

Largent EA, Wendler D, Emanuel E, Miller FG: Este justificată cercetarea de urgență fără consimțământul inițial?: Modelul substitut de consimțământ. Arch Intern Med 170:668, 2010.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente: Titlul 21 (Codul Reglementărilor Federale), Partea 50.24 Protecția Subiecților Umani, 2004.

Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA și Administrația pentru Alimente și Medicamente: Ghid pentru consiliile de revizuire instituționale, investigatorii clinici și sponsori: Excepție de la cerințele de consimțământ informat pentru cercetarea de urgență. 2011; (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf>).

Halperin H: Recomandări pentru implementarea consultării comunitare și dezvăluirii publice în cadrul Food and Drug Administration „Excepție de la cerințele de consimțământ informat pentru cercetarea de urgență”: Mărturia Asociației Americane a Inimii. Acad Emerg Med 14:e37, 2007.

Dickert NW, Llanos A, Samady H: Re-vizitarea consimțământului pentru cercetarea clinică privind infarctul miocardic acut și alte afecțiuni emergente. Prog Cardiovasc Dis 55:251, 2012.

Tognoni G, Geraci E: Abordări ale consimțământului informat. *Control Clin Trials* 18:621, 1997.

Gelijns AC, Gabriel SE: Privind dincolo de traducere — integrarea cercetării clinice cu practica medicală. *N Engl J Med* 366:1659, 2012.

Kass N, Faden R, Tunis S: Abordarea cercetării privind eficacitatea comparativă cu risc scăzut în modificările propuse la reglementările federale din SUA care guvernează cercetarea. *JAMA* 307:1589, 2012.

Largent EA, Joffe S, Miller FG: Cercetarea și îngrijirea pot fi integrate din punct de vedere etic? *Hastings Cent Rep* 41:37, 2011.

Carino T, Sheingold S, Tunis S: Utilizarea studiilor clinice ca condiție de acoperire: Lecții din studiul național de tratament pentru emfizem. *Clin Trials* 1:108, 2004.

Ghid pentru industrie: programe accelerate pentru afecțiuni grave - medicamente și produse biologice. Proiect de ghid. (Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente, Centrul pentru Evaluare și Cercetare a Medicamentului [CDER], Centrul pentru Evaluare și Cercetare Biologică [CBER].) 2013; (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>).

Alocarea resurselor

Newhouse JP, Garber AM, Graham RP (eds): Variația cheltuielilor pentru îngrijirea sănătății: luarea deciziilor ținută, nu geografie. Institutul de Medicină. Washington, DC, National Academies Press, 2013.

Chan PS, Patel MR, Klein LW, et al: Adecvateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 306:53, 2011.

Simons CT, Cipriano LE, Shah RU și colab.: Înlocuirea valvei aortice transcater la candidații non-chirurgicale cu stenoză aortică severă, simptomatică: o analiză cost-eficacitate. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6:419, 2013.

Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, și colab: Cost-eficacitatea înlocuirii valvei aortice transcater în comparație cu îngrijirea standard în rândul pacienților inoperabili cu stenoză aortică severă: rezultate din studiul privind plasarea valvelor aortice transcater (PARTNER) (Cohorta B). *Circulație* 125:1102, 2012.

Entwistle JW, Sade RM, Petrucci RJ: Etica suportului mecanic: necesitatea unor noi linii directoare. *Ann Thorac Surg* 92:1939, 2011.

Conflict de interese

Popp RJ, Smith SC Jr, Adams RJ, et al: Raportul conferinței de consens ACCF/AHA despre profesionalism și etică. *Circulație* 110:2506, 2004.

Lo B, Field MJ (eds): Conflict de interese în cercetarea medicală, educație și practică. Washington, DC, National Academies Press, 2009.

Thompson DF: Înțelegerea conflictelor de interese financiare. *N Engl J Med* 329:573, 1993.

Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP: Date empirice despre conflictele de interese. În Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, et al (eds): *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, vol x. New York, Oxford University Press, 2008, pp 767-779.

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: sponsorizarea industriei farmaceutice și rezultatul și calitatea cercetării: revizuire sistematică. *BMJ* 326:1167, 2003.

Bekelman JE, Li Y, CP brut: Domeniul de aplicare și impactul conflictelor financiare de interese în cercetarea biomedicală: o revizuire sistematică. *JAMA* 289:454, 2003.

Ridker PM, Torres J: Rezultatele raportate în studiile clinice cardiovasculare majore finanțate de organizații pentru profit și non-profit: 2000-2005. *JAMA* 295:2270, 2006.

Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL: Asociația de finanțare și concluzii în studiile de medicamente randomizate: O reflectare a efectului tratamentului sau a evenimentelor adverse? *JAMA* 290:921, 2003.

Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM: Exprimarea îngrijorării: Bombardier și colab., „Compararea toxicității gastrointestinale superioare a rofecoxibului și naproxenului la pacienții cu artrită reumatoidă”, *N Engl J Med* 2000;343:1520-8. *N Engl J Med* 353:2813, 2005.

Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM: Exprimarea îngrijorării a fost reafirmată. *N Engl J Med* 354:1193, 2006.

Wright JM, Perry TL, Bassett KL, Chambers GK: Raportarea datelor de 6 luni față de 12 luni într-un studiu clinic cu celecoxib. *JAMA* 286:2398, 2001.

Emanuel EJ, Thompson DF, et al: Conceptele de conflicte de interese. În Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA (eds): *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. New York, Oxford University Press, 2008, pp 758-766.

Lo B: Comentariu: politici de conflict de interese: O oportunitate pentru profesia medicală de a prelua conducerea. *Acad Med* 85:9, 2010.

Zarin DA: Date la nivel de participant și noua frontieră în transparența procesului. *N Engl J Med* 369:468, 2013.

Luarea deciziilor clinice în cardiologie

Harlan M. Krumholz

LUAREA DECIZIILOR DE DIAGNOSTIC:

CONSIDERAȚII GENERALE, 35

TESTE DE DIAGNOSTIC, 35

Sensibilitate și specificitate, 35

Valori predictive, 35

Raportul de probabilitate, 36

Definirea anormalului, 36

Considerații în comandarea testelor, 36

LUAREA DECIZIILOR TERAPEUTICE, 36

Analiza deciziei, 37

Evaluarea dovezilor, 37

ACURATEA REZULTATELOR STUDIULUI, 39

ERORI COGNITIVE, 39

Euristică sau reguli generale, 39

Efecte de încadrare, 39

Supunerea oarbă, 39

Luarea deciziilor clinice este esențială pentru toate activitățile de îngrijire a pacientului. Aceasta presupune realizarea unui diagnostic și selectarea acțiunilor dintre alternative. Clinicienii se confruntă continuu cu decizii, unele care sunt luate în mod deliberat, iar altele

urgent. În cele mai multe cazuri, aceste decizii trebuie luate în condiții de incertitudine. Unele decizii pot fi luate în parteneriat deplin cu pacienții; altele trebuie făcute în numele pacienților. Odată cu gama tot mai mare de opțiuni de diagnostic și terapeutice de astăzi și creșterea costurilor de îngrijire a sănătății, se pune accentul pe luarea deciziilor.

Acest capitol evidențiază aspecte cheie în luarea deciziilor clinice în cardiologie. Adevărata amploare a științei luării deciziilor clinice este enormă, cuprinzând discipline care includ statistică, sociologie, psihologie, economie și științe politice. Numeroasele probleme care necesită luare în considerare includ generarea și rafinarea ipotezelor, utilizarea și interpretarea testelor diagnostice, raționamentul cauzal, verificarea diagnosticului, luarea deciziilor terapeutice și instrumente și capcane cognitive.¹ Această ultimă categorie cuprinde euristica, regulile de predicție clinică și alte instrumente. În ciuda domeniului larg al acestui subiect, clinicienii ar trebui să fie familiarizați cu un set cheie de concepte care le pot îmbunătăți abilitățile de luare a deciziilor și pot promova interesul fiecărui pacient.

LUAREA DECIZIILOR DE DIAGNOSTIC: CONSIDERAȚII GENERALE

Efectuarea unui diagnostic corect prin utilizarea celei mai puțin dăunătoare și mai puțin costisitoare abordări este esențială pentru îngrijirea adecvată a pacienților. Diagnosticalele pot clasifica pacienții după patofiziologia, prognosticul și răspunsul la terapie. Întârzierile în diagnosticare sau un diagnostic incorect pot avea consecințe adverse marcate.

Multe modele conceptuale stau la baza modului în care clinicienii abordează diagnosticul. Inferența deductivă începe cu o ipoteză care poate fi testată. Observațiile și rezultatele testelor pot fi evaluate pentru coerența lor cu ipoteza. Inferența inductivă începe cu observații empirice și apoi dezvoltă o ipoteză aplicabilă. Diagnosticul medical se bazează adesea pe inferență inductivă, punând întrebarea „Având în vedere starea pacientului, care este probabilitatea apariției diferitelor boli?”

TESTARE DE DIAGNOSTIC

Luarea unei decizii bune necesită o înțelegere aprofundată a punctelor forte și a limitărilor fiecărui test de diagnosticare. Caracteristicile testului transmit informații despre performanța unui test și pot fi exprimate în termeni de sensibilitate, specificitate, raport de probabilitate și valori predictive pozitive și negative. Pentru ca clinicienii să poată încorpora rezultatele testelor de diagnostic în luarea deciziilor clinice, ei ar trebui să fie familiarizați cu următoarele definiții.

Sensibilitate și specificitate

Sensibilitate: în rândul persoanelor care au boala, proporția cu un rezultat pozitiv la test (pozitiv adevărat)

Specific: în rândul persoanelor fără boală, proporția cu un rezultat negativ al testului (negativ adevărat)

Cunoașterea acestor caracteristici de testare poate ajuta la interpretarea rezultatelor și a implicațiilor acestora pentru pacient. Testele de înaltă sensibilitate au rate scăzute de fals-negative. Un test cu o sensibilitate ridicată va da un rezultat pozitiv la aproape toate persoanele cu afecțiunea testată. Astfel, un rezultat negativ la un test cu sensibilitate ridicată face ca diagnosticul să fie foarte puțin probabil, excluzând în esență afecțiunea. În schimb, un test cu specificitate ridicată va avea o rată scăzută de fals pozitive. Un test cu o specificitate ridicată va da un rezultat negativ practic la toate persoanele fără ca afecțiunea să fie testată.

Studiile care definesc sensibilitatea și specificitatea unui anumit test pot fi, de asemenea, viciate, iar clinicienii ar trebui să fie atenți la problemele cu aceste estimări. În studiile de înaltă calitate, testul de diagnostic ar trebui să fie comparat cu un standard de aur care este măsurat independent. Estimările stabile ale caracteristicilor testului necesită populații mari de studiu. Cu toate acestea, apar probleme de generalizare, deoarece caracteristicile testelor publicate tind să reflecte performanța testului în centre excelente, cu clinicieni cu experiență care folosesc cea mai avansată tehnologie.

În plus, caracteristicile testului nu sunt întotdeauna o caracteristică intrinsecă a testului. Abilitățile practicianului și factorii pacientului pot afecta performanța unor teste. De exemplu, este dificil să se atribuie o sensibilitate și o specificitate ecocardiografiei transtoracice pentru detectarea unei vegetații, deoarece performanța testului poate varia în funcție de priceperea tehnicianului, de calitatea echipamentului, de ferestrele acustice și de cooperarea pacientului.² În schimb, imaginile tomografiei computerizate (CT) tind să nu varieze în funcție de pacient și, prin urmare, au o sensibilitate mai consistentă și, prin urmare, au o sensibilitate mai consistentă. Luând în considerare caracteristicile unui test care variază în funcție de pacient, este important să se țină seama de circumstanțele fiecărei situații clinice. Variația interpretărilor, chiar și cu aceleași studii, nu este adesea apreciată. Studii repetate de angiografie au demonstrat că interpretările clinice adesea nu sunt de acord cu evaluările grupului sau cu rapoartele de autopsie sau cu leziunile simulate.³

Valori predictive

Valoare predictivă pozitivă: dintre cei cu rezultat pozitiv la test, proporția persoanelor care au boala

$$PPV = \text{sens} \times \text{prev} / [\text{sens} \times \text{prev} + (1 - \text{spec}) \times (1 - \text{prev})]$$

Valoare predictivă negativă: dintre cei cu rezultat negativ la test, proporția persoanelor care nu au boala

$$NPV = \text{spec} \times (1 - \text{prev}) / [(1 - \text{spec}) \times \text{prev} + \text{spec} \times (1 - \text{prev})]$$

Aceste valori transmit informații despre modul în care rezultatul testului se traduce în probabilitatea ca un anumit pacient să aibă boala. Perspectiva cheie despre valorile predictive este că, spre deosebire de sensibilitate și

specificitate, acestea sunt foarte dependente de prevalența bolii. Dacă prevalența este scăzută, un test pozitiv foarte specific nu va produce o probabilitate mare de boală (adică testul are o valoare predictivă pozitivă scăzută în ciuda caracteristicii testului exemplificator). Implicația este că, chiar și cu un test cu specificitate ridicată, screening-ul unei populații cu risc scăzut va produce în continuare multe rezultate fals pozitive.

Exemplu: O tânără vine la cabinetul dumneavoastră cu un rezultat pozitiv al testului de efort la efort, așa cum este indicat de modificările electrocardiografice, dar cu o bună toleranță la efort. Testul a fost comandat pentru dureri toracice atipice. Ea nu are factori de risc tradiționali pentru boala coronariană, inclusiv istoric familial, și se întreabă dacă acest test este probabil să fie un indiciu că are o boală de inimă. Pentru a face un punct, pretindeți că riscul ei de îmbolnăvire este de 1 la 1 milion și că testul de stres are o sensibilitate și o specificitate de 75%; apoi pentru fiecare 4 milioane de femei din grupul ei de risc, 4 au boală și 3 au un rezultat pozitiv la test. Din cele aproape 4 milioane fără boală, 1 milion are un rezultat pozitiv la test. Prin urmare, pentru fiecare 1 milion de rezultate pozitive ale testelor, doar aproximativ 3 ar reprezenta un adevărat pozitiv. Chiar dacă testul de screening a avut o sensibilitate de 100% și o specificitate de 99%, atunci pentru fiecare 10 milioane de femei screening, 10 au boală și 10 au un rezultat pozitiv al testului. Din cele aproximativ 10 milioane fără boală, 100.000 au un rezultat pozitiv la test. Astfel, pentru fiecare aproximativ 100.000 de rezultate pozitive ale testului, doar 9 ar reprezenta un adevărat pozitiv.

Teorema Bayes. Teorema Bayes exprimă modul în care probabilitatea de îmbolnăvire ar trebui să se schimbe cu informații noi. Probabilitatea posterioară sau post-test este o funcție a probabilității anterioare sau pre-testului (sau a prevalenței bolii) și a raportului de probabilitate. Această teoremă oferă o modalitate de a revizui estimările bazate pe informații noi. În esență, raportează o probabilitate condiționată: probabilitatea lui A dat B. Conceptual, formalizează încorporarea informațiilor obținute anterior în interpretarea informațiilor noi. Un test care nu schimbă o credință anterioară poate fi inutil.

Raportul de probabilitate

Raportul de probabilitate (LR): raportul dintre probabilitatea unui anumit rezultat al testului la persoanele care au boala și probabilitatea la persoanele care nu au boala

$$LR+ = \text{sens} / (1 - \text{spec})$$

$$LR- = (1 - \text{sens}) / \text{spec}$$

Cotele post-test că un pacient suferă de boală pot fi calculate cu LR: pre-test odds x LR. O valoare LR de 1,0 nu modifică probabilitatea post-test, indicând astfel un test care nu oferă informații utile.

Definirea anormalului

O altă problemă importantă în utilizarea testelor de diagnostic este definirea normalului. Prin convenție, rezultatele testelor sunt adesea caracterizate într-un mod binar

(normal/anormal), care este o traducere dintr-un rezultat continuu. În mod ideal, rezultatele testelor sunt traduse în estimări cantitative post-test. De exemplu, observarea faptului că rezultatul unui test de efort este anormal este mult mai puțin informativ decât furnizarea unei estimări că un pacient are boală cardiacă ischemică pe baza unui rezultat care ia în considerare timpul de efort, simptomele, răspunsul tensiunii arteriale și tipul de modificări electrocardiografice. Nu toate testele „pozitive” au aceeași semnificație pentru un pacient.

Considerații în comandarea testelor

Deciziile privind comandarea testelor sunt adesea dificile, deoarece prea puține studii au comparat strategii alternative de testare pentru pacienții cu un anumit set de semne și simptome. Un test poate reduce incertitudinea cu privire la un diagnostic și estimările riscului, dar problema cheie este dacă pacienții supuși testului au rezultate mai bune decât cei care nu sunt testați. În practica curentă, există variații substanțiale în modelele de testare care par independente de caracteristicile pacientului.⁴

Construcția numărului necesar de tratat (NNT) se poate aplica și la testele de screening.⁵ Numărul necesar pentru screening, care este definit ca numărul de persoane care trebuie să fie examinate într-o perioadă definită pentru a preveni un eveniment advers, ia în considerare numărul de persoane testate pentru a identifica pe cei cu o afecțiune specifică care poate fi susceptibilă de o strategie de tratament specifică. Valoarea poate indica câți trebuie testați pentru ca o persoană să experimenteze un beneficiu.

Exemplu: Un bărbat de vârstă mijlocie cu hiperlipidemie este pe cale să înceapă tratamentul cu statine. Vă amintiți un articol recent care a identificat un polimorfism cu o singură nucleotidă care prezice riscul de miopatie și poate identifica indivizi cu un risc de aproape 20%. Apoi vă dați seama că, în studiul publicat, din peste 8000 de pacienți care au luat o statină, doar aproximativ 10 cazuri de miopatie, care au fost reversibile, au fost atribuite acestui polimorfism mononucleotidic. Beneficiul potențial este foarte modest (ar putea evita un eveniment advers reversibil) și numărul de screening este mare, ridicând semne de întrebare cu privire la utilitatea acestui test în practică.⁶

Atunci când iau decizii cu privire la recomandarea testelor de diagnosticare, clinicienii ar trebui să aibă în vedere acțiunile care ar avea loc pe baza rezultatelor. Dacă rezultatele nu ar schimba strategiile clinice în moduri care ar putea să îmbunătățească rezultatele sau să reducă testele viitoare, atunci testul probabil nu ar trebui să fie comandat. Testarea reactivității trombocitelor se poate încadra în prezent în această categorie, deoarece beneficiul este neclar.⁷ În cele din urmă, sunt necesare mai multe dovezi care să abordeze modul în care strategiile de testare specifice sunt legate de rezultatele pacientului.

Deciziile privind testarea trebuie să ia în considerare riscurile testului în sine, precum și riscurile și beneficiile din aval ale procedurilor și testelor care pot apărea ca urmare a unui test pozitiv. De exemplu, expunerea la radiații ca urmare a testării poate fi destul de substanțială.⁸ Mai mult decât atât, chiar dacă un test nu are un risc intrinsec, poate duce la

mai multe intervenții, ducând în cele din urmă la un prejudiciu net și o risipă de resurse limitate – un fenomen desemnat „efectul de cascadă” de către Mold și Stein.⁹ La fiecare pas de decizie cu privire la testarea diagnosticului, modul în care va fi cel mai bine utilizat și interesul clinicianului va promova rezultatul testului. pacient.

Societățile profesionale identifică acum teste care nu sunt utile pentru a reduce utilizarea excesivă a testelor și a procedurilor.¹⁰ Colegiul American de Cardiologie produce criterii de utilizare adecvate, pentru îndrumare cu privire la puterea dovezilor pentru teste și proceduri în medicina cardiovasculară.¹¹ Criteriile afirmă: „O procedură de diagnosticare sau terapeutică adecvată este una în care beneficiul clinic așteptat depășește riscurile procedurii, astfel încât o marjă suficient de mare, considerată general acceptabilă, este atât de acceptabilă. grija.” Metodologia, prezentată în Figura 4-1, se bazează în mare măsură pe opinia experților și pe literatura medicală. Ea evaluează testele și procedurile în trei categorii: „adecvate”, „poate fi adecvate” și „rareori adecvate”. Colegiul American de Cardiologie a introdus aceste documente în 2005, cu accent pe imagistica cu radionuclizi, dar de atunci le-a extins substanțial.

LUAREA DECIZIILOR TERAPEUTICE

Deciziile cu privire la terapie implică cântărirea riscurilor și beneficiilor pentru a determina cel mai bun curs de acțiune și înțelegerea obiectivelor pacientului. Întrebările cheie pentru factorii de decizie clinică sunt dacă o intervenție poate îmbunătăți cantitatea și/sau calitatea vieții pacientului și modul în care riscurile, beneficiile și cerințele se aliniază cu preferințele pacientului. Mai mult, beneficiul este adesea cel mai bine înțeles într-un cadru probabilistic, deoarece majoritatea intervențiilor nu oferă un beneficiu garantat pentru fiecare persoană care este tratată.

Clinicienii ar trebui să fie conștienți de puterea dovezilor în sprijinul deciziilor terapeutice. Cele mai puternice dovezi provin din studiile randomizate bine conduse. Studiile observaționale și seriile de cazuri pot oferi informații utile, dar de obicei sunt mai puțin definitive. Extrapolarea din cunoștințele de fiziopatologie oferă cele mai slabe dovezi, deoarece ceea ce pare rezonabil nu produce întotdeauna rezultatele așteptate atunci când este supus unei evaluări riguroase prin studii. Indiferent de design, clinicienii nu ar trebui să presupună că toate studiile publicate, inclusiv studiile randomizate, sunt de înaltă calitate și nu ar trebui să se bazeze numai pe rezumatele studiilor. O înțelegere a dovezilor necesită ca expertul clinician să interacționeze direct cu literatura de specialitate.

„O oc >

— o Q

Panoul de evaluare evaluează indicațiile în două runde. Prima rundă—Fără interacțiune

SE

2 5

_ 4-»

Runda a doua — Interacțiunea panoului

Scorul de utilizare adecvat (7-9) Adecvat (4-6) Poate fi adecvat (1-3) Rareori adecvat

Luarea deciziilor clinice în cardiologie

c Comparație retrospectivă cu fișele clinice

ra 1

= eu

> % Utilizare adecvată, poate fi

potrivit, rar potrivit

FIGURA 4-1 Metodologia de utilizare adecvată.

Ghidurile de practică clinică de la Colegiul American de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii sintetizează literatura și oferă recomandări cu informații despre puterea și tipul dovezilor.¹² Nivelul de evidență A este asociat cu dovezile derivate din mai multe studii randomizate sau meta-analize. Nivelul de evidență B se bazează pe un singur studiu sau studii nerandomizate sau studii nerandomizate. Nivelul dovezilor C se bazează exclusiv pe opinia consensuală a experților, studii de caz sau standard de îngrijire, care pot fi derivate în primul rând din raționamentul cauzal. Recomandările sunt, de asemenea, organizate în clasa I (ar trebui efectuată sau administrată), II (oarecare incertitudine, cu IIa favorizând tratamentul mai puternic decât IIb) și III (nerecomandat). Abordări similare, cum ar fi cea a Societății Europene de Cardiologie, sunt utilizate la nivel internațional.

Din păcate, chiar dacă sunt disponibile studii de înaltă calitate, estimări precise ale riscurilor și beneficiilor nu sunt adesea disponibile pentru pacienții individuali. Deși validitatea internă a unui studiu poate fi puternică, validitatea externă, sau generalizarea, poate fi mai puțin clară, deoarece pacienții din practica de rutină adesea nu seamănă cu cei înscriși în studii.¹³ Extrapolarea rezultatelor studiului poate fi dificilă. Mai mult, efectul mediu poate să nu fie relevant pentru fiecare pacient.¹⁴

Analiza deciziei

Analiza deciziei în medicină a fost dezvoltată pentru a explicita ipotezele care sunt relevante pentru o alegere și pentru a dezvălui rezultatele așteptate, cu probabilitățile asociate. Metoda ia în considerare probabilitățile diferitelor rezultate și valoarea (sau utilitatea) diferitelor rezultate din perspectiva pacientului. Prin repetarea analizei cu ipoteze diferite despre probabilități și utilități, această abordare poate dezvălui sensibilitatea unei decizii la anumii factori și în ce condiții este favorizată o anumită strategie. O analiză a deciziei nu poate impune o alegere. Este un instrument care ajută la clarificarea compromisurilor inerente unei decizii care apare în condiții de incertitudine.

Exemplu: Decizia cu privire la administrarea terapiei fibrinolitice pacienților care au 80 de ani și mai mult a fost controversată atunci când terapia a fost introdusă pentru prima dată. Unii medici s-au îngrijorat că riscul de sângerare ar putea compensa beneficiul restabilirii fluxului sanguin în artera coronară. O analiză a deciziei a modelat decizia, încorporând estimări ale riscurilor și beneficiilor terapiei.¹⁵ În plus, analiza a evaluat decizia printr-o serie de estimări pentru risc și beneficiu. Studiul a demonstrat că într-o gamă largă de estimări ale riscului și beneficiului, decizia de a trata a fost, în medie, favorizată. Analiza a oferit o perspectivă că chiar și o mică reducere relativă a riscului a produs o reducere absolută substanțială a numărului de decese care a umbrat riscul de sângerare. Folosind cele mai bune estimări pentru beneficii, decizia a favorizat tratamentul până când riscul de accident vascular cerebral hemoragic a crescut la peste 4%.

Evaluarea dovezilor

Interpretarea dovezilor are multe subtilități. Mai multe subiecte pun un accent deosebit, deoarece ele sunt de obicei sursa de neînțelegeri, care pot duce la compromisuri în calitatea deciziilor.

Valorile P. Problemele statistice joacă un rol cheie în luarea deciziilor terapeutice. Valoarea P, în special, a luat o mare greutate în studiile clinice. Această valoare reprezintă probabilitatea ca rezultatul observat, sau unul mai extrem, să fi avut loc sub ipoteza nulă. Valoarea P nu transmite probabilitatea ipotezei alternative. De fapt, în condițiile potrivite, probabilitatea ca ipoteza nulă să fie falsă poate fi scăzută chiar și cu o valoare P mai mică de 0,05.¹⁶ Există și alte opinii despre cum să abordăm inferența statistică. Statisticienii bayesieni resping valorile P în favoarea abordării utilizării datelor pentru a-și actualiza estimările unui anumit parametru. Sprijinul pentru abordarea bayesiană este în creștere, dar testarea ipotezelor continuă să domine.¹⁷

Deoarece valoarea P este utilizată atât de frecvent în cercetarea clinică, clinicienii trebuie să fie conștienți de mai multe aspecte cheie. În primul rând, pragul de 0,05 pentru semnificația statistică este arbitrar. Valoarea AP de 0,04 implică faptul că datele ar putea apărea 4% din timp dacă ipoteza nulă este adevărată, iar o valoare P de 0,06 ar sugera că datele ar apărea 6% din timp. Este suficientă diferența dintre 6% și 4% pentru a respinge ipoteza nulă într-un caz și a o accepta în altul? În al doilea rând, valorile P nu informează importanța clinică. Un eșantion mare de studiu poate produce o valoare P mică, în ciuda unei diferențe fără consecințe clinic între grupuri. Clinicienii trebuie să examineze dimensiunea efectelor în plus față de testele statistice pentru a stabili dacă rezultatele ar fi putut apărea întâmplător.

Expresii ale beneficiului și riscului. Deciziile clinice implică echilibrarea beneficiilor și riscurilor. Exprimarea beneficiului și riscului poate influența deciziile. Clinicienii trebuie să înțeleagă aceste expresii, care formează baza pentru luarea deciziilor din dovezile clinice.

Beneficiul (sau riscul) relativ al unei intervenții este adesea exprimat ca un risc relativ sau un raport de șanse. Riscul este probabilitatea unui eveniment, iar cota este probabilitatea ca un eveniment să se producă față de probabilitatea ca acesta să nu se producă. O probabilitate de 25% (1 din 4) reprezintă cote de 1: 3 sau 1/3. Raportul de risc relativ al unui eveniment transmite probabilitatea relativă ca un eveniment să se producă atunci când sunt comparate două grupuri. Raportul de cote exprimă șansele evenimentului într-un grup în comparație cu altul.

În ciuda utilizării sale pe scară largă, raportul de șanse este mai puțin util decât riscul relativ în luarea deciziilor clinice. Expresiile sunt similare atunci când ratele evenimentelor de bază sunt scăzute (<5%), dar deviază cu risc mai mare și efecte mai mari ale tratamentului.¹⁸ Odds ratio poate exprima asocieri, dar, spre deosebire de raportul de risc, nu poate exprima dimensiunea relativă a efectului tratamentului; dacă clinicienii presupun că este echivalent cu riscul, poate duce la supraestimări ale efectului tratamentului atunci când rezultatul este comun.

Beneficiul relativ al oricărei intervenții poate varia în funcție de caracteristicile pacientului, care sunt adesea explorate în analizele de subgrup. De exemplu, terapia fibrinolică a fost eficientă în tratamentul suspectului de infarct miocardic acut (IMA), iar analizele de subgrup au arătat că beneficiul este substanțial la pacienții cu supradenivelare a ST, dar nu și la cei fără aceasta.¹⁹ Provocarea este că analizele de subgrup introduc posibilitatea ca asocierile să fi apărut doar întâmplător. În cel de-al doilea studiu internațional al supraviețuirii infarctului (ISIS-2), anchetatorii au oferit o perspectivă asupra analizelor de subgrup, demonstrând că pacienții născuți sub semnul astrologic Gemeni sau Balanță erau semnificativ mai puțin probabil să beneficieze de terapia fibrinolică. Astfel, analiza subgrupurilor este capabilă să producă perspective importante, dar constatările trebuie interpretate cu prudență.

O slăbiciune a estimărilor beneficiilor relative este că acestea nu transmit informații despre ceea ce se realizează pentru pacienții la diferite niveluri de risc. O reducere relativă mică a riscului poate fi semnificativă pentru un pacient cu risc ridicat, în timp ce o reducere relativă mare poate fi ne semnificativă pentru un pacient cu risc foarte scăzut. Reducerea absolută a riscului, diferența dintre două rate, variază în funcție de riscul unui pacient individual. De exemplu, un raport de risc de 2,67 nu face distincție între riscurile de bază de 80% și 30% și între 0,08% și 0,03%. Într-un caz, diferența absolută este de 50% (5000/10.000), iar în celălalt, este de 0,05% (5/10.000). Într-un caz beneficiaza 1 persoană din 2 iar în celălalt beneficiaza 1 din 2000. Din păcate, beneficiul absolut nu este subliniat în mod adecvat în multe articole.²⁰

NNT, care poate fi calculat ca inversul reducerii riscului absolut, reprezintă numărul de persoane care trebuie tratate pentru a preveni un eveniment advers. NNT-urile constituie o abordare utilă pentru a exprima riscul și beneficiul care încorporează riscul de bază al pacientului și sunt o modalitate convenabilă de a exprima rezultatul unui studiu. Pentru luarea deciziilor cu un pacient individual, riscul de referință, care nu poate fi presupus a fi același cu cel al persoanelor dintr-un studiu, va influența puternic estimarea. Prin urmare, NNT dintr-un studiu poate fi necesar să fie modificat pentru un pacient individual.

Exemplu: Medicii și pacienții lor sunt adesea în măsură să decidă dacă aspirina ar trebui utilizată pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare. Pentru a face exemplul mai ușor, să presupunem că pacientul este bărbat și medic, grupul pentru care sunt disponibile cele mai multe date. Unele dintre cele mai bune informații despre acest subiect sunt de la Physicians' Health Study (PHS) Research Group, care a înrolat 22.071 de medici într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind efectul a 325 mg de aspirină o dată la două zile (față de placebo) asupra riscului cardiovascular. Anchetatorii au raportat o reducere cu 44% a riscului de IAM. Reducerea relativă sună impresionantă, dar reducerea absolută a riscului este mai puțin convingătoare. Riscul general al unui IAM la această populație a fost scăzut, 440 la 100.000 pe an în grupul placebo. Astfel, o reducere de 44% la o populație cu risc scăzut a evitat doar aproximativ 186 de evenimente la 100.000 tratați (în studiu, 100 de IAM [93% nefatale] au fost evitate, cu 54.560 pe an de tratament). Cu alte cuvinte, aproximativ 540 de medici au trebuit să ia aspirină la două zile timp de un an pentru

o persoană pentru a evita un IMA. Celelalte 539 nu au beneficiat de niciun beneficiu. Pe de altă parte, a existat o tendință puternică de dublare a riscului, desigur mic, de a suferi un accident vascular cerebral hemoragic (risc relativ, 2,14; interval de încredere 95%, 0,96 până la 4,77; $P = 0,06$). În total, au existat 11 accidente vasculare cerebrale hemoragice suplimentare. Pentru fiecare 9 IAM care au fost evitate, a existat 1 accident vascular cerebral hemoragic suplimentar. Riscul global de accident vascular cerebral a fost ușor, dar nesemnificativ crescut în grupul cu aspirină (risc relativ, 1,22; interval de încredere 95%, 0,93 până la 1,60; $P = 0,15$), care a reprezentat, de asemenea, 11 accidente vasculare cerebrale suplimentare. Riscul de deces nu a fost semnificativ diferit în cele două grupuri (risc relativ, 0,96; interval de încredere 95%, 0,80 până la 1,14; $P = 0,64$). Explicarea rezultatului ca o reducere absolută a riscului oferă o perspectivă pentru pacientul individual care este mai ușor de înțeles decât reducerea relativă a riscului. Principalul punct este că raportarea unei reduceri relative mari a riscului oferă doar o parte din informațiile relevante pentru a lua această decizie, iar prezentarea respectivă poate afecta decizia.

Îngrijire personalizată

Caracteristicile pacientului ar trebui să influențeze deciziile. În primul rând, așa cum sa menționat în secțiunea privind luarea deciziilor în comun, decizia trebuie să fie aliniată cu preferințele, valorile și obiectivele pacientului. În plus, stratificarea riscului ar trebui utilizată pentru a estima riscul pacientului și pentru a oferi o perspectivă asupra riscurilor și beneficiilor absolute. Această abordare utilizează în general rezultatele modelelor statistice care au identificat factori de prognostic și i-au încorporat într-un instrument care poate ajuta clinicienii. De exemplu, terapia cu statine poate produce o reducere substanțială a riscului relativ, dar va avea doar un mic beneficiu pentru cei cu cel mai scăzut risc.^{22,23} Într-un alt exemplu, cercetătorii au descoperit că numai pacienții cu un risc de 10 ani de evenimente cardiace mai mare de 6% au avut un beneficiu net al terapiei cu aspirină pentru a preveni bolile cardiovasculare. De asemenea, statutul socioeconomic poate influența deciziile. În țările în care pacienții suportă costurile asistenței medicale, este posibil ca pacienții să fie nevoiți să ia decizii bazate pe accesibilitate, iar clinicienii nu pot fi indiferenți față de aceste probleme practice. Unele studii arată, de asemenea, că eficacitatea comparativă a strategiilor poate varia în funcție de statutul socioeconomic al pacientului.

Paradoxul riscului-tratament

Mai multe studii au arătat un paradox al tratamentului de risc în care pacienții cu risc mai mare sunt cel mai puțin probabil să primească intervenții care se așteaptă să ofere un beneficiu.^{25,26} Acest model este paradoxal prin faptul că ar fi de așteptat ca pacienții cu risc ridicat să aibă cel mai mult de câștigat dintr-o intervenție care reduce riscul, presupunând că reducerea relativă a riscului este constantă între grupurile definite de riscul lor de bază. Sursa paradoxului nu este cunoscută, deși unii cercetători au sugerat că este legat de o aversiune față de tratamentul pacienților cu status funcțional limitat.²⁷ Acest model de tratament concentrează intervenția în rândul pacienților cu cel mai puțin beneficiu absolut. Clinicienii ar putea dori să se ferească de această tendință.

Rezultate și sincronizare

Considerațiile suplimentare în evaluarea efectului potențial al intervențiilor includ rezultatul care este evaluat și perioada de timp evaluată. Deși articolele despre pacienții cu boli cardiovasculare se concentrează adesea pe evenimentele cardiovasculare, inclusiv decesele cardiovasculare, ar fi de așteptat ca pacienții să aibă un interes mai mare în mortalitatea de toate cauzele. Dacă evitarea morții cardiovasculare duce doar la deces din alte cauze, atunci această focalizare este de puțină valoare pentru pacient. Problema este deosebit de importantă la pacienții în vârstă care au alte afecțiuni, adesea numite riscuri concurente.²⁸ Calitatea vieții și starea de sănătate sunt de obicei neglijate în studiile clinice, dar sunt foarte importante pentru pacienți. Este posibil ca pacienții să nu aprecieze beneficiile pe termen scurt ale mortalității dacă alte condiții și complicații le diminuează calitatea vieții în timpul câștigat. Astfel, concentrarea strictă asupra rezultatelor specifice poate ascunde perspective importante despre o intervenție. Provocarea este că evaluarea multor rezultate într-un studiu poate crește probabilitatea unor constatări fals pozitive.

Rezultate surogat

În evaluarea dovezilor, clinicienii ar trebui să fie în mod special adaptați la rezultatele care sunt evaluate. În mod ideal, intervențiile sunt evaluate pentru efectul lor asupra calității sau cantității vieții pacientului. Multe studii folosesc rezultate surogat, măsuri care sunt mai distal legate de experiența pacientului, dar care se așteaptă să fie legate de calitatea sau cantitatea de viață a pacientului. Aceste rezultate surogat reflectă adesea informații despre biologia unui pacient și au valoare de prognostic în studiile epidemiologice. Cu toate acestea, nu este posibil să știm că o intervenție care modifică un rezultat surogat are efectul așteptat asupra pacienților. Există multe exemple în medicină de modificări ale măsurilor surogat care nu s-au tradus în beneficii pentru pacienți (vezi capitolul 6).^{29,30} Clinicienii care evaluează literatura medicală ar trebui să știe dacă rezultatul reflectă experiența pacientului. Exemple proeminente în care surogații nu au fost proxy pentru rezultate sunt studiile despre torceptrapib,³¹ dalceptrapib,³² niacină,³³ fenofibrate,³⁴ tensiunii arteriale³⁵ și nivelurile de hemoglobină A1c.³⁶ În cazul lipidelor, liniile directe care se concentrează pe ținte s-au bazat pe extrapolări de la niveluri clinice scăzute de lipoproteine acceptate (LDL) și niveluri scăzute. surogate perfecte pentru rezultatele clinice, chiar dacă literatura nu a reușit să susțină acest punct de vedere.

Eficacitate/Eficacitate

Eficacitatea este ceea ce se obține prin intervenții în circumstanțe ideale, cum ar fi în cadrul unui studiu clinic. În schimb, eficacitatea descrie efectul în practica reală. Există multe motive pentru care practica reală este diferită de mediul de încercare. Pacienții pot diferi în ceea ce privește răspunsul lor biologic sau respectarea protocoalelor de intervenție și pot fi tratați de medici mai puțin calificați, care au mai puțin suport de infrastructură. Deciziile terapeutice se bazează adesea pe presupunerea că eficacitatea și eficacitatea intervențiilor sunt identice, ceea ce nu este întotdeauna cazul.

Completitudinea dovezilor

La evaluarea dovezilor, o considerație suplimentară pentru clinicieni este caracterul complet al acestor dovezi. Literatura medicală este denaturată de părtinirea publicării. O astfel de publicare selectivă poate distorsiona dovezile disponibile, poate compromite revizuirile sistematice și meta-analizele, poate afecta practica clinică bazată pe dovezi și poate submina recomandările ghidurilor. Studiile sugerează că mai puțin de jumătate dintre studiile înregistrate pe ClinicalTrials.gov, registrul bazat pe Internet gestionat de Biblioteca Națională de Medicină din SUA, au fost publicate.³⁷ Chiar și studiile finanțate de National Institutes of Health nu sunt frecvent publicate.³⁸ Multe studii care sunt publicate nu au date complete de siguranță.³⁹ Datele care nu sunt publicate pot avea implicații importante pentru sănătatea publică, știind ce lipsește din literatura de specialitate și ar trebui să fie cel puțin conștienți de faptul că informațiile despre profilul de siguranță și eficacitate al intervențiilor pot să nu fie complete. Acest fapt nefericit sporește incertitudinea în jurul deciziilor de tratament.

Factori externi

Clinicienii se confruntă frecvent cu influențe externe care le pot afecta luarea deciziilor clinice în detrimentul interesului superior al pacienților. Medicina defensivă, practică pentru a proteja împotriva viitoarelor litigii, poate expune pacienții la teste și proceduri care nu sunt necesare. Stimulentele financiare, evidente sau ascunse, ar trebui excluse din procesul decizional. Orice stimulente care există, chiar și sub formă de plată regulată, ar trebui să fie transparente. Relațiile cu industria sau cu alții care ar putea fi percepute ca compromițătoare ale obiectivității ar trebui clarificate pacienților.

ACURATEA REZULTATELOR STUDIULUI

Un aspect important al luării deciziilor clinice este validitatea informațiilor primare pe care se bazează deciziile. Clinicienii trebuie să se asigure că dovezile sunt coerente și consecvente. Pot apărea erori în analiza, interpretarea sau raportarea rezultatelor, iar dezacordurile dintre experți sunt frecvente. Medicii excelenți recunosc posibilitatea ca informațiile care le-au fost furnizate să nu fie corecte și trebuie să fie pregătiți să revizuiască datele primare, dacă este necesar.

ERORI COGNITIVE

Chiar și cu informații bune, erorile cognitive pot submina deciziile clinice.⁴¹ Câteva exemple ale acestor erori sunt descrise în continuare.

Euristică sau reguli generale

Clinicienii tind să se bazeze pe euristici, sau reguli de bază, pentru a evalua probabilitățile și pentru a sprijini sarcini cognitive complexe necesare pentru luarea deciziilor. Aceste

euristici pot fi utile deoarece permit scurtături în raționament, dar sunt, de asemenea, vulnerabile la erori importante și pot submina deciziile.

Multe euristice medicale sunt familiare. Briciul lui Occam sugerează că un clinician ar trebui să aleagă cea mai simplă explicație pentru un set de observații. Legea lui Sutton, numită după hoțul de bănci care a explicat că el a jefuit băncile „pentru că acolo sunt banii”, îi încurajează pe clinicieni să-și concentreze atenția acolo unde vor obține cel mai mare randament.

O euristică reprezentativă îi determină pe clinicieni să estimeze probabilitatea în funcție de cât de ușor își pot aminti exemplele. Clinicienii pot estima probabilitatea unei boli din cauza ușurinței sale de reamintire. Astfel, o experiență mai recentă cu o anumită boală poate face pe cineva să creadă că este mai comună decât este. O întâlnire clinică în care pacientul a suferit un eveniment advers rar de la un medicament ar putea determina un clinician să evite acel tratament. Euristica de ancorare îi determină pe oameni să rămână cu impresiile lor inițiale. Această euristică poate induce în eroare dacă clinicienii nu rafinează impresiile inițiale. O formă a acestei euristice, numită închidere prematură, îi poate determina pe clinicieni să înceteze în mod inadecvat să urmărească explicații alternative.

Efecte de încadrare

La fel ca și pacienții lor, clinicienii sunt sensibili la încadrarea informațiilor. Adică asupra aceluiași adevăr se acționează diferit, în funcție de modul în care sunt prezentate informațiile. Clinicienii (și pacienții) trebuie să-și recunoască sensibilitatea față de încadrarea datelor. Este mai probabil ca clinicienii să folosească o nouă terapie atunci când li se prezintă o reducere relativă a riscului, mai degrabă decât o reducere absolută.^{42,43} Medicii pot aborda această eroare reformulând deciziile și fiind conștienți de efectul prezentării datelor asupra percepției beneficiului.

Supunere oarbă

Acceptarea neclintită a diagnosticului unei autorități (test sau persoană) poate duce la ignorarea informațiilor discordante. Clinicienii înțelepți au curajul să pună la îndoială autoritatea atunci când informațiile nu oferă un răspuns clar. Persistența factorilor de decizie buni și refuzul lor de a urmări orbește mulțimea duc adesea la perspective importante. Interesul pacientului ar trebui să-i ghideze pe clinicieni și să le dea puterea de a pune în discuție cu respect autoritatea, atunci când este cazul.

LUAREA DECIZIILOR COMUNITĂ

Deciziile clinice nu sunt domeniul exclusiv al medicilor. Societățile profesionale se mișcă pentru a susține importanța luării deciziilor în comun.^{44,45} Principiul autonomiei impune ca pacienții să păstreze controlul asupra corpului lor și, cu excepția unor circumstanțe rare, să consimtă pentru a fi supuși intervențiilor. Consimțământul informat este piatra de temelie a acestui concept, dar sunt necesare și alte abordări care promovează schimbul de informații.^{46,47} Pacienții raportează că doresc să fie implicați în luarea deciziilor. Un studiu

al pacienților care au suferit un IAM a constatat că două treimi au preferat implicarea activă în decizii.⁴⁸

Luarea deciziilor în comun poate fi înțeleasă ca având cinci faze: evaluarea, consilierea, acordul, asistarea și aranjarea. Clinicianul trebuie mai întâi să evalueze pacientul. Apoi, clinicianul ar trebui să sfătuiască pacientul cu privire la opțiuni, inclusiv beneficii și riscuri. Apoi, clinicianul și pacientul ar trebui să convină asupra unui plan care este aliniat cu preferințele și valorile pacientului. Clinicianul ar trebui apoi să asiste pacientul în implementarea planului. În cele din urmă, pacientul și clinicianul ar trebui să organizeze o evaluare ulterioară.

Din păcate, pacienții nu au întotdeauna o bună înțelegere a beneficiilor și riscurilor. De exemplu, într-un studiu asupra pacienților care au avut

au consimțit la intervenția coronariană percutanată electivă (ICP), care nu îmbunătățește supraviețuirea și nici nu previne IAM în acest context, 75% au considerat că ar preveni un IAM și 71% au simțit că ar îmbunătăți supraviețuirea.⁴⁹ Mai mult, doar 46% au putut identifica cel puțin o posibilă complicație. Dintre acest grup, 67% au declarat că pentru luarea deciziilor ar trebui să fie implicați cel puțin în egală măsură cu medicul. Alte studii au constatat, de asemenea, că pacienții au adesea așteptări nerealiste de beneficiu.^{50,51}

La fel ca și medicii, pacienții sunt susceptibili la efecte de încadrare.⁵² Modul în care sunt prezentate informațiile, inclusiv ordinea în care sunt furnizate, poate avea influență. Pacienții au tendința de a vedea mai favorabil și au mai multe șanse să aleagă o terapie care este prezentată în termeni relativi, mai degrabă decât absoluți, deoarece efectul relativ este aproape întotdeauna mult mai mare decât schimbarea absolută.

Au fost propuse unele tehnici pentru a ajuta clinicienii să transmită riscul și să promoveze deciziile comune.⁵³ În primul rând, clinicienii ar trebui să evite termenii descriptivi precum „risc scăzut”, care ar putea să nu aibă o semnificație consecventă în rândul pacienților și pot fi dificil de interpretat pentru ei. În exprimarea riscului ca rapoarte, ar trebui utilizat un numitor consistent (de exemplu, 40 din 1000 și 5 din 1000 în loc de 1 din 25 și 1 din 200). Clinicienii ar trebui să ofere diferite perspective pentru a încuraja mai multe moduri de a lua în considerare riscul și ar trebui să utilizeze numere absolute mai degrabă decât riscuri relative. Ajutoarele vizuale sunt, de asemenea, utile pentru a depăși barierele din calea înțelegerii pentru pacienții cu abilități slabe de calcul sau alfabetizare. Apar abordări inovatoare, inclusiv instrumente concepute de experți pentru a fi utilizate de către clinicieni și pacienți la punctul de îngrijire^{54,55} (Figurile 4-2 și 4-3).

SISTEME DE ÎNGRIJIRE

Este important să privim luarea unei decizii clinice bune ca un efort de echipă, mai degrabă decât o abilitate individuală. Este deci un efort care poate avea loc doar în contextul unor sisteme bune. Erorile de sistem, inclusiv problemele cu politicile și procedurile, precum și procesele ineficiente și obstacolele de comunicare, contribuie în mod obișnuit la informații incorecte care favorizează greșelile în luarea deciziilor.⁵⁶ Lipsa suportului decizional poate

duce la ignorarea surselor de eroare. Lipsa sistemelor de diagnosticare și de învățare din erorile de luare a deciziilor va crește probabilitatea ca astfel de erori să apară din nou.

CONCLUZII

Luarea deciziilor clinice este piatra de temelie a unei bune îngrijiri clinice. Medicii nu trebuie doar să aibă cunoștințe în domeniu, ci trebuie să fie pregătiți să-l folosească în moduri care să optimizeze îngrijirea și rezultatele pacienților. Buna judecată necesită abilitatea de a interpreta dovezile, de a cântări riscurile și beneficiile și de a înțelege și promova preferințele și valorile pacienților.

Dintre fiecare

Evaluarea dumneavoastră personală a riscurilor

riscul nostru de a avea un atac de cord sau de a avea un diagnostic pre-infarct în următoarele 45 de zile poate fi determinat comparându-vă cu persoane cu factori similari² care au venit și la Urgențe cu dureri în piept.

oameni cu factori ca ai tăi care au venit la

departamentul de urgente cu dureri în piept...

5

a avut un atac de cord sau un diagnostic înainte de atac de cord în 45 de zile

a vizitei lor la departamentul de urgență, 95

nu a făcut-o.

4 Ți-ar plăcea să faci un test de stres acum sau să faci o programare?

☐ **Aș dori să fiu internat în unitatea de observație pentru a face un test de stres cardiac urgent.**

Îmi dau seama că acest lucru ar putea crește costul evaluării mele și ar putea prelungi șederea mea de urgență.

☐ **Aș dori să fiu consultat de un medic cardiac al Clinicii Mayo în 24-48 de ore și aș dori asistență pentru programarea acestei întâlniri.**

☐ **Aș dori să programez singur o întâlnire pentru a mă consulta cu medicul meu primar.**

☑ **Aș dori ca medicul meu de urgență să ia această decizie în locul meu.**

2* Varsta

Gen

Rasă

Dacă durerea în piept se agravează atunci când se aplică o presiune manuală în zona pieptului

Dacă există antecedente de boală coronariană

Dacă durerea în piept provoacă transpirație

Constatare pe electrocardiograme (urme electronice ale inimii)

Rezultatul inițial al troponinei T cardiace

Luarea deciziilor clinice în cardiologie

FIGURA 4-3 Instrument de evaluare a riscului pentru diagnosticarea infarctului miocardic acut/infarctului miocardic preacut în 45 de zile de la prezentarea la serviciul de urgență. (Cu amabilitatea Dr Victor Montori, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota)

Lecturi clasice

Eddy D: Luarea deciziilor clinice: de la teorie la practică: o colecție de eseuri din Jurnalul Asociației Medicale Americane. Boston, Jones și Bartlett, 1996.

Guyatt GH, Rennie D, Meade M, Cook D (eds): Ghidurile utilizatorilor pentru literatura medicală: un manual pentru practica clinică bazată pe dovezi. a 2-a ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2008.

Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS: O evaluare a măsurilor clinic utile ale consecințelor tratamentului. N Engl J Med 318:1728, 1988.

Tversky A, Kahneman D: Judecata în condiții de incertitudine: euristică și părtiniri. Science 185:1124, 1974.

Referințe

Luarea deciziilor clinice

Kassirer JP, Kopelman RI: Învățarea raționamentului clinic. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991.

Testare de diagnosticare

Johri AM, Picard MH, Newell J și colab.: Poate o intervenție didactică să reducă variabilitatea interobservator în evaluarea LVEF: un exercițiu de control al calității în laboratorul de ecocardiografie. JACC Cardiovasc Imaging 4:821, 2011.

Leape LL, Park RE, Bashore TM și colab.: Efectul variabilității în interpretarea angiogramelor coronariene asupra oportunității utilizării procedurilor de revascularizare coronariană. *Am Heart J* 139:106, 2000.

Welch HG, Sharp SM, Gottlieb DJ și colab: Variația geografică în frecvența diagnosticului și riscul de deces în rândul beneficiarilor Medicare. *JAMA* 305:1113, 2011.

Rembold CM: Numărul necesar pentru screening: Dezvoltarea unei statistici pentru screening-ul bolii. *BMJ* 317:307, 1998.

SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al: variante SLC01B1 și miopatie indusă de statine - un studiu la nivel de genom. *N Engl J Med* 359:789, 2008.

Price MJ, Berger PB, Teirstein PS și colab.: Clopidogrel standard versus doză mare pe baza testării funcției trombocitelor după intervenția coronariană percutanată: studiu randomizat GRAVITAS. *JAMA* 305:1097, 2011.

Fazel R, Krumholz HM, Wang Y și colab.: Expunerea la radiații ionizante în doze mici din procedurile de imagistică medicală. *N Engl J Med* 361:849, 2009.

Mold JW, Stein HF: Efectul de cascadă în îngrijirea clinică a pacienților. *N Engl J Med* 314:512, 1986.

Fundația American Board of Internal Medicine: Alegerea cu înțelepciune: o inițiativă a Fundației ABIM (<http://www.abimfoundation.org/Initiatives/Choosing-Wisely.aspx>).

Hendel RC, Patel MR, Allen JM, et al: Utilizarea adecvată a tehnologiei cardiovasculare. Actualizare metodologică a criteriilor de utilizare a adecvării ACCF. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie a grupului de lucru privind criteriile de utilizare adecvate. *J Am Coll Cardiol* 61:1305, 2013.

Luarea deciziilor terapeutice

Jacobs AK, Kushner FG, Ettinger SM, et al: ACCF/AHA clinical practice guideline methodology report of summit report: Un raport al Colegiului American de Cardiologie Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 61:213, 2013.

Heiat A, Gross CP, Krumholz HM: Reprezentarea persoanelor în vârstă, a femeilor și a minorităților în studiile clinice cu insuficiență cardiacă. *Arch Intern Med* 162:1682, 2002.

Kent DM, Hayward RA: Limitări ale aplicării rezultatelor rezumate ale studiilor clinice la pacienți individuali: necesitatea stratificării riscului. *JAMA* 298:1209, 2007.

Krumholz HM, Pasternak RC, Weinstein MC și colab: Cost-eficacitatea terapiei trombolitice cu streptokinază la pacienții vârstnici cu suspiciune de infarct miocardic acut. *N Engl J Med* 327:7, 1992.

Goodman SN: Către statistici medicale bazate pe dovezi. 1: eroarea valorii P. Ann Intern Med 130:995, 1999.

Goodman SN: Către statistici medicale bazate pe dovezi. 2: Factorul Bayes. Ann Intern Med 130:1005, 1999.

Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG: Neînțelegeri despre efectele rasei și sexului asupra trimerelor medicilor pentru cateterismul cardiac. N Engl J Med 341:279, 1999.

Grupul de colaborare a experților de terapie fibrinolitica (FTT): Indicații pentru terapia fibrinolitica în cazul suspiciunii de infarct miocardic acut: Prezentare generală în colaborare a rezultatelor mortalității precoce și morbidității majore din toate studiile randomizate pe mai mult de 1000 de pacienți. Lancet 343:311, 1994.

Diamond GA, Kaul S: Despre raportarea mărimii efectului în studiile clinice randomizate. Am J Cardiol 111:613, 2013.

Comitetul Director al Grupului de Cercetare pentru Studiul de Sănătate a Medicilor: Raport final privind componenta aspirinei a studiului de sănătate a medicilor aflat în desfășurare. N Engl J Med 321:129, 1989.

Hayward RA, Krumholz HM: Trei motive pentru a abandona obiectivele de lipoproteine cu densitate joasă: o scrisoare deschisă către Grupul IV de tratament pentru adulți al National Institutes of Health. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:2, 2012.

Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM și colab: Optimizarea tratamentului cu statine pentru prevenirea primară a bolii coronariene. Ann Intern Med 152:69, 2010.

Sussman JB, Vijan S, Choi H, et al: Beneficiile individuale și populaționale ale terapiei zilnice cu aspirina: O propunere pentru personalizarea ghidurilor naționale. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 4:268, 2011.

Ko DT, Mamdani M, Alter DA: Terapia hipolipemiantă cu statine la pacienții vârstnici cu risc ridicat: Paradoxul tratamentului-risc. JAMA 291:1864, 2004.

Lee DS, Tu JV, Juurlink DN și colab.: Nepotrivirea riscului-tratament în farmacoterapia insuficienței cardiace. JAMA 294:1240, 2005.

McAlister FA, Oreopoulos A, Norris CM și colab.: Explorarea paradoxului riscului de tratament în boala coronariană. Arch Intern Med 167:1019, 2007.

Welch HG, Albertsen PC, Nease RF și colab: Estimarea beneficiilor tratamentului pentru vârstnici: efectul riscurilor concurente. Ann Intern Med 124:577, 1996.

Comitetul pentru calificarea biomarkerilor și a efectelor surogat în bolile cronice: evaluarea biomarkerilor și a obiectivelor surogat în bolile cronice. Washington, DC, Academia Națională de Științe, 2010.

Krumholz HM, Lee TH: Redefinirea calității-implicații ale studiilor clinice recente. N Engl J Med 358:2537, 2008.

Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M și colab: Efectele torcetrapib la pacienții cu risc crescut de evenimente coronariene. N Engl J Med 357:2109, 2007.

Schwartz GG, Olsson AG, Abt M și colab: Efectele dalcetrapib la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent. N Engl J Med 367:2089, 2012.

Boden WE, Probstfield JL, Anderson T și colab: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine. N Engl J Med 365:2255, 2011.

Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC și colab: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2. N Engl J Med 362:1563, 2010.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. N Engl J Med 362:1575, 2010.

Gerstein HC, Miller ME, Genuth S și colab.: Efectele pe termen lung ale scăderii intensive a glicemiei asupra rezultatelor cardiovasculare. N Engl J Med 364:818, 2011.

Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, et al: Publicarea studiului după înregistrarea în ClinicalTrials.gov: O analiză transversală. PLoS Med 6(9):e1000144, 2009.

Ross JS, Tse T, Zarin Da și colab: Publicarea studiilor finanțate de NIH înregistrate în ClinicalTrials.gov: Analiză transversală. BMJ 344:d7292, 2012.

Ioannidis JP, Lau J: Completitudinea raportării de siguranță în studiile randomizate: O evaluare a 7 domenii medicale. JAMA 285:437, 2001.

Ross JS, Madigan D, Hill KP și colab.: Analiza grupată a datelor din studiile clinice controlate cu placebo cu rofecoxib: Lecții pentru supravegherea siguranței farmaceutice după introducerea pe piață. Arch Intern Med 169:1976, 2009.

Precizia rezultatelor studiului; Erori cognitive

Scott IA: Erori în raționamentul clinic: cauze și strategii de remediere. BMJ 338:b1860, 2009.

Forrow L, Taylor WC, Arnold RM: Absolut relativ: modul în care sunt rezumate rezultatele cercetării poate afecta deciziile de tratament. Am J Med 92:121, 1992.

Naylor CD, Chen E, Strauss B: Entuziasm măsurat: Metoda de raportare a rezultatelor studiilor modifică percepția asupra eficacității terapeutice? Ann Intern Med 117:916, 1992.

Luare a deciziilor în comun

Allen LA, Stevenson LW, Grady KL și colab.: Luarea deciziilor în insuficiența cardiacă avansată: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:1928, 2012.

Walsh MN, Bove AA, Cross RR, et al: ACCF 2012 declarație de politică de sănătate privind îngrijirea centrată pe pacient în medicina cardiovasculară: un raport al Comitetului de calitate clinică al Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 59:2125, 2012.

Decker C, Arnold SV, Olabiyi O, et al: Implementarea unui formular de consimțământ inovator: experiența PREDICT. Implement Sci 3:58, 2008.

Krumholz HM: Consimțământ informat pentru a promova îngrijirea centrată pe pacient. JAMA 303:1190, 2010.

Krumholz HM, Barreto-Filho JA, Jones PG și colab.: Preferințe de luare a deciziilor în rândul pacienților cu infarct miocardic acut. JAMA Intern Med 173:1252, 2013.

Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, și colab: Percepțiile beneficiului și riscului pacienților supuși pentru prima dată revascularizare coronariană percutanată electivă. J Gen Intern Med 15:632, 2000.

Rothberg MB, Sivalingam SK, Ashraf J și colab.: Percepțiile pacienților și ale cardiologilor asupra beneficiilor intervenției coronariene percutanate pentru boala coronariană stabilă. Ann Intern Med 153:307, 2010.

Whittle J, Conigliaro J, Good CB, et al: Înțelegerea beneficiilor procedurilor de revascularizare coronariană în rândul pacienților cărora li se oferă astfel de proceduri. Am Heart J 154:662, 2007.

Malenka DJ, Baron JA, Johansen S, et al: Efectul de încadrare al riscului relativ și absolut. J Gen Intern Med 8:543, 1993.

Paling J: Strategii pentru a ajuta pacienții să înțeleagă riscurile. BMJ 327:745, 2003.

Clinica Mayo: Statin choice/aspirin choice: decision aid (<http://statindecisionaidmayoclinic.org/>), 2013.

Clinica Mayo: luarea deciziilor în comun (<http://shareddecisionsmayoclinic.org/>), 2013.

Sisteme de îngrijire

Graber ML, Franklin N, Gordon R: Eroare de diagnostic în medicina internă. Arch Intern Med 165:1493, 2005.

Măsurarea și îmbunătățirea calității îngrijirii: relevanță pentru practica clinică cardiovasculară

Frederick A. Masoudi și John S. Rumsfeld

DEFINIREA CALITĂȚII ÎNGRIJIRII, 43 RELEVANȚA CALITĂȚII ÎNGRIJIRII ÎN

PRACTICA CARDIOVASCULARĂ, 43

MĂSURAREA CALITĂȚII ÎNGRIJIRII SĂNĂTATE ȘI UTILIZĂRI ALE MĂSURĂTORILOR DE CALITATE, 44

Tipuri de măsuri de calitate, 44

Deși calitatea asistenței medicale este importantă pentru toate părțile interesate, perspectiva principală a acestui capitol este cea a clinicienilor cardiovasculari. Obiectivele noastre sunt de a ajuta clinicienii cardiovasculari să înțeleagă definiția și importanța calității îngrijirii, precum și relevanța măsurării și îmbunătățirii calității îngrijirii în practica cardiovasculară curentă. Ne concentrăm pe măsurarea calității asistenței medicale și pe utilizările măsurătorilor calității, precum și pe îmbunătățirea calității îngrijirii, cu exemple de abordări de îmbunătățire a calității (QI).

DEFINIREA CALITĂȚII ÎNGRIJIRII

Calitatea îngrijirii este, în general, definită ca măsura în care furnizarea de îngrijiri medicale optimizează rezultatele sau „rezultatele finale” ale îngrijirii. În Statele Unite, Institutul de Medicină (IOM) a definit în mod mai specific calitatea îngrijirii ca fiind „gradul în care sistemele de îngrijire a sănătății, serviciile și proviziile pentru indivizi și populații cresc probabilitatea rezultatelor de sănătate dorite într-o manieră în concordanță cu cunoștințele profesionale curente.”¹ Rezultatele cheie ale îngrijirii includ supraviețuirea, starea de sănătate a pacientului (de exemplu, povara simptomelor, starea funcțională și calitatea simptomelor (de exemplu, starea funcțională a vieții), morbiditatea în relația cu sănătatea, afecțiunea cardiacă. [IM] sau spitalizare cu insuficiență cardiacă), experiența pacientului (de exemplu, satisfacție) și raportul cost-eficacitate.

OIM a propus în continuare șase domenii de calitate (Tabelul 5-1), specificând că asistența medicală de înaltă calitate este eficientă, sigură, echitabilă, oportună, eficientă și centrată pe pacient. Calitatea îngrijirii poate fi astfel conceptualizată ca măsura în care aceste domenii sunt optimizate pentru a îmbunătăți rezultatele îngrijirii. În consecință, măsurile de calitate fie ar trebui să se concentreze pe cel puțin unul dintre aceste șase domenii de calitate, fie ar trebui să măsoare direct rezultatele îngrijirii. QI este acțiunea întreprinsă pentru a îmbunătăți unul sau mai multe dintre aceste șase domenii pentru a îmbunătăți rezultatele în materie de sănătate.

Din păcate, în ciuda progreselor terapeutice uriașe din ultimii 50 de ani, deficiențe bine-cunoscute în furnizarea de îngrijiri medicale sunt evidente, deoarece calitatea suboptimă și rezultatele îngrijirii persistă. Cheltuielile pentru îngrijirea sănătății în Statele Unite le depășesc pe cele ale oricărei alte țări, dar asistența medicală americană nu realizează scoruri proporționale mari la majoritatea măsurătorilor de calitate a îngrijirii sau a

rezultatelor sănătății.2 Variația geografică marcată a utilizării și cheltuielilor de îngrijire a sănătății pe cap de locuitor este bine recunoscută, dar o corelație consistentă între cheltuieli și rezultatele sănătății lipsește. De exemplu, variația semnificativă în utilizarea testelor și procedurilor cardiovasculare, care nu este explicată de mixul de cazuri, nu se traduce în mod clar în rezultate mai bune pentru pacient.3

Numeroase studii au documentat subutilizarea asistenței medicale indicate de ghiduri, variații inexplicabile în furnizarea de îngrijiri și rezultate care pot reflecta utilizarea excesivă sau calitatea inconsecventă a furnizării de îngrijiri și utilizarea greșită, inclusiv complicații evitabile și erori medicale, toate acestea contribuind la rezultate suboptimale. Lacunele de calitate pot rezulta din deficiențe în oricare dintre domeniile calității OIM (vezi Tabelul 5-1). De exemplu, terapiile eficiente pot să nu fie furnizate pacienților eligibili (de exemplu, terapia cu statine la un pacient cu un IM recent). Furnizorii și sistemele de îngrijire a sănătății pot eșua în a minimiza expunerea pacienților la riscuri inutile (de exemplu, prescrierea de medicamente care prezintă un risc ridicat de interacțiune adversă medicament-medicament). Clinicienii pot prescrie terapii suboptimale sau ineficiente (de exemplu, plasarea de rutină a unui cardioverter-defibrilator implantabil pentru prevenirea primară la un pacient cu disfuncție sistolică ventriculară stângă ușoară) sau pot recomanda utilizarea unei îngrijiri intensive de resurse pentru un beneficiu marginal (de exemplu, utilizarea de rutină a pompei cu balon intraaortic pentru intervenții coronariene percutanate cu risc ridicat). Livrarea îngrijirii poate fi întârziată excesiv sau poate fi furnizată în mod diferențiat în funcție de vârsta pacientului, sex, rasă/etnie sau statutul de asigurare. Este posibil ca pacienții să nu fie implicați în îngrijirea lor pentru a se concentra în principal asupra rezultatelor de sănătate de cea mai mare importanță (de exemplu, calitatea vieții în plus față de cantitatea de viață). Deficiențele în oricare dintre aceste domenii contribuie la variațiile observate în calitatea îngrijirii și rezultatele pacientului. Aceste deficiențe, împreună cu creșterea costurilor asistenței medicale, au suscitât interesul pentru reforma asistenței medicale, în care măsurarea și raportarea calității îngrijirii sunt esențiale pentru practica clinică.

RELEVANȚA CALITĂȚII ÎNGRIJIRILOR ÎN PRACTICA CARDIOVASCULARĂ

Prea des, clinicienii cardiovasculari percep calitatea îngrijirii în primul rând ca indicând o documentare mai atentă în dosarul medical sau satisfacerea unor parametri de calitate pentru a îndeplini cerințele plătitorului sau alte cerințe. Această viziune restrânsă este consolidată în mediul actual de îngrijire a sănătății, în care măsurarea și raportarea calității sunt adesea plasate într-un context „de reglementare” și adesea sunt executate separat de interacțiunile clinician-pacient și de luarea deciziilor clinice. În realitate, interacțiunea dintre pacienți și clinicieni este esențială pentru calitatea înaltă a îngrijirii, în concordanță cu impactul deciziilor clinice (de exemplu, terapiile prescrise sau procedurile efectuate) asupra rezultatelor pacientului. Prin urmare, clinicienii cardiovasculari ar trebui să joace un rol central în modul în care este măsurată calitatea și modul în care sistemele de sănătate sunt modificate pentru a optimiza calitatea și rezultatele pacienților.

Într-adevăr, există mai multe motive pentru care furnizorii de servicii cardiovasculare ar trebui să se angajeze în măsurarea și îmbunătățirea calității îngrijirii. În primul rând, calitatea îngrijirii reflectă gradul în care clinicienii practică medicina bazată pe dovezi. Inerent în medicina bazată pe dovezi este luarea în considerare atât a celor mai bune dovezi științifice disponibile, cât și a factorilor și preferințelor individuale ale pacientului. Într-un scenariu optim, pacienții informați, care înțeleg starea sănătății lor și potențialele riscuri și beneficii ale intervențiilor de sănătate, de la prevenire la managementul bolilor acute și cronice, interacționează cu clinicienii care respectă principiile medicinei bazate pe dovezi.

În al doilea rând, calitatea îngrijirii este din ce în ce mai legată de menținerea certificării și a licenței, în special în ceea ce privește implicarea în îmbunătățirea practicii. Educația medicală evoluează către un model de învățare pe tot parcursul vieții, în care principiile calității îngrijirii sunt integrate cu cunoștințele clinice și luarea deciziilor. Intrinsec acestui nou cadru, clinicienii cardiovasculari vor trebui să aibă abilități de măsurare și îmbunătățire a calității îngrijirii, în plus față de cunoștințele medicale.

În al treilea rând, calitatea îngrijirii se află în centrul îmbunătățirii sistemului de sănătate. Rezultatele deciziilor de sănătate ale pacienților și ale clinicienilor cardiovasculari depind de mediul (inclusiv atributele comunității și ale sistemului de îngrijire a sănătății) în care sunt luate aceste decizii. Din perspectiva clinicianului cardiovascular, calitatea îngrijirii include nu numai acțiunile acestora, ci și accesul pacientului, implicarea și comportamentul; contextul și metodele de furnizare a asistenței medicale; și multiple aspecte ale sistemului de îngrijire a sănătății, variind de la suport în tehnologia informației până la sprijinul personalului auxiliar până la politica și stimulentele sistemului de sănătate. În cele din urmă, deși cunoștințele și abilitățile clinice sunt esențiale pentru îngrijirea de înaltă calitate, acestea nu sunt suficiente; un motor principal al asistenței medicale de înaltă calitate și QI este sistemul de furnizare a asistenței medicale.

În cele din urmă, calitatea îngrijirii oferă un mijloc de responsabilitate profesională. În mediul actual de îngrijire a sănătății, rambursarea bazată pe performanță și raportarea publică a măsurilor de calitate a îngrijirii sunt din ce în ce mai răspândite. Modelele evolutive de furnizare și rambursare a asistenței medicale care sunt urmărite în Statele Unite, cum ar fi organizațiile responsabile de îngrijire și sistemele integrate de livrare, subliniază în mod invariabil performanța pe măsurile de calitate care reflectă unul sau mai multe dintre domeniile calității OIM (vezi Tabelul 5-1) și măsurarea directă a rezultatelor pacientului. Măsurile valorii îngrijirii sănătății (rezultatele în funcție de costurile îngrijirii) sunt din ce în ce mai utilizate pentru a caracteriza practica cardiovasculară, inclusiv legătura cu stimulente sau descurajare, sau ambele.

Medicii cardiovasculari ar trebui, prin urmare, să aibă un interes puternic în participarea la eforturile de măsurare și îmbunătățire a calității îngrijirii robuste și relevante din punct de vedere clinic, la proiectarea serviciilor de asistență medicală și la programe de plată. Mai mult, conceptul de profesionalism include nu numai cunoștințele clinice, ci și excelența în furnizarea de îngrijiri medicale și responsabilitatea pentru acea îngrijire. Calitatea îngrijirii - prin măsurarea și îmbunătățirea domeniilor OIM ale calității și rezultatelor pacientului -

vorbește direct despre furnizarea și responsabilitatea asistenței medicale. În consecință, calitatea îngrijirii este esențială pentru profesionalismul în medicina cardiovasculară.

MĂSURAREA CALITĂȚII ÎNGRIJIRII SĂNĂTATE ȘI UTILIZĂRI ALE MĂSURĂTORILOR DE CALITATE

Această secțiune discută tipurile de măsuri de calitate, utilizările măsurilor, sursele de date utilizate în mod obișnuit pentru măsurarea calității și posibilele limitări ale măsurilor de calitate, inclusiv potențialul de consecințe nedorite.

Tipuri de măsuri de calitate

Tratatul fundamental al lui Donabedian, publicat cu mai bine de 50 de ani în urmă, a conturat un cadru conceptual pentru măsurarea calității asistenței medicale care dăinuie până în prezent: caracterizarea calității în funcție de structură, proces și rezultat.⁴ Deși măsurarea s-a extins dincolo de aceste trei domenii, aceste constructe rămân esențiale pentru înțelegerea calității asistenței medicale. Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) au descris în detaliu principiile metodologice ale dezvoltării diferitelor tipuri de măsuri.⁵⁻⁸

Măsurile structurale sunt atribute specifice ale sistemului de asistență medicală care sunt utilizate ca surrogat pentru îngrijirea oferită. Exemple sunt volumul procedural și statutul de acreditare. În general, astfel de măsuri sunt doar surrogat slabe și sunt adesea considerate inadecvate dacă sunt disponibile măsurători mai solide ale calității.^{9,10}

Măsurile de proces reflectă acțiunile furnizorilor, cum ar fi prescrierea unui medicament, și se numără printre cele mai frecvent utilizate măsurători de calitate. De exemplu, Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) a folosit procese de îngrijire pentru infarct miocardic acut și insuficiență cardiacă ca parte a sistemului său de raportare a calității Spital Compare din 1995¹¹; ACC/AHA au dezvoltat mai multe seturi de măsuri de proces pentru proceduri și afecțiuni cardiovasculare specifice (Tabelul 5-2). Operațional, măsurile de proces sunt în general selectate dintre procesele de îngrijire cu sprijin puternic în ghidurile de practică (de exemplu, recomandări de clasa I din ACC/AHA

TABELUL 5-3 Atributele măsurilor de proces, rezultat și valoare în asistența medicală

taxonomia recomandării ghidului). Cu toate acestea, nu toate recomandările puternice ale ghidurilor sunt adecvate pentru adoptare ca măsuri de calitate; astfel de măsuri ar trebui să

aibă atribute suplimentare care să susțină utilizarea lor pentru măsurarea calității (Tabelul 5-3).

Măsurile de proces au o validitate semnificativă, deoarece se concentrează pe terapii și abordări care au fost stabilite în studii clinice și sunt ușor de interpretat. Cu toate acestea, acestea necesită în general date clinice, necesitând astfel resurse pentru extragerea datelor. Excluderea pacienților individuali dintr-un numitor de măsură a procesului din cauza contraindicațiilor la tratament este privită favorabil de către clinicieni, dar este controversată. Astfel de excluderi cresc sarcina colectării datelor, dar sporesc validitatea clinică a acestor măsuri. Mai mult decât atât, nu există întotdeauna o asociere demonstrată între performanța mai ridicată a măsurilor procesului și rezultate mai bune ale pacientului.¹² În cele din urmă, măsurile procesului pot „depăși”, deoarece performanța este constant ridicată și măsurile își pierd capacitatea de a discrimina semnificativ între instituții, așa cum a fost cazul cu multe dintre măsurile de proces pentru IM acut și insuficiență cardiacă care sunt raportate publicului¹³.

Având în vedere limitările măsurilor structurale și de proces, un accent mai mare a fost pus pe măsurile de rezultate. Măsurile adecvate ale rezultatelor au mai multe atribute (a se vedea tabelul 5-3), dintre care poate cea mai importantă este ajustarea riscului.⁶ Ajustarea riscului sau „mix de cazuri” poate aborda preocupările că diferențele de rezultate reflectă diferențele dintre populațiile de pacienți care sunt îngrijite. Ajustarea robustă a riscurilor necesită metode statistice avansate și, în general, este limitată de gradul de disponibilitate a variabilelor de date precise (de exemplu, caracteristicile pacientului) pentru a le include în modelele de risc. Măsurile de rezultat sunt atrăgătoare pentru că sunt centrate pe pacient, pot fi aplicate tuturor pacienților (spre deosebire de măsurile de proces, care se aplică doar unui „numitor” discret al pacienților) și reflectă acțiunile sistemului de îngrijire a sănătății.¹⁴ Metodele de ajustare a riscurilor trebuie totuși să fie valide, iar unele rezultate de mare importanță pentru pacienți, cum ar fi starea de sănătate, nu sunt în prezent măsurate sistematic în populații mari. În plus, spre deosebire de măsurile de proces, măsurile de rezultate nu informează în mod explicit țintele pentru QI.

Măsurile valorii – definite în linii mari ca calitate furnizată în funcție de cost – au apărut ca parte a portofoliului de măsurare a calității.¹⁵ Este important, doar costul nu este sinonim cu valoare; cel mai simplu mod de a minimiza costurile este de a reține îngrijirea, în timp ce valoarea încorporează în mod explicit calitatea. Au fost enumerate atributele măsurătorilor de valoare (vezi Tabelul 5-3)⁷; dezvoltarea unor măsuri robuste ale valorii implică provocările legate de măsurarea calității, precum și cele asociate cu măsurarea costurilor.

Ca răspuns la creșterea costurilor și a îngrijorărilor că variația în furnizarea de îngrijiri poate reflecta parțial utilizarea excesivă, ACC, împreună cu societățile partenere, au dezvoltat criterii de utilizare adecvate (AUC). Aceste criterii oferă evaluări ale gradului de adecvare a îngrijirii pentru mai multe modalități de diagnostic și terapeutice cardiovasculare pentru o serie de scenarii clinice întâlnite frecvent.¹⁶ Deoarece ASC se bazează pe scenarii clinice care pot să nu reflecte exact situațiile individuale ale pacientului

și deoarece criteriile sunt derivate din consensul experților, rolul lor în măsurarea și raportarea calității este în evoluție.

Măsurile compozite, care agrează în mod formal mai multe aspecte ale calității, sunt atractive datorită diferitelor structuri, procese și rezultate care pot fi măsurate pentru o anumită condiție sau procedură.

Surse de date

În general, măsurile de calitate sunt cele mai utile atunci când sunt comparate cu un standard extern (de exemplu, un „etalon” de practică similară sau performanță națională). Deși datele dintr-un singur centru pot oferi ocazional informații utile pentru evaluarea și îmbunătățirea calității locale, datele utilizate pentru a caracteriza calitatea sunt cele mai utile atunci când sunt comparate între pacienți, furnizori și setari. Sursele care îndeplinesc aceste criterii sunt adesea clasificate ca date „revendicări” (cunoscute și ca date „administrative”) sau date clinice, fiecare dintre acestea având puncte forte și limitări distincte. În cele din urmă, orice măsurare a calității nu va fi mai robustă decât calitatea datelor pe care se bazează.

Plătitorii de asigurări păstrează baze de date cu cererile de servicii ca mijloc de identificare și plată pentru serviciile de sănătate furnizate membrilor lor. Datele despre revendicări au mai multe puncte forte. În primul rând, acestea tind să includă un număr mare de pacienți, deși acest lucru depinde de plătitorul implicat. În al doilea rând, deoarece aceste date sunt deja colectate în alte scopuri, există costuri suplimentare mai mici pentru a utiliza datele privind reclamațiile în acest scop. În cele din urmă, datele privind declarațiile utilizează un standard consecvent (de exemplu, codurile Clasificarea internațională a bolilor [ICD]-9) pentru fiecare revendicare.

Cu toate acestea, mai mulți factori limitează în mod semnificativ valoarea datelor despre revendicări. Deoarece scopul lor principal este de a facilita facturarea, datele privind cererile sunt limitate în capacitatea lor de a informa concluziile clinice. De exemplu, datele privind afirmațiile sunt limitate în ceea ce privește măsurarea severității bolii, indicațiile și rezultatele procedurilor și diferențierea stărilor comorbide de complicații. Mai mult, codurile de diagnostic pot fi discordante cu diagnosticele clinice stabilite de clinicieni.¹⁹ Datele de despăgubire sunt, de asemenea, specifice populației care primește asigurare de la entitatea care creează baza de date. În cele din urmă, datele privind revendicările necesită un timp substanțial înainte de a fi complet complete pentru utilizare. Astfel, măsurătorile cu aceste date vor întârzia față de practica curentă. Utilitatea datelor despre revendicări ca componentă a măsurării calității depinde în mare măsură de utilizarea specifică. În unele cazuri, afirmațiile și datele clinice funcționează similar pentru ajustarea mixului de cazuri la nivel instituțional sau spital pentru afecțiuni cardiovasculare.²⁰ Cu toate acestea, atunci când sunt utilizate pentru ajustarea riscului a rezultatelor la nivel de pacient, datele clinice oferă, în general, o calibrare și o discriminare mai bună decât datele afirmațiilor singure.²¹

Datele clinice sunt atrăgătoare ca bază a măsurătorilor de calitate din mai multe motive. Avantajul principal al datelor clinice este specificitatea lor în ceea ce privește detaliile clinice, cum ar fi severitatea bolii, condițiile coexistente și indicațiile și rezultatele procedurilor. De exemplu, identificarea contraindicațiilor pentru utilizarea unui anumit medicament într-o măsură de calitate este probabil să fie incompletă folosind datele despre revendicări, în timp ce datele clinice sunt mai probabil să includă informațiile relevante. Limitările datelor clinice sunt, de asemenea, recunoscute. Datele clinice sunt, în general, mai scumpe și mai greu de obținut la populații mari, în comparație cu datele despre revendicări. În afară de programele naționale de registru clinic (discutate în continuare), există puține surse de date clinice care utilizează standarde de date consecvente și sunt adecvate ca acoperire și sferă pentru a caracteriza calitatea la scară largă. Datele din dosarele medicale, inclusiv fișele medicale electronice (EHR), de obicei nu folosesc definiții standardizate și este posibil să nu includă elementele specifice necesare pentru a compune o măsură de calitate.

Programele naționale de registru clinic sunt în prezent cele mai utilizate date clinice pentru măsurarea calității. În Statele Unite, programul National Cardiovascular Data Registry al ACC și al organizațiilor partenere (www.ncdr.com), programul AHA Get With the Guidelines (www.heart.org) și Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database (www.sts.org) sunt cele mai implementate programe de registru cardiovascular. Aceste programe oferă măsurători de calitate cu repere naționale folosind date clinice standardizate detaliate și pot sprijini inițiativele QI.²²

În unele cazuri, datele clinice și cele privind revendicările sunt utilizate împreună în scopuri de măsurare a calității. Această abordare este adesea folosită pentru a profita de datele clinice detaliate dintr-un program de registru pentru un anumit episod de îngrijire (de exemplu, o intervenție coronariană percutanată sau o spitalizare pentru insuficiență cardiacă) și evaluarea evenimentelor după acel episod din datele despre cereri (de exemplu, deces sau respitalizare). Aceste surse de date hibride, deși împărtășesc avantajele și dezavantajele surselor lor componente, pot permite evaluări ale rezultatelor longitudinale cu o bază clinică solidă.

Implementarea tot mai mare a EHR-urilor în Statele Unite creează oportunități și provocări pentru măsurarea calității. EHR-urile au potențial ca surse de cantități mari de date clinice, dar nu constituie un panaceu pentru măsurarea calității. EHR nu sunt superioare înregistrărilor pe hârtie în ceea ce privește structura și definițiile datelor sau în asigurarea faptului că anumite date sunt colectate, cu excepția cazului în care sunt modificate în mod special pentru a face acest lucru. Mai mult, sistemele EHR nu sunt neapărat interoperabile între instituții, limitând măsura în care pot fi utilizate pentru evaluarea calității multi-instituțională fără eforturi suplimentare. Experiența sugerează că EHR-urile trebuie să evolueze considerabil pentru a-și atinge întregul potențial ca sursă de date solide și fiabile pentru măsurarea calității.²³

Utilizări ale măsurilor de calitate

Măsurătorile calității servesc o gamă largă de scopuri, dar în termeni largi pot fi considerate ca susținând QI (a se vedea secțiunea ulterioară, Îmbunătățirea calității îngrijirii) sau responsabilitatea pentru îngrijire (de exemplu, raportarea publică).²⁴ Distincția între aceste două utilizări este importantă: deși o gamă largă de măsuri pot fi potrivite în scopuri de autoevaluare, benchmarking și informarea QI-ului, măsurile care trebuie luate în considerare pentru controlul trebuie să fie luate în considerare. și consumatorii vizați ai acelor măsuri.²⁵ Utilizarea măsurilor pentru responsabilitate necesită o mai mare validitate, fiabilitate și reproductibilitate a măsurilor, inclusiv calitatea datelor care stau la baza măsurilor, precum și atribuirea măsurilor.²⁶ ACC/AHA și alți dezvoltatori de măsuri aplică standarde și nomenclatură specifice pentru a identifica acele măsuri care sunt adecvate pentru scopuri de responsabilitate (de exemplu, acele măsuri de proiectare (de exemplu, acele care sunt destinate măsurilor de proiectare) (denumite ca „indicatori de calitate” sau „metrice de testare”).²⁵ În Statele Unite, majoritatea măsurilor destinate în scopul responsabilizării sunt revizuite și aprobate de Forumul Național al Calității (www.nqf.org).

Ultimele două decenii au fost martorii evoluției programelor care utilizează măsuri de calitate în scopul responsabilizării. Acestea includ raportarea publică a măsurilor de calitate (de exemplu, CMS Hospital Compare); „plățiți pentru raportare”, prin care participarea la eforturile de raportare (dar nu rezultatele specifice) are ca rezultat stimulente financiare; și „plățiți pentru performanță”, prin care rambursarea este legată de rezultatele specifice ale rezultatelor (de exemplu, programul CMS de achiziții bazate pe valoare). Organizațiile profesionale își asumă, de asemenea, roluri de conducere în eforturile de raportare publică pe baza datelor din registrul clinic, cum ar fi programul STS de raportare publică voluntară pentru chirurgia cardiovasculară.²⁷

Aparent, programele de responsabilitate sunt menite să îmbunătățească calitatea prin introducerea de stimulente semnificative pentru o performanță mai bună. Analizele sistematice ale literaturii existente sugerează că, deși raportarea publică stimulează eforturile de îmbunătățire a calității,²⁸ nu există dovezi consistente că are ca rezultat o calitate mai bună sau să influențeze deciziile consumatorilor de servicii de îngrijire a sănătății.^{29,30} Rezultatele eterogene ale programelor de responsabilitate reflectă probabil variabilitatea acestor programe în ceea ce privește ceea ce este măsurat, contextele de implementare și structurile de stimulente.

Preocupări cu privire la măsurile de calitate: consecințe neintenționate

Eforturile de măsurare și îmbunătățire a calității pot duce la consecințe nedorite. De exemplu, concentrarea asupra unui proces de îngrijire ar putea diminua atenția asupra altora; stimulentele pentru creșterea ratelor de tratament ar putea duce la supratratament în unele cazuri; sau amenințările cu sancțiuni pentru furnizori pentru rezultate negative ale procedurii sau metode inadecvate de ajustare a riscului ar putea duce la părtiniri împotriva efectuării respectivei proceduri la pacienții cu risc ridicat. Până în prezent, totuși, eforturile

de QI și de responsabilitate nu au fost, în general, evaluate cu rigoarea și în măsura altor intervenții medicale.³³ Responsabilitatea poate, de asemenea, să stimuleze „jucarea” sistemului de măsurare, ceea ce îi subminează credibilitatea în ceea ce privește QI semnificativ și crește importanța programelor riguroase de calitate/audit a datelor.

Îmbunătățirea calității îngrijirii

Principalul motiv pentru măsurarea calității îngrijirii ar trebui să fie acela de a informa o îmbunătățire semnificativă a furnizării asistenței medicale. După cum sa menționat, QI, denumită adesea și îmbunătățirea performanței, este setul de acțiuni întreprinse pentru a îmbunătăți unul sau mai multe dintre cele șase domenii ale calității OIM (a se vedea Tabelul 5-1) pentru a îmbunătăți rezultatele în materie de sănătate. Diverse studii au ajutat la delimitarea componentelor cheie ale eforturilor de QI de succes, dar o serie de activități familiare clinicienilor cardiovasculari s-au dovedit a fi în mare parte ineficiente.

Implementarea clinicienilor să „facă mai mult” sau „mai bine” în ceea ce privește respectarea ghidurilor sau documentarea îngrijirii este în general ineficientă. Poate în mod surprinzător, educația medicală continuă tradițională și prelegerile didactice, managementul utilizării și disponibilitatea ghidurilor de practică clinică sunt, de asemenea, ineficiente în realizarea QI.³⁴ Pe de altă parte, disponibilitatea măsurilor de calitate cu benchmarking (numite și „audit și feedback”) poate avea succes, în special atunci când este legată de îmbunătățirea sistemului de furnizare a asistenței medicale.

QI de succes implică identificarea performanței suboptime în unul sau mai multe aspecte ale calității îngrijirii și apoi potrivirea activităților QI pentru a îmbunătăți eficient performanța. Datele cu benchmarking sunt esențiale pentru alegerea țintelor semnificative pentru îmbunătățire (vezi Fig. 5-1). Odată alese obiectivele QI, un accent principal pentru activitățile QI ar trebui să fie schimbările sistemului pentru a sprijini furnizarea de îngrijiri de calitate superioară. Exemple sunt utilizarea EHR pentru introducerea computerizată a comenzilor pentru a evita erorile de prescripție și pentru a oferi alerte automate de interacțiune medicament-medicament, dezvoltarea și aderarea la seturi de comenzi standardizate și căi de îngrijire (de exemplu, pentru pacienții cu infarct miocardic acut), implementarea unei abordări de echipă de îngrijire multidisciplinară, eforturile de promovare a coordonării îngrijirii și implicarea efectivă a pacienților în luarea deciziilor.

FIGURA 5-1 Componentele cheie ale îmbunătățirii calității. (Din Rumsfeld JS, Dehmer GJ, Brindis RG: The National Cardiovascular Data Registry: Its role in benchmarking and improving quality. US Cardiol 6:11, 2009.)

QI are cel mai mare succes ca „sport de echipă”; ar trebui să se concentreze nu pe un clinician individual, ci pe o echipă multidisciplinară. Mai mult, QI ar trebui să răspundă la lacune specifice de performanță în timp, străduindu-se să îmbunătățească continuu sistemul de livrare. Eforturile QI ar trebui evaluate într-o manieră iterativă, pentru a evalua progresul în îmbunătățirea performanței și pentru a monitoriza consecințele nedorite.

Măsurarea impactului QI, care poate fi considerată parte a „cercetării privind furnizarea de îngrijiri medicale”, ar trebui să fie din ce în ce mai importantă în viitor.³⁵

Liderii clinici - cei care sunt implicați și implicați în măsurarea și îmbunătățirea calității - sunt esențiali pentru eforturile de succes în domeniul calității. Din ce în ce mai mult, clinicienii cardiovasculari au la dispoziție formarea în măsurarea calității și QI. Multe spitale și sisteme de sănătate formează personalul clinic în calitate. Organizații precum ACC includ măsurarea calității și îmbunătățirea performanței în programele educaționale; aceste programe vor sprijini din ce în ce mai mult cerințele de îmbunătățire a performanței de menținere a certificării și licențierii.

Sprijinul administrativ este, de asemenea, crucial pentru QI de succes. Aceasta include nu numai sprijin financiar pentru măsurarea calității și eforturile de îmbunătățire, ci și obiective clare de conducere instituțională și angajament în ceea ce privește obținerea celei mai înalte calități a îngrijirii. Într-adevăr, printre cei mai consecvenți și puternici factori ai QI este cultura unei practici sau instituții. De exemplu, într-o evaluare a caracteristicilor spitalului asociate cu ratele mortalității la 30 de zile după infarct miocardic acut, acele spitale care au promovat „un mediu organizațional în care clinicienii sunt încurajați să rezolve problemele în mod creativ” au avut, pe lângă faptul că au atât campioni ai calității medicului, cât și a asistentelor, rate de mortalitate semnificativ mai scăzute.³⁶

QI poate fi realizat la nivel local (de exemplu, comunitate/practică/spital) sau la nivel regional, de sistem de sănătate, național sau internațional. Cu alte cuvinte, obiectivele și strategiile QI pentru îmbunătățirea performanței pot fi definite ca parte a inițiativelor de calitate locale sau de anvergură mai largă; cu toate acestea, principiile QI sunt aceleași pentru fiecare dintre acestea, iar activitățile QI în cele din urmă trebuie să fie executate la nivel local, urmând factorii cheie noți în Figura 5-1. Mai multe abordări binecunoscute ale QI sunt descrise pe scurt în restul acestei secțiuni, inclusiv Plan-Do-Study-Act (PDSA), Lean și Six Sigma.

Câteva abordări ale îmbunătățirii calității

QI fructuos necesită integrarea componentelor descrise anterior (vezi Fig. 5-1) într-un cadru specific de acțiune. Poate cel mai utilizat cadru pentru QI în îngrijirea sănătății este PDSA. Acest model, dezvoltat de Asociații în Îmbunătățirea Calității (www.apiweb.org) – a fost adoptat de Institutul pentru Îmbunătățirea Asistenței Medicale ca abordare a planificării QI a sănătății (www.ihl.org). PDSA este compusă din doi pași interdependenți: în primul rând, formularea unui plan prin stabilirea obiectivelor, stabilirea unor metrici ale succesului și identificarea schimbărilor de implementat; și în al doilea rând, testarea acestor modificări într-un ciclu PDSA iterativ (Fig. 5-2). Obiectivele ar trebui să fie măsurabile, delimitate în timp și realiste. Măsurile ar trebui să abordeze cel puțin unul dintre domeniile calității OIM (a se vedea Tabelul 5-1), dar ar trebui să includă și modalități de caracterizare a posibilelor consecințe negative ale efortului de îmbunătățire. Apoi, în evaluarea schimbărilor, fiecare pas al ciclului PDSA contribuie la înțelegerea impactului schimbării, atât pozitiv, cât și negativ, informând astfel ciclurile viitoare de îmbunătățire.

Abordarea Lean se bazează pe PDSA prin țintirea în mod specific a proceselor de îngrijire a sănătății risipitoare. Lean a fost dezvoltat inițial la Toyota pentru a îmbunătăți eficiența producției de automobile. Nu este surprinzător, odată cu creșterea rapidă a cheltuielilor medicale și înțelegerea faptului că mai multe cheltuieli nu se traduce neapărat la o calitate mai bună, utilizarea Lean în mediile de îngrijire a sănătății s-a extins rapid. În esență, abordarea Lean QI include un accent pe nevoile pacienților, o evaluare explicită a proceselor complexe de furnizare a îngrijirii într-un cadru dat și identificarea și îmbunătățirea acelor componente ale procesului care nu promovează unul sau mai multe dintre domeniile de calitate OIM (vezi Tabelul 5-1) pentru îmbunătățire. Procesul de cartografiere a îngrijirii (de exemplu, pașii specifici ai modului în care se acordă îngrijirea în camera de urgență, într-o secție sau în birou), împuternicirea tuturor membrilor echipei de asistență medicală pentru a ajuta la identificarea țăintelor și îmbunătățirea livrării într-o manieră iterativă sunt semnele distinctive ale Lean.

O altă abordare QI bine-cunoscută care se bazează pe PDSA este Six Sigma, care se concentrează pe reducerea variațiilor inutile în furnizarea de îngrijiri. Termenul Six Sigma provine din controlul statistic al procesului, care urmărește să execute procese de îngrijire cu rate de eroare care sunt cu șase abateri standard sub medie. Din păcate, erorile medicale apar în general în rate mult mai mari.³⁸ Prin urmare, Six Sigma pune accent pe reducerea erorilor în procesele de îngrijire, cum ar fi prescripțiile de medicamente sau procedurile medicale (adică, reducerea la minimum a complicațiilor procedurale inutile) prin cinci pași, care constituie o modificare a PDSA - și anume, Definirea, Măsurarea, Analiza, Sublinierea, monitorizarea ultimului pas și ³⁹ subliniind. a proceselor de îngrijire odată ce ratele de eroare/variația au fost reduse, astfel încât QI suplimentar poate fi aplicat dacă ratele de variație/erori cresc. Lean și Six Sigma pot fi combinate (Lean Six Sigma) pentru QI, care folosește o abordare PDSA pentru a viza reduceri ale proceselor risipitoare de îngrijire și minimizarea ratelor de variație/erori în furnizarea de îngrijiri.

CONCLUZII

Calitatea îngrijirii - măsura în care furnizarea de îngrijiri medicale optimizează rezultatele pacientului - devine o competență de bază pentru clinicienii cardiovasculari. Este practica medicinei bazate pe dovezi, precum și responsabilitatea îngrijirii, ambele contribuind la definirea profesionalismului. Îmbunătățirea calității sau a performanței este din ce în ce mai centrală pentru formarea clinică și educația medicală pe tot parcursul vieții pentru clinicienii cardiovasculari, inclusiv menținerea certificării și a licenței.

Măsurarea și îmbunătățirea calității sunt acum o parte esențială a practicii cardiovasculare, precum și pentru sistemul de sănătate mai larg. Măsurile de calitate - fie ele structurale, de proces, de rezultat, de valoare sau compozite - depind de amploarea dovezilor științifice subiacente, de validitatea surselor de date și de specificațiile clare. Ele pot fi utilizate pentru QI, precum și în programe de responsabilitate, cum ar fi raportarea publică și „plătiți pentru performanță”. QI-ul semnificativ derivă

de la utilizarea datelor cu evaluarea comparativă pentru a identifica ținte de îmbunătățire, efectuarea de modificări de sistem pentru a sprijini furnizarea de îngrijiri de înaltă calitate și a avea o conducere clinică adecvată, precum și sprijin administrativ. Evaluarea robustă, iterativă a eforturilor QI este de o importanță critică, atât pentru a evalua impactul acestor eforturi asupra măsurilor de calitate preconizate, cât și pentru a monitoriza consecințele neintenționate.

În cele din urmă, clinicienii cardiovasculari ar trebui să fie pe deplin implicați în calitatea asistenței medicale, pentru a se asigura că măsurarea calității, QI și programele de responsabilitate sunt semnificative din punct de vedere clinic, nu doar o povară de reglementare. Numai în acest fel eforturile de calitate a îngrijirii vor promova cu adevărat asistența medicală care este mai eficientă, sigură, echitabilă, oportună, eficientă și centrată pe pacient și care se traduce în rezultate îmbunătățite pentru pacient.

Referințe

Definirea și relevanța calității îngrijirii

Trecerea prăpastiei calității: un nou sistem de sănătate pentru secolul 21. Washington, DC, National Academy Press, 2001.

Fuchs VR, Milstein A: Întrebarea de 640 de miliarde de dolari — de ce îngrijirea eficientă din punct de vedere al costurilor difuzează atât de încet? *N Engl J Med* 364:1985, 2011.

Song Y, Skinner J, Bynum J și colab.: Variații regionale în practicile de diagnostic. *N Engl J Med* 363:45, 2010.

Măsurarea calității asistenței medicale

Donabedian A: Evaluarea calității asistenței medicale. *Milbank Q* 44(Suppl):166, 1966.

Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, et al: Colegiul American de Cardiologie și metodologia Asociației Americane a Inimii pentru selecția și crearea de măsuri de performanță pentru cuantificarea calității îngrijirii cardiovasculare. *Circulație* 111:1703, 2005.

Krumholz HM, Brindis RG, Brush JE, et al: Standarde pentru modelele statistice utilizate pentru raportarea publică a rezultatelor sănătății: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii de la Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Writing Group: Cosponsorizat de Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire și Consiliul Stroke. Aprobă de Fundația Colegiului American de Cardiologie. *Circulație* 113:456, 2006.

Krumholz HM, Keenan PS, Brush JE Jr, et al: Standarde pentru măsurile utilizate pentru raportarea publică a eficienței în îngrijirea sănătății: o declarație științifică de la Consiliul interdisciplinar al Asociației Americane de Inimă privind calitatea îngrijirii și cercetarea rezultatelor și Fundația Colegiului American de Cardiologie. *Circulație* 118:1885, 2008.

Peterson ED, DeLong ER, Masoudi FA, et al: ACCF/AHA 2010 declarație de poziție privind măsurile compozite pentru evaluarea performanței în domeniul sănătății: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Comitetul de redactare pentru a dezvolta o declarație de poziție privind măsurile compozite). Tiraj 121:1780, 2010.

Halm EA, Lee C, Chassin MR: Este volumul legat de rezultatul în îngrijirea sănătății? O revizuire sistematică și o critică metodologică a literaturii. Ann Intern Med 137:511, 2002.

Shahian DM, Normand SL: Relația volum-rezultat: de la Luft la leapfrog. Ann Thorac Surg 75:1048, 2003.

Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA: Hospital Compare (<http://www.hospitalcompare.hss.gov>).

Bradley EH, Herrin J, Elbel B și colab.: Calitatea spitalului pentru infarctul miocardic acut: corelația între măsurile procesului și relația cu mortalitatea pe termen scurt. JAMA 296:72, 2006.

Lee TH: Elogi pentru o măsură a calității. N Engl J Med 357:1175, 2007.

Krumholz HM, Normand SL, Spertus JA, et al: Măsurarea performanței pentru tratarea atacurilor de cord și a insuficienței cardiace: cazul pentru măsurarea rezultatelor. Health Aff 26:75, 2007.

Porter ME: Ce este valoarea în sănătate? N Engl J Med 363:2477, 2010.

Hendel RC, Patel MR, Allen JM, et al: Utilizarea adecvată a tehnologiei cardiovasculare: Actualizare metodologică a criteriilor de utilizare adecvată ACCF 2013. J Am Coll Cardiol 61:1305, 2013.

Hernandez AF, Fonarow GC, Liang L, et al: Nevoia de măsuri multiple de calitate a spitalului: Rezultatele din registrul Get With the Guidelines insuficiență cardiacă al Asociației Americane de Inimă. Circulație 124:712, 2011.

Bonow RO, Douglas PS, Buxton AE, et al: Metodologia ACCF/AHA pentru dezvoltarea măsurilor de calitate pentru tehnologia cardiovasculară: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. Circulație 124:1483, 2011.

Surse de date

Birman-Deych E, Waterman AD, Yan Y și colab.: Precizia codurilor ICD-9-CM pentru identificarea factorilor de risc cardiovascular și de accident vascular cerebral. Med Care 43:480, 2005.

Krumholz HM, Wang Y, Mattera JA și colab.: Un model de revendicare administrativă potrivit pentru stabilirea performanței spitalului pe baza ratelor de mortalitate de 30 de zile în rândul pacienților cu infarct miocardic acut. *Circulation* 113:1683, 2006.

Hammill BG, Curtis LH, Fonarow GC și colab.: Valoarea incrementală a datelor clinice dincolo de datele de revendicare în prezicerea rezultatelor la 30 de zile după spitalizarea cu insuficiență cardiacă. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:60, 2011.

Bufalino VJ, Masoudi FA, Stranne SK, et al: Recomandările Asociației Americane a Inimii pentru extinderea aplicațiilor registrelor clinice existente și viitoare: O declarație de politică a Asociației Americane a Inimii. *Circulație* 123:2167, 2011.

Kern LM, Malhotra S, Barron Y și colab.: Precizia măsurilor de calitate clinică „utilizare semnificativă” raportate electronic: un studiu transversal. *Ann Intern Med* 158:77, 2013.

Utilizări ale măsurilor de calitate

Damberg CLS, Sorbero ME, Lovejoy SL și colab.: O evaluare a utilizării măsurilor de performanță în îngrijirea sănătății. Santa Monica, California, National Quality Forum, 2011.

Bonow RO, Masoudi FA, Rumsfeld JS, și colab.: Clasificarea ACC/AHA a parametrilor de îngrijire: măsuri de performanță și metrici de calitate: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 52:2113, 2008.

Messenger JC, Ho KK, Young CH, et al: The National Cardiovascular Data Registry (NCDR) data quality brief: The NCDR Data Quality Program in 2012. *J Am Coll Cardiol* 60:1484, 2012.

Ferris TG, Torchiana DF: Difuzarea publică a datelor privind rezultatele clinice — rapoarte de CABG online. *N Engl J Med* 363:1593, 2010.

Fung CH, Lim YW, Mattke S și colab.: Revizuire sistematică: dovezi că publicarea datelor privind performanța îngrijirii pacienților îmbunătățește calitatea îngrijirii. *Ann Intern Med* 148:111, 2008.

Ketelaar NA, Faber MJ, Flottorp S, et al: Publicarea datelor de performanță în schimbarea comportamentului consumatorilor, profesioniștilor sau organizațiilor din domeniul sănătății. *Cochrane Database Syst Rev* CD004538, 2011.

Sutton M, Nikolova S, Boaden R și colab: Reducerea mortalității cu plata spitalului pentru performanță în Anglia. *N Engl J Med* 367:1821, 2012.

Resnic FS, Welt FG: Riscurile pentru sănătatea publică ale evitării riscurilor asociate cu raportarea publică a rezultatelor ajustate la risc în intervenția coronariană. *J Am Coll Cardiol* 53:825, 2009.

Romano PS, Marcin JP, Dai JJ și colab.: Impactul raportării publice a datelor de performanță a chirurgiei de bypass a arterei coronare asupra cotei de piață, mortalității și selecției pacienților. *Med Care* 49:1118, 2011.

Auerbach AD, Landefeld CS, Shojania KG: Tensiunea dintre nevoia de a îmbunătăți îngrijirea și a ști cum să o facă. *N Engl J Med* 357:608, 2007.

Îmbunătățirea calității îngrijirii

Majumdar SR, Mcalister FA, Furberg CD: De la cunoștințe la practică în bolile cardiovasculare cronice: un drum lung și întortocheat. *J Am Coll Cardiol* 43:1738, 2004.

Pronovost PJ, Goeschel CA: E timpul să luăm în serios cercetarea în domeniul sănătății. *JAMA* 306:310, 2011.

Bradley EH, Curry LA, Spatz ES și colab.: Strategii spitalicești pentru reducerea ratelor de mortalitate standardizate în funcție de risc în infarctul miocardic acut. *Ann Intern Med* 156:618, 2012.

Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM, Billi JE: Îngrijirea sănătății slabe: ce pot învăța spitalele de la un producător auto de clasă mondială? *J Hosp Med* 1:191, 2006.

A greși este uman: construirea unui sistem de sănătate mai sigur. Washington, DC, National Academies Press, 2000.

Feng Q, Manuel CM: Sub cuțit: un sondaj național asupra programelor six sigma din organizațiile medicale din SUA. *Int J Health Care Qual Assur* 21:535, 2008.

Evaluarea critică a studiilor clinice

Elliott M. Antman

CONSTRUCȚIA CERCETĂRII

ÎNTREBARE, 49

PROIECTAREA TRIALULUI CLINIC, 49

Studii controlate, 49

Alte forme de studii controlate, 50

Studii de sevraj, 50

Design factorial, 50

Selectarea punctului final al studiului clinic, 51

PROBLEME CHEIE, 52

În timpul procesului, 52

În timpul fazei analitice a procesului, 53

În ciuda multor decenii de progrese în diagnostic și management, bolile cardiovasculare (BCV) rămân principala cauză de deces în Statele Unite și alte țări cu venituri mari, precum și în multe țări în curs de dezvoltare.¹ Gestionarea poverii bolilor cardiovasculare consumă 16% din totalul cheltuielilor naționale de îngrijire a sănătății în Statele Unite; intervențiile pentru tratarea BCV reprezintă, prin urmare, un obiectiv major al cercetării clinice contemporane. Recomandările terapeutice nu se mai bazează pe raționament fiziopatologic necantitativ, ci se bazează pe dovezi. Sunt necesare studii efectuate cu rigurozitate înainte de aprobarea de reglementare și acceptarea clinică a noilor tratamente (medicamente, dispozitive și produse biologice) și biomarkeri.² Astfel, proiectarea, desfășurarea, analiza, interpretarea și prezentarea studiilor clinice constituie o caracteristică centrală a vieții profesionale a specialistului cardiovascular contemporan. discutate în acest capitol.^{5,6}

CONSTRUIREA ÎNTREBĂRII DE CERCETARE

Înainte de a începe un studiu clinic, anchetatorii ar trebui să revizuiască criteriile FINER pentru o întrebare bună de cercetare (Tabelul 6-1) și fazele de evaluare a noilor terapii (Tabelul 6-2) și ar trebui să se familiarizeze cu procesele de proiectare și implementare a unui proiect de cercetare, buna practică clinică și să tragă concluzii din constatări (Fig. e6-1) (Fig. e6-1). tratamentul investigațional față de terapia de control, dar poate fi, de asemenea, conceput pentru a arăta similitudini terapeutice între tratamentele experimentale și cele de control (design de non-inferioritate) (Fig. 6-1; Tabelul 6-3).

Într-un studiu de non-inferioritate, investigatorii specifică un criteriu de non-inferioritate (M) și consideră că tratamentul investigațional este similar terapeutic cu terapia de control (standard) dacă, cu un grad ridicat de încredere, adevărata diferență în efectele tratamentului este mai mică decât M (vezi Fig. 6-1). diferență minim importantă) și autorități de reglementare (care pledează pentru asigurarea că tratamentul investigațional menține o fracțiune rezonabilă din eficacitatea tratamentului standard bazat pe studiile anterioare).^{11,12} Terapia investigațională poate satisface definiția non-inferiorității, dar

poate sau nu să arate superioritate față de terapia de control. tratamentul investigațional (vezi Fig. 6-1). Anchetatorii pot prevedea că un studiu este conceput pentru a testa atât non-inferioritatea, cât și superioritatea (vezi Tabelul 6-3). Pentru un studiu care este configurat ca un studiu de non-inferioritate, este acceptabil să se testeze superioritatea condiționată de a fi demonstrat neinferioritatea.¹⁴ Din cauza naturii subiective a alegerii lui M, inversul nu este adevărat – studiile configurate pentru superioritate nu pot testa ulterior pentru non-inferioritate decât dacă marja M a fost prespecificată.

Indiferent de designul studiului, este esențial ca investigatorii să furnizeze o declarație a ipotezei care este examinată, folosind un format care să permită evaluarea biostatistică a rezultatelor (vezi Fig. e6-1). În mod obișnuit, este specificată o ipoteză nulă (H_0) (de exemplu, nu există nicio diferență între tratamentele studiate) și studiul este conceput pentru a furniza dovezi care să conducă la respingerea H_0 în favoarea unei ipoteze alternative (H_A) (există o diferență între tratamente). Pentru a determina dacă H_0 poate fi respins, anchetatorii specifică erorile de tip I (α) și tip II (P), denumite rate fals pozitive și, respectiv, fals negative. Prin convenție, α este stabilit la 5%, indicând dorința de a accepta o probabilitate de 5% ca o diferență semnificativă să apară întâmplător atunci când nu există o diferență adevărată în eficacitate. Autoritățile de reglementare pot cere ocazional un nivel mai strict de α — de exemplu, atunci când este propus un singur studiu mare, mai degrabă decât două studii mai mici — pentru a obține aprobarea unui nou tratament. Valoarea lui P reprezintă probabilitatea ca o diferență specifică în eficacitatea tratamentului să poată fi ratată, astfel încât anchetatorii nu reușesc să respingă în mod incorect H_0 atunci când există o diferență reală în eficacitate. Puterea studiului este dată de cantitatea $(1 - P)$ și este selectată de investigatori — de obicei, între 80% și 90%.⁷ Utilizând cantitățile α , P și ratele estimate ale evenimentelor în grupul de control, dimensiunea eșantionului studiului poate fi calculată cu formule pentru compararea rezultatelor dihotomice sau pentru o comparație a ratei de dezvoltare a eșecului (de-a lungul perioadei de dezvoltare a evenimentului de urmărire). Tabelul 6-3 rezumă caracteristicile și conceptele majore pentru studiile de superioritate și non-inferioritate concepute pentru a schimba standardul de îngrijire pentru pacienții cu o afecțiune cardiovasculară.

PROIECTAREA TRIALULUI CLINIC

Încercări controlate

Studiul randomizat controlat (RCT) este considerat standardul de aur pentru evaluarea noilor tratamente (Fig. 6-2). Alocarea subiecților la tratamente de control și testare nu este determinată, ci se bazează pe o schemă imparțială (de obicei un algoritm computerizat). Randomizarea reduce probabilitatea de bias de selecție a pacienților în alocarea tratamentului, sporește probabilitatea ca orice diferențe de bază între grupuri să fie aleatoare, astfel încât grupuri comparabile de subiecți să poată fi comparate și validează utilizarea testelor statistice comune. Randomizarea poate fi fixată pe parcursul studiului sau poate fi adaptativă, pe baza distribuției alocărilor de tratament în studiu la un punct dat, a caracteristicilor inițiale sau a rezultatelor observate (vezi Fig. 6-2A).¹⁵ Schemele fixe de randomizare sunt mai frecvente și sunt specificate în continuare în funcție de raportul de

alocare (alocarea egală sau inegală la grupuri de studiu), stratificarea blocului (nivelul de randomizare la grupuri de studiu, blocarea mărimii pacienților). asigurați un număr echilibrat de atribuiri către grupurile de studiu, mai ales dacă stratificarea [de exemplu, pe baza caracteristicilor de înscriere] este utilizată în studiu). Pe parcursul unui studiu, investigatorii pot considera că este necesar să modifice unul sau mai multe tratamente ca răspuns la evoluția datelor (interne sau externe ale studiului) sau la o recomandare din partea consiliului de monitorizare a siguranței datelor (DSMB) al studiului, adică să implementeze un design adaptiv (vezi Fig. 6-2B).

Conținut suplimentar este disponibil online la ExpertConsult.

DESIGNELOR DE SUPERIORITATE ȘI NEINFERIORITATE

FIGURA e6-1 Proiectarea statistică a studiilor de superioritate și non-inferioritate. Atât în studiile de superioritate, cât și în cele de non-inferioritate, anchetatorii propun o ipoteză nulă (H_0) cu scopul studiului fiind de a respinge H_0 în favoarea ipotezei alternative (H_a). Pentru a determina dacă ipoteza nulă poate fi respinsă, înainte de inițierea procesului, sunt specificate erorile de tip I (α) și tip II (β) (neprezentate). În studiile de superioritate, α este de obicei cu două părți, în timp ce este unilateral în studiile de non-inferioritate. Cantitatea ($1 - \beta$) este denumită puterea încercării. M = marja pentru non-inferioritate. P_{std} = proporția subiecților care se confruntă cu evenimentul de interes în grupul de tratament standard.

dezvoltare. Autoritățile de reglementare sunt preocupate de protecția integrității studiului și a nivelului alfa în funcție de studiu atunci când modelele adaptive sunt utilizate în studiile pe calea de înregistrare.¹⁵ Situația cea mai dorită este ca grupul de control să fie studiat concomitent și să cuprindă subiecți distincti de cei din grupul de tratament. Alte formate de studii care au fost utilizate în investigațiile cardiovasculare includ controale concomitente și istorice nerandomizate (Fig. 6-3A, B), modele încrucișate (vezi Fig. 6-3C), studii de retragere (vezi Fig. 6-3D) și alocări de grup sau grup (grupuri de subiecți sau locuri de investigare sunt atribuite ca bloc pentru testare sau control). În funcție de circumstanțele clinice, agentul de control poate fi un placebo sau un medicament sau o altă intervenție utilizată în tratamentul activ (standard de îngrijire).

TABELUL 6-2 Fazele evaluărilor noilor terapii

Modificat din Meinert C: Studii clinice. Proiectare, conducere și analiză. New York, Oxford University Press, 1986; și Stanley K: Design of randomized controlled

încercări. Circulație 115:1164, 2007

DIFERENȚA RELATIVĂ ÎN EVENIMENTE MEDICAMENTE DE TEST VS MEDICAMENTE STANDARD

Testează druq _ mai bine '*'|-

RR = 0,6

[0

Superioritate

Non-inferioritate

Probă sub putere

Alte forme de studii controlate

Studiile în care investigatorul selectează subiecții care urmează să fie alocați grupurilor de control și de tratament sunt studii de control concurente, nerandomizate (vezi Fig. 6-3A). În acest tip de proiectare a studiului, clinicienii nu lasă la voia întâmplării alocarea tratamentului pentru fiecare pacient, iar pacienții nu sunt obligați să accepte conceptul de randomizare. Este, totuși, dificil pentru investigatori să potrivească subiecții din grupul de testare și grupul de control pentru toate caracteristicile de bază relevante, introducând posibilitatea unei părtiniri de selecție, care ar putea influența concluziile studiului. Studiile clinice care utilizează controale istorice compară o intervenție de testare cu datele obținute mai devreme într-un grup de control neconcurent, nerandomizat (vezi Fig. 6-3B). Sursele potențiale pentru controale istorice includ studiile publicate anterior în medicina cardiovasculară și bazele de date electronice ale populațiilor clinice sau registrelor. Utilizarea controalelor istorice permite investigatorilor să ofere tratamentul (tratamentele) investigat(e) tuturor subiecților înscriși în studiu. Dezavantajele majore sunt potențialul de părtinire în selecția populației de control și eșecul controalelor istorice de a reflecta cu acuratețe imaginea contemporană a bolii studiate.

Designul încrucișat este un caz special al RCT, prin aceea că fiecare subiect servește drept control propriu (vezi Fig. 6-3C). Atracția acestui design este că același subiect este utilizat atât pentru grupurile de testare, cât și pentru grupurile de control, diminuând astfel influența variabilității interindividuale și permițând o dimensiune mai mică a eșantionului.

Cu toate acestea, limitări importante ale unui design încrucișat sunt ipotezele că efectele tratamentului atribuit în timpul primei perioade nu au niciun efect rezidual asupra tratamentului atribuit în timpul celei de-a doua perioade și că starea pacientului nu se modifică în timpul perioadelor comparate.

Într-un design cu dimensiunea eșantionului fix, autorii studiului specifică dimensiunea necesară a eșantionului înainte de recrutarea pacientului, în timp ce într-un design secvențial deschis sau închis, subiecții sunt înscriși numai dacă diferența de control al testului în evoluție față de subiecții anteriori rămâne în limitele prestabilite.^{15,16} oferă puterea intenționată pentru a evalua ipotezele nule și alternative. Când atât pacientul, cât și investigatorul sunt conștienți de atribuirea tratamentului, se spune că studiul este neorb. Studiile single-orb maschează tratamentul de la pacient, dar permit să fie cunoscut de către investigator, studiile dublu-orb maschează atribuirea tratamentului atât de la pacient, cât și de la investigator, iar studiile triple-orb maschează, de asemenea, atribuirea efectivă a tratamentului de la DSMB și oferă date numai sub forma categoriilor de grup A și grup B.

Studii de sevraj

Un studiu de sevraj evaluează răspunsul pacientului la întreruperea tratamentului sau reducerea intensității tratamentului pentru o afecțiune cardiovasculară (vezi Fig. 6-3D). Deoarece pacienții care au avut anterior efecte secundare incapacitante ar fi fost excluși de la intervenția de testare, aceștia nu sunt disponibili pentru retragere. Această părtinire față de selecția pacienților care tolerează o intervenție de testare poate supraestima beneficiul și subestima toxicitatea asociată tratamentului. În plus, modificările în istoria naturală a bolii la un anumit pacient pot influența răspunsul la întreruperea terapiei.

Design factorial

Într-un proiect factorial, mai multe tratamente pot fi comparate cu controlul în cadrul unui singur studiu prin randomizări independente (Fig. 6-4). Deoarece pacienții cu BCV primesc de obicei mai multe terapii, designul factorial reflectă mai mult practica clinică reală decât studiile în care doar o singură intervenție este randomizată. Comparațiile multiple pot fi efectuate eficient într-un singur studiu de proiect factorial mare, care este mai mic decât suma a două studii clinice independente. Fiecare intervenție trebuie evaluată individual față de control și ar trebui evaluată posibilitatea de interacțiune între factori, deoarece validitatea comparațiilor în cadrul fiecărui factor depinde de absența interacțiunii. Proiectele factoriale pot să nu fie adecvate dacă există un motiv a priori pentru a anticipa interacțiunile (de exemplu, care rezultă din mecanismele de acțiune înrudite) (vezi Fig. 6-4).

Selectarea punctului final al studiului clinic

Evaluarea noilor tratamente în fața costurilor în creștere și a ratelor reduse de mortalitate pentru bolile cardiovasculare a dus la două abordări majore pentru selectarea obiectivelor. Primul este de a utiliza un punct final compus cu o grupare logică percepută de evenimente, în care fiecare dintre elementele punctelor finale se crede că este afectat de tratamentele studiate. Pe parcursul unui studiu, dar înainte de deblocare, investigatorii pot evalua rata de

evenimente agregată (toate grupurile de tratament combinate) pentru obiectivul principal pentru a stabili dacă estimările inițiale ale ratei evenimentelor în brațul de control și efectul anticipat al tratamentului al intervenției au fost rezonabile. investigatorii pot răspunde modificând dimensiunea eșantionului sau extinzând definiția obiectivului primar (vezi Fig. 6-2B).

Unii anchetatori folosesc un termen precum MACE (evenimente cardiace adverse majore) pentru a se referi la obiectivul compozit pe care l-au selectat, dar cititorii trebuie să evalueze riguros secțiunile metodelor din rapoartele din studiile clinice, deoarece astfel de fraze pot fi folosite diferit de la un grup de studii la altul. Această situație se poate îmbunătăți în viitor, ca urmare a unei mișcări către standardizarea definițiilor obiectivelor din ECR.¹⁷ Interpretarea efectelor compozite este o provocare atunci când diferitele elemente componente prezintă răspunsuri cantitative sau calitative diferite la un nou tratament. De exemplu, noul tratament poate reduce un element nefatal, cum ar fi spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, dar poate crește mortalitatea totală. Eforturile de abordare a complexității efectelor compozite includ evaluarea numărului total de obiective (primul element, precum și componentele nefatale recurente), precum și noi scheme de ponderare folosind perechi de pacienți potriviți din grupurile de tratament și de control pentru a calcula un „raport de câștig.”^{18,19}.

Echilibrul dintre beneficii și riscuri asociate cu un nou tratament poate fi descris folosind termeni precum beneficiu clinic net, rezultat clinic net sau NACE (evenimente cardiace adverse nete). Astfel de termeni de obicei

ÎNCERCARE DE CONTROL CONCURRENT NEALEATORIZAT

COMPARAȚIE CU CONTROLUL ISTORIC

ITȚI

D

CE

Si

Z>

o

171

_i

E z

<Q z Z>

Criteriile de înscriere

I Investigatorul atribuie

■ subiecții la tratament

A *Poate fi placebo sau Rx activ

B *Poate fi placebo sau Rx activ

PROCES DE RETRAGERE

FIGURA 6-3 Alte forme de studii controlate. A, Caracteristici ale studiului control concomitent nonrandomizat. B, Caracteristicile de proiectare ale unui studiu folosind un grup de control istoric. C, Caracteristicile de proiectare ale unui proces crossover. (Pentru un exemplu de acest tip de studiu pentru a evalua o intervenție pentru angina pectorală, consultați Cole PL, Beamer AD, McGowan N și colab.: Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina. A double-blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent. Circulation 81:1260 of a.) D1990, Drawal Design features. (Pentru un exemplu de utilizare a acestui tip de studiu pentru a evalua utilizarea digoxinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, consultați Packer M, Gheorghiade M, Young JB și colab.: Retragerea digoxinei de la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Studiu RADIANCE. N Engl J Med., 31993:1)

combină elemente de eficacitate și siguranță (de exemplu, deces cardiovascular, infarct miocardic nefatal [IM], accident vascular cerebral nefatal, sângerare majoră nefatală) și oferă clinicienilor o declarație rezumată despre ce să se aștepte de la un nou tratament. Deși acest lucru este atrăgător, persistă controverse din cauza lipsei de acord cu privire la schemele de ponderare pentru a interpreta obiectivele compozite, mai ales atunci când elementele de siguranță non-fatale (de exemplu, sângerare) sunt combinate cu elemente de eficacitate (de exemplu, prevenirea IM).

O altă abordare este folosirea unui obiectiv surogat ca substitut pentru măsurarea rezultatelor clinice mai tradiționale.²⁰ Obiectivele surogat sunt atractive pentru investigatori, deoarece sunt adesea măsurate pe o scară de interval (continuă) și pot duce la studii cu o dimensiune mai mică a eșantionului. Cu toate acestea, domeniul cardiologiei este plin de exemple de studii configurate în jurul obiectivelor surogat care nu numai că nu au reușit să demonstreze beneficii, ci au descoperit de fapt un prejudiciu (de exemplu, mortalitate crescută) asociat cu un nou tratament. Obiectivele surogat sunt utile dacă se află în calea cauzală a unei boli și dacă intervențiile care le afectează sunt asociate în mod fiabil cu modificări ale rezultatelor clinice. Figura e6-2 ilustrează o serie de setări în care obiectivele surogat nu au reușit să servească drept înlocuitori utili pentru măsurarea evenimentelor clinice „grele” în studiile cardiovasculare.

PROBLEME CHEIE

Pe parcursul procesului

Încercările contemporane necesită supravegherea mai multor probleme în mod regulat (Fig. e6-3). Determinarea dacă un eveniment (eficacitate, siguranță) a avut loc este responsabilitatea unui comitet de evenimente clinice (CEC). Membrii unui CEC sunt de obicei experți în domeniu, rămân nevăzători în ceea ce privește atribuirea tratamentului și adjudecă evenimentele în conformitate cu o carte stabilită înainte de inițierea înscrierii.¹⁷ Deoarece investigatorii nu ar fi posibil să mențină echilibrul pe măsură ce evenimentele dintr-un studiu încep să se acumuleze, DSMB evaluează datele la intervale prestabilite pentru a stabili dacă acumularea de dovezi sugerează un avantaj puternic al tratamentului (fig.

Un aspect critic al unui studiu care influențează analiza și interpretarea constatărilor este lipsa datelor. Subiecții care sunt inițial de acord să participe la un RCT pot refuza să continue să ia un medicament de studiu în orb la un moment dat în timpul studiului. În loc să înceteze urmărirea la astfel de subiecți (adică, cenzurarea datelor), cercetătorii ar trebui să se străduiască să obțină date de urmărire, solicitând subiecților care încetează să ia un medicament de studiu să permită investigatorilor să obțină urmărire asupra

CAST

Încercările cu Flosequinan

VIGOARE

ACORD

SPORI

MĂRI

FIGURA e6-2 Obiectivele surogat. Selectarea unui obiectiv surogat într-un studiu clinic oferă informații fiabile pentru clinicieni dacă obiectivul surogat se află în calea cauzală a bolii în ceea ce privește rezultatele clinice și intervenția acționează asupra obiectivului surogat astfel încât să afecteze cu adevărat rezultatul clinic. Câteva exemple de studii în medicina cardiovasculară pentru care această paradigmă a eșuat sunt CAST (Cardiac Arrhythmia Suppressor Trial); studii de flosequinan; VIGOR (Vioxx GI Outcomes Research); ACCORD (Acțiune pentru Controlul Riscului Cardiovascular în Diabet); ENHANCE (Ezetimibe și Simvastatin în hipercolesterolemia îmbunătățește regresia aterosclerozei); și SEAS (Simvastatin și

Ezetimibe în Stenoza Aortică). (Modificat din Fleming TR, DeMets DL: Puncte finale surogat în studiile clinice: Suntem induși în eroare? Ann Intern Med 125:605, 1996.)

FIGURA e6-4 Detectarea efectelor tratamentului în studiile clinice. Sunt prezentați factorii legați de designul studiului (sus) și de pacientul și medicamentul investigat (jos). Interacțiunea acestor factori influențează capacitatea de a detecta un efect de tratament într-un studiu clinic. (Reprodus cu permisiunea Antman EM, DeMets D, Loscalzo J: Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. Circulation 112:759, 2005.)

Faza analitica:

ITT, mITT, per protocol, cohorte de siguranță

Subgrupuri

Substudii

FIGURA e6-3 Conduita în timpul recrutării și urmăririi subiecților din studiu și în timpul fazei analitice. Formularul de raportare a cazului (CRF) este un barometru important al calității datelor colectate la locurile de investigare. Trebuie să existe proceduri de supraveghere pentru revizuirea centrală a datelor transmise pentru a capta elementele cheie, cum ar fi orice încălcări ale criteriilor de înscriere, erori de verificare a intervalului (de exemplu, numărul de cifre sau unități pentru vârstă, greutate, biomarkeri etc.), caracterul adecvat al informațiilor transmise pentru evenimentele suspectate ale efectului și transmiterea în timp util a evenimentelor adverse de raportare (responsabilitate de reglementare). Multe dintre aceste sarcini sunt facilitate de utilizarea unui CRF electronic (eCRF) care poate fi finalizat folosind o interfață bazată pe Internet. Complexitatea monitorizării sarcinilor poate fi gestionată de o organizație de cercetare contractuală (CRO) care are un personal mare capabil să viziteze locurile de înscriere. Verificările suplimentare ale calității care sunt efectuate de obicei de un CRO includ verificarea documentului sursă (inspecția dosarului medical primar) pentru evenimentele suspectate ale efectului final și eșantionarea aleatorie a subiecților care nu au experimentat niciun eveniment. Reținerea subiecților în studiu și minimizarea pierderilor de urmărire (LTFU) sunt, de asemenea, măsuri cheie de calitate. CEC = comitet de evenimente clinice; DSMB = placa de monitorizare a siguranței datelor; ITT = intenția de a trata; mITT = intenție de tratare modificată.

fie prin vizite la birou, contact telefonic sau revizuirea dosarelor lor medicale.^{22,23} Trebuie depuse toate eforturile pentru a urmări pacienții care se mișcă în timpul studiului pentru a evita „pierderea în urmărire.”²³

Limitele de oprire pentru a ghida DSMB sunt de obicei convenite înainte de inițierea înscrierii. Astfel de limite de oprire trebuie să țină cont de incertitudinea dovezilor la analizele interimare iterative asupra datelor și a jocului de întâmplare, ceea ce poate produce o situație în care un tratament pare a fi favorabil. În timpul acestor analize intermediare ale datelor, membrii DSMB inspectează diferențele dintre grupurile de tratament exprimate ca o statistică normală standardizată (Z). De obicei, graficele Z/ prezintă dovezi de superioritate a tratamentului de testare în direcția ascendentă (pozitivă) și de inferioritate a tratamentului de testare în direcția descendentă.²¹

Limitele de oprire pot fi simetrice (Fig. 6-5) sau asimetrice. Anchetatorii și membrii DSMB pot conveni să utilizeze o schemă de limită de oprire asimetrică care necesită dovezi mai puțin convingătoare pentru a depăși limita inferioară a inferiorității unui nou tratament atunci când un tratament standard acceptabil este disponibil clinic și noul tratament este asociat cu probleme de siguranță (de exemplu, hemoragie intracraniană în timpul evaluării unui nou fibrinolitic). DSMB poate fi, de asemenea, apelat pentru a determina dacă un anumit grup de doză

Evaluarea medicamentului A singur și în combinație cu medicamentul B:

Active A/Placebo B vs Placebo A/Placebo B = Diferența₁ = D₁

Activ A/Activ B vs Placebo A/Activ B = Diferență₂ = D₂

Efectul de tratament al medicamentului A în absența medicamentului B = D₁

Efectul de tratament al medicamentului A în prezența medicamentului B = D₂

Rezumat mare al efectului tratamentului medicamentului A = D₁ + D₂

Efectul medicamentului B asupra efectului tratamentului al medicamentului A = D₂ - D₁

FIGURA 6-4 Proiectarea factorială a studiului clinic. În acest exemplu, 10.000 de pacienți sunt randomizați să primească sau să nu primească două intervenții (medicamentul A și medicamentul B). Fiecare pacient se va încadra în una dintre următoarele patru categorii: Activ A/Activ B, Placebo A/Activ B, Activ A/Placebo B, Placebo A/Placebo B. Definiții/ecuații de jos: Diferențele dintre ratele evenimentelor pentru comparații permit o evaluare a efectului tratamentului medicamentului A în prezența și absența medicamentului B. Vezi textul pentru discuții suplimentare. (Din Antman E: Terapia medicală pentru sindroame coronariene acute: o privire de ansamblu. În Califf R, Braunwald E [eds]: Acute Myocardial Infarction and Other Acute Ischemic Syndromes. Philadelphia, Current Medicine, 1996, pp. 10.1-10.25.) ar trebui să fie întreruptă. inutil (de exemplu, că, condiționat de datele acumulate la aspectul - /th, există doar o șansă de 10% ca H₀ să fie respins la sfârșitul procesului).

În timpul fazei analitice a procesului

Înainte de a dezvălui rezultatele studiului (adică, dezvăluirea rezultatelor pacientului pe grupe de tratament pentru investigatori), investigatorii ar fi trebuit să finalizeze un plan de analiză statistică (SAP). Caracteristicile cheie ale SAP includ o definiție a cohortelor de subiecți ai studiului care urmează să fie analizați (Tabelul 6-4), testul (testele) statistic(e) care urmează să fie utilizat(e) pentru a analiza obiectivul principal (de exemplu, pentru compararea proporțiilor sau timpul până la eveniment), convențiile pentru gestionarea datelor lipsă, 22, 24 ferestre de timp pentru analiza datelor (de exemplu, randomizarea datei de încheiere a studiului) și

NUMĂR DE GRUPURI SECVENTIALE

CU DATE OBSERVATE (i)

FIGURA 6-5 Limite de oprire secvențială utilizate în monitorizarea unui studiu clinic. Sunt prezentate trei limite de oprire secvențiale pentru statistica normală standardizată (Zi) pentru până la cinci grupuri secvențiale (de pacienți înrolați în studiu prin analiza -i-a), cu un nivel final de semnificație bilaterală de 0,05. (Din Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL: Fundamentals of Clinical Trials. Ed. a 4-a. New York, Springer Verlag, 1998.)

TABELUL 6-4 Exemple de definiții ale cohortelor analitice într-un studiu clinic

(Fig. 6-6). În loc să se bazeze pe o valoare P pentru un răspuns de subgrup, anchetatorii și cititorii ar trebui să se concentreze pe o afișare grafică a datelor subgrupului care ilustrează estimările punctuale și intervalele de încredere pentru efectul tratamentului. O astfel de abordare oferă un rezumat al gamei de efecte plauzibile ale tratamentului observate într-un studiu.

MĂSURI ȘI DETECȚIE

DE EFECTUL TRATAMENTULUI

Evenimentele dintr-un studiu clinic pot fi măsurate pe o scară nominală (dihotomică), categorică sau pe intervale (continuă).²⁶ Rapoartele din studiile clinice ar trebui să utilizeze statistici descriptive, afișări grafice și estimări ale preciziei observațiilor adecvate pentru scara de măsurare utilizată în studiu. În viață) în perioada de urmărire a studiului. Când rezultatul este un răspuns cardiovascular nedorit și datele sunt aranjate ca grup investigational în comparație cu grupul de control, un risc relativ (RR) sau un raport de șanse (OR) mai mic de 1 indică beneficiul tratamentului experimental (vezi Fig. 6-1).

Interpretarea efectului tratamentului ar trebui să țină cont de riscul absolut al rezultatelor. Absolutul

subgrupuri de interes (vezi Fig. e6-3). În funcție de definițiile exacte utilizate pentru cohortele analitice (vezi Tabelul 6-4), numitorii pot varia; acest lucru poate duce la variații ușoare ale estimărilor ratelor evenimentelor și ale efectelor tratamentului. În mod ideal, principalele rezultate ale studiului vor fi similare în ceea ce privește intenția de tratament și cohortele de protocol. Dacă nu sunt, ar trebui să se caute o explicație din analizele suplimentare ale datelor.

Datele lipsă reprezintă o provocare serioasă pentru analiza rezultatelor studiului. În funcție de mecanismul care duce la datele lipsă, informațiile sunt considerate în una din trei categorii: (1) lipsă complet la întâmplare, unde „lipsurile” nu au legătură cu studiul (de exemplu, formularele de raportare a cazului de inundație distrug); (2) lipsă la întâmplare, unde caracteristicile subiectului pot explica diferențele în distribuția datelor lipsă (de exemplu, subiecții vârstnici au mai multe vizite lipsă decât subiecții mai tineri); și (3) lipsă nu la întâmplare, unde „lipsing” depinde de valoarea observației lipsă. Ultima categorie este deosebit de problematică deoarece este probabil să fie informativă și neignorabilă – de exemplu, subiecții alocați intervenției testului sunt mai susceptibili de a avea efecte secundare și de a renunța la studiu.²² Biostatisticienii sfătuiesc să nu utilizeze metode simple de ajustare pentru tratarea datelor lipsă (de exemplu, analizarea numai a subiecților care finalizează studiul sau o singură imputare, cum ar fi transmiterea ultimei observații). Ei recomandă, în schimb, utilizarea modelelor statistice bazate pe date și efectuarea de analize de sensibilitate pentru a examina robustețea rezultatelor studiului.²²

Nu toți pacienții vor răspunde la un anumit tratament într-un studiu clinic în aceeași măsură. Rolul farmacogenomicii în determinarea răspunsului la agenții terapeutici este discutat în Capitolul 9. Deoarece nu toți pacienții vor răspunde la un anumit tratament, este de interes clinic să inspectăm datele stratificate pe subgrupuri de interes.²⁵ Deși o astfel de abordare poate părea inițial atrăgătoare, o serie de considerații limitează capacitatea investigatorului de a trage concluzii din analiza subgrupurilor. De obicei, subgrupurile implică analize univariate ale datelor (de exemplu, bărbați versus femei), dar tabloul clinic este mai complex, astfel încât un pacient individual va aparține mai multor subgrupuri. Răspunsurile în subgrupuri ar trebui evaluate printr-un test de interacțiune, care determină dacă eficacitatea relativă a tratamentelor diferă între subgrupurile examinate. Se spune că o interacțiune cantitativă este prezentă atunci când efectul tratamentului variază în magnitudine, dar nu în direcție între subgrupe.²⁵ Se spune că este prezentă o interacțiune calitativă atunci când direcția efectului tratamentului variază între subgrupuri.²⁵ Rețineți că o interacțiune calitativă trebuie să fie și o interacțiune cantitativă. De importanță, multiplicitatea analizelor de subgrup umflă diferența de risc fals-pozitiv (ARD) este diferența de evenimente din grupul de tratament și grupul de control și este deosebit de utilă atunci când este exprimată ca număr de pacienți care trebuie tratați ($N = 1/ARD$), sau numărul necesar de tratat (NNT), pentru a observa efectul benefic la un pacient. În mod similar, creșterea riscului absolut (IRA) în evenimentele adverse cu tratamentul

investigațional poate fi convertită în numărul necesar pentru a dăuna (NNH). Comparând NNT și NNH pentru un anumit tratament, clinicienii pot evalua echilibrul risc-beneficiu și, de asemenea, pot compara efectele tratamentului noii terapii față de alte tratamente utilizate în practica cardiovasculară contemporană. O altă măsură utilă este exprimarea rezultatului pentru fiecare 1000 de pacienți tratați.

NNT (sau NNH) ar trebui interpretat în contextul intervalului de timp al procesului. De exemplu, la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) supuși intervenției coronariene percutanate (ICP), utilizarea prasugrelului în loc de clopidogrel pe o perioadă de 14,5 luni este asociată cu un NNT de 46 (pentru a preveni un eveniment de deces CV, IM sau accident vascular cerebral) și NNH de 167 (pentru a provoca un exces de sângerare majoră de 5527). (față de placebo) la persoanele aparent sănătoase cu un colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă mai mică de 130 mg/dL, dar un nivel crescut de proteină C reactivă este asociat cu o valoare a NNT pe 5 ani de 20 (pentru a preveni un eveniment de IM, accident vascular cerebral, revascularizare sau deces) (vezi capitolul 42). pericol (de exemplu, chirurgie cardiacă versus PCI), dar să fie mai eficace în timp²⁹; echilibrul NNT și NNH poate varia de asemenea în funcție de riscul inițial la momentul randomizării.³⁰

Interacțiunea variabilelor stabilite de investigatori în timpul proiectării unui studiu clinic, caracteristicile pacienților studiați și caracteristicile tratamentului investigat influențează diferența relativă a evenimentelor din grupurile de tratament (vezi Fig. e6-4). Interfața pacientului și tratamentul se pot schimba pe parcursul expunerii la tratament (de exemplu, risc mai mic de evenimente în timp, pe măsură ce pacientul trece de la faza acută la cea cronică a unei boli), iar terapia de fond se poate modifica, de asemenea, pe parcursul studiului (de exemplu, cu tratamente adăugate sau eliminate sau cu doze modificate). Deși aceste considerații pot influența probabilitatea unui studiu „pozitiv”, ele au, de asemenea, un impact asupra capacității de a detecta un semnal de vătămare (Fig. e6-5).

PERSPECTIVE DE VIITOR

Trialiștii, evaluatorii colegilor și editorii de reviste au acum liste de verificare și șabloane care codifică raportarea studiilor clinice (Tabelul e6-1).

100

80

60

40

20

0

0

FIGURA e6-5 Numărul necesar pentru a vătăma. Relația dintre rata evenimentelor din grupul de control și riscul relativ de evenimente cardiovasculare cu tratamentul investigat determină numărul de pacienți care trebuie tratați cu medicament pentru a observa un eveniment cardiovascular (număr necesar pentru a dăuna). Suprafața generată poate fi utilizată pentru a înțelege ușurința sau dificultatea relativă de a detecta un semnal de vătămare cu un anumit tratament (de exemplu, inhibarea ciclooxigenazei). (Reprodus cu permisiunea Antman EM, DeMets D, Loscalzo J: Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 112:759, 2005.)

TABEL e6-1 Lista de verificare a informațiilor pentru includerea în rapoartele de studii clinice

Introducere

Declarație clară a ipotezei a priori și a obiectivelor specifice de cercetare

Metode

Studiază așa cum a fost proiectat; include:

Populația de studiu planificată, inclusiv controale

Criterii de includere și excludere

Analize de subgrup planificate

Factori de prognostic care pot afecta rezultatele studiului

Măsuri de rezultat și diferențe minime care trebuie considerate importante din punct de vedere clinic

Intervenții de tratament planificate

Metoda de atribuire a subiecților la tratamente (de exemplu, metoda de randomizare, procedura de orbire prin stratificare sau de mascare, criterii de potrivire)

Mărimea eșantionului planificat, calcule de putere

Utilizarea panoului de securitate și monitorizare a datelor și reguli pentru oprirea studiului

Metode de analiză statistică suficient de detaliată pentru a permite replicarea

Rezultate

Studiul efectuat; include:

Datele inclusive de acumulare a populației studiate

Dimensiunea eșantionului a fost atinsă

Raport privind amplasarea urmăririi

Câți subiecți au fost excluși sau retrași și motivele

Caracteristicile demografice și clinice ale populației studiate, inclusiv martorii

Modul în care studiul efectuat a deviat de la studiul planificat și motivele (de exemplu, conformitatea)

Constatările studiului; include:

Cohortele analizate (de exemplu, intenția de a trata)

Estimări ale efectelor tratamentului, declarate ca comparații între grupurile de tratament (de exemplu, diferențe de riscuri, rate sau mijloace ale măsurilor de rezultat, precum și valori exacte P, nu doar $P < 0,05$)

Măsuri de precizie pentru măsurile de rezultat și pentru estimările efectelor tratamentului (de exemplu, intervale de încredere)

Date rezumative și statistici descriptive adecvate

Complicațiile tratamentului

Depozit de unde pot fi obținute datele originale

Discuție

Interpretarea constatării studiului

Rezultatele luate în considerare în contextul rezultatelor altor studii raportate în literatură

Modificat de la Grupul de lucru privind recomandările pentru raportarea studiilor clinice în literatura biomedicală: apel pentru comentarii cu privire la o propunere de îmbunătățire a raportării studiilor clinice în literatura biomedicală. Ann Int Med 121:894, 1994; Stanley K: Evaluarea studiilor randomizate controlate. Circulație 115:1819, 2007.

TABELUL 6-5 Întrebări de pus când citiți și interpretați rezultatele unui studiu clinic

Rezultatele studiului sunt valide?

Ghiduri primare

A fost randomizată repartizarea pacienților la tratament?

Au fost toți pacienții care au intrat în studiu luați în considerare și atribuiți corespunzător la încheierea acestuia?

Urmărirea a fost completă?

Pacienții au fost analizați în grupurile în care au fost randomizați?

Ghiduri secundare

Pacienții, clinicienii lor și personalul de studiu au fost „orbi” față de tratament?

Au fost grupurile similare la începutul procesului?

În afară de intervenția experimentală, au fost grupurile tratate în mod egal?

Care au fost rezultatele?

Cât de mare a fost efectul tratamentului?

Cât de precis a fost efectul tratamentului?

Mă vor ajuta rezultatele în îngrijirea pacienților mei?

Îndeplinește pacientul meu criteriile de înscriere pentru studiu? Dacă nu, cât de aproape este pacientul meu de criteriile de înscriere?

Pacientul meu se potrivește cu caracteristicile unui subgrup din raportul studiului? Dacă da, sunt valide rezultatele analizei subgrupului din studiu?

Au fost luate în considerare toate rezultatele importante din punct de vedere clinic?

Au fost descrise tratamente concomitente importante?

Beneficiile probabile ale tratamentului merită potențialele daune și costuri?

Modificat din material din Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: Literatura medicală: Ghidurile utilizatorilor pentru literatura medicală: II. Cum se utilizează un articol despre terapie sau prevenire: A. Sunt valide rezultatele studiului? JAMA 270:2598, 1993; Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: Literatura medicală: Ghidurile utilizatorului pentru literatura medicală: II. Cum să folosesc un articol despre terapie sau prevenire: B. Care au fost rezultatele și mă vor ajuta în îngrijirea pacienților mei? JAMA 271:59, 1994; și Stanley K: Evaluarea studiilor randomizate controlate. Circulație 115:1819, 2007.

Clinicienii se pot referi la ghiduri pentru citirea și interpretarea studiilor clinice (Tabelul 6-5).³¹ Aceste progrese, totuși, se referă doar la studiile clinice care ating punctul în care sunt raportate într-un format disponibil publicului. În trecut, a fost exprimată o îngrijorare considerabilă că unele studii clinice, în special cele cu rezultate negative, nu au fost niciodată raportate. Introducerea unei cerințe de înregistrare a studiilor clinice într-un depozit online (de exemplu, www.clinicaltrials.gov) a fost un pas important înainte, dar

detaliile specifice sunt de obicei limitate în astfel de postări. Cerințele actuale ca studiile clinice să afișeze un raport final al studiului într-o perioadă rezonabilă de la finalizarea studiului (1 an) îi vor ajuta pe acei investitori care planifică studii viitoare, pe clinicienii care caută cele mai recente informații despre tratamente și să redacteze comitete însărcinate cu crearea documentelor de ghid care au nevoie de date actualizate și complete pentru a formula recomandări. Totuși, impactul total al acestei cerințe nu a fost încă realizat.³²

Direcții suplimentare pentru RCT-uri în viitor includ (1) implicarea pacienților în structurarea întrebărilor de cercetare care evaluează valoarea opțiunilor de îngrijire a sănătății,³³ (2) angajarea reprezentanților comunității în planificarea studiilor (cercetare participativă bazată pe comunitate)³⁴ și (3) utilizarea dosarului medical electronic al pacientului pentru a încorpora randomizarea între opțiunile de tratament.^{3,4}

Referințe

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM și colab: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:e2, 2012.

Institutul de Medicină: Perspective privind evaluarea biomarkerilor și a efectelor surogat: rezumatul forumului de discuții. Washington, DC, National Academies Press, 2011.

Antman EM, Harrington RA: Transformarea studiilor clinice în bolile cardiovasculare: misiune critică pentru sănătate și bunăstare economică. JAMA 308:1743, 2012.

Califf RM, Sanderson I, Miranda ML: Viitorul cercetării clinice cardiovasculare: informatică, investitori clinici și implicarea comunității. JAMA 308:1747, 2012.

Roger VL, O'Donnell CJ: Sănătatea populației, cercetarea rezultatelor și prevenirea: Exemplu de obiective 2020 ale Asociației Americane a Inimii. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:6, 2012.

Gabriel SE, Normand SL: Obținerea corectă a metodelor - fundamentul cercetării privind rezultatele centrate pe pacient. N Engl J Med 367:787, 2012.

Harvey BJ, Lang TA: Testarea ipotezelor, puterea studiului și dimensiunea eșantionului. Cufă 138:734, 2010.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente: documente de orientare pentru studii clinice (<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm122046.htm>).

ICH: Ghid de eficacitate (<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>).

Demets DL: Dezvoltarea curentă în studiile clinice: Probleme vechi și noi. Stat Med 31:2944, 2012.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente, Centrul de Evaluare și Cercetare a Medicamentului (CDER), Centrul de Evaluare și Cercetare a Produselor Biologice (CBER): Ghid pentru studiile clinice de non-inferioritate din industrie. 2010 (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm202140.pdf>).

Agenția Europeană pentru Medicamente, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman: Ghid privind alegerea marjei de non-inferioritate (<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>).

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S și colab.: Dabigatran versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 361:1139, 2009.

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM și colab.: Evaluarea noului inhibitor al factorului Xa edoxaban în comparație cu warfarina la pacienții cu fibrilație atrială: proiectare și justificare pentru anticoagularea eficientă cu factor xA următoarea generație în fibrilația atrială-tromboliza în infarctul miocardic (studiu EN 48AF-TIMIG AGE48AF). *Am Heart J* 160:635, 2010.

Antman E, Weiss S, Loscalzo J: Farmacologia sistemelor, farmacogenetica și designul studiilor clinice în medicina de rețea. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4:367, 2012.

Mehta C, Gao P, Bhatt DL și colab.: Optimizarea designului procesului: strategii secvențiale, adaptive și de îmbogățire. *Circulație* 119:597, 2009.

Mehran R, Rao SV, Bhatt DL și colab: Definiții standardizate de sângerare pentru studiile clinice cardiovasculare: un raport de consens de la Bleeding Academic Research Consortium. *Circulație* 123:2736, 2011.

Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD și colab.: Reducerea evenimentelor cardiovasculare recurente cu prasugrel în comparație cu clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute din studiul TRITON-TIMI 38. *Eur Heart J* 29:2473, 2008.

Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D: Raportul de câștig: O nouă abordare a analizei obiectivelor compozite în studiile clinice bazate pe prioritățile clinice. *Eur Heart J* 33:176, 2012.

Fleming TR, Powers JH: Biomarkeri și obiective surogat în studiile clinice. *Stat Med* 31:2973, 2012.

Proschan MA, Lan KK: Funcții de cheltuieli și limite de monitorizare continuă. *Stat Med* 31:3024, 2012.

Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al: Prevenirea și tratamentul datelor lipsă în studiile clinice. *N Engl J Med* 367:1355, 2012.

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al: Designul și rațiunea studiului Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded la pacienții cu diabet zaharat-Trombolysis In Myocardial Infarct (SAVOR-TIMI) 53. Am Heart J 162:818, 2011.

Ware JH, Harrington D, Hunter DJ, D'Agostino RB, Sr: Date lipsă. N Engl J Med 367:1353, 2012.

VanderWeele TJ, Knol MJ: Interpretarea analizelor de subgrup în studiile randomizate: eterogenitate versus intervenții secundare. Ann Intern Med 154:680, 2011.

Glantz SA: Primer de biostatistică. a 7-a ed. New York, McGraw-Hill, 2011.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 357:2001, 2007.

Ridker PM, MacFadyen J. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2:616, 2009.

Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet. N Engl J Med 367:2375, 2012.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP și colab: Intervenția coronariană percutanată versus grefarea bypass-ului coronarian pentru boala coronariană severă. N Engl J Med 360:961, 2009.

Stanley K: Evaluarea studiilor randomizate controlate. Circulație 115:1819, 2007.

Kirillova O: Rezultatele și raportarea rezultatelor în ClinicalTrials.gov, ce face ca acest lucru să se întâmple? PLoS ONE 7:e37847, 2012.

Institutul de cercetare a rezultatelor centrate pe pacient (PCORI) (www.pcori.org).

Horowitz CR, Robinson M, Seifer S: Cercetare participativă bazată pe comunitate de la margine la curent principal: Cercetătorii sunt pregătiți? Circulație 119:2633, 2009.

partea a II-a

Genetica și Medicina Personalizată

Medicină Cardiovasculară Personalizată și de Precizie

Geoffrey S. Ginsburg

EVALUAREA RISCULUI DE BOLI: ISTORIC SĂNĂTATEA FAMILIEI ȘI EVALUAREA RISCURILOR SĂNĂTATE, 57

O CUTIE DE INSTRUMENTE GENOMICE PENTRU MEDICINA PERSONALIZATĂ ȘI DE PRECIZIE, 58

Variația ADN, 58

Secvențierea întregului genom, 58

EXPRESIA GENĂ, 58

Proteomica, 58

Metabolomică, 58

MEDICINA CARDIOVASCULARĂ PERSONALIZATĂ ȘI DE PRECIZIȚIE: POTENȚIAL CLINIC, 59

Hipertensiune arterială, 59

Boala coronariană și miocardică

Infarct, 59

Insuficiență cardiacă, 59

Aritmii, 59

Respingerea transplantului cardiac, 59

Farmacogenetică, 60

BARIERE ȘI SOLUȚII PENTRU INTEGRAREA GENOMICII ÎN MEDICINA CARDIOVASCULARĂ, 62 PERSPECTIVĂ DE VIITOR: CĂTRE MEDICINA CARDIOVASCULARĂ PERSONALIZĂ ȘI DE PRECIZIE, 62 REFERINȚE, 62

14 aprilie 2013 a marcat cea de-a 10-a aniversare de la finalizarea Proiectului Genom uman. În doar 10 ani, domeniul genomicii - studiul științific al genomilor, secvențele lor complete de ADN și interacțiunea funcțională a genelor lor - a înflorit ca urmare a tehnologiilor de mare capacitate pentru a genera, analiza și interpreta datele derivate din genom în mod eficient și rentabil. O aspirație largă a Proiectului Genomului Uman a fost conceptul de medicină personalizată - un domeniu de îngrijire a sănătății care progresează rapid, care este informat de informațiile clinice, genetice, genomice și de mediu unice ale unei persoane.¹ Medicina personalizată urmărește să cupleze indici clinico-patologici stabiliți cu profiluri moleculare de ultimă generație pentru a crea strategii de diagnosticare,

prognostice și strategii adaptate la cerințele terapeutice precise ale fiecărui pacient. medicina de precizie. Deși acest concept nu este complet nou, mulți pacienți și furnizori au avut mari așteptări ca genomul să permită dezvoltarea de noi teste de diagnostic și predicție, precum și terapii bazate pe informațiile genetice ale unui individ. Acest capitol prezintă o privire de ansamblu asupra potențialului medicinei personalizate. Capitolele ulterioare (Capitolele 8 la 10 și 42) vor elabora abordări specifice ale diverselor aspecte ale medicinei personalizate.

Acest deceniu marchează, de asemenea, 50 de ani de la introducerea termenului „factor de risc”, inventat de William Kannel, cercetătorul principal al Framingham Heart Study (FHS).² Factorii de risc pentru dezvoltarea bolii coronariene (CAD) — sexul masculin, hipertensiune arterială, diabet zaharat, creșterea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) — colesterolul și istoricul familial de boală de inimă depistată de tutun pentru utilizarea stratificată individuală, la strategii terapeutice bazate pe riscul lor de a dezvolta CAD. FHS a fost printre primele studii care au ilustrat beneficiul integrării datelor pentru a obține o clasificare rafinată a riscurilor. Colectarea masivă și cuprinzătoare de date clinice și biologice asociate cu rezultatul bolii coronariene a permis dezvoltarea modelelor predictive Framingham³ și a scorului de risc Framingham (FRS) rezultat.⁴ Astăzi, se anticipează că includerea datelor care abordează distincțiile subtile la indivizi dezvăluite prin analize genomice ar putea îmbunătăți foarte mult această predicție - un concept care a stimulat dezvoltarea scorului de risc genomic (FRS) combinat cu în acest capitol) pentru a spori acuratețea predictivă. Oportunitatea de a avea un impact asupra luării deciziilor clinice oferită de tehnologiile genomului constă în rezoluția crescută: potențialul de a îmbunătăți plasarea unei persoane pe spectrul de risc complex, multidimensional, bazat pe caracteristici moleculare detaliate și individuale la scară genomică. Exemplul FHS subliniază valoarea utilizării întregului spectru de date clinice și demografice disponibile; era genomică pur și simplu extinde această viziune către abordări integrate care îmbrățișează și exploatează datele genomice împreună cu alte date.

EVALUAREA RISCULUI DE BOLI: ISTORIC SĂNĂTATEA FAMILIEI ȘI RISCUL DE SĂNĂTATE

EVALUĂRI

Au apărut mai multe abordări ale evaluării riscului pentru bolile cardiovasculare care, dacă sunt utilizate în mod obișnuit, ar putea afecta capacitatea noastră de a adapta strategiile de prevenire a bolilor cronice la individ și de a promova sănătatea publică cardiovasculară îmbunătățită. Acestea includ FRS⁴, scorul de risc Reynolds⁵ și scorul Societății Europene de Cardiologie.⁶ Eu și colegul meu am propus un cadru care include evaluarea istoricului familial pentru a identifica persoanele cu risc crescut de boală, permițând astfel intervenții preventive și terapeutice. Reflectând combinația complexă de factori genetici, de mediu și de stil de viață partajați, un FHH amănunțit poate aproxima informații despre riscul genetic/genomic pentru integrare

în îngrijirea pacientului. Evaluările FHH pot identifica persoanele cu un risc mai mare de boli cronice comune, permițând măsuri preventive și preventive, inclusiv modificări ale stilului de viață, examinări de sănătate, testare și tratament precoce, după caz.

Colectarea sistematică a FHH pentru evaluarea riscului cardiovascular a fost implementată recent în 24 de cabinete de familie din Regatul Unit utilizând un design pragmatic de studiu randomizat controlat și a demonstrat o creștere foarte semnificativă (40%) a identificării persoanelor cu risc crescut.⁸ Acesta a fost primul studiu prospectiv proiectat riguros care a arătat că colectarea și utilizarea FHH într-un cadru de îngrijire primară poate îmbunătăți comportamentele de risc cardiovascular și stratificarea sănătății. Astfel, stabilirea datelor FHH este o intervenție fezabilă la nivel de practică care ar putea îmbunătăți evaluarea riscului cardiovascular și ar putea ajuta la vizarea pacienților care au cel mai mult nevoie de intervenții preventive.

Istoricul familial și testarea genomică sunt tehnici complementare pentru evaluarea riscurilor pentru sănătate.⁹ În loc să aleagă între cele două, o abordare care încorporează ambele tipuri de informații, pe lângă factorii de risc negenetici, promite cea mai acuratețe. Combinația de istoric familial detaliat, istoric medical, evaluare clinică și informații despre secvența genomului, așa cum este exemplificată de Proiectul ClinSeq de la Institutul Național de Cercetare a Genomului Uman (NHGRI),¹⁰ poate oferi în cele din urmă cea mai precisă predicție a riscului cardiac.

O CUTIE DE INSTRUMENTE GENOMICE PENTRU MEDICINA PERSONALIZATA SI DE PRECIZIUNE

Mai multe platforme tehnologice la nivelul întregului genom sunt acum disponibile în mod obișnuit pentru explorarea impactului genomului și al produselor sale exprimate asupra sănătății și stărilor de boală (vezi și Capitolul 8). În același timp, mai multe studii de cohortă cu date clinice longitudinale și specimene biologice sponsorizate de Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI) oferă oportunitatea pentru analize moleculare, clasificare a bolii și modelare predictivă. Printre acestea se numără FHS, studiul CARDIA (Dezvoltarea riscului arterei coronare la adulți tineri), studiul Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), studiul Jackson Heart Study (JHS), studiul Women's Health Initiative (WHI), studiul asupra sănătății cardiovasculare (CHS) și studiul multiethnic al aterosclerozei (MESA). Aceste studii longitudinale puternice și datele lor clinice și biospecimenele pot fi accesate prin programul BioLINCC al NHLBI (<https://biolincc.nhlbi.nih.gov>), care conține un catalog vast de resurse de biospecime care pot fi utilizate pentru a facilita genetica populației, folosind instrumentele prezentate mai jos. Descoperirea și dezvoltarea biomarkerilor bazați pe genom necesită biospecime de înaltă calitate legate de fenotipuri bine definite, testate folosind una sau mai multe tehnologii bazate pe genom. Traducerea lor în aplicația clinică formează baza pentru îngrijirea medicală personalizată.

Variația ADN-ului

Studiile de asociere la nivelul genomului (GWAS) au apărut în 2005 ca o strategie imparțială pentru a oferi informații despre variantele comune de ADN asociate cu fenotipuri complexe. GWAS-urile sunt bazate pe ipoteza variantei comune a bolii comune, care postulează că bolile comune rezultă din multe alele care influențează boala care apar la frecvențe relativ ridicate în populație, dar individual au valoare predictivă mică. Nouăsprezece GWAS publicate pe CAD sunt înregistrate în Catalogul NHGRI de GWAS (<http://www.genome.gov/26525384>), cea mai mare fiind o meta-analiză a 63.746 de cazuri de CAD și 130.681 de cazuri de control. factori, dar unii noi loci - cum ar fi regiunea de pe cromozomul 9 din apropierea genelor CDKN2A/CDKN2B - reprezintă variante de risc cu adevărat noi care ne vor avansa înțelegerea mecanismelor care stau la baza CAD. Împreună, aceste variante reprezintă mai puțin de 10% din ereditabilitatea CAD, sugerând implicarea factorilor genetici dincolo de variantele comune.

Secvențierea întregului genom

Progresele în tehnologiile de secvențiere au redus costurile, astfel încât un genom uman poate fi acum secvențiat pentru mai puțin de 5000 USD și poate fi la nivelul de 1000 USD în anul viitor.¹² La acest cost, secvențierea genomului unui pacient se va încadra în gama de teste de diagnosticare bazate pe ADN. Mai mult de 30.000 de genomi umani¹³ au fost acum secvențiați și aplicați pentru elucidarea biologiei și diagnosticul afecțiunilor maligne, bolilor genetice rare și infecțiilor microbiene. variantele pentru boli comune precum CAD sunt încă în curs de dezvoltare.²⁰

EXPRESIA GENICA

Studiul la nivel de genom al nivelurilor de expresie a ARN include un spectru de molecule de la ARNm la ARN-uri necodificante. Microarrays și secvențierea ARN acum pot testa întregul complement de ARN exprimat într-o celulă, țesut sau fluid biologic. Clustering de gene co-exprimate folosind metode parametrice sau neparametrice oferă fundația pentru generarea unui „model” sau „semnătură” de expresie a genei care este asociat cu un fenotip sau o stare fiziologică. Aceste metode au fost aplicate pentru a clasifica o boală sau pentru a prezice stări viitoare ale bolii; aceleași date pot servi și pentru a genera informații despre calea moleculară pentru mecanismele biologice care stau la baza bolii. Două recenzii recente rezumă frumos biomarkerii emergenti derivați din expresia genelor pentru aplicații clinice în medicina cardiovasculară.^{21,22}

O caracteristică surprinzătoare a transcriptomului este semnificația ARN-urilor necodante în reglarea genelor. De interes deosebit sunt modelele de expresie ale ARN-urilor mici interferente (siARN) și microARN-urilor (miARN). În timp ce siRNA-urile interferează cu transcripția prin degradarea ARN-ului mesajului, miARN-urile funcționează diferit. Acestea din urmă au, de obicei, 22 de nucleotide și, printr-un complex de tăcere indus de miARN, ele inhibă expresia genelor la nivel post-transcripțional prin legarea la regiunile complementare 3' netraduse (UTR) ale ARNm-țintă.²³ MiRNA-urile joacă un rol în mai

multe boli și avansează spre aplicare clinică în sindroamele infarctului miocardic acut,^{24,24}. cardiomiopatii²⁶, diabet de tip 2,²⁷ hipertensiune arterială,²⁸ și insuficiență cardiacă.²⁹ Cele mai multe dintre aceste studii sunt mici și necesită validare în populații mai mari.

Proteomica

Proteomica se referă la studiul pe scară largă al proteinelor, iar proteomul este adesea considerat că întrușipează întregul complement de proteine și derivații lor (de exemplu, variante de îmbinare sau modificare post-translațională) (vezi și Capitolul 10). În contextul sănătății și al bolii, proteomica încearcă să definească setul complet de proteine asociate cu o anumită stare fiziologică. Deși această tehnologie este relativ imatură în aplicațiile sale la sănătatea umană și la boli în comparație cu ARN și profilarea metabolică, aplicarea acestor metode, combinată cu dezvoltarea tehnologiei spectroscopiei de masă, ar trebui să avanseze proteomica la o utilizare mai rutină în clasificarea și diagnosticarea bolilor, prognostic și farmacogenomică în următorii câțiva ani.

Metabolomica

Metabolomica măsoară cei aproximativ 5000 de metaboliți discreți cu molecule mici și permite identificarea amprentelor metabolice pentru anumite boli. Această tehnologie poate avea o utilizare practică în dezvoltarea terapilor, deoarece modificările metabolice sugerează imediat ținte de medicamente enzimatice (vezi și Capitolul 10). Similar cu genomica și proteomica, metabolomica poate fi utilă în diagnosticul bolii, prognosticul și dezvoltarea medicamentelor. Profilul metabolic bazat pe spectroscopie de masă țintită a fost aplicat bolilor cardiovasculare pentru a clasifica CAD și pentru a prezice evenimentele ischemice.^{30,31}

MEDICINA CARDIOVASCULARĂ PERSONALIZATĂ ȘI DE PRECIZIȚIE: POTENȚIAL CLINIC

Hipertensiune arterială

Variante genetice asociate cu tensiunea arterială (BP) care se reproduc robust au apărut în cele din urmă din GWAS. Polimorfismele cu un singur nucleotid (SNP) descoperite au fost în principal variante comune (frecvența alelelor minore [MAF] de > 5%), cu dimensiuni reduse ale efectului (în mare parte <1 mm Hg pentru TA sistolică [SBP] și <0,5 mm Hg pentru TA diastolică [DBP]) și, împreună, au explicat doar o mică proporție de BP a acesteia (3%). Un recent GWAS a investigat asocierile cu SBP, DBP, presiunea arterială medie (MAP) și presiunea pulsului (PP) prin genotipizarea a aproximativ 50.000 de SNP-uri care captează variația a aproximativ 2100 de gene candidate pentru fenotipuri cardiovasculare la 61.619 de persoane de origine europeană din studii de cohortă din Statele Unite și Europa. Au fost identificate noi asociații pentru SBP (locul cromozomial 3p25.3 într-un intron al HRH1; și 11p15 într-un intron al SOX6, asociat anterior cu MAP) și pentru DBP (1q32.1 într-un intron al MDM4). Au fost confirmate zece loci cunoscuți anterior asociați cu SBP, DBP, MAP sau PP (ADRB1, ATP2B1, SH2B3/ATXN2, CSK, CYP17A1, FURIN, HFE, LSP1, MTHFR, SOX6; $P < 2,4 \times 10^{-6}$). de hipertensiune arterială dincolo de tulburările mendeliane. Rezultatele studiilor de cartografiere fină în curs de desfășurare a locilor BP și descoperirea bazată pe secvență a

variantelor rare în cazurile hipertensive extreme și controale normotensive vor oferi mai multe perspective asupra cauzelor genetice subiacente ale BP, cu potențialul de îmbunătățire a mijloacelor de predicție și stratificare a hipertensiunii.

Boala coronariană și infarctul miocardic

După cum sa indicat anterior, studiile recente au identificat un număr tot mai mare de SNP-uri legate de CAD și MI, iar rezultatele lor au stimulat studii suplimentare pentru a explora valoarea acestor SNP-uri pentru predicția riscului. Paynter și asociații au evaluat relația dintre 101 SNP și CAD într-o cohortă de 19.000 de femei, urmărite timp de 12 ani, din Studiul privind sănătatea genomului femeilor.³³ Un GRS bazat pe aceste 101 SNP a dezvăluit o relație semnificativă între GRS mai mare și CAD, dar nu a reușit să adauge valoare incrementală modelelor clinice existente. Un alt GRS bazat pe numărarea numărului de alele „adverse” care influențează lipidele s-a dovedit că îmbunătățește predicția riscului în comparație cu măsurarea numai a lipidelor.³⁴ Adoptarea clinică a GRS pentru predicția riscului de CAD va necesita dovezi fără echivoc că genotipul prezice CAD, chiar și după ajustarea pentru lipidele plasmaticice și alți factori de risc cunoscuți pentru CAD.

Însoțind descoperirile transformatoare asupra variantelor de susceptibilitate genetică tocmai descrise sunt biomarkeri predictivi suplimentari CAD și MI care apar din genomul exprimat. Rosenberg și colegii săi au descoperit că semnătura expresiei genice a 23 de gene obținute din sângele periferic al pacienților nediabetici supuși angiografiei coronariene pentru durere toracică acută a permis reclasificarea riscului de a avea CAD, la o rată de aproximativ 20% din cea pentru modelele clinice tradiționale³⁵. Imagistica de perfuzie. În plus, Voora și colegii au raportat recent dezvoltarea unei semnături ARN asociată cu răspunsul trombocitelor la aspirină și capacitatea aceleiași semnături de a prezice sindroamele coronariene acute în două cohorte.³⁶

Insuficiență cardiacă

Caracterizarea tot mai detaliată a expresiei genelor din țesuturile bolnave și celulele circulante de la animale și pacienți oferă noi perspective asupra patofiziologiei insuficienței cardiace (IC), care permit identificarea unor noi ținte diagnostice și terapeutice. Profilurile de expresie genetică diferențială pentru inimile care nu suferă și care nu au eșuat au identificat deja tipuri de IC cu cauze diferite.³⁷ Profilurile de expresie genetică compară de obicei perechi de probe potrivite, cum ar fi inimile nedefectuoase versus inimile care nu suferă, inimile ischemice versus neischemice, inimile cu defecțiune masculină versus femeie sau atri versus ventriculi ale inimii în deficiență. Această abordare a identificat kinaza lanțului ușor miozin cardiac (MLCK) ca o genă legată de HF prin corelarea nivelurilor de expresie cu severitatea HF; investigațiile ulterioare au confirmat importanța MLCK cardiacă în IC. O semnătură robustă de expresie a genei, compusă din 27 de gene, a apărut din analiza a patru seturi de date microarray independente din evaluarea miocardului eșuat al cardiomiopatiei dilatate.³⁸ Printre aceste gene se numără câteva asociate cu disfuncția

mitocondrială și fosforilarea oxidativă, precum și trei molecule extracelulare, inclusiv periostină, pleiozomi și SE-INAFi3, diagnostice noi și pot deveni SE-INAphin3 și noi de diagnosticare. ținte terapeutice pentru IC. Deși complexitatea profilării genomice și transcripționale poate fi dificil de utilizat în clinică, progresele în tehnologia informației clinice și interfețele cu utilizatorul (a se vedea mai târziu în acest capitol) ar trebui să permită o mai mare individualizare a strategiilor de prevenire și tratament pentru a personaliza tratamentul IC.³⁹

Aritmii

Sindroamele de aritmie moștenită și formele de boală cardiacă structurală provoacă aritmii și moarte subită cardiacă (vezi și capitolele 9 și 33). Testarea genetică pentru aceste afecțiuni este printre cele mai avansate domenii clinice ale medicinei cardiovasculare personalizate și de precizie. Testele pentru mai multe sindroame de aritmie sunt disponibile în prezent prin laboratoare calificate, inclusiv Correlagen, Familion/Transgenomic, GeneDx și Partners Healthcare. Un diagnostic genetic definitiv pentru cauza unei tulburări de ritm poate ajuta la direcționarea recomandărilor clinice, care includ urmărirea periodică, evitarea medicamentelor care pot exacerba afecțiunea și evitarea activităților solicitante, cum ar fi sporturile de competiție. În plus, diagnosticele genetice specifice pot ghida terapiile, cum ar fi utilizarea beta-blocantelor în sindromul QT lung și recomandări pentru un cardioverter-defibrilator implantabil.

Ghidurile actuale de practică clinică recomandă screening-ul rudelor de gradul întâi asimptomatice și tuturor rudelor potențial simptomatice ale pacienților cu o aritmie moștenită cunoscută. Identificarea unei gene cauzale într-un proband ar trebui să determine screeningul genetic al membrilor familiei, deși asigurătorii nu pot rambursa pentru screeningul genetic al pacienților asimptomatici. Cea mai mare utilizare a testelor genetice în prezent constă în capacitatea de a defini, într-o familie cu o afecțiune moștenită de etiologie genetică cunoscută, persoane neafectate care, prin urmare, nu necesită o urmărire clinică ulterioară și nu pot transmite afecțiunea copiilor lor.

Respingerea transplantului cardiac

Profilarea pacienților după transplantul cardiac modifică luarea deciziilor clinice și gestionarea respingerii alogrefei. Protocoalele standard după transplantul de inimă impun pacienților să se supună biopsiilor endomiocardice în serie ca mijloc de a monitoriza respingerea și de a ghida terapia imunosupresoare. Horwitz și asociații au demonstrat că profilurile de expresie genetică ale celulelor mononucleare din sângele periferic (PBMC) ar putea oferi o abordare alternativă pentru diagnosticul respingerii alogrefei.⁴⁰ Pacienții care au dezvoltat ulterior respingere acută au avut un profil genomic distinct în comparație cu pacienții fără nicio respingere, iar după tratamentul pentru respingere, o majoritate (98%) revin la genele de bază exprimate diferențiat. Studiul CARGO (Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational) a investigat prospectiv analiza expresiei genelor

Din grupul de bază de 11 gene asociate cu căile de răspuns imun, care au fost identificate prin reacția cantitativă în lanț a polimerazei în timp real (RT-PCR) și scoruri ponderate atribuite, anchetatorii CARGO au fost capabili să prezică respingerea cu o sensibilitate și specificitate de 80%, respectiv 642%, acest studiu a oferit dovada acestui concept. Profilarea a 11 gene în PBMC ar putea prezice căile de respingere acută la beneficiarii de transplant cardiac. O implicație importantă este că profilarea genomică a sângelui poate oferi un marker sensibil pentru respingerea transplantului⁴¹, care poate ghida supravegherea și managementul terapeutic.

Farmacogenetică

Utilizarea variației genetice pentru a identifica subgrupuri de pacienți care pot răspunde diferit la anumite medicamente reprezintă vârful de vârf al medicinei personalizate și de precizie. De la prima sa descriere, domeniul farmacogeneticii s-a extins pentru a studia o gamă largă de medicamente cardiovasculare și a devenit o disciplină principală de cercetare (vezi și Capitolul 9). Au apărut trei clase principale de markeri farmacogenetici: (1) farmacocinetici, (2) farmacodinamici și (3) mecanismul de bază al bolii. Progrese semnificative au identificat markeri în fiecare clasă pentru o varietate de terapii, unele cu potențialul de a îmbunătăți rezultatele pacientului (Tabelul 7-1). Deși studiile clinice în curs de desfășurare vor determina beneficiile potențiale ale testării farmacogenetice de rutină, datele actuale susțin testarea farmacogenetică pentru anumite variante individualizate, de la caz la caz. Au fost identificate variante farmacogenetice majore care sunt asociate cu medicamentele cardiovasculare utilizate în mod obișnuit (Tabelele 7-2 până la 7-4)[@] Prezentată în continuare, este o prezentare generală a stării actuale a farmacogeneticii statinelor, warfarinei și clopidogrelului.

Statine (vezi Tabelul 7-2). Testarea genetică pentru eficacitatea statinei nu este probabil să intre în îngrijirea clinică, deoarece amploarea asocierii este mică (diferențe de aproximativ 10% până la 15% în scăderea colesterolului LDL), iar medicii pot prognoza în mod rezonabil amploarea scăderii colesterolului LDL pe baza tipului de statine, a dozei și a colesterolului LDL inițial. Prin contrast, efectele secundare induse de statine și neaderarea sunt mai puțin previzibile. Familia transportorului de anioni organici purtător dizolvat, gena membru 1B1 (SLCO1B1, denumită și SLC21A6, OATP-C sau OATP1B1) găzduiește o variantă genetică, varianta *5 (rs4149056, Val174Ala), care interferează cu localizarea acestui transportor la concentrație plasmatică mai mare în membrană, static^{44,47}. În studiile de gene candidate și GWAS, purtătorii de *5 au un risc crescut de patru ori până la cinci ori pentru miopatie severă indusă de simvastatină, creatinkinază (CK) pozitivă, și un risc crescut de dublu până la trei ori pentru miopatie CK negativă^{48,49}.

În studiile cu statine repartizate aleatoriu și în studiile observaționale, riscul de miopatie cu *5 depinde de tipul de statină: Riscul este cel mai mare pentru simvastatina > atorvastatina > pravastatina, rosuvastatina sau fluvastatina.^{49,50} Aceste efecte sunt paralele cu influența alelei *5 asupra clearance-ului acestor statine și, astfel,⁴ par să fie specifice pentru statine.

Orientările clinice nu recomandă în prezent genotiparea prospectivă pentru SLC01B1*5 pe baza nivelurilor actuale de dovezi, dar testul este oferit în prezent pe platforme de genotipizare direcționate de consumatori,

TABELUL 7-1 Surse de variație farmacogenică

HCTZ = hidroclorotiazidă.

Modificat de la Voora D, Ginsburg GS: Aplicația clinică a farmacogeneticii cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 60:9, 2012.

TABELUL 7-2 Asociații genetice cu răspunsul la statine

Modificat de la Voora D, Ginsburg GS: Aplicația clinică a farmacogeneticii cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 60:9, 2012.

TABELUL 7-3 Asociații genetice cu răspunsul la Clopidogrel

Modificat de la Voora D, Ginsburg GS: Aplicația clinică a farmacogeneticii cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 60:9, 2012.

și este oferit clinicienilor ca parte a programului eMERGE al National Institutes of Health (NIH).⁵¹ O strategie potențială pentru testarea prospectivă SLC01B1*5 ar putea recomanda pravastatina, rosuvastatina sau fluvastatina ca agenți de primă linie pentru purtători, deoarece aceste medicamente par să depindă cel mai puțin de SLC01B1 pentru eliminarea lor.

Clopidogrel (vezi Tabelul 7-3). Alela CYP2C19*2 este asociată cu un risc gradat de deces, IM sau accident vascular cerebral. Purtătorii unei alele (metabolizatori intermediari) au un risc crescut de aproximativ 1,5 ori, iar purtătorii a două alele (metabolizatori săraci) prezintă o creștere de 1,8 ori. Acest model se extinde și la tromboza stentului, cu un risc crescut de aproximativ 2,6 ori și de 4 ori la persoanele cu una și, respectiv, două alele *2.52-57 Asociațiile genetice CYP2C19 cu funcția trombocitară se corelează cu răspunsul clinic la clopidogrel în cadrul intervenției coronariene percutanate (ICP). Aceste observații au format baza pentru actualizarea etichetei clopidogrelului de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru a include informații farmacogenetice. În ciuda

faptului că FDA are un „avertisment cutie neagră” pentru eficacitate la persoanele care poartă varianta genetică CYP2C19, adoptarea acesteia în practică a rămas în urmă.

Warfarină (vezi Tabelul 7-4). Răspunsul la warfarină are asocieri genetice puternice cu variantele CYP2C9, VKORC1 și CYP4F2. Testarea comercială și algoritmi (de exemplu, vezi www.warfarindosing.org) pot ajuta la interpretarea genotipurilor. Dovezile care să justifice și instrumentele care să permită terapia cu warfarină ghidată de genotip sunt astfel bine recunoscute. Până când studiile pe scară largă demonstrează un beneficiu pentru testarea de rutină, medicii pot alege să continue testarea la pacienți selectați la care poate fi benefic, pentru (1) diagnosticarea celor cu

TABELUL 7-5 Bariere și soluții pentru implementarea medicinei cardiovasculare personalizate și de precizie

CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendment; CME = educație medicală continuă; HL-7, Health Level Seven International [autoritate globală privind standardele de interoperabilitate a tehnologiei informației în sănătate].

Modificat de la Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, et al: Implementarea medicinei genomice în clinică: viitorul este aici. *Genet Med* 10:157, 2013.

BARIERE ȘI SOLUȚII PENTRU INTEGRAREA GENOMICII ÎN MEDICINA CARDIOVASCULARĂ

Implementarea și adoptarea medicinei cardiovasculare personalizate și de precizie în practică va necesita mai multe strategii cheie.⁵⁸ O astfel de strategie este dezvoltarea infrastructurii de abilitare la nivelul resurselor de laborator specializate (adică, biobanking coordonat legat de datele clinice; suport informatic și standarde; acces facil la tehnologii la nivelul întregului genom și la laboratoarele de bază). În plus, este necesară o dezvoltare considerabilă a bioinformaticii și a tehnologiei informației pentru a utiliza potopul de date care iese din aceste resurse: specialiști în informatică și statistică care pot analiza date multidimensionale complexe; înregistrări medicale electronice fiabile și interoperabile legate de date moleculare; integrarea datelor de cercetare, clinice și moleculare; și suport pentru deciziile clinice. Mai mult, există o lipsă critică de medici instruiți în abilități cantitative și analiză decizională (înțelegerea comportamentelor umane și luarea deciziilor; elucidarea factorilor biologici, psihologici și sociali în luarea deciziilor). Integrarea în continuare a medicinei personalizate în fluxul de lucru clinic necesită depășirea mai multor bariere cheie⁵⁹, inclusiv dezvoltarea de dovezi pentru a sprijini utilizarea tehnologiei medicinei personalizate și de precizie în îngrijirea clinică, înțelegerea și acceptarea furnizorilor a acestor tehnologii, implementarea și integrarea în fluxurile de lucru clinice, standardele de reglementare și rambursare și educarea pacienților și a furnizorilor cu privire la beneficiile și riscurile testării genomice (T).

PERSPECTIVĂ DE VIITOR: CĂTRE MEDICINA CARDIOVASCULARĂ PERSONALIZĂ ȘI DE PRECIZIE

Medicina cardiovasculară este pe cale să devină mai personalizată și mai precisă prin transpunerea descoperirilor bazate pe genom în practica clinică. Mai multe abordări paralele ar trebui să accelereze elucidarea bazei genomice a multor boli cardiovasculare. Variantele de susceptibilitate rare vor fi identificate rapid prin programele de secvențiere a exomului și a întregului genom. Catalogarea detaliată a profilurilor de expresie specifice țesuturilor - inclusiv transcriptomul, proteomul și metabolomul - va oferi o perspectivă importantă asupra biologiei intrinseci a bolii, împreună cu impactul asupra mediului și al stilului de viață asupra bolii. „Framingham 2.0” reprezintă un model care încorporează genomica pe deplin în studiile longitudinale ale populației cu date detaliate de mediu și geospațiale. Integrarea completă a genomicii și a dosarelor electronice de sănătate este o altă inovație critică necesară pentru o abordare cu adevărat de medicină a sistemelor, care oferă biomarkeri genetici și genomici pentru potențial utilizare clinică. Clinicianul, pe deplin înarmat cu cunoștințe, informatică și suport pentru deciziile clinice pentru a interpreta și utiliza date complexe, va fi un facilitator esențial al medicinei cardiovasculare personalizate și de precizie și al îmbunătățirii sănătății publice cardiovasculare.

Referințe

Istoricul familiei și evaluarea riscurilor

Ginsburg GS, Willard HF: Medicină genomică și personalizată: fundamente și aplicații. Transl Res 154:277, 2009.

Kannel W, Dawber T, Kagan A, et al: Factori de risc în dezvoltarea bolii coronariene: experiență de urmărire de șase ani: Studiul Framingham. Ann Intern Med 33:1961.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D și colab.: Predicția bolii coronariene folosind categorii de factori de risc. Circulation 97:1837, 1998.

Instrument de evaluare a riscurilor pentru estimarea riscului pe 10 ani de a avea un atac de cord (<http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/ii/calculator.asp>).

Calcularea riscului de inimă și accident vascular cerebral pentru femei și bărbați (<http://www.reynoldsriskscore.org>).

Diagrame de risc SCORE (<http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>).

Chan IS, Ginsburg GS: Medicină personalizată: progres și promisiune. Annu Rev Genomics Hum Genet 12:217, 2011.

Qureshi N, Armstrong S, Dhiman P și colab.: Efectul adăugării unei anchete sistematice de istorie familială la evaluarea riscului de boală cardiovasculară în asistența primară: un studiu randomizat cu perechi de potrivire. Ann Intern Med 156:253, 2012.

Do CB, Hinds DA, Francke U, Eriksson N: Comparația istoricului familial și a SNP-urilor pentru prezicerea riscului de boală complexă. PLoS Genet 8:11, 2012.

Abordări genomice ale medicinei personalizate

Biesecker LG, Mullikin JC, Facio FM și colab.: Proiectul ClinSeq: Pilotarea secvențierii genomului la scară largă pentru cercetarea în medicina genomică. *Genome Res* 19:1665, 2009.

Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C și colab.: Analiza de asociere la scară largă identifică noi loci de risc pentru boala coronariană. *Nat Genet* 45:25, 2012.

Bonetta L: Secvențierea întregului genom sparge bariera costurilor. *Cell* 141:917, 2010.

Au fost cartografiate 30.000 de genomi umani compleți. *San Francisco Chronicle*, 15 mai 2012.

Bolze A, Byun M, McDonald D și colab.: Descoperirea bazată pe secvențierea întregului exom a deficienței umane FADD. *Am J Hum Genet* 87:873, 2010.

Hornsey M, Loman N, Wareham D și colab.: Comparația întregului genom a două izolate de *Acinetobacter baumannii* de la un singur pacient, unde s-a dezvoltat rezistența în timpul terapiei cu tigeciclină. *J Antimicrob Chemother* 66:1499, 2011.

Dahl F, Stenberg J, Fredriksson S și colab.: Amplificare multigenă și secvențiere masivă paralelă pentru descoperirea mutației cancerului. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:9387, 2007.

Roach J, Glusman G, Smit A și colab.: Analiza moștenirii genetice într-un cvartet de familie prin secvențierea întregului genom. *Science* 328:636, 2010.

Welch J, Westervelt P, Ding L și colab.: Utilizarea secvențierii întregului genom pentru a diagnostica o oncogenă de fuziune criptică. *JAMA* 305:1577, 2011.

Worthey E, Mayer A, Syverson G și colab.: Efectuarea unui diagnostic definitiv: aplicarea clinică de succes a secvențierii întregului exom la un copil cu boală inflamatorie intestinală intratabilă. *Genet Med* 13:255, 2011.

Faita F, Vecoli C, Foffa I, Andreassi MG: Secvențierea următoarei generații în bolile cardiovasculare. *World J Cardiol* 4:288, 2012.

Aziz H, Zaas A, Ginsburg G: Profilul expresiei genelor din sângele periferic pentru evaluarea bolilor cardiovasculare. *Genomic Med* 1:105, 2007.

Pedrotty DM, Morley MP, Cappola TP: Biomarkeri transcriptomici ai bolilor cardiovasculare. *Prog Cardiovasc Dis* 55:64, 2012.

Bartel DP: MicroARN: genomică, biogenează, mecanism și funcție. *Cell* 116:281, 2004.

Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS și colab.: Evaluarea timpurie a sindroamelor coronariene acute în departamentul de urgență: Valoarea potențială de diagnostic a microARN-urilor circulante. *EMBO Mol Med* 4:1176, 2012.

Long G, Wang F, Duan Q și colab: Circulating miR-30a, miR-195 și let-7b asociate cu infarctul miocardic acut. PLoS ONE 7:7, 2012.

Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE și colab.: Expimarea microARN-urilor este reglată dinamic în timpul hipertrofiei cardiomiocitelor. J Mol Cell Cardiol 42:1137, 2007.

Fernandez-Hernando C, Ramirez CM, Goedeke L, Suarez Y: MicroARNs in metabolic disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 33:178, 2013.

Tijssen AJ, Pinto YM, Creemers EE: MicroARN-urile circulante ca biomarkeri de diagnosticare pentru bolile cardiovasculare. Am J Physiol Heart Circ Physiol 303:31, 2012.

Dorn GW, al 2-lea: MicroARN-uri în bolile cardiace. Transl Res 157:226, 2011.

Sabatine MS, Liu E, Morrow DA și colab: Identificarea metabolomică a biomarkerilor noi ai ischemiei miocardice. Circulation 112:3868, 2005.

Shah SH, Hauser ER, Bain JR și colab.: Eritabilitatea ridicată a profilurilor metabolomice în familiile împovărate de boli cardiovasculare premature. Mol Syst Biol 5:7, 2009.

Aplicații clinice ale medicinei personalizate

Ganesh SK, Tragante V, Guo W, et al: Loci care influențează tensiunea arterială identificați folosind o matrice centrată pe gene cardiovasculare. Hum Mol Genet 8:8, 2013.

Paynter NP, Chasman DI, Pare G și colab: Asociere între un scor de risc genetic bazat pe literatură și evenimente cardiovasculare la femei. JAMA 303:631, 2010.

Kathiresan S, Melander O, Guiducci C și colab.: Șase loci noi asociate cu colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută din sânge, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare sau trigliceride la oameni. Nat Genet 40:189, 2008.

Rosenberg S, Ellashoff MR, Beineke P, și colab.: Validarea multicentrică a acurateții diagnostice a unui test de exprimare a genelor pe bază de sânge pentru evaluarea bolii coronariene obstructive la pacienții nondiabetici. Ann Intern Med 153:425, 2010.

Voora D, Cyr DD, Lucas J, et al: Expunerea la aspirină dezvăluie noi gene asociate cu funcția trombocitelor și evenimentele cardiovasculare. Circ Events 126:A522, 2012.

Donahue MP, Marchuk DA, Rockman HA: Redefinirea insuficienței cardiace: utilitatea genomicii. J Am Coll Cardiol 48:1289, 2006.

Asakura M, Kitakaze M: Profilul global al expresiei genelor în miocardul eșuat. Circ J 73:1568, 2009.

Margulies KB, Bednarik DP, Dries DL: Genomica, profilarea transcripțională și insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol 53:1752, 2009.

Horwitz PA, Tsai EJ, Putt ME și colab.: Detectarea respingerii alogrefei cardiace și a răspunsului la terapia imunosupresoare cu expresia genei din sângele periferic. *Circulation* 110:381, 2004.

Mehra MR, Kobashigawa JA, Deng MC și colab.: Implicații clinice și alterarea longitudinală a semnalelor transcripționale ale sângelui periferic care indică viitoarea respingere a alogrefei cardiace. *J Heart Lung Transplant* 27:297, 2008.

Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR și colab.: Discriminarea neinvazivă a respingerii la primitorii de alogrefe cardiace folosind profilarea expresiei genelor. *Am J Transplant* 6:150, 2006.

Farmacogenetica în medicina personalizată

Voora D, Ginsburg GS: Aplicația clinică a farmacogeneticii cardiovasculare. *J Am Coll Cardiol* 60:9, 2012.

Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, et al: Caracterizarea funcțională a variantelor SLC01B1 (OATP-C), SLC01B1*5, SLC01B1*15 și SLC01B1*15 + C1007G, prin utilizarea sistemelor de expresie tranzitorie ale celulelor HeLa și HEK293. *Pharmacogenet Genomics* 15:513, 2005.

Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M: polimorfismul SLC01B1 afectează în mod semnificativ farmacocinetica acidului simvastatin. *Pharmacogenet Genomics* 16:873, 2006.

Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ: polimorfismul SLC01B1 și sexul afectează farmacocinetica pravastatinei, dar nu fluvastatinei. *Clin Pharmacol Ther* 80:356, 2006.

Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M: Efecte diferite ale polimorfismului SLC01B1 asupra farmacocineticii atorvastatinei și rosuvastatinei. *Clin Pharmacol Ther* 82:726, 2007.

Link E, Parish S, Armitage J și colab: variante SLC01B1 și miopatie indusă de statine - un studiu la nivel de genom. *N Engl J Med* 359:789, 2008.

Voora D, Shah SH, Spasojevic I, et al: Varianta genetică SLC01B1*5 este asociată cu efecte secundare induse de statine. *J Am Coll Cardiol* 54:1609, 2009.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S și colab.: Simptome musculare ușoare până la moderate cu terapie cu statine în doze mari la pacienții cu hiperlipidemie - studiul PRIMO. *Cardiovasc Drugs Ther* 19:403, 2005.

Schildcrout JS, Denny JC, Bowton E și colab.: Optimizarea rezultatelor medicamentelor prin farmacogenetică: un caz pentru genotipizare preventivă. *Clin Pharmacol Ther* 92:235, 2012.

Collet JP, Hulot JS, Pena A și colab.: Polimorfismul citocromului P450 2C19 la pacienții tineri tratați cu clopidogrel după infarct miocardic: un studiu de cohortă. *Lancet* 373:309, 2009.

Mega JL, Simon T, Collet JP și colab.: Genotip CYP2C19 cu funcție redusă și risc de rezultate clinice adverse în rândul pacienților tratați cu clopidogrel predominant pentru PCI: O metaanaliză. JAMA 304:1821, 2010.

Implementarea Medicinii Personalizate

Califf RM, Ginsburg GS: Îmbunătățiri organizaționale pentru a îmbunătăți epidemiologia clinică modernă. JAMA 300:2300, 2008.

Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, et al: Implementarea medicinei genomice în clinică: viitorul este aici. Genet Med 10:157, 2013.

Principiile Geneticii Cardiovasculare

Kiran Musunuru și Sekar Kathiresan

BAZĂ MOȘTENITĂ PENTRU VARIAȚIA RISCULUI DE BOLI CARDIOVASCULARĂ, 64

UN SCURT PRIMER PRIVIND BIOLOGIA MOLECULARĂ, 64

MODURI DE MOȘTENIRE, 65

ABORDĂRI PENTRU DECOPERIREA BAZEI MOȘTENITE A BOLII CARDIOVASCULARE, 66

Variația genetică umană, 66

Caracterizarea variației genetice umane:

Genotipare și secvențiere, 67

Proiecte de studiu pentru a corela genotipul cu

Fenotip, 67

EXEMPLE ILUSTRATIVE, 70

Boala mendeliană folosind legătura clasică, 70

Boala mendeliană folosind ADN direct

Secvențiere, 70

Trăsătură complexă folosind extreme în

o Populație, 70

Trăsătură complexă folosind genom-wide

Asociația, 71

APLICAȚIA CLINICĂ A GENETICĂ

CONSTATĂRI, 71

Predicția riscului, 71

Distingerea cauzalului de reactiv

Biomarkeri, 72

Medicină personalizată, 73

Ținte terapeutice: de la genă la medicament într-un deceniu, 73

DIRECȚII VITORIALE, 73

REFERINȚE, 74

În calitate de medici, căutăm să înțelegem cauza principală a bolii umane. Genetica umană oferă un instrument unic pentru generarea de noi ipoteze despre cauzele fundamentale ale bolii pe baza căutărilor la nivelul genomului în populația umană, care sunt nelimitate de ipotezele anterioare despre procesele fiziopatologice subiacente. În ultimele decenii, aplicarea principiilor discutate aici a identificat cu succes genele cauzale pentru o serie de boli cardiovasculare. Aceste informații au oferit explicații pacienților noștri, au îmbunătățit capacitatea de a prezice riscul de boală și, cel mai important, au permis înțelegerea fiziopatologiei ca bază pentru proiectarea abordărilor raționale pentru îmbunătățirea prevenției și terapiei. Subliniem aceste principii în contextul prezentării unui caz clinic.

BAZĂ MOȘTENITĂ PENTRU VARIAȚIA RISCULUI DE BOLI CARDIOVASCULARĂ

CAZUL PACIENTULUI, PARTEA I. Un bărbat în vârstă de 44 de ani (JS) este văzut în cabinetul unui cardiolog pentru o vizită de urmărire după ce a suferit un infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și a fost supus unui tratament constând în angioplastie primară și plasarea unui stent cu eliberare de medicament. Factorii săi de risc cardiovascular înainte de STEMI au inclus un nivel de colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) a jeun de 235 mg/dL și fumatul activ de țigară. Indicele de masă corporală (IMC) este de 25 kg/m², nu are antecedente de diabet de tip 2 și este normotensiv. Tatăl său a murit la 45 de ani ca urmare a unui infarct miocardic (IM), iar unchiul său patern a suferit un IM la 49 de ani. Are doi

frați, de 43 și 39 de ani; ambele sunt lipsite de boli cardiovasculare clinice. Fratele de 43 de ani (KS) are un nivel crescut de LDL-C (214 mg/dL). Fratele de 39 de ani (LS) are un nivel LDL-C de 130 mg/dL și un nivel al colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) de 29 mg/dL. Pedigree-ul familiei este prezentat în Figura 8-1.

Multe boli cardiovasculare se grupează în cadrul familiilor, iar studiile de agregare familială pot determina măsura în care variantele de secvență ADN moștenite contribuie la aceste modele. Un istoric familial de boală coronariană prematură (CHD) crește riscul de CHD la descendenți de aproximativ trei ori.² Istoricul familial este un factor de risc important pentru aproape toate bolile cardiovasculare – inclusiv fibrilația atrială, bolile cardiace congenitale și hipertensiunea arterială – dar gruparea familială a bolii poate reflecta mediul comun, în plus față de secvența genetică comună.

Eritabilitatea - fracțiunea variabilității interindividuale a riscului de boală atribuită influențelor genetice aditive - este o măsură folosită în mod obișnuit pentru izolarea rolului secvenței genetice partajate. Variabilitatea rămasă între indivizi rezultă din toți ceilalți contributory: influențe ale mediului asupra bolii, efecte genetice neaditive (epistatice) (de exemplu, interacțiuni genă-genă sau interacțiuni genă-mediul), eroare în măsurarea înruderii sau a bolii și șansa aleatorie. Pentru cele mai multe trăsături importante din punct de vedere clinic (boli și factori de risc), estimările empirice ale eredității variază de la 20% la 80% (a se vedea Online Mendelian Inheritance in Man, disponibil la www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM, pentru informații complete).

UN SCURT PRIMER PRIVIND BIOLOGIA MOLECULARĂ

Genele sunt codificate în ADN, o moleculă polimerică cu două catene într-o configurație cunoscută sub numele de dublă helix. „Codul” cuprinde patru baze ADN diferite - adenină (A), citozină (C), guanină (G) și timină (T) - legate între ele în ordine non-aleatorie. Cele două catene conțin informații redundante în virtutea complementarității – o adenină de pe o catenă este întotdeauna asociată cu o timină de pe cealaltă catenă, iar o citozină de pe o catenă este întotdeauna asociată cu o guanină de pe cealaltă catenă. Astfel, ADN-ul dublu catenar poate fi considerat a fi o secvență de perechi de baze AT, TA, CG și GC (Fig. 8-2).

ADN-ul uman este organizat într-un total de 23 de perechi de cromozomi, fiecare cromozom acoperind milioane de perechi de baze. Cei 46 de cromozomi în total alcătuiesc genomul. Fiecare cromozom are numeroase gene, care conțin așa-numitul ADN codant, separat de întinderi mari de ADN necodant. Un proces numit transcripție copiază informațiile din secvența ADN-ului în ARN monocatenar, un polimer care este similar structural cu ADN-ul, dar folosește uracil (U) în locul timinei (T). Ulterior, procesul de translație transformă secvența de ARN într-o secvență de aminoacizi care alcătuiește o proteină, care poate servi într-o varietate de roluri (elemente structurale, enzime, hormoni etc.). Astfel, informația genetică curge de la ADN la ARN la proteină în ceea ce este cunoscut în mod clasic sub numele de „dogma centrală” a biologiei moleculare (Fig. 8-3).

Una dintre consecințele dogmei centrale este că o modificare a secvenței ADN din genom, dacă ar trebui să apară în sau în apropierea unei gene, poate duce la o modificare a proteinei codificate de genă, care la rândul său poate avea consecințe importante asupra fenotipului unui organism. Fenotipul se referă la orice caracteristică observabilă la o ființă umană. Modificările secvenței ADN care conduc la modificări fenotipice stau la baza celei mai multe dintre eritabilitatea bolilor care au o componentă genetică.

Epigenetica se referă la modificările fenotipice cauzate de modificări la nivel de ADN care nu implică secvența ADN, de obicei modificări structurale fie ale anumitor baze ADN, fie ale proteinelor.

JS, 44 ani

MI la 44 LDL-C, 235 mg/dL

FIGURA 8-1 Pedigreul pacientului de caz JS (indicat prin săgeată), care a avut un STEMI la 44 de ani (yo).

(numite histone) în care este ambalat ADN-ul. Aceste modificări pot duce la niveluri modificate de ARN care sunt transcrise din ADN, ceea ce, la rândul său, are ca rezultat niveluri modificate de proteine. În unele cazuri, modificările epigenetice sunt transmise de la părinți la urmași și astfel pot reprezenta o sursă suplimentară de eritabilitate fenotipică.

Arhitectura genetică a unei boli se referă la numărul și amploarea factorilor de risc genetic care există la fiecare pacient și în populație, precum și la frecvențele și interacțiunile acestora. Bolile pot fi datorate unei singure gene (monogenice) din fiecare familie sau mai multor gene (poligenice). Identificarea factorilor de risc genetici este cea mai ușoară atunci când este implicată doar o singură genă și această genă are un impact mare asupra bolii din acea familie. În cazurile în care o singură genă este necesară și suficientă pentru a provoca boala, afecțiunea este numită o tulburare mendeliană, deoarece boala urmărește perfect cu o mutație (în familie) care se supune legilor simple ale moștenirii lui Mendel.

Pentru tulburările monogenice, modurile de moștenire includ autosomal dominant, autosomal recesiv și X-linked. În tulburările autozomale dominante, o singură copie defectuoasă a unei gene (fie copia maternă sau paternă pentru fiecare genă autozomală) este suficientă pentru a provoca fenotipul. În tulburările autosomale recesive, ambele copii trebuie să fie

defectuos pentru a conduce la fenotip. În tulburările legate de X, gena defectuoasă rezidă pe cromozomul X. Având în vedere că bărbații au doar un cromozom X și femeile au doi cromozomi X, bărbații care poartă copia defectă sunt afectați de tulburare, în timp ce femeile sunt purtătoare neafectate.

Cu toate acestea, cele mai frecvente boli cardiovasculare nu se supun legilor simple ale moștenirii lui Mendel, ci mai degrabă sunt complexe - rezultatul unei interacțiuni între mai multe gene și mediu. Pentru aceste tulburări poligenice, sunt necesare variante în mai mult de o genă pentru a provoca o boală. În consecință, în aceste cazuri devine dificil să înțelegem o boală prin studierea unei singure familii. Un corolar este că fiecare variantă de genă care contribuie poate avea un mic efect fenotipic care nu este evident prin compararea câtorva oameni cu și fără acea variantă. Din aceste motive, elucidarea arhitecturii genetice a unei tulburări complexe este mai fezabilă prin studierea unei populații mari.

Cazul pacientului prezentat mai devreme descrie atât fenotipuri cardiovasculare discrete (adică, trăsături definite de prezența sau absența lor pe baza unui set de criterii), cât și fenotipuri cantitative. MI este un fenotip discret (numit și dihotomic), în timp ce tensiunea arterială, LDL-C, HDL-C și IMC sunt trăsături cardiovasculare continue. În populația generală, majoritatea acestor trăsături prezintă un model complex de moștenire.

Pentru multe trăsături complexe, totuși, unele subtipuri ale bolii sunt moștenite monogenice. În cazul pacientului nostru, apariția concomitentă a LDL-C ridicat, a infarctului miocardic cu debut precoce și a antecedentelor familiale de infarct miocardic prematur sugerează o tulburare mendeliană specifică, și anume, hipercolesterolemia familială (FH).³ În FH, nivelul extrem de ridicat de LDL-C și IM rezultă din defecte ale genei receptorului LDL. LDL-C sever ridicat și MI precoce pot fi cauzate și de defecte ale altor gene, inclusiv proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 (PCSK9) și apolipoproteina B (APOB). Alte exemple de subtipuri monogenice de trăsături complexe includ tensiunea arterială extrem de ridicată sau scăzută cauzată de mutații rare ale genelor implicate în manipularea sării renale; LDL-C extrem de scăzut ca urmare a mutațiilor în APOB, PCSK9 sau ANGPTL3; și obezitatea extremă cauzată de mutații în MC4R.

ABORDĂRI PENTRU DESCOPERIREA BAZEI MOȘTENITE A BOLII CARDIOVASCULARE

Variația genetică umană

Genomul uman conține aproximativ 6 miliarde de perechi de baze de-a lungul celor 46 de cromozomi. Aproximativ 1% din ADN-ul genomic este ADN codificator, care cuprinde aproximativ 20.000 de gene.⁴ Deși cea mai mare parte a ADN-ului din genom este împărțită între toate ființele umane, variațiile în secvența ADN-ului – care apar atât în ADN-ul codant, cât și în ADN-ul necodificator – deosebesc indivizii unul de celălalt. Aceste variante ale secvenței ADN explică parțial de ce o boală este mai mult sau mai puțin probabil să se dezvolte la unii indivizi sau de ce unii răspund mai favorabil sau mai negativ la un medicament (vezi și capitolele 7 și 9).

După cum sa menționat mai devreme, unele variante ale secvenței ADN au efecte fenotipice mari, ceea ce înseamnă că pot provoca boli de una singură. Aceste variante ale secvenței ADN tind să fie rare (și uneori unice pentru o singură persoană sau familie), deoarece selecția naturală le elimină dintr-o populație. În mod clasic, ele provoacă tulburări monogenice. Alte variante ale secvenței ADN apar de obicei într-o populație și tind să aibă

efecte fenotipice mai mici. De obicei, aceste variante, în combinație, provoacă tulburări poligenice. Din cauza selecției naturale, în general, există o relație inversă între frecvența unei variante de secvență ADN și efectul fenotipic conferit de acea variantă. De exemplu, o astfel de relație este observată pentru variantele de gene care afectează LDL-C în populație (Fig. 8-4).⁵⁻⁸

Variantele secvenței de codificare pot perturba funcția genelor și a produselor lor proteice (Fig. 8-5).⁹ Unele variante de codificare nu afectează secvența de aminoacizi a unei proteine; acestea sunt cunoscute ca variante sinonime și nu au de obicei consecințe fenotipice. Alte variante de codare pot provoca o varietate de modificări într-o proteină - substituirea unui singur aminoacid într-o proteină cu o

FRECVENȚA ALELELOR (%)

FIGURA 8-4 Dimensiunile efectului asupra LDL-C pentru variantele secvenței ADN la o gamă de frecvențe alelelor. Gena, varianta, frecvența și mărimea efectului asupra LDL-C sunt următoarele: NPC1L1, rs217386, 5 43%, 1,2 mg/dL; HMGCR, rs12916, 5 39%, 2,5 mg/dL; ANGPTL3, rs2131925, 5 32%, 1,6 mg/dL; SORT1, rs629301, 5 22%, 5,7 mg/dL; APOE, rs429358/C130R, 6 7,1%, 9,3 mg/dL; APOE, rs7412/R176C, 6 3,7%, 18,8 mg/dL; APOB, R3500Q, 7 0,08%, 100 mg/dL; LDLR, W23X sau W66G sau W556S, 8 0,03%, 147 mg/dL.

Secvență de tip sălbatic

FIGURA 8-5 Diferite tipuri de mutații care modifică structura și expresia genelor umane.

aminoacid diferit (sens greșit), trunchierea prematură a unei proteine (prostii), amestecarea secvenței de aminoacizi dincolo de locul variantei (schimbarea cadrului) sau inserția sau ștergerea aminoacizilor. Oricare dintre aceste așa-numite variante non-sinonime poate avea efecte fenotipice variind de la neglijabil la profund, deși variantele nonsens și frameshift tind să fie mai dăunătoare decât variantele missense pentru funcția proteinei. În cele din urmă, variantele de secvență la situsurile de îmbinare (prima și a doua bază după sfârșitul fiecărui exon și înainte de începutul fiecărui exon) pot duce la un produs proteic sever perturbat care lipsește un întreg exon.

Variantele necodante, deși nu afectează direct secvențele de aminoacizi ale proteinelor, pot provoca modificări fenotipice în alte moduri. De exemplu, o variantă necodifică în apropierea unei gene ar putea afecta transcripția genei și poate duce la o cantitate crescută de ARN produsă dintr-o genă și, în consecință, o cantitate crescută de produs proteic.¹⁰ Variantele necodificatoare pot afecta procesarea ARN-ului în mai multe alte moduri.

În plus față de gene, genomul adăpostește un număr de molecule de ARN exprimate care nu codifică proteine; un astfel de ARN include microARN și ARN noncoding intergenic mare (lincARN). S-a demonstrat că ambele categorii de ARN necodificator interacționează cu și modulează activitatea ARN-ului care codifică, reglând astfel nivelurile de proteine. De exemplu, un microARN dat s-ar putea lega fizic la secvențe complementare într-un număr mare de molecule de ARN codificatoare și ar putea duce fie la suprimarea traducerii ARN în proteine, fie la degradarea ARN-ului. O variantă necodificatoare care se încadrează în mijlocul unui microARN poate afecta (sau spori) capacitatea acestuia de a interacționa cu ARN codificator specific și poate duce la modificări fenotipice.

Variantele secvenței ADN, cunoscute și sub numele de polimorfisme (derivate din cuvintele grecești care înseamnă „forme multiple”), constau din trei clase majore. Polimorfismele cu o singură nucleotidă (SNP) implică alterarea unei singure perechi de baze ADN din genom. Ele sunt cele mai comune și mai bine catalogate dintre variantele de ADN, zeci de milioane fiind identificate până în prezent în toate populațiile umane. Repetările în tandem cu număr variabil (VNTR) implică un număr variabil de repetări ale unei secvențe scurte de ADN la o locație genomică; numărul de repetări variază de la foarte puține la mii. Variantele de număr de copii (CNV) implică un număr variabil de repetări ale unei secvențe lungi de ADN (mai mult de 1000 de perechi de baze), de obicei variind de la zero la una sau câteva repetări. Un indel (o abreviere pentru inserție/ștergere) este un tip de variantă de ADN în care o secvență este fie prezentă (inserție), fie absentă (ștergere); ar putea fi fie un tip special de VNTR, fie un tip special de CNV, în funcție de dimensiunea secvenței implicate.

Caracterizarea variației genetice umane: genotipare și secvențiere

În cele mai multe cazuri, o persoană are două copii ale fiecărei secvențe ADN din cauza prezenței cromozomilor perechi (excepțiile sunt secvențele ADN de pe cromozomul X sau Y la bărbați, deoarece acești doi cromozomi sunt complet diferiți). Cele două copii sunt cunoscute ca alele. Pentru o variantă de ADN, genotipul este identitatea celor două alele la locul variantei. Cele două alele pot fi identice, caz în care se spune că persoana este homozigotă pentru alela. Dacă cele două alele sunt diferite, persoana este heterozigotă la varianta ADN. Un haplotip este o serie de genotipuri la locurile apropiate ale variantelor ADN. Deoarece haplotipul este situat pe o singură regiune a cromozomului, tinde să rămână legat împreună pe măsură ce trece de la părinți la urmași.

Pentru polimorfismele care sunt prezente în principal în doar două forme (tipice pentru SNP-uri, adică o bază ADN versus altă bază ADN, dar nu pentru VNTR, care se găsesc de obicei în cel puțin câteva forme, adică număr diferit de repetări), alela găsită mai frecvent într-o anumită populație este denumită alela majoră, alela mai puțin comună fiind alela minoră. Variantele comune sunt astfel definite în virtutea frecvenței alelei minore care este mai mare de 5% în populație. Variantele de joasă frecvență au o frecvență alelelor minore cuprinsă între 0,5% și 5%; variantele rare au o frecvență mai mică de 0,5%. Variantele rare sunt denumite de obicei mutații. În unele cazuri, mutațiile sunt atât de rare încât se găsesc doar la un individ sau într-o singură familie.

Două tipuri de metode pot fi utilizate pentru a determina genotipurile la situsurile variantelor ADN. În primul tip, o tehnologie de genotipizare stabilește direct genotipul într-o singură locație a genomului. În al doilea tip, reacția în lanț a polimerazei (PCR) este utilizată pentru a amplifica regiunea ADN-ului care înconjoară imediat locul variantei ADN (Fig. 8-6). Produsul PCR este supus secvențierii ADN, care determină indirect genotipul. Primul tip este în general mai ieftin – într-adevăr, „cipurile” fabricate pot genotip direct milioane de variante de ADN la un moment dat – dar necesită optimizare în prealabil. Astfel, genotiparea directă este cea mai utilă pentru variantele comune și de joasă frecvență care au fost deja catalogate. Al doilea tip este mai scump și poate fi folosit doar într-o singură locație la un moment dat, dar poate fi adaptat în mod flexibil oricărei locații din genom. Această abordare poate fi utilizată pentru a descoperi variante rare de secvență de ADN necatalogate anterior.

În ultimii ani, un al treilea tip de metodă a fost conceput pentru a caracteriza variația genetică a unei persoane. Această metodă implică utilizarea oricăreia dintr-un grup de tehnici cunoscute sub numele de secvențierea ADN-ului de generație următoare.¹¹ Deși detaliile operaționale diferă, aceste tehnici împărtășesc capacitatea de a secvenția miliarde de perechi de baze ADN la un moment dat, într-un interval de timp rezonabil și la un cost rezonabil. Tehnicile au fost aplicate cu succes pentru a secvenționa în mod eficient întregul ADN care codifică un pacient, cunoscut sub numele de exom, care reprezintă aproximativ 1% din genom.^{12,13} Mai recent, secvențierea întregului genom al unui pacient pentru câteva mii de dolari SUA în 24 de ore a devenit fezabilă, fiind de așteptat ca genomul foarte mediatizat să apară atât de mult.

Deși efectuarea secvențierii ADN-ului rămâne mai costisitoare decât genotiparea directă, scăderea costului secvențierii întregului genom va permite în curând să fie efectuată în cohorte mari de oameni. Avantajul secvențierii întregului genom este că determină genotipurile în locațiile tuturor variantelor de secvență ADN cunoscute într-un singur experiment și, în același timp, identifică variante de ADN necunoscute anterior, care sunt unice pentru individ.

Proiecte de studiu pentru a corela genotipul cu fenotipul

Abordările pentru corelarea genotipului cu fenotipul sunt evidențiate în Figura 8-7. Axa x arată frecvența alelei în populație, de la rar la comun; axa y arată mărimea efectului fenotipic conferit de alela variantă a secvenței ADN, de la mic la mare. După cum s-a descris mai devreme, din cauza evoluției și selecției naturale, există o relație inversă între frecvența alelelor și mărimea efectului. De obicei, pentru a detecta variantele comune ale secvenței ADN cu efect mic până la modest (de exemplu, creșterea riscului de 5% până la 50%), genotiparea caracterizează variația secvenței ADN și asocierea bazată pe populație leagă genotipul cu fenotipul. Variante rare cu efect mai mare sunt descoperite prin secvențiere pentru a le caracteriza variația secvenței ADN. Una dintre cele două abordări majore - studii bazate pe familie sau studii cu fenotip extrem - poate fi utilizată pentru a corela variantele rare cu fenotipul. Variantele de frecvență scăzută (0,5% până la 5%) pot fi abordate fie prin

genotipizare, fie prin secvențiere, iar oricare dintre cele trei modele de studiu poate fi utilă în legarea genotipului cu fenotipul.

Studii bazate pe familie

CAZUL PACIENTULUI, PARTEA II. Cardiologul îl trimite pe pacientul de 45 de ani (JS) care a suferit recent un IM la un genetician pentru evaluare. Geneticistul suspectează că pacientul are FH și aranjează secvențierea clinică a genelor LDLR, APOB și PCSK9. Aceste teste identifică o mutație în gena PCSK9: o substituție TA în exonul 2 la nucleotida 625, care prezice o substituție a argininei la codonul 127 pentru serina conservată (S127R). S-a dovedit că această mutație duce la câștigarea funcției PCSK9 și provoacă hipercolesterolemie autosomal dominantă.¹⁴

Două proiecte majore de studiu au fost utilizate pentru a identifica mutațiile genetice responsabile de tulburările monogenice. Ambele profită

relațiile de familie. Studiile clasice de legare presupun genotiparea a câteva sute sau mii de variante de ADN (de obicei VNTR-uri cu repetări care au lungimea de două până la șase perechi de baze, cunoscute și sub numele de markeri microsateliți) distribuite în genom. Analiza legăturii identifică orice markeri care sunt puternic „legați” de boală. Pentru tulburările mostenite dominant, legătura poate fi observată atunci când o anumită alelă a markerului este găsită numai la membrii familiei cu boală („afecțați”) și nu la membrii familiei sănătoși („neafecțați”); pentru tulburările mostenite recesiv, legătura este observată atunci când două copii ale unei anumite alele sunt găsite numai la membrii familiei cu boală și nu la membrii familiei sănătoși. Gradul de legătură pentru fiecare marker genomic cu starea afectată este calculat pentru a produce o măsurătoare cunoscută sub numele de scor logaritm de cote (LOD). Un scor LOD mai mare de 3,0 este considerat o dovadă semnificativă a legăturii.

Ca aspect practic, un scor LOD ridicat pentru un anumit marker sugerează că mutația bolii cauzale se află în mai multe megabaze (adică milioane de perechi de baze) ale markerului. Această regiune de interes adăpostește de obicei zeci, dacă nu sute, de gene candidate. Regiunea poate fi uneori restrânsă și mai mult prin genotiparea unui set de markeri grupați în jurul markerului original și evaluarea legăturii, un proces numit clonare pozițională. Identificarea mutației bolii implică secvențierea genelor candidate în speranța de a găsi o variantă de codificare rară. În mod tradițional, secvențierea unui număr mare de gene a fost prohibitiv de costisitoare și ar fi trebuit să alegeți în mod judicios un număr limitat de gene candidate considerate cel mai probabil să aibă mutația cauzală - și adesea să apară cu mâinile goale.

Al doilea proiect de studiu a fost posibil de progresele în tehnologiile de secvențiere a ADN-ului de ultimă generație. În loc de secvențierea câtorva gene candidate, acum se poate realiza secvențierea exomului și captura ADN-ul de codificare al tuturor aproximativ 20.000 de gene umane într-un singur experiment, relativ accesibil. În acest proiect de studiu, se alege câțiva membri ai familiei afectați, se efectuează secvențierea exomului pe probele lor

de ADN și se filtrează prin datele de secvențiere pentru a identifica câteva variante rare care sunt partajate de toți cei afectați.¹⁵ Această listă de variante poate fi restrânsă și mai mult în mai multe moduri, cum ar fi confirmarea faptului că o variantă nu este prezentă într-o variantă neafectată și care efectuează simultan o variantă de filtrare sau o legătură apropiată pentru un studiu de filiere. marker cu un scor LOD mare.

Odată ce varianta genei rară considerată cea mai probabilă a fi mutația cauzală este selectată, aceasta poate fi confirmată prin secvențierea genei la indivizi neînrușiți care au aceeași tulburare. Dacă unii dintre acești indivizi au mutații în aceeași genă (fie aceeași rară

variantă sau, mai probabil, variante diferite), susține cu tărie că gena este responsabilă de boală.

Studii de fenotip extrem

O altă abordare a descoperirii genelor este identificarea indivizilor dintr-o populație care se află la extremele unui fenotip.¹⁶ Pentru un fenotip cantitativ, cum ar fi nivelul colesterolului din sânge, aceasta ar putea implica găsirea unui număr considerabil de persoane cu colesterol extrem de ridicat și persoane cu colesterol extrem de scăzut. Pentru un fenotip discret, cum ar fi MI, persoanele dorite ar putea fi tineri cu boală prematură, comparativ cu persoanele în vârstă cu factori de risc multipli, dar fără dovezi de boală coronariană (CAD).

Probele de ADN din aceste cohorte extreme suferă fie secvențierea genei candidate, secvențierea exomului, fie chiar secvențierea întregului genom. Analiza implică identificarea genelor care au o preponderență de variante rare într-un grup față de celălalt grup. De exemplu, dacă o anumită genă ar prezenta o frecvență semnificativ mai mare de variante rare la tinerii cu IM decât la persoanele în vârstă fără CAD, s-ar argumenta că acea genă este cauzală pentru IM. În schimb, dacă gena ar avea o frecvență mai mare de variante rare la persoanele în vârstă fără CAD decât la tinerii cu IM, gena ar putea proteja împotriva bolii.

Studii bazate pe populație

Studiile bazate pe familie sunt slab potrivite pentru a studia tulburările poligenice în care fiecare variantă de ADN care contribuie are un efect mic sau moderat. Deoarece aceste variante de ADN tind să fie comune într-o anumită populație, studiile bazate pe populație sunt mai bine concepute pentru a detecta efectele lor mici cu rigoare statistică.

Studiul de asociere la nivelul genomului (GWAS) este proiectul principal al studiului bazat pe populație.^{17,18} Într-un GWAS, mostrele de ADN de la mulți indivizi neînrușiți dintr-o populație - până la sute de mii de oameni - sunt supuse genotipării a milioane de markeri SNP de-a lungul genomului folosind cipuri. Analiza implică o căutare a SNP-urilor care au asocieri statistice robuste cu fenotipul de interes. Pentru un GWAS pe un fenotip cantitativ, cum ar fi nivelul de colesterol din sânge, fiecare SNP este evaluat pentru a determina dacă

indivizii cu un genotip la acel SNP au, în medie, o diferență semnificativă în nivelul de colesterol față de indivizii cu alt genotip.

Pentru un GWAS pe un fenotip discret, cum ar fi MI, studiul compară un grup de indivizi cu fenotip și un grup de indivizi fără fenotip (cazuri versus martori). Fiecare SNP individual este evaluat pentru a determina dacă frecvența sa alelelor minore diferă între cazuri și controale (Fig. 8-8).

Cu orice GWAS, deoarece atât de multe SNP-uri sunt evaluate independent, pragul tradițional de semnificație statistică de $P < 0,05$ nu este valid și trebuie ajustat pentru numărul de SNP-uri testate. Numărul de SNP-uri comune independente testate într-un singur experiment este de aproximativ 1.000.000. În consecință, este o practică obișnuită cu un GWAS să se utilizeze un prag de semnificație statistică de $P < 5 \times 10^{-8}$ (adică, corecția Bonferroni a valorii P tradiționale de 0,05 pentru 1.000.000 de teste independente). Necesitatea de a îndeplini un prag de semnificație foarte riguros, precum și faptul că majoritatea variantelor de ADN care contribuie la o trăsătură poligenică au efecte mici, impune deseori studierea unui număr foarte mare de oameni pentru a realiza cu succes un GWAS.

Rezultatele GWAS sunt de obicei afișate într-un „grafic Manhattan”, axa x reprezentând fiecare variantă în ordinea cromozomială, iar axa y grafică $-\log_{10}$ a valorii P asociind fiecare variantă cu

Pacienți cu IM

Pacienți fără IM

FIGURA 8-8 Schema de analiză pentru un GWAS care implică un fenotip dihotomic. Pasul 1. Comparați frecvența variantei genetice în cazuri și controale. Purtătorii unei alele variante sunt afișați cu roz, iar cei care nu sunt purtători sunt afișați cu albastru. Cutiile reprezintă bărbați, iar cercurile reprezintă femei. Aici varianta alela este mai frecventă în cazuri comparativ cu martorii. Pasul 2. Pentru fiecare variantă genetică (de obicei 300.000 până la 1.000.000 în fiecare experiment), generați valoarea P pentru diferența de frecvență fiind o observație întâmplătoare.

trasatura de interes. SNP-urile care depășesc un prag al valorii P de $P < 5 \times 10^{-8}$ sunt considerate „semnificative la nivelul genomului” și sunt cel mai puțin probabil să fie rezultate fals pozitive. Graficul Manhattan dintr-un GWAS la scară mare pentru CAD este afișat în Figura 8-9. Un total de 25 de loci cromozomiali au depășit semnificația la nivel de genom în acest studiu.

Un GWAS folosește o distribuție mult mai densă de markeri în genom și date de la mult mai mulți oameni decât o face un studiu de legătură. În plus, un GWAS profită de punctele fierbinți de recombinare discrete ale genomului, între care regiunile ADN-ului rămân relativ

intacte pe măsură ce sunt transmise de la părinți la urmași. În consecință, rezoluția unui GWAS este mult mai mare decât cea a unui studiu de legătură; mai degrabă decât megabazele, locusul de interes este definit de punctele fierbinți de recombinare de flancare, care în medie apar la doar zeci până la sute de kilobaze. Pentru un SNP dat cu o asociere pozitivă cu un fenotip, acest lucru îngustează considerabil numărul de gene cauzale candidate. De asemenea, spre deosebire de studiile de legătură, GWAS

CDKN2A, CDKN2B,

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 19
21

CROMOZOM

FIGURA 8-9 Rezumatul grafic (grafic Manhattan) al rezultatelor asocierii la nivelul întregului genom. Axa x reprezintă genomul în ordine fizică; axa y arată $-\log_{10} P$ pentru toate SNP-urile. Datele din faza de descoperire sunt afișate în cercuri, iar datele din fazele combinate de descoperire și replicare sunt afișate în stele. Genele de la loci semnificativi sunt enumerate deasupra semnalelor. Locurile cunoscute (înainte de publicarea acestei lucrări) sunt afișate cu roșu, iar locațiile nou descoperite din această lucrare sunt afișate cu albastru. (De la Schunkert H, König IR, Kathiresan S și colab.: Analiza de asociere la scară largă identifică 13 noi loci de susceptibilitate pentru boala coronariană. Nat Genet 43:333, 2011.)

au identificat cu succes variantele ADN cauzale necodante care afectează expresia genelor.

EXEMPLE ILUSTRATIVE

Prezentând exemple ale diferitelor abordări descrise mai sus, ne concentrăm pe LDL-C – fie în contextul tulburărilor lipide monogenice, cum ar fi FH, fie în contextul nivelului de LDL-C din sânge ca trăsătură poligenică, cantitativă.

Boala mendeliană folosind legătura clasică

FH este o tulburare monogenă în care pacienții au niveluri extrem de ridicate de LDL-C în sânge, care au ca rezultat depunerea anormală de colesterol (xantoame) și un risc sever crescut de IM prematur, încă din copilărie. Studiile inițiale din anii 1970 și 1980 efectuate de Brown, Goldstein și colegii săi au demonstrat că majoritatea cazurilor de FH rezultă din mutații ale genei receptorului LDL (LDLR)¹. În 1989, s-a descoperit că un subset de cazuri rezultă din mutații ale genei apolipoproteinei B (APOB).

Boileau și colegii au identificat familii franceze afectate de FH fără mutații aparente LDLR sau APOB și, în efectuarea unui studiu de legare, au identificat o regiune pe cromozomul 1 în care markerii aveau o legătură puternică cu boala.¹⁴ Folosind clonarea pozițională, ei au restrâns regiunea la un interval care conține 41 de gene. O genă, PCSK9, a fost un candidat puternic, deoarece o genă similară fusese anterior raportată a fi implicată în metabolismul colesterolului. În secvențierea PCSK9, au găsit două variante rare diferite în familii diferite. Studiile ulterioare la șoareci au confirmat că PCSK9 este un regulator de bună credință al nivelurilor de colesterol din sânge și au indicat că mutațiile descoperite ar putea fi mai degrabă mutații de câștig de funcție decât de pierdere a funcției.²¹

Boala mendeliană folosind secvențierea directă a ADN-ului

Schonfeld și colegii au identificat o familie în care patru frați prezentau niveluri extrem de scăzute de LDL-C, HDL-C și trigliceride în sânge - o tulburare aparent recesivă numită hipolipidemie combinată familială.²² Un studiu de legătură nu a putut identifica gena cauzală din cauza numărului prohibitiv de mare de gene din regiunea de legătură. Ani mai târziu, în urma apariției secvențierii exomului, probele de ADN de la doi dintre frați au fost supuse tehnicii. Într-o comparație a exomilor fraților, doar o genă a găzduit variante rare de ADN în ambele alele la ambii frați - gena angiopoietină 3 (ANGPTL3), care a fost implicată anterior în metabolismul trigliceridelor, dar nu și LDL-C. De notat, frații au avut două mutații diferite, fiecare dintre acestea fiind o mutație fără sens, în concordanță cu pierderea totală a funcției ANGPTL3. Studiile ulterioare au confirmat prezența diferitelor mutații ANGPTL3 la indivizi neînruțiți cu hipolipidemie combinată familială.

Trăsătură complexă folosind extreme într-o populație

La scurt timp după descoperirea PCSK9 ca genă cauzală în FH, Hobbs, Cohen și colegii au emis ipoteza că variantele de pierdere a funcției în

PCSK9142X sau PCSK967SX

A SUBIECTE NEGRE (mg/dL)

FIGURA 8-10 Distribuția LDL-C (A) și riscul de CHD (B) la purtători versus nonpurtători de mutații nonsens în gena PCSK9. (De la Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolilor coronariene. N Engl J Med 354:1264, 2006.)

PCSK9 poate contribui la diferențele în nivelurile de colesterol din sânge în populația generală. Raționând că indivizii cu niveluri scăzute de LDL-C aveau mai multe șanse de a avea astfel de variante de pierdere a funcției (deoarece mutațiile de creștere a funcției provoacă niveluri crescute de LDL-C în FH), ei au secvențiat PCSK9 la indivizi la extrema fenotipică în studiul multiethnic Dallas Heart - cei cu cel mai scăzut nivel de LDL-C24 au avut o copie LDL-C24 dintre aceste două niveluri. diferite variante aiurea în genă. Apoi, cercetătorii au făcut genotip în mod specific la locurile celor două variante prostii din întregul studiu privind riscul de ateroscleroză în comunități și au descoperit că împreună, 2,6% dintre subiecții de culoare din studiu au avut oricare dintre cele două variante. Acești indivizi au avut în medie o reducere de 28% a LDL-C în comparație cu cei fără variante PCSK9. Lucrările ulterioare au demonstrat că indivizii cu variante nonsens PCSK9 experimentează o reducere semnificativă a riscului de apariție a bolii coronariene incidente (Fig. 8-10). În special, persoanele cu variante de pierdere a funcției în PCSK9 par să nu sufere consecințe clinice adverse, sugerând astfel că terapiile îndreptate împotriva PCSK9 ar oferi efecte cardiovasculare benefice fără efecte nedorite însoțitoare.

Trăsătură complexă folosind Asociația la nivelul întregului genom

Începând din 2007, GWAS-urile au fost efectuate pe colecții de indivizi de origine europeană pentru a identifica SNP-urile asociate cu LDL-C, HDL-C, trigliceride și/sau nivelurile de colesterol total din sânge. Fiecare an a adus un studiu succesiv mai amplu și a culminat cu un studiu colaborativ care a implicat aproximativ 100.000 de persoane în 2010.5 Acest studiu a identificat un total de 95 de loci asociați cu unul sau mai multe dintre fenotipurile lipidice. În mod remarcabil, o treime dintre loci au gene cunoscute anterior ca fiind implicate în metabolismul lipidelor; într-adevăr, mai mult de o duzină de gene au fost descoperite anterior pentru a adăposti variante rare de ADN responsabile de tulburările lipidelor monogenice, inclusiv LDLR, APOB, PCSK9 și ANGPTL3. Celelalte două treimi din loci adăpostesc, probabil, noi gene de reglare a lipidelor, iar un efort considerabil este acum concentrat pe caracterizarea funcțiilor unora dintre aceste gene. Câteva exemple includ GALNT2, SORT1 și TRIB1.

APLICAREA CLINICĂ A CONSTATĂRILOR GENETICE

Predicția riscului

CAZUL PACIENTULUI, PARTEA III. Cei doi frați ai pacientului JS sunt trimiși la un cardiolog pentru evaluarea riscului de IM. Ambii frați sunt asimptomatici, dar sunt îngrijorați de istoricul lor familial puternic și de faptul că JS a suferit un eveniment coronarian la o vârstă la fel de fragedă. Ei se întreabă dacă au un risc crescut pentru un eveniment coronarian, dacă acest risc poate fi cuantificat și dacă ar trebui să-și schimbe stilul de viață sau să ia medicamente. Ambii pacienți sunt supuși secvențierii ADN pentru a determina dacă poartă mutația PCSK9 responsabilă pentru boala în JS. Fratele de 43 de ani (KS) poartă PCSK9 S127R, dar fratele de 39 de ani (LS) nu are.

Identificarea persoanelor cu risc crescut de boli cardiovasculare și implementarea intervențiilor preventive pentru a reduce acest risc sunt obiectivele cheie ale biomedicinii (a se vedea capitolele 7 și 42). Markerii genetici au fost considerați de mult timp un instrument promițător pentru a discerne pacienții cu risc crescut. Utilizarea markerilor genetici pentru a evalua riscul implică luarea în considerare a două scenarii.

Prima este predicția riscului în contextul unei familii care suferă de o tulburare mendeliană. Aici, o singură genă defectuoasă este responsabilă pentru boala în familie. Întrebarea centrală este dacă membrul familiei asimptomatic poartă mutația cauzală (sau două mutații pentru o boală recesivă). Secvențierea directă a ADN-ului poate determina starea mutației și dacă mutația este prezentă, ceea ce înseamnă de obicei un risc aproape cert de boală. Cu toate acestea, pot exista complexități chiar și într-o tulburare cu o singură genă.¹ Printre purtătorii unei mutații mendeliene dintr-o familie dată, unii pot prezenta afecțiunea, iar alții nu. Penetranța se referă la proporția de indivizi cu un anumit genotip care prezintă fenotipul asociat cu genotipul. În multe afecțiuni cardiovasculare mendeliene moștenite într-o manieră autosomal dominantă, există dovezi pentru penetrarea incompletă. De

exemplu, Hobbs și colegii au raportat că într-un pedigree cu FH cauzată de o mutație punctiformă în LDLR, doar 12 din 18 heterozigoți au avut LDL-C ridicat (>95-a percentila), în timp ce unii dintre restul de 6 heterozigoți au avut LDL-C la fel de scăzut ca percentila 28 pentru

populație.²⁵ Lipsa unui fenotip cu colesterol ridicat dat fiind același genotip se poate datora genelor modificatoare sau influențelor mediului.

Al doilea scenariu folosește genetica pentru a prezice riscul pentru o boală comună, complexă. Aici, boala rezultă din interacțiunea mai multor factori genetici și negenetici. Întrebările centrale sunt dacă markerii genetici pot identifica un subset al populației cu risc mai mare de boală și dacă intervențiile eficiente pot fi alocate acestui subset de indivizi pentru a-și reduce riscul. De exemplu, folosim în mod obișnuit un marker negenic, prezența diabetului zaharat de tip 2, pentru a identifica un subgrup al populației cu risc mai mare de CHD (cei cu diabet zaharat de tip 2 au o creștere de două ori a CHD).

Utilizarea abordării GWAS a identificat recent 45 de variante comune pentru CAD sau MI, permițând astfel construirea unui scor de risc genetic utilizând variante cartografice.²⁷ Pentru primele 12 variante comune cartografice pentru CAD sau MI folosind GWAS, a fost generat un scor de risc genetic simplu variind de la 0 la 24 de alele (adică, fiecare individ poate purta 0, 1 sau 10 copii ale alelei la 102), fiecare dintre ele, ideal și 24 fiind cel mai nefavorabil.²⁸ Distribuția acestui scor de risc genetic în populație se apropie de normal. Cei din chintila superioară a acestei distribuții (20% din populație cu cele mai mari scoruri) au avut un risc de aproximativ 1,7 ori mai mare de apariție a bolii coronariene incidente, chiar și după luarea în considerare a tuturor celorlalți factori de risc cardiovascular.

Aceste informații vor avea utilitate clinică? În prezent, se dezbate dacă persoanele tinere și de vârstă mijlocie (adică bărbații cu vârsta între 30 și 50 de ani și femeile cu vârsta între 40 și 60 de ani) ar trebui tratate cu o statină pentru a preveni un prim IM. Pe baza rezultatelor genetice prezentate mai devreme, o abordare ar putea fi utilizarea unui scor de risc genetic pentru a identifica subgrupul de indivizi cu cel mai mare risc genetic și pentru a viza tratamentul cu statine către acești indivizi. Această ipoteză rămâne de testat formal în studii randomizate controlate.

Distingerea biomarkerilor cauzali de cei reactivi

CAZUL PACIENTULUI, PARTEA IV. Fratele pacientului JS, în vârstă de 39 de ani, are un nivel de HDL-C de 29 mg/dL. Concentrația sa scăzută de HDL-C contribuie cauzal la riscul de IM?

Ipotezele privind agenții cauzali ai bolilor complexe au provenit adesea inițial din epidemiologia observațională. Într-o lucrare din 1961 intitulată „Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease”, William Kannel și colegii din Framingham Heart Study au stabilit o asocieră a colesterolului plasmatic total cu riscul viitor de CHD.²⁹ De atunci, sute de biomarkeri solubili au fost în mod similar asociați cu riscul de CAD (vezi și capitolul 10). Câți dintre acești biomarkeri cauzează în mod direct CAD, câți reflectă pur și

simplu alte procese cauzale și de ce este importantă această întrebare? Atât biomarkerii cauzali, cât și non-cauzali pot fi de ajutor în prezicerea riscului pentru boli viitoare, dar numai un biomarker cauzal poate fi adecvat ca țintă a terapiei. Dovada finală a cauzalității la oameni este un studiu randomizat controlat care testează dacă un tratament care modifică biomarkerul va afecta riscul de boală. Dar, deoarece studiile clinice sunt costisitoare și consumatoare de timp, ar fi util să existe dovezi la oameni înainte de a se angaja într-un studiu clinic.

Într-o tehnică numită randomizare mendeliană, variantele de secvență ADN sunt utilizate pentru a aborda întrebarea dacă o asociere epidemiologică între un factor de risc și boală reflectă o influență cauzală a celui dintâi asupra celui din urmă.³⁰⁻³² În principiu, dacă se știe că o variantă de secvență ADN afectează direct un fenotip intermediar (de exemplu, o variantă în promotorul unei gene care codifică expresia intermediară a unui biotip) la boală, varianta ADN ar trebui să fie asociată cu boala în măsura prevăzută de (1) mărimea efectului variantei asupra fenotipului și (2) mărimea efectului fenotipului asupra bolii (Fig. 8-11). Dacă asocierea prezisă între variantă și boală nu ar fi observată într-un eșantion alimentat adecvat, s-ar argumenta împotriva rolului pur cauzal pentru fenotipul intermediar în patogeneza bolii.

Designul studiului este asemănător unui studiu clinic prospectiv randomizat, prin aceea că randomizarea pentru fiecare individ are loc în momentul

riscului prezis

:

pe baza

gradului de modificare a

biomarkerului

, estimarea

efectului variantei

asupra bolii

FIGURA 8-11 Proiectarea unui studiu de randomizare mendelian pentru a testa dacă un biomarker influențează cauzal riscul de boală. Designul studiului are trei elemente. În primul rând, trebuie să identificăm o variantă genetică, un instrument care modifică exclusiv biomarkerul de interes. În al doilea rând, trebuie să se obțină o estimare estimată teoretic a riscului de îmbolnăvire pentru instrument. Această estimare este, de obicei, derivată pe baza (1) asocierea variantei genei la biomarker (adică, gradul de modificare a biomarkerului conferit de variantă) și (2) asocierea biomarkerului cu boala în populație (adică, măsura în care o anumită modificare a biomarkerului este de așteptat să modifice riscul de boală în populație). În cele din urmă, se obține o estimare a riscului de boală observat pentru instrument după testarea instrumentului pentru asociere cu boala în populație. Dacă estimarea riscului observat pentru instrument este în concordanță cu cea prezisă teoretic, aceasta susține ideea că biomarkerul influențează cauzal riscul de boală.

concepție - genotipurile variantelor ADN sunt „alocate” aleatoriu gameților în timpul meiozei, un proces care ar trebui să fie impermeabil la factorii de confuzie tipici observați în studiile epidemiologice observaționale. De exemplu, starea de boală a unui părinte sau statutul socioeconomic nu ar trebui să afecteze care dintre cele două alele ale părintelui la un anumit SNP este transmisă unui copil, fiecare alelă având șanse egale (50%) de a fi transmisă prin gamet la zigot. Astfel, randomizarea mendeliană nu ar trebui să fie afectată de cauzalitatea confuză sau inversă. Randomizarea mendeliană are, totuși, deficiențe potențiale, inclusiv că (1) tehnica este la fel de fiabilă ca și robustețea estimărilor mărimii efectului variantei asupra fenotipului și ale fenotipului asupra bolii și că (2) presupune că varianta ADN nu influențează boala prin alte mijloace decât fenotipul intermediar studiat (pleiotropie), ceea ce poate să nu fie adevărat. În plus, un potențial confundator al randomizării mendeliane este că, în anumite situații, o boală poate determina exprimarea diferită a alelei unei variante de ADN transmisă de la un părinte la un descendent; de exemplu, poate apărea prin efecte epigenetice moștenite. Cu toate acestea, randomizarea mendeliană are potențialul de a fi la fel de informativă ca un studiu clinic randomizat tradițional.

Mai multe studii de randomizare mendeliană au confirmat o relație cauzală între LDL-C și CHD. Variantele nonsens din gena PCSK9 care reduc semnificativ concentrațiile plasmatice de LDL-C au fost asociate cu o incidență redusă a CHD într-o cohortă de negri.²⁴ În mod similar, la subiecții albi, o variantă greșită cu frecvență joasă din PCSK9 a fost asociată cu niveluri mai scăzute de LDL-C, precum și cu un risc mai scăzut de IM. Aceste observații sugerează că un nivel scăzut de LDL-C este suficient pentru a oferi protecție împotriva CHD. Similar cu LDL-C, mai multe studii genetice recente au confirmat observațiile anterioare conform cărora lipoproteina(a) plasmatică (Lp[a]) este legată cauzal de CHD.^{33,34}

Spre deosebire de rezultatele cu concentrațiile plasmatice de LDL-C și Lp(a), un studiu mare recent de randomizare mendeliană a variantelor care afectează HDL-C plasmatic, efectuat la mai mult de 100.000 de indivizi, nu a arătat o asociere între aceste variante și MI.³⁵ Anchetatorii au efectuat două analize de randomizare mendeliană. În primul rând, un SNP în gena lipazei endoteliale (LIPG Asn396Ser) a fost utilizat ca instrument, iar acest SNP a fost testat în 20 de studii (20.913 cazuri de IM, 95.407 controale). În al doilea rând, un scor genetic format din 14 comune

Risc relativ pentru
transportatori vs
non-transportatori:

0,99
(0,88-1,11)

. Circulând

* Nivelurile de HDL-C '

Creșterea medie a riscului relativ de IM per

HDL-C la purtători: creștere de 6 mg/dL:

6 mg/dL 0,87 (0,84-0,91)

FIGURA 8-12 Studiu de randomizare mendelian pentru HDL-C plasmatic și riscul de IM prin utilizarea unui instrument în gena lipazei endoteliale (LIPG). Persoanele care poartă alela serină la aminoacidul 396 al genei LIPG au HDL-C cu aproximativ 6 mg/dL mai mare. Dacă HDL-C ar fi un factor cauzal, purtătorii alelei serină ar fi de așteptat să fie protejați de riscul de IM. După testarea asocierii la 116.320 de indivizi, instrumentul LIPG nu a fost asociat cu MI. Persoanele care au avut variante de stimulare a HDL au avut același risc de IM ca și cei care nu au avut varianta.

SNP-urile care sunt asociate exclusiv cu HDL-C au fost folosite ca instrument, iar acest scor a fost testat în până la 12.482 de cazuri de IM și 41.331 de controale. Ca control pozitiv, anchetatorii au testat un scor genetic de 13 SNP-uri comune asociate exclusiv cu LDL-C. Purtătorii alelei LIPG 396Ser (frecvența de 2,6%) au avut HDL-C mai mare (5,5 mg/dL mai mare, $P = 8 \times 10^{-13}$), dar niveluri similare de alți factori de risc lipidic și nonlipidic pentru IM în comparație cu nepurtătorii. Această diferență în HDL-C era de așteptat să scadă riscul de IM cu 13% (odds ratio [OR], 0,87; 95% interval de încredere [IC], 0,84 până la 0,91), dar alela 396Ser nu a fost asociată cu riscul de IM (OR, 0,99; 95% CI, 0,188, fig. 8-12). Din epidemiologia observațională, o creștere cu 1 deviație standard (SD) a HDL-C este asociată cu un risc redus de IM (OR, 0,62; 95% CI, 0,58 până la 0,66). Cu toate acestea, o creștere 1-SD a HDL-C din cauza scorului genetic nu a fost asociată cu riscul de IM (OR, 0,93; 95% CI, 0,68 până la 1,26, $P = 0,63$). Pentru LDL-C, estimarea din epidemiologia observațională (o creștere 1-SD a LDL-C este asociată cu riscul de IM; OR, 1,54; 95% CI, 1,45 până la 1,63) a fost de acord cu cea din scorul genetic (OR, 2,13; 95% CI, 1,69 până la 2,20 x 2,69). Autorii au interpretat aceste constatări ca indicând faptul că unele mecanisme genetice care cresc HDL-C plasmatic nu par să scadă riscul de IM. Aceste date provoacă conceptul că creșterea HDL-C plasmatică din punct de vedere terapeutic se va traduce uniform în reduceri ale riscului de IM.

O linie paralelă de dovezi din studiile clinice pune, de asemenea, îndoieli asupra noțiunii că orice intervenție care crește HDL-C va reduce riscul de IM. Dalcetrapibul, un inhibitor al proteinei de transfer ester al colesterolului (CETP), a crescut HDL-C cu aproximativ 30% în comparație cu placebo. Ca rezultat, studiul dal-OUTCOMES a repartizat aleatoriu peste 15.000 de participanți pentru a testa ipoteza că inhibarea CETP cu dalcetrapib va reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu sindrom coronarian acut recent. În mai 2012, consiliul de monitorizare și siguranță a datelor a oprit studiul la oa doua analiză intermediară din cauza „lipsei eficacității semnificative din punct de vedere clinic” (a se vedea, de asemenea, capitolele 42 și 45). Atunci când sunt combinate, rezultatele studiului clinic cu dalcetrapib și rezultatele genetice umane rezumate aici pun la îndoială ideea că creșterea HDL-C în mod izolat va reduce riscul de CHD. Timp de câteva decenii, comunitatea de cercetare biomedicală a presupus că, dacă o intervenție crește HDL-C, acea intervenție va reduce riscul de CHD. Pare prudent acum să regândim această ipoteză și să reevaluăm utilizarea HDL-C ca biomarker predictiv al CHD în studiile de intervenție.

În general, odată cu explozia recentă a capacității noastre de a măsura biomarkerii solubili (inclusiv metaboliți și proteine, vezi capitolul 10) și variația genetică, randomizarea mendeliană va fi probabil folosită din ce în ce mai mult pentru a distinge biomarkerii cauzali de cei noncauzale.

Medicina Personalizata

CAZUL PACIENTULUI, PARTEA V. La scurt timp după vizita la clinică, fratele de 43 de ani (KS) merge la departamentul de urgență din cauza durerii severe în piept. S-a descoperit că se află în chinurile STEMI. Echipa de cateterism cardiac este activată pentru a efectua o intervenție coronariană percutanată. Medicul de urgență îl întreabă pe consultantul de cardiologie ce agent antiagregant, în afară de aspirina, trebuie administrat pacientului în acest moment.

La fel cum datele genetice pot fi utilizate pentru a prezice riscul unui pacient pentru dezvoltarea unei boli, ele pot fi, de asemenea, utilizate pentru a prezice dacă un pacient va avea un răspuns terapeutic și/sau un răspuns advers la un anumit medicament. Denumită farmacogenetică sau, în termeni mai largi, medicină personalizată, scopul său este de a furniza în siguranță terapia potrivită la doza potrivită pacientului potrivit (vezi și capitolele 7 și 9).

Un exemplu de utilizare emergentă a farmacogeneticii se concentrează pe utilizarea agentului antiplachetar clopidogrel. Administrat în mod obișnuit pacienților după un eveniment coronarian, clopidogrelul a redus riscul de evenimente coronariene viitoare și, la pacienții cărora li se pun stenturi coronariene, a scăzut riscul de tromboză în stent. S-a demonstrat că variantele comune de pierdere a funcției din gena CYP2C19, care codifică o enzimă care metabolizează clopidogrelul în forma sa activă, reduc eficacitatea medicamentului, în special în ceea ce privește prevenirea trombozei în stent. alegerea terapiei. Alternativele pentru pacienții care s-au dovedit a avea variante cu pierdere a funcției CYP2C19 ar putea fi prescrierea unei doze crescute de clopidogrel sau utilizarea unui medicament alternativ din aceeași clasă de medicamente, cum ar fi prasugrel sau ticagrelor, pe care funcția CYP2C19 nu le afectează.

Ținte terapeutice: de la genă la medicament într-un deceniu

Exemplul PCSK9 a apărut ca o poveste de succes pentru traducerea geneticii cardiovasculare în clinică într-un timp relativ scurt. Raportul original al implicării mutațiilor de creștere a funcției în PCSK9 în cauzarea FH a fost publicat în 2003. La doar 10 ani mai târziu, mai multe companii au dezvoltat medicamente pe bază de anticorpi care vizează proteina PCSK9, care sunt evaluate în studii clinice. orice efecte nocive cunoscute. Datele preliminare din studiile clinice au demonstrat o reducere mare a nivelurilor de LDL-C din sânge cu acești agenți, depășind în unele cazuri chiar și cele mai puternice statine. Deși efectele de scădere a colesterolului ale acestor agenți sunt de așteptat să aibă ca rezultat o reducere a riscului cardiovascular, studiile cu rezultatele definitive rămân de finalizat.

DIRECȚII VITORIALE

s-au dovedit a fi cele mai eficiente și mai sigure pentru persoanele cu acel profil genetic, atât în situația acută, cât și pe termen lung pentru prevenirea secundară. Acest standard de îngrijire ar reprezenta un pas important către asigurarea faptului că oamenii de pretutindeni se bucură de o viață mai lungă fără boli cardiovasculare.

S Recunoaștere

Autorii doresc să recunoască contribuțiile anterioare ale Dr. Elizabeth G. Nabel, care au pus bazele acestui capitol.

cc

Q

o Referințe

2 Abordări ale studiilor genetice

Kathiresan S, Srivastava D: Genetica bolilor cardiovasculare umane. *Celula* 148:1242, 2012.

Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr, și colab.: Boala cardiovasculară parentală ca factor E de risc pentru boala cardiovasculară la adulții de vârstă mijlocie: un studiu prospectiv al părinților și

urmas. *JAMA* 291:2204, 2004.

Brown MS, Goldstein JL: O cale mediată de receptor pentru homeostazia colesterolului. *Știință*

0 232:34, 1986.

Lander ES, Linton LM, Birren B și colab.: Secvențierea și analiza inițială a genomului uman. *Nature* 409:860, 2001.

Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al: Relevanța biologică, clinică și populațională a 95 de loci pentru lipidele din sânge. *Nature* 466:707, 2010.

Sanna S, Li B, Mulas A și colab: Cartografierea fină a cinci loci asociate cu colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută detectează variante care dublează ereditabilitatea explicată. *PLoS Genet* 7:e1002198, 2011.

Aplicații ale geneticii la tulburările lipidice

Lehrman MA, Schneider WJ, Sudhof TC și colab.: Mutație în receptorul LDL: recombinarea Alu-Alu șterge exonii care codifică domeniile transmembranare și citoplasmatică. *Science* 227:140, 1985.

Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR și colab: Asocierie între o mutație specifică a apolipoproteinei B și apolipoproteina B-100 defectuoasă familială. Proc Natl Acad Sci USA 86:587, 1989.

Maxwell KN, Breslow JL: Expresia mediată de adenoviral a Pcsk9 la șoareci are ca rezultat un fenotip knockout al receptorului de lipoproteine cu densitate scăzută. Proc Natl Acad Sci USA 101:7100, 2004.

Musunuru K, Pirruccello JP, Do R și colab.: Secvențierea exomului, mutațiile ANGPTL3 și hipolipidemia familială combinată. N Engl J Med 363:2220, 2010.

Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK și colab.: Colesterol LDL scăzut la indivizii de origine africană care rezultă din mutații nonsens frecvente în PCSK9. Nat Genet 37:161, 2005.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolilor coronariene. N Engl J Med 354:1264, 2006.

Hobbs HH, Leisersdorf E, Leffert CC și colab.: Dovezi pentru o genă dominantă care suprimă hipercolesterolemia într-o familie cu receptori defecti pentru lipoproteine cu densitate joasă. J Clin Invest 84:656, 1989.

Predicția riscului folosind markeri genetici

Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al: Diabet zaharat, concentrația de glucoză din sânge a jeun și riscul de boală vasculară: o metaanaliza în colaborare a 102 studii prospective. Lancet 375:2215, 2010.

Consortiul CARDIoGRAMplusC4D, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C și colab.: Analiza de asocierie la scară largă identifică noi loci de risc pentru boala coronariană. Nat Genet 45:25, 2013.

Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M și colab: Un scor de risc genetic multilocus pentru boala coronariană: analize de cohortă prospective și caz-control. Lancet 376:1393, 2010.

Abordări genetice pentru evaluarea cauzalității factorilor de risc

Kannel WB, Dawber TR, Kagan A și colab.: Factori de risc în dezvoltarea bolii coronariene - experiență de urmărire de șase ani. Studiul Framingham. Ann Intern Med 55:33, 1961.

Davey Smith G, Ebrahim S: „Randomizarea Mendeliană”: Poate epidemiologia genetică să contribuie la înțelegerea determinantilor de mediu ai bolii? Int J Epidemiol 32:1, 2003.

Katan MB: izoforme de apolipoproteină E, colesterol seric și cancer. Lancet 1:507, 1986.

Gray R, Wheatley K: Cum să evitați părtinirea când se compară transplantul de măduvă osoasă cu chimioterapia. Transplant de măduvă osoasă 7 (Supl 3):9, 1991.

Clarke R, Peden JF, Hopewell JC și colab: Variante genetice asociate cu nivelul de lipoproteine Lp(a) și boala coronariană. N Engl J Med 361:2518, 2009.

Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG: Lipoproteine (a) crescute genetic și risc crescut de infarct miocardic. JAMA 301:2331, 2009.

Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al: plasma HDL colesterol și riscul de infarct miocardic: un studiu de randomizare mendelian. Lancet 380:572, 2012.

Schwartz GG, Olsson AG, Abt M și colab: Efectele dalcetrapib la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent. N Engl J Med 367:2089, 2012.

Medicina Personalizata

Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 360:354, 2009.

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, și colab.: determinanți genetici ai răspunsului la clopidogrel și evenimente cardiovasculare. N Engl J Med 360:363, 2009.

Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD și colab.: Efectul unui anticorp monoclonal la PCSK9 asupra colesterolului LDL. N Engl J Med 366:1108, 2012.

Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM și colab.: Efectele AMG 145 asupra nivelurilor de colesterol din lipoproteine cu densitate joasă: rezultate din 2 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu doză crescătoare de fază 1 la voluntari sănătoși și subiecți hipercolesterolemici pe statine. J Am Coll Cardiol 88:1888, 2012.

Terapie medicamentoasă și medicină personalizată

Dan M. Roden

IMPORTANȚA MEDICAMENTULUI CORECT

UTILIZARE, 75

DECIZIA CHEIE ÎN TERAPIA MEDICAMENTE:

RISC VERSUS BENEFICII, 75

MECANISME SUBIACENTE VARIABILITATEA

ÎN ACȚIUNEA DROGURILOR, 76

Principii farmacocinetice, 76

Principii farmacodinamice, 77

Cursul de timp al efectelor medicamentelor, 77

Principii farmacogenomice, 77

BAZĂ MOLECULARĂ ȘI GENETICĂ PENTRU

RĂSPUNS VARIABIL LA MEDICAMENT, 79

OPTIMIZAREA DOZELOR DE MEDICAMENT, 80

Monitorizarea concentrației plasmatică, 81

Ajustări ale dozei, 82

Interacțiuni medicamentoase, 82

Încorporarea informațiilor farmacogenetice

în Prescriere, 82

PROVOCĂRI VIITORIALE, 83

REFERINȚE, 83

IMPORTANȚA UTILIZĂRII CORECTE A MEDICAMENTELOR

Tratamentul medicamentos reprezintă o mare parte din costurile totale de îngrijire a sănătății. În 2008, costul total al asistenței medicale în Statele Unite a fost de aproximativ 2,5 trilioane de dolari și mai mult de 10% au fost cheltuiți pe medicamente eliberate pe bază de rețetă¹.

Pacienții variază în răspunsurile lor la tratamentul medicamentos și pot fi invocate mecanisme multiple, cum ar fi complianța slabă, impactul variabil al diferitelor mecanisme ale bolii asupra acțiunilor medicamentelor, interacțiunile medicamentoase și un rol din ce în ce mai recunoscut al variației genomice. Într-adevăr, reacțiile adverse la medicamente din toate categoriile terapeutice sunt estimate a fi a patra până la a șasea cea mai frecventă cauză de deces în Statele Unite, costând între 19 și 27 de miliarde de dolari anual și reprezentând direct 3% până la 6% din toate internările în spital. pentru un pacient individual.

DECIZIA CHEIE ÎN TERAPIA MEDICAMENTELOR: RISC VERSUS BENEFICII

Ipoteza fundamentală care stă la baza administrării oricărui medicament este că beneficiul real sau așteptat depășește riscul anticipat. Beneficiile terapiei medicamentoase sunt definite inițial în studii clinice mici, care implică probabil câteva mii de pacienți, înainte de comercializarea și aprobarea unui medicament. În cele din urmă, profilurile de eficacitate și siguranță ale oricărui medicament sunt determinate după ce compusul a fost comercializat și utilizat pe scară largă la sute de mii de pacienți.

Atunci când un medicament este administrat pentru corectarea acută a unei afecțiuni care pune viața în pericol, beneficiile sunt adesea evidente; insulina pentru cetoacidoza diabetică, nitroprusiatul pentru encefalopatia hipertensivă și lidocaina pentru tahicardia ventriculară sunt exemple. Extrapolarea unor astfel de beneficii imediat evidente în alte situații clinice poate să nu fie justificată, totuși.

Eficacitatea lidocainei pentru a opri tahicardia ventriculară a condus la utilizarea pe scară largă ca agent profilactic în cazurile de infarct miocardic acut, până când s-a recunoscut că în acest cadru, medicamentul nu modifică ratele mortalității. Rezultatul studiului de suprimare a aritmiei cardiace (CAST) evidențiază dificultățile în extrapolarea de la o înțelegere incompletă a fiziologiei la terapia medicamentoasă cronică. CAST a testat ipoteza că suprimarea activității ectopice ventriculare, un factor de risc recunoscut pentru moartea subită după infarct miocardic, ar reduce mortalitatea; această noțiune a fost foarte înrădăcinată în practica cardiovasculară în anii 1970 și 1980. În CAST, antiaritmicele care blochează canalele de sodiu au suprimat bătaile ectopice ventriculare, dar au crescut de trei ori mortalitatea în mod neașteptat. În mod similar, odată cu dezvoltarea unui inhibitor al proteinei de transport ester al colesterolului (CETP) de prima generație, a fost atins obiectivul de creștere a nivelurilor de lipoproteine de înaltă densitate (HDL), dar cu o creștere însoțitoare a mortalității. Astfel, utilizarea suprimării aritmiei sau a creșterii HDL ca marker surogat nu a produs acțiunea dorită a medicamentului, reducerea mortalității, probabil pentru că patofiziologia de bază sau gama completă de acțiuni ale medicamentului au fost incomplet înțelese.

În mod similar, medicamentele cu activitate inotropă pozitivă măresc debitul cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar sunt, de asemenea, asociate cu o creștere a mortalității, probabil ca o consecință a aritmiilor induse de medicamente. Cu toate acestea, studiile clinice cu acești agenți sugerează ameliorarea simptomelor. Astfel, prescriptorul și pacientul pot alege terapia cu medicamente inotrope pozitive pentru a realiza acest beneficiu, recunoscând în același timp riscul. Această luare a deciziei complexe se află în centrul conceptului larg de medicină personalizată care încorporează în îngrijirea unui pacient individual nu numai markeri genomici (sau de altă natură) ai răspunsurilor variabile la medicamente, ci și factori precum înțelegerea de către pacienți a bolii lor și disponibilitatea lor de a tolera riscurile minore sau grave ale tratamentului.

Riscurile terapiei medicamentoase pot fi o extensie directă a acțiunilor farmacologice pentru care medicamentul este de fapt prescris. Hipotensiunea arterială excesivă la un

pacient care ia un agent antihipertensiv și sângerarea la un pacient care ia un antagonist al receptorului plachetar IIb/IIIa sunt exemple. În alte cazuri, efectele adverse se dezvoltă ca o consecință a acțiunilor farmacologice care nu au fost apreciate în timpul dezvoltării și utilizării inițiale a unui medicament la pacienți. Sunt exemple rabdomioliza care apare cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine), angioedemul care se dezvoltă în timpul terapiei cu inhibitori ai ECA și torsada vârfurilor apărute în timpul tratamentului cu medicamente necardiovasculare, cum ar fi tioridazina sau pentamidina. Este important că aceste efecte mai rare, dar grave, devin în general evidente numai după ce un medicament a fost comercializat și utilizat pe scară largă. Chiar și efectele adverse rare pot modifica percepția generală a riscului față de beneficiu și pot determina eliminarea medicamentului de pe piață, în special dacă sunt disponibile terapii alternative considerate a fi mai sigure. De exemplu, retragerea primului sensibilizator la insulină, troglitazona, după recunoașterea hepatotoxicității, a fost stimulată în continuare de disponibilitatea altor medicamente noi din această clasă.

Recunoașterea izoformelor multiple de ciclooxygenază (COX) a condus la dezvoltarea unor inhibitori specifici de COX-2 pentru a menține efectele analgezice ale aspirinei, dar pentru a reduce efectele secundare gastrointestinale. Cu toate acestea, unul dintre aceștia, rofecoxibul, a fost retras din cauza creșterii aparente a mortalității cardiovasculare. Evenimentele din jurul retragerii rofecoxibului au implicații importante pentru dezvoltarea și utilizarea medicamentelor. În primul rând, specificitatea obținută prin țintirea unei singure entități moleculare poate să nu reducă neapărat efectele adverse; o posibilitate este

că prin inhibarea COX-2, medicamentul elimină efectul protector vascular al prostaciclinei. În al doilea rând, efectele secundare ale medicamentului pot include nu numai evenimente ușor identificabile, cum ar fi rabdomioliza sau torsada vârfurilor, dar și o creștere care poate fi dificil de detectat în evenimente precum infarctul miocardic care sunt comune în populația generală.

MECANISME SUBIACENTE VARIABILITATEA

ÎN ACȚIUNEA DROGURILOR

Două procese majore determină modul în care interacțiunea dintre un medicament și molecula (moleculele) țintă poate genera acțiuni variabile ale medicamentului la un pacient (Fig. 9-1). Prima, farmacocinetica, descrie livrarea medicamentului către și îndepărtarea din molecula țintă și include procesele de absorbție, distribuție, metabolism și excreție – denumite în mod colectiv eliminarea medicamentului. Cel de-al doilea proces, farmacodinamica, descrie modul în care interacțiunea dintre un medicament și ținta (ținta) moleculară (țintă) sa(ți) generează efecte moleculare, celulare, asupra întregului organ și asupra corpului în aval.

Cadrul prezentat în Figura 9-1 identifică o serie de gene care mediază acțiunile clinice ale medicamentului și în care variantele pot contribui astfel la acțiuni variabile ale medicamentului. Aceste gene codifică enzime de metabolizare a medicamentelor, molecule

de transport de medicamente, ținte de medicamente și molecule care modulează biologia în care are loc interacțiunea medicament-țintă. Acestea din urmă includ perturbări moleculare care cauzează boala vizată. Farmacogenetica descrie conceptul că variantele individuale ale genelor care controlează aceste procese contribuie la acțiuni variabile ale medicamentului, în timp ce farmacogenomica descrie modul în care variabilitatea între mai multe gene, până la genomuri întregi, explică diferențele de răspuns la medicamente între indivizi și populații. În continuare, este prezentată o prezentare generală a principiilor largi de farmacocinetică, farmacodinamică și farmacogenomică, urmată de discuții mai detaliate despre genele specifice, funcția lor și variantele importante care influențează răspunsurile cardiovasculare la medicamente.

Principii farmacocinetice

Administrarea unui bolus de medicament intravenos are ca rezultat concentrații maxime de medicament la sfârșitul eliberării bolusului, urmate de o scădere a concentrațiilor plasmatice de medicament în timp (Fig. 9-2A), în general datorită eliminării medicamentului. Cel mai simplu caz este cel în care această scădere are loc monoexponențial în timp. Un parametru util pentru a descrie această scădere este timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$), timpul în care 50% din medicament este eliminat; de exemplu, după două timpi de înjumătățire, 75% din medicament a fost eliminat, după trei timpi de înjumătățire, 87,5%. Un proces monoexponențial poate fi considerat aproape complet în patru sau cinci timpi de înjumătățire.

În unele cazuri, scăderea concentrațiilor medicamentului după administrarea unei doze în bolus intravenos este multiexponențială. Cea mai obișnuită explicație este că medicamentul nu este doar eliminat (reprezentat de porțiunea terminală a graficului de concentrare în timp), ci și

suferă o distribuție mai rapidă către țesuturile periferice. Așa cum eliminarea poate fi descrisă util de un timp de înjumătățire, timpii de înjumătățire de distribuție pot fi, de asemenea, derivate din curbe precum cele prezentate în Figura 9-2B.

Concentrația plasmatică măsurată imediat după o doză în bolus poate fi utilizată pentru a determina un volum în care este distribuit medicamentul. Când scăderea concentrațiilor plasmatice este multiexponențială, pot fi definite mai multe compartimente de distribuție; aceste volume de distribuție pot fi utile în luarea în considerare a ajustărilor dozei în cazuri de boală, dar rareori corespund exact oricărui volum fizic, cum ar fi plasma sau apa corporală totală. Cu medicamentele care sunt foarte legate de țesut (de exemplu, unele antidepresive), volumul de distribuție poate depăși volumul total al corpului cu ordine de mărime.

Medicamentele sunt adesea administrate pe căi neintravenoase, cum ar fi orală, sublinguală, transcutanată sau intramusculară. Astfel de căi de administrare diferă de calea intravenoasă în două moduri (vezi Fig. 9-2A). În primul rând, concentrațiile în plasmă demonstrează o fază de creștere distinctă pe măsură ce medicamentul intră lent în plasmă. În al doilea rând,

cantitatea totală de medicament care intră efectiv în circulația sistemică poate fi mai mică decât cea atinsă pe cale intravenoasă. Cantitatea relativă de medicament care intră pe orice cale, în comparație cu aceeași doză administrată intravenos, este denumită biodisponibilitate. Unele medicamente suferă un metabolism presistemic atât de extins încât cantitatea de medicament necesară pentru a obține un efect terapeutic este mult mai mare (și adesea mai variabilă) decât cea necesară pentru același medicament administrat intravenos. Astfel, doze mici de propranolol intravenos (5 mg) pot atinge o încetinire a frecvenței cardiace echivalentă cu cea observată cu doze orale mult mai mari (80 până la 120 mg). Propranololul este de fapt bine absorbit, dar suferă un metabolism extins în intestin și ficat înainte de a intra în circulația sistemică. Un alt exemplu este cel al amiodaronei; caracteristicile sale fizico-chimice îl fac să fie biodisponibil doar în proporție de 30% până la 50% atunci când este administrat oral. Astfel, o perfuzie intravenoasă de 0,5 mg/min (720 mg/zi) este echivalentă cu 1,5 până la 2 g/zi pe cale orală.

Eliminarea medicamentului are loc prin metabolizare urmată de excreția metaboliților și a medicamentului părinte nemetabolizat, în general prin tractul biliar sau rinichi. Acest proces poate fi cuantificat ca clearance, volumul care este curățat de medicament în orice perioadă dată. Clearance-ul poate fi specific de organ (de exemplu, clearance-ul renal, clearance-ul hepatic) sau clearance-ul întregului corp. Metabolismul medicamentului este împărțit în mod convențional în faza I de oxidare și faza II de conjugare, ambele care îmbunătățesc solubilitatea în apă și, în consecință, eliminarea biliară sau renală.

Cele mai comune sisteme enzimatice care mediază metabolismul medicamentului de fază I sunt cele ale superfamiliei citocromului P-450, denumite CYP. Multiple CYP sunt exprimate în ficatul uman și în alte țesuturi. O sursă majoră de variabilitate a acțiunii medicamentului este variabilitatea expresiei CYP și/sau variantele genetice care modifică activitatea CYP. Tabelul 9-1 enumeră CYP-urile și alte enzime care metabolizează medicamentele importante în terapia cardiovasculară. Excreția medicamentelor sau a metaboliților acestora în urină sau bilă se realizează prin filtrare glomerulară sau prin molecule specifice de transport ale medicamentelor, al căror nivel de expresie și variație genetică abia acum sunt explorate. Un transportor studiat pe scară largă este glicoproteina P, produsul expresiei genei MDR1 (sau ABCB1). Identificat inițial ca un factor care mediază rezistența la medicamente multiple la pacienții cu cancer, expresia glicoproteinei P este acum bine recunoscută în enterocite normale, hepatocite, celule tubulare renale, endoteliul capilarelor care formează bariera hemato-encefalică și testicule. În fiecare dintre aceste situsuri, expresia glicoproteinei P este limitată la aspectul apical al celulelor polarizate, unde acționează pentru a îmbunătăți efluxul medicamentului. În intestin, glicoproteina P pompează substraturile înapoi în lumen, limitând astfel biodisponibilitatea. În ficat și rinichi, promovează excreția medicamentului în bilă sau urină. În endoteliul capilar al sistemului nervos central, efluxul mediat de glicoproteina P este un mecanism important care limitează accesul la medicamente la creier. Transportatorii de medicamente joacă un

rol nu numai în eliminarea medicamentelor, ci și în absorbția medicamentelor în multe celule, inclusiv în hepatocite și enterocite.

Principii farmacodinamice

Medicamentele pot exercita efecte variabile, chiar și în absența variabilității farmacocinetice. După cum se indică în Figura 9-1, aceasta poate apărea ca o funcție a variabilității țintelor moleculare cu care medicamentele interacționează pentru a-și atinge efectele benefice și adverse, precum și a variabilității în contextul biologic mai larg în care interacțiunea medicament-țintă.

TABELUL 9-1 Proteine importante în metabolizarea și eliminarea medicamentelor

Lista completă a CYP este disponibilă la <http://medicine.iupui.edu/flockhart>. *Variante genetice importante din punct de vedere clinic descrise; vezi textul. 4Promedicament bioactivat prin metabolismul medicamentului.

are loc. Variabilitatea numărului sau a funcției moleculelor țintă a unui medicament poate apărea din cauza factorilor genetici (vezi mai târziu) sau deoarece boala modifică numărul de molecule țintă sau starea acestora (de exemplu, modificări ale gradului de fosforilare). Exemple simple de variabilitate în context biologic sunt sare alimentară bogată, care poate inhiba acțiunea antihipertensivă a beta-blocantelor și hipokaliemia, care crește riscul de prelungire a intervalului QT indus de medicamente. În plus, boala în sine poate modula răspunsul la medicamente. De exemplu, efectul terapiei litice la un pacient fără cheag este vădit diferit de cel la un pacient cu tromboză coronariană acută, sau efectele vasodilatatoare ale nitratilor, benefice la pacienții cu boală coronariană cu angină, pot fi catastrofale la pacienții cu stenoză aortică. Aceste exemple evidențiază cerința de precizie în diagnostic pentru a evita situațiile în care riscul depășește beneficiul potențial. O speranță este că abordările genomice emergente sau alte abordări moleculare pot adăuga la această precizie.

Țintele cu care medicamentele interacționează pentru a produce efecte benefice pot fi sau nu aceleași cu cele cu care medicamentele interacționează pentru a produce efecte adverse. Țintele medicamentului pot fi în circulație, la suprafața celulei sau în interiorul celulelor. Multe medicamente mai noi au fost dezvoltate pentru a interacționa cu un anumit medicament țintă; exemple de astfel de ținte sunt 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductază, enzima de conversie a angiotensinei (ACE), receptorii cuplați cu proteina G (de exemplu, receptorii alfa, beta, angiotensină II, histamină) și receptorii trombocitar IIb/IIIa. Astfel de ținte sunt în general identificate în cursul studiilor mecaniciste de bază; o abordare mai atrăgătoare este utilizarea tehnicilor genetice moderne pentru a identifica variantele ADN asociate cu fenotipurile dorite, cum ar fi absența infarctului miocardic, ca un indiciu pentru identificarea țintelor noi ale medicamentelor.⁴ Pe de altă parte, multe medicamente utilizate pe scară largă în terapia cardiovasculară au fost dezvoltate atunci când tehnologia de identificare a țintelor moleculare specifice pur și simplu nu era disponibilă; digoxina, amiodarona și aspirina sunt exemple. Unele, precum

amiodarona, au multe ținte medicamentoase. În alte cazuri, totuși, chiar și medicamentele mai vechi se dovedesc a avea ținte moleculare destul de specifice. Acțiunile glicozidelor digitale sunt mediate în primul rând de inhibarea Na^+, K^+ -ATPazei. Aspirina acetilează permanent un reziduu specific de serină pe enzima COX, efect despre care se crede că mediază efectele sale analgezice și toxicitatea sa gastrointestinală.

Cursul de timp al efectelor medicamentelor

Cu doze repetate, nivelurile de medicament se acumulează la o stare de echilibru, condiția în care rata de administrare a medicamentului este egală cu rata de eliminare a medicamentului în orice perioadă dată. Acumularea medicamentului la starea de echilibru este aproape completă în patru până la cinci timpi de înjumătățire prin eliminare (vezi Fig. 9-3). Pentru multe medicamente, molecula țintă este sau ușor accesibilă din plasmă, așa că acest curs de timp descrie și dezvoltarea efectelor farmacologice. Cu toate acestea, în alte cazuri, în timp ce concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în patru până la cinci timpi de înjumătățire prin eliminare, efectele medicamentului la starea de echilibru durează mai mult și sunt posibile mai multe explicații. În primul rând, poate fi necesar să fie generat un metabolit activ pentru a obține efectele medicamentului. În al doilea rând, poate fi necesar timp pentru translarea efectului medicamentului la situsul molecular la un punct final fiziologic; inhibarea sintezei factorilor de coagulare dependenți de vitamina K de către warfarină duce în cele din urmă la o creștere dorită a raportului internațional normalizat (INR), dar dezvoltarea acestui efect dorit are loc numai pe măsură ce nivelurile factorilor de coagulare scad. În al treilea rând, poate fi necesară pătrunderea unui medicament în locurile de acțiune intracelulare sau în alte țesuturi înainte de dezvoltarea efectului medicamentului. Un mecanism care stă la baza unei astfel de pătrunderi este funcția variabilă a absorbției specifice de medicamente și a proteinelor de transport de eflux care controlează concentrațiile intracelulare ale medicamentului.

Principii farmacogenomice

După cum este descris în continuare, studiile au exploatat o serie de tehnici experimentale pentru a stabili un rol atât pentru polimorfismele ADN comune, cât și rare în căile farmacocinetice și farmacodinamice ca mediatori ai acțiunilor variabile ale medicamentului. Variantele asociate bolilor rare sunt denumite în mod tradițional mutații, în timp ce variantele obișnuite (definite în mod tradițional ca frecvență alelelor minore $> 1\%$) sunt denumite polimorfisme. Cel mai comun tip este un polimorfism cu o singură nucleotidă (SNP); SNP-urile care modifică aminoacidul codificat sunt denumite

nesinonim. Apariția tehnologiilor moderne de secvențiere a demonstrat că majoritatea variantelor de ADN la un individ sunt de fapt rare⁵, astfel încât distincția dintre mutație și polimorfism este neclară. În plus, frecvențele polimorfismului pot varia în mod izbitor în funcție de etnie; o variantă comună la persoanele de etnie africană poate fi absentă la albi.

Una dintre marile povești de succes ale geneticii cardiovasculare moderne a fost utilizarea analizei de legături în familiile mari pentru a identifica variante rare (mutații) care cauzează

boli în sindroamele familiale cu fenotipuri clinice extrem de neobișnuite, cum ar fi hipercolesterolemia familială (vezi capitolul 45), cardiomiopatia hipertrofică (vezi capitolul 66) sau canalele ionice (capitolul 66). Analiza legăturii nu a fost aplicată pe scară largă pentru a studia farmacogenomica, deoarece rudele mari în care mai mulți indivizi prezintă răspunsuri extreme la expunerea la medicamente, în general, nu sunt disponibile. În sindromul de hipertermie malignă care apare ca răspuns la anesteziile generale, a fost posibilă atribuirea fenotipului folosind studii funcționale în biopsiile musculare și, astfel, identificarea unui semnal de legătură la regiunea cromozomială 19q, care include gena care codifică RYR1, canalul de eliberare a calciului în mușchii scheletici în care mutațiile provoacă boala.

Când un fenotip extrem apare la mai mulți membri ai familiei, este logic să se invoce o origine genetică. Acum este clar că variația ADN-ului contribuie, de asemenea, în mod important la variabilitatea trăsăturilor umane comune, cum ar fi valorile de laborator sau susceptibilitatea la boli comune. Sunt disponibile metode pentru a stabili măsura în care acea variabilitate include o componentă ereditară, în general prin examinarea gemenilor, a familiilor mari sau a grupurilor de familii; dovezile pentru ereditabilitate oferă o justificare puternică pentru realizarea unor studii pentru a identifica variația genetică care contribuie. Într-adevăr, această abordare generală a stabilit că fenotipurile comune, cum ar fi colesterolul LDL, tensiunea arterială sau susceptibilitatea la fibrilația atrială sunt foarte ereditare. Măsura în care variantele rare și comune contribuie la această variabilitate abia acum este abordată. În cadrul populațiilor, este foarte neobișnuit ca polimorfismele comune ale ADN-ului să reprezinte mai mult de 1 % din variabilitatea trăsăturilor comune. Variabilitatea răspunsului la expunerea la medicamente reprezintă o excepție izbitoare de la această regulă generală, unde chiar și polimorfismele comune ale ADN-ului pot contribui substanțial, cu 10% sau mai mult în multe cazuri, la variabilitatea globală a răspunsului la medicamente. S-a speculat că variantele comune cu efecte mari asupra răspunsului la medicamente pot persista într-o populație deoarece nu există o presiune evolutivă împotriva unor astfel de variante, deoarece expunerea la medicamente este un eveniment recent în istoria umanității. Un mecanism care explică acest efect mare este SNP-urile comune în căile metabolice ale medicamentelor, care apoi au ca rezultat fluctuații foarte mari ale concentrației medicamentului și efectele corespunzătoare. Așa cum este descris mai departe, SNP-urile comune în genele țintă de medicamente pot produce, de asemenea, efecte atât de mari. Exemple de fenotipuri cardiovasculare specifice în care SNP-urile comune au fost asociate cu risc sunt prezentate în Tabelul 9-2 și discutate mai târziu. De remarcat, variante mai rare ale acestor (sau ale altor) gene sunt descrise abia acum, astfel încât rolul lor în mediarea răspunsului la medicamente este mult mai puțin înțeles. În plus, practic toate studiile de până în prezent s-au concentrat în principal pe populațiile albe, iar date sunt generate abia acum despre polimorfisme specifice care mediază acțiuni variabile ale medicamentelor în alte strămoși.

O tehnică de identificare a asociațiilor dintre polimorfismele ADN și trăsăturile de răspuns la medicamente (sau alte) utilizează o înțelegere a fiziologiei trăsăturii în cauză pentru a identifica genele candidate care modulează trăsătura. Astfel, de exemplu, un investigator

interesat de variabilitatea intervalului PR ar putea invoca polimorfisme în genele canalelor de calciu, sau un investigator interesat de tensiunea arterială ar putea invoca variații în gena ACE. Asocierea dintre polimorfismele din aceste gene candidate și fenotipul studiat este apoi examinată la persoanele cu fenotipuri bine caracterizate. Abordarea genelor candidate este intuitiv atrăgătoare, deoarece profită de ceea ce se știe despre fiziologia de bază. Cu toate acestea, în ciuda acestui recurs, metoda este acum recunoscută că poartă cu ea potențialul mare de asocieri fals-pozitive, mai ales atunci când sunt studiate un număr mic de subiecți. O excepție importantă a fost în farmacogenomică, unde abordarea genelor candidate a dat asocieri importante și reproductibile clinic între polimorfismele comune unice și răspunsul la medicamente. Această excepție reflectă probabil contribuția neobișnuit de mare a SNP-urilor la variabilitatea generală a răspunsului la medicamente menționat mai sus.

O altă abordare pentru identificarea polimorfismelor care contribuie la trăsăturile umane variabile este studiul de asociere la nivelul genomului (GWAS). Aici, subiecții studiului sunt genotipați la sute de mii sau milioane de site-uri cunoscute că adăpostesc SNP-uri comune în întregul genom. Deoarece platformele GWAS se concentrează pe SNP-uri comune, dimensiunile efectului sunt adesea mici și dificil de identificat și validat, cu excepția cazului în care sunt studiate un număr foarte mare de subiecți, mii sau mai mulți. În plus, SNP-urile asociate cu trăsătura, de obicei, nu sunt ele însele funcționale, ci servesc mai degrabă ca markeri pentru loci care adăpostesc variante cu adevărat funcționale. Marele avantaj al metodei este că nu face ipoteze cu privire la fiziologia subiacentă, iar una dintre realizările sale majore a fost identificarea unor căi complet noi care stau la baza variabilității trăsăturilor umane.⁶ Abordarea GWAS a fost aplicată pentru a studia fenotipurile răspunsului la medicamente⁷ și chiar și în seturi relativ mici a avut ocazional succes în identificarea variantelor comune asociate. Uneori, acestea sunt cunoscute din studiile genelor candidate. În alte cazuri, în special reacțiile de hipersensibilitate la medicamente⁸, GWAS-urile care implică chiar și câteva zeci de cazuri au identificat semnale puternice care au fost apoi replicate.

Paradigma GWAS este activată de tehnologie pentru a genera seturi de date genotip dense. Noile tehnologii în curs de dezvoltare pentru a genera alte tipuri de date cu dimensiuni înalte dețin în mod similar promisiunea de a elucida noi căi biologice în răspunsul la boli și la medicamente. Tehnologiile de secvențiere rapide, extrem de ridicate și din ce în ce mai ieftine detectează variante rare de secvențe de ADN a căror contribuție la boală este abia acum apreciată.⁵ Secvențierea ARN ("ARN-Seq") folosind aceste tehnologii înlocuiește analiza microarray ca metodă de alegere pentru catalogarea profilurilor și abundenței transcriptelor ARN în funcție de subtipul celular specific și de boală. Progresele în spectrometria de masă permit în mod similar dezvoltarea de cataloage (profilare proteomică și metabolomică) a tuturor proteinelor sau a metaboliților cu molecule mici ai proceselor celulare, inclusiv metaboliții medicamentelor, în funcție de celulă și boală. Alte surse de date cu dimensiuni înalte includ sistemele de înregistrare medicală electronică (EMR), discutate mai târziu, și imaginile digitale de înaltă densitate. Integrarea acestor diverse tipuri de date într-o imagine cuprinzătoare a perturbărilor care au ca rezultat boală

sau răspunsuri variabile la medicamente este scopul disciplinei în evoluție a biologiei sistemelor și farmacologiei. S-a propus ca dezvoltarea viitoare a medicamentelor să fie mai bine deservită de o concentrare pe căile identificate prin abordări sistemice, mai degrabă decât pe obiective unice.⁹

BAZĂ MOLECULARĂ ȘI GENETICĂ PENTRU RĂSPUNSUL VARIABIL LA MEDICAMENT

Mulți factori contribuie la răspunsurile variabile ale medicamentului - vârsta pacientului, severitatea bolii care este tratată, prezența bolii organelor excretoare, interacțiunile medicamentoase și complianța slabă, pentru a numi doar câțiva. Această secțiune descrie căile majore care conduc la răspunsuri variabile la medicamente.

Atunci când un medicament este metabolizat și excretat prin mai multe căi, absența uneia dintre acestea, din cauza variantelor genetice, a interacțiunilor medicamentoase sau a disfuncției organelor excretoare, în general, nu afectează concentrațiile sau acțiunile medicamentului. În schimb, dacă o singură cale joacă un rol critic, este mai probabil ca medicamentul să prezinte o variabilitate marcată a concentrației plasmatice și a efectelor asociate, o situație care a fost numită farmacocinetică cu risc ridicat.¹⁰

Un scenariu cu risc ridicat este cel care implică bioactivarea unui medicament, adică metabolizarea medicamentului în metaboliți activi și puternici care mediază acțiunea farmacologică. Scăderea funcției unei astfel de căi reduce sau elimină efectul medicamentului. Bioactivarea clopidogrelului de către CYP2C19 este un exemplu; persoanele cu activitate redusă a CYP2C19 (cauzată de variante genetice sau posibil de medicamente care interacționează; vezi tabelele 9-1 și 9-2) au o incidență crescută a evenimentelor cardiovasculare după plasarea stentului coronarian.¹¹ În mod similar, codeina analgezică utilizată pe scară largă este supusă bioactivării mediate de CYP2D6, cu metabolitul activ, la pacienții reduc activitatea metabolică a CYP2D, reduce activitatea CYP2D. analgezic. A fost identificat un grup mic de indivizi cu copii funcționale multiple ale CYP2D6 și, prin urmare, activitate enzimatică crescută; în acest grup, codeina poate produce greață și euforie, probabil din cauza generării rapide a morfinei. Un al treilea exemplu este losartanul blocant al receptorilor de angiotensină, care este bioactivat de CYP2C9; efectul antihipertensiv redus este un risc cu variantele genetice comune care reduc activitatea CYP2C9 sau cu administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP2C9, cum ar fi fenitoina.

Un al doilea scenariu farmacocinetic cu risc ridicat este cel în care un medicament este eliminat doar printr-o singură cale. În acest caz, absența activității acelei căi va duce la o acumulare marcată de medicament în plasmă și, pentru multe medicamente, o astfel de acumulare are ca rezultat un risc ridicat de toxicitate a medicamentului. Un exemplu simplu este dependența eliminării sotalolului sau dofetilidei de funcția renală; eșecul de a reduce doza la un pacient cu disfuncție renală duce la acumularea acestor medicamente în plasmă și la un risc crescut de prelungire a intervalului QT indusă de medicament și torsada vârfurilor. În mod similar, administrarea unei game largi de inhibitori ai glicoproteinei P va crește în mod previzibil concentrația plasmatică a digoxinei, care este eliminată în principal prin efluxul mediat de glicoproteina P în bilă și urină (vezi Tabelul 9-2).

Administrarea beta-blocantelor metabolizate de CYP2D6, inclusiv metoprolol și carvedilol, la pacienții cu activitate enzimatică defectuoasă poate produce o încetinire exagerată a frecvenței cardiace. Acțiunile beta-blocante slabe ale propafenonei antiaritmice sunt, de asemenea, crescute la pacienții cu activitate redusă a CYP2D6. Unele antidepresive sunt substraturi CYP2D6; pentru aceste medicamente, efectele adverse cardiovasculare sunt mai frecvente la metabolizatorii slabi (PM) ai CYP2D6, în timp ce eficacitatea terapeutică este mai dificil de atins la metabolizatorii ultrarapidi.

Riscul de răspunsuri aberante la medicamente din cauza variantelor CYP este cel mai mare la persoanele care sunt homozigote (adică PM). Cu toate acestea, pentru medicamentele cu margini terapeutice foarte înguste (de exemplu, warfarină, clopidogrel), chiar și heterozigoții pot prezenta sensibilitate neobișnuită la medicamente. Deși PM reprezintă o minoritate de subiecți în majoritatea populațiilor, multe medicamente de uz obișnuit pot inhiba aceste enzime (vezi Tabelul 9-3) și, prin urmare, „fenocopia” trăsătura PM. Omeprazolul și, eventual, alți inhibitori ai pompei de protoni blochează CYP2C19 și au fost asociate cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare în timpul tratamentului cu clopidogrel.¹² În mod similar, inhibitorii specifici ai CYP2D6 și CYP2C9 pot fenocopia trăsătura PM atunci când sunt administrați concomitent cu medicamentele substrat (Tabelul 9-3).

Un exemplu de variantă a funcției de transportor de medicament care mediază acțiuni variabile ale medicamentului este oferit de SLC01B1, care codifică un transportor de absorbție a medicamentului în ficat. Un SNP nesinonim comun în această genă a fost asociat prin studiile candidate cu variabilitatea farmacocineticii simvastatinei și de către GWAS cu un risc semnificativ crescut de miopatie indusă de simvastatină.¹³

Scăderea ritmului cardiac și efectele tensiunii arteriale ale beta-blocantelor și beta-agoniștilor au fost asociate cu polimorfisme ale țintelor medicamentului, receptorii beta-1 și beta-2. O variantă comună în ADRB1, care codifică receptorul beta-1, a fost implicată ca un mediator al supraviețuirii în timpul terapiei cu beta-blocant bucindolol în insuficiența cardiacă. Variabilitatea cerințelor de doză de warfarină a fost asociată în mod clar cu variantele atât în CYP2C9, care mediază eliminarea enantiomerului activ al medicamentului, cât și cu VKORC1, parte a complexului de vitamina K care este ținta medicamentului. Într-adevăr, aceste variante comune reprezintă până la jumătate din variabilitatea necesarului de doză de warfarină,¹⁴ ilustrând impactul mare pe care SNP-urile comune îl pot exercita asupra fenotipurilor de răspuns la medicamente. În plus, frecvențele alelelor variază în mod izbitor în funcție de ascendență, probabil ținând cont de faptul că cerințele de doză de warfarină sunt scăzute la subiecții asiatici și ridicate la subiecții africani în comparație cu albi.¹⁵

Un exemplu de variantă care modulează contextul biologic în care acționează medicamentul este susceptibilitatea la accident vascular cerebral la pacienții care primesc diuretice; aceasta a fost legată de un polimorfism în gena care aduc alfa al cărei produs joacă un rol în transportul tubular renal de sodiu.

TABELUL 9-3 Interacțiuni medicamentoase: mecanisme și exemple

Torsades de pointes în timpul terapiei cu medicamente care prelungește QT a fost legată de polimorfisme nu numai în canalul ionic care este ținta medicamentului, ci și cu alte gene ale canalului ionic; un studiu mare de gene candidate a raportat că un SNP non-sinonim în KCNE1, o subunitate pentru IK-urile curentului de potasiu cu activare lentă, a conferit un raport de șanse de aproximativ 10 pentru riscul de torsade. 32 și 35). De asemenea, medicamentele pot scoate la iveală sindromul Brugada latent (vezi www.brugadadrugs.org).

Medicamentul anticancer trastuzumab este eficient numai la pacienții cu cancer care nu exprimă receptorul Her2/neu. Deoarece medicamentul potențează și cardiotoxicitatea legată de antracicline, terapia toxică poate fi evitată la pacienții cu receptor negativ (vezi capitolul 85).

OPTIMIZAREA DOZELOR DE MEDICAMENT

Obiectivele terapiei medicamentoase trebuie definite înainte de inițierea tratamentului medicamentos. Acestea pot include corecția acută a fiziopatologiei grave, ameliorarea simptomelor acute sau cronice sau modificări ale obiectivelor surogat (de exemplu, tensiunea arterială, colesterolul seric, raportul internațional normalizat [INR]) care au fost legate de rezultate benefice în populațiile țintă de pacienți. Lecțiile CAST și ale medicamentelor inotrope pozitive ar trebui să-i facă pe prescriptori să fie sceptici cu privire la o astfel de terapie ghidată de surogat în absența studiilor clinice controlate.

Atunci când scopul terapiei medicamentoase este de a corecta acută o tulburare de fiziologie, medicamentul trebuie administrat intravenos în doze concepute pentru a obține rapid un efect terapeutic. Această abordare este cel mai bine justificată atunci când beneficiile depășesc în mod clar riscurile. Bolusurile mari de medicamente intravenoase poartă cu ei un risc de creștere a toxicității asociate medicamentului; prin urmare, chiar și cu cele mai urgente dintre indicațiile medicale, aceasta

abordarea este rareori adecvată. O excepție este adenoza, care trebuie administrată ca un bolus eliberat rapid, deoarece suferă o eliminare extinsă și rapidă din plasmă prin absorbție în aproape toate celulele. Ca o consecință, un bolus lent sau o perfuzie rareori realizează concentrații suficient de mari la locul de acțiune dorit (artera coronară perfuzând nodul atrioventricular) pentru a pune capăt aritmiilor. În mod similar, cursul în timp al anesteziei depinde de livrarea medicamentului anestezic la și îndepărtarea din locurile din sistemul nervos central.

Timpul necesar pentru a atinge concentrațiile plasmatice la starea de echilibru este determinat de timpul de înjumătățire prin eliminare (vezi mai devreme). Administrarea unei doze de încărcare poate scurta acest timp, dar numai dacă cinetica distribuției și eliminării sunt cunoscute în prealabil la un subiect individual și se alege regimul de încărcare corect. În caz contrar, în timpul fazei de încărcare poate apărea depășire sau depășire (vezi Fig. 9-3). Astfel, inițierea terapiei medicamentoase printr-o strategie de încărcare trebuie utilizată numai atunci când indicația este acută.

Două curbe doză-răspuns descriu relația dintre doza de medicament și incidența cumulativă așteptată a unui efect benefic sau a unui efect advers (Fig. 9-4). Distanța de-a lungul axei x care descrie diferența dintre aceste curbe, adesea numită raportul terapeutic (sau index sau fereastră), oferă un indice al probabilității ca un regim de dozare cronică care oferă beneficii fără efecte adverse să poată fi identificat. Medicamentele cu indici terapeutici deosebit de largi pot fi adesea administrate la intervale rare, chiar dacă sunt eliminate rapid (vezi Fig. 9-4A, C).

Atunci când efectele adverse anticipate sunt grave, cea mai adecvată strategie de tratament este de a începe cu doze mici și de a reevalua necesitatea creșterii dozelor de medicament

odată ce efectele medicamentului la starea de echilibru au fost atinse. Această abordare are avantajul de a minimiza riscul de efecte adverse legate de doză, dar implică necesitatea de a titra dozele la eficacitate. Numai atunci când se obțin efecte stabile ale medicamentului ar trebui luată în considerare creșterea dozei de medicament pentru a obține efectul terapeutic dorit. Un exemplu este sotalolul: deoarece riscul de torsade a vârfurilor crește odată cu doza de medicament, doza inițială ar trebui să fie mică.

În alte cazuri, toxicitatea anticipată este relativ ușoară și gestionabilă. Poate fi apoi acceptabil să se înceapă la doze mai mari decât minimul necesar pentru a obține un efect terapeutic, acceptând un risc mai mare decât minim de efecte adverse; unele antihipertensive pot fi administrate în acest mod. Cu toate acestea, principiul utilizării celei mai mici doze posibile pentru a minimiza toxicitatea, în special toxicitatea care este imprevizibilă și nu are legătură cu acțiunile farmacologice recunoscute, ar trebui să fie regula.

Ocazional, escaladarea dozei în intervalul terapeutic înalt are ca rezultat niciun efect benefic al medicamentului și niciun efect secundar. În această împrejurare, prescriptorul trebuie să fie atent la posibilitatea de neconformitate sau interacțiuni medicamentoase la nivel farmacocinetic sau farmacodinamic. În funcție de natura toxicității anticipate, creșterea dozei dincolo de intervalul terapeutic obișnuit poate fi ocazional acceptabilă, dar numai dacă toxicitatea anticipată nu este gravă și este ușor de gestionat.

Monitorizarea concentrației plasmatice

Pentru unele medicamente, pot fi generate curbe precum cele prezentate în Figura 9-4A și B care relaționează concentrația medicamentului cu incidența cumulativă a efectelor benefice și adverse. Cu astfel de medicamente, monitorizarea plasmiei

concentrațiile medicamentului pentru a se asigura că rămân în intervalul terapeutic dorit (adică peste un minim necesar pentru eficacitate și sub un maxim probabil să producă efecte adverse) pot fi un adjuvant util al terapiei. Monitorizarea concentrațiilor medicamentului poate fi, de asemenea, utilă pentru a asigura conformitatea și pentru a detecta interacțiunile medicamentoase bazate pe farmacocinetică care stau la baza eficacității și/sau toxicității neprevăzute la doze obișnuite. Probele pentru măsurarea concentrațiilor plasmatice, în general, trebuie obținute chiar înainte de următoarea doză, la starea de echilibru. Aceste concentrații minime oferă un indice al concentrației plasmatice minime așteptate în timpul unui interval de dozare.

Pe de altă parte, monitorizarea pacientului, fie prin concentrația plasmatică, fie prin alți indici fiziologici, pentru a detecta toxicitatea incipientă este cel mai bine realizată în momentul concentrațiilor de vârf anticipate ale medicamentului. Astfel, supravegherea pacientului pentru prelungirea intervalului QT în timpul terapiei cu sotalol sau dofetilidă este cel mai bine programată timp de 1 până la 2 ore după administrarea unei doze de medicament la starea de echilibru.

Poate exista un decalaj între cursurile de timp ale medicamentului în plasmă și efectele medicamentului (vezi mai devreme). În plus, monitorizarea concentrațiilor plasmatice de medicamente se bazează pe presupunerea că concentrația măsurată este în echilibru cu cea de la locul molecular țintă. De remarcat, doar fracția de medicament care nu este legată de proteinele plasmatice este disponibilă pentru a obține o astfel de echilibrare. Variabilitatea gradului de legare a proteinelor poate afecta, prin urmare, fracția liberă și efectul anticipat al medicamentului, chiar și în prezența concentrațiilor plasmatice totale aparent terapeutice ale medicamentului. Medicamentele de bază, cum ar fi lidocaina și chinidina, nu se leagă numai de albumină, ci se leagă și de glicoproteina acidă alfa-1, un reactant de fază acută ale cărui concentrații sunt crescute într-o varietate de situații de stres, inclusiv infarctul miocardic acut. Din cauza acestei legături crescute de proteine, efectele medicamentului pot fi tocite, în ciuda atingerii concentrațiilor totale terapeutice ale medicamentului în aceste situații.

Ajustări ale dozelor

Boală și medicamente concomitente

Polifarmacia este frecventă la pacienții cu diferite grade de disfuncție de organ specific. Deși tratamentul cu un agent individual poate fi justificat, medicul trebuie să recunoască și riscul de efecte neprevăzute ale medicamentului, în special toxicitatea medicamentului, în timpul terapiei cu mai multe medicamente.

Prezența bolii renale obligă reducerea dozelor pentru medicamentele eliminate în principal prin excreția renală, inclusiv digoxină, dofetilidă și sotalol. O cerință de ajustare a dozei în cazurile de disfuncție renală ușoară este dictată de datele clinice disponibile și de probabilitatea unei toxicități grave dacă medicamentul se acumulează în plasmă din cauza eliminării afectate. Insuficiența renală reduce legarea de proteine a unor medicamente (de exemplu, fenitoina); în acest caz, o valoare a concentrației totale de medicament în intervalul terapeutic poate reprezenta de fapt o valoare toxică a medicamentului nelegat.

Boala hepatică avansată este caracterizată prin scăderea metabolismului hepatic al medicamentelor și șunturi portacavale care scad clearance-ul, în special clearance-ul de primă trecere. Mai mult, pacienții afectați au frecvent alte tulburări profunde ale homeostaziei, cum ar fi coagulopatia, ascita severă și starea mentală alterată. Aceste caracteristici fiziopatologice ale bolii hepatice avansate pot afecta profund nu numai doza de medicament necesară pentru a obține un efect potențial terapeutic, ci și percepția riscurilor și beneficiilor, modificând astfel evaluarea prescriptorului cu privire la nevoia reală de terapie.

Boala de inimă poartă în mod similar cu ea o serie de tulburări ale eliminării medicamentelor și ale sensibilității la medicamente care pot modifica dozele terapeutice sau percepția medicului cu privire la dezirabilitatea terapiei pe baza evaluării riscurilor și beneficiilor. Pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă au adesea prelungirea inițială a

intervalului QT, astfel încât riscurile asociate cu utilizarea de antiaritmice care prelungesc intervalul QT pot crește; majoritatea ghidurilor sugerează evitarea medicamentelor antiaritmice care prelungesc intervalul QT la astfel de pacienți (vezi capitolele 35, 86 și 88; vezi și www.torsades.org).

În insuficiența cardiacă (vezi capitolul 25), congestia hepatică poate duce la scăderea clearance-ului cu un risc crescut corespunzător de toxicitate cu doze obișnuite de anumite medicamente, inclusiv unele sedative, lidocaină și beta-blocante. Pe de altă parte, congestia intestinală poate duce la scăderea absorbției medicamentelor administrate pe cale orală și la scăderea efectelor. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă pot demonstra o perfuzie renală redusă și necesită ajustări ale dozei pe această bază. Insuficiența cardiacă este, de asemenea, caracterizată printr-o redistribuire a fluxului sanguin regional, ceea ce poate duce la reducerea volumului de distribuție și la creșterea riscului de toxicitate a medicamentului. Lidocaina este probabil cel mai bine studiat exemplu; dozele de încărcare de lidocaină trebuie reduse la pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza distribuției modificate, în timp ce dozele de întreținere trebuie reduse în cazul insuficienței cardiace și a bolilor hepatice din cauza clearance-ului modificat.

Vârsta este, de asemenea, un factor major în determinarea dozelor de medicamente, precum și a sensibilității la efectele medicamentului. Dozele la copii sunt, în general, administrate pe o bază de mg/kg greutate corporală, deși date ferme care să ghideze terapia nu sunt adesea disponibile. Maturarea postnatală variabilă a sistemelor de eliminare a medicamentelor poate prezenta o problemă specială la nou-născut. Persoanele în vârstă au adesea clearance-ul creatininei redus, chiar și cele cu un nivel normal al creatininei serice, iar dozele de medicamente excretate pe cale renală trebuie ajustate în consecință (vezi capitolul 76). Disfuncția diastolică cu congestie hepatică este mai frecventă la adulții în vârstă, iar bolile vasculare și demența sunt frecvente, ceea ce poate duce la creșterea hipotensiunii posturale și la riscul de cădere. Terapiile precum sedativele, antidepresivele triciclice sau anticoagulantele trebuie inițiate numai când medicul este convins că beneficiile unor astfel de terapii depășesc acest risc crescut.

Interacțiuni medicamentoase

Ca rezultat al succeselor terapeutice nu numai în bolile de inimă, ci și în alte domenii ale bolii, medicii cardiovasculari se confruntă din ce în ce mai mult cu pacienți care primesc mai multe medicamente pentru indicații noncardiovasculare. Tabelul 9-3 rezumă mecanismele care pot sta la baza interacțiunilor medicamentoase importante. Interacțiunile medicamentoase se pot baza pe absorbția, distribuția, metabolismul sau excreția modificate. În plus, medicamentele pot interacționa la nivel farmacodinamic. Un exemplu banal este administrarea concomitentă a două medicamente antihipertensive, ceea ce duce la hipotensiune arterială excesivă. În mod similar, administrarea concomitentă de aspirină și warfarină duce la un risc crescut de sângerare, deși beneficiile combinației pot fi, de asemenea, demonstrate.

Cel mai important principiu în abordarea unui pacient care primește polifarmacie este de a recunoaște potențialul ridicat de interacțiuni medicamentoase. Un istoric de medicație complet trebuie obținut de la fiecare pacient la intervale regulate; Pacienții vor omite adesea medicamentele topice, cum ar fi picăturile pentru ochi, suplimentele alimentare sănătoase și medicamentele prescrise de alți practicieni, dacă nu sunt solicitați în mod specific. Fiecare dintre acestea, totuși, prezintă un risc de acțiuni și interacțiuni sistemice importante ale medicamentului. Chiar și dozele mari de suc de grepfrut, care conține inhibitori ai CYP3A și a glicoproteinei P, pot afecta răspunsurile la medicamente. Picăturile oftalmice beta-blocante pot produce beta-blocare sistemică, în special cu substraturi CYP2D6 (de exemplu, timolol) la pacienții cu activitate defectuoasă a CYP2D6. Sunătoarea induce activitatea CYP3A și a glicoproteinei P (cum ar fi fenitoina și alte medicamente) și astfel poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatice ale medicamentelor substrat, cum ar fi ciclosporina. Ca și în cazul multor alte interacțiuni, aceasta poate să nu fie o problemă specială atâta timp cât ambele medicamente sunt continuate. Cu toate acestea, dacă un pacient stabilizat pe ciclosporină încetează să ia un inductor CYP3A administrat concomitent, concentrațiile plasmatice ale medicamentului pot crește dramatic și poate apărea toxicitate. În mod similar, inițierea unui inductor poate duce la scăderea semnificativă a concentrațiilor de ciclosporină și la un risc de respingere a organelor. Un număr de suplimente naturale au fost asociate cu o toxicitate gravă a medicamentelor care a dus la retragerea de pe piață; AVC asociat cu fenilpropanolamină este un exemplu.

Încorporarea informațiilor farmacogenetice în prescriere

Identificarea polimorfismelor asociate cu răspunsuri variabile la medicamente ridică în mod natural întrebarea cum ar putea sau ar trebui utilizate aceste date pentru a optimiza dozele de medicamente, pentru a evita medicamentele care ar putea fi inefficiente și pentru a evita medicamentele care ar putea produce toxicități majore. Într-adevăr, în 2007, Food and Drug Administration (FDA) din SUA a început să includă sistematic informații farmacogenetice în etichetele medicamentelor.¹⁷ În ciuda atractivității intuitive a unei abordări ghidate farmacogenetic a terapiei medicamentoase, totuși, practicienii care doresc să adopte teste genetice pentru a ghida terapia medicamentoasă întâmpină bariere practice substanțiale; acestea includ costul, diferite niveluri de dovezi care susțin un rol pentru genetică și probleme de implementare, cum ar fi cât de rapid și de exact poate fi furnizat un rezultat al testului genetic. Este natura variației farmacogenetice ca majoritatea pacienților să afișeze răspunsuri medii la majoritatea medicamentelor, astfel încât testarea sistematică a fiecărui pacient în speranța de a găsi o minoritate care poate prezenta răspunsuri aberante este greoaie și pare inefficientă din punct de vedere al timpului și al costurilor, cu excepția cazului în care beneficiul pentru fiecare pacient este mare. Un exemplu de mare beneficiu este faptul că genotipizarea de rutină a tuturor pacienților cărora li se administrează agentul antiretroviral abacavir este acum standard de îngrijire, deoarece evită o reacție cutanată care poate pune viața în pericol la 3% dintre pacienți.¹⁸ În medicina cardiovasculară, rezultatele inițiale ale studiilor clinice sugerează fie niciun efect, fie un efect modest al genotipării pentru a menține terapia anticoagulantă în timpul warfarinei.

O dificultate cu astfel de abordări specifice medicamentului este că beneficiul datelor genotipului trebuie să fie mare pentru a justifica greutatea și costul testării tuturor subiecților expuși. Deși probabilitatea este mică ca variația genetică să joace un rol important în prezicerea răspunsului unui pacient individual la un anumit medicament, este probabil ca atunci când multe medicamente sunt prescrise pentru o populație de pacienți, fiecare pacient va afișa răspunsuri aberante determinate genetic la unele medicamente. Acest raționament stă la baza conceptului de genotipizare preventivă, în care multe variante genetice relevante pentru multe răspunsuri variabile la medicamente sunt testate la subiecții care nu au fost încă expuși la medicamente. EMR avansate și teste de genotipizare ieftine multiplexate care interoghează multe polimorfisme pentru același cost ca o mână relevantă pentru un singur medicament. Conceptul este acum testat la câteva centre medicale cu scopul de a testa ideea, de a stabili costurile și beneficiile acesteia și de a optimiza această abordare pentru implementarea informațiilor farmacogenomice în asistența medicală.

PROVOCĂRI DE VIITOR

În ultimii 25 de ani s-au înregistrat progrese dramatice în tratamentul bolilor de inimă, în mare măsură datorită dezvoltării unor terapii medicamentoase foarte eficiente și bine tolerate, cum ar fi inhibitorii HMG-CoA reductază, inhibitorii ACE și beta-blocantele. Aceste evoluții, împreună cu abordările nonfarmacologice îmbunătățite, au condus la o supraviețuire îmbunătățită dramatic a pacienților cu boli cardiace avansate. Astfel, polifarmacia într-o populație îmbătrânită și bolnavă cronic devine din ce în ce mai comună. În acest mediu, efectele medicamentelor devin din ce în ce mai variabile, reflectând interacțiunile dintre medicamente, mecanismele de bază ale bolii și bolile și mediile genetice. Mai mult, în ciuda progreselor înregistrate în lumea occidentală, bolile cardiovasculare devine o problemă în creștere la nivel mondial, pe măsură ce bolile infecțioase, care au contribuit anterior la morbiditate și mortalitate, sunt sub control, iar fumatul continuă să crească. Înțelegerea modului în care fundalul genetic joacă în susceptibilitatea bolii și răspunsurile la terapia medicamentoasă, concepte testate în mare parte doar în populațiile albe până în prezent, reprezintă o provocare majoră în medicina cardiovasculară.

În general, un punct important este că știința genomică este încă la început, astfel încât asociațiile raportate necesită confirmare și evaluare independentă a importanței clinice și a rentabilității înainte de a putea sau ar trebui să intre în practica clinică. Foarte important, majoritatea studiilor farmacogenomice raportate până în prezent s-au concentrat pe variante comune cu efecte relativ mari asupra fenotipurilor, cum ar fi concentrațiile de medicamente sau răspunsurile la medicamente. Cu toate acestea, aplicarea tehnologiilor moderne de secvențiere a dezvăluit că marea majoritate a polimorfismelor sunt mai puțin frecvente (frecvențe alelelor minore sub 1%), iar CYP și alte gene relevante pentru farmacogenomică nu fac excepție. Dezvoltarea de abordări pentru a stabili impactul clinic al unor astfel de variante rare asupra răspunsurilor la medicamente este o provocare emergentă.

Această provocare este cu atât mai acută, cu cât costul secvențierii a scăzut drastic de la finalizarea primei schițe a genomului uman în 2000, iar secvența întregului genom sub 1000 USD este probabil să devină o realitate în 2014. Acest lucru poate fi favorabil pentru o strategie farmacogenomică preventivă, ca strategie de îngrijire a genomicului, prezentată doar ca strategie de îngrijire a genomicului, bine prezentată, dar bine prezentată. provocări majore în stocarea datelor și minerit.

Relația dintre prescriptor și pacient rămâne piesa centrală a terapiei moderne. O viziune moleculară și genetică din ce în ce mai sofisticată a răspunsului la terapia medicamentoasă nu ar trebui să schimbe această viziune, ci mai degrabă să o completeze. Fiecare inițiere a terapiei medicamentoase reprezintă un nou experiment clinic. Medicii care prescriu trebuie să fie întotdeauna vigilenți cu privire la posibilitatea apariției efectelor medicamentului neobișnuite, care ar putea oferi indicii despre mecanismele neprevăzute și importante ale efectelor benefice și adverse ale medicamentelor.

Referințe

Centers for Medicare & Medicaid Services: Date naționale privind cheltuielile de sănătate (<http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/Downloads/tables.pdf>).

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2012. Tiraj 125:e2, 2012.

Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, et al: Tendințe temporale în ratele de vătămare a pacientului care rezultă din îngrijirea medicală. N Engl J Med 363:2124, 2010.

Kathiresan S: O variantă PCSK9 missense asociată cu un risc redus de infarct miocardic cu debut precoce. N Engl J Med 358:2299, 2008.

Tennessen JA, Bigham AW, O'Connor TD și colab: Evoluția și impactul funcțional al variației rare de codare din secvențierea profundă a exomilor umani. Science 337:64, 2012.

Manolio TA: Studii de asociere la nivel de genom și evaluarea riscului de boală. N Engl J Med 363:166, 2010.

Motsinger-Reif AA, Jorgenson E, Relling MV și colab.: Studii de asociere la nivel de genom în farmacogenomică: succese și lecții. Pharmacogenet Genomics 23:383, 2013.

McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S, et al: HLA-A*3101 și reacții de hipersensibilitate induse de carbamazepină la europeni. N Engl J Med 364:1134, 2011.

Antman E, Weiss S, Loscalzo J: Farmacologia sistemelor, farmacogenetica și designul studiilor clinice în medicina de rețea. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 4:367, 2012.

Roden DM, Stein CM: Clopidogrel și conceptul de farmacocinetică de risc ridicat. Circulație 119:2127, 2009.

Mega JL, Simon T, Collet JP și colab.: Genotip CYP2C19 cu funcție redusă și risc de rezultate clinice adverse în rândul pacienților tratați cu clopidogrel predominant pentru PCI: O metaanaliză. JAMA 304:1821, 2010.

Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al: Riscul de rezultate adverse asociat cu utilizarea concomitentă de clopidogrel și inhibitori ai pompei de protoni în urma sindromului coronarian acut. JAMA 301:937, 2009.

Link E, Parish S, Armitage J și colab: variante SLC01B1 și miopatie indusă de statine - un studiu la nivel de genom. N Engl J Med 359:789, 2008.

Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al: Un studiu de asociere la nivelul genomului confirmă VKORC1, CYP2C9 și CYP4F2 ca principali determinanți genetici ai dozei de warfarină. PLoS Genet 5:e1000433, 2009.

Comitetul Internațional de Farmacogenetică a Warfarinei: Estimarea dozei de warfarină cu date clinice și farmacogenetice. N Engl J Med 360:753, 2009.

Kaab S, Crawford DC, Sinner MF, et al: Un studiu mare de gene candidat identifică polimorfismul KCNE1 D85N ca un posibil modulator al torsadei vârfurilor induse de medicamente. Circ Car- diovasc Genet 5:91, 2012.

Lesko LJ, Zineh I: ADN, droguri și care: pe un deceniu de farmacogenomică la FDA din SUA. Pharmacogenomics 11:507, 2010.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al: HLA-B*5701 screening pentru hipersensibilitate la abacavir. N Engl J Med 358:568, 2008.

Schildcrout JS, Denny JC, Bowton E și colab.: Optimizarea rezultatelor medicamentelor prin farmacogenetică: un caz pentru genotipizare preventivă. Clin Pharmacol Ther 92:235, 2012.

Pulley JM, Denny JC, Peterson JF și colab.: Implementarea operațională a genotipării prospective pentru medicina personalizată: designul proiectului Vanderbilt PREDICT. Clin Pharmacol Ther 92:87, 2012.

Biomarkeri, proteomică, metabolomică și medicină personalizată

Peter Libby, Robert E. Gerszten și Paul M Ridker

Aplicații clinice ale sistemului cardiovascular

Biomarkeri, 85

Tehnologii noi în identificarea

Biomarkeri, 86

INTRODUCERE ÎN PROTEOMICĂ

ȘI METABOLOMICĂ, 86

Provocări analitice pentru proteomică și metabolomică, 87

PREZENTARE GENERALĂ A DESCOPERITĂRII

PROCES, 88

Aplicații ale spectrometriei de masă

Descoperirea bazată pe Cardiometabolic

Boală, 89

Direcții viitoare în descoperirea biomarkerilor, 90

MĂSURI CLINICE ALE BIOMARKERULUI

PERFORMANȚĂ, 90

Sensibilitate, Specificitate și Pozitiv și

Valoare predictivă negativă, 90

Discriminarea, statistica C și receptorul

Curba caracteristică operativă, 91

Precizie și calibrare, 91

Reclasificarea riscului, 91

Validare externă și studii de impact, 92

Un exemplu practic: sensibilitate ridicată

Proteina C-reactivă, lipidele și

Scorul de risc Reynolds, 92

CONCLUZIE, 92

Folosim biomarkeri zilnic în practica medicinei cardiovasculare. În plus, utilizarea biomarkerilor are potențialul de a continua să ne îmbunătățească capacitatea de a furniza medicină cardiovasculară eficientă clinic și rentabil în anii următori. Stratificarea adecvată a riscurilor și direcționarea terapiilor ar trebui nu numai să ajute la îmbunătățirea rezultatelor pacienților, ci și să ajute la răspunsul la nevoia urgentă de a „îndoi curba costurilor” asistenței medicale. În special, utilizarea excesivă a biomarkerilor imagistici crește costul îngrijirii medicale și poate pune în pericol rezultatele pacientului (de exemplu, expunerea la radiații sau complicațiile administrării de substanțe de contrast sau investigarea constatărilor accidentale). Utilizarea sau interpretarea inadecvată a biomarkerilor din sânge (de exemplu, nivelul troponinei cardiace) poate duce și la spitalizare sau proceduri inutile.

În ciuda utilității actuale a biomarkerilor, a promisiunii lor viitoare și a necesității critice de a le utiliza în mod corespunzător, o mare parte de neînțelegeri înconjoară aplicația lor clinică actuală. În plus, tehnologiile contemporane au potențialul de a extinde foarte mult gama de biomarkeri relevanți pentru practica cardiovasculară. Strategiile emergente de imagistică genetică, proteomică, metabolomică și moleculară vor transforma cu siguranță peisajul biomarkerilor cardiovasculari (vezi și capitolele 7, 8, 9 și 42). Acest capitol oferă un prim despre biomarkerii cardiovasculari prin definirea unor termeni și discutarea modului în care aplicarea biomarkerilor poate ajuta în îngrijirea clinică, pe lângă explorarea unor tehnologii emergente. În cele din urmă, discutăm o abordare a evaluării riguroase a utilității clinice a biomarkerilor. Progresele în biologia cardiovasculară și aplicarea tehnologiilor noi au identificat o multitudine de biomarkeri cardiovasculari noi de potențială utilitate clinică - ridicând întrebarea dacă un biomarker nou adaugă valoare biomarkerilor existenți și adesea mai bine validați. Astfel, clinicienii au nevoie de instrumente pentru a evalua acești biomarkeri emergenti, adoptarea cărora poate crește practica clinică și poate îmbunătăți rezultatele pacientului.

CE ESTE UN BIOMARKER?

În scopuri de reglementare, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a definit pentru prima dată un biomarker în 1992 ca „o măsură de laborator sau un semn fizic care este utilizat în studiile terapeutice ca un substitut pentru un punct final semnificativ clinic, care este o măsură directă a modului în care se simte, funcționează sau supraviețuiește un pacient și se așteaptă să prezică efectul terapiei”. La acel moment, FDA considera un efect surogat ca fiind „rezonabil de probabil, bazat pe dovezi epidemiologice, terapeutice, fiziopatologice sau alte dovezi pentru a prezice beneficiul clinic.”¹ National Institutes of Health (NIH) a convocat un grup de lucru în 1998 care a oferit câteva definiții

operaționale paralele pentru a ghida câmpul biomarkerului (Tabelul 10-1)2. măsurat și evaluat în mod obiectiv ca un indicator al proceselor biologice normale, al proceselor patologice sau al răspunsurilor farmacologice la o intervenție terapeutică.” Astfel, definiția NIH include nu numai biomarkeri solubili în sângele circulant, ci și „biomarkeri de la noptieră”, cum ar fi variabile antropomorfe care se pot obține cu o manșetă de tensiune arterială sau o bandă de măsurare la punctul de îngrijire. Această definiție largă cuprinde nu numai măsurători ale biomarkerilor din sânge (Fig. 10-1A), ci și pe cei derivați dintr-o varietate de tehnici, inclusiv măsurători din studii imagistice (Fig. 10-1B). Biomarkerii imagistici pot include cei derivați din abordări anatomice clasice. Modalitățile de imagistică oferă acum informații funcționale, cum ar fi estimări ale funcției ventriculare, perfuzie miocardică și altele asemenea. Imagistica moleculară are potențialul de a viza procese moleculare specifice. O clasificare funcțională a biomarkerilor ajută la sortarea multitudinii întâlnite de clinician, în măsura în care biomarkerii pot reflecta o varietate de procese biologice sau organe de origine. De exemplu, ca o primă aproximare, troponina cardiacă reflectă leziunea miocardică, peptida natriuretică cerebrală reflectă întinderea camerei cardiace, proteina C reactivă (CRP) reflectă inflamația și rata estimată de filtrare glomerulară reflectă funcția renală (vezi Fig. 10-1B).

Grupul de lucru NIH a oferit, de asemenea, definiții suplimentare relevante pentru domeniul biomarkerilor. Ei au definit un „efect surogat” ca „un biomarker destinat să înlocuiască un obiectiv clinic. Un efect surogat este de așteptat să prezică beneficiul clinic (sau prejudiciul) sau lipsa de beneficiu (sau rău) pe baza dovezilor epidemiologice, terapeutice, fiziopatologice sau alte dovezi științifice.” (Rețineți că definițiile NIH nu includ termenul utilizat în mod obișnuit „marker surogat”) (Tabelul 10-1). Astfel, un punct final surogat este un biomarker care a fost „ridicat” la statutul de surogat. Această distincție are o importanță deosebită în aspectele de reglementare ale medicinei cardiovasculare. De exemplu, FDA a acceptat anterior un anumit grad de reducere a hemoglobinei A1c (HbA1c) ca criteriu pentru înregistrarea unui nou agent hipoglicemic oral – astfel HbA1c a fost considerat un biomarker acceptat ca efect surogat. Orientările actuale ale FDA necesită acum un studiu de siguranță cardiovasculară pentru înregistrarea noilor medicamente care vizează diabetul.3 Această politică indică îndoieli cu privire la fidelitatea scăderii HbA1c ca efect surogat pentru reducerea riscului cardiovascular în ochii autorităților de reglementare, în ciuda valorii sale ca biomarker al glicemiei.

Grupul de lucru NIH a definit un „obiectiv clinic” ca „o caracteristică sau variabilă care reflectă modul în care se simte, funcționează sau supraviețuiește un pacient” (Tabelul 10-1). Studiile cardiovasculare pivot sau de fază III aspiră

TABELUL 10-1 Biomarkeri ai National Institutes of Health

Grup de lucru pentru definiții (1998)

Marker biologic (Biomarker)

O caracteristică care este măsurată și evaluată în mod obiectiv ca un indicator al proceselor biologice normale, al proceselor patogene sau al răspunsurilor farmacologice la o intervenție terapeutică.

Punct final surogat

Un biomarker menit să înlocuiască un obiectiv clinic. Un efect surogat este de așteptat să prezică beneficiul clinic (sau prejudiciul sau lipsa beneficiului sau prejudiciului) pe baza dovezilor epidemiologice, terapeutice, fiziopatologice sau a altor dovezi științifice.

Obiectiv clinic

O caracteristică sau variabilă care reflectă modul în care un pacient se simte, funcționează sau supraviețuiește.

pentru a utiliza obiectivele clinice așa cum sunt definite mai sus. Distincția dintre biomarkeri, obiectivele surogat și obiectivele clinice are implicații cruciale, deoarece practicienii, autoritățile de reglementare și plătitorii solicită din ce în ce mai mult dovezi ale îmbunătățirilor rezultatelor clinice reale, mai degrabă decât simpla manipulare a biomarkerilor ca criteriu pentru adoptarea unui tratament în practica clinică.

Aplicații clinice ale

Biomarkeri cardiovasculari

O mare parte din confuzia predominantă în ceea ce privește biomarkerii implică încadrarea întrebării la care se dorește să se răspundă folosind un biomarker (Fig. 10-1C). Putem clasifica obiectivele aplicării biomarkerilor cardiovasculari în mai multe rubrici.

Diagnostic: Utilizarea biomarkerilor pentru diagnosticul cardiovascular este familiarizată zilnic pentru practicienii medicinei cardiovasculare. Definiția universală actuală a infarctului miocardic, de exemplu, necesită creșterea unui biomarker al leziunii miocitelor, cum ar fi izoforme specifice cardiace ale troponinei.

Stratificarea riscului: Exemplele familiare de biomarkeri utilizați în stratificarea riscului în medicina cardiovasculară includ tensiunea arterială sistolică sau colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL). Acești biomarkeri prezic în mod fiabil riscul viitor pentru evenimente cardiovasculare pe o bază de populație.

Obiective pentru terapie: orientările noastre contemporane specifică adesea puncte de reducere pentru țintele tratamentului - de exemplu, un anumit nivel al unui biomarker, cum ar fi tensiunea arterială sistolică sau colesterolul LDL la un anumit grup de indivizi. Practicienii medicinei cardiovasculare folosesc de obicei raportul normalizat internațional al biomarkerului (INR) pentru a titra doza de warfarină administrată unui pacient individual. Datele abundente susțin beneficiul clinic al menținerii INR într-un anumit interval în diferite grupuri de pacienți - un exemplu de biomarker utilizat pe scară largă care și-a dovedit utilitatea clinică ca scop pentru terapie.

Direcționarea terapiei: În practica clinică, utilizarea biomarkerilor pentru a viza terapia are o mare utilitate și promisiune pe măsură ce ne îndreptăm către o abordare mai cuprinzătoare a practicii de „medicină personalizată” (vezi Capitolul 8). Exemple de biomarkeri utilizați pentru a ținti terapia includ măsurătorile troponinei pentru triajul pacienților cu sindroame coronariene acute pentru managementul invaziv timpuriu sau măsurarea proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate (hsCRP) pentru a alocă tratamentul cu statine persoanelor cu colesterol LDL sub medie.

Dezvoltarea, evaluarea și înregistrarea medicamentelor: Biomarkerii au o importanță critică în dezvoltarea de noi agenți farmacologici. Biomarkerii pot furniza semnale timpurii de eficacitate care vor ajuta la prioritizarea agenților mai susceptibili de a oferi beneficii asupra obiectivelor clinice în studiile pe scară largă. Selectarea inadecvată a dozei reprezintă un mod major de eșec al studiilor clinice. Utilizarea judicioasă a biomarkerilor poate ajuta la selectarea unei doze adecvate de agent pentru a fi studiată într-un studiu final mare. În cele din urmă, biomarkerii acceptați ca efecte surogat se dovedesc utili agenților de reglementare în acordarea aprobării pentru terapii noi.

Utilizarea clinică a biomarkerilor cardiovasculari necesită o înțelegere clară a modului în care ar trebui să fie utilizați. Mulți biomarkeri oferă informații utile din punct de vedere clinic atunci când sunt măsurați o dată la „linia de bază”. O măsurare de bază a colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL), de exemplu, se corelează, fără îndoială, invers cu riscul viitor pentru evenimente cardiovasculare. Cu toate acestea, măsurarea în serie a biomarkerilor pentru a documenta o schimbare nu garantează întotdeauna un beneficiu clinic. În cazul HDL, studiile recente la scară largă care au măsurat obiectivele clinice au pus la îndoială fidelitatea unei creșteri a colesterolului HDL ca predictor al beneficiului clinic (vezi capitolul 45).

Biomarkerii necesită validare riguroasă înainte de adoptarea în practica clinică. În medicina cardiovasculară, colesterolul LDL are o fiabilitate ridicată ca biomarker; satisface postulatele Koch modificate. Nivelurile de LDL prezic prospectiv riscul cardiovascular, iar scăderile LDL se corelează în general cu rezultate îmbunătățite. Nu toți biomarkerii, totuși, s-au dovedit la fel de fideli în prezicerea evenimentelor clinice. În anii 1960 și 1970, de exemplu, majoritatea comunității cardiovasculare considera depolarizările premature ventriculare pe electrocardiogramă ca biomarkeri importanți pentru aritmiile letale. Numeroase strategii au avut ca scop suprimarea ectopiei ventriculare. CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), cu toate acestea, a arătat că medicamentele capabile să suprimă depolarizările premature ventriculare au înrăutățit de fapt obiectivele clinice. Îmbunătățirile pe termen scurt ale indicilor contractilității cardiace produse de agenții inotropi au condus în mod similar la rezultate clinice înrăutățite, inclusiv creșterea mortalității. Aceste exemple ilustrează necesitatea validării riguroase a biomarkerilor înainte de adoptarea în practica clinică.

Un alt aspect important în utilizarea biomarkerilor cardiovasculari implică problema cauzalității. Colesterolul LDL exemplifică un biomarker cauzal, unul care participă în mod clar la patogenia aterosclerozei. Nivelurile sale se corelează prospectiv cu riscul de evenimente cardiovasculare și dezvoltarea leziunilor aterosclerotice identificate printr-o varietate de modalități imagistice. O varietate de manipulări independente ale nivelurilor de LDL se corelează cu rezultatele clinice. În cele din urmă, dovezi genetice foarte puternice bazate pe tulburări mendeliane (de exemplu, hipercolesterolemie familială) și scanări imparțiale de asociere a genomului, precum și analize de randomizare mendeliană, au stabilit colesterolul LDL ca factor de risc cauzal în boala cardiovasculară aterosclerotică și ca un punct final surogat general valabil, oferind o mare valoare în practica clinică (vezi acel rol cauzal⁴, capitolul 54. distribuția aleatorie a populației a unui polimorfism care determină concentrații mari sau scăzute de biomarker ar fi denaturată la indivizi, în funcție de starea bolii lor.

Alți biomarkeri, deși în mod clar utili din punct de vedere clinic, nu participă la calea cauzală a bolii. De exemplu, febra a servit încă din antichitate ca un biomarker important al infecției. Rezolvarea febrei se corelează cu rezolvarea cu succes a proceselor infecțioase. Totuși, febra nu participă cauzal la patogenia infecției, ci servește doar ca biomarker al apărării gazdei împotriva procesului infecțios. În mod similar, utilizarea măsurătorilor hsCRP îmbunătățește predicția riscului cardiovascular, iar reducerile CRP se corelează cu beneficiul clinic în multe cazuri. Cu toate acestea, dovezile care susțin un rol cauzal pentru CRP în patogenia bolilor cardiovasculare sunt lipsite de putere.⁶

Aceste exemple ilustrează modul în care un biomarker nu trebuie să locuiască în calea cauzală a unei boli pentru a avea utilitate clinică. O expunere clară și timpurie a utilizărilor și capcanelor în aplicarea biomarkerilor a apărut din lucrările de referință ale lui Fleming și DeMets (Fig. 10-2).⁷ Biomarkerii au cel mai mare potențial de valabilitate atunci când există o singură cale cauzală și când efectul intervenției asupra rezultatelor clinice reale este mediat direct prin biomarkerul surogat (Fig. 10-2A). Dar, dezvoltarea biomarkerului poate eșua atunci când biomarkerul se dovedește a nu se afla în calea cauzală, când biomarkerul este insensibil la efectul intervenției specifice sau când intervenția de interes are un mecanism de acțiune (sau o toxicitate) care este independent de calea descrisă de biomarker (Fig. 10-2B-E). Aceste exemple nu înseamnă că biomarkerii nu au valoare. Dimpotrivă, puține – dacă există – câmpuri biologice noi s-ar putea dezvolta fără descoperirea și validarea biomarkerilor. Cu toate acestea, obiectivele surogat probabil nu vor înlocui studiile randomizate la scară largă care abordează dacă intervențiile reduc ratele reale de evenimente.

Tehnologii noi în identificarea biomarkerilor

Limitările biomarkerilor disponibili în prezent pentru screening sau utilizare prognostică subliniază importanța identificării biomarkerilor „necorelați” sau „ortogonali” asociați cu noi căi ale bolii. Majoritatea biomarkerilor actuali au fost dezvoltați ca

TIMP

Surogat

Finalizarea bolii I

FIGURA 10-2 Biomarkeri ca obiective surogat în cercetarea clinică. A, Setarea care oferă cel mai mare potențial pentru ca punctul final surogat să fie valid. B, surogatul nu se află în calea cauzală a procesului bolii. C, Din mai multe căi cauzale ale bolii, intervenția afectează doar calea mediată prin surogat. D, Surogatul nu se află în calea efectului intervenției sau este insensibil la efectul acesteia. E, Intervenția are mecanisme de acțiune independente de procesul bolii. Liniile punctate reprezintă posibile mecanisme de acțiune. (Modificat din Fleming TR, DeMets DL: Puncte finale surogat în studiile clinice: Suntem induși în eroare? Ann Intern Med 125:605, 1996.)

o extensie a studiilor fiziologice ținute care investighează căi cunoscute, cum ar fi leziunile tisulare, inflamația sau hemostaza. Prin contrast, tehnologiile emergente permit acum caracterizarea sistematică, imparțială, a variației proteinelor și metaboliților asociați cu condițiile bolii.

INTRODUCERE ÎN PROTEOMICĂ

ȘI METABOLOMICĂ

Dintre platformele emergente pentru descoperirea biomarkerilor, poate că nici una nu a atras atenția mai recentă decât proteomica și metabolomica. Proteomica are ca scop catalogarea întregii produse proteice ale genomului uman. În schimb, metabolomica încearcă să capteze sistemic compuși biochimici mai mici, inclusiv aminoacizi simpli și amine înrudite, precum și lipide, zaharuri, nucleotide și alți metaboliți intermediari. Deși încă în fază incipientă în ceea ce privește alte abordări, proteomica și metabolomica oferă o perspectivă asupra complexității complete a unui fenotip de boală dat (Fig. 10-3). Deoarece proteinele și metaboliții sunt în aval de variația genetică și modificările transcripționale, ele oferă „instantanee” instantanee ale stării unei celule sau organism. Ele se pot schimba rapid ca răspuns la factorii de stres de mediu, cum ar fi exercițiile fizice sau direct prin ingestia de alimente sau alți compuși. Un număr tot mai mare de literatură sugerează roluri neprevăzute ale proteinelor mici și metaboliților în controlul funcțiilor biologice, cum ar fi tensiunea arterială și homeostazia energetică.^{8,9} Astfel, metabolomica și proteomica ar putea să nu

Genomul

Transcriptom

Proteom

Genele ►

(2 x 10⁴)

Transcriere

ARNm

(>10⁴)

Proteinele

(>10⁴)

Traducere

Celular

Proteine
modificate
(>10⁶)

prelucrare

Reacții enzimatică

Metabolom

Mediu

metaboliți

(5 x 10³)

Nucleotide

Aminoacizi

Acizi organici

Carbohidrați

Lipidele

FIGURA 10-3 Relația conceptuală dintre genom, transcriptom, proteom și metabolom. Complexitatea informațională crește de la genom la transcriptom la proteom. Numărul estimat de entități ale fiecărui tip de moleculă la om este indicat în paranteze.

identifică doar biomarkeri noi, dar oferă și informații despre biologie și evidențiază potențiale ținte terapeutice.

Termenul de proteom a fost inventat în anii 1990 odată cu conștientizarea tot mai mare că, deși toate celulele unui anumit organism conțin un conținut genomic echivalent, conținutul lor de proteine nu reprezintă toate proteinele posibile pe care genomul le poate exprima. Expresia selectivă a genei în timpul dezvoltării și diferențierii și ca răspuns la stimuli externi are ca rezultat fiecare celulă care exprimă doar un subset de proteine codificate la un moment dat. Se poate vorbi nu numai despre proteomul uman general, ci și mai specific despre proteomul țesuturilor cum ar fi inima, al celulelor specifice, cum ar fi miocitele cardiace, și chiar despre subproteomi care corespund unor organele particulare sau compartimentelor biologice, cum ar fi mitocondriile.

Proteomul oferă informații dincolo de profilul de expresie a ARN-ului mesager (ARNm) al unui anumit genom. Studiile sugerează că expresia genelor se corelează adesea slab cu nivelurile de proteine.¹⁰ Expresia proteinelor depinde nu numai de transcripție, ci și de stabilitatea ARNm și de ratele de sinteză și degradare a proteinelor, astfel încât prezența sau absența ARNm poate să nu reflecte cu exactitate nivelurile proteinei corespunzătoare. După transcripție și traducere, proteinele pot suferi una sau mai multe din zeci de modificări potențiale post-translaționale (cum ar fi fosforilarea, glicozilare, acetilare sau sulfatare) la mai multe locuri. Alterările ulterioare enzimatic și neenzimatic extind foarte mult numărul de specii de proteine existente simultan.

În comparație cu tehnicile de proteomică, tehnologiile metabolomice se concentrează pe compuși mai mici, în general mai mici de 2 kDa. Metaboliții sunt de obicei separați cu ușurință de constituenții proteinei prin tehnici simple de extracție și precipitare și îndepărtarea proteinelor. Încă din anii 1970, Arthur Robinson și Linus Pauling au postulat că modelul cantitativ și calitativ al metaboliților din fluidele biologice reflecta starea funcțională a sistemului biologic complex din care au fost derivați.¹¹ Termenul „profil metabolic” a fost introdus pentru a descrie datele obținute din analiza cromatografică gazoasă a unui eșantion de pacient¹². numită „metabonomics” de către Nicholson și colegii¹³ și „metabolomics” de către alții. Recent, analize mai concentrate ale unor familii sau subseturi de metaboliți specifici au dat naștere la noi termeni precum „lipidomica”. În ceea ce privește aplicațiile la diagnosticul uman, studiile seminale ale înnașcuților

erorile de metabolism la sugari au servit drept trambulină cheie. Millington și colegii au fost pionier în utilizarea metodelor bazate pe spectrometrie de masă (MS) pentru monitorizarea oxidării acizilor grași, precum și a aminoacizilor organici și selectați. Munca lor a culminat cu screening-ul neonatal pentru tulburări metabolice¹⁴, permițând astfel identificarea sugarilor cu tulburări de oxidare a acizilor grași, acidemia organică și aminoacidopatii. În

anumite situații, identificarea rapidă a acestor tulburări declanșează intervenția sub formă de modulare alimentară, cu efecte terapeutice benefice. O analiză metabolomică sau proteomică globală a bolilor complexe mai comune ar putea, în mod similar, să evidențieze căi pentru modularea dietei sau a medicamentelor.

Provocări analitice pentru proteomică și metabolomică

Multe clase de proteine și substanțe chimice prezintă provocări analitice, în special în cazul căutării biomarkerilor în sânge. Multe tipuri diferite de celule contribuie la proteomul și metabolomul plasmatic, crescând astfel complexitatea acestora și prezentând provocări pentru interpretarea datelor care apar. În cazul proteomului, cele 22 de proteine cele mai abundente, inclusiv albumina și imunoglobulinele, reprezintă 99% din masa totală a proteomului (Fig. 10-4). Multe dintre moleculele interesante din punct de vedere biologic relevante pentru boala umană apar în abundență redusă. Markerii cardiaci precum troponina circulă în intervalul nanomolar, insulina în intervalul picomolar și factorul de necroză tumorală în intervalul femtomolar. Plasma conține zeci de mii de specii de proteine unice în concentrații care se întind pe un interval de peste 10 ordine de mărime. Într-adevăr, unii sugerează că proteomul plasmatic ar putea cuprinde întregul set de specii de polipeptide umane rezultate din variante de îmbinare și modificări post-translaționale¹⁵, deoarece conținutul de proteine al plasmei include în mod neașteptat proteine din toate clasele funcționale și din aparent toate localizările celulare. Majoritatea proteinelor cu abundență scăzută din plasmă sunt proteine intracelulare sau membranare care sunt prezente în plasmă ca urmare a refacerii celulare.¹⁶ În schimb, estimările recente sugerează că metabolomul uman poate include aproximativ 5000 de molecule mici¹⁷ și astfel poate fi oarecum mai ușor de analizat și sistematizat decât proteomul uman.

Mai multe caracteristici contribuie în mod critic la succesul tehnologiilor proteomice sau metabolomice. În primul rând, tehnica trebuie să aibă

Biomarkeri, proteomică, metabolomică și medicină personalizată

**GAMUL NORMAL ABUNDANȚE
LOG10 CONCENTRAȚIE ÎN pg/mL**

Genetica si Medicina Personalizata

„Hemoglobină* Factor albumină H C9 Complement C8 Complement C5 Complement IgG
Total C6 Complement C7 Complement Complement Transferrin Fibrinogen IgA Globulina
totală care leagă tiroxină iC3b Alfa2-Macroglobulină IgM Complement C2 total Alfa1-
Antitripsină Complement C3 Haptoglobină B Apolipoproteina G Apolipoproteina G
Apolipoproteina Lipoproteina(a) Precursor de tromb Proteină Ceruloplasmină Complement
C4 Complement proteic C-reactiv Complement Prealbumină C1q Plasminogen Fragment Bb

IgD

Inhibitor C1

Proteine care leagă retinolul

Complement C3a Feritină RANTES SC5b-9 Complex Mioglobină

Tiroglobulina

TPA

Complement C5a Enolaza specifică neuronului C-peptidă Proteine care leagă TNF alfa-
fetoproteină Antigen specific prostatic Acid prostatic Fosfatază Mielină Proteină de bază
Antigen carcinoembrionar Troponină I Interleukina-1ra MIP-1beta Troponină T
Interleukina-alfa-8 MIP-Factorul Interleukin-alfa-MIP-1 Interleukina-2 Interleukina-4 TNF-
alfa Interferon-gamma Interleukina-1beta Interleukina-12 Interleukina-5 Interleukina-10
Interleukina-6

compuși biologic activi de cea mai mică abundență. Frecvent, entitățile cel mai puțin
abundente joacă roluri de reglare critice în răspunsul la factorii de stres fiziologici. În al
treilea rând, instrumentele trebuie să funcționeze, de asemenea, într-un interval dinamic
larg, o noțiune subliniată în Figura 10-4 - trebuie să fie capabile să identifice simultan atât
proteine mai abundente, cât și mai puțin abundente în același amestec complex. Din păcate,
cele mai multe tehnici analitice se aplică bine numai în concentrații de mai multe ordine de
mărime. În cele din urmă, tehnologia ideală ar trebui să fie stabilă și reproductibilă, un
atribut necesar pentru minimizarea artefactelor în timpul descoperirii inițiale, validării și
testării pentru aplicații clinice.

Bazele de date robuste, care pot fi căutate, pentru validarea proteinelor sau metaboliților
identificați reprezintă un suport din ce în ce mai important pentru descoperirea
biomarkerilor. Domeniul de aplicare a investigației abordabile prin aceste tehnici s-a lărgit

nemăsurat de la finalizarea Proiectului genomului uman. În prezent, bazele de date umane sunt cele mai mari și mai ușor de utilizat, ceea ce va ajuta la accelerarea investigației translaționale. Bazele de date genomice oferă în mod colectiv un catalog al tuturor proteinelor cunoscute sau teoretice exprimate în organisme pentru care există baze de date. Software-ul care poate căuta prin baze de date pentru identificarea candidaților s-a dovedit esențial pentru interpretarea datelor; mare parte din acest software este disponibil pe Internet. Eforturile de colaborare au început recent pentru a cataloga atât proteomul uman, cât și metabolomul plasmatic.

FIGURA 10-4 Concentrația de referință pentru analiții proteici reprezentativi din plasmă. Abundența proteinelor este reprezentată pe o scară logaritmică care se întinde pe 12 ordine de mărime. Când este citată doar o limită superioară, capătul inferior al liniei de interval arată un vârf de săgeată. Proteinele plasmatice clasice sunt grupate la stânga (abundență mare), markerii de scurgere tisulară (de exemplu, enzime și troponine) sunt grupați în centru, iar citokinele sunt grupate la dreapta (abundență scăzută). TPA = activator tisular de plasminogen; G-CSF = factor de stimulare a coloniilor de granulocite; MIP = proteina inflamatorie a macrofagelor; RANTES = reglat la activare, celula T exprimată și secretată; TNF = factor de necroză tumorală; TPA = activator tisular de plasminogen. (Din Anderson NL, Anderson NG: Proteomul plasmatic uman: istorie, caracter și perspective de diagnostic. Mol Cell Proteomics 2:50, 2003.)

PREZENTARE GENERALĂ A PROCESULUI DE DECOOPERIRE

Figura 10-5 rezumă elementele esențiale ale abordării descoperirii utilizând ca exemplu un experiment de proteomică. Probele biologice constau dintr-un amestec complex care conține proteine și metaboliți intacte și parțial degradați de diferite greutăți moleculare, modificări și solubilitate. Șansa de a identifica proteine sau metaboliți într-un amestec crește pe măsură ce complexitatea amestecului scade. După cum sugerează Liebler¹⁸, problema complexității și a modului de abordare cu ea seamănă cu procesul de tipărire a unei cărți. Imprimarea tuturor cuvintelor pe o singură pagină ar putea fi realizată rapid, dar pagina rezultată ar fi ilizibil neagră cu cerneală; împărțirea textului în mai multe pagini reduce complexitatea de a dezvălui text organizat. Probele pot fi îmbogățite în mod analog pentru anumite componente prin fracționare sau coloane de epuizare a afinității, dar toate pre

capacitatea de a identifica o gamă largă de proteine sau analiți metaboliți în probele biologice complexe într-o gamă largă de caracteristici fizice, inclusiv dimensiunea și sarcina. În al doilea rând, tehnologiile trebuie să fie suficient de sensibile pentru a sonda proteomul sau metabolomul la „adâncimi” adecvate – adică pentru a oferi rezoluția procedurilor parative – inclusiv procesele de solubilizare, denaturare și reducere – ar trebui să fie compatibile cu constrângerile etapelor ulterioare de analiză. Căutarea de a reduce complexitatea necesită un echilibru atent cu posibilitatea ca fiecare pas suplimentar să introducă, de asemenea, modificări sau pierderi nedorite de proteine sau metaboliți.

Mai multe tehnici analitice pot servi la identificarea metaboliților sau proteinelor, deși instrumentele MS oferă o capacitate de neegalat de a furniza mai multe straturi de informații complementare, care a beneficiat enorm de pe urma analizei întregului genom și a revoluției genomice. MS asigură detectarea precisă a masei peptidelor din digerațiile proteolitice ale amestecurilor complexe de proteine sau metaboliților mici derivați din țesuturi sau sânge. Setul de măsurători ale masei peptidelor sau metaboliților poate fi căutat în baze de date pentru a obține identificarea definitivă a proteinelor părinte sau a metaboliților de interes. Favorabil în comparație cu alte tehnologii proteomice și metabolomice, MS oferă o sensibilitate ridicată și o adaptabilitate la automatizare, promovând astfel procesarea de mare debit. MS are o gamă largă de aplicabilitate și nu numai că detectează metaboliți și proteine, dar caracterizează și orice modificări post-translaționale.

Spectrometrele de masă sunt compuse din elemente modulare, inclusiv o sursă de ioni, un analizor de masă și un detector/înregistrator (Fig. 10-6). Instrumentele MS sunt clasificate în funcție de sursa de ionizare și analizorul de masă utilizat, dar toate probele de proces sunt ioni în fază gazoasă, ale căror mișcări sunt măsurate cu precizie într-un câmp electromagnetic. O sursă de ioni generează acești ioni în fază gazoasă din analit printr-o varietate de tehnici disponibile, fie din stare solidă prin desorbție/ionizare cu laser asistată de matrice (MALDI), fie direct din faza lichidă prin ionizare electrospray (ESI). O etapă de separare cromatografică cuplată fracționează amestecurile complexe de probe înainte de analiza spectroscopică ESI. Ionii în fază gazoasă intră apoi în analizorul de masă, care rezolvă peptidele pe baza raportului lor masă-încărcare (m/z). Exemple de analizoare de masă utilizate în mod obișnuit includ

filtru de masă quadrupol, analizor de masă cu capcană de ioni și analizor de masă pentru timpul de zbor. În cele din urmă, detectorul înregistrează ionii printr-un multiplicator electronic și înregistrează intensitatea ionilor față de valoarea m/z pentru a crea spectrele MS rezultate.

Aceste tehnologii pot fi utilizate pentru a caracteriza fluidele biologice fie într-o manieră țintită, fie într-o manieră de descoperire a modelelor. În primul, investigatorul vizează un set predefinit de analiți care urmează să fie cuantificați. De exemplu, biblioteci de metaboliți pot fi achiziționate și caracteristicile lor cromatografice și MS determinate empiric prin „încărcare” standardelor de referință în plasmă. Metaboliții endogeni pot fi apoi cuantificați pe baza informațiilor constatate din standardele cunoscute. Abordarea vizată permite acum cu ușurință analiza a câtorva sute de metaboliți în doar zeci de microlitri de plasmă. În experimentul de descoperire a modelelor, dimpotrivă, investigatorul se confruntă cu un model complex de vârfuri, dintre care multe sunt anonime - identitățile moleculare ale speciilor care dau naștere vârfurilor nu sunt în general cunoscute. Deși abordarea vizată este mai limitativă, analiza este mai simplă, deoarece analiții care produc semnalele sunt deja cunoscuți. Abordarea nețintită sau „amprentă” are mai puține părtiniri inerente, dar identificarea fără ambiguitate a vârfurilor se poate dovedi laborioasă și dificilă. În probele clinice, trebuie luată o atenție deosebită pentru a exclude asocierile false - de exemplu, confuzie legate de tratamentul medicamentos.

CO o' 3

JU

u

o

0) o

3

G!

0)

0) coo

3

(n

Sursa de probă

(țesut, plasmă etc.)



Amestec de proteine

separare

>- Proteine

digestie

v

Amestecul de peptide

separare

digestie



peptidelor >-MS



**Identificarea proteinelor
prin căutarea în baza de date**

FIGURA 10-5 Prezentare generală a unui experiment de proteomică.

Aplicații ale spectrometriei de masă □

Descoperirea bolii cardiometabolice -□

Într-un studiu inițial de dovadă a principiului, folosind o abordare ținută de profilare a metaboliților, Newgard și colegii au analizat oamenii obezi versus cei slabi pentru a obține o înțelegere largă a diferențelor metabolice și fiziologice din aceste două grupuri disparate. Studii complementare în două cohorte mari de populație au demonstrat că concentrațiile de aminoacizi aromatici și cu lanț ramificat se asociază semnificativ cu diabetul de tip 2 incident cu până la 12 ani înainte de debutul bolii 2. manifeste.²⁰ Ajustarea pentru factorii de risc clinici stabiliți nu a atenuat substanțial puterea acestor asocieri. Mai mult, semnătura de aminoacizi cu lanț ramificat prezice, de asemenea, ateroscleroza chiar și după ajustarea pentru metrica rezistenței la insulină și diabet.²¹ Pentru cei din quartila superioară a nivelurilor de aminoacizi cu lanț ramificat, șansele de dezvoltare a bolii cardiometabolice au depășit orice polimorfism cu un singur nucleotid identificat până în prezent. Luate împreună, aceste descoperiri au dezvăluit dereglarea metabolismului aminoacizilor foarte devreme în dezvoltarea bolilor cardiometabolice. Studiile în curs de desfășurare examinează contribuțiile relative genetice față de mediu la aceste constatări.

Eșantion

Ioni dizolvați

Ioni

Spectrul de masă (1)

m/z

Disocierea indusă de coliziune a speciilor m/z selectate

secvență

FIGURA 10-6 Schema MS tandem. m/z = raportul masă-încărcare.

Într-un studiu translațional care folosește cromatografie lichidă nețintă - profilarea metaboliților bazată pe MS aplicată bolilor cardiovasculare, Wang și asociații au profilat mai întâi plasma a 75 de indivizi dintr-o cohortă spitalizată care au suferit un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau deces în următorii 3 ani și 75 de controale de vârstă și sex, care nu au diferit semnificativ între cazurile de control, care nu au fost semnificative. 3 au demonstrat corelații semnificative între ele, sugerând astfel o potențială cale biochimică comună. Folosind metode analitice complementare, acești metaboliți au fost identificați ca betaină, colină și trimetilamină-woxid, toți metaboliți ai fosfatidilcolinei alimentare.

Suplimentarea alimentară cu colină a fost suficientă pentru a promova ateroscleroza la șoareci, iar suprimarea bacteriilor intestinale responsabile de conversia fosfatidilcolinei în colină a inhibat această aterogeneză. Pe lângă consolidarea interacțiunii dintre dietă, bacteriile intestinale și metabolom, acest studiu a demonstrat modul în care descoperirea biomarkerilor metabolomici poate elucidă noi căi de îmbolnăvire.

Direcții viitoare în descoperirea biomarkerilor

Identificarea de noi biomarkeri pentru bolile cardiovasculare depinde de puterea complementară a geneticii, profilării transcripționale, proteomică și metabolomică. După cum sa discutat în secțiunea următoare, utilitatea clinică a noilor biomarkeri va necesita o evaluare riguroasă a capacității lor de a îmbunătăți predicția riscului sau de a direcționa și monitoriza managementul la un individ, scopul final al medicinei personalizate. Pe lângă biomarkerii de risc, biomarkerii de diagnostic ar putea ajuta la stabilirea unor diagnostice acute provocatoare, cum ar fi ischemia miocardică reversibilă, embolia pulmonară și disecția aortică. Evoluția unui biomarker clinic necesită o călătorie lungă și o tranziție anevoioasă de la mediul de cercetare la practica clinică. Tehnologiile emergente, cum ar fi cele descrise mai sus, au potențialul de a permite evaluarea sistematică a variației genelor, ARN-ului, proteinelor și metaboliților pentru identificarea biomarkerilor „necorelați” sau „ortogonali” care probabil nu ar apărea cu accent pe candidații din căi bine studiate.

MĂSURI CLINICE DE

PERFORMANȚA BIOMARKERULUI

Atunci când iau în considerare orice biomarker într-un cadru clinic pentru predicția riscului, medicii ar trebui să pună două întrebări interdependente. În primul rând, există dovezi clare că biomarkerul de interes prezice viitoare evenimente cardiovasculare independent de alți biomarkeri deja măsurați? În al doilea rând, există dovezi clare că cei identificați de biomarkerul de interes vor beneficia de o terapie pe care altfel nu ar fi primit-o? Dacă răspunsul la ambele întrebări nu este un „da” clar, se poate argumenta că măsurarea biomarkerului nu va avea probabil suficientă utilitate pentru a-și justifica costul sau consecințele neintenționate. Astfel de judecăți necesită expertiză clinică și vor varia de la caz la caz.

Evaluarea biomarkerilor implică de obicei teste repetate în mai multe setări care includ populații variate de pacienți și care utilizează modele epidemiologice diferite. Studiile de cohortă prospective (în care biomarkerul sau expunerea de interes este măsurată la momentul inițial, când indivizii sunt sănătoși și apoi legate de dezvoltarea viitoare a bolii) oferă o formă mult mai puternică de dovezi epidemiologice decât datele din studiile retrospective caz-control (în care biomarkerul de interes este măsurat după ce boala este prezentă la subiecții caz).

După descoperirea de către tehnologiile descrise mai sus sau identificarea printr-o abordare candidată, un biomarker nou necesită în mod obișnuit dezvoltarea într-un laborator de translație pentru rafinarea testului său pentru a aborda problemele de variație

intertest și intra-test înainte de începerea oricărei teste clinice. Studiile concentrate pe anumite populații de pacienți urmează de obicei și în cele din urmă se extind pentru a cuprinde populația de cel mai mare interes clinic. Dincolo de simpla reproductibilitate, biomarkerii în curs de dezvoltare în scopuri de diagnostic, screening sau predicție necesită o evaluare suplimentară cu un set standard de

TABELUL 10-2 Rezumarea rezultatelor testelor de screening, diagnostic sau predictiv

a = numărul de indivizi pentru care testul de screening este pozitiv și individul are de fapt boala (adevărați pozitivi); b = numărul de indivizi pentru care testul este pozitiv, dar individul nu are boala (fals pozitivi); c = numărul de indivizi pentru care testul este negativ, dar individul are de fapt boala (fals negativi); d = numărul de indivizi pentru care testul este negativ și individul nu are boala (negative adevărate).

măsură de performanță care includ sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă, discriminarea, calibrarea, reclasificarea și testele de validitate externă. Acești termeni și utilizarea lor în dezvoltarea biomarkerilor clinici sunt subliniați mai jos.

Sensibilitate, specificitate și valoare predictivă pozitivă și negativă

Valabilitatea unui test de screening sau de diagnostic (sau a unui test utilizat pentru predicție) este măsurată inițial prin capacitatea sa de a clasifica corect persoanele care au boală preclinică drept „pozitiv la test” și pe cei fără boală preclinică drept „negativ la test”. În acest context, sensibilitatea și specificitatea oferă măsuri fundamentale ale validității clinice a testului. Sensibilitatea este probabilitatea de a testa pozitiv atunci când boala este cu adevărat prezentă și este definită matematic ca $a/(a + c)$; pe măsură ce sensibilitatea crește, numărul de indivizi cu boală care sunt omise de test scade, astfel încât un test cu sensibilitate perfectă va detecta corect toți indivizii cu boală. În practică, testele cu sensibilitate din ce în ce mai mare tind să clasifice, de asemenea, drept „boli” multe persoane care nu sunt efectiv afectate (fals pozitive). Astfel, specificul unui test este probabilitatea de screening negativ dacă boala este cu adevărat absentă și este definită matematic ca $d/(b + d)$. Un test cu specificitate ridicată va fi rareori pozitiv atunci când boala este absentă și, prin urmare, va duce la o proporție mai mică de indivizi fără boală clasificate incorect ca test pozitiv (fals pozitivi). O modalitate simplă de a reține aceste diferențe este că sensibilitatea este „pozitivă în boală”, în timp ce specificitatea este „negativă în sănătate”.

Un test perfect are atât sensibilitate cât și specificitate foarte ridicate și, prin urmare, clasificări fals-pozitive și fals-negative scăzute. Astfel de caracteristici ale testului sunt rare, totuși, deoarece există un compromis între sensibilitate și specificitate pentru aproape fiecare biomarker de screening, test de diagnostic sau predictiv în uz clinic obișnuit. De exemplu, deși nivelurile ridicate ale colesterolului LDL servesc în mod obișnuit ca biomarker pentru riscul aterosclerotic, până la jumătate din toate evenimentele cardiovasculare incidente apar la cei cu niveluri de colesterol LDL în limitele normale și

multe evenimente apar chiar și atunci când nivelul colesterolului LDL este scăzut. Dacă criteriul de limitare a diagnosticului pentru colesterolul LDL este redus, astfel încât mai multe persoane care au de fapt un risc crescut de boală vor fi pozitive la test (adică, sensibilitatea crescută), o consecință imediată a acestei modificări va fi o creștere a numărului de persoane fără boală la care diagnosticul este pus incorect (adică, specificitate redusă). În schimb, dacă criteriul de diagnostic sau predicție este mai strict, o proporție mai mare dintre cei care testează negativ nu vor avea de fapt boala (adică, specificitate îmbunătățită), dar o proporție mai mare de cazuri adevărate va fi omisă (adică, sensibilitate redusă).

Pe lângă sensibilitate și specificitate, performanța sau randamentul unui test de screening, diagnostic sau predictiv variază, de asemenea, în funcție de caracteristicile populației evaluate. Valorile predictive pozitive și negative sunt termeni utilizați în epidemiologie care se referă la măsurarea dacă un individ are (sau nu) o boală, în funcție de rezultatul testului de screening în sine.

Valoarea predictivă pozitivă (PPV) este probabilitatea ca o persoană să aibă boala de interes, având în vedere că individul este testat pozitiv și este calculată matematic ca $PPV = a / (a + b)$. PPV ridicat poate fi anticipat atunci când boala este comună în populația testată. În schimb, valoarea predictivă negativă (NPV) este probabilitatea ca un individ să fie cu adevărat liber de boală, cu condiția ca testul să aibă un rezultat negativ și să fie calculat matematic ca $NPV = d / (c + d)$. NPV ridicat poate fi anticipat atunci când boala este rară în populația testată. Deși sensibilitatea și specificitatea sunt în mare măsură caracteristici de performanță ale testului în sine (și, prin urmare, tind să fie valori fixe), PPV și NPV depind parțial de populația testată (și astfel tind să varieze).²³

Discriminarea, statistica C și curba caracteristică operativă a receptorului

Discriminarea este capacitatea unui test (sau model de prognostic) de a separa pe cei cu boală sau cu risc crescut de boală (cazuri) de cei fără boală sau cu risc scăzut de boală (martori). Cea mai comună metodă folosită pentru măsurarea discriminării a fost aria de sub curba caracteristicii de operare a receptorului (ROC), care relaționează sensibilitatea (pe axa y) cu (1 - specificitatea) (pe axa x) pe o gamă completă de valori limită pentru algoritmul de testare sau screening de interes (Fig. 10-7).

Având în vedere o populație de indivizi evaluați, aria de sub curba ROC – numită și statistică C – este egală cu probabilitatea de a clasifica corect riscul pentru indivizi prin utilizarea testului sau modelului evaluat. Un test aleatoriu fără utilitate clinică ar avea o statistică C (sau zonă sub curba ROC) de 0,5, care corespunde liniei diagonale din Figura 10-7. Un test perfect care discriminează complet indivizii cu boală de cei fără boală ar avea o statistică C care se apropie de 1.0. Pe măsură ce statistica C crește de la 0,5 la 1,0, potrivirea modelului (sau acuratețea testului) se îmbunătățește - astfel modificarea statisticii C a fost folosită din punct de vedere istoric pentru a judeca dacă un biomarker nou se poate „adăuga” în mod semnificativ celor deja aflați.

FIGURA 10-7 Curbele ROC pentru o serie de biomarkeri sau modele de predicție a riscului cu îmbunătățire progresivă. Linia diagonală corespunde unui efect aleator (C-statistic = 0,5), în timp ce creșterea C-statistică corespunde îmbunătățirii discriminării modelului.

utilizare. Această abordare permite compararea directă a eficienței relative a panourilor multimarker. De exemplu, folosind analize comparative C-statistice, cercetătorii din Emerging Risk Factors Collaboration au descoperit recent că utilitatea clinică incrementală a CRP are o amploare similară cu cea a colesterolului total și HDL.²⁴ Astfel, atunci când schimbarea statisticii C poate fi demonstrată și puterea generală de a face acest lucru este adecvată, acest test poate ajuta la înțelegerea impactului pe care noile căi de prevenire și predicție au biomarkeri noi.

Din păcate, așa cum Cook a arătat în mai multe situații,^{25,26} abordarea tradițională C-statistică este limitată, deoarece biomarkerii cu asocieri mari pot avea un efect redus asupra zonei de sub curba ROC. De exemplu, un predictor (sau un set de predictorii) ar avea nevoie de un raport de cote de până la 16 (>2 SD) pentru a duce la o creștere substanțială a statisticii C.²⁷ Aproape niciun test de uz obișnuit pentru predicția sau prognosticul riscului în medicina cardiovasculară nu are un raport de șanse în acest interval; colesterolul crescut, fumatul, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt toate asociate cu cote de cote mai mici de 2 și, prin urmare, au un impact individual redus asupra zonei de sub curba ROC. În consecință, încrederea exclusivă pe statistica C ca metodă pentru dezvoltarea și evaluarea de noi biomarkeri, cel puțin în stabilirea predicției riscului, este insuficientă.

Precizie și calibrare

Discriminarea este doar o măsură a acurateței modelului. Cealaltă măsură importantă este calibrarea sau capacitatea unui model predictiv de a atribui estimările riscului cu precizie în comparație cu riscul real observat în populația testată. Spre deosebire de discriminare, care se bazează exclusiv pe clasamente relative ale riscului, calibrarea compară riscul prezis dintr-un model sau test cu cel observat efectiv.

Pentru rezultatele binare (cum ar fi boala sau nicio boală), calibrarea este adesea evaluată cu testul Hosmer-Lemeshow, care plasează indivizii în categoriile de risc estimat folosind biomarkerul de testare sau modelul multivariabil și compară aceste estimări cu proporțiile observate efectiv. Aceste probabilități „prevăzute” și „observate” pot fi comparate cu testele standard de bunăstare a potrivirii pe categorii de risc (de exemplu, în chintile estimate sau decile de risc estimate). Calibrarea devine deosebit de importantă atunci când se abordează un biomarker în populații diferite de cea în care a fost dezvoltat inițial. Un biomarker se poate calibra bine la bărbați, dar nu la femei sau la albi, dar nu la negri. Această considerație se aplică și panourilor multimarker, cum ar fi Scorul de risc Framingham, care se calibrează bine la albi, dar mai puțin bine la alte grupuri de populație. Modelele de risc mai noi, cum ar

fi Scorul de risc Reynolds (www.reynoldsriskscore.org) arată o calibrare îmbunătățită, precum și o discriminare, în comparație cu modelul Framingham tradițional.²⁸

Reclasificarea riscului

Pentru a aborda deficiențele validării biomarkerilor numai prin intermediul statisticii C, programele contemporane de dezvoltare a biomarkerilor pentru predicția riscului folosesc acum o serie de „statistici de reclasificare”, așa cum au fost dezvoltate inițial de Cook și colegii^{29,30} și perfecționate de Pencina și asociați. Estimări în sus sau în jos într-un mod semnificativ din punct de vedere clinic. În mod specific, metodele de reclasificare compară straturile de risc formate din modele de predicție cu și fără noul biomarker de interes și apoi determină care model duce la cea mai precisă clasificare a riscului. Reclasificarea riscurilor este deosebit de utilă atunci când există deja categorii de risc acționabile și relevante din punct de vedere clinic. De exemplu, în prevenția cardiovasculară primară, riscul estimat pe 10 ani este adesea clasificat ca fiind mai mic de 5%, 5% până la 10%, 10% până la 20% sau mai mare de 20%, iar cei de peste sau sub aceste puncte de reducere sunt frecvent vizați pentru intervenții precum aspirina și terapia cu statine. Astfel, un biomarker care reclasifică o proporție de indivizi în sus (sau

în jos) ar putea fi foarte eficient pentru țintirea (sau evitarea) terapiei medicamentoase, chiar dacă efectul general asupra discriminării este modest.

Simpla reclasificare a unui individ de către un biomarker dat nu oferă dovezi suficiente pentru a susține utilizarea clinică. Mai degrabă, un biomarker eficient ar trebui să reclasifice corect riscul mai mare sau mai mic și astfel să conducă la o evaluare generală a riscului mai precisă. Statistica de calibrare a reclasificării (RC) este un instrument care testează cât de bine este de acord riscul mediu prezis într-o anumită celulă cu riscul observat al persoanelor care experimentează efectiv evenimentul. În consecință, statistica RC abordează dacă estimările riscului prezis după reclasificare (folosind noul biomarker) sunt mai precise decât înainte de reclasificare (fără noul biomarker). Reclasificarea superioară are loc atunci când noul model de predicție plasează indivizii caz în categorii cu risc mai mare și plasează indivizii de control în categorii cu risc mai scăzut și când schimbarea netă a acestor două efecte este în direcția generală corectă. Această caracteristică poate fi abordată prin utilizarea indicelui net de reclasificare (NRI), analog unui test de discriminare (capacitatea de a separa cazurile de controale) în contextul unui tabel de reclasificare.³¹ În linii mari, NRI nu depinde atât de mult de probabilitățile reale prezise cât de deplasarea peste o graniță de risc categoric care este rezultatul noilor probabilități prezise. Atunci când reclasificarea nu este abordată între categorii, se utilizează o măsură alternativă numită îmbunătățirea integrată a discriminării (IDI); IDI se bazează pe panta Yates sau diferența dintre probabilitățile prezise între indivizii caz și control.³²

În ciuda introducerii lor relativ recente, statisticile de reclasificare au devenit rapid standardul pentru evaluarea clinică a biomarkerilor emergenti și a panourilor de predicție multibiomarkeri alternative.

Validare externă și studii de impact

Validarea externă este un test final, dar important pentru orice biomarker sau panou de biomarkeri atunci când este utilizat pentru prognostic. Validarea externă se referă la capacitatea grupului de a funcționa cu niveluri acceptabile clinic de sensibilitate, specificitate, discriminare și calibrare în populațiile externe, distincte de populația utilizată pentru generarea panelului. După cum au subliniat Moons și colegii, cercetarea prognosticului și biomarkerii de prognostic diferă de cei utilizați în diagnostic și screening.³³ Cercetarea prognostică implică trei faze distincte în dezvoltarea modelelor de predicție multivariabilă. Prima fază include identificarea predictorilor relevanți, atribuirea de ponderi modelului, estimarea performanței predictive și optimizarea potrivirii. A doua fază implică validarea sau testarea formală a calibrării și discriminării în noi grupuri de pacienți, care pot fi similare cu cele utilizate în etapa de dezvoltare sau diferite în mod intenționat. În cele din urmă, a treia fază implică studii de impact pentru a cuantifica direct dacă utilizarea unui model de prognostic în practica zilnică schimbă de fapt comportamentul medicului și luarea deciziilor și dacă acest lucru are loc într-un mod net pozitiv și este rentabil. Studiile de impact prognostic se concentrează, de asemenea, pe utilitatea incrementală a unui biomarker dat dincolo de caracteristicile clinice și nonclinice simple. Astfel de studii tind să fie mai puțin conduse din punct de vedere biologic decât este munca de descoperire a biomarkerilor și recunosc că predicția nu implică neapărat o cale cauzală.

Un exemplu practic: proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate, lipide și scorul de risc Reynolds

Utilizarea hsCRP în practica clinică este un exemplu al modului în care programele de dezvoltare a biomarkerilor pot trece de la principiile fiziopatologice la utilizarea clinică și mai departe la studiile multinaționale care evaluează ținte noi pentru reducerea riscului vascular. În 1997, hsCRP a fost demonstrat într-o cohortă prospectivă de indivizi inițial sănătoși pentru a prezice riscul viitor pentru un atac de cord și un accident vascular cerebral la bărbați,³⁴ o observație validată extern și rapid extins la femei.³⁵ Sistemele de testare au suferit îmbunătățiri rapide, astfel încât până în 2004, mai multe teste hsCRP comerciale - teste reproductibile și calibrate intern - au fost îmbunătățite clinice, reproductibile și calibrate intern. Mai multe studii au arătat că statinele reduc hsCRP într-o manieră în mare măsură independentă de reducerea colesterolului LDL,³⁶ sugerând astfel că statinele au atât efecte hipolipemiante, cât și antiinflamatorii.³⁷ În 2006, Cook și coautorii au raportat capacitatea hsCRP de a reclasifica corect pacienții în categoriile de risc vascular îmbunătățit la istoricul familial și HRP. Incorporat în mod oficial în Scorul de risc Reynolds în 2008. Ulterior, acest scor a fost validat extern și s-a dovedit a avea o calibrare, discriminare și reclasificare superioare față de Scorul de risc Framingham, mai tradițional.²⁸ Folosind hsCRP pentru a defini o populație cu risc ridicat care are nevoie de tratament, JUPITER (Justification for the Use of Statins) 2008 că terapia cu statine (versus placebo) la cei cu HsCRP crescut, dar cu niveluri scăzute de LDL colesterol a dus la o reducere cu 50% a infarctului miocardic și a accidentului vascular cerebral și la o reducere

cu 20% a mortalității de orice cauză. magnitudinea riscului vascular asociat cu o modificare de 1 SD a hsCRP a fost cel puțin la fel de mare ca cea a unei modificări comparabile a colesterolului sau a tensiunii arteriale.³⁹ Într-o meta-analiză actualizată din 2012, care a evaluat utilitatea clinică și predicția riscului, a constatat că modificarea statisticii C asociată cu hsCRP este similară cu modificarea statisticii C asociată cu utilizarea statisticilor C asociate cu utilizarea statisticilor totale și naționale. screening-ul în prevenția primară și secundară⁴⁰, iar FDA a aprobat o declarație de etichetare pentru utilizarea terapiei cu statine la cei cu niveluri crescute de hsCRP.

Cu toate acestea, CRP în sine, probabil, nu provoacă aterotromboză, ci servește mai degrabă ca biomarker pentru procesul inflamator de bază. Astfel, ca rezultat direct al programului de dezvoltare a hsCRP, au fost inițiate două studii randomizate pentru a testa direct dacă scăderea inflamației în sine poate reduce riscul vascular. Aceste două studii – CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), care a evaluat doze mici de metotrexat, și CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), care a evaluat inhibarea interleukinei-1beta, sunt în curs de desfășurare și, atunci când sunt finalizate, vor fi implicați peste 18.0041 de pacienți din întreaga lume.

CONCLUZIE

Folosim biomarkeri în practica noastră clinică zilnică, iar jurnalele cardiovasculare conțin numeroase rapoarte despre biomarkeri, noi și vechi, care pretind să arate modul în care aceștia pot ajuta practica clinică. Mai mult, multe studii cardiovasculare folosesc biomarkeri – prin urmare practica actuală a medicinei cardiovasculare necesită o bază fermă în înțelegerea și evaluarea biomarkerilor. Foaia de parcurs pentru domeniul biomarkerilor furnizată în acest capitol – inclusiv utilizarea, dezvoltarea și metodele de evaluare a utilității lor pentru diverse aplicații specifice – ar trebui să ofere practicienilor instrumente pentru a sorta diferitele utilizări ale biomarkerilor întâlnite în practică și în literatura cardiovasculară.

Utilizarea informată a biomarkerilor poate ajuta la luarea deciziilor în îngrijirea zilnică a pacientului. Biomarkerii ar trebui să ofere o cheie pentru managementul personalizat prin direcționarea terapiei potrivite către pacientul potrivit la momentul potrivit. Ele pot, de asemenea, să arunce o perspectivă mecanică asupra fiziopatologiei umane, care este dificil de obținut în alte moduri. Utilizarea riguroasă și atentă a biomarkerilor poate ajuta la dezvoltarea de noi terapii pentru a aborda sarcina reziduală a riscului cardiovascular.

Referințe

Ce este un biomarker?

Noi reglementări privind medicamentele, antibioticele și medicamentele biologice; aprobare accelerată. Regula finală. Fed Regis 57:58942, 1992.

Grupul de lucru privind definițiile biomarkerilor: biomarkeri și efectele surogat: definiții preferate și cadru conceptual. Clin Pharmacol Ther 69:89, 2001.

Centrul pentru Evaluare și Cercetare a Medicamentului (CDER), Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente: Ghid pentru industrie: Diabet zaharat—Evaluarea riscului cardiovascular în noile terapii antidiabetice pentru tratarea diabetului de tip 2. Bethesda, MD, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA,

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>).

Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al: Relevanța biologică, clinică și populațională a 95 de loci pentru lipidele din sânge. *Nature* 466:707, 2010.

Ference BA, Yoo W, Alesh I, și colab.: Efectul expunerii pe termen lung la scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă care începe devreme în viață asupra riscului de boală coronariană: o analiză de randomizare mendeliană. *J Am Coll Cardiol* 60:2631, 2012.

C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Wensley F, Gao P, Burgess S și colab.: Asociația dintre proteina C reactivă și boala coronariană: analiză de randomizare mendeliană bazată pe datele individuale ale participanților. *BMJ* 342:d548, 2011.

Fleming TR, DeMets DL: Puncte finale surogat în studiile clinice: suntem induși în eroare? *Ann Intern Med* 125:605, 1996.

Descoperirea biomarkerilor

He W, Miao FJ, Lin DC și colab: Intermediarii ciclului acidului citric ca liganzi pentru receptorii orfani cuplați cu proteina G. *Nature* 429:188, 2004.

Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al: O miokină dependentă de PGC1-alfa care conduce la dezvoltarea grăsimii albe și a termogenezei asemănătoare grăsimii brune. *Nature* 481:463, 2012.

Gygi SP, Rochon Y, Franza BR, Aebersold R: Corelația dintre abundența proteinelor și ARNm în drojdie. *Mol Cell Biol* 19:1720, 1999.

Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P: Analiza cantitativă a vaporilor de urină și a respirației prin cromatografie de partiție gaz-lichid. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:2374, 1971.

Horning EC, Horning MG: Profiluri metabolice: Metode în fază gazoasă pentru analiza metaboliților. *Clin Chem* 17:802, 1971.

Nicholson JK, Buckingham MJ, Sadler PJ: Studii de înaltă rezoluție ¹H RMN ale sângelui și plasmei vertebratelor. *Biochem J* 211:605, 1983.

Frazier DM, Millington DS, McCandless SE și colab.: Experiența de screening a nou-născuților cu spectrometrie de masă în tandem în Carolina de Nord: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 29:76, 2006.

Anderson NL, Polanski M, Pieper R și colab.: Proteomul plasmatic uman: o listă neredundantă dezvoltată prin combinarea a patru surse separate. *Mol Cell Proteomics* 3:311, 2004.

Omenn GS, States DJ, Adamski M, et al: Prezentare generală a proiectului HUP0 Plasma Proteome: Rezultate din faza pilot cu 35 de laboratoare colaboratoare și mai multe grupuri analitice, generând un set de date de bază de 3020 de proteine și o bază de date disponibilă public. *Proteomics* 5:3226, 2005.

Wishart DS, Jewison T, Guo AC, et al: HMDB 3.0—The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Res* 41:D801, 2013.

Liebler DC: Introducere în proteomică. Totowa, NJ, Humana Press, 2002.

Newgard CB, An J, Bain JR, et al: O semnătură metabolică legată de aminoacizi cu lanț ramificat care diferențiază oamenii obezi și cei slabi și contribuie la rezistența la insulină. *Cell Metab* 9:311, 2009.

Wang TJ, Larson MG, Vasan RS și colab: Profilurile metaboliților și riscul de a dezvolta diabet. *Nat Med* 17:448, 2011.

Magnusson M, Lewis GD, Ericson U, et al: Un scor de aminoacizi predictiv pentru diabet și boli cardiovasculare viitoare. *Eur Heart J* 34:1982, 2013.

Evaluarea performanței clinice a biomarkerilor

Ridker PM, Kastelein JJ, Genest J, Koenig W: Proteina C reactivă și colesterolul sunt predictorii la fel de puternici ai riscului cardiovascular și ambele sunt importante pentru îngrijirea clinică de calitate. *Eur Heart J* 34:1258, 2013.

Hennekens CH, Buring JE: Screening. În Mayrent SL (ed.): *Epidemiology in Medicine*. Philadelphia, Little, Brown, 1987, pp. 327-350.

Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L și colab.: proteina C reactivă, fibrinogenul și predicția bolilor cardiovasculare. *N Engl J Med* 367:1310, 2012.

Cook NR: Utilizarea și utilizarea greșită a curbei caracteristice de funcționare a receptorului în predicția riscului. *Circulație* 115:928, 2007.

Cook NR: Evaluarea rolului incremental al factorilor de risc noi și emergenti. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 4:112, 2010.

Pepe MS, Janes H, Longton G și colab: Limitări ale raportului de șanse în măsurarea performanței unui marker de diagnostic, prognostic sau screening. *Am J Epidemiol* 159:882, 2004.

Cook NR, Paynter NP, Eaton CB și colab: Comparația scorurilor de risc Framingham și Reynolds pentru predicția globală a riscului cardiovascular în inițiativa multietnică pentru sănătatea femeilor. *Circulație* 125:1748, 2012.

Cook NR, Buring JE, Ridker PM: Efectul includerii proteinei C-reactive în modelele de predicție a riscului cardiovascular pentru femei. *Ann Intern Med* 145:21, 2006.

Cook NR, Ridker PM: Progrese în măsurarea efectului predictorilor individuali ai riscului cardiovascular: Rolul măsurilor de reclasificare. *Ann Intern Med* 150:795, 2009.

Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr, D'Agostino RB, Jr, Vasan RS: Evaluarea capacității de predicție adăugată a unui nou marker: de la zona de sub curba ROC la reclasificare și dincolo. *Stat Med* 27:157, discuția 207, 2008.

Cook NR: Metode de evaluare a biomarkerilor noi - o nouă paradigmă. *Int J Clin Pract* 64:1723, 2010.

Moons KG, Royston P, Vergouw Y și colab.: Prognoză și cercetare prognostică: ce, de ce și cum? *BMJ* 338:b375, 2009.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [errata publicată apare în *N Engl J Med* 1997 Jul 31;337(5):356]. *N Engl J Med* 336:973, 1997.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: proteina C-reactivă și alți markeri ai inflamației în predicția bolilor cardiovasculare la femei. *N Engl J Med* 342:836, 2000.

Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM: Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor proteinei C-reactive: Evaluarea Inflamației/CRP cu pravastatină (PRINCE): Un studiu randomizat și un studiu de cohortă. *JAMA* 286:64, 2001.

Ridker PM, Cannon CP, Morrow D și colab: Nivelurile proteinei C-reactive și rezultatele după terapia cu statine. *N Engl J Med* 352:20, 2005.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA și colab: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. *N Engl J Med* 359:2195, 2008.

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al: Emerging Risk Factors Collaboration. Concentrația de proteină C-reactivă și riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate: metaanaliză individuală a participantului. *Lancet* 375:132, 2010.

Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al: 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult-2009 Recommendations. *Can J Cardiol* 25:567, 2009.

Ridker PM: Trecând dincolo de JUPITER: Inhibarea inflamației va reduce ratele evenimentelor vasculare? *Curr Atheroscler Rep* 15:295, 2013.

partea a III-a

Evaluarea Pacientului

Istoria și examenul fizic: o abordare bazată pe dovezi

James C. Fang și Patrick T O'Gara

EXAMENUL CARDIOVASCULAR, 98

Presiunea venoasă jugulară și forma de undă, 98

Măsurarea tensiunii arteriale, 99

Evaluarea pulsurilor, 100

Inspecția și palparea inimii, 102

Auscultarea inimii, 102

Indicații pentru ecocardiografie, 106

ABORDAREA INTEGRATĂ, BAZATĂ PE DOVEZI A TULBURĂRILOR CARDIACE SPECIFICE,
107

Insuficiență cardiacă, 107

Boala cardiacă valvulară, 110

Boala pericardică, 112

DIRECȚII VITORIALE, 112

REFERINȚE, 112

Evaluarea pacientului cu boală cardiovasculară cunoscută sau suspectată începe cu o anamneză dirijată și un examen fizic ținut, a cărui amplitudine depinde de contextul clinic al întâlnirii pacientului. Investigațiile electivă, ambulatorii, permit comparativ mai mult timp pentru dezvoltarea unei evaluări cuprinzătoare, în timp ce vizitele la departamentul de urgență și consultațiile urgente la pat necesită o strategie mai concentrată. Elicitarea istoricului, cu accent pe simptomele cardiovasculare majore și schimbarea lor în timp, necesită o interacțiune directă, nici delegată, nici dedusă din informațiile culese dintr-o revizuire superficială a diamei. Istoria oferă, de asemenea, o oportunitate unică de a evalua atitudinile personale ale pacientului, inteligența, înțelegerea, acceptarea sau negarea, motivația, frica și prejudecățile. Astfel de perspective permit o înțelegere mai informată a preferințelor și valorilor pacientului în ceea ce privește luarea deciziilor în comun. Interviuul poate dezvălui, de asemenea, influențe genetice sau familiale și impactul altor afecțiuni medicale asupra bolii care se manifestă. Deși constrângerile de timp au limitat accentul pe o anamneză atentă,¹ informațiile culese din interviul pacientului rămân esențiale pentru a informa proiectarea unui plan de diagnostic și tratament sensibil la resurse.

De asemenea, abilitățile de examinare fizică au scăzut. Doar o minoritate de rezidenți de medicină internă și de medicină de familie recunosc descoperirile cardiace clasice în bolile relevante. Performanța nu se îmbunătățește în mod previzibil cu experiența.² Orele de lucru în rezidență și standardele de eficiență a sistemului de îngrijire a sănătății au restrâns sever timpul și expertiza consacrate examinării cardiovasculare mentorate. La rândul său, mai puțină atenție acordată abilităților de la pat a crescut utilizarea imaginilor neinvazive. Eforturile educaționale, inclusiv repetiția, conferințele de predare centrate pe pacient și feedback-ul vizual al rezultatelor auscultatorii și ecocardiografice Doppler, pot îmbunătăți performanța.³⁻⁵

Baza de dovezi care justifică corelațiile dintre istoricul și rezultatele examenului fizic și severitatea și prognosticul bolilor cardiovasculare a fost stabilită cel mai riguros pentru insuficiența cardiacă, boala valvulară și boala coronariană. De exemplu, semnele vitale și detectarea congestiei pulmonare și a insuficienței mitrale (MR) contribuie în mod important la evaluarea riscului la patul pacienților cu sindroame coronariene acute (SCA).^{6,7} Diagnosticul de insuficiență cardiacă la pacienții ambulatori derivă din atenția la trei elemente de bază ale anamnezei și șase elemente ale examenului fizic. Cele trei trăsături importante ale istoriei sunt dispneea la un singur rând de scări, ortopneea și dispneea paroxistică nocturnă. Cele șase elemente ale examenului fizic care au suferit validare sunt o bătaie de apex deplasată, râs, un puls neregulat neregulat, un suflu cardiac sugestiv de RM, o frecvență cardiacă mai mare de 60 bătăi/min și o presiune venoasă jugulară crescută (JVP).⁸ Auscultarea precisă oferă o perspectivă importantă asupra multor leziuni cardiace valvulare și congenitale.

Acest capitol trece în revistă elementele fundamentale ale istoricului cardiovascular și ale examinării fizice în lumina bazei de dovezi din studiile corelative. Consultați edițiile anterioare ale acestei cărți pentru mai multe detalii.

ISTORIA

Semnele și simptomele majore asociate bolilor cardiace includ disconfort toracic, dispnee, oboseală, edem, palpitații și sincopă. În cele mai multe cazuri, o atenție deosebită acordată caracteristicilor specifice ale disconfortului toracic - calitate, localizare, radiații, declanșatoare, modul de debut și durata - împreună cu factorii de atenuare și simptomele asociate pot îngusta diagnosticul diferențial (vezi și capitolul 50). Tusea, hemoptizia și cianoza pot contribui, de asemenea, în acest sens. Claudicația, durerea la nivelul membrelor, edemul și decolorarea pielii indică de obicei o tulburare vasculară. De asemenea, clinicianul cardiovascular trebuie să fie familiarizat cu manifestările comune ale accidentului vascular cerebral acut și ale atacului ischemic tranzitoriu, cum ar fi slăbiciune bruscă, pierderea senzorială, necoordonare și tulburări vizuale. Angina pectorală trebuie diferențiată de durerea asociată cu embolie pulmonară, pericardită, disecție aortică, reflux esofagian sau costocondrită.

Mai multe aspecte ale simptomului prezent de durere în piept cresc sau scad probabilitatea de SCA. De exemplu, durere ascuțită (raportul de probabilitate [LR], 0,3; 95% CI, 0,2 până la 0,5), pleuritică (LR, 0,2; 95%

95

IC, 0,1 până la 0,3), pozițional (LR, 0,3; 95% CI, 0,2 până la 0,5) sau reproductibil la palpare (LR, 0,3; 95% CI, 0,2 până la 0,4) este de obicei noncardic, în timp ce disconfortul care radiază la ambele brațe sau umeri (LR, 2,95% sau IC1, 2,95% sau 0,4). precipitat de efort (LR, 2,4; IC 95%, 1,5 până la 3,8) are o probabilitate mai mare de a reflecta un SCA.¹⁰ Simptome mai puțin clasice (adică, echivalente anginoase) cum ar fi indigestie, eructații și dispnee, de asemenea, ar trebui să atragă atenția clinicianului atunci când alte trăsături ale prezentării sugerează absența SCA, chiar și în lipsa de disconfort toracic. Femeile, persoanele în vârstă și pacienții cu diabet zaharat prezintă mai frecvent un tablou clinic mai puțin tipic. Dispneea poate apărea la efort sau în decubit (ortopnee) sau chiar în picioare (platypnee). Dispneea paroxistică nocturnă de origine cardiacă apare de obicei la 2 până la 4 ore după debutul somnului; dispneea este de o severitate suficientă pentru a obliga pacientul să stea în picioare sau să stea în picioare și apoi dispare treptat în câteva minute. Partenerul pacientului trebuie chestionat cu privire la orice semne de tulburări de respirație în somn, cum ar fi sforăitul puternic sau perioadele de apnee. Embolia pulmonară este adesea asociată cu dispnee cu debut brusc.

Pacienții pot folosi o varietate de termeni pentru a-și descrie conștientizarea bătailor inimii (palpitații), cum ar fi „fâlfâituri”, „sărituri” sau „bătăi”. Probabilitatea unei aritmii cardiace crește modest cu antecedentele cunoscute de boală cardiacă (LR, 2,03; 95% CI, 1,33 până la 3,11) și scade când simptomele se rezolvă în 5 minute (LR, 0,38; 95% CI, 0,22 până la 0,63) sau când sunt asociate cu tulburare de panică; 0,07 până la 1,01).¹¹ Un raport al unei senzații regulate de bătaii rapide în gât (LR, 177; 95% CI, 25 până la 1251) sau pulsații vizibile ale gâtului asociate cu palpitații (LR, 2,68; 95% CI, 1,25 până la 5,78) care mărește capotația tari-entrahiculară reventriculară. (AVNRT) este aritmia responsabilă. Absența

unei senzații regulate de bătaii rapide în gât face ca detectarea AVNRT să fie mult mai puțin probabilă (LR, 0,07; 95% CI, 0,03 până la 0,19).¹² Sincopa cardiacă apare brusc, cu restabilirea rapidă a conștienței depline. Pacienții cu sincopă neurocardiogenă pot prezenta un semn de avertizare precoce (greață, căscat), pot apărea cenoșii și diaforetici și revin mai lent, deși fără semne de convulsii sau o stare postictală prelungită. Istoricul complet constă din informații referitoare la factorii tradiționali de risc cardiovascular, un istoric medical general, ocupație, obiceiuri sociale, medicamente, alergii sau intoleranță la medicamente, istoric familial și revizuirea sistemelor.

Este important să se obțină o evaluare semicantitativă a severității simptomelor și să se documenteze orice modificare în timp. Sistemele de clasificare funcțională ale New York Heart Association (NYHA) și ale Canadian Cardiovascular Society (CCS) sunt utile atât pentru îngrijirea pacientului, cât și pentru cercetarea clinică, în ciuda limitărilor lor inerente (Tabelul 11-1).^{11,13}.

EXAMENUL FIZIC GENERAL

Examenul fizic poate ajuta la determinarea cauzei unui anumit simptom, la evaluarea severității și progresiei bolii și la evaluarea impactului unor terapii specifice. De asemenea, poate identifica prezența bolii în stadiu incipient la pacienții fără semne sau simptome.

Aspect general

Examinarea începe cu o apreciere a aspectului general al pacientului, inclusiv vârsta, postura, comportamentul și starea generală de sănătate. Pacientul are dureri, se odihnește în liniște sau este vizibil diaforetic, cu un sentiment prevestitor de moarte? Pacientul alege să evite anumite poziții pentru a reduce sau elimina durerea? Durerea pericarditei acute, de exemplu, scade adesea odată cu ridicarea în picioare, aplecarea în față sau respirația superficială. Strângerea buzelor, o calitate respirabilă a vocii și un diametru anteroposterior crescut al toracelui ar favoriza o cauză a dispneei mai degrabă pulmonară decât cardiovasculară, deși tulburările din ambele categorii etiologice pot contribui la un pacient individual. Paloarea sugerează anemia ca o posibilă tulburare de bază la pacienții cu intoleranță la efort sau dispnee, independent de bolile cardiovasculare. Cianoza și icterul trebuie de asemenea remarcate. Din aspectul pacientului se pot distinge tulburări cardiovasculare genetice specifice. Emaciarea sugerează insuficiență cardiacă cronică sau o altă tulburare sistemică (de exemplu, malignitate, infecție). Semnele vitale, inclusiv înălțimea, greutatea, temperatura, frecvența pulsului, tensiunea arterială (în ambele brațe), frecvența respiratorie și saturația periferică în oxigen, dictează ritmul și scopul evaluării și oferă indicii inițiale cu privire la prezența unei tulburări cardiovasculare. Înălțimea și greutatea permit calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și a suprafeței corporale (BSA). Circumferința taliei (măsurată la creasta iliacă) și raportul talie-șold (folosind cea mai largă circumferință din jurul feselor) prezic puternic riscul cardiovascular pe termen lung.^{14,15} La pacienții cu palpitații, o frecvență cardiacă în repaus mai mică de 60 bătăi/min poate crește probabilitatea unei aritmii semnificative clinic (LR, 195,700, 192,70%; 7.08).¹¹ Observarea tiparului respirator poate dezvălui semne de dereglare a

respirației (de exemplu, respirații Cheyne-Stokes, apnee obstructivă în somn), o constatare asociată cu supraviețuirea redusă la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică severă.¹⁶ Ar trebui evaluată starea mentală.

Piele

Cianoza centrală este prezentă cu șunturi semnificative de la dreapta la stânga la nivelul inimii sau plămânilor. De asemenea, este o caracteristică a methemoglobinemiei ereditare. Cianoza periferică sau acrocianoza degetelor de la mâini, picioare, nas și urechi este caracteristică fluxului sanguin redus care însoțește constricția vaselor mici observată în insuficiența cardiacă severă, șoc sau boala vasculară periferică. Cianoza diferențială care afectează extremitățile inferioare, dar nu și superioare, apare cu un ductus arteriosus permeabil (PDA) și hipertensiune arterială pulmonară cu șunt dreapta-stânga la nivelul vasului mare. Telangiectazii ereditare de pe buze, limbă și mucoase (o constatare în sindromul Osler-Weber-Rendu) seamănă cu nevii păianjen; atunci când sunt prezente în plămâni, pot provoca șunturi de la dreapta la stânga și cianoză centrală. Telangiectaziile sunt, de asemenea, observate la pacienții cu sclerodermie cu sau fără hipertensiune pulmonară. Decolorarea bronzată sau bronzată a pielii în zonele neexpuse poate sugera supraîncălzire cu fier și hemocromatoză. În cazul icterului, adesea apreciat pentru prima dată în scleră, diagnosticul diferențial are o sferă largă. Echimozele apar adesea fie cu utilizarea anticoagulantelor și/sau antiplachetare, în timp ce peteșile caracterizează trombocitopenia, iar leziunile cutanate purpurice pot fi observate cu endocardita infecțioasă și alte cauze de vasculită leucocitoclastică. Diverse tulburări lipidice se pot manifesta prin xantoame, localizate subcutanat, de-a lungul tecilor tendonului, sau peste suprafețele extensoare ale extremităților. Xantoamele din pliurile palmare sunt specifice hiperlipoproteinemiei de tip III. Aspectul piele, pietruit, de „pui smuls” al axilelor și pliurilor pielii unui tânăr este caracteristic pseudoxantomului elastic, o boală cu multiple manifestări cardiovasculare, inclusiv ateroscleroza prematură¹⁷. (LEOPARD, LAMB și Carney) cu mixoame atriale multiple, defect septal atrial (ASD), cardiomiopatie hipertrofică și stenoze valvulare. La un pacient cu insuficiență cardiacă sau sincopă, sarcoidul cardiovascular trebuie suspectat în prezența lupusului pernios, a eritemului nodos sau a granulomului inelar. Anumite tulburări vasculare, cum ar fi eritromelalgia sau limfangita, pot fi, de asemenea, ușor evidente din examinarea pielii.

Cap și gât

Toți pacienții trebuie să fie supuși unei evaluări a stării dentiției, atât ca sursă de infecție, cât și ca indice de sănătate și igienă generală. Un palat cu arc înalt este o caracteristică a Marfan și a altor sindroame de boală a țesutului conjunctiv. O limbă mare proeminentă cu mărire a parotidei poate sugera amiloidoză. O uvulă bifidă a fost descrisă la pacienții cu sindrom Loeys-Dietz. Amigdalele portocalii sunt caracteristice bolii Tangier. Ptoza și oftalmoplegia sugerează distrofii musculare, iar bolile de inimă congenitale sunt adesea însoțite de hipertelorism, urechi înclinate, micrognatie și gât palmat, ca și în cazul sindroamelor Noonan, Turner și Down. Proptoza, decalajul pleoapelor și privirea indică hipertiroidismul Graves. La pacienții cu osteogeneză imperfectă se observă scleră albastră,

insuficiență mitrală sau aortică (RA) și antecedente de fracturi scheletice netraumatice recurente.

Atenția la mișcările extraoculare și la dimensiunea și simetria pupilelor poate dezvălui o tulburare neurologică. Examenul fundusoscopic adesea omis poate ajuta la evaluarea pacienților cu hipertensiune arterială, ateroscleroză, diabet zaharat, endocardită, semne sau simptome neurologice sau boala cunoscută a arcului carotidian sau aortic. Hiperplazia glandei lacrimale este uneori o caracteristică a sarcoidozei. „Faciesul mitral” al stenozei mitrale reumatice (pete roz-purpuri cu teleangiectazii peste eminentele malare) poate însoți și alte tulburări asociate cu hipertensiunea pulmonară și scăderea debitului cardiac. Policondrita recidivantă este sugerată de inflamația pinelor și a cartilajului nazal în asociere cu o deformare a nasului de șa. Palparea glandei tiroide evaluează dimensiunea, simetria și consistența acesteia. La unii pacienți, tratamentul mai devreme cu iradiere a mantalei pentru limfom poate duce la o „miopatie a capului căzut”, caracterizată prin pierderea mușchilor curelei cervicale anterioare și flexia înainte permanentă.

Extremități

Temperatura extremităților și prezența de clubbing, arahnodactilie și modificări ale unghiilor pot fi constatate rapid. Clubbing implică prezența șunturii centrale (Fig. 11-1). În sindromul Holt-Oram apare degetul mare neopozabil „figerizat”. Arahnodactilia caracterizează sindromul Marfan. Leziunile Janeway (zone de hemoragie nedolerante, ușor ridicate pe palme și tălpi), nodulii Osler (noduli sensibili, înălțați pe degetele de la mâini sau de la picioare) și hemoragiile în așchii (peteșii liniare în patul medianului unghiei) pot fi semne de endocardită infecțioasă.

Edemul la nivelul extremităților inferioare sau presacral cu JVP crescută apare în multe stări de supraîncărcare de volum, inclusiv insuficiența cardiacă. Cu o JVP normală, semne suplimentare de boală venoasă, cum ar fi varicozități extinse, ulcere mediale sau pigmentare maronie din depunerea de hemosiderin, sugerează insuficiență venoasă cronică. Edemul poate apărea și în cazul terapiei cu blocante ale canalelor de calciu cu dihidropiridină. Anasarca apare rar în insuficiența cardiacă, cu excepția cazului în care afecțiunea este de lungă durată, netratată și însoțită de hipoalbuminemie. Umflarea asimetrică poate reflecta tromboza venoasă locală sau unilaterală, sechelele recoltării anterioare a grefei venoase sau obstrucția limfatică. Semnul Homan (durere la gambe provocată de flexia dorsală forțată a piciorului) nu este nici specific, nici sensibil pentru tromboza venoasă profundă. Atrofia musculară și absența părului într-o extremitate ar trebui să sugereze insuficiență arterială cronică sau o tulburare neuromusculară. Redistribuirea grăsimii de la extremități către depozitele centrale/abdominale (lipodistrofie) la unii pacienți cu infecție HIV poate fi asociată cu tratamentul antiretroviral și este asociată cu rezistența la insulină și cu mai multe caracteristici ale sindromului metabolic.

Piept și Abdomen

Colateralele venoase cutanate peste toracele anterioare sugerează obstrucția cronică a venei cave superioare (SVC) sau a venei subclaviei, în special în prezența cateterelor sau a derivațiilor. De asemenea, poate fi prezentă mărirea asimetrică a sânilor unilaterală față de un dispozitiv implantat. Anomaliile cuștii toracice, cum ar fi pectus carinatum (pieptul porumbeilor) sau pectus excavatum (pieptul pâlnie), pot însoți tulburări ale țesutului conjunctiv; toracele de emfizem sau cifoscolioza avansată pot fi asociate cu cor pulmonale. Cifoza severă a spondilitei anchilozante ar trebui să determine o auscultare atentă pentru RA. „Sindromul spatelui drept” (pierderea cifozei normale a coloanei vertebrale toracice) poate însoți prolapsul valvei mitrale (MVP). Un fior poate fi prezent peste colateralele arterelor intercostale bine dezvoltate la pacienții cu coarctare aortică.

Pacienții cu emfizem pot prezenta o proeminență a impulsului cardiac în epigastru. Ficatul este adesea mărit și sensibil în insuficiența cardiacă; pulsațiile hepatice sistolice semnifică insuficiență tricuspidiană (TR) severă. Pacienții cu endocardită infecțioasă de lungă durată pot prezenta splenomegalie. Ascita se poate dezvolta cu avansate și

cu dimensiunea corpului. Ar trebui căutate lovituri arteriale în abdomen.

EXAMENUL CARDIOVASCULAR

Presiunea venoasă jugulară și forma de undă

JVP ajută la estimarea stării volumului. Poate fi utilizată vena jugulară externă (VEJ) sau internă (IJV), deși IJV este preferată deoarece EJV este valvulată și nu este direct în linie cu SVC și atriul drept. EJV este mai ușor de vizualizat atunci când este dilată, iar aspectul său poate ajuta la discriminarea între presiunea venoasă centrală scăzută și cea mare (CVP). O presiune crescută a EJV stângă poate semnifica, de asemenea, o SVC persistentă pe partea stângă sau o compresie a venei innominate dintr-o structură intratoracică. Dacă se suspectează o CVP crescută, dar pulsațiile venoase nu pot fi apreciate, pacientul trebuie rugat să stea cu picioarele atârând. Odată cu acumularea ulterioară de sânge în extremitățile inferioare, pulsațiile venoase pot fi evidente. Sindromul SVC trebuie suspectat dacă presiunea venoasă este crescută, pulsațiile încă nu sunt perceptibile, iar pielea capului și gâtului apare întunecată sau cianotică. Când hipovolemia este suspectată ca o cauză a hipotensiunii, pacientul poate fi nevoit să fie coborât în decubit dorsal pentru a măsura forma de undă în fosa supraclaviculară dreaptă.

Forma de undă venoasă poate fi uneori dificil de distins de pulsul arterei carotide. Forma de undă venoasă are mai multe trăsături caracteristice (Fig. 11-2; Tabelul 11-2) și componentele sale individuale pot fi de obicei identificate. Undele a și v și coborârile x și y sunt definite de relația lor temporală cu evenimentele electrocardiografice și zgomotele cardiace (S₁ și S₂, plus S₃ și S₄ așa cum sunt definite mai departe). Înălțimea estimată a presiunii venoase indică CVP sau presiunea atrială dreaptă. Deși observatorii variază foarte mult în estimarea CVP, cunoașterea faptului că presiunea este ridicată, și nu valoarea sa specifică, poate informa diagnosticul și managementul.

Presiunea venoasă este măsurată ca distanța verticală dintre vârful pulsației venoase și punctul de inflexiune sternal, unde manubriul se întâlnește cu sternul (unghiul lui Louis). O distanță mai mare de 3 cm este considerată anormală, dar distanța dintre unghiul lui Louis și atriul mijlociu drept variază considerabil, mai ales la pacienții obezi. La tomografia computerizată toracică (CT) la 160 de pacienți consecutivi, această distanță a variat considerabil în funcție de poziția corpului.¹⁸ În general, utilizarea unghiului sternal ca referință duce la subestimarea sistematică a presiunii venoase. În practică, însă, este dificil să se folosească chiar și repere relativ simple, iar în încercările de a localiza un punct de referință extern pentru a determina CVP, măsurătorile obținute de asistentele de îngrijire intensivă variază cu câțiva centimetri. Pulsările venoase deasupra claviculei cu pacientul în poziție șezând sunt clar anormale, deoarece distanța de la atriul drept este de cel puțin 10 cm. CVP estimat se corelează doar modest cu măsurarea directă. Măsurătorile efectuate la pat, în unități de centimetri de sânge sau apă, necesită conversia în milimetri de mercur ($1,36 \text{ cm H}_2\text{O} = 1,0 \text{ mm Hg}$), pentru comparare cu valorile măsurate prin cateterizare.

Formele de undă venoase includ mai multe vârfuri distincte: a, c și v (vezi Fig. 11-2). Unda a reflectă contracția presistolică atrială dreaptă, apare imediat după unda P electrocardiografică și precede primul zgomot cardiac (S1). Pacienții cu complianță redusă a ventriculului drept (RV) din orice cauză pot avea o undă proeminentă. Un tun o val are loc cu atrioventricular (AV)

20

0

15

Inspirație

10

v

5

disociere și contracție atrială dreaptă față de o valvă tricuspidiană închisă (fig. 11-3). Prezența undelor de tun la un pacient cu tahicardie complexă larg identifică ritmul ca fiind de origine ventriculară. Valul a este absent cu fibrilația atrială (FA). Coborârea x reflectă scăderea presiunii atriale drepte după vârful undei a. Unda c întrerupe această coborâre când sistola ventriculară împinge valva închisă în atriul drept. În gât, pulsul carotidian poate contribui, de asemenea, la unda c. După cum este descris în Figura 11-3, coborârea xC urmează din cauza aspirației diastolice atriale create de sistola ventriculară care trage valva tricuspida în jos. La persoanele normale, coborârea xC este forma de undă predominantă în pulsul venos jugular. Unda v reprezintă umplerea atrială, apare la sfârșitul sistolei ventriculare și urmează imediat după S2. Înălțimea sa este determinată de complianța

atrială dreaptă și de volumul de sânge care se întoarce în atriul drept din orice sursă. Unda v este mai mică decât unda a din cauza atriului drept în mod normal. La pacienții cu TSA, undele a și v pot fi de înălțime egală; în TR, unda v este accentuată (Video 11-1). Cu TR, unda v se va fuziona cu unda c deoarece fluxul retrograd al valvei și umplerea antegradă a atriului drept au loc simultan (vezi Fig. 11-3). Coborârea y urmează vârful undei v și reflectă scăderea presiunii atriale drepte după deschiderea valvei tricuspide. Rezistența la umplerea ventriculară în diastola precoce tochează coborârea y, așa cum este cazul tamponării pericardice sau stenozei tricuspide. Coborârea y va fi abruptă atunci când umplerea diastolică ventriculară apare precoce și rapid, ca și în cazul constricției pericardice sau al TR izolat, sever. Presiunea venoasă normală trebuie să scadă cu cel puțin 3 mm Hg la inspirație. Creșterea presiunii venoase (sau eșecul acesteia de a scădea) odată cu inspirația (semnul Kussmaul) este asociată cu pericardită constrictivă și, de asemenea, cu cardiomiopatie restrictivă, embolie pulmonară, infarct VD și insuficiență cardiacă sistolică avansată. Se observă un semn Kussmaul (Video 11-2) cu supraîncărcare de volum în partea dreaptă și conformitate redusă cu RV. În mod normal, creșterea inspiratorie a returului venos drept este acomodată de creșterea ejeției VD, facilitată de o creștere a capacității patului vascular pulmonar. În stările de disfuncție diastolică VD și supraîncărcare de volum, ventriculul drept nu poate acomoda volumul crescut, iar presiunea crește.

Reflexul abdominojugular sau ridicarea pasivă a piciorului poate provoca hipertensiune venoasă. Reflexul abdominojugular necesită o presiune fermă și consistentă peste abdomenul superior, de preferință cadranul superior drept, timp de cel puțin 10 secunde. O creștere susținută de peste 3 cm a presiunii venoase timp de cel puțin 15 secunde după reluarea respirației spontane este

Ocazional, sunetele Korotkoff pot dispărea la scurt timp după primul sunet, pentru a reapărea mai târziu înainte de a dispărea în cele din urmă în faza 5. Acest interval auscultator este mai probabil să apară la pacienții mai în vârstă, hipertensivi, cu afectare a organului țintă. Presiunea sistolică trebuie înregistrată la primul sunet Korotkoff și nu când sunetul reapare. Această constatare ar trebui să fie diferențiată de pulsus paradoxus (vezi mai târziu). Sunetele Korotkoff pot fi auzite până la 0 mm Hg cu manșeta complet dezumflată la copii, la pacientele gravide sau la pacienții cu RA cronică severă sau în prezența unei fistule arteriovenoase mari. În aceste cazuri, trebuie remarcate atât presiunile din faza 4, cât și din faza 5.

Tensiunea arterială trebuie măsurată la ambele brațe fie în succesiune rapidă, fie simultan; în mod normal, măsurătorile ar trebui să difere cu mai puțin de 10 mm Hg, independent de mână. Cu toate acestea, până la 20% dintre subiecții normali prezintă o diferență a tensiunii arteriale la brațul stâng-dreapt de peste 10 mm Hg în absența simptomelor sau a altor constatări ale examinării. O diferență de tensiune arterială mai mare de 10 mm Hg poate fi asociată cu boala arterei subclaviere, stenoză aortică supravalvulară, coarctare aortică sau disecție aortică. Presiunile sistolice ale picioarelor pot depăși presiunea brațului cu până la 20 mm Hg; diferențe mai mari ale tensiunii arteriale sistolice picior-braț sunt observate la pacienții cu AR severă (semn Hill) și la pacienții cu boală arterială periferică a extremităților

inferioare (PAD) extinsă și calcifiată. Tensiunea arterială la picior trebuie măsurată folosind manșete mari ale coapsei cu auscultare la artera poplitee sau folosind o manșetă standard de braț mare pe gambe cu auscultare sau palpare simultană la artera tibială posterioară (Fig. 11-4). Măsurarea tensiunii arteriale la nivelul extremităților inferioare constituie baza indexului glezne-brahial (ABI) (vezi capitolul 58).

VIDEO 11-1

Unda V. Unda V dramatică este vizibilă în gâtul stâng al unui pacient cu insuficiență tricuspidiană severă ca complicație a hipertensiunii arteriale pulmonare. Inspecția doar a gâtului drept ar subestima severitatea regurgitării tricuspidiene și a presiunii venoase.

VIDEO 11-2

semn Kussmaul. Semnul Kussmaul la un pacient cu insuficiență cardiacă biventriculară cronică. Odată cu inspirația, înălțimea undei V crește și adâncimea coborârii Y ulterioare crește. Această constatare apare atunci când complianța diastolică a ventriculului drept nu poate acomoda creșterea respiratorie a întoarcerii venoase.

TABELUL 11-3 Aspecte importante ale măsurării tensiunii arteriale

Pacientul trebuie să fie așezat confortabil, cu spatele sprijinit și picioarele neîncrucișate și brațul descoperit.

Partea superioară a brațului trebuie să fie la nivelul inimii.

Lungimea și lățimea manșetei trebuie să fie de 80% și, respectiv, 40% din circumferința brațului.

Manșeta trebuie dezinflată la <3 mm Hg/sec.

Coloana sau cadranul trebuie citite cu cel mai apropiat 2 mm Hg.

Primul sunet Korotkoff audibil este presiunea sistolică; ultimul sunet, presiunea diastolică.

Nu ar trebui să existe discuții între subiect și observator (sau altă persoană).

Trebuie luată în considerare monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale atunci când există incertitudine cu privire la semnificația înregistrărilor obținute în clinică. Această abordare este utilă în special pentru pacientul cu suspiciune de „hipertensiune cu haină albă” (vezi capitolul 43).²¹ Măsurarea tensiunii arteriale normale sau chiar scăzute în fața dovezilor de afectare a organelor terminale hipertensive ar trebui să sugereze hipertensiune arterială mascată cauzată de PAD severă.

Hipotensiunea arterială ortostatică (o scădere a tensiunii arteriale de peste 20 mm Hg sistolică și/sau mai mare de 10 mm Hg diastolică ca răspuns la trecerea din decubit dorsal în poziția în picioare în 3 minute) poate fi însoțită de o lipsă a tahicardiei compensatorii, un răspuns sugestiv de insuficiență autonomă, așa cum poate apărea la pacienții cu diabet zaharat sau Parkinson. Răspunsul ritmului cardiac-tensiunii arteriale la starea în picioare depinde, de asemenea, de vârstă, hidratare, medicamente, alimente, condiționare și temperatura și umiditatea mediului ambiant.

O creștere a presiunii pulsului poate reprezenta o rigiditate vasculară crescută, de obicei secundară îmbătrânirii sau aterosclerozei. Rigiditatea aortică este crescută la pacienții cu sindrom Marfan și alte tulburări ale țesutului conjunctiv și poate contribui la riscul de disecție. Indicii periferici pot să nu se coreleze bine cu rigiditatea aortei centrale, care este un factor determinant primar al cuplării ventricular-vasculare. O măsură, indicele de augmentare, este creșterea procentuală a presiunii sistolice creată de revenirea prematură a undei reflectate în timpul sistolei tardive.

Evaluarea pulsurilor

Unda pulsului arterei carotide apare în 40 de milisecunde de pulsul aortei ascendente și reflectă valva aortică și funcția aortei ascendente. Arterele temporale pot fi ușor palpate pentru a ajuta la diagnosticarea arteritei temporale. Este posibil ca unul dintre cele două impulsuri ale pedalei să nu fie palpabil la un subiect normal ca o consecință a anatomiei neobișnuite (tibial posterior, mai puțin de 5%; pedicul dorsal, mai puțin de 10%), dar fiecare pereche trebuie să fie simetrică. Absența congenitală adevărată a pulsului este rară și, în majoritatea cazurilor, pulsurile pot fi detectate cu un dispozitiv Doppler portabil atunci când nu sunt palpabile. La pacienții cu hipertensiune arterială trebuie efectuată palparea simultană a pulsului brahial sau radial cu pulsul femural pentru a detecta coarctația aortică.

Conturul pulsurilor depinde de volumul vascular, viteza de ejectie, capacitatea și complianța vasculară și rezistența sistemică. Pulsul palpabil reflectă fuziunea fluxului pulsatil antegrad de sânge și reflectarea pulsului propagat care se întoarce de la periferie. Amplitudinea pulsului arterial crește cu distanța de la inimă. În mod normal, unda incidentă (percuție) începe cu ejectia sistolică (chiar după S1) și este pulsul monofazic predominant apreciat la pat (Fig. 11-5). Incisura sau creștătura dicrotică identifică închiderea valvei aortice. Un puls limită poate apărea în stări hipercinetice, cum ar fi febră, anemie și tireotoxicoză, sau în stări patologice precum bradicardie severă, RA sau fistula arteriovenoasă. Un puls bifid este creat de două vârfuri distincte de presiune. Acest fenomen poate apărea cu febră sau după exerciții fizice la o persoană normală și este în concordanță cu complianța vasculară crescută. Cu AR cronică severă, un volum mare ejectat rapid într-un arbore arterial necompliant produce o undă reflectată de amplitudine suficientă pentru a fi palpată în timpul sistolei, făcând pulsul bifid. Cardiomiopatia obstructivă hipertrofică (HOCM) poate produce rareori un puls sistolic bifid cu percuție și undă mare (vezi Fig. 11-5).

O scădere a presiunii sistolice de peste 10 mm Hg cu inspirație (pulsus paradoxus) este considerată patologică și un semn de boală pericardică sau pulmonară; acest fenomen poate

apărea și în obezitate²² și în sarcină fără boală clinică. Pulsus paradoxus este detectat prin observarea diferenței dintre presiunea sistolică la care sunetele Korotkoff sunt auzite pentru prima dată (în timpul expirației) și presiunea sistolică la care sunetele Korotkoff sunt auzite la fiecare bătaie, independent de faza respiratorie. Între aceste două presiuni, sunetele vor fi auzite doar intermitent (în timpul expirării). Aprecierea acestei constatări necesită o eliberare lentă a presiunii manșetei. Condiții precum tahicardia, FA și tahipneea fac evaluarea sa dificilă. Pulsus paradoxus poate fi palpabil atunci când presiunea

ANATOMIA ARTERELOR MAJORE ALE MEMBRULUI INFERIOR MĂSURAREA PRESIUNII SISTOLICE LA GLEZNE

Artera iliacă externă

Artera femurală profundă

Artera femurală

Artera poplitee

Artera tibială anterioară

Artera dorsală pedis

Presiunea arterei tibiale posterioare

Spina iliacă anterioară superioară

Doppler

Maleola medială

Artera tibială anterioară

Artera poplitee

Artera dorsală pedis

Artera tibială posterioară

Artera tibială posterioară

Istoria și examenul fizic: o abordare bazată pe dovezi

Ligamentul inghinal

Simfiza pubiană

Palparea pulsului arterei poplitee

Presiunea arterială dorsală pedis

Doppler

Artera femurală

Tendonul extensor

FIGURA 11-4 Evaluarea tensiunii arteriale la nivelul extremităților inferioare. A, Anatomia arterelor majore ale membrului inferior; B, măsurarea presiunii sistolice a gleznei. (Din Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al.: Examenul clinic prezice boala arterială periferică a extremităților inferioare? JAMA 295:536, 2006.)

diferența depășește 15 până la 20 mm Hg (vezi capitolul 71). Pulsus paradoxus nu este specific pentru tamponada pericardică și poate însoți embolul pulmonar masiv, șoc hemoragic, boală pulmonară obstructivă severă sau pneumotorax tensional.

*Pulsus alternans este definit de variabilitatea bataie la bataie a amplitudinii pulsului (Fig. 11-6). Este prezent atunci când se aude numai fiecare sunet Korotkoff din faza 1, deoarece presiunea manșetei este scăzută încet, la un pacient cu un ritm cardiac regulat, independent de ciclul respirator. Pulsus alternans apare în general în insuficiență cardiacă severă, în RA severă, hipertensiune arterială și stări hipovolemice. Este atribuită modificărilor ciclice ale calciului intracelular și duratei potențialului de acțiune. Asocierea cu alternanțele undei T electrocardiografice pare să crească riscul aritmic.*²³

Stenoza aortică severă poate fi sugerată de un puls slab și întârziat (pulsus parvus et tardus) și este cel mai bine apreciată prin palparea atentă a arterelor carotide (vezi Fig. 11-5; vezi și capitolul 63). Întârzierea este evaluată în timpul auscultării simultane a zgomotelor cardiace; ascensiunea carotidiană trebuie să coincidă cu S1. Această constatare este mai puțin specifică la pacienții în vârstă, hipertensivi, cu complianță vasculară redusă și artere carotide mai rigide. O ascensiune bruscă a carotidei cu cădere rapidă caracterizează pulsul RA cronică (puls Corrigan sau ciocan de arie). Creșterea carotidiană este, de asemenea, rapidă la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată și presiuni mari ale pulsului.

Pulsația aortei abdominale poate fi apreciată în zona epigastrică. Anevrismele arterei femurale și poplitee trebuie căutate la pacienții cu boală AAA sau cu boală de bază a țesutului conjunctiv.

Istoricul și rezultatele examenului fizic pot ajuta la evaluarea nivelului de obstrucție arterială la pacienții cu claudicație a extremităților inferioare (vezi capitolul 58). Auscultarea pentru loviturile arterelor aortice și femurale ar trebui să fie de rutină. Corelația dintre prezența unui zgomot și gradul de obstrucție vasculară este slabă. Extinderea unui sunet în diastolă sau fior indică, în general, o obstrucție severă. Alte cauze ale unui sunet includ fistulele arteriovenoase și fluxul îmbunătățit prin arterele normale, cum ar fi, de exemplu, la un pacient tânăr cu febră.

Integrarea istoricului clinic și a prezenței factorilor de risc aterosclerotic îmbunătățește acuratețea examinării pentru identificarea PAD la nivelul extremității inferioare²⁴. La un pacient asimptomatic, prezența unui soup femural (LR, 4,8; 95% CI, 2,4 până la 9,5) sau

orice anomalie a pulsului (LR, 3,1, 6,3,951) IC crește până la 3,1, 6,3951%; probabilitatea de PAD. Probabilitatea unei PAD semnificative crește atunci când există

Evaluarea Pacientului

simptome ale membrelor inferioare și piele rece (LR, 5,9; 95% CI, 4,1 până la 8,6), anomalii ale pulsului (LR, 4,7; 95% CI, 2,2 până la 9,9) sau orice bătaie (LR, 5,6; 95% CI, 4,7 până la 6,7) (Tabelul 11-4). Pulsoximetria anormală, definită printr-o diferență de peste 2% între saturația cu oxigen de la degete și de la picioare, poate indica, de asemenea, PAD la nivelul extremităților inferioare și este comparabilă cu ABI (LR, 30,0; 95% CI, 7,6 la 121 față de LR, 24,8; 95% CI, 6,2 la 99,8).

s4f

•Jft |p2

S1 / \ A2

O creștătură dicrotică

A2

■••de

C Crestătură dicrotică

Crestătura dicrotică

S4^ „P

E Crestătura dicrotică

FIGURA 11-5 Formele de undă ale pulsului carotidian și zgomotele cardiace. A, Normal. B, Stenoza aortică. Puls anacrotic cu creștere lentă și vârf în apropierea S2. C, RA severă: puls bifid cu două vârfuri sistolice. D, Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (HOCM): puls bifid cu două vârfuri sistolice. Al doilea vârf (undă mare sau reflectată) este de amplitudine mai mică decât unda de percuție inițială. E, Puls bifid cu vârfuri sistolice și diastolice, așa cum poate apărea cu sepsis sau contrapulsarea balonului intra-aortic. A2 = componenta aortică a S2; P2 = componenta pulmonară a S2. (Din Chatterjee K: Evaluarea nopții a inimii: examenul fizic. În Chatterjee K, Parmley W [eds]: Cardiology: An Illustrated Text/Reference. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 3.113.51; și Braunwald E: The clinical examination [Eds.]: Braun L. Ed. a 2-a Philadelphia, WB Saunders, 2003, p. 36.)

Inspecția și palparea inimii

Bătăile apicale ale inimii pot fi vizibile la adulții cu piept subțire. Peretele toracic anterior stâng se poate ridica la pacienții cu ventriculi stângi măriți și hiperdinamici. Pulsările parasternale superioare drepte și sternoclaviculare sugerează boala anevrismului aortic ascendent. O ridicare parasternală stângă indică presiunea VD sau suprasolicitarea volumului. O pulsație în al treilea spațiu intercostal din stânga sternului poate indica hipertensiune arterială pulmonară. La pacienții foarte subțiri, înalți sau la pacienții cu emfizem și diafragme aplatizate, impulsul VD poate fi vizibil în epigastru și ar trebui să fie distins de o margine hepatică pulsatilă.

Palparea inimii trebuie să înceapă cu pacientul în decubit dorsal înclinat la 30 de grade. Dacă inima nu este palpabilă în această poziție, pacientul trebuie examinat fie în decubit lateral stâng cu brațul stâng deasupra capului, fie în poziție așezată, aplecat înainte. Punctul de impuls maxim este în mod normal peste bătaia apexului ventricularului stâng (LV) și ar trebui să fie situat pe linia media-claviculară la al cincilea spațiu intercostal. Este mai mic de 2 cm în diametru și se îndepărtează rapid de degete. Este cel mai bine apreciat la sfârșitul expirării, când inima este cel mai aproape de peretele toracic. Impulsul normal poate să nu fie palpabil la pacienții obezi sau musculoși sau la cei cu deformări ale cuștii toracice. Mărirea cavității VS deplasează bătaia apexului spre stânga și în jos. O bătaie susținută de apex este un semn de suprasolicitare a presiunii VS (ca în stenoza aortică sau hipertensiunea arterială). Un impuls presistolic palpabil corespunde unui al patrulea zgomot cardiac (S4) și reflectă contribuția atrială la umplerea diastolică ventriculară a unui ventricul stâng necompliant. Un val de umplere precoce proeminent și rapid la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică avansată poate duce la un al treilea sunet palpabil (S3), care poate fi prezent atunci când galopul în sine nu este audibil (Video 11-3). Un anevrism ventricular mare poate produce un impuls ectopic palpabil și vizibil, discret din bătaia apexului. HOCM rareori poate provoca o bătaie de apex cu cadență triplă, cu contribuții de la un S4 palpabil și cele două componente ale pulsului sistolic.

O ridicare parasternală are loc cu presiunea VD sau supraîncărcare de volum. Trebuie căutate semne de TR (unde venoase jugulare CV) și/sau hipertensiune arterială pulmonară (P2 puternică, unică sau palpabilă). Un RV mărit poate da naștere la o ridicare precordială care se poate extinde peste precordiu și poate ascunde descoperirile din partea stângă. Rareori, pacienții cu MR severă vor avea un impuls proeminent parasternal stâng din cauza expansiunii sistolice a atriului stâng și a deplasării înainte a inimii. Retracția laterală a peretelui toracic poate fi prezentă cu mărirea izolată a VD secundară deplasării posterioare a impulsului sistolic VS. Fiorele sistolice și diastolice semnifică fluxul sanguin turbulent, de mare viteză. Locațiile lor ajută la identificarea originii suflului cardiac.

Auscultarea Inimii

Sunete ale inimii

Primul sunet al inimii (S1)

Primul zgomot normal al inimii (S1) cuprinde închiderea valvei mitrale (M1) și tricuspidiană (T1). Cele două componente sunt de obicei auzite cel mai bine la marginea sternului din stânga jos la subiecții mai tineri. Divizarea normală a lui S1 este accentuată cu blocul complet de ramură dreapta. Intensitatea S1 crește în stadiile incipiente ale stenozei mitrale reumatice când foile valvulare sunt încă pliabile, în stări hipercinetice, și cu

intervale PR scurte (mai puțin de 160 milisecunde). S1 devine mai moale în stadiile târzii ale stenozei, când foliolele sunt rigide și calcificate, cu disfuncție contractilă, blocați ai receptorilor beta-adrenergici și intervale PR lungi (mai mare de 200 milisecunde). Alți factori care pot scădea intensitatea zgomotelor și murmurilor cardiace includ ventilația mecanică, boala pulmonară obstructivă, obezitatea, sânii penduli, pneumotoraxul și revărsatul pericardic.

VIDEO 11-3

Galop diastolic precordial. Galopul diastolic precordial palpabil și vizibil la un pacient cu cardiomiopatie dilatativă este amplificat de plasarea unui depresor de limbă peste punctul de impuls maxim. Vârful depresorului de limbă „vibrează” odată cu apariția impulsului sistolic și a galopului diastolic. Galopurile precordiale sunt adesea palpabile chiar și atunci când nu sunt audibile cu auscultație.

TABELUL 11-4 Raportul de probabilitate pentru diferite simptome sau semne ale bolii arteriale periferice*

*Stratificat prin studii simptomatice sau de screening.

„Rezultate omogene din punct de vedere statistic (toate $P > 0,20$). Boala arterială periferică moderată până la severă definită de indicele glezne-brahial $<0,50$.

Modificat de la Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al: Examenul clinic prezice boala arterială periferică a extremităților inferioare? JAMA 295:536, 2006.

Al doilea zgomot cardiac (S2)

Al doilea zgomot cardiac (S2) cuprinde închiderea valvei aortice (A2) și pulmonare (P2). Cu divizare normală sau fiziologică, intervalul A2-P2 crește în timpul inspirației și se îngustează odată cu expirația. Componentele individuale se aud cel mai bine la al doilea interspațiu din stânga cu pacientul în decubit dorsal. Intervalul A2-P2 se lărgeste cu blocarea completă a fasciculului drept din cauza întârzierii închiderii valvei pulmonare și cu RM severă din cauza închiderii premature a valvei aortice. Diviziunea neobișnuit de îngustă, dar fiziologică a S2, cu o creștere a intensității P2 față de A2, indică hipertensiune arterială pulmonară. Cu divizare fixă, intervalul A2-P2 este larg și rămâne neschimbat în timpul ciclului respirator, indicând ostium secundum ASD. Diviziunea inversă sau paradoxală apare ca o consecință a întârzierii patologice în închiderea valvei aortice, așa cum poate apărea în cazul blocului complet de ramură stângă, stimularea apicală a VD, stenoza aortică severă, HOCM și ischemia miocardică. A2 este în mod normal mai puternic decât P2 și poate fi auzit în majoritatea locurilor din precordiu. Când ambele componente pot fi auzite la marginea sternală inferioară stângă sau la apex, sau când P2 poate fi palpată la al doilea interspațiu stâng, este prezentă hipertensiunea pulmonară. Intensitatea A2 și P2 scade cu stenoza aortică și respectiv pulmonară. Poate rezulta un singur S2.

Sunete sistolice

Un sunet de ejeție este un sunet sistolic precoce, ascuțit, care coincide în timp cu creșterea pulsului carotidian și de obicei este asociat cu boala congenitală a aortei bicuspidă sau a valvei pulmonare sau, uneori, cu dilatarea rădăcinii aortice sau pulmonare și valve semilunare normale. Sunetul de ejeție care însoțește boala valvulară pulmonară scade în intensitate odată cu inspirația, singurul eveniment cardiac din partea dreaptă care se comportă în acest mod. Sunetele de ejectare dispar pe măsură ce supapa vinovată își pierde flexibilitatea în timp. Adesea sunt mai bine auzite la marginea sternală stângă inferioară decât la baza inimii. Clicuri de nejeție, care apar după creșterea pulsului carotidian, sunt legate de MVP. Un suflu sistolic poate urma sau nu. Odată cu statul în picioare, preîncărcarea și postîncărcarea ventriculară scad, iar clicul (și murmurul) se apropie de Si. Odată cu ghemuit, preîncărcarea ventriculară și postîncărcarea cresc, valva mitrală prolapsată se tensionează mai târziu în sistolă, iar clicul (și murmurul) se îndepărtează de Si (Fig. 11-7).

Sunete diastolice

Snap-ul de deschidere ascuțit (OS) al stenozei mitrale apare la scurtă distanță după S2; intervalul A2-OS este invers proporțional cu înălțimea gradientului de presiune diastolică atrială stângă (LA)-LV. Intensitatea atât a Si, cât și a OS scade odată cu calcificarea progresivă și rigiditatea foliei mitrale anterioare. Un cioc pericardic (PK) este un sunet diastolic precoce ascuțit, care corespunde în timp încetării bruște a expansiunii ventriculare după deschiderea valvei AV și coborârii proeminente observate în forma de undă venoasă jugulară la pacienții cu pericardită constrictivă.^{26,27} Un „plop” tumoral se aude rar cu myxoma atrial; este un sunet cu ton scăzut, auzit uneori doar în anumite poziții, care decurge din prolapsul diastolic al tumorii peste valva mitrală. Poate fi prezent un suflu diastolic, deși majoritatea mixoamelor nu produc sunet. Un al treilea zgomot cardiac (S3) apare în timpul fazei de umplere rapidă a diastolei ventriculare. Un S3 poate fi prezent în mod normal la copii, adolescenți și adulți tineri, dar indică insuficiență cardiacă sistolică la adulții în vârstă și are o greutate prognostică importantă. Un S3 din partea stângă este un sunet cu înălțimea scăzută care se aude cel mai bine peste apexul VS cu pacientul în decubit lateral stâng, în timp ce un S3 din partea dreaptă se aude de obicei la marginea sternului inferioară stângă sau în poziția subxifoidiană cu pacientul în decubit dorsal și poate deveni mai puternic odată cu inspirația. Un al patrulea zgomot cardiac (S4) apare în timpul fazei de umplere atrială a diastolei ventriculare și se crede că

Permanent

S2

ghemuit

indică expansiune ventriculară presistolică. Un S4 este deosebit de frecvent la pacienții cu contribuție atrială accentuată la umplerea ventriculară (de exemplu, hipertrofia VS).

Suflu cardiac

Suflule cardiace rezultă din vibrațiile audibile cauzate de turbulența crescută și sunt definite de sincronizarea lor în cadrul ciclului cardiac (Tabelul 11-5; Fig. 11-8; vezi și Fig. 11-7) (și vezi și Capitolul 63). Nu toate suflurile indică boala cardiacă valvulară sau structurală. Identificarea precisă a unui suflu sistolic funcțional (benign) poate evita necesitatea ecocardiografiei la mulți subiecți sănătoși. Mărimea, schimbarea dinamică și durata diferenței de presiune dintre două camere cardiace sau dintre ventriculi și arterele lor mari respective dictează durata, frecvența, configurația și intensitatea suflurilor. Intensitatea este notată pe o scară de la 1 la 6; un fior palpabil caracterizează murmuralele de gradul 4 sau de intensitate mai mare. Alte atribute importante care ajută la identificare includ locația, radiația și răspunsul la manevrele de lângă pat, inclusiv respirația liniștită.

Suflu sistolic

Suflule sistolice sunt precoce, midsistolice, tardive sau holosistolice în timp. RM acută severă are ca rezultat un suflu sistolic precoce, decrescendo, din cauza creșterii abrupte a presiunii în atriul stâng necompliant (fig. 11-9). RM severă asociată cu prolaps sau flail mitral posterior iradiază anterior și la bază; RM cauzată de afectarea foliolei anterioare iradiază posterior și spre axilă. Cu TR acută la pacienții cu presiuni normale în artera pulmonară, un suflu sistolic precoce, care crește în intensitate odată cu inspirația, poate fi audibil la marginea sternală inferioară stângă, iar undele cv regurgitante pot fi vizibile în pulsul venos jugular. Suflule midsistolice încep după S1 și se termină înainte de S2; de obicei sunt crescendo- decrescendo în configurație. Stenoza aortică sau scleroza provoacă majoritatea suflurilor midsistolice la adulți. Caracterizarea exactă a severității stenozei aortice la nivelul patului depinde de debitul cardiac, rigiditatea arterelor carotide și constatările asociate. Alte cauze ale unui suflu cardiac midsistic includ HOCM, stenoza pulmonară și creșterea fluxului sanguin pulmonar la pacienții cu un TSA mare și un șunt de la stânga la dreapta. Un suflu mediu sistolic izolat de gradul 1 sau 2 în absența simptomelor sau a altor semne de boală cardiacă este o constatare benignă care nu necesită o evaluare suplimentară, inclusiv ecocardiografia. Un suflu sistolic apical tardiv indică de obicei MVP; pot fi prezente unul sau mai multe clicuri fără ejective. Un suflu similar poate fi auzit tranzitoriu în timpul unui episod de ischemie miocardică acută. În acest context, RM se datorează legăturii apicale și mal-coaptării foilor ca răspuns la modificările structurale și funcționale ale ventriculului și inelului mitral. Intensitatea suflului va varia cu postsarcina VS. Suflule holosistolice, care au o configurație de platou, derivă din gradientul de presiune continuu și larg dintre două camere cardiace - ventriculul stâng și atriul stâng cu MR cronică, ventriculul drept și atriul drept cu TR cronică și ventriculul stâng și ventriculul drept cu defect septal ventricular membranos (VSD) fără hipertensiune pulmonară. MR se aude cel mai bine peste apexul cardiac, TR la marginea sternală inferioară stângă și un suflu VSD la marginea sternală mijlocie stângă, unde un fior este palpabil la majoritatea pacienților. TR este cel mai frecvent secundar dilatării inelare din mărirea VD cu deplasarea mușchiului papilar și eșecul coaptării foliei tricuspide. Hipertensiunea arterială pulmonară poate fi de asemenea prezentă.

Suflu diastolic

Suflurile diastolice semnifică invariabil o boală cardiacă. RA cronică provoacă o scădere ascuțită a suflului diastolic precoce până la mijlociu. În cazul bolii valvulare aortice primare, suflul se aude cel mai bine de-a lungul marginii sternale stângi, în timp ce în cazul măririi rădăcinii și AR secundar, suflul poate radia de-a lungul marginii sternale drepte. Un suflu midsistolic cauzat de fluxul sanguin crescut și accelerat este, de asemenea, prezent cu RA moderată până la severă și nu trebuie să semnifice obstrucția valvei sau a tractului de evacuare. Suflul diastolic este atât mai moale, cât și de durată mai scurtă în RA acută, ca urmare a creșterii rapide a presiunii diastolice VS și scăderii gradientului de presiune diastolică aortă-LV. Caracteristicile suplimentare ale RA acută includ tahicardia, un S1 moale și absența constatărilor periferice de scurgere diastolică semnificativă. Suflu de regurgitare pulmonară (PR) se aude de-a lungul marginii sternului stâng și cel mai adesea se datorează măririi inelare din hipertensiunea arterială pulmonară cronică (suflu Graham Steell). Sunt prezente semne de suprasolicitare a presiunii VD. PR poate apărea și cu o valvă deformată congenital și este prezentă invariabil după repararea tetralogiei Fallot. În aceste situații, murmurul este relativ mai blând și mai scăzut. Severitatea PR după repararea chirurgicală poate fi subapreciată. Stenoza mitrală este cauza clasică a unui suflu diastolic mediu până la tardiv (vezi Fig. 11-8A, F). Stenoza poate fi, de asemenea, „ silențioasă ” - de exemplu, la pacienții cu debit cardiac scăzut sau habitus corporal mare. Suflul se aude cel mai bine peste apex cu pacientul în decubit lateral stanga, este joase (zgomot) și este introdus de un OS în stadiile incipiente ale bolii. Accentuarea presistolice (o creștere a intensității suflului în diastola tardivă în urma contracției atriale) apare la pacienții în ritm sinusal. Evenimentele din partea stângă, de obicei, constatări obscure la pacienții cu stenoza tricuspidiană reumatică. Stenoza mitrală funcțională sau stenoza tricuspidiană se referă la suflurile medii diastolice create de fluxul transvalvular accelerat, crescut, fără obstrucție valvulară, în cazul RM sau TR sever, respectiv, sau TSA cu șunt mare de la stânga la dreapta. Suflul diastolic apical cu ton scăzut, mijlociu până la târziu, asociat uneori cu AR (suflu Austin Flint) poate fi distins de stenoza mitrală pe baza răspunsului său la vasodilatatoare și a prezenței constatărilor asociate. Cauzele mai puțin frecvente ale unui suflu middiastolic includ mixomul atrial, blocul cardiac complet și valvulita mitrală reumatică acută (suflu Carey Coombs).

Murmurele continue

Prezența unui suflu continuu implică un gradient de presiune între două camere sau vase atât în timpul sistolei, cât și în timpul diastolei.

TABELUL 11-5 Cauzele principale ale murmurilor cardiace

Din Braunwald E, Perloff JK: Examinarea fizică a inimii și a circulației. În Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. a 7-a ed. Philadelphia, Saunders, 2005, pp. 77-106; și Norton PJ, O'Rourke RA: Abordarea pacientului cu suflu cardiac În Braunwald E, Goldman L (eds): Primary Cardiology. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2003, pp. 151-168.

Istoria și examenul fizic: o abordare bazată pe dovezi

FIGURA 11-8 Diagrama principalului suflu cardiac. A, Accentuarea presistolă a suflului stenozei mitrale cu ritm sinus. B, Suflu holosistolic de MR sau TR cronic, sever sau VSD fără hipertensiune pulmonară severă. C, Sunet de eiecție și murmur crescendo-decrescendo al stenozei aortice bicuspid. D, Sunet de eiecție și murmur crescendo-decrescendo care se extinde până la P2 în stenoza pulmonară bicuspidiană. E, suflu diastolic decrescendo precoce al AR sau PR. F, Snap de deschidere (OS) și zgomot mijloc-diastolic de stenoza mitrală. G, Zgomot de umplere diastolică (S3) și suflu mijlociu diastolic asociat cu MR, TR sau ASD sever cu șunt semnificativ de la stânga la dreapta. H, Suflu continuu al PDA care învăluie S2. (Modificat din Wood P: Diseases of the Heart and Circulation. Philadelphia, Lippincott, 1968; și O'Rourke RA, Braunwald E: Physical examination of the cardiovascular system. În Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, 16th ed. New York, McGraw-Hill. p. 1309.)

Aceste suflu încep în sistolă, ajung în apropierea S2 și continuă în diastolă. Ele pot fi dificil de diferențiat de suflurile sistolice și diastolice la pacienții cu boală mixtă a valvei aortice sau pulmonare. Exemple sunt suflurile asociate cu PDA, anevrismul rupt al sinusului Valsalva și fistulele arteriovenoase coronare, mari sau legate de hemodializă. Zumbetul venos cervical și suflul mamar al sarcinii sunt două variante benigne.

Auscultatie dinamica

Manevrele simple la pat pot ajuta la identificarea suflurilor cardiace și la caracterizarea semnificației acestora (Tabelul 11-6). Evenimentele din partea dreaptă, cu excepția sunetului de eiecție pulmonară, cresc odată cu inspirația și scad odată cu expirația; evenimentele din partea stângă se comportă în mod opus (sensibilitate 100%, specificitate 88%). Intensitatea suflurilor asociate cu MR, VSD și AR va crește ca răspuns la manevrele care cresc postsarcina VS (de exemplu, mâner, administrare vasopresoare) și va scădea după expunerea la agenți vasodilatatori (de exemplu, nitritul de amil). Răspunsul murmurului asociat cu MVP la starea în picioare și ghemuit a fost descris anterior. Suflul HOCM se comportă într-un mod direcțional similar, devenind mai moale și mai scurt cu ghemuit (95% sensibilitate, 85% specificitate) și mai lung

TABELUL 11-6 Intervenții pentru modificarea intensității murmurilor cardiace

Respirație: suflurile din partea dreaptă cresc în general odată cu inspirația. Suflurile din partea stângă sunt de obicei mai puternice în timpul expirației.

Manevra Valsalva: Majoritatea suflurilor scad în lungime și intensitate. Două excepții sunt suflul sistolic al HOCM, care devine de obicei mult mai puternic, și cel al MVP, care devine mai lung și adesea mai puternic. După eliberarea manevrei Valsalva, suflurile din partea dreaptă tind să revină la intensitatea de bază mai devreme decât suflurile din partea stângă.

Exercițiu: murmurile cauzate de fluxul sanguin prin valvele normale sau obstrucționate (ca în stenoza pulmonară și mitrală) devin mai puternice atât cu exercițiile izotonice, cât și cu cele izometrice (mâner). Murmurile de MR, VSD și AR cresc, de asemenea, cu exercițiul de mâner.

Modificări de poziție: Odată cu statul în picioare, majoritatea murmurilor se diminuează; două excepții sunt murmurul HOCM, care devine mai puternic, și cel al MVP, care se prelungește și de multe ori se intensifică. Odată cu ghemuit, majoritatea murmurilor devin mai puternice, dar cele ale HOCM și MVP de obicei se înmoaie și pot dispărea. Ridicarea pasivă a picioarelor produce de obicei aceleași rezultate ca și ghemuirea.

Bătaie prematură postventriculară sau FA: Suflule care provin de la valvele semilunare normale sau stenotice cresc în intensitate în timpul ciclului cardiac după o bătaie prematură ventriculară sau în bătaia după un ciclu lung în FA. În schimb, suflurile sistolice cauzate de regurgitarea valvei AV nu se modifică, nu se diminuează (disfuncția mușchilor papilari) și nu devin mai scurte după o bătaie prematură (MVP).

Intervenții farmacologice: în timpul hipotensiunii relative inițiale după inhalarea nitritului de amil, suflurile de MR, VSD și AR scad în intensitate, în timp ce suflul SA crește în intensitate datorită creșterii volumului vascular cerebral. În timpul fazei ulterioare de tahicardie, suflurile de stenoza mitrală și leziunile din partea dreaptă devin, de asemenea, mai puternice. Această intervenție poate ajuta la distingerea suflului fenomenului Austin Flint de cel al stenozei mitrale. Răspunsul în MVP este adesea bifazic (mai moale și apoi mai tare decât controlul).

Ocluzia arterială tranzitorie: compresia externă tranzitorie a ambelor artere brahiale prin umflarea manșetei bilaterale cu 20 mm Hg mai mare decât presiunea sistolică de vârf crește suflul MR, VSD și AR, dar nu și suflu din alte cauze.

De la Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease) dezvoltat în colaborare cu Cardiologul Cardiologul Anestezist Cardiovascular Society. de către Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 48:e18, 2006.

și mai tare în picioare rapid (95% sensibilitate, 84% specificitate). Intensitatea suflului HOCM crește și odată cu manevra Valsalva (65% sensibilitate, 95% specificitate). O modificare a intensității unui suflu sistolic în prima bătaie după o bătaie prematură sau a bătăii după un ciclu lung la pacienții cu FA, sugerează stenoza aortică mai degrabă decât RM, în special la un pacient mai în vârstă, la care suflul stenozei aortice este bine transmis la apex (efect Gallavardin). Suflurile sistolice care se datorează obstrucției fluxului VS, inclusiv cele cauzate de stenoza aortică, vor crește în intensitate în bătaie după o bătaie prematură din cauza efectelor combinate ale umplerii VS îmbunătățite și potențarea post-extrasistolice a funcției contractile. Fluxul înainte se accelerează, provocând o creștere a gradientului și un murmur mai puternic. Intensitatea suflului RM nu se modifică în bătaia post-prematură, deoarece apare relativ puțină creștere suplimentară a debitului valvei mitrale sau modificarea gradientului LV-LA.

Indicații pentru ecocardiografie

Pacienții cu suflu mediu sistolic de gradul 2 sau mai puțin, care nu prezintă simptome și nu prezintă alte semne de boală cardiovasculară, sau cei cu suflu continuu benign, nu necesită ecocardiografie transtoracică (ETT)28 (Fig. 11-10). Alți pacienți ar trebui să fie supuși unui studiu ecocardiografic pentru a caracteriza structura și funcția cardiacă și pentru a estima presiunile arterelor pulmonare.

ABORDAREA INTEGRATĂ, BAZATĂ PE DOVENTE A TULBURĂRILOR CARDIACE SPECIFICE

Insuficiență cardiacă

Istorie

Trebuie investigate atât simptomele de efort, cât și cele de repaus. Semnele și simptomele comune includ dispneea, oboseala, limitarea efortului, ortopneea și edemul. Într-o revizuire a 22 de studii cu pacienți adulți care au prezentat dispnee la un serviciu de urgență, probabilitatea de insuficiență cardiacă a fost cel mai bine prezisă de antecedentele de insuficiență cardiacă (LR, 5,8; IC 95%, 4,1 până la 8,0), dispnee paroxistică nocturnă (LR, 2,6; IC 95%, 1,5%, zgomot cardiac de la 1,5 la 1,5; 95% CI, 4,9 până la 25) sau FA (LR, 3,8; 95% CI, 1,7 până la 8,8).²⁹ O impresie clinică inițială a insuficienței cardiace, așa cum a observat un medic, a fost unul dintre cei mai puternici predictorii clinici ai acestui diagnostic (LR, 4,4; 95% CI, 1,08 până la 100). Cu excepția dispneei paroxistice nocturne, aceleași caracteristici au prezis și insuficiența cardiacă atunci când a existat o boală pulmonară concomitentă. Adăugarea testării pentru peptida natriuretică de tip N-terminal pro-B (NT-pro-BNP) mărește acuratețea diagnosticului doar modest (statistica c, 0,83 față de 0,86).⁸

Dispneea severă și bruscă indică edem pulmonar acut, de obicei precipitat de ischemie, aritmie, regurgitare bruscă valvulară stângă și/sau hipertensiune arterială accelerată. Este important să excludem alte cauze precum embolia pulmonară și pneumotoraxul. De asemenea, amploarea limitării ar trebui definită deoarece capacitatea funcțională, așa cum este evaluată prin clasificarea NYHA, prezice puternic și independent riscul de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă. Capacitatea funcțională auto-raportată și performanța cardiovasculară măsurată obiectiv pot diferi substanțial. Simptomele care apar în repaus pot avea o valoare predictivă mai mare pentru diagnosticul de insuficiență cardiacă decât cea a simptomelor de efort. Ortopneea nu este specifică insuficienței cardiace și poate apărea la pacienții cu ascită severă sau emfizem. Trepopneea, care este dispneea sau disconfortul experimentat în poziția decubit lateral, poate fi de asemenea prezentă. Pacienții cu insuficiență cardiacă preferă să doarmă pe partea dreaptă, iar trepopneea reprezintă probabil predominarea efuziunilor pleurale din partea dreaptă în această populație. Dispneea paroxistică nocturnă este de asemenea

frecvent la pacienții cu insuficiența cardiacă. Respirațiile Cheyne-Stokes pot fi evidente atunci când pacientul este treaz.¹⁶ Prevalența apneei centrale în somn sau a respirațiilor Cheyne-Stokes variază de la 20% la 62% în diferite studii privind insuficiența cardiacă,³⁰ și oricare dintre aceste tulburări prefigurează un risc crescut de mortalitate. Edemul la nivelul extremităților inferioare este de obicei pitting și devine mai proeminent pe măsură ce ziua progresează pentru pacientul ambulator. Edemul evident clinic indică probabil un exces de volum. La pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă avansată, pot predomina hepatomegalie și ascita incomode. Pacienților cu insuficiență cardiacă cronică le lipsesc adesea rale pulmonare sau edem la nivelul extremităților inferioare.

Puține studii au explorat valorile predictive ale diferitelor semne și simptome ale insuficienței cardiace. Într-o revizuire sistematică³¹, ortopneea a prezis doar modest presiunile de umplere crescute. Dispneea și edemul au fost la fel de utile, dar au fost cele mai predictive atunci când au fost combinate cu constatările examenului fizic (S3, tahicardie, JVP crescută, presiune scăzută a pulsului, rafale, reflex abdominogugular). Atunci când sunt combinate cu alte constatări, un total de trei sau mai multe simptome sau semne

au prezis o probabilitate mai mare de 90% de creștere a presiunii de umplere dacă disfuncția severă a VS nu a fost cunoscută. Spre deosebire de aceasta, dacă nu a fost prezentă una sau niciuna dintre constatări sau simptome, probabilitatea creșterii presiunilor de umplere a fost mai mică de 10%. Criteriile Framingham utilizate în mod obișnuit pentru diagnosticul insuficienței cardiace la pacienții cu fracție de ejeție redusă au doar o specificitate modestă (63%) și sensibilitate (63%).

Distincția dintre insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă și cea cu fracțiune de ejeție conservată poate fi făcută la pat cu o precizie modestă. Funcția sistolică este mai probabil să fie păstrată atunci când pacienții sunt de sex feminin sau mai în vârstă și au un IMC crescut, dar acestor constatări le lipsește specificitatea sau sensibilitatea adecvată pentru a ghida terapia. În plus, disfuncția diastolică nu exclude disfuncția sistolică.

Examenul fizic

La majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă care necesită spitalizare, motivul internării este suprasolicitarea de volum; incapacitatea de a o ameliora are un impact negativ prognostic. Patru semne sunt utilizate în mod obișnuit pentru a prezice presiunile de umplere crescute: distensia venoasă jugulară/reflexul abdominojugular, prezența unui S3 și/sau S4, rale și edem al pedalei. În general, utilizarea unei combinații de constatări, în loc să se bazeze pe constatări clinice izolate, îmbunătățește acuratețea diagnosticului. Unii clinicieni susțin evaluarea pacientului cu insuficiență cardiacă de-a lungul a două axe de bază – starea volumului („uscat” sau „umed”) și starea perfuziei („cald” sau „rece”) – ca un ghid util pentru terapie (vezi Figura 23-2). Această abordare are utilitate prognostică, în special în evaluarea pacienților la externare după internare pentru insuficiență cardiacă. De exemplu, astfel de pacienți externați cu un profil „umed” sau „rece” întâmpină rezultate mai proaste (HR, 1,5; 95% CI, 1,1 până la 12,1; P = 0,017) în comparație cu cei externați „cald și uscat” (HR 0,9; 95% CI, 0,7 până la 2,0; poate fi necesar pentru a atinge acest nivel de antrenament avansat de 0,7 până la 2,1). precizie diagnostică cu examenul fizic.³²

Presiunea venoasă jugulară

JVP oferă cea mai rapidă estimare la nivelul patului a presiunii de umplere LV. În studiul Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE), 82% dintre pacienții a căror presiune atrială dreaptă estimată a fost mai mare de 8 mm Hg (10,5 cm H₂O) au avut o presiune atrială dreaptă măsurată mai mare decât

8 mm Hg. Aceiași cercetători au identificat, de asemenea, 9 dintre cei 11 pacienți cu presiuni mai mici de 8 mm Hg.²³ Deși JVP estimează presiunea de umplere a VD, are o relație previzibilă cu presiunea în pană a arterei pulmonare. Drazner și colegii³³ au descoperit că presiunea atrială dreaptă a prezis în mod fiabil presiunea în pană a arterei pulmonare; valoarea predictivă pozitivă a presiunii atriale drepte mai mare de 10 mm Hg pentru o presiune în pană în artera pulmonară mai mare de 22 mm Hg a fost de 88%. În plus, presiunea sistolică în artera pulmonară ar putea fi estimată ca de două ori mai mare decât

presiunea în pană. În studiul ESCAPE, o presiune atrială dreaptă estimată mai mare de 12 mm Hg și ortopneea cu două perne au fost singurii parametri care au oferit o valoare incrementală predicției unei presiuni ale arterei pulmonare mai mari de 22 mm Hg și au fost comparate favorabil cu nivelurile BNP.

O JVP crescută are semnificație prognostică. Drazner și asociații³⁵ au demonstrat că prezența distenției venei jugulare, la momentul înscrierii într-un studiu clinic amplu cu insuficiență cardiacă (11% dintre participanții la studiul Studies of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]), după ajustarea pentru alți markeri ai severității bolii, a prezis spitalizările pentru insuficiență cardiacă (risc relativ [RR], 180% la 190% IC32; 1,62), deces prin insuficiență a pompei (RR, 1,37; IC 95%, 1,07 până la 1,75) și deces plus spitalizare pentru insuficiență cardiacă (RR, 1,30; IC 95%, 1,11 până la 1,53) (Fig. 11-11). Anchetatorii au extins aceste observații la subiecții asimptomatici înscriși în studiul de prevenire SOLVD, printre care distensia venei jugulare a fost mai puțin frecventă (1,7% din populația studiată).³⁶ La pacienții care se prezintă cu dispnee, reflexul abdominogugular este util în prezicerea insuficienței cardiace (LR, 6,0; mai mult de 15 mm Hg (LR, 6,7; 95% CI, 3,3 până la 13,4).¹⁹ Prezența distensiei venei jugulare, fie în repaus, fie indusă, a avut cea mai bună combinație de sensibilitate (81%), specificitate (80%) și acuratețe predictivă (81%) pentru creșterea presiunii în pană a arterei pulmonare.

Al treilea și al patrulea zgomot al inimii

Al treilea zgomot cardiac (S3) prezice slab fracția de ejeție, deoarece reflectă în primul rând performanța diastolică, mai degrabă decât sistolică. La pacienții cu insuficiență cardiacă, un S3 este la fel de răspândit la cei cu și fără disfuncție sistolică VS. O evaluare riguroasă a S3 a fost efectuată de Marcus și colegii săi la 100 de pacienți cu diferite afecțiuni cardiovasculare supuși cateterismului cardiac electiv.^{37,38} (n = 102; fără acord semnificativ) în identificarea unui S3 confirmat fonocardiografic. Mai mult, un S3 a prezis o creștere atât a presiunii end-diastolice LV (LVEDP) (mai mare de 15 mm Hg) cât și a BNP (mai mare de 100 pg/ml) și a funcției sistolice ventriculare deprimată (fracția de ejeție mai mică de 0,50), deși sensibilitățile au fost scăzute (32% până la 51%) (Fig. 12). Un S4 a avut o sensibilitate comparabilă (40% până la 46%), dar specificitate inferioară (72% până la 80% pentru un S4 față de 87% până la 92% pentru un S3) (Tabelul 11-7). Un al treilea zgomot cardiac poate fi auzit frecvent la pacienții trimiși pentru evaluarea transplantului, dar prezice presiuni de umplere slab crescute. Alternativ, lipsa

PRESIUNEA TEM-DIASTOLICĂ VENTRICULARĂ STÂNGA

35—1

30

25

20

15

10

5

0

Nu S4 S3 S3 și S3 și/sau

S3 sau S4 singur S4 S4

FRAȚIA DE EJEȚIE VENTRICULARĂ STÂNGA

90-|

80

70-C

LU o cc

LU

FIGURA 11-12 LVEDP mediană (A) și fracția de ejeție VS (LVEF) (B) la pacienții la care trasarea fonocardiografică a demonstrat prezența unui al treilea și/sau al patrulea zgomot cardiac. Sunt afișate intervalele mediane și intercuartile, barele de eroare și valorile aberante (cercuri); Valorile p sunt comparate cu datele din prima coloană. (De la Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH, și colab.: Asocierea între zgomotele fonocardiografice ale trei și patru ale inimii și măsurile obiective ale funcției ventriculare stângi. JAMA 293:2238, 2005.)

a unui S3 nu poate exclude un diagnostic de insuficiență cardiacă, dar prezența acestuia indică în mod sigur disfuncție ventriculară.

Valoarea prognostică a unui S3 în insuficiența cardiacă cronică a fost stabilită în studiile SOLVD de tratament și prevenire.^{33,35,36} Anchetatorii au descoperit că un S3 a prezis morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară (vezi Fig. 11-11). Riscul relativ de spitalizare și deces pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu S3 a fost de o amploare comparabilă în cohortele de prevenire și tratament. Aceste observații au rămas semnificative după ajustarea pentru markerii severității bolii și au fost chiar mai puternice atunci când au fost combinate cu prezența unui JVP crescut. Un S3 prezice, de asemenea, un risc mai mare de rezultate adverse în alte situații, cum ar fi cel al IM sau intervenția chirurgicală non-cardiacă.

Rale și edem

În studiile mai vechi ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, aproximativ 75% până la 80% dintre participanți au lipsit de rale, în ciuda presiunilor crescute ale arterei

pulmonare, probabil din cauza drenajului limfatic îmbunătățit. Radiografia toracică a lipsit în mod similar de sensibilitate pentru presiuni de umplere crescute în aceste studii. Edemul pedalei nu este nici sensibil, nici specific pentru diagnosticul de insuficiența cardiacă și are valoare predictivă scăzută ca variabilă izolată.

Manevra Valsalva

Răspunsul tensiunii arteriale la manevra Valsalva poate fi măsurat în mod neinvaziv folosind o manșetă de tensiune arterială sau dispozitive disponibile comercial. Manevra Valsalva constă din patru faze (Fig. 11-13). Într-un răspuns normal, sunetele Korotkoff sunt doar audibile

în timpul fazelor I și IV, deoarece presiunea sistolică crește în mod normal la debutul și eliberarea fazei de deformare. Sunt recunoscute două răspunsuri anormale la manevra Valsalva în insuficiența cardiacă: (1) absența depășirii fazei IV și (2) răspunsul cu undă pătrată (Fig. 11-14). Modelul de depășire absent indică scăderea funcției sistolice; răspunsul undelor pătrate indică presiuni de umplere crescute și pare a fi independent de fracția de ejeecție.³⁹ Răspunsurile pot fi cuantificate folosind raportul de amplitudine a impulsului dacă presiunea pulsului este măsurată în timpul manevrei. Acest raport compară presiunea minimă a impulsului la sfârșitul fazei de deformare cu presiunea maximă a impulsului la începutul fazei de deformare; un raport mai mare este în concordanță cu un răspuns cu undă pătrată.

Alte Constatări

În absența hipertensiunii arteriale, presiunea pulsului este determinată de volumul vascular cerebral și rigiditatea vasculară și poate fi utilizată pentru a evalua debitul cardiac. Într-o cohortă de pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică cronică, presiunea pulsului proporțional ($[(\text{sistolic} - \text{diastolic})/\text{sistolic}]$) s-a corelat bine cu indicele cardiac (coeficient de corelație $[r] = 0,82$; $P < 0,001$), indicele volumului sistolic ($r = 0,78$; $P < 0,001$) și rezistența vasculară ($r = 0,001$; $0,001$). Folosind o presiune proporțională a pulsului de 25%, indicele cardiac poate fi prezis: dacă valoarea era mai mică de 25%, indicele cardiac era mai mic de 2,2 L/min/m² la 91% dintre pacienți; dacă valoarea a fost mai mare de 25%, indicele cardiac a fost mai mare de 2,2 L/min/m² la 83% dintre pacienți.⁴⁰ Cea mai bună evaluare pentru perfuzia sistemică și indicele cardiac, totuși, pare să fie impresia clinică generală, așa-numitul profil „rece” (vezi Figura 23-2). Gestalt-ul clinicienilor specializați în insuficiență cardiacă a avut rezultate mai bune decât presiunea pulsului proporțional, tensiunea arterială sistolică, extremitățile reci sau oboseala în prezicerea unui indice cardiac măsurat invaziv mai mic de 2,3 L/min/m².²³ Această regulă de predicție nu a fost raportată la alte grupuri de pacienți, la mai mari

Răspuns sinusoidal

O

Depășire absentă

B

Răspuns cu undă pătrată

C

cohorte sau în studii mai contemporane. Revărsările pleurale sunt, de asemenea, frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă, la care de obicei sunt pe partea dreaptă, așa cum sa menționat anterior. Matitatea la percuție este cea mai simplă constatare care poate fi obținută în identificarea unui revărsat pleural și este superioară (LR, 8,7; 95% CI, 2,2 până la 33,8) percuției auscultatorii, zgomote reduse ale respirației, expansiune asimetrică a toracelui, rezonanță vocală crescută, trosnituri sau frecări pleurale. În schimb, absența redusă

Boala cardiacă valvulară

O anamneză atentă și o examinare fizică pot dezvălui multe cu privire la severitatea leziunii, istoricul natural, indicațiile pentru intervenție chirurgicală și rezultatele la pacienții cu boală valvulară a inimii (vezi și capitolul 63). Istoricul pacienților cu boală valvulară cunoscută sau suspectată trebuie să se bazeze pe utilizarea unei scheme de clasificare funcțională (vezi Tabelul 11-1). Debutul unei limitări funcționale chiar ușoare este o indicație pentru corectarea mecanică (chirurgicală) a leziunii valvulare responsabile. Boala de inimă valvulară este mai adesea suspectată din cauza unui suflu cardiac. Cardiologii pot detecta suflurile cardiace sistolice cu destulă fiabilitate (coeficientul kappa interobservator, 0,30 până la 0,48) și de obicei pot confirma sau exclude stenoza aortică, HOCM, MR, MVP, TR și suflurile funcționale. Utilizarea dispozitivelor cu ultrasunete portabile poate îmbunătăți ratele de detecție și precizie.⁴¹⁻⁴³

Stenoza mitrală

La pacienții cu stenoză mitrală, supraviețuirea scade după apariția simptomelor și se înrăutățește odată cu creșterea gradului de limitare funcțională (clasa NYHA) și pe măsură ce hipertensiunea pulmonară crește. Constatările la examenul fizic variază în funcție de cronicitatea bolii, ritmul cardiac, ritmul și debitul cardiac. Poate fi dificil de estimat severitatea leziunii valvulare la pacienții în vârstă cu valve mai puțin flexibile, FA rapidă sau debit cardiac scăzut. Stenoza mitrală severă este sugerată de (1) un suflu prelungit sau holodiastolic, care indică un gradient LA-LV persistent, (2) un interval scurt A2-OS, în concordanță cu o presiune LA mai mare, (3) un P2 puternic (sau un singur S2) și/sau o ridicare a VD, care sugerează hipertensiune pulmonară și (4) JVP crescută cu semne cv ale extremității și edem inferioare ale inimii; eșec. Nici intensitatea suflului diastolic și nici prezența accentuării presistolice la pacienții cu ritm sinus al nu reflectă cu acuratețe severitatea leziunii.

Regurgitarea mitrală

Simptomele asociate cu MR depind de severitatea acesteia și de cursul de dezvoltare. RM acută severă care apare cu ruptură de mușchi papilar sau endocardită infecțioasă duce de obicei la dispnee bruscă și profundă din edem pulmonar. Constatările examinării pot induce în eroare deoarece impulsul VS de obicei nu este nici mărit, nici deplasat, iar suflul sistolic este precoce în timp și decrescendo în configurație (vezi Fig. 11-9). Suflul poate fi, de asemenea, mai puternic la marginea sternală stângă inferioară sau în axilă decât la vârf. Un nou suflu sistolic care se dezvoltă devreme după un IM poate să nu fie audibil la un pacient ventilat sau obez.

Mai multe constatări sugerează RM severă cronică: (1) o bătaie mărită, deplasată, dar dinamică a apexului VS; (2) un fior sistolic apical (intensitatea murmurului de gradul 4 sau mai mare); (3) un complex de umplere diastolică mijlocie cuprinzând un S3 și un suflu scurt, scăzut, care indică fluxul mitral diastolic accelerat și sporit; (4) divizarea largă, dar fiziologică, a S2 cauzată de închiderea precoce a valvei aortice; și (5) o ridicare puternică P2 sau RV. Constatările la pacienții cu MVP pot varia, în funcție de condițiile de încărcare a VS. Combinația dintre un clic fără eiecție și un suflu sistolic mediu până la târziu prezice cel mai bine MVP, așa cum este confirmat de criteriile TTE (LR, 2,43).

Stenoza aortică

O ascensiune carotidiană cu creștere lentă (pulsus tardus), amplitudinea redusă a pulsului carotidian (pulsus parvus), intensitatea redusă a A2 și vârful mediu până la tardiv al suflului sistolic ajută la măsurarea severității stenozei aortice. Intensitatea suflului depinde de debitul cardiac și de mărimea corpului (transferul maxim de impuls) și nu reflectă în mod fiabil severitatea stenozei. Într-un studiu de urmărire de 35 de ani din 2014, a bărbaților norvegieni de vârstă mijlocie aparent sănătoși, prezența chiar și a unui suflu sistolic de grad scăzut a fost asociată cu un risc de aproape cinci ori mai mare, ajustat în funcție de vârstă, pentru înlocuirea valvei aortice.⁴⁴ Niciun singur rezultat al examenului fizic nu are atât sensibilitate ridicată, cât și specificitate ridicată pentru diagnosticul de stenoza aortică severă și poate doar o reducere a amplitudinii carotidei severe, independent de stenozele aortice și o reducere a amplitudinii carotidei. rezultatul. Experiența clinică a stabilit dificultatea evaluării caracteristicilor apariției carotidiene la pacienții mai în vârstă, la pacienții cu hipertensiune arterială și în stările cu debit scăzut. De asemenea, este o provocare să distingem suflul stenozei aortice semnificative din punct de vedere hemodinamic de cel cauzat de grade mai mici de stenoză. Chiar și în cazul sclerozei aortice, suflul poate fi de gradul 2 sau 3 de intensitate, deși atinge vârfuri în mijlocul sistolei. Creșterea carotidiană ar trebui să fie normală, A2 ar trebui păstrat, iar electrocardiograma (ECG) ar trebui să nu aibă dovezi de hipertrofie VS. Cu toate acestea, TTE este adesea necesar pentru a clarifica această distincție, în special la pacienții mai în vârstă cu hipertensiune arterială. Analiza semnalului sunetelor cardiovasculare capturate digital folosind afișarea spectrală poate distinge suflul sclerozei aortice de un suflu rezultat dintr-o stenoză aortică semnificativă hemodinamic.⁹ Diagnosticul diferențial al unui suflu sistolic legat de obstrucția fluxului VS include stenoza aortică valvulară, HOCM, stenoza aortică discretă și stenoza subaortică membranoasă (DMSS). (SVAS). Prezența unui sunet de eiecție

indică o cauză valvulară. HOCM poate fi distins pe baza răspunsului murmurului la manevra Valsalva și în picioare sau ghemuit. Pacienții cu DMSS vor avea în mod obișnuit un suflu diastolic care indică RA, dar nu un sunet de eiecție, în timp ce la pacienții cu SVAS, tensiunea arterială la brațul drept este cu mai mult de 10 mm Hg mai mare decât tensiunea arterială la brațul stâng.

Regurgitare aortică

Pacienții cu RA acută severă prezintă edem pulmonar și simptome și semne de debit cardiac înainte scăzut. Tahicardia este prezentă invariabil; tensiunea arterială sistolică nu este crescută, iar presiunea pulsului nu este mărită semnificativ. S1 este moale din cauza închiderii premature a valvei mitrale. Intensitatea și durata suflului diastolic sunt atenuate de creșterea rapidă a presiunii diastolice VS și scăderea gradientului de presiune diastolică aortă-LV. La pacienții cu disecție acută de aortă de tip A, prezența unui suflu diastolic (prezent în aproape 30% din cazuri) modifică puțin probabilitatea de disecție pretest. RA acută severă este slab tolerată și impune o intervenție chirurgicală de urgență. Simptomele tipice asociate cu RA cronică severă includ dispnee, oboseală, disconfort toracic și palpitații. Un suflu decrescendo diastolic sugerează RA cronică. La bază se aude invariabil un suflu midsistolic care indică fluxul VS crescut. Stenoza aortică poate coexista. Absența unui suflu diastolic reduce semnificativ probabilitatea de AR moderată sau mai mare (LR, 0,1), în timp ce prezența unui suflu diastolic tipic crește probabilitatea de AR moderată sau mai mare (LR, 4,0 până la 8,3). În plus, la pacienții cu RA cronică, intensitatea suflului se corelează cu severitatea leziunii. Un suflu diastolic de gradul 3 are un LR de 4,5 (95% CI, 1,6 până la 14,0) pentru a distinge RA severă de RA ușoară sau moderată.⁴⁵ Datele privind semnificația unui suflu Austin Flint sunt contradictorii. Puține dovezi susțin afirmațiile istorice cu privire la importanța aproape tuturor semnelor periferice eponime ale RA cronică, care numără cel puțin 12. Semnul Hill (gradientul tensiunii arteriale sistolice brahial-poplitee mai mare de 20 mm Hg) poate fi singura excepție (sensibilitate de 89% pentru RA moderată până la severă), deși baza de dovezi de sprijin este, de asemenea, slabă.

Boala valvei tricuspide

Leziunile valvulare din partea stângă ascund adesea simptomele și semnele stenozei tricuspide. O JVP crescută împreună cu o coborâre întârziată, ascita abdominală și edem sugerează stenoză tricuspidiană severă. Constatările auscultatorii sunt greu de apreciat, dar le imită pe cele din stenoza mitrală și se pot agrava în timpul inspirației. Simptomele TR seamănă cu cele ale stenozei tricuspidiene. TR sever provoacă JVP crescută cu unde CV proeminente, o ridicare parasternală, ficat pulsatil, ascită și edem. Intensitatea suflului holosistolic al TR crește odată cu inspirația (semnul Carvallo). Intensitatea murmurului nu reflectă cu acuratețe severitatea leziunii valvulare. Cauzele primare și secundare ale TR ar trebui să fie distinse.

Boala valvulară pulmonară

Stenoza pulmonară poate provoca oboseală la efort, dispnee, amețeală și disconfort toracic („angina ventriculară dreaptă”). Sincopa denotă obstrucție severă. Suflul midsistolic al stenozei pulmonare se aude cel mai bine la al doilea interspațiu stâng. În cazul stenozei pulmonare severe, intervalul dintre S1 și sunetul de ejecție pulmonară se îngustează, iar suflul atinge vârfuri în sistolă tardivă și se poate extinde dincolo de A2. P2 devine inaudibil. Semnele de suprasolicitare semnificativă a presiunii VD includ o val venoasă jugulară proeminentă și o ridicare parasternală. PR apare cel mai frecvent ca o manifestare secundară a hipertensiunii arteriale pulmonare semnificative și a dilatației inelare, dar poate reflecta și o tulburare valvulară primară (de exemplu, valva bicuspidă congenitală) sau poate dezvolta ca o complicație a intervenției chirurgicale a tractului de evacuare a VD. Simptomele variază în funcție de severitatea hipertensiunii PA și de nivelul de compensare a VD. Suflul diastolic al PR secundar (Graham Steell) poate fi distins de cel cauzat de AR pe baza creșterii sale în intensitate cu inspirație, apariției sale mai târziu (după A2 și cu P2) și a înălțimii sale ușor mai scăzute. Când se aude un suflu tipic, probabilitatea de PR crește (LR, 17), dar absența unui suflu nu exclude PR (LR, 0,9). Cu hipertensiune arterială pulmonară severă și PR, P2 este de obicei palpabilă și există semne de presiune RV și supraîncărcare de volum la examinare.

Valvele cardiace protetice

Diagnosticul diferențial al limitării funcționale după intervenția chirurgicală de înlocuire a valvei include disfuncția valvei protetice, aritmia și afectarea funcției ventriculare. Disfuncția valvei protetice poate apărea ca urmare a trombozei, pannusului, infecției sau deteriorării structurale. Simptomele și semnele le imită pe cele ale bolii valvulare native și pot apărea acut sau se pot dezvolta treptat. Primul indiciu că disfuncția valvei protetice poate fi prezentă adesea este o modificare a calității zgomotelor inimii sau apariția unui nou suflu. Zgomotele cardiace cu o valvă bioprotetică seamănă cu cele generate de valvele native. O bioproteză în poziție mitrală este, de obicei, asociată cu un suflu midsistolic (din turbulența creată de fluxul sistolic prin traversele valvei care se proiectează în tractul de ieșire VS) și un suflu moale, mijlociu-diastolic, care apare la umplerea normală a VS. Suflu diastolic se aude de obicei numai în decubit lateral stâng la vârf. Un suflu apical ascuțit sau holosistolic semnifică regurgitare paravalvulară sau bioprotetică care necesită verificare ecocardiografică și evaluare atentă de urmărire. În funcție de mărimea volumului regurgitant, o diastolică

murmurul poate fi audibil. Deteriorarea clinică poate apărea rapid după manifestarea inițială a eșecului bioprotetic.

O bioproteză în poziție aortică este invariabil asociată cu un suflu midsistolic la baza gradului 3 sau mai puțin de intensitate. Un suflu diastolic de RA este anormal în orice circumstanță și merită investigații suplimentare. O scădere a intensității sunetelor de deschidere sau de închidere ale unei proteze mecanice, în funcție de tipul acesteia, este o constatare îngrijorătoare. Un suflu sistolic apical ascuțit la pacienții cu proteză mitrală mecanică sau un suflu diastolic decrescendo la pacienții cu o proteză aortică mecanică

indică regurgitare paravalvulară sau disfuncție protetică. Pacienții cu tromboză de valvă protetică pot prezenta semne de șoc, zgomote inimii înfundate și suflu ușor.

Boala pericardică

Pericardită

Durerea tipică a pericarditei acute începe brusc, este ascuțită și variază în funcție de poziție. Poate radia spre creasta trapezului. Febra asociată sau antecedentele unei boli virale recente pot oferi indicii suplimentare. O frecare pericardică este specifică aproape 100% pentru diagnostic, deși sensibilitatea sa nu este la fel de mare, deoarece frecarea poate crește și scădea în cursul unei boli acute sau poate fi dificil de provocat. Acest sunet piele sau zgârietură, de obicei, cu două sau trei componente, poate fi, de asemenea, monofazic. De obicei, este necesară auscultarea inimii cu pacientul în mai multe poziții. ECG poate oferi indicii suplimentare legate de supradenivelarea segmentului ST și deprimarea segmentului PR. Un ECG transtoracic este obținut de rutină pentru a evalua volumul și aspectul oricărui revărsat și pentru a căuta semne precoce de compromis hemodinamic. (Vezi capitolul 71 pentru o discuție mai completă despre boala pericardică.)

Tamponada pericardică

Tamponarea pericardică apare atunci când presiunea intrapericardică este egală sau depășește presiunea atrială dreaptă. Cursul în timp al dezvoltării sale depinde de volumul efuziunii, de viteza cu care se acumulează și de complianța pericardică. Cel mai frecvent simptom asociat este dispneea (sensibilitate, 87% până la 88%).⁴⁶ Hipotensiunea arterială (sensibilitate, 26%) și zgomotele cardiace înfundate (sensibilitate, 28%) sunt indicatori relativ insensibili ai tamponadei. Un puls paradoxus mai mare de 12 mm Hg la un pacient cu un revărsat pericardic mare prezice tamponada cu o sensibilitate de 98%, o specificitate de 83% și un LR pozitiv de 5,9 (IC 95%, 2,4 până la 14). Ecocardiografia este indicată la toți pacienții cu suspiciune de tamponare pericardică.

Pericardită constrictivă

Pericardita constrictivă este o entitate clinică neobișnuită care apare în urma iradierii toracice anterioare, intervenții chirurgicale cardiace sau mediastinale, tuberculoză cronică sau malignitate. Dispneea, oboseala, creșterea în greutate, balonarea abdominală și umflarea picioarelor domină prezentarea clinică. Cel mai adesea, diagnosticul este suspectat mai întâi după inspecția JVP și a formelor de undă, cu elevarea și inscripția conturului clasic M sau W cauzate de coborâri proeminente x și y și un semn Kussmaul. De multe ori pot fi găsite dovezi de efuziuni pleurale și ascită. În rare ocazii, se aude un PK. Distincția de cardiomiopatia restrictivă nu este adesea posibilă doar pe baza anamnezei și a examinării fizice.

DIRECȚII VITORIALE

Istoricul și examenul fizic joacă un rol neprețuit în evaluarea inițială a pacientului cu boală cardiovasculară cunoscută sau suspectată. Preocupările cu privire la creșterea costurilor asistenței medicale pot întări valoarea acestor tradiții onorate de timp pentru a ghida utilizarea adecvată a modalităților imagistice și de diagnostic invaziv. Aceste considerații ar trebui să stimuleze eforturi suplimentare pentru a le stabili precizia și caracteristicile de performanță. Recunoașterea necesității de a restabili evaluarea pacientului mentorat ca o componentă dedicată a programelor de formare, împreună cu mecanisme care să permită practica, repetiția și feedback-ul, este esențială. Metodele de predare îmbunătățite care utilizează mijloace de antrenament bazate pe simulare sunt eficiente.⁴⁷ Încorporarea de rutină a tehnicilor ecocardiografice portabile și/sau afișarea spectrală a sunetelor cardiace poate îmbunătăți performanța elevului. Rămâne de văzut dacă aparatul cu ultrasunete portabil va înlocui stetoscopul. Îmbunătățirile continue ale caracteristicilor de performanță tehnice și costurile în scădere ale acestor dispozitive sunt caracteristici atractive, la fel ca și posibilitatea de a iniția tratamentul la punctul de îngrijire fără a fi nevoie de teste suplimentare în multe cazuri.^{48,49}

Mulțumiri

Autorii doresc să recunoască contribuțiile anterioare ale dr. Eugene Braunwald, Joseph Perloff, Robert O'Rourke și James A. Shaver, care au pus bazele acestui capitol.

Referințe

Examenul fizic general

Laukkanen A, Ikaheimo M, Luukinen H: Practici de examinare clinică a pacienților cu insuficiență cardiacă în asistența medicală primară. *Cent Eur J Public Health* 14:86, 2006.

Vukanovic-Criley JM, Criley S, Warde CM și colab.: Competența în abilitățile de examinare cardiacă la studenții, stagiarii, medicii și facultatii: un studiu multicentric. *Arch Intern Med* 166:610, 2006.

Hoyte H, Jensen T, Gjesdal K: Antrenamentul pentru auscultarea cardiacă a studenților la medicină: o comparație a stetoscoapelor acustice și bazate pe senzori electronici. *BMC Med Educ* 5:14, 2005.

Barrett MJ, Lacey CS, Sekara AE, et al: Mastering cardiac murmurs: The power of repetition. *Cufă* 126:470, 2004.

March SK, Bedynek JL Jr, Chizner MA: Predarea ausculției cardiace: Eficacitatea unei conferințe de predare centrate pe pacient privind îmbunătățirea abilităților de auscultare cardiacă. *Mayo Clin Proc* 80:1443, 2005.

Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, et al: Performance of the thrombolysis in myocardial infarct risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: Un index simplu care prezice mortalitatea în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. *J Am Coll Cardiol* 44:783, 2004.

Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD și colab.: Aplicarea trombolizei în indicele de risc de infarct miocardic în infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: evaluarea pacienților în Registrul național al infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 47:1553, 2006.

Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al: Valoarea diagnostică a examenului fizic și a testării suplimentare la pacienții de îngrijire primară cu suspectare de insuficiență cardiacă. Circulație 124:2865, 2011.

Tavel ME: Auscultația cardiacă: un trecut glorios – și are un viitor! Circulație 113:1255, 2006.

Swap CJ, Nagurney JT: Valoarea și limitările istoricului durerii toracice în evaluarea pacienților cu suspectare de sindroame coronariene acute. JAMA 294:2623, 2005.

Campeau J: Gradarea anginei pectorale. Circulation 54:522, 1975.

Thavendiranathan P, Bagai A, Khoo C și colab.: Acest pacient cu palpitații are o aritmie cardiacă? JAMA 302:2135, 2009.

Comitetul de criterii al Asociației Inimii din New York: Nomenclatură și criterii pentru diagnostic. a 9-a ed. Boston, Little Brown, 1994.

de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS: Circumferința taliei și raportul dintre talie și sold ca predictor ai evenimentelor cardiovasculare: Analiza de metaregresie a studiilor prospective. Eur Heart J 28:850, 2007.

Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, et al: ACCF/AHA 2009 Măsuri de performanță pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la adulți: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Performance Measures (Comitetul de redactare pentru a dezvolta măsuri de performanță pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare): Academiei de medici americani dezvoltate în colaborare cu medicii americani; Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; și Asociația Asistentelor Preventive Cardiovasculare: aprobat de Colegiul American de Medicină Preventivă, Colegiul American de Medicină Sportivă și Societatea pentru Cercetarea Sănătății Femeilor. Circulație 120:1296, 2009.

Brack T, Thuer I, Clarenbach CF, et al: Respirația Cheyne-Stokes diurnă la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă congestivă severă este asociată cu o mortalitate crescută. Cufă 132:1463, 2007.

von Beckerath O, Gaa J, von Mohrenfels CW, von Beckerath N: Claudicație intermitentă la un bărbat de 28 de ani cu pseudoxantom elastic. Circulație 118:102, 2008.

Examenul Cardiovascular

Seth R, Magner P, Matziner F, van Walraven C: Cât de departe este unghiul sternal de atriu mijlociu drept? J Gen Intern Med 17:852, 2002.

Wiese J: Semnul de reflux abdominojugular. Am J Med 109:59, 2000.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ și colab.: Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale de experiment: Partea 1: Măsurarea tensiunii arteriale la oameni: o declarație pentru profesioniștii de la Subcomitetul de educație profesională și publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale ridicate. Hipertensiune arterială 45:142, 2005.

Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L și colab.: Diagnosticarea greșită a hipertensiunii arteriale: rolul anxietății pacientului. Arch Int Med 168:2459, 2008.

Lee JC, Atwood JE, Lee HJ, et al: Asocierea pulsus paradoxus cu obezitatea la voluntari normali. J Am Coll Cardiol 47:1907, 2006.

Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV și colab: Valoarea evaluării clinicianului a hemodinamicii în insuficiența cardiacă avansată: studiul ESCAPE. Circ Heart Fail 1:170, 2008.

Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al: Examenul clinic prezice boala arterială periferică a extremităților inferioare? JAMA 295:536, 2006.

Parameswaran GI, Brand K, Dolan J: Pulsoximetria ca instrument potențial de screening pentru boala arterială a extremităților inferioare la pacienții asimptomatici cu diabet zaharat. Arch Intern Med 165:442, 2005.

Michaels AD, Viswanathan MN, Jordan MV, Chatterjee K: Perspective cardiografice acustice computerizate asupra lovirii pericardice în pericardita constrictivă. Clin Cardiol 30:450, 2007.

Sharif D, Radzievsky A, Rosenschein U: Constricție pericardică recurentă: vibrații ale lovirii, scutului calcific și fiziologia constrictivă evocată. Circulație 118:1685, 2008.

Bonow RO, Bennett S, Casey DE Jr, et al: Ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (comitetul de redactare pentru revizuirea liniilor directoare din 1998 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară) dezvoltat în colaborare cu Societatea Cardiovasculară susținută de Societatea Cardiovasculară susținută de cea mai recentă societate. Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 48:e1, 2006.

Abordare integrată, bazată pe dovezi, a tulburărilor cardiace specifice

Wang CS, Fitzgerald JM, Schulzer M, et al: Acest pacient dispneic din departamentul de urgență are insuficiență cardiacă congestivă? JAMA 294:1944, 2005.

Givertz MM, Fang JC: Insuficiență cardiacă diastolică. În Baughman KL, Baumgartner WA (eds): Tratamentul bolilor cardiace avansate. New York, Taylor și Francis, 2006, pp. 227-246.

Wong CL, Holroyd-Leduc J, Straus SE: Are acest pacient un revarsat pleural? JAMA 301:309, 2009.

Chaudhry A, Singer AJ, Chohan J, și colab.: Fiabilitatea inter-rater a profilării hemodinamice a pacienților cu insuficiență cardiacă în ED. Am J Emerg Med 26:196, 2008.

Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, et al: Relația dintre presiunile de umplere din dreapta și din stânga la 1000 de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant 18:1126, 1999.

De la AM, Lam CS, Pitta SR și colab.: Evaluarea la pat a hemodinamicii cardiace: impactul testării non-invazive și al experienței examinatorului. Am J Med 124:1051, 2011.

Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL: Importanța prognostică a presiunii venoase jugulare crescute și a unui al treilea zgomot cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med 345:574, 2001.

Drazner MH, Rame JE, Dries DL: Al treilea zgomot cardiac și presiune venoasă jugulară crescută ca markeri ai dezvoltării ulterioare a insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică. Am J Med 114:431, 2003.

Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH și colab.: Asociere între zgomotele fonocardiografice ale inimii a treia și a patra și măsurile obiective ale funcției ventriculare stângi. JAMA 293:2238, 2005.

Marcus GM, Vessey J, Jordan MV și colab.: Relația dintre auscultarea precisă a unui sunet al treilea inimă util din punct de vedere clinic și nivelul de experiență. Arch Intern Med 166:617, 2006.

Felker GM, Cuculich PS, Gheorghiade M: Manevra Valsalva: un „biomarker” la pat pentru insuficiență cardiacă. Am J Med 119:117, 2006.

Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, et al: Fiabilitatea și valoarea prognostică a semnelor și simptomelor tradiționale la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă congestivă. Can J Cardiol 20:697, 2004.

Kobal SL, Trento L, Baharami S și colab.: Comparatie între eficacitatea ultrasunetelor purtate de mână cu examinarea fizică cardiovasculară la pat. Am J Cardiol 96:1002, 2005.

Vourvouri EC, Poldermans D, Deckers JW și colab.: Evaluarea unui dispozitiv cu ultrasunete cardiac purtat de mână într-o clinică de cardiologie ambulatorie. Heart 91:171, 2005.

Prinz C, Voigt JU: Precizia diagnostică a unui scaner cu ultrasunete portabil la pacienții de rutină trimiși pentru ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 24:111, 2011.

Bodegard J, Skretteberg PT, Gjesdal K și colab.: Suflu sistolic de grad scăzut la indivizi sănătoși: inocent sau semnificativ clinic. Un studiu de urmărire de 35 de ani asupra bărbaților norvegieni din 2014. J Intern Med 271:581, 2012.

Choudhry NK, Etchells EE: Examenul clinic rațional. Acest pacient are regurgitare aortică? JAMA 281:2231, 1999.

Roy CL, Minor MA, Brookhart MA, Choudry NK: Acest pacient cu revărsat pericardic are tamponada cardiacă? JAMA 297:1810, 2007.

Direcții viitoare

McKinney J, Cook DA, Wood D, Hatala R: Antrenament bazat pe simulare pentru abilitățile de auscultare cardiacă: revizuire sistematică și meta-analiză. J Gen Intern Med 28:283, 2012.

Cardim N, Fernandez Golfín C, Ferreira D, et al: Utilitatea unui nou sistem ecocardiografic miniaturizat în consultațiile de cardiologie ambulatoriu ca extensie a examenului fizic. J Am Soc Echocardiogr 24:117, 2011.

Zoghbi WA: Ecocardiografia la punctul de îngrijire: un viitor ultra sunet. J Am Soc Echocardiogr 24:132, 2011.

Electrocardiografie

David M. Mirvis și Ary L. Goldberger

PRINCIPII FUNDAMENTALE, 114

Geneza câmpurilor electrice cardiace, 114

Înregistrarea electrozilor și cablurilor, 116

Prelucrare și afișare electrocardiografică

Sisteme, 119

NORMALUL

ELECTROCARDIOGRAMA, 120

Activarea atrială și unda P, 121

Conducerea nodului atrioventricular și PR

Segment, 121

Activarea ventriculară și QRS

Complex, 122

Recuperarea ventriculară și unda ST-T, 123

Alte măsuri ale ventriculare

Recuperare, 124

Variante normale, 125

ANORMALA

ELECTROCARDIOGRAMA, 125

Anomalii atriale, 125

Hipertrofie ventriculară, 127

Întârzieri de conducere intraventriculară, 131

Ischemia și infarctul miocardic, 136

Efectele medicamentelor, 146

Anomalii electrolitice și metabolice, 146

Modificări nespecifice ale QRS și ST-T, 148

Modele Alternans, 148

PROBLEME CLINICE ÎN INTERPRETAREA ELECTROCARDIOGRAFICĂ, 149

Indicații pentru o electrocardiogramă, 149

Erori tehnice și

Artefacte, 149

Competența de citire, 150

PERSPECTIVE DE VIITOR, 150

REFERINȚE, 150

GHID, 152

Tehnologia și utilitatea clinică a electrocardiografei (ECG) au avansat continuu în ultimele două secole. Demonstrațiile timpurii ale activității electrice a inimii în ultima jumătate a secolului al XIX-lea au fost urmate îndeaproape de înregistrările directe ale potențialelor cardiace de către Waller în 1887. Invenția galvanometrului cu corzi de către Einthoven în 1901 a furnizat o metodă directă de înregistrare a activității electrice a inimii la oameni. Până în 1910, ECG-ul a apărut din laboratorul de cercetare în clinică și în curând a devenit cel mai frecvent utilizat test de diagnostic cardiac.

Progresele recente au extins importanța ECG. Este un test vital pentru determinarea prezenței și severității ischemiei miocardice acute, localizarea locurilor de origine și a căilor de tahiaritmii, evaluarea opțiunilor terapeutice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și identificarea și evaluarea pacienților cu boli genetice care sunt predispuși la aritmii. Deși au evoluat și alte tehnici pentru a evalua structura cardiacă, ECG rămâne metoda de bază pentru evaluarea activității electrice a inimii. Realizările în fiziologie și tehnologie au extins informațiile despre activitatea electrică a inimii care pot fi derivate din ECG și vor extinde aceste aplicații clinice.

Acest capitol trece în revistă bazele fiziologice pentru modelele ECG în sănătate și în boală, subliniază criteriile pentru cele mai frecvente diagnostice ECG la adulți, descrie aspecte critice ale aplicării sale clinice și sugerează oportunități viitoare pentru practicarea electrocardiografiei.

PRINCIPII FUNDAMENTALE

ECG este rezultatul final al unei serii complexe de procese fiziologice și tehnologice. În primul rând, curenții ionici transmembranari sunt generați de fluxurile de ioni prin membranele celulare și între celulele adiacente. Acești curenți sunt sincronizați de secvențele de activare și recuperare cardiacă pentru a genera un câmp electric cardiac în și în jurul inimii, care variază în timp în timpul ciclului cardiac. Acest câmp electric trece prin numeroase alte structuri, inclusiv plămânii, sângele și mușchii scheletici, care perturbă câmpul electric cardiac.

Curenții care ajung la piele sunt apoi detectați de electrozi plasați în locații specifice pe extremități și trunchi care sunt configurați pentru a produce derivații, reprezentând diferența de potențial sesizată de perechi de electrozi sau combinații de electrozi. Ieșirile acestor derivații sunt amplificate, filtrate și afișate, folosind o varietate de dispozitive, pentru a produce o înregistrare ECG. În sistemele computerizate, aceste semnale sunt digitizate, stocate și procesate de software-ul de recunoaștere a modelelor. Criteriile de diagnosticare sunt apoi aplicate, fie manual, fie cu ajutorul unui computer, pentru a produce o interpretare preliminară.

Geneza câmpurilor electrice cardiace

Curenți ionici și generare de câmp electric cardiac în timpul activării. Curenții ionici transmembranari (vezi capitolul 33) sunt responsabili în ultimă instanță pentru potențialele care sunt înregistrate ca ECG. Procesul de generare a câmpului electric cardiac în timpul activării este ilustrat în Figura 12-1. O singură fibră cardiacă, de 20 mm lungime, este activată de un stimul aplicat pe marginea sa cea mai din stânga (Fig. 12-1A). Potențialele transmembranare (V_m) sunt înregistrate ca diferență între potențialele intracelulare și extracelulare (O și, respectiv, O_e).

Figura 12-1B prezintă V_m de-a lungul lungimii fibrei în momentul (t_0) în care activarea a atins punctul desemnat ca X_0 . Pe măsură ce fiecare situs este activat, acesta suferă depolarizare, iar polaritatea potențialului transmembranar se transformă din negativ în pozitiv, așa cum este reprezentat în potențialul de acțiune cardiac tipic. Astfel, locurile din stânga punctului X_0 care au suferit deja excitație au potențiale transmembranare pozitive (adică interiorul celulei este pozitiv în raport cu exteriorul celulei), în timp ce cele din dreapta lui X_0 care rămân în stare de repaus au potențiale transmembranare negative. În apropierea locului aflat în curs de activare (locul X_0), potențialele inversează polaritatea pe o distanță scurtă.

Figura 12-1C afișează direcția și magnitudinea curenților transmembranari (I_m) de-a lungul fibrei în momentul (t_0) în care excitația a atins locul X_0 . Curenții electrofiziologici cardiaci sunt considerați a fi mișcarea sarcinii pozitive. Fluxul de curent este direcționat spre interior în regiunile de fibre care tocmai au suferit activare (adică, la stânga punctului X_0) și direcționat spre exterior în zonele vecine încă în repaus (adică, la dreapta lui X_0). Locurile de flux de curent în exterior sunt surse de curent, iar cele cu flux de curent în interior sunt absorbante de curent. După cum este prezentat în figură, fluxul de curent este cel mai intens în fiecare direcție în apropierea locului de activare, X_0 .

Deoarece granița dintre curenții direcționați spre interior și spre exterior este relativ ascuțită, acești curenți pot fi vizualizați ca și cum ar fi limitați la locurile de flux maxim de curent, așa cum este prezentat în Figura 12-1D, și separați de o distanță mică, d , care de obicei este de 1,0 mm sau mai puțin. Pe măsură ce activarea se desfășoară de-a lungul fibrei, perechea sursă-puitură se deplasează spre dreapta, adică în direcția activării, cu viteza de propagare în fibră.

Fronturile undelor cardiace. Acest exemplu de la o fibră cardiacă poate fi generalizat la cazul mai realist în care mai multe fibre adiacente sunt activate în sincron pentru a produce un front de undă de activare. Câmpurile electrice generate de un front de undă pot fi reprezentate printr-un singur vector (sau dipol) cu o putere și o orientare egale cu suma vectorială a tuturor câmpurilor generate de fiecare dintre fibrele active simultan.

Un astfel de front de undă de activare generează un câmp electric care este caracterizat de potențiale pozitive înaintea frontului și potențiale negative în spatele acestuia. Această relație între direcția de mișcare a unui front de undă de activare și polaritatea potențialelor este critică în electrocardiografie: un electrod detectează potențiale pozitive atunci când un

front de activare se deplasează spre el și potențiale negative atunci când frontul de activare se îndepărtează de el.

Potențialul înregistrat de un electrod în orice loc din acest câmp este direct proporțional cu rata medie de modificare a potențialului intracelular, așa cum este determinată de formele potențialului de acțiune și dimensiunea

I_m

Sursă

FIGURA 12-1 Exemplu de potențiale și curenți generați de activarea unei singure fibre cardiace (de exemplu, ventriculare). A, potențialele intracelulare (@i) și extracelulare (@e) sunt înregistrate cu un voltmetru (V_m) dintr-o fibră de 20 mm lungime. Fibra este stimulată la locul $X = 0$ mm, iar propagarea are loc de la stânga la dreapta. B, Graficul potențialului transmembranar (V_m) în momentul în care activarea atinge punctul X_0 în funcție de lungimea fibrei. Potențialele pozitive sunt înregistrate din țesutul activat din stânga situsului X_0 , iar cele negative sunt înregistrate din zonele care nu sunt încă excitate din dreapta situsului X_0 . C, Curentul de membrană (I_m) curge de-a lungul lungimii fibrei la momentul t_0 . Curentul exterior este curentul depolarizant care se propagă înaintea locului de activare X_0 , în timp ce unul din interior curge în spatele site-ului X_0 . D, Reprezentarea locurilor de vârf de flux de curent spre interior și exterior ca două surse punctuale, o chiuvetă (la locul de vârf de flux de curent spre interior) și o sursă (la locul de vârf de flux de curent spre exterior) separate de distanța d . Vectorul sau dipolul produs de perechea sursă-puitură este reprezentat de săgeată. (Modificat din Barr RC: Genesis of the electrocardiogram. În MacFarlane PW, Veitch Lawrie TD [eds]: Comprehensive Electrocardiography. New York, Pergamon Press, 1989.)

frontul de val; invers proporțional cu pătratul distanței de la frontul de activare la locul de înregistrare; și direct proporțional cu cosinusul unghiului dintre axa direcției de activare și o linie trasată de la acea axă la locul de înregistrare.

Generarea câmpului electric cardiac în timpul recuperării ventriculare. Câmpul electric cardiac în timpul recuperării (fazele 1 până la 3 ale potențialului de acțiune – vezi capitolul 33) este generat de forțe analoge celor descrise în timpul activării. Cu toate acestea, recuperarea diferă în mai multe moduri importante de activare, inclusiv orientarea, puterea și viteza de propagare a frontului de undă.

În primul rând, diferențele de potențial intercelular și, prin urmare, direcțiile fluxului de curent în timpul recuperării sunt opuse celor descrise pentru activare. Pe măsură ce o celulă trece prin recuperare, potențialul ei intracelular devine progresiv mai negativ. Pentru două celule adiacente, potențialul intracelular al celulei a cărei recuperare a progresat mai departe este mai negativ decât cel al celulei adiacente, mai puțin recuperate. Curenții intracelulari curg apoi de la celula mai puțin recuperată către celula mai recuperată - adică

fronturile de undă de recuperare vor avea o orientare opusă celei de fronturi de undă de activare.

Puterea frontului de recuperare diferă, de asemenea, de cea a frontului de activare. După cum sa menționat mai devreme, puterea unui front de undă este proporțională cu rata de modificare a potențialului transmembranar. Ratele de modificare a potențialului în timpul fazelor de recuperare ale potențialului de acțiune sunt considerabil mai lente decât în timpul activării, astfel încât puterea fronturilor de recuperare în orice moment în timpul recuperării este mai mică decât în timpul activării.

O a treia diferență între activare și recuperare este rata de mișcare a fronturilor de undă de activare și recuperare. Activarea este rapidă (durată de 1 milisecundă) și are loc doar pe o distanță mică de-a lungul fibrei. Recuperarea, prin contrast, durează 100 de milisecunde sau mai mult și are loc simultan pe porțiuni extinse ale inimii.

Aceste caracteristici au ca rezultat diferențe electrocardiografice caracteristice între modelele de activare și de recuperare. Toți ceilalți factori fiind egali (o presupunere care adesea nu este adevărată, așa cum este descris mai târziu), formele de undă ECG generate în timpul recuperării unei fibre liniare cu proprietăți uniforme de recuperare ar fi de polaritate opusă, amplitudine mai mică și durată mai lungă în comparație cu cele generate de activare. După cum este descris mai departe, aceste caracteristici sunt demonstrate în mod explicit în ECG clinic.

Rolul factorilor de transmisie. Aceste câmpuri de activare și recuperare există într-un mediu fizic tridimensional complex, denumit conductor de volum, care modifică câmpul electric cardiac. Conținutul conductorului de volum se numește factori de transmisie pentru a sublinia efectele lor asupra transmiterii câmpului electric cardiac în întregul corp.

Aceștia pot fi grupați în patru mari categorii - factori celulari, factori cardiaci, factori extracardiaci și factori fizici. Factorii celulari determină intensitatea fluxurilor de curent care rezultă din gradientii de potențial transmembranar local. Concentrațiile mai scăzute ale ionului de sodiu, de exemplu, reduc intensitatea fluxului de curent și reduc potențialele extracelulare.

Factorii cardiaci afectează relația dintre o celulă cardiacă și alta. Cei doi factori majori sunt (1) propagarea mai rapidă a activării pe lungimea unei fibre decât pe lățimea acesteia, rezultând un flux de curent mai mare în acea direcție și (2) prezența țesutului conjunctiv între fibrele cardiace care perturbă cuplarea electrică eficientă a fibrelor adiacente. Electrozii de înregistrare orientați de-a lungul axei lungi a unei fibre cardiace înregistrează potențiale mai mari decât pentru electrozii orientați perpendicular pe axa lungă. Formele de undă înregistrate din fibrele cu țesut conjunctiv puțin sau deloc intervenit sunt înguste ca lățime și netede ca contur, în timp ce cele înregistrate din țesuturile cu fibroză anormală sunt prelungite, cu creștături proeminente.

Factorii extracardiaci cuprind toate țesuturile și structurile care se află între regiunea de activare și suprafața corpului, inclusiv pereții ventriculari, sângele intracardiac, plămânii,

mușchiul scheletic, grăsimea subcutanată și pielea. Aceste țesuturi modifică câmpul cardiac din cauza diferențelor de rezistivitate electrică a țesuturilor adiacente pentru a produce neomogenități electrice în interiorul trunchiului. De exemplu, sângele intracardiac are rezistivitate mult mai mică (162 Q cm) decât plămânii (2150 Q cm). Diferențele de neomogenități ale trunchiului pot avea efecte semnificative asupra potențialelor ECG, mai ales când diferențele sunt exagerate ca la persoanele obeze.

Alți factori de transmisie reflectă legile de bază ale fizicii (adică, factorii fizici). Mărimile potențiale se modifică proporțional cu pătratul distanței dintre inimă și electrodul de înregistrare. Un factor înrudit este excentricitatea inimii în piept. Ventriculul drept și aspectul anteroseptal al ventriculului stâng sunt mai aproape de peretele toracic anterior decât alte părți ale ventriculului stâng și atriilor. Prin urmare, potențialele ECG vor fi mai mari pe partea anterioară decât pe cea posterioară, iar formele de undă proiectate de la ventriculul anterior stâng spre peretele toracic vor fi mai mari decât cele generate de regiunile posterioare.

Un factor fizic suplimentar care afectează înregistrarea semnalelor cardiace este anularea. Când două sau mai multe fronturi de undă care sunt active simultan în timpul activării (sau repolarizării) au orientări diferite, componentele vectoriale ale fronturilor de undă sunt orientate în direcții opuse. Aceste forțe se anulează reciproc atunci când sunt privite din pozițiile electrozilor de la distanță. Amploarea acestui efect este substanțială. Atât în timpul undelor QRS cât și ST-T, până la 90% din activitatea cardiacă este ascunsă prin anulare.

Ca urmare a tuturor acestor factori, potențialele de suprafață corporală au o amplitudine de numai 1% din amplitudinea potențialelor transmembranare, sunt netezite în detaliu, astfel încât potențialele de suprafață au doar o relație spațială generală cu evenimentele cardiace subiacente, de preferință.

reflectă activitatea electrică în unele regiuni cardiace față de altele și manifestă doar cantități limitate de activitate electrică cardiacă totală.

Înregistrarea electrozilor și cablurilor

Potențialele generate de generatorul electric cardiac și modificate de factorii de transmisie sunt detectate de electrozii plasați pe trunchi care sunt configurați pentru a forma diferite tipuri de derivații.¹

Caracteristicile electrodului. Potențialele ECG sunt afectate de proprietățile straturilor dermice și epidermice ale pielii, de electrodul însuși și de contactul mecanic dintre electrod și piele. Efectul net este echivalent cu un circuit electric complex care include rezistențe, capacități și tensiuni produse de aceste componente diferite și de interfețele dintre ele. În practica clinică, utilizarea unei paste electrolitice și curățarea pielii cu un abraziv ușor poate îmbunătăți contactul electrod-piele și poate reduce artefactele produse de acești factori.

Sisteme de derivații electrocardiografice. ECG clinic standard este înregistrat de la electrozi plasați pe fiecare dintre cele patru extremități și șase plasați pe piept. Acești electrozi sunt conectați pentru a forma cabluri care înregistrează diferența de potențial dintre doi electrozi (sau, așa cum este descris mai târziu, seturi de electrozi). Un electrod este desemnat ca intrare pozitivă. Potențialul de la celălalt electrod sau negativ (sau set de electrozi) este scăzut din potențialul de la electrodul pozitiv pentru a produce potențialul bipolar. Nu se cunoaște potențialul real de la niciunul dintre electrozi și se înregistrează doar diferența dintre ei. Asociația Americană a Inimii (AHA) și alte societăți de cardiologie recomandă ca toate derivațiile ECG să fie denumite derivații bipolare, deoarece înregistrează diferența de potențial dintre doi electrozi.

În unele cazuri, așa cum este descris mai târziu, electrozi multipli sunt conectați electric împreună pentru a reprezenta membrul negativ al perechii bipolare. Această rețea de electrozi sau electrod compus este denumit electrod de referință. Cablul înregistrează apoi diferența de potențial dintre un singur electrod care servește drept intrare pozitivă, electrodul de explorare și potențialul din electrodul de referință.

ECG clinic este efectuat folosind 12 astfel de derivații: trei derivații standard pentru membre (derivații I, II și III), șase derivații precordiale (derivații V1 până la V6) și trei derivații pentru membre augmentate (derivații aVR, aVL și aVF). Specificul amplasării electrozilor și definițiile intrărilor pozitive și negative pentru fiecare derivație sunt prezentate în Tabelul 12-1.

Cabluri standard pentru membre. Cabinele standard ale membrelor înregistrează diferențele de potențial dintre două membre, așa cum este detaliat în Tabelul 12-1 și ilustrat în Figura 12-2 (sus). Deriva I reprezintă diferența de potențial dintre brațul stâng (electrodul pozitiv) și brațul drept (electrodul negativ), derivația II afișează diferența de potențial dintre piciorul stâng (electrodul pozitiv) și brațul drept (electrodul negativ), iar derivația III reprezintă diferența de potențial dintre piciorul stâng (electrodul pozitiv) și brațul stâng (electrodul negativ). Electrodul de pe piciorul drept servește ca referință electronică care reduce zgomotul și nu este inclus în aceste configurații de cabluri.

Conexiunile electrice pentru aceste cabluri formează un triunghi, cunoscut sub numele de triunghi Einthoven. În ea, potențialul din derivația II este egal cu suma potențialelor detectate în derivațiile I și III, așa cum se arată în această ecuație:

$$I + II = III$$

Această relație este cunoscută sub numele de legea lui Einthoven sau ecuația lui Einthoven.

Precordial Leads și terminalul central Wilson. Derivațiile precordiale înregistrează potențialul la fiecare dintre cele șase locuri desemnate ale trunchiului (vezi Fig. 12-2, jos, panoul din stânga) în raport cu un potențial de referință. Pentru a realiza acest lucru, un electrod de explorare este plasat pe fiecare loc precordial și conectat la intrarea pozitivă a sistemului de înregistrare (vezi Fig. 12-2, dreapta jos). Intrarea negativă este valoarea medie a potențialelor

înregistrate la fiecare dintre cei trei electrozi ai membrelor, denumită terminalul central Wilson (WCT).t

Potențialul din fiecare derivație V poate fi exprimat ca

$$V_j = E_i - WCT$$

TABELUL 12-1 Amplasarea electrozilor și a conexiunilor de derivații pentru electrocardiograma standard cu 12 derivații și derivații suplimentare

*Electrozii membrelor trebuie plasați lângă încheieturi și glezne sau, cel puțin, distal de umeri și șolduri.

tConductele precordiale din dreapta V3R la V6R sunt plasate în poziții de imagine în oglindă în partea dreaptă a pieptului.

*Dacă linia axilară anterioară este dificil de delimitat, electrodul poate fi plasat la jumătatea distanței dintre pozițiile electrodului V4 și V6.

unde

$$WCT = (LA + LL + RA)/3$$

iar V_i este potențialul înregistrat în derivația precordială i , E_i este tensiunea detectată la electrodul de explorare pentru derivația V_i și WCT este potențialul din terminalul central Wilson compozit. Astfel, potențialul din terminalul central Wilson este media potențialelor din cele trei derivații ale membrelor.

Potențialul înregistrat de terminalul central Wilson rămâne relativ constant în timpul ciclului cardiac, astfel încât ieșirea unei derivații precordiale este determinată predominant de modificări dependente de timp ale potențialului la locul precordial. Formele de undă înregistrate de aceste derivații reflectă de preferință potențialele generate în regiunile cardiace din apropierea electrodului, cu contribuții mai mici ale celor generate de surse cardiace mai îndepărtate active în orice moment în timpul ciclului cardiac.

Plasarea electrodului precordial la femeile cu sâni mari poate fi problematică. Cel mai adesea, electrozii sunt plasați sub sâni, pentru a reduce atenuarea tensiunilor înregistrate și pentru a reduce artefactul de mișcare.

Conducte crescute pentru membre. Cele trei derivații ale membrelor augmentate sunt desemnate aVR, aVL și aVF. Electrodul de explorare (Fig. 12-3) care

formează intrarea pozitivă este electrodul brațului drept pentru plumb aVR, electrodul brațului stâng pentru plumb aVL și electrodul piciorului stâng pentru aVF. Potențialul de referință pentru derivațiile mărite ale membrelor este format prin conectarea celor doi electrozi ai membrelor care nu sunt utilizați ca electrod de explorare. Pentru aVL plumb, de

exemplu, electrodul de explorare este pe brațul stâng, iar electrodul de referință este rezultatul combinat al electrozilor de pe brațul drept și piciorul stâng.

Astfel

$$aVR = RA - (LA + LL)/2$$

$$aVL = LA - (RA + LL)/2$$

și

$$aVF = LL - (RA + LA)/2$$

Acest sistem de referință modificat a fost proiectat pentru a produce un semnal de amplitudine mai mare decât dacă ar fi folosit terminalul central Wilson complet ca electrod de referință. Când a fost folosit terminalul central Wilson, ieșirea a fost mică, în parte pentru că același potențial de electrod a fost inclus atât în intrările de explorare, cât și în potențialul de referință. Eliminarea acestei dublări are ca rezultat o creștere teoretică a amplitudinii de 50%.

Cele trei derivații standard ale membrelor și cele trei derivații ale membrelor augmentate sunt aliniate în planul frontal al trunchiului. Cele șase derivații precordiale sunt aliniate în planul orizontal al pieptului.

Așa cum s-a descris anterior, electrozii de extremitate individuali sunt incluși în mai mult de un cablu. Acest lucru are ca rezultat o redundanță semnificativă a informațiilor înregistrate de cele șase derivații din planul frontal. Ecuațiile anterioare indică faptul că toate cele șase derivații din planul frontal pot fi calculate din înregistrări la oricare două derivații ale membrelor. Într-adevăr, aparatele ECG înregistrează de obicei potențialele de la doar doi dintre cei trei electrozi ai membrelor și apoi calculează potențialele din toate cele șase derivații din planul frontal. Prin contrast, fiecare dintre cei șase electrozi precordiali oferă informații unice fără o astfel de redundanță.¹

Cele 12 derivații sunt de obicei împărțite în subgrupuri corespunzătoare regiunilor cardiace la care se crede că sunt cele mai sensibile. În literatura de specialitate au fost oferite diverse definiții ale acestor grupări. De exemplu, grupurile de derivații anterioare au fost definite ca incluzând V2 până la V4 sau doar V2 și V3, iar derivațiile I și aVL au fost descrise ca fiind laterale sau anterobazale. Aceste desemnări sunt nespecifice, iar recomandarea comitetelor de experți a fost de a nu le folosi în interpretarea ECG, cu excepția cazului de localizare a infarctului miocardic.²

Alte sisteme de plumb. Alte sisteme de derivații au fost dezvoltate pentru a detecta informații importante din punct de vedere diagnostic care nu sunt înregistrate de ECG standard cu 12 derivații și pentru a crește eficiența înregistrării, transducerii și stocării unui ECG. Astfel de sisteme includ seturi de cabluri extinse care includ cabluri în plus față de cele 12 cabluri standard și seturi de cabluri bazate pe electrozi în locații nestandard.

Sistemele de derivații extinse includ înregistrarea derivațiilor precordiale drepte suplimentare pentru a evalua anomaliile ventriculare drepte, cum ar fi infarctul ventricular drept la pacienții cu semne de infarct inferior² și derivații posterioare stânga (vezi Tabelul 12-1) pentru a detecta infarctele posterolaterale acute.

Alte sisteme extinse includ matrice de electrozi de 80 sau mai mulți electrozi desfășurați pe trunchiul anterior și posterior pentru a afișa potențialele suprafeței corpului ca hărți izopotențiale ale suprafeței corpului. Aceste hărți prezintă potențialele cardiace pe zone mai largi ale trunchiului decât cele incluse în electrocardiografia de rutină. Aceste informații suplimentare pot avea importanță diagnostică, îmbunătățind acuratețea, de exemplu, a detectării infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.³

Alte seturi de derivații se bazează pe configurații de electrozi care diferă de cele din ECG standard. Acestea au căutat să minimizeze artefactele de mișcare în timpul exercițiului și monitorizarea pe termen lung prin plasarea electrozilor pentru membre pe trunchi mai degrabă decât pe membre și să reducă numărul de electrozi pentru a reduce timpul și complexitatea mecanică a unei înregistrări complete în situații de urgență și monitorizare pe termen lung.⁴ Exemple specifice sunt discutate în alte capitole.

Deși aceste seturi de derivații îndeplinesc nevoi specifice în anumite situații clinice, formele de undă pe care le produc sunt semnificativ diferite de cele înregistrate de la locurile ECG standard. Plasarea electrozilor pentru membre pe trunchi, de exemplu, modifică caracteristicile electrozilor de conducție pentru membre, precum și electrozii de referință utilizați pentru derivațiile precordiale și augmentate ale membrelor și, prin urmare, afectează toate cele douăsprezece derivații. Rezultatul este modificarea semnificativă a modelelor de unde QRS și ST-T în plan frontal care modifică axa QRS medie cu impact asupra criteriilor de diagnostic pentru, de exemplu, hipertrofia ventriculară și infarctul miocardic.⁵ Astfel, deși aceste seturi de derivații modificate oferă avantaje în condiții clinice specifice, ele nu ar trebui utilizate pentru înregistrarea unui ECG diagnostic.

Alte sisteme de plumb care au avut utilitate clinică includ cele concepute pentru a înregistra o vectorcardiogramă (VCG). VCG descrie orientarea și puterea unui singur dipol sau vector cardiac care reprezintă cel mai bine activitatea cardiacă globală în fiecare moment în timpul ciclului cardiac. Sistemele de plumb pentru înregistrarea VCG înregistrează cele trei componente ortogonale sau reciproc perpendiculare ale momentului dipol - axele orizontală (x), frontală (y) și sagitală sau anteroposterioară (z). Utilizarea clinică a VCG a scăzut în ultimii ani, dar așa cum este descris mai târziu, principiile vectoriale rămân importante pentru înțelegerea originilor formelor de undă ECG.

Vectori de plumb și Vectori de inimă. Un lead poate fi reprezentat ca un vector numit vector plumb. Pentru cablurile simple cu doi electrozi, cum ar fi conductorii I, II și III, vectorii conductorilor sunt direcționați de la electrodul negativ spre cel pozitiv (Fig. 12-4). Pentru membrele augmentate și derivațiile precordiale, originea vectorilor de derivație se află la mijlocul axei care conectează electrozii care cuprind electrodul compus. Adică, pentru derivația aVL, vectorul este îndreptat de la mijlocul axei care conectează electrozii brațului

drept și piciorului stâng spre brațul stâng (Fig. 12-4, stânga). Pentru fiecare derivație precordială, vectorul de plumb este îndreptat de la centrul triunghiului format de cele trei derivații standard ale membrelor către locul electrodului precordial (Fig. 12-4, dreapta).

După cum s-a descris mai devreme, activitatea cardiacă instantanee poate fi, de asemenea, aproximată ca un singur vector (vectorul inimii) reprezentând suma vectorială a diferitelor fronturi de undă active. Locația, orientarea și intensitatea acestuia variază de la un moment la altul, pe măsură ce se desfășoară activarea cardiacă.

Amplitudinea potențialelor sesizate într-o derivație este egală cu lungimea proiecției vectorului inimii pe vectorul plumb, înmulțită cu lungimea vectorului plumb:

$$V = (H)(\cos \theta)(L)$$

unde L și H sunt lungimea vectorilor de plumb și, respectiv, inimă și θ este unghiul dintre cei doi vectori, așa cum este ilustrat în Figura 12-5. Astfel, dacă proiecția vectorului inimii pe vectorul plumb este îndreptată către polul pozitiv al axei plumbului, plumbul va înregistra un potențial pozitiv. Dacă proiecția este îndreptată departe de polul pozitiv al axei de plumb, potențialul va fi negativ. Dacă proiecția este perpendiculară pe axa plumbului, plumbul va înregistra potențial zero.

Cadru de referință hexaxial și axă electrică. Axele conductoarelor celor șase derivații din planul frontal pot fi suprapuse pentru a produce sistemul de referință hexaxial. După cum este ilustrat în Figura 12-6, cele șase axe de plumb împart planul frontal în 12 segmente, fiecare subțind 30 de grade.

Aceste concepte permit calcularea axei electrice medii a inimii. Orientarea axei electrice medii reprezintă direcția de activare într-o fibră cardiacă „medie”. Această direcție este determinată de proprietățile sistemului de conducere cardiacă și de proprietățile de activare ale miocardului. Diferențele în relația dintre anatomia cardiacă și cea a trunchiului contribuie relativ puțin la deplasările axului. După cum este descris în continuare, această măsurătoare este o parte importantă a criteriilor de diagnosticare pentru mărirea camerei și defectele sistemului de conducere.

Procesul de calcul al axei electrice medii în timpul activării ventriculare în plan frontal este ilustrat în Figura 12-7. În primul rând, forța medie în timpul activării este reprezentată de aria de sub forma de undă QRS, măsurată ca milivolti-milisecunde. Zonelor de deasupra liniei de bază li se atribuie o polaritate pozitivă, iar celor de sub linia de bază

au o polaritate negativă. Suprafața totală este egală cu suma ariilor pozitive și negative.

În al doilea rând, aria din fiecare derivație (de obicei, sunt alese două) este reprezentată ca un vector orientat de-a lungul axei derivației corespunzătoare în sistemul de referință hexaxial (vezi Fig. 12-6), iar axa electrică medie este egală cu rezultanta sau suma vectorială a celor doi vectori. O axă îndreptată către capătul pozitiv al axei de plumb a derivației I -

adică orientată direct departe de brațul drept și spre brațul stâng - este desemnată ca o axă de 0 grade. Axelor orientate în sensul acelor de ceasornic de la acest nivel zero li se atribuie valori pozitive, iar celor orientate în sens invers acelor de ceasornic li se atribuie valori negative.

Axa electrică medie în timpul activării ventriculare în plan orizontal poate fi calculată într-o manieră analogă utilizând zonele de sub și axele de derivație ale celor șase derivații precordiale (vezi Fig. 12-4, dreapta). O axă plană orizontală situată de-a lungul axei de plumb a derivației V6 i se atribuie o valoare de 0 grade, iar cele îndreptate mai anterior au valori pozitive.

Acest proces poate fi aplicat pentru a calcula axa electrică medie pentru alte faze ale activității cardiace. Astfel, forța medie în timpul activării atriale este reprezentată de zonele de sub unda P, iar forța medie în timpul recuperării ventriculare este reprezentată de zonele de sub unda ST-T.

Sisteme de procesare și afișare electrocardiografică

Înregistrarea ECG folosind sisteme computerizate presupune șase pași: (1) achiziția semnalului; (2) transformarea datelor; (3) recunoașterea formei de undă și extragerea caracteristicilor; (4) clasificarea diagnosticului; (5) compresia și stocarea datelor; și (6) afișarea ECG-ului final.¹

Achiziție de semnal. Pașii de achiziție a semnalului includ amplificarea semnalelor înregistrate, conversia semnalelor analogice în formă digitală și filtrarea semnalelor pentru a reduce zgomotul. Câștigul standard al amplificatorului pentru electrocardiografia de rutină este de 1000. Câștiguri mai mici (de exemplu, 500 sau jumătate standard) sau mai mari (de exemplu, 2000 sau standard dublu) pot fi utilizate pentru a compensa semnale neobișnuit de mari sau, respectiv, mici.

Semnalele analogice sunt convertite într-o formă digitală la viteze de 1000/secundă (1000 Hz) până la 15.000 Hz. O rată de eșantionare prea scăzută va pierde semnale scurte, cum ar fi creștături în complexe QRS sau vârfuri de stimulare cardiacă și va duce la morfologii modificate ale formei de undă. O rată de eșantionare prea rapidă poate introduce artefacte, inclusiv zgomot de înaltă frecvență și va genera cantități excesive de date care necesită o capacitate extinsă de stocare digitală.

Potențialele ECG sunt apoi filtrate pentru a reduce semnalele nedorite, distorsionante. Filtrele low-pass reduc distorsiunile cauzate de interferența de înaltă frecvență de la, de exemplu, tremor muscular și dispozitive electrice externe; filtrele de trecere înaltă reduc efectele mișcării corpului sau ale respirației. Pentru electrocardiografia de rutină, standardele stabilite de grupurile profesionale necesită o lățime de bandă totală de 0,05 până la 150 Hz pentru adulți.¹ Setările de filtru mai înguste, cum ar fi 1 până la 30 Hz, așa cum sunt utilizate în mod obișnuit în monitorizarea ritmului, vor reduce deplasarea liniei de bază legate de mișcare și respirație, dar pot duce la distorsiuni semnificative atât a complexului QRS, cât și a lățimii QRS, inclusiv a amplitudinii și a complexului QRS val.¹

Amplificatoarele ECG includ o treaptă de condensator între intrare și ieșire; adică sunt cuplate la condensator. Această configurație blochează potențialele de curent continuu (DC) nedorite, cum ar fi cele produse de interfețele electrodului, permițând în același timp fluxul de semnale de curent alternativ (AC), care țin cont de forma formei de undă. Eliminarea potențialului DC din produsul final înseamnă că potențialele ECG nu sunt calibrate față de un nivel de referință extern (de exemplu, un potențial de masă). Mai degrabă, potențialele ECG sunt măsurate în raport cu o altă porțiune a formei de undă care servește ca linie de bază. Segmentul TP, care începe la sfârșitul undei T a unui ciclu cardiac și se termină cu debutul undei P din ciclul următor, este de obicei cea mai potrivită linie de bază ECG intern (de exemplu, pentru măsurarea deviației segmentului ST).

Transformarea datelor. Cicluri cardiace multiple sunt înregistrate pentru fiecare derivație și sunt procesate pentru a forma o singură bătaie reprezentativă pentru fiecare derivație care este utilizată pentru interpretare. Acest pas reduce efectele variației beat-to-beat în formele de undă. Beaturile reprezentative de la toate lead-urile pot fi apoi suprapuse electronic una peste alta pentru a produce un singur model global. Intervalele ECG sunt apoi măsurate din acest model unic pentru a identifica cel mai timpuriu debut și cel mai recent sfârșit al unui interval în toate derivațiile.

Identificarea formei de undă și extragerea caracteristicilor. Acest pas include determinarea începutului și sfârșitului fiecăreia dintre undele și intervalele ECG și măsurarea amplitudinilor și intervalelor formei de undă.

Clasificarea diagnosticului. Măsurătorile de interval și amplitudine sunt apoi comparate cu criteriile de diagnostic specifice pentru a stabili interpretarea ECG. În unele cazuri, criteriile sunt derivate din constructe fiziologice și constituie singura bază pentru un diagnostic, fără corelații anatomice sau fiziologice. De exemplu, criteriile pentru defectele de conducere intraventriculară (vezi mai târziu) sunt diagnostice fără referire la un standard anatomic.

Pentru alte diagnostice, criteriile se bazează pe corelații statistice între constatările anatomice sau fiziologice și măsurătorile ECG la populații mari. De exemplu, criteriile de diagnostic pentru hipertrofia ventriculară depind de corelațiile dintre diferitele modele ECG și măsurile anatomice ale dimensiunii camerei, în populațiile mari, după cum s-a menționat. Pentru aceste criterii, diagnosticul final nu este absolut, ci reprezintă o probabilitate statistică ca anomalia structurală să existe pe baza prezenței sau absenței unui set specific de constatări ECG. În 2007 a fost propus un lexicon al declarațiilor de diagnostic preferate.⁶

Comprimarea și stocarea datelor. Algoritmii sunt utilizați pentru a comprima datele digitale pentru a reduce atât timpul de transmisie, cât și cerințele de stocare. Pot fi obținute rapoarte de compresie de 8:1 sau mai mari, păstrând fidelitatea formei de undă.

Afișa. Potențialele cardiace sunt afișate cel mai frecvent ca ECG scalar clasic, care descrie potențialele înregistrate de la fiecare derivație în funcție de timp. Pentru electrocardiografia standard, amplitudinile sunt afișate pe o scară de la 1 mV la 10 mm pe axa verticală și timpul ca 400 msec/cm pe scara orizontală. În general, derivațiile sunt afișate în trei

grupuri - cele trei derivații standard ale membrelor, urmate de cele trei derivații ale membrelor augmentate, urmate de cele șase derivații precordiale.

Au fost propuse formate alternative de afișare în care cele șase derivații ale membrelor sunt afișate în secvența cadrului de referință din planul frontal (vezi Fig. 12-6).⁷ În plus, polaritatea derivației aVR este inversată. Adică, formele de undă sunt afișate în această ordine: derivația aVL, derivația I, derivația aVR (polaritate inversată), derivația II, derivația aVF și derivația III. Avantajele acestui sistem pot include facilitarea estimării axei electrice prin prezentarea derivațiilor în ordinea în care acestea apar pe cadrul de referință din planul frontal și sublinierea relevanței anomaliilor în derivația aVR prin inversarea polarității acestuia.

ELECTROCARDIOGRAMA NORMALĂ

Formele de undă și intervalele care alcătuiesc ECG standard sunt afișate în Figura 12-8, iar un ECG normal cu 12 derivații este prezentat în Figura 12-9. Unda P este generată de activarea atriilor, a

QRS

FIGURA 12-8 Undele și intervalele unei electrocardiograme normale. (De la Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach. Ed. a 7-a. St. Louis, CV Mosby, 2006.)

*Vezi textul pentru discuții suplimentare.

Segmentul PR corespunzător duratei conducerii atrioventriculare, complexul QRS este produs prin activarea celor doi ventriculi, iar unda ST-T reflectă recuperarea ventriculară.

Tabelul 12-2 listează valorile normale pentru diferitele intervale și forme de undă ale ECG. Gama valorilor normale ale acestor măsurători reflectă variabilitatea interindividuală substanțială legată, printre alți factori, de diferențele de vârstă, sex, habitus corporal, orientarea inimii și fiziologie. În plus, pot apărea diferențe intraindividuale semnificative în modelele ECG între ECG înregistrate zile, ore sau chiar minute, din cauza problemelor tehnice (de exemplu, modificări ale poziției electrodului) sau a efectelor biologice ale modificărilor posturii, temperaturii sau alimentației.⁸

Valorile prezentate în Tabelul 12-2 au fost utilizate de obicei în electrocardiografia clinică. Alte intervale normale pentru diferite măsuri, așa cum sunt descrise în secțiunile care

urmează, au fost sugerate pe baza modificărilor demografice a populației de-a lungul timpului, precum și a diferențelor dintre metodele de înregistrare, în special utilizarea semnalelor digitale și a sistemelor de analiză computerizate în ultimele decenii. Computerizarea interpretării ECG facilitează identificarea și utilizarea diferitelor criterii pentru diferite subgrupuri de populație, bazate, de exemplu, pe vârstă, sex și rasă. Natura specializată a acestor seturi de date sugerează că un singur interval de valori normale pentru toți subiecții poate fi inadecvat, ceea ce poate duce la erori în diagnosticarea stărilor importante din punct de vedere clinic.⁹

Activarea atrială și unda P

Activarea atrială. Activarea atrială începe cu generarea de impuls în complexul stimulator cardiac atrial din sau în apropierea nodului sinoatrial (vezi capitolul 33). Odată ce impulsul părăsește acest loc de stimulare cardiacă, activarea atrială începe într-o zonă sau, în multe cazuri, simultan în mai multe zone ale atriului drept. Propagarea continuă apoi rapid de-a lungul cristei terminale și se deplasează anterior spre porțiunea inferioară a atriului drept.

Răspândirea interatrială este mai complexă. La majoritatea oamenilor, atriul stâng este activat mai întâi prin propagarea prin fascicul lui Bachmann, care se extinde de la atriul drept anterior, deasupra fosei ovale, până la atriul stâng lângă vena pulmonară superioară dreaptă. Alte căi de răspândire interatrială includ căi în interiorul fosei ovale sau în apropierea sinusului coronar fie singure, fie, mai frecvent, în combinație cu conducerea în fascicul lui Bachmann.

În același timp, activarea se răspândește prin septul interatrial, începând sus pe partea dreaptă și deplasându-se în jurul fosei ovale pentru a ajunge la vârful septului interventricular. Ultima zonă care trebuie activată este atriul stâng inferolateral.

Astfel, activarea atrială dreaptă începe înainte de activarea atriului stâng, activarea atrială stângă continuă după sfârșitul activării atriale drepte și ambele atriale sunt supuse activării în mare parte din mijlocul perioadei de activare atrială generală.

Unda P normală

Aceste modele de activare atrială produc unda P normală. Activarea care începe sus în atriul drept și se desfășoară simultan spre stânga spre atriul stâng și inferior către nodul atrioventricular corespunde unei axe P planului frontal mediu de aproximativ 60 de grade. Pe baza acestei orientări a vectorului cardiac, activarea atrială normală proiectează unde P pozitive în derivațiile II și, de obicei, în derivațiile I, aVL și aVF. Modelul în derivațiile aVL și III poate fi vertical sau în jos, în funcție de orientarea exactă a axei unei P medii.

Modelele de unde P din derivațiile precordiale corespund direcției fronturilor de undă de activare atrială în plan orizontal. Activarea atrială la începutul unei P are loc peste atriul drept și este orientată în primul rând anterior. Mai târziu, se deplasează posterior pe măsură ce activarea are loc peste atriul stâng. Astfel, unda P din derivațiile precordiale drepte (V1 și, ocazional, V2) este verticală sau, adesea, bifazică, cu o deviație pozitivă inițială

urmată de una negativă ulterioară. În derivațiile mai laterale, unda P este verticală și reflectă răspândirea continuă de la dreapta la stânga a fronturilor de activare. Variațiile acestui tipar pot reflecta diferențe ale căilor de conducere interatrială.¹⁰

Limita superioară pentru o durată normală a undei P este setată în mod convențional la 120 de milisecunde, măsurată în avansul cu cea mai largă undă P.

Amplitudinea în derivațiile membrelor este în mod normal mai mică de 0,25 mV, iar deviația negativă terminală în derivațiile precordiale drepte este în mod normal mai mică de 0,1 mV în adâncime.

Repolarizarea atrială

Potențialele generate de repolarizarea atrială nu se văd de obicei pe ECG de suprafață din cauza amplitudinii lor reduse (de obicei mai mici de 100 pV) și pentru că sunt suprapuse complexului QRS de amplitudine mult mai mare.¹¹ Ele pot fi observate ca o undă de amplitudine redusă cu o polaritate opusă celei undei P (unda Ta) în timpul blocului atrioventricular. Deviația segmentului PR are o semnificație specială în influențarea tiparelor segmentului ST în timpul testelor de efort și ca marker important al pericarditei acute sau al infarctului atrial, așa cum se discută mai târziu.

Variabilitatea ritmului cardiac

Analiza modificărilor bătăilor la bătăi ale ritmului cardiac și dinamicii asociate, denumită variabilitate a frecvenței cardiace, poate oferi o perspectivă asupra mecanismelor de control neuroautonomic și a perturbărilor acestora cu efectele îmbătrânirii, bolii și medicamentelor. De exemplu, fluctuațiile de frecvență relativ înaltă (0,15 până la 0,5 Hz) mediate în principal de traficul nervului vag apar în mod fazic, frecvența cardiacă crescând în timpul inspirației și scăzând în timpul expirației. Atenuarea acestei aritmii sinusurilor respiratorii în repaus este un marker al îmbătrânirii fiziologice și apare, de asemenea, cu diabetul zaharat, insuficiența cardiacă congestivă și o gamă largă de alte afecțiuni care modifică tonusul autonom. Oscilațiile fiziologice cu frecvență relativ scăzută (0,05 până la 0,15 Hz) ale frecvenței cardiace sunt asociate cu activarea baroreflexului și par a fi reglate în comun de interacțiunile simpatice și parasimpatice. Au fost dezvoltate diferite tehnici complementare de procesare a semnalului pentru a analiza variabilitatea frecvenței cardiace și interacțiunile acesteia cu alte semnale fiziologice, inclusiv statistici în domeniul timpului, tehnici în domeniul frecvenței bazate pe metode spectrale și instrumente de calcul mai noi derivate din dinamica neliniară și teoria sistemelor complexe.

Conducerea nodului atrioventricular și segmentul PR

Segmentul PR este regiunea de obicei izoelectrică care începe cu sfârșitul undei P și se termină cu debutul complexului QRS. Face parte din intervalul PR care se extinde de la debutul undei P până la debutul complexului QRS. Intervalul PR general este cel mai bine determinat de la cablul cu cele mai scurte intervale PR (pentru a evita pierderea diferitelor

sindroame de preexcitare). Intervalul PR normal măsoară 120 până la 200 de milisecunde la adulți.

Segmentul PR servește ca punte temporală între activarea atrială și activarea ventriculară. De cele mai multe ori, acest segment reprezintă o conducere lentă în nodul atrioventricular. La ieșirea din nodul atrioventricular, impulsul traversează rapid fascicul de His pentru a intra în ramurile fasciculului și apoi se deplasează prin căile specializate de conducere intraventriculară pentru a activa miocardul ventricular. Segmentul se termină când a fost activat suficient miocard ventricular pentru a iniția înregistrarea complexului QRS.

Segmentul PR apare izoelectric deoarece potențialele generate de structurile sistemului de conducție sunt prea mici pentru a produce tensiuni detectabile pe suprafața corpului la câștigurile amplificatorului utilizate în

electrocardiografie clinică. Semnalele de la elementele sistemului de conducere pot fi înregistrate de la electrozii de înregistrare intracardiaci plasați pe baza septului interventricular în apropierea fasciculului His (vezi capitolul 33).

Activarea ventriculară și complexul QRS Activarea ventriculară normală este un proces complex care depinde de interacțiunile dintre fiziologia și anatomia atât a sistemului de conducere ventricular specializat, cât și a miocardului ventricular.

Activarea ventriculară

Activarea ventriculară este produsul a două evenimente care se suprapun temporal - activarea endocardică și activarea transmurală. Activarea endocardică este ghidată de distribuția anatomică și fiziologia sistemului His-Purkinje. Ramificațiile pe scară largă ale acestui sistem arborescent (fractal) și conducerea rapidă în interiorul acestuia au ca rezultat activarea aproape simultană a mai multor situsuri endocardice și depolarizarea majorității suprafețelor endocardice ale ambilor ventriculi în câteva milisecunde.

Secvența activării endocardice ventriculare, descrisă în Figura 12-10, depinde de distribuția sub formă de evantai a sistemului de ramură stângă de-a lungul endocardului.¹³ Cea mai timpurie activitate începe în

FIGURA 12-10 Secvența de activare a ventriculului drept și stâng normal. Au fost îndepărtate porțiuni din ventriculul stâng și drept, astfel încât să poată fi văzute suprafețele endocardice ale ventriculilor și septul interventricular. Liniile izocrone conectează locurile care sunt activate în momente egale după primele dovezi ale activării ventriculare. (Din Durrer D: Aspecte electrice ale activității cardiace umane: O abordare clinico-fiziologică a excitației și stimulării. Cardiovasc Res 2:1, 1968.)

trei locuri: (1) peretele paraseptal anterior al ventriculului stâng, (2) peretele paraseptal posterior al ventriculului stâng și (3) centrul părții stângi a septului. Acești loci corespund, în general, locurilor de inserare a fasciculelor ramului fascicul stâng. Activarea septală începe pe partea stângă și se extinde pe sept de la stânga la dreapta și de la apex la bază.

Fronturile de undă mătură din aceste locuri inițiale de activare în direcții anterioare și inferioare și apoi superioare pentru a activa pereții anteriori și laterali ai ventriculului stâng. Zonele posterobazale ale ventriculului stâng sunt ultimele care sunt activate.

Excitația ventriculului drept începe în apropierea punctului de inserție al ramului fascicul drept lângă baza mușchiului papilar anterior și se extinde pe peretele liber. Zonele finale care trebuie activate sunt conul pulmonar și zonele posterobazale. Astfel, în ambii ventriculi, modelul general de excitație endocardică începe pe suprafețele septale și se extinde în jos spre apex și apoi în jurul pereților liberi către regiunile posterioare și bazale într-o direcție de la vârf la bază.

Fronturile de activare se deplasează apoi de la endocard la epicard. Excitația endocardului începe în locurile joncțiunilor musculare Purkinje-ventriculare și continuă prin conducerea celulelor musculare la celula musculară într-o direcție oblică către epicard.

Complex QRS normal

Secvența de activare endocardică și transmurală are ca rezultat formele de undă caracteristice complexului QRS. Modelele QRS sunt descrise de secvența de unde care constituie complexul. O deviație negativă inițială se numește undă Q, prima undă pozitivă este unda R, iar prima undă negativă după o undă pozitivă este unda S. O a doua undă verticală după o undă S este un R' as în unda R. Undele înalte sunt notate cu litere mari, iar cele mai mici cu litere mici. Un complex negativ monofazic este denumit complex QS. Astfel, de exemplu, complexul QRS global poate fi descris ca qRS dacă constă dintr-o undă negativă mică inițială (unda q) urmată de una înaltă verticală (unda R) și una negativă profundă (unda S). Într-un complex RSr', undele inițiale R și S înalte sunt urmate de o mică undă pozitivă (unda r'). În fiecare caz, deviația trebuie să traverseze linia de bază pentru a fi desemnată o undă discretă; modificările direcției formei de undă care nu traversează linia de bază au ca rezultat creștături.

Modele QRS timpurii. Modelul complex de activare descris mai devreme poate fi simplificat în doi vectori, primul reprezentând activarea septului, iar al doilea reprezentând activarea peretelui liber al ventriculului stâng (Fig. 12-11). Activarea inițială a septului interventricular corespunde unui vector orientat de la stânga la dreapta în plan frontal și anterior în plan orizontal, corespunzătoare poziției anatomice a septului în torace. Acest vector produce o undă inițială pozitivă în derivații cu axele îndreptate spre dreapta (derivația aVR) sau anterior (derivația V1). Derivațiile cu axele îndreptate spre stânga (derivațiile I, aVL, V5 și V6) vor înregistra unde negative inițiale cunoscute sub numele de unde q septale. Aceste forțe inițiale sunt în mod normal de amplitudine mică și sunt scurte (durată mai mică de 30 de milisecunde). Absența acestor unde q septale, cu complexe QS

evidente în derivațiile precordiale drepte sau văzute ca unde R inițiale în derivațiile I, V5 și V6, este de obicei o variantă normală și nu este asociată cu nicio boală cardiacă.

Modele QRS mijlocii și târzii. Părțile ulterioare ale complexului QRS reflectă activarea pereților liberi ai ventriculului stâng și drept. Deoarece masa musculară a ventriculului drept este considerabil mai mică decât cea a ventriculului stâng, contribuie puțin la complexe QRS normale. Astfel, QRS-ul normal poate fi considerat a reprezenta doar activitatea septală și ventriculară stângă, cu puțină simplificare semnificativă.

Interrelațiile complexe dintre poziția cardiacă, funcția sistemului de conducere și geometria ventriculară¹³ au ca rezultat o gamă largă de modele QRS normale în derivațiile membrelor. Modelul QRS în derivațiile II, III și aVF poate fi predominant vertical cu complexe qR, sau aceste derivații pot prezenta modele rS sau RS. Plumbul I poate înregistra un model RS izoelectric sau un model qR predominant vertical.

Gama largă de modele QRS, în special în derivațiile inferioare, poate fi interpretată prin referire la sistemul de referință hexaxial din Figura 12-6. Axa QRS medie normală la adulți se află între -30 de grade și +90 de grade. Dacă axa medie este aproape de 90 de grade, complexul QRS din derivațiile II, III și aVF va fi predominant vertical, cu complexe qR; plumbul I va înregistra un model RS izoelectric deoarece vectorul inimii se află perpendicular pe axa plumbului. Dacă axa medie este mai aproape de 0 grade, modelele vor fi inversate; derivațiile I și aVL vor înregistra un model qR predominant vertical, iar derivațiile II, III și aVF vor prezenta modele rS sau RS.

Axele QRS medii mai pozitive de +90 de grade (de obicei cu un model rS în derivația I) reprezintă deviația axei drepte. Axele între +90 și +120 de grade sunt denumite moderate, iar cele între +120 și +180 de grade sunt denumite abateri marcate ale axei drepte. Axele mai negative de -30 de grade (cu un model rS în derivația II) reprezintă abaterea axei stângi, cu axele între -30 și -45 de grade numite moderate și cele între -45 și -90 de grade numite deviație marcată a axei stângi. Axele medii QRS de aproximativ -80 până la -90 de grade sunt uneori denumite deviații ale axei superioare și au fost raportate în cazuri de boală pulmonară obstructivă cronică severă.

Axele medii situate între -90 de grade și -180 de grade (sau, echivalent, între +180 de grade și +270 de grade) sunt denumite abateri extreme ale axei sau, alternativ, deviații ale axei superioare dreapta. Termenul de axă nedeterminată se aplică atunci când toate cele șase derivații ale extremităților prezintă modele bifazice (QR sau RS), indicând o axă medie care este perpendiculară pe planul frontal. Această constatare poate apărea ca o variantă normală sau poate fi observată într-o varietate de stări patologice.

Modelele QRS normale în derivațiile precordiale urmează o progresie ordonată de la dreapta (V1) la stânga (V6). În derivațiile V1 și V2, activarea spre stânga și posterioară a peretelui liber ventricular stâng generează unde S în urma undelor r inițiale generate de activarea septală (un model rS). Aceste unde S sunt produse prin răspândirea activării în

peretele liber spre stânga și posterior, cu generarea unui vector cardiac îndreptat departe de axele acestor derivații.

Modelele din derivațiile V3 și V4 medii precordiale reflectă frontul de activare în peretele liber ventricular. Mai întâi se apropie de electrodul de explorare și apoi se deplasează spre stânga și posterior către regiuni mai îndepărtate ale ventriculului stâng și departe de electrodul de explorare. În cablurile V3 și V4, aceasta generează o undă R sau r pe măsură ce se deplasează către electrod, urmată de o undă S pe măsură ce se îndepărtează de electrod pentru a produce complexe rS sau RS. Pe măsură ce electrodul de explorare se mișcă lateral spre stânga, unda R devine mai dominantă și unda S devine mai mică (sau se pierde total) din cauza perioadei mai lungi de timp în care frontul de activare se deplasează spre capătul pozitiv al electrodului. În derivațiile cele mai din stânga (adică, derivațiile V5 și V6), modelul normal include și unda q septală, pentru a produce un model qR sau qRs.

Astfel, în derivațiile precordiale, complexul QRS este de obicei caracterizat printr-o progresie consistentă de la un complex rS în derivațiile precordiale drepte la un model RS în derivațiile precordiale mijlocie și la un model qR în derivațiile precordiale stângi. Locul în care modelul se schimbă de la o configurație rS la o configurație Rs - derivația în care este prezent un model izoelectric RS - este cunoscut ca zonă de tranziție și apare în mod normal în derivația V3 sau V4. Un exemplu de model QRS precordial normal este prezentat în Figura 12-9. O locație modificată a zonei de tranziție poate apărea dintr-o varietate de motive; zonele de tranziție care sunt deplasate la dreapta pentru a conduce V2 sunt tranziții timpurii, iar cele care sunt deplasate la stânga la V5 sau V6 sunt tranziții întârziate.

Variabilitatea normală a amplitudinilor, axelor și duratei QRS este legată de factori demografici și fiziologici. Amplitudinile QRS sunt mai mari la bărbați decât la femei, cu amplitudini mai mari la afro-americi decât la cei din alte rase. În plus, localizarea mușchilor papilari mitrali în raport cu sept afectează durata și axa planului frontal¹³, iar masa ventriculară stângă (în intervalul normal) afectează atât amplitudinea cât și durata QRS.¹⁴ Amplitudinile mai mari decât cele normale sunt caracteristice hipertrofiei camerei și defectelor de conducere, așa cum se discută mai târziu. Complexele QRS de amplitudine redusă – adică complexe cu amplitudini generale mai mici de 0,5 mV în toate derivațiile din planul frontal și mai puțin de 1,0 mV în derivațiile precordiale – pot apărea ca o variantă normală sau ca urmare a unor infarcte cardiace (de exemplu, infarcte multiple, cardiomiopatii infiltrative, miocardită) sau extracardiace (de exemplu, boală pulmonară obstructivă, perfuzie pulmonară, perfuzie). pneumotorax) stări.¹⁵

Durata QRS

Valoarea normală superioară pentru durata QRS este setată în mod tradițional la mai puțin de 120 de milisecunde (și adesea la mai puțin de 110 de milisecunde), măsurată în avans cu cel mai larg complex QRS. Femeile, în medie, au durate QRS ceva mai scurte decât bărbații (cu aproximativ 5 până la 8 milisecunde).

Deviația intrinsicoidă. O caracteristică suplimentară a complexului QRS este deviația intrinsicoidă. Un electrod care se află deasupra peretelui liber ventricular va înregistra o undă R în creștere pe măsură ce activarea transmurală continuă spre acesta. Odată ce frontul de activare ajunge la epicard, toată grosimea peretelui de sub electrod va fi în stare activă. În acel moment, electrodul va înregistra potențiale negative pe măsură ce activarea se desfășoară în zone cardiace îndepărtate. Inversarea bruscă a potențialului produce o pantă în jos bruscă - deviația intrinsicoidă - care aproximează momentul de activare a epicardului sub electrod. Termenul de timp de activare ventriculară (VAT) este uneori folosit cu referire la ECG de suprafață.

Recuperarea ventriculară și unda ST-T

Secvențe de recuperare ventriculară. Unda ST-T reflectă activitatea în timpul fazei de platou (segmentul ST) și fazelor ulterioare de repolarizare (unda T) ale potențialului de acțiune cardiacă.

Repolarizarea ventriculară, ca și activarea, are loc în modele geometrice caracteristice, cu diferențe în timpii de recuperare între regiunile ventriculului stâng și peste peretele ventricular. În general, secvența de repolarizare este opusă secvenței de activare, adică regiunile activate ulterior se repolarizează înainte ca zonele activate devreme.

Diferențele regionale în proprietățile de recuperare reflectă durate mai scurte ale potențialului de acțiune în regiunea anterio-bazală decât în regiunea posteroapicală a ventriculului stâng. Această discrepanță are ca rezultat o recuperare mai rapidă în regiunile bazale decât în regiunile apicale, producând un flux de curent pozitiv către apex și unde ST-T pozitive peste precordiul stâng. Rezultatul, la persoanele normale, este modele de unde QRS și ST-T relativ concordante; adică unda ST-T are aceeași polaritate ca cea a complexului QRS.

Diferențele transmurale în timpii de recuperare sunt rezultatul diferențelor în durata potențialului de acțiune de-a lungul peretelui ventricular. Repolarizarea începe în epicard și apare mai târziu în peretele miocardic mediu și în endocard. Fluxul de curent rezultat va fi apoi direcționat departe de locurile cu o recuperare mai mică (endocardul) către locurile cu o recuperare mai mare (în apropierea epicardului). Orientarea curentului rezultat este în aceeași direcție ca și pentru curentul de activare transmural, așa cum este descris mai devreme. Rezultatul, la persoanele normale, este modele concordante de unde QRS și ST-T.

Unele studii la animale și la oameni¹⁶ au sugerat prezența celulelor din mijlocul peretelui (celule M) care au potențiale de acțiune mai lungi decât cele ale celulelor endocardice sau epicardice. În acest model, unda ST-T începe atunci când celulele epicardice încep să se recupereze înaintea atât a celulelor M, cât și a celulelor endocardice, cu curentul care curge din regiunile midmiocardice și endocardice către epicard. Aceasta inițiază porțiunea în creștere a undei T, cu vârful undei T corespunzând sfârșitului repolarizării epicardice.

Pe măsură ce regiunile endocardice încep să se repolarizeze, se generează un al doilea set de curenți care curg de la celulele M către celulele endocardice. Acest curent inițiază limbul descendent al undei T.

Rolul acestor gradienti transmurali rămâne controversat. Deși unele studii pe oameni au documentat gradienti semnificativi de recuperare transmurală¹⁶, altele¹⁷ au contestat aceste constatări și au concluzionat că în inimile umane normale, intacte, gradientii transmurali sunt nesemnificativi și că unda ST-T este rezultatul exclusiv al diferențelor regionale de recuperare.

Valul ST-T normal

Unda ST-T normală începe ca o undă de amplitudine mică, care se schimbă lent (segmentul ST) care evoluează treptat într-o undă mai mare, unda T. Debutul undei ST-T este joncțiunea sau punctul J și este în mod normal la sau aproape de linia de bază izoelectrică a ECG (vezi Fig. 12-9). Nivelul segmentului ST este în general măsurat în punctul J sau, în unele aplicații, cum ar fi testarea la efort, la 40 sau 80 de milisecunde după punctul J.

Polaritatea undei ST-T este în general aceeași cu polaritatea netă a complexului QRS precedent. Astfel, undele T sunt de obicei verticale în derivațiile I, II, aVL și aVF și în derivațiile precordiale laterale. Ele sunt negative în derivațiile aVR și variabile în derivațiile III, V1 și V2.

Amplitudinea punctului J normal și a segmentului ST variază în funcție de rasă, sex și vârstă.^{9,18} Este de obicei cea mai mare în plumbul V2 și este mai mare la bărbați tineri decât la femei tinere și mai mare la afro-americieni.

decât la albi. Recomandările recente pentru limitele superioare ale ridicării normale a punctului J în derivațiile V2 și V3 sunt 0,2 mV pentru bărbați cu vârsta de 40 de ani sau mai mult, 0,25 mV pentru bărbați mai tineri de 40 de ani și 0,15 mV pentru femei. În alte derivații, limita superioară recomandată este 0,1 mV.¹⁸

Valul J

Unda AJ este o undă în formă de cupolă sau cocoasă care apare la capătul complexului QRS și care are aceeași polaritate ca și complexul QRS precedent. Poate fi proeminentă ca o variantă normală (vezi mai târziu) și în anumite stări patologice, cum ar fi hipotermia sistemică (unde este uneori denumită undă Osborn) și într-un set de afecțiuni denumite în mod obișnuit sindroamele undei J.¹⁹ Aceste sindroame includ modelele Brugada (vezi capitolele 32 și 37) și modelul de repolarizare precoce (discutat mai târziu). Originea sa a fost corelată cu o creșteră proeminentă în faza 1 a potențialelor de acțiune pe epicard (legată de un curent net exterior sporit, /to) dar nu și pe endocard, creând un gradient de potențial transmural care duce la creșterea QRS și elevarea ST.

Valul U

Unda T poate fi urmată de o undă suplimentară de amplitudine mică cunoscută sub numele de undă U. Această undă, de obicei mai mică de 0,1 mV în amplitudine, are în mod normal aceeași polaritate ca și unda T precedentă. Este cea mai mare în derivațiile V1 și V2 și cel mai adesea este văzută la ritm cardiac scăzut. Baza sa electrofiziologică este incertă; poate fi cauzată de repolarizarea târzie a fibrelor Purkinje, de potențialul de acțiune îndelungat al celulelor M mijlocice sau de repolarizarea întârziată în zonele ventriculului care suferă relaxare mecanică târzie.

Intervalul QT

Intervalul QT se extinde de la debutul complexului QRS până la sfârșitul undei T. Astfel, include durata totală a activării și recuperării ventriculare și, în sens general, corespunde duratei potențialului de acțiune ventricular.

Măsurarea cu acuratețe a intervalului QT este o provocare din mai multe motive, inclusiv identificarea începutului complexului QRS și a sfârșitului undei T, determinarea carei derivații să fie utilizată și ajustarea intervalului măsurat pentru frecvență, durata QRS și sex. milisecunde. În sistemele ECG automatizate, intervalul este măsurat de obicei dintr-un compus al tuturor derivațiilor, intervalul începând cu debutul QRS cel mai timpuriu în orice derivație și terminând cu ultimul capăt al undei T în orice derivație. Când intervalul este măsurat de la o singură derivație, trebuie utilizată derivația în care intervalul este cel mai lung (cel mai frecvent derivația V2 sau V3) și în care o undă U proeminentă este absentă (de obicei aVR sau aVL).

Intervalul QT normal este dependent de frecvență, scăzând pe măsură ce ritmul cardiac crește. Aceasta corespunde modificărilor legate de frecvență ale duratei potențialului de acțiune ventricular normal și refractarității. Au fost propuse numeroase formule pentru a corecta intervalul QT măsurat pentru acest efect al ratei.²⁰ O formulă utilizată în mod obișnuit a fost dezvoltată de Bazett în 1920. Rezultatul este un interval QT corectat, sau QTc, definit de următoarea ecuație:

$$QTc = qt/Vrr$$

unde intervalele QT și RR sunt măsurate în secunde. Raportul comun al AHA, al Colegiului American de Cardiologie (ACC) și al altor organizații profesionale¹⁸ a sugerat ca limita superioară pentru QTc să fie stabilită la 460 pentru femei și 450 pentru bărbați și ca limita inferioară să fie stabilită la 390.

Formula Bazett are o acuratețe limitată în corectarea efectelor ritmului cardiac asupra intervalului QT. Studiile mari de baze de date au arătat, de exemplu, că intervalul QTc bazat pe formula Bazett rămâne semnificativ afectat de ritmul cardiac și că până la 30% din ECG-urile normale ar fi diagnosticate ca având un interval QT prelungit atunci când este utilizată această formulă.²¹ Formula, în general, supracorectează intervalul QT la frecvențe cardiace ridicate și îl subcorectează la frecvențe scăzute.

Au fost propuse multe alte formule și metode pentru corectarea intervalului QT pentru efectele ritmului cardiac, inclusiv funcțiile liniare, logaritmice, hiperbolice și exponențiale. Fiecare are un interval normal diferit. Un comitet mixt de organizații profesionale a sugerat utilizarea unei funcții de regresie liniară.¹⁸ Au fost propuse mai multe modele liniare; o formulă care s-a dovedit a fi relativ insensibilă la ritmul cardiac este

$$QT_c = QT + 1,75 (HR - 60)$$

unde HR este ritmul cardiac și intervalele sunt măsurate în milisecunde.

Prelungirea și scurtarea QT apar în numeroase sindroame, discutate în altă parte în această carte, asociate cu tahiaritmii și moarte subită (vezi capitolele 32, 34 și 37) și pot varia în timpul zilei și între diferite anotimpuri. O meta-analiză a 23 de studii a demonstrat că o creștere de 50 de milisecunde a intervalului QT este asociată cu un risc relativ de 1,20 pentru mortalitatea de orice cauză și 1,29 pentru mortalitatea cardiovasculară.²¹ Prelungirea indusă de medicamente și relația sa cu moartea subită au făcut ca evaluarea răspunsurilor intervalului QT la noile medicamente farmaceutice să fie un subiect important pentru producătorii de medicamente² și de reglementare a vârstei.

Alte măsuri de recuperare ventriculară

Dispersia QT

După cum sa menționat, intervalul QT variază de la derivație la derivație. La persoanele normale, intervalul QT poate varia cu până la 65 de milisecunde între derivații (denumită dispersie QT) și, de obicei, este cel mai lung în derivațiile V2 și V3. Creșterile intervalului maxim de intervale au fost legate de instabilitatea electrică și riscul de aritmogeneză ventriculară, deși utilitatea sa clinică practică rămâne limitată. Suntem de acord cu concluziile Grupului de lucru comun al societății din 2009 conform cărora „dispersia QT nu trebuie inclusă în rapoartele ECG de rutină. Cu toate acestea, din cauza importanței fundamentale a eterogenității repolarizării miocardice în geneza aritmiilor ventriculare maligne, este încurajată cercetarea continuă în identificarea markerilor de dispersie crescută a repolarizării miocardice pe ECG de suprafață a corpului.”¹⁸

Unghiul QRST. Concordanța dintre orientarea complexului QRS normal și unda ST-T normală descrisă mai devreme poate fi exprimată vectorial. Un unghi poate fi vizualizat în spațiul tridimensional între vectorul care reprezintă forța medie QRS și vectorul care reprezintă forța medie ST-T. Acest unghi este unghiul QRST spațial. Unghiul dintre cei doi vectori în planul frontal reprezintă o simplificare rezonabilă și în mod normal este mai mic de 60 de grade (și de obicei mai puțin de 30 de grade). Anomaliile unghiului QRST reflectă relații anormale între proprietățile de activare și recuperare.

Semnificația clinică a unui unghi QRST anormal a fost mult dezbătută. O analiză recentă a celui de-al treilea Sondaj Național de Sănătate și Nutriție (NHANES III) a raportat o creștere semnificativă atât a mortalității de toate cauzele (raporturi de risc multivariate de 1,30 la 1,87) cât și a mortalității cardiovasculare (raporturi de risc multivariate de 1,82 la 2,21) pe

o perioadă de 14 ani la subiecții fără boală cardiacă evidentă clinic, dar cu unghiuri QRST crescute.

Gradientul ventricular. Dacă se adaugă cei doi vectori care reprezintă forțele medii de activare și de recuperare, se creează un al treilea vector cunoscut sub numele de gradient ventricular. Acest vector reprezintă aria netă de sub complexul QRST. Conceptul de gradient ventricular a fost dezvoltat inițial pentru a evalua variabilitatea care există în proprietățile de repolarizare regională; cu cât aceste diferențe sunt mai mari, cu atât gradientul ventricular va fi mai mare. În plus, deoarece schimbările în modelele de activare produse, de exemplu, de blocul de ramificație a fasciculului cauzează

modificări corespunzătoare în modelele de recuperare (vezi mai târziu), în mod obișnuit nu rezultă nicio modificare a gradientului ventricular. Gradientul ventricular ar trebui să permită astfel o măsură a proprietăților regionale de recuperare care este independentă de modelul de activare. Această măsurătoare are relevanță posibilă, deși nedovedită, pentru geneza aritmiilor reintrante, care pot fi cauzate, parțial, de variații regionale anormale ale perioadelor refractare.

Variante normale

Numeroase variații ale acestor modele ECG normale apar la subiecții fără boli de inimă. Este important de recunoscut aceste variații, deoarece pot fi confundate cu anomalii semnificative, ducând în unele cazuri la diagnostice eronate și potențial dăunătoare ale bolilor de inimă.

Undele T pot fi inversate în derivațiile precordiale drepte la persoanele normale (Fig. 12-12). Undele T sunt de obicei inversate în toate derivațiile precordiale la naștere și devin de obicei verticale pe măsură ce trece timpul. Acest tipar juvenil persistent, cu unde T inversate în conduce la stânga V1, apare la 1% până la 3% dintre adulți și este mai frecvent la femei decât la bărbați și mai frecvent la afro-americieni decât în alte grupuri rasiale sau etnice.

Segmentul ST poate fi semnificativ ridicat la persoanele normale, în special în derivațiile precordiale drepte și medii (Fig. 12-13). Denivelarea segmentului ST poate apărea singură sau ca parte a modelului precoce de repolarizare, unul dintre sindroamele unde J menționate mai devreme. Caracteristicile clasice ale acestui sindrom includ supraînălțarea segmentului ST concav în sus, unde R precordiale înalte, unde J distinctive cu slurring sau creștere a complexului QRS terminal, o tranziție precoce a unde R în derivațiile precordiale și unde T asimetrice cu o pantă treptată și coborâre rapidă.

Acest model apare la 1% până la 13% din populația generală și este cel mai răspândit la adulții tineri, în special bărbații afro-americieni și cei care sunt activi din punct de vedere athletic. Aspectul său este labil, fiind cel mai proeminent în condiții de tonus vagal crescut.

Rapoarte de caz și studii de caz-control^{24,25} și studii bazate pe populație²⁶ au documentat o asociere semnificativă a supradenivelării segmentului ST plus undele J și creșterea QRS cu

tahiaritmii ventriculare și stop cardiac brusc cu fibrilație ventriculară. Haissaguerre și colegii²⁴ au raportat un studiu caz-control în care aceste modele au fost găsite la 31% dintre pacienții cu episoade de fibrilație ventriculară, dar doar la 5% dintre cei fără astfel de episoade. Studii bazate pe populație de Tikkanen

Prevalența ECG-urilor anormale în populația generală crește progresiv cu vârsta. De exemplu, ECG-urile de screening au evidențiat anomalii care necesită investigații ulterioare la 2,5% din peste 32.000 de elevi de liceu²⁷, în timp ce ECG anormale au fost înregistrate la 36% dintre adulții cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani fără afecțiuni cardiovasculare evidente.²⁸ Multe dintre aceste anomalii au importanță atât prognostică, cât și diagnostică; o revizuire recentă a rapoartelor care a inclus mai mult de 173.000 de persoane a identificat dovezi de înaltă calitate care susțin valoarea prognostică a șase anomalii ECG (anomalii ale segmentului ST, anomalii ale undei T, anomalii combinate ale segmentului ST și ale undei T, hipertrofie ventriculară stângă [LVH], bloc de ramură și deviație relativă a evenimentelor cardiovasculare ale axei stângi), cu factori de risc subsecuți ai axei stângi pentru deviația de risc cardiovascular subse¹⁵. 1.9.29

Anomalii atriale

Diverse evenimente fiziopatologice modifică activarea atrială pentru a produce modele anormale de undă P. Trei categorii generale de modificări ale undei P sunt descrise aici: modele anormale de activare și conducere, anomalii atriale stângi și anomalii atriale drepte.

Activare și conducere atrială anormale. Mici modificări ale locului de activare inițială în nodul SA sau către locurile ectopice din interior

atria poate duce la modificări majore în modelul de activare atrială și, prin urmare, în morfologia undelor P. Aceste schimbări pot apărea ca ritmuri de evadare dacă stimulatorul cardiac nodal SA normal eșuează sau ca ritmuri ectopice accelerate dacă automatitatea unui loc ectopic este îmbunătățită (vezi capitolul 37).

Tiparele undelor P pot indica locul formării impulsului și calea activării ulterioare. De exemplu, o undă P negativă în derivația I sugerează activarea începând din atriul stâng. Undele P inversate în derivațiile inferioare corespund în general unui loc posterior de activare atrială. Cu toate acestea, corelațiile modelelor de undă P cu locația de origine sunt foarte variabile. În consecință, aceste modele pot fi denumite, ca grup, ritmuri atriale ectopice, mai degrabă decât termeni atribuiți care sugerează un anumit loc de origine.

Blocul interatrial, reprezentând întârzierile de conducere între atri, modifică durata și modelul undelor P.³⁰ Când conducerea din atriul drept spre atriul stâng în cadrul fasciculului lui Bachmann este întârziată, decalajul normal în activarea atriului stâng față de cel al atriului drept crește. Durata undei P este prelungită peste 110 milisecunde, iar undele P au de obicei două cocoase în derivația II, prima reprezentând atriul drept și a doua reflectând activarea atrială stângă. Cu blocare mai avansată, impulsurile nodului sinusajung în atriul stâng numai după ce trec inferior până în apropierea joncțiunii atrioventriculare și apoi

superior prin atriul stâng. În astfel de cazuri, undele P sunt largi și bifazice (o undă pozitivă inițială urmată de o deviație negativă) în derivațiile inferioare.

Blocul interatrial este frecvent întâlnit la aproximativ 10% dintre adulții tineri și la 60% dintre adulții internați. Deși adesea asociat cu mărirea atriului stâng, este adesea văzut ca un defect de conducere izolat, fără anomalii structurale concomitente. Este un predictor independent al fibrilației atriale și al altor tahiaritmii supraventriculare și este asociat în mod obișnuit cu mărirea atriului stâng, trombi atriului stâng și embolizare sistemică.

Anomalii atriale stângi. Anomaliile anatomice ale atriului stâng care modifică undele P includ dilatarea atrială, hipertrofia musculară atrială și presiunile intra-atriale crescute. Deoarece aceste anomalii fiziopatologice coexistă în mod obișnuit și pot produce efecte ECG similare, modelele rezultate sunt adesea denumite anomalii atriale stângi.³¹

Mecanisme pentru anomalii electrocardiografice. Creșterea masei atriale stângi sau a dimensiunii camerei provoacă creșteri ale amplitudinii și duratei undei P. Deoarece atriul stâng este situat posterior în torace și este activat relativ târziu în timpul undei P, aceste modificări produc durata prelungită a undei P, creșterea undelor P în derivațiile inferioare și amplitudinea crescută a forțelor undei P terminale în derivațiile precordiale drepte.

Criterii de diagnostic. Aceste modificări patofiziologice sunt reflectate în criteriile cele mai frecvent utilizate pentru diagnosticarea anomaliei atriale stângi enumerate în Tabelul 12-3 și ilustrate în Figurile 12-14 și 12-15.

Acuratețea diagnosticului. Studii recente care corelează aceste criterii ECG cu volumele atriale stângi determinate prin tomografie computerizată tridimensională³² și imagistica prin rezonanță magnetică³³ au demonstrat valoarea limitată a acestor criterii. O durată prelungită a undei P are o sensibilitate mare (71% până la 84%), dar specificitate scăzută (35% până la 55%). Prin contrast, undele P bifide și amplitudinea crescută a undei P terminale negative în derivația V1 au sensibilități scăzute (8% până la 19% și, respectiv, 37% până la 49%) și specificități ridicate (85% până la 99% și, respectiv, 54% până la 88%).

Semnificație clinică. Caracteristicile ECG ale anomaliei atriale stângi sunt asociate cu disfuncție ventriculară stângă mai severă la pacienții cu boală cardiacă ischemică (vezi capitolul 54) și cu leziuni valvulare mai severe la pacienții cu boală valvulară mitrală sau aortică (vezi capitolul 63). Pacienții cu anomalii atriale stângi au, de asemenea, o incidență mai mare decât cea normală a tahiaritmiilor atriale, inclusiv fibrilația atrială.³⁴

Anormalitate atrială dreaptă. Caracteristicile ECG ale anomaliei atriale drepte sunt ilustrate în figurile 12-14 și 12-15. Amplitudinile undei P în membrul și derivațiile precordiale drepte sunt de obicei anormal de mari. În plus, anumite modele QRS pot sugera și anomalii atriale drepte (vezi Tabelul 12-3). Ca și în cazul anomaliei atriale stângi, termenul de anomalie a atriului drept poate fi folosit mai degrabă decât denumiri precum „mărirea atrială dreaptă” care sugerează o anumită fiziopatologie subiacentă.

FIGURA 12-14 Sus, Reprezentarea schematică a depolarizării atriale. De jos, modele de unde P asociate cu activarea atrială normală (stânga) și cu anomalii atriale drepte (mijloc) și atriale stângi (dreapta). (Modificat din Park MK, Guntheroth WG: How to Read Pediatric ECGs. Ed. a 4-a. St. Louis, Mosby, 1993.)

Criterii de diagnostic. Criteriile utilizate în mod obișnuit pentru a diagnostica anomalia atrială dreaptă sunt enumerate în Tabelul 12-3. Pe lângă criteriile bazate pe morfologia undei P, anomalia atrială dreaptă este sugerată de modificările QRS, inclusiv un model de tip qR în derivațiile precordiale drepte fără dovezi de infarct miocardic (și în special asociat cu un model de supraîncărcare a ventriculului drept) sau complexe QRS de amplitudine mică în derivația V1 împreună cu o creștere de trei ori sau mai mare a derivației V2.

Mecanisme pentru anomalii electrocardiografice. Masa atrială dreaptă mai mare generează o forță electrică mai mare în timpul activării atriale, producând unde P mai înalte în derivațiile membrelor și crescând deviația inițială a undei P în derivații peste inima dreaptă, cum ar fi derivația V1. Spre deosebire de anomaliile atriale stângi, durata undei P nu este prelungită.

Acuratețea diagnosticului. Studiile imagistice³³ au arătat că caracteristicile ECG ale anomaliei atriului drept au o sensibilitate limitată (7% până la 10%), dar o specificitate ridicată (96% până la 100%) pentru detectarea măririi anatomice a atriului drept.

Semnificație clinică. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și acest model ECG (denumit adesea P pulmonale) au o disfuncție pulmonară mai severă, cu o supraviețuire semnificativ redusă, decât la cei cu alte anomalii atriale (vezi capitolul 74). Cu toate acestea, compararea parametrilor ECG și hemodinamici nu a demonstrat o corelație strânsă a tiparelor undei P și hipertensiunea atrială dreaptă.

Alte anomalii atriale. Pacienții cu anomalii în ambele atrii - adică anomalii biatriale - pot avea modele ECG care reflectă fiecare defect. Constatările sugestive includ unde P bifazice mari în derivația V1 și unde P înalte și largi în derivațiile II, III și aVF (vezi Fig. 12-15).

Hipertrofie ventriculară

Hipertrofie ventriculară stângă

LVH produce modificări în complexul QRS, segmentul ST și unda T. Cea mai caracteristică constatare este amplitudinea crescută a complexului QRS. Undele R din derivațiile care se confruntă cu ventriculul stâng (adică, derivațiile I, aVL, V5 și V6) sunt mai înalte decât în mod normal, iar undele S în derivațiile care se află deasupra părții opuse a inimii (adică, V1 și V2) sunt mai adânci decât în mod normal. Aceste modificări sunt ilustrate în Figura 12-16.

Alte modificări QRS observate în cazurile de LVH includ lărgirea complexului QRS peste 110 milisecunde, o întârziere a deflexiunii intrinsicoide (timp de activare ventriculară) și

creșterea complexului QRS. Anomaliile suplimentare pot include prelungirea intervalului QT și dovezi de anomalie a atriului stâng.

Modelele undelor ST-T variază foarte mult la pacienții cu HVS. Segmentul ST poate fi normal sau oarecum ridicat în derivații cu unde R înalte. La mulți pacienți, totuși, segmentul ST este deprimat și urmat de o undă T inversată (Fig. 12-17). De obicei, segmentul ST se înclină în jos dintr-un punct J deprimat și unda T este inversată asimetric. Aceste modificări de repolarizare legate de LVH apar de obicei la pacienții cu modificări QRS, dar pot apărea singure. Undele T inversate deosebit de proeminente (în special în derivațiile precordiale medii) sunt caracteristice cardiomiopatiei hipertrofice cu îngroșare apicală predominantă (sindrom Yamaguchi) (vezi Fig. 12-46).

Aceste caracteristici ECG sunt cele mai tipice pentru HVS indusă de suprasolicitarea presiunii a ventriculului stâng. Supraîncărcarea de volum poate produce un model oarecum diferit, inclusiv unde T înalte, în poziție verticală și uneori înguste (mai puțin de 25 de milisecunde) dar adânci (0,2 mV sau mai mult) Q

valuri în derivații orientate spre partea stângă a septului sau peretele liber ventricular stâng (Fig. 12-18). Aceste distincții au valoare limitată în identificarea stărilor hemodinamice, iar utilizarea lor diagnostică a fost descurajată.³¹

Mecanisme pentru anomalii electrocardiografice. Modificările ECG ale LVH rezultă din modificări structurale, biochimice și bioelectrice interconectate. Componentele structurale includ o creștere a dimensiunii fronturilor de activare care se deplasează pe peretele îngroșat care generează tensiuni mai mari la suprafața corpului. Timpul mai lung necesar pentru a activa peretele îngroșat combinat cu o conducere mai lentă decât normală în miocardul de lucru contribuie, de asemenea, la tensiunea înaltă și la prelungirea QRS.

La nivel celular, hipertrofia este asociată cu o formă de remodelare electrică. Aceasta include modificări biochimice ale joncțiunilor interzise și ale canalelor ionice care modifică densitățile de sarcină. Modificările bioelectrice, inclusiv modificări ale diametrului și lungimii fibrei și modificări ale modelelor de ramificare a miocitelor, modifică propagarea impulsului. The

Majoritatea metodelor evaluează prezența sau absența LVH ca funcție binară, indicând faptul că LVH fie există sau nu există, pe baza unui set de criterii determinat empiric. De exemplu, criteriile de tensiune Sokolow-Lyon și Cornell impun ca tensiunile din anumite cabluri să depășească anumite valori. Sistemul de punctaj Romhilt-Estes atribuie valori ale punctelor amplitudinii și altor criterii, inclusiv axa QRS și modelele de unde P; HVS sigură este diagnosticată dacă se obține un scor de 5 puncte sau mai mult și HVS probabilă este diagnosticată dacă se obține un scor de 4 puncte. Metoda de durată a tensiunii Cornell include măsurarea duratei QRS, precum și a amplitudinilor.

Alte metode caută să cuantifice masa ventriculară stângă ca un continuum. Diagnosticul LVH se poate baza apoi pe o masă calculată care depășește un prag determinat independent. Un set de criterii

distribuția eterogenă a acestor anomalii și cicatricile intramurale asociate cu hipertrofie pot perturba propagarea lină a fronturilor de undă pentru a produce creșterea complexului QRS.

Anomaliile ST-T pot reflecta tulburări primare de repolarizare care însoțesc procesele celulare de hipertrofie sau pot reflecta ischemia subendocardică cauzată de tensiunea ridicată a peretelui și fluxul sanguin limitat la subendocardul peretelui îngroșat. Studiile ecocardiografice au sugerat că anomaliile ST-T sunt asociate cu o tensiune radială endomiocardică redusă, sugerând subperfuzie subendocardică.³⁶

Criterii de diagnostic

Multe seturi de criterii de diagnostic pentru HVS au fost dezvoltate pe baza acestor anomalii ECG. Câteva dintre criteriile mai frecvent utilizate sunt enumerate în Tabelul 12-4; Hancock și colegii au prezentat o listă cuprinzătoare de criterii.³¹ aplicarea acestei abordări este utilizată pentru ecuația de regresie Cornell prezentată în tabelul 12-4.

Acuratețea diagnosticului. Preciziile relative de diagnostic ale acestor metode sunt foarte variabile, diferă de criteriile specifice testate, metoda imagistică utilizată pentru determinarea măsurătorilor anatomice și populația studiată. De exemplu, sensibilitățile variază de la aproximativ 10% în populația generală până la aproximativ 50% în cohortele cu hipertensiune arterială.³⁷ Precizia variază, de asemenea, în funcție de sex (cu tensiuni ECG mai scăzute la femei decât la bărbați), cu rasă (cu tensiuni mai mari la afro-americi decât în alte grupuri rasiale) și cu habitus corporal (cu tensiuni reduse asociate cu obezitatea).

Cele mai multe studii au raportat sensibilitate scăzută și specificitate ridicată. O analiză a 21 de studii a raportat o sensibilitate medie pentru șase criterii utilizate în mod obișnuit, variind de la 10,5% la 21% și o specificitate mediană de 89% la 99%.³⁸ Preciziile tind să fie mai mari pentru tensiunea Cornell, durata tensiunii și metodele de regresie decât pentru alte criterii. De exemplu, un studiu bazat pe măsurători tomografice computerizate ale mărimii ventriculare a raportat sensibilități de 4% până la 46% și specificități de 90% până la 97% pentru criteriile comune LVH; criteriul de tensiune Cornell care a avut cea mai mare acuratețe globală de 92%.³⁹ Sensibilitatea scăzută limitează valoarea acestor criterii ca instrumente de screening în populația generală. Din cauza variabilității în acuratețea criteriilor de la un studiu la altul, niciun criteriu nu poate fi stabilit ca metodă preferată.³¹

Precizia limitată poate reflecta o relație limitată între modificările structurale ale LVH și consecințele electrofiziologice asociate. De exemplu, remodelarea electrică asociată cu HVS anatomică poate reduce fluxurile de ioni transmembranare pentru a scădea mai degrabă decât a crește tensiunile ECG.³⁵ De asemenea, precizia poate fi redusă de efectele altor

anomalii, cum ar fi defectele de conducere și infarctul miocardic, așa cum se discută mai târziu. Anomaliile de repolarizare asociate cu constatările QRS sunt asociate cu o prevalență de trei ori mai mare a HVS anatomică la pacienții fără boală coronariană.

TABELUL 12-4 Criterii comune de diagnostic pentru hipertrofia ventriculară stângă

PTF = P forță terminală; PTFV1 = forță terminală P în conductorul V1.

*HVS probabilă este diagnosticată cu un total de 4 puncte, iar HVS sigură este diagnosticată cu un total de 5 sau mai multe puncte.

+Pentru subiecții în ritm sinusal, $\text{exp} = 4,558 - 0,092 (\text{SV3} + \text{RaVL}) - 0,306 \text{TV1} - 0,212 \text{QRS} - 0,278 \text{PTFV1} - 0,559 (\text{sex})$. Tensiunile sunt în mV, QRS este durata QRS în milisecunde, PTF este aria de sub forța terminală P în derivația Vi (în mm-sec), iar sexul = 1 pentru bărbați și 2 pentru femei. LVH este diagnosticată ca prezentă dacă $\text{exp} < -1,55$.

*Pentru femei, adăugați 8 mm.

Semnificație clinică

Un diagnostic ECG precis al HVS este important pentru a detecta hipertrofia, a evalua prognosticul și a monitoriza progresia sau regresia hipertrofiei în timpul tratamentului. Deși metodele imagistice pot oferi o evaluare mai directă a HVS structurală, rezultatele ECG pot oferi informații independente, importante din punct de vedere clinic, referitoare la modificările electrice rezultate din hipertrofie care reflectă anomaliile celulare subiacente cu un impact potențial asupra prognosticului.³⁵

Prezența criteriilor ECG pentru HVS identifică un subgrup al populației generale și al celor cu hipertensiune arterială, cu un risc semnificativ crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. De exemplu, studiul LIFE40 cu Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) a demonstrat că tensiunile mai scăzute de la Cornell și Sokolow-Lyon în timpul terapiei antihipertensive la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică se corelează cu o probabilitate mai mică de mortalitate și morbiditate cardiovasculară, independent de gradul de scădere a tensiunii arteriale. O scădere cu 1 abatere standard a produsului Cornell a fost asociată cu o scădere cu 25% a deceselor cardiovasculare și o rată cu 17% mai mică a infarctului miocardic.

Pacienții cu anomalii de repolarizare au, în medie, grade mai severe de HVS anatomică și un risc mai mare de evenimente cardiovasculare viitoare. În studiul LIFE, dezvoltarea de noi anomalii ale undei ST-T la pacienții hipertensivi cu HVS aflați sub tratament antihipertensiv a fost asociată cu creșteri semnificative ale riscului de deces cardiovascular (hazard ratio, 2,42) și infarct miocardic (hazard ratio, 1,95).⁴¹

Hipertrofie ventriculară dreaptă

Hipertrofia ventriculară dreaptă (RVH) modifică ECG în moduri fundamentale, în timp ce un ventricul stâng mărit produce modificări predominant cantitative în formele de undă normale subiacente. ECG se modifică cel mai mult asociate cu RVH concentrică moderată până la severă

TABELUL 12-5 Criterii comune de diagnostic pentru hipertrofia ventriculară dreaptă

R în V1 > 0,7 mV

QR în V1

R/S în V1 >1 cu R >0,5 mV

R/S în V5 sau V6 <1

S în V5 sau V6 >0,7 mV

R în V5 sau V6 >0,4 mV cu S în V1 <0,2 mV

Abaterea axei dreapta (>90 grade)

Model S1Q3

Model S1S2S3

P pulmonare

Din Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N, et al: Reevaluarea criteriilor electrocardiografice pentru hipertrofia ventriculară cardiacă stângă, dreaptă și combinată. Am J Cardiol 53:1140, 1984.

În mod obișnuit includ unde R anormale, înalte în derivații direcționate anterior și spre dreapta (derivații aVR, V1 și V2), și unde S profunde și unde r anormal de mici în derivații direcționate spre stânga (I, aVL și precordiale laterale) (Fig. 12-19). Aceste modificări au ca rezultat o inversare a progresiei normale a undei R în derivațiile precordiale, o deplasare a axei QRS din planul frontal spre dreapta și prezența undelor S în derivațiile I, II și III (modelul S1S2S3).

Hipertrofia mai puțin severă, mai ales când este limitată la tractul de ieșire al ventriculului drept care este activat târziu în timpul complexului QRS, produce modificări mai puțin marcate. Anomaliile pot fi limitate la un model rSr' în V1 și persistența undelor s (sau S) în derivațiile precordiale stângi. Acest model este tipic pentru supraîncărcarea volumului ventricularului drept, cum ar fi cel produs de un defect septal atrial.

Criterii de diagnostic

Criteriile pe care se bazează în mod obișnuit pentru diagnosticul ECG al RVH sunt enumerate în Tabelul 12-5.

Acuratețea diagnosticului. Acuratețea diagnosticului acestor criterii rămâne neclară. Deși literatura mai veche a sugerat specificități foarte mari pentru multe dintre criteriile enumerate, aceste estimări s-au bazat adesea pe populații mici și foarte selective. Sensitivitățile și specificitățile din populația generală rămân de determinate cu exactitate.

Mecanisme pentru anomalii electrocardiografice. Ca și în LVH, RVH crește fluxurile de curent între celulele hipertrofiate și dimensiunea fronturilor de activare care se deplasează prin ventriculul drept mărit pentru a produce tensiuni mai mari decât cele normale pe suprafața corpului. Ventriculul drept normal este considerabil mai mic decât ventriculul stâng și produce forțe electrice care sunt în mare parte anulate de cele generate de ventriculul stâng mai mare. Astfel, pentru ca RVH să se manifeste pe ECG, trebuie să fie suficient de severă pentru a depăși efectele de mascare ale forțelor ventriculare stângi mai mari.

În plus, timpul de activare al ventriculului drept este prelungit. Activarea ventriculului drept se termină acum după ce activarea ventriculului stâng este finalizată, astfel încât forțele generate de ventriculul drept nu mai sunt anulate de forțele mai puternice ale ventriculului stâng și se manifestă târziu în complexul QRS (de exemplu, generarea undelor S). Deoarece ventriculul drept este situat anterior și în dreapta ventriculului stâng, RVH produce potențiale crescute în derivații direcționate anterior și spre dreapta, adică în derivațiile precordiale drepte.

Semnificație clinică

Boala pulmonară obstructivă cronică (vezi capitolul 74) poate induce modificări ECG prin producerea de RVH, modificarea poziției inimii în torace și hiperinflarea plămânilor (fig. 12-20). Modificările QRS cauzate de modificările izolatoare și de poziție produse de hiperinflația plămânilor includ amplitudine redusă a complexului QRS, deviația axei drepte în plan frontal și tranziția întârziată în derivațiile precordiale. Dovezile RVH adevărate includ (1) abaterea axei drepte mai pozitivă de 110 grade; (2) unde S profunde în derivațiile precordiale laterale; și (3) un model StQ3T3, cu o undă S în derivația I (ca un complex RS sau rS), o undă Q anormală în derivația III și o undă T inversată în derivațiile inferioare.

III

Evaluarea Pacientului

Dovezile ECG ale RVH au o valoare limitată în evaluarea severității hipertensiunii pulmonare sau a bolii pulmonare. Modificările QRS în general nu apar până când funcția ventilatorie este semnificativ deprimată, cea mai timpurie modificare fiind de obicei o deplasare spre dreapta a axei QRS medii, iar corelația cu funcția ventilatorie sau hemodinamica este slabă.

Embolia pulmonară care provoacă suprasolicitare acută a presiunii ventriculare drepte poate genera modele ECG caracteristice (Fig. 12-21) (vezi capitolul 73). Acestea includ (1) un model QR sau qR în derivațiile ventriculare drepte; (2) un model S1Q3T3; (3) Abaterea segmentului ST și inversările undei T în derivațiile V1 la V3; și (4) incomplet sau complet

bloc de ramură a fasciculului drept (RBBB). Tahicardia sinusală este de obicei prezentă. Ocazional, în cazul obstrucției arteriale pulmonare masive, pot fi observate supradenivelări ale segmentului ST în derivațiile precordiale medii drepte.

Cu toate acestea, chiar și în cazul obstrucției majore a arterei pulmonare, ECG-ul poate prezenta puțin mai mult decât modificări minore sau nespecifice ale formei de undă sau poate avea un aspect normal. Modelul clasic S1Q3T3 apare doar în aproximativ 10% din cazurile de embolie pulmonară acută (vezi capitolul 73). Mai mult, specificitatea acestei constatări este limitată, deoarece poate apărea cu alte cauze de hipertensiune pulmonară sau ca variantă normală. O analiză a ECG-urilor pacienților cu dilatare a ventriculului drept cauzată de embolie pulmonară acută a găsit acuratețe predictive pozitive de 23% până la 69%.⁴²

aVR V1

V4

aVL

V2

V5

V3 V6

Hipertrofie biventriculară

Hipertrofia ambilor ventriculi produce modele ECG complexe. Spre deosebire de mărirea biatrială, rezultatul nu este simpla sumă a celor două seturi de anomalii. Efectele lărgirii unei camere pot anula efectele lărgirii celeilalte. Forțele ventriculare stângi mai mari generate în LVH măresc gradul de RVH necesar pentru a depăși dominanța ventriculului stâng, iar forțele anterioare produse de RVH pot anula forțele posterioare intensificate generate de LVH.

Din cauza acestor factori, criteriile ECG specifice fie pentru RVH, fie pentru LVH sunt rareori observate în cazul mării biventriculare. Mai degrabă, modelele ECG sunt de obicei o modificare a caracteristicilor LVH, cum ar fi (1) unde R înalte în derivațiile precordiale drepte și stângi, (2) poziția verticală a inimii sau deviația axei drepte, (3) unde S profunde în derivațiile precordiale stângi,

FIGURA 12-19 Modelul RVH cel mai în concordanță cu suprasolicitarea severă de presiune a ventriculului drept. Constatările includ (1) o undă R înaltă în Vi (ca parte a complexului qR), (2) deviația axei drepte, (3) inversarea undei T în Vi prin V3, (4) zonă de tranziție precordială întârziată (rS în V6), (5) anomalie atrială dreaptă și (6) un model S1Q3.

Vi

V3

V6

V2

V4

V5

FIGURA 12-20 Emfizem pulmonar care simulează infarctul anterior la un bărbat de 58 de ani fără nicio dovadă clinică de boală coronariană. În trasarea ECG în A, observați pierderea undelor R anterioare în derivațiile precordiale; normalizarea relativă a progresiei undei R are loc odată cu plasarea conductoarelor toracice un interspațiu sub poziția lor obișnuită (de exemplu, *Vi, *V2), așa cum se arată în B. (Modificat din Chou TC: Pseudo-infarction (noninfarction Q waves). În Fisch C[ed]: Complex Electrocardiography. Vol 1. Philadelphia, FA Davis.) 1973.

I II III aVR aVL aVF

12

Vi V2 V3 V4 V5 V6

FIGURA 12-21 Cor pulmonar acut secundar emboliei pulmonare care simulează infarctul inferior și anterior. Această urmărire exemplifica tiparele clasice de pseudoinfarct observate uneori cu un model S1Q3T3, un QR în derivația V1 cu progresie slabă a undei R în derivațiile precordiale drepte (rotație în sensul acelor de ceasornic) și inversarea undei T precordială dreaptă până la precordială medie (V1 până la V4). (Din Goldberger AL, Goldberger ZD, Shvilkin A: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach. Ed. a 8-a Philadelphia, Saunders, 2012.)

Electrocardiografie

sau (4) o deplasare a zonei de tranziție precordială spre stânga - toate cu dovezi de LVH. Prezența unei anomalii proeminente a atriului stâng sau a fibrilației atriale cu semne de mărire a ventriculului drept sau biventricular (în special HVS cu axa QRS verticală sau dreaptă) ar trebui să sugereze o boală valvulară reumatică cronică (fig. 12-22) (vezi capitolul 63).

Întârzieri de conducere intraventriculară

Întârzierile de conducere intraventriculară modifică forma și durata complexului QRS. Aceste modele pot rezulta din anomalii ale țesuturilor conductoare specializate ale atriilor

sau ventriculilor sau ale mușchiului cardiac. Ele pot fi permanente, cauzate, de exemplu, de cicatrici, sau pot fi tranzitorii, legate de anomalii funcționale ale conducerii.⁴³

Bloc fascicular

Întârzierile absolute sau relative ale conducerii într-un fascicul al sistemului fascicular stâng, blocul fascicular, au ca rezultat o secvență anormală de activare precoce a ventriculului stâng, conducând la modele ECG caracteristice.⁴⁴ Chiar și întârzierile modeste ale conducerii pot fi suficiente pentru a modifica modelele de activare ventriculară suficient pentru a produce modele ECG caracteristice; nu este necesar un bloc complet de conducere.

Bloc fascicular anterior stâng

Caracteristicile ECG ale blocului fascicular anterior stâng (LAFB) sunt enumerate în Tabelul 12-6 și ilustrate în Figura 12-23. Cea mai caracteristică constatare este deviația marcată a axei stângi.

Fasciculul anterior stâng activează în mod normal partea superioară a septului, porțiunea anterosuperioară a ventriculului stâng și mușchiul papilar anterior stâng la începutul complexului QRS. Cu LAFB, aceste regiuni sunt activate mai târziu decât în mod normal, rezultând forțe inferioare și posterioare dezechilibrate devreme în timpul activării ventriculare (activate în mod normal de fasciculul posterior stâng) și forțe anterosuperioare neopuse mai târziu în timpul complexului QRS (regiunea activată târziu).

Aceste modificări se manifestă pe ECG ca o deplasare spre stânga a axei QRS a planului frontal mediu între -45 și -90 de grade. Grade mai mici de blocare pot determina deplasări ale axei medii de la valorile anterioare spre stânga fără a depăși limitele normale.⁴⁴

Modelul caracteristic în derivațiile inferioare include undele r inițiale (cauzate de activarea precoce neopușă a ventriculului stâng inferoposterior) urmate de unde S profunde (cauzate de activarea tardivă fără opoziție a ventriculului stâng anterosuperior), conducând la deviația axei stângi cu modele rS în derivațiile II, III și aVF. Derivațiile cu privire la stânga (de exemplu, derivațiile I, aVL, V5 și V6) arată unde q mici și modele qR.

LAFB poate produce, de asemenea, modificări proeminente în derivațiile precordiale. Derivațiile V4 până la V6 prezintă de obicei unde S profunde, adică modelul de tranziție întârziată, produs de activarea târzie a ventriculului stâng anterosuperior. În unele cazuri, unde q pot apărea în derivațiile precordiale drepte care se normalizează dacă electrozii sunt plasați cu un spațiu mai jos decât de obicei. Durata totală a QRS nu este prelungită; blocul fascicular modifică secvența dar nu și durata totală a activării ventriculare stângi.

LAFB este probabil cea mai frecventă cauză a deviației axei stângi, deși nu este sinonimă cu aceasta. Deplasările axelor între -30 și -45 de grade reflectă în mod obișnuit alte condiții, cum ar fi LVH, fără deteriorarea sistemului de conducere.

Afectarea fasciculului anterior stâng este foarte frecventă din cauza naturii delicate a structurii. LAFB este frecventă la persoanele fără boală cardiacă evidentă și într-o varietate

de afecțiuni cardiace. Unele dovezi indică faptul că această constatare are un impact negativ asupra prognosticului sau asupra progresiei bolii sistemului de conducere; o analiză în sprijinul datelor US Preventive Services Task Force²⁹ (USPSTF) a raportat un raport de risc ajustat cumulat pentru mortalitate de 1,5 pe baza a trei studii.

LAFB poate masca sau imita modificările ECG din alte condiții. Dezvoltarea complexelor rS în derivațiile II, III și aVF poate masca undele Q ale unui infarct miocardic inferior. Undele R mai mari în derivații

produce modele ECG similare. Astfel, un diagnostic specific al LPFB necesită mai întâi excluderea altor cauze ale deviației axei drepte. LPFB apare rareori ca o constatare izolată și cel mai frecvent este observată împreună cu RBBB.

Alte forme de bloc fascicular

Aproximativ două treimi dintre oameni au o a treia ramură anatomică a sistemului fasciculului stâng - fasciculul median stâng sau septal. Modelele ECG care sugerează blocarea septului stâng sau fascicular median includ absența undelor q septale. S-a recomandat însă ca acest termen să nu fie folosit în diagnosticul clinic, deoarece nu au fost elaborate criterii de diagnostic clare.⁴³

Bloc de ramură a pachetului din stânga

Blocul de ramură stângă (BBB) rezultă din întârzierea sau blocarea conducerii în oricare dintre mai multe locuri din sistemul de conducere intraventricular, inclusiv ramura principală a fasciculului stâng, fiecare dintre cele două fascicule majore, sistemul de conducere distal al ventriculului stâng și fibrele fasciculului de His care devin principalul fascicul stâng.

TABELUL 12-6 Criterii de diagnostic comune pentru blocurile fasciculare

Bloc fascicular anterior stâng

Axa QRS medie în plan frontal între -45 și -90 de grade model qR în aVL plumb

Durata QRS <120 msec

Timpul până la vârful unei R în aVL >45 msec

Bloc fascicular posterior stâng

Planul frontal înseamnă axa QRS între +90 și +180 de grade

Modelul rS în derivațiile I și aVL cu modele qR în derivațiile III și aVF

Durata QRS <120 msec

Excluderea altor factori care cauzează deviația axei drepte (de exemplu, modele de supraîncărcare a ventriculului drept, infarct lateral)

I și aVL și undele R mai mici, dar undele S mai profunde în derivațiile V5 și V6 fac, de asemenea, criteriile LVH care se bazează pe amplitudinea undei R mai puțin valoroase.

Bloc fascicular posterior stâng

Afectarea fasciculului posterior stâng este mai puțin frecventă decât leziunea fasciculului anterior datorită structurii sale mai groase și a locației mai protejate în apropierea tractului de flux ventricular stâng. Întârzierea conducerii are ca rezultat activarea precoce fără opoziție a peretelui liber anterosuperior al ventriculului stâng, urmată de activarea tardivă a aspectului inferoposterior al ventriculului stâng - adică inversul modelului observat cu LAFB. Această entitate este denumită bloc fascicular posterior stâng (LPFB).

Caracteristicile ECG ale LPFB (vezi Tabelul 12-6 și Fig. 12-23) reflectă acest model de activare modificat. Deviația axei drepte, cu modele rS în derivațiile I și aVL, precum și complexe qR în derivațiile inferioare, este rezultatul forțelor de activare precoce neopuse din aspectul anterosuperior al ventriculului stâng (activat precoce prin fasciculul anterior stâng și producând undele q și r inițiale) și al forțelor tardive neopuse din peretele inferoposterior și posterior liber generat de peretele inferoposterior și posterior. unde R). Ca și în cazul LAFB, timpul general de activare a ventriculilor nu este prelungit și durata QRS rămâne normală.

LPFB poate apărea la pacienții cu orice boală cardiacă, dar este neobișnuit la persoanele altfel sănătoase. Alte afecțiuni care măresc forțele electrice din dreapta în planul frontal, cum ar fi sindroamele de supraîncărcare a ventriculului drept și infarctul extins înalt sau anterolateral, se pot ramifica sau în miocardul ventricular.

ANORMALITATI ELECTROCARDIOGRAFICE. LBBB determină o reorganizare extinsă a modelelor de activare și recuperare ale ventriculului stâng pentru a produce un complex QRS lărgit cu modificări caracteristice în forma complexului QRS și a undei ST-T (Fig. 12-24). Criteriile de diagnostic acceptate în mod obișnuit pentru LBBB sunt enumerate în Tabelul 12-7. Cerințele de bază includ durata QRS de 120

FIGURA 12-24 Comparația modelelor QRS-T tipice în RBBB și LBBB cu modelul normal în derivațiile V1 și V6. Observați inversiunile de undă T secundare (săgeți) în derivații cu un complex rSR' cu RBBB și în derivații cu undă R largă cu LBBB. (Din Goldberger AL, Goldberger ZD, Shvilkin A: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach. Ed. a 8-a Philadelphia, Saunders, 2012.)

TABELUL 12-7 Criterii obișnuite de diagnosticare pentru blocurile de ramificație a pachetului

Completați blocul de ramură a pachetului din stânga

Durata QRS >120 msec

Unde R late, crestate sau neclare în derivațiile I, aVL, V5 și V6

Unde r inițiale mici sau absente în derivațiile precordiale drepte (V1 și V2), urmate de unde S profunde

Unde q septale absente în derivațiile I, V5 și V6

Timp prelungit până la vârful unde R (>60 msec) în V5 și V6

Completați blocul de ramificație a pachetului din dreapta

Durata QRS >120 msec

rsr', rsR' sau rSR', modele în lead-urile V1 și V2

Unde S în derivațiile I și V6 >40 msec lățime

Timp normal până la vârful unde R în derivațiile V5 și V6, dar >50 msec în V1

milisecunde sau mai mult; unde R înalte, largi și crestate în mod obișnuit în derivațiile I și aVL și derivațiile precordiale stângi; unde r înguste urmate de unde S profunde în derivațiile precordiale drepte; și, în majoritatea cazurilor, absența undelor q septale. Axa QRS medie poate fi normală, deviată la stânga sau rar, deviată la dreapta. În plus față de aceste caracteristici, unele criterii necesită un timp prelungit până la vârful unde R (>60 milisecunde) în conducerile precordiale stângi pentru a diagnostica LBBB.⁴³

Modificările unde ST-T sunt proeminente cu LBBB. În cele mai multe cazuri, segmentul ST și unda T sunt discordante cu complexul QRS. Adică segmentul ST este deprimat și unda T este inversată în derivații cu unde QRS pozitive (de exemplu, derivații I, aVL, V5 și V6), iar segmentul ST este ridicat și unda T este verticală în derivații cu complexe QRS predominant negative (de exemplu, derivații V1 și V2).

O formă incompletă de LBBB poate rezulta din grade mai mici de întârziere a conducerii în sistemul de ramificație stângă. Caracteristicile LBBB incomplete includ prelungirea modestă a complexului QRS (între 100 și 119 milisecunde); pierderea undelor q septale; sluring și crestare a cursului ascendent al undelor R înalte; și întârzierea în timp până la vârful unde R în derivațiile precordiale stângi. Modelul este de obicei similar cu cel al LVH.

Mecanisme pentru anomalii electrocardiografice. Modelul LBBB rezultă dintr-un model aproape complet reorganizat de activare ventriculară stângă.⁴⁵ Activarea septală inițială cu LBBB are loc de obicei pe suprafața septală dreaptă (mai degrabă decât pe stânga), ducând la activarea de la dreapta la stânga (mai degrabă decât de la stânga la dreapta) a septului, astfel încât undele q septale normale sunt absente. Activarea ventriculară stângă începe de obicei pe suprafața septului stâng, cu o întârziere de 40 de milisecunde sau mai mult cauzată de răspândirea transseptală lentă din partea ventriculară dreaptă a septului.

Într-o minoritate semnificativă de cazuri, cea mai timpurie activare a septului are loc în regiunea midseptală stângă în sau chiar anterior fasciculului posterior stâng, sugerând activarea prin sistemul fasciculului stâng mai degrabă decât prin răspândirea transseptală. Această constatare poate reflecta deteriorarea sistemului fascicul stâng distal de fibrele inițiale care pătrund în partea stângă a septului sau întârzierea conducției intramusculare în primul rând în miocardul ventricular.⁴⁶ În astfel de cazuri, undele q septale pot persista.

Activarea ulterioară a peretelui liber ventricular este foarte variabilă, în funcție de tipul, localizarea și extinderea bolii cardiace de bază. Răspândirea este perturbată de regiunile blocului din regiunile anterioare, inferioare sau laterale ale ventriculului stâng, forțând activarea să manevreze în jurul blocului pentru a activa porțiunile mai distale ale ventriculului. Cel mai frecvent, regiunea blocului este situată anterior, iar porțiunile laterale și posterolaterale ale ventriculului stâng sunt activate de fronturile de undă care se deplasează în jurul apexului și peste peretele inferior într-un model în formă de U. Răspândirea neregulată, predominant prin fibrele musculare care lucrează, mai degrabă decât prin sistemul de conducere specializat, are ca rezultat creșterea și neclaritatea complexului QRS larg. Activarea globală poate necesita mai mult de 180 de milisecunde, în funcție de starea funcțională a fasciculului distal stâng și a sistemelor Purkinje și de viteza de propagare prin mușchiul cardiac activ; activarea unor porțiuni ale ventriculului stâng poate să nu aibă loc decât cu mult peste sfârșitul complexului QRS.⁴⁷

Modelul de unde ST-T discordant este o reflectare a modelului modificat de activare ventriculară. Cu LBBB, ventriculul drept este activat și se recuperează mai devreme decât cel stâng, astfel încât vectorii de recuperare sunt direcționați spre dreapta și departe de ventriculul stâng. Prin urmare, undele ST-T pozitive vor fi înregistrate în derivații peste ventriculul drept care arată unde S și cele negative peste ventriculul stâng cu unde R proeminente. Aceste modificări ale undei ST-T se referă la anomalii ST-T secundare deoarece sunt generate de anomalii ale conducerii; după cum sa discutat mai târziu, modificările undei ST-T produse de anomalii directe ale procesului de recuperare sunt denumite anomalii ST-T primare.

SEMNIFICAȚIA CLINICĂ. LBBB apare la mai puțin de 1% din populația generală, dar la mai mult de o treime dintre pacienții cu insuficiență cardiacă și până la 70% dintre persoanele la care se dezvoltă LBBB au dovezi ECG anterioare de HVS. Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre pacienții cu LBBB nu au nicio boală cardiacă demonstrabilă clinic.

LBBB are implicații prognostice semnificative. La persoanele cu sau fără boală cardiacă evidentă, LBBB este asociată cu un risc mai mare decât normal de mortalitate și morbiditate prin infarct, insuficiență cardiacă și aritmii, inclusiv bloc atrioventricular de grad înalt. Într-un studiu recent bazat pe populație, LBBB a fost semnificativ legată de o creștere a morții subite (cu un risc relativ de 2,7), deși nu cu creșterea mortalității cardiovasculare sau de orice cauză.⁴⁸ Printre pacienții cu boală coronariană, inclusiv infarct miocardic acut, prezența LBBB se corelează cu o boală mai extinsă, o rată mai severă de disfuncție ventriculară stângă și o rată redusă de supraviețuire.

Pacienții cu deviație asociată axului stâng sau drept au manifestări clinice mai severe. Deviația axei stângi este asociată cu o boală mai severă a sistemului de conducere care implică fasciculele și fasciculele principale din stânga, în timp ce deviația axei drepte sugerează cardiomiopatie dilatată cu mărire biventriculară.

Modelul anormal de activare ventriculară a LBBB în sine induce modificări hemodinamice care sunt suprapuse anomaliilor cauzate de boala cardiacă de bază. În timp ce contracția ventriculară stângă normală este foarte sincronizată și începe în toate locurile în 40 de milisecunde, modelul cu LBBB este mai puțin coordonat și necesită mult mai mult timp. Rezultatul este contracția ventriculară stângă asincronă și prelungită, care are ca rezultat diferențe regionale în volumul de muncă cauzate de sincronizarea anormală și secvențele de activare; modificări regionale ale fluxului sanguin și metabolismului; remodelare structurală; și disfuncția funcțională a valvei mitrale cu insuficiență mitrală rezultată din geometria alterată a aparatului valvei mitrale din modificările modelelor de activare și contracție.⁴⁹ Ca urmare, eficiența cardiacă este redusă. Dissincronia ventriculară stângă severă, cu o întârziere de peste 60 de milisecunde între contracția peretelui septal și cea laterală, este frecventă, cu durate QRS de 120 până la 150 de milisecunde și crește în prevalență pe măsură ce durata QRS crește (vezi capitolele 26 și 35).

Un impact major al LBBB constă în ascunderea sau simularea altor modele ECG. Diagnosticul HVS este complicat de amplitudinea QRS crescută intrinsecă LBBB. În plus, prevalența foarte mare a HVS anatomică la pacienții cu LBBB face dificilă definirea criteriilor cu specificitate ridicată. Diagnosticul de infarct miocardic poate fi ascuns; așa cum este descris mai departe, apariția undelor Q anormale cu infarct este dependentă de o secvență inițială normală de activare ventriculară, care este absentă cu LBBB. În plus, modelele ECG ale LBBB, inclusiv amplitudinea scăzută a unei R în derivațiile precordiale medii și modificările unei ST-T, pot imita modelele de infarct anterior.

Anomaliile difuze ale unei ST-T asociate cu LBBB fac, de asemenea, nesigură detectarea ischemiei în repaus și la testele standard de efort. Această problemă clinică este agravată de înregistrarea frecventă a defectelor reversibile de perfuzie miocardică în ventriculul stâng septal și anteroseptal în timpul testului de efort, în absența unei boli semnificative a sistemului coronarian stâng (vezi capitolul 13). Până la 60% dintre astfel de constatări la pacienții cu LBBB constituie rezultate fals pozitive și reflectă anomalii funcționale ale fluxului sanguin miocardic regional, mai degrabă decât ischemia legată de leziunile arterei coronare fixe.

Bloc de ramură Bundle dreapta

RBBB este un rezultat al întârzierii conducerii în orice porțiune a sistemului de conducere intraventricular din partea dreaptă. Întârzierea este cea mai frecventă în

ramura principală a fasciculului drept în sine și poate apărea în fascicul de His sau în sistemul de conducere distal al ventriculului drept, ca după o ventriculotomie dreaptă, de exemplu, pentru a corecta tetralogia lui Fallot.

ANORMALITATI ELECTROCARDIOGRAFICE. Caracteristicile majore ale RBBB sunt ilustrate în Figura 12-24, iar criteriile de diagnostic utilizate în mod obișnuit sunt enumerate în Tabelul 12-7. Ca și în cazul LBBB, durata complexului QRS depășește 120 de milisecunde. Derivațiile precordiale drepte prezintă unde R proeminente și crestate cu modele rsr' , rsR' sau rSR' , în timp ce derivațiile I și aVL și derivațiile precordiale stângi demonstrează unde S care sunt mai largi decât unda R precedentă. Undele ST-T sunt, ca și în LBBB, discordante cu complexul QRS, astfel încât undele T sunt inversate în derivațiile precordiale drepte și verticale în derivațiile precordiale stângi și în derivațiile I și aVL.

Axa QRS medie nu este modificată de RBBB. Totuși, pot apărea deplasări ale axei ca urmare a apariției simultane a blocului fascicular împreună cu RBBB (vezi mai târziu).

RBBB incomplet, produs de întârzieri mai mici în conducere în sistemul de ramificație a fasciculului drept, este caracterizat printr-un model rSr' în derivația V1 cu o durată QRS între 100 și 120 milisecunde. Aceste modificări pot fi, de asemenea, cauzate de RVH (în special cu o axă QRS spre dreapta) fără disfuncție intrinsecă a sistemului de conducere. O morfologie rSr' în derivația V1 (și uneori V2) cu o durată QRS îngustă (<100 milisecunde) este o variantă fiziologică sau pozițională comună și se poate normaliza atunci când electrozii precordiali drepti sunt plasați cu un spațiu mai jos decât de obicei.

MECANISME PENTRU ANORMALITATI ELECTROCARDIOGRAFICE. Cu întârziere sau blocare în sistemul de ramură a fasciculului drept proximal, activarea părții drepte a septului este inițiată numai după extinderea transseptală lentă a activării de la suprafața septului stâng.⁴⁹ Peretele liber anterior al ventriculului drept este apoi excitat lent, urmat de activarea peretelui ventricular drept lateral și, în final, a tractului de ieșire al ventriculului drept.

Rezultatul este activarea întârziată și încetinită a ventriculului drept. O mare parte sau tot ventriculul drept suferă activare după ce depolarizarea ventriculului stâng a fost finalizată. Aceasta reduce anularea forțelor de activare a ventriculului drept de către forțele mai puternice de activare a ventriculului stâng. Apariția tardivă și fără opoziție a forțelor ventriculare drepte produce apoi o tensiune anterioară și dreaptă crescută în jumătatea ulterioară a ECG, precum și un complex QRS prelungit.

Modelele de unde ST-T discordante sunt generate de aceleași mecanisme ca și pentru LBBB. Cu RBBB, forțele de recuperare sunt direcționate departe de dreapta și către ventriculul stâng activat mai devreme. Rezultatul sunt unde T inversate în derivațiile precordiale drepte și cele pozitive în derivațiile precordiale stângi.

O proporție substanțială de pacienți cu RBBB, în special cei cu durate QRS semnificativ crescute, prezintă anomalii ale activării ventriculare stângi care sunt similare cu cele de la pacienții cu RBBB.⁴⁹ Această corespondență sugerează că mulți pacienți cu RBBB au boală difuză a sistemului de conducere biventriculară. nu este asociat cu o creștere a riscului de morbiditate sau mortalitate cardiacă⁴⁸, deși pot fi prezente dilatarea ventriculului drept și

funcția redusă.⁵⁰ Când este prezentă boala cardiacă, coexistența RBBB sugerează o boală avansată cu, de exemplu, o boală multivasală mai extinsă și o supraviețuire redusă pe termen lung la pacienții cu boală cardiacă ischemică. A fost descrisă o entitate cunoscută sub numele de sindrom Brugada, în care un model asemănător RBBB (numit uneori „model pseudo-RBBB”) cu supradenivelare persistentă a segmentului ST în derivațiile precordiale drepte este asociat cu susceptibilitatea la tahiaritmii ventriculare și moarte subită cardiacă (vezi capitolele 32 și 37).

RBBB interferează cu alte diagnostice ECG, deși într-o măsură mai mică decât pentru LBBB. Diagnosticul de RVH este mai dificil de pus cu RBBB din cauza potențialelor pozitive accentuate în derivația V1. RVH este sugerată, deși cu o acuratețe limitată, de prezența unei unde R în derivația V1 care depășește 1,5 mV și de o deplasare spre dreapta a axei QRS medii.

Se pot aplica criteriile obișnuite pentru HVS, dar au sensibilități mai mici decât în cazul conducției normale. Întârzierea activării ventriculului drept care apare cu RBBB mărește anularea forțelor ventriculare stânga în timpul mijlocului complexului QRS și reduce amplitudinea unde S în derivațiile precordiale drepte și a undelor R în derivațiile precordiale stânga, reducând astfel acuratețea criteriilor ECG pentru LVH. Combinația dintre anomalii atriale stânga sau deviația axei stânga cu RBBB sugerează, de asemenea, LVH subiacentă. Dissincronia ventriculară apare și cu RBBB, dar într-o măsură mai mică decât cu LBBB.

Blocuri multifasciculare

Termenul de bloc multifascicular se referă la întârzierea sau blocarea conducerii în mai mult de una dintre componentele structurale ale sistemului de conducere specializat. Întârzierea conducerii în oricare două componente se numește bloc bifascicular, iar întârzierea în toate cele trei fascicule este numită bloc trifascicular. Termenul de bloc de ramură a fasciculului bilateral a fost folosit pentru a se referi la anomalii de conducere concomitente atât în sistemul de ramură stângă cât și în cel drept. După cum este descris mai târziu, acești termeni nu identifică în mod specific locurile de întârziere a conducerii.

Blocul bifascicular poate avea mai multe forme, inclusiv RBBB cu LAFB, caracterizat prin RBBB plus abaterea axei stânga peste -45 grade (Fig. 12-25); RBBB cu LPFB, cu un model de RBBB și o abatere medie a axei QRS la dreapta de +120 de grade (Fig. 12-26); și numai LBBB, care poate fi cauzată de întârzierea atât în fasciculele anterioare, cât și în cele posterioare. Această formă de LBBB reprezintă una dintre deficiențe

a terminologiei ECG actuale. Consecințele electrofiziologice ale acestor anomalii sunt discutate în capitolele 35 și 36.

Blocul trifascicular implică întârzierea conducerii în ramura fasciculului drept plus întârzierea fie în ramura principală a fasciculului stâng, fie în fasciculele anterioare stânga și posterioare stânga. Modelul ECG rezultat poate fi cel al RBBB sau LBBB fără sau fără abatere a axei, în funcție de gradul relativ de întârziere în structurile afectate. Activarea ventriculară

începe la locul de inserție a ramului cu cel mai rapid timp de conducere și se extinde de acolo la restul ventriculilor. De exemplu, dacă există întârziere de conducere în ramurile fasciculului drept și stâng și întârzierea în ramura fasciculului drept este mai mică decât întârzierea în ramura fasciculului stâng, activarea va începe în ventriculul drept, iar modelul QRS se va asemăna cu cel al LBBB. Dacă întârzierea este mai mare în ramura fasciului drept decât în ramura fasciului stâng, modelul ECG va fi cel al RBBB. Fasciculul cu cea mai mare întârziere poate varia, de exemplu, cu ritmul cardiac, ducând la schimbarea sau alternarea tiparelor de conducere (Fig. 12-27).

Ceea ce distinge blocul trifascicular de blocul bifascicular este o creștere a timpului general de conducere de la nodul atrioventricular la ventriculi. În blocul bifascicular, timpul de conducere prin fasciculul neafectat (și, prin urmare, timpul minim de conducere) este normal, iar timpul de conducere de la nodul atrioventricular la mușchiul ventricular este normal; în consecință, intervalul PR va fi normal (în absența întârzierii conducerii nodale atrioventriculare). În blocul trifascicular, totuși, întârzierea conducerii chiar și prin fasciculul cel mai puțin afectat este prelungită anormal, astfel încât timpul de conducere de la nodul atrioventricular la miocardul ventricular este, de asemenea, prelungit. (Rețineți că este necesară doar întârzierea, nu blocarea, a conducerii. Dacă blocul complet ar fi prezent în toate fasciculele, conducerea ar eșua și ar rezulta un bloc cardiac complet. Această situație este poate cel mai bine ilustrată prin blocarea de ramură a fasciculului alternant [vezi Fig. 12-27]: Dacă blocul ar fi total într-o ramură a fasciculului, dezvoltarea blocului în cealaltă ar produce blocarea atrioventriculară completă, mai degrabă o modificare a modelului de bloc atrioventricular. blocul trifascicular necesită un model ECG de bloc bifascicular plus dovezi de conducere prelungită sub nodul atrioventricular.

Această întârziere a conducerii este observată în mod specific ca o prelungire a timpului His-ventricular (HV) în înregistrările intracardiace (vezi capitolul 33). La ECG de suprafață, întârzierea conducerii se poate manifesta ca un interval PR prelungit. Cu toate acestea, intervalul PR include timpul de conducere atât în nodul atrioventricular, cât și în sistemul de conducere intraventricular. Conducția intraventriculară prelungită poate fi insuficientă pentru a extinde intervalul PR dincolo de limitele normale, în timp ce un interval PR prelungit reflectă cel mai frecvent întârzierea în nodul atrioventricular, mai degrabă decât în toate cele trei fascicule intraventriculare. Astfel, constatarea unui interval PR prelungit în prezența unui model ECG compatibil cu blocul bifascicular nu este diagnostic de bloc trifascicular, în timp ce prezența unui interval PR normal nu exclude această constatare.

Implicația clinică majoră a unui bloc multifascicular este relația sa cu boala avansată a sistemului de conducere. Poate fi un marker pentru boala miocardică severă și poate identifica pacienții cu risc de blocare cardiacă (vezi Figurile 12-25 și 12-26), așa cum sa discutat în capitolele 36 și 37.

Blocuri de conducere dependente de rata

Întârzierile de conducere intraventriculară pot rezulta din efectele modificărilor ritmului cardiac. Bloc dependent de rata, de obicei sub formă

reflectă întreruperi în modelele normale de activare prin cicatrizare, ca la pacienții care au avut infarcte multiple.⁵¹

Blocul peri-infarct este un termen mai vechi, dar încă util, care se referă la întârzierea conducerii în regiunea unui infarct miocardic. Se manifestă în derivațiile ECG prin unde Q patologice atunci când porțiunea terminală a complexului QRS este largă și îndreptată opus undei Q, cum ar fi un complex QR în derivațiile III și aVF. O anomalie asociată este blocul perischemic, manifestat printr-o lărgire reversibilă a complexului QRS în derivații cu supradenivelare a segmentului ST cauzată de leziunea acută.

Termenul defect de conducere intraventriculară nespecifică este adesea folosit pentru a se referi la modele cu un complex QRS lărgit (mai mare de 120 milisecunde), dar fără modelele specifice caracteristice RBBB sau LBBB.

Ischemia și infarctul miocardic

760 700 840

FIGURA 12-29 Aberația QRS dependentă de accelerație cu paradoxul persistenței la un ciclu mai lung și al normalizării la un ciclu mai scurt decât cel care inițiază aberația. Durata ciclului de bază (C) este de 760 milisecunde. LBBB apare la o lungime de ciclu de 700 de milisecunde (punct) și se perpetuează la lungimi de ciclu (vârful săgeții) de 800 și 840 de milisecunde; conducția se normalizează după o lungime de ciclu de 600 milisecunde. Perpetuarea LBBB la lungimi de ciclu de 800 și 840 de milisecunde este probabil cauzată de ascunderea transseptală, similară cu cea descrisă în Figura 12-27. Normalizarea neașteptată a QRS (S) după contracția prematură atrială este probabil cauzată de egalizarea conducerii în cele două fascicule. (Din Fisch C, Zipes DP, McHenry PL: Rate dependent aberrancy. Circulation 48:714, 1973.)

de aberație tranzitorie (vezi capitolul 33), poate apărea la frecvențe cardiace relativ mari sau scăzute. În blocul dependent de accelerație (tahicardie), întârzierea conducerii apare atunci când ritmul cardiac depășește o valoare critică. La nivel celular, această aberație este rezultatul invadării unui impuls asupra perioadei refractare relative a bătăii precedente, ceea ce are ca rezultat o conducere mai lentă. Această formă de blocare legată de frecvență este relativ comună și poate avea modelul ECG de RBBB sau LBBB (Fig.

28 și 12-29).

În blocul dependent de decelerare (bradicardie), întârzierea conducerii apare atunci când ritmul cardiac scade sub un nivel critic. Acest lucru poate reflecta depolarizarea anormală în faza 4 a celulelor, determinând activarea la potențiale de repaus mai mici. Blocul dependent de decelerație este mai puțin frecvent decât blocul dependent de accelerație și de obicei este observat numai la pacienții cu boală semnificativă a sistemului de conducere (fig. 12-30).

Alte mecanisme de aberație ventriculară includ conducerea ascunsă în ramurile fasciculului (vezi Fig. 12-28 și 12-29), sindroamele de preexcitație (Capitolul 37), conducerea miocardică deprimată de la medicamente sau hiperkaliemia (vezi Fig. 12-47, sus) și efectul modificării ciclului de refractare (fig. 12-28 și capitolul 33). Tabelul 12-8 rezumă cauzele majore ale unui QRS amplu care apare la frecvența cardiacă fiziologică. Subiectul mai specific al tahicardiilor complexe este discutat în capitolele 34 și 37.

Alte forme de anomalii de conducere. Crestătura sau fragmentarea se referă la prezența deflexiunilor multiple în cadrul complexului QRS (de exemplu, rSr', Rsr', rSR" sau modele multiple r') sau prezența creșterilor de înaltă frecvență în undele R și S fără prelungirea globală a complexului QRS. Aceste aberații pot

ECG rămâne un test cheie pentru diagnosticul sindroamelor coronariene acute și cronice.⁵²⁻⁶⁰ Constatările variază considerabil, în funcție de patru factori majori: (1) durata procesului ischemic (acut versus evolutiv/cronic); (2) întinderea sa (dimensiunea și locația transmurală); (3) topografia acestuia (anterior versus inferior-posterior-lateral sau ventricular drept); și (4) prezența altor anomalii subiacente (de exemplu, LBBB, sindromul Wolff-Parkinson-White [WPW] sau modele stimulative cardiace) care pot masca sau modifica modelele clasice.

O distincție clinică critică este între infarctul (sau ischemie) miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și infarctul non-STEMI (sau ischemie) din cauza implicațiilor terapeutice. Terapia de reperfuzie coronariană de urgență s-a dovedit a fi în mod constant eficientă numai în sindroamele anterioare.

Vi

FIGURA 12-30 Aberație dependentă de decelerație. Ritmul de bază este sinusal cu bloc atrioventricular Wenckebach (tip I). Cu conducere atrioventriculară 1:1, complexe QRS sunt normale ca durată; cu un bloc atrioventricular 2:1 sau după o pauză mai lungă a unei secvențe Wenckebach, apare LBBB. (Cu amabilitatea Dr. C. Fisch.)

TABELUL 12-8 Cauzele majore ale unui QRS larg (la rate fiziologice)

Întârzieri cronice (intrinseci) ale conducerii intraventriculare (IVCD)

Bloc de ramură dreapta

LBBB

IVCD nespecifice

IVCD-uri tranzitorii

Legat de tarif

Dependent de accelerație

Activare retrogradă (transseptală) dependentă de decelerare (se poate referi la blocurile de „faza 4”)

Ashman bate

Întârzieri de conducere „toxice” (extrinsece).

Hiperkaliemie

Medicamente (în special cele cu activitate de clasa I)

Complexe de origine ventriculară

Complexe ventriculare premature

Evadarea ventriculară bate

Bătăi ritmate ventriculare

Preexcitația ventriculară (WPW și modele aferente)

Notă: Pentru cauzele tahicardiilor complexe, vezi capitolele 34 și 37)

Anomalii de repolarizare (undă ST-T) Cea mai precoce și mai consistentă constatare ECG în timpul ischemiei acute severe este deviația segmentului ST ca urmare a unui curent de leziuni (vezi capitolul 51). În condiții normale, segmentul ST este de obicei aproape izoelectric, deoarece aproape toate celulele miocardice sănătoase ating aproximativ același potențial în timpul fazelor inițiale până la mijlocii de repolarizare, corespunzătoare fazei de platou a potențialului de acțiune ventricular.

Ischemia, totuși, produce efecte complexe dependente de timp asupra proprietăților electrice ale celulelor miocardice. Ischemia acută severă poate reduce potențialul membranei de repaus, poate scurta durata potențialului de acțiune și poate scădea rata de creștere și amplitudinea fazei 0 în zona ischemică (Fig. 12-31). Conceptul cheie este că

aceste perturbații provoacă un gradient de tensiune între zonele normale și cele ischemice care duce la fluxul de curent între aceste regiuni. Curenții de leziune rezultați sunt reprezentați pe ECG de suprafață ca abateri ale segmentului ST.

Mecanismele electrofiziologice precise care stau la baza curenților de leziune și direcționalitatea lor cu ischemia și condițiile asociate rămâne un domeniu de cercetare activă și unele controverse chiar și după decenii de studiu. Atât curenții de leziune „diastolice” cât și „sistolice” au fost propuși, pe baza în primul rând pe studii pe animale, pentru a explica supradenivelările ischemice ale segmentului ST^{56,58} (Fig. 12-32). Conform ipotezei curentului diastolic al leziunii, supradenivelarea ischemică a segmentului ST este atribuită deplasării negative (în jos) a liniei de bază electrice diastolice (segmentul TQ al ECG). Celulele ischemice rămân relativ depolarizate, probabil legate în mod important de scurgerea ionilor de potasiu, în timpul fazei 4 a potențialului de acțiune ventricular (adică, potențialul de repaus al membranei inferioare; vezi Fig. 12-31), iar mușchiul depolarizat poartă o sarcină extracelulară negativă în raport cu mușchiul repolarizat. Prin urmare, în timpul diastolei electrice, curentul (curentul diastolic al leziunii) va curge între miocardul ischemic parțial sau complet depolarizat și miocardul vecin, în mod normal repolarizat, nevăzut. Vectorul curent de leziune va fi direcționat departe de zona ischemică mai negativă către miocardul normal mai pozitiv. Ca rezultat, derivațiile care acoperă zona ischemică vor înregistra o deviație negativă în timpul diastolei electrice și vor produce deprimarea segmentului TQ.

Depresia segmentului TQ, la rândul său, apare ca supradenivelare a segmentului ST, deoarece aparatele de înregistrare ECG din practica clinică folosesc amplificatoare cuplate cu curent alternativ care „compensează” sau ajustează automat orice deplasare negativă a segmentului TQ. Ca urmare a acestui efect electronic, segmentul ST va fi ridicat proporțional. Prin urmare, în conformitate cu curentul diastolic al teoriei leziunilor, supradenivelarea segmentului ST

FIGURA 12-31 Ischemia acută poate modifica potențialele de acțiune ventriculare într-un număr de moduri care au ca rezultat un potențial membranar de repaus mai mic, scăderea amplitudinii și vitezei fazei 0 și o durată prescurtată a potențialului de acțiune (o formă patologică de repolarizare precoce). Aceste efecte electrofiziologice, singure sau în combinație, creează un gradient de tensiune între celulele ischemice și cele normale în timpul diferitelor faze ale ciclului electric cardiac. Curenții de leziune rezultați sunt reflectați pe ECG de suprafață prin deviația segmentului ST (vezi Fig. 12-32).

Celulă ischemică
(repolarizată timpurie)

+/- depolarizată incomplet
)

reprezintă o schimbare aparentă. Adevărata schimbare, observabilă numai cu amplificatoare ECG cuplate cu curent continuu, este deplasarea negativă a liniei de bază TQ.

Dovezile sugerează, de asemenea, că creșterile ischemice ale segmentului ST (și undele T hiperacute) pot fi, de asemenea, legate de curenții de leziune sistolică. Trei factori pot face ca celulele miocardice ischemice acute să fie relativ pozitive în comparație cu celulele normale în ceea ce privește sarcina lor extracelulară în timpul sistolei electrice (interval QT): (1) repolarizare precoce patologică (durata potențialului de acțiune scurtată); (2) scăderea potențialului de acțiune viteză în sus; și (3) scăderea amplitudinii potențialului de acțiune (vezi Fig. 12-34). Prezența unuia sau mai multor dintre aceste efecte va stabili un gradient de tensiune între zonele normale și ischemice în timpul intervalului QT, astfel încât curentul vectorului de leziune va fi direcționat către regiunea ischemică. Acest curent sistolic al mecanismului de leziune, probabil legat în parte de scurgerea de potasiu, va duce la supradenivelarea primară a segmentului ST, uneori cu unde T înalte, pozitive (hiperacute).

Când ischemia acută este transmurală, vectorul general ST (fie cauzat de curenții de leziune diastolică sau sistolică sau ambele) este de obicei deplasat în direcția straturilor exterioare (epicardice), iar supradenivelarea segmentului ST și uneori unde T înalte, pozitive (hiperacute) sunt produse peste zona ischemică (Fig. 33). Depresia reciprocă a segmentului ST poate apărea în derivații care reflectă suprafața contralaterală a inimii. Ocazional, modificările reciproce pot fi mai evidente decât supradenivelările primare ale segmentului ST.

Când ischemia este limitată în primul rând la subendocard, vectorul general ST se deplasează în mod obișnuit către stratul ventricular interior și cavitatea ventriculară, astfel încât derivațiile supraiacente (de exemplu, precordiale anterioare) prezintă deprimare a segmentului ST, cu supradenivelare a segmentului ST în derivația aVR (vezi Fig. 12-33). Acest model de ischemie subendocardică este

constatare tipică în timpul episoadelor spontane de angină pectorală sau în timpul ischemiei simptomatice sau asimptomatice (silențioase) induse de efort sau teste de stres farmacologic (vezi capitolul 13). Cu toate acestea, inspecția ECG de suprafață, fie cu supradenivelare de ST, fie cu ischemie de deprimare a ST, nu poate face diferența între contribuțiile curenților sistolici și diastolici de leziune.

Factori multipli pot afecta amplitudinea abaterilor ischemice acute ale segmentului ST. Denivelarea sau depresia profundă a segmentului ST în mai multe derivații indică de obicei ischemie foarte severă sau extinsă. Dimpotrivă, rezolvarea promptă a supradenivelării segmentului ST după

Leziuni subendocardice: Depresie
ST

Leziuni transmurale (epicardice):
supradenivelare ST

FIGURA 12-33 Direcționalitatea curentului modelelor de leziune (vectori ST) cu ischemie acută. A, Cu ischemie subendocardică predominantă, vectorul ST rezultat este îndreptat către stratul interior al ventriculului afectat și cavitatea ventriculară. Prin urmare, derivațiile supraiacente înregistrează depresia ST, așa cum se poate observa în timpul testelor de efort anormale sau în cazul anginei pectorale spontane. B, Cu ischemia care implică stratul ventricular exterior (leziune transmurală sau epicardică), vectorul ST este îndreptat spre exterior. Conductoarele supraiacente înregistrează elevația segmentului ST. Depresia reciprocă a segmentului ST poate apărea în derivații contralaterale.

terapia trombolitică sau intervențiile coronariene percutanate⁵⁹ reprezintă un marker specific al reperfuziei de succes. Aceste relații nu sunt totuși universale, deoarece ischemia severă sau chiar infarctul poate apărea cu modificări ușoare sau absente ale ST-T. Mai mult, o creștere relativă a amplitudinii undei T (unde T hiperacute) poate însoți sau precede supradenivelările de segment ST cu ischemie cu sau fără infarct (Fig. 12-34).

Modificări QRS

În cazul infarctului real, modificările depolarizării (QRS) însoțesc adesea anomaliile de repolarizare (ST-T) (Fig. 12-35). Necroza unui țesut miocardic suficient poate duce la scăderea amplitudinii undei R sau a undelor Q în derivațiile anterioare, laterale sau inferioare ca urmare a pierderii forțelor electromotoare în zona infarctată. Întârzierile de conducere locale cauzate de ischemia acută pot contribui, de asemenea, la patogenia undei Q în cazuri selectate.

Undele Q anormale au fost odată considerate markeri ai infarctului miocardic transmural, în timp ce infarctele subendocardice (nontransmurale) se credea că nu produc unde Q. Cu toate acestea, studii corelative electrocardiografice-patologice experimentale și clinice atente au indicat că infarctele transmurale pot apărea fără unde Q și că infarctele subendocardice pot fi asociate cu unde Q^{53,56,61}. În consecință, infarctele sunt mai bine clasificate electrocardiografic ca undă Q sau non-Q, mai degrabă decât transmurală, sau non-ECG.

Constatările pot fi oarecum diferite cu infarctul posterior sau lateral (Fig. 12-36). Pierderea forțelor de depolarizare în aceste regiuni poate crește reciproc amplitudinea undei R în derivația V1 și uneori V2, rareori fără a provoca unde Q diagnostice în oricare dintre derivațiile convenționale. Diagnosticul diferențial pentru cauzele majore ale undelor R precordiale drepte proeminente este prezentat în Tabelul 12-9.

Evoluția modificărilor electrocardiografice

Denivelarea ischemică a segmentului ST și modificările hiperacute ale undei T pot apărea ca primele manifestări ECG ale infarctului acut (STEMI) și sunt urmate de obicei într-o perioadă care variază de la ore la zile de inversarea undei T și uneori unde Q în aceeași distribuție (vezi Fig. 12-35 și Capitolul 51). Inversarea undei T de la ischemia evolutivă sau cronică se corelează cu durata crescută a potențialului de acțiune ventriculară, iar aceste modificări ischemice sunt adesea asociate cu prelungirea intervalului QT. Inversiunile undei T se pot rezolva după zile sau săptămâni sau pot persista pe termen nelimitat.

Amplerea infarctului poate fi un determinant important al evoluției undei T. Într-o serie de ECG62, undele T care au fost persistent negative mai mult de 1 an în derivații cu unde Q au fost asociate cu un infarct transmural cu fibroză a întregului perete; prin contrast, undele T care au fost pozitive în derivații cu unde Q s-au corelat cu infarctul nontransmural, cu miocard viabil în perete.

În zilele până la săptămâni sau mai mult după infarct, modificările QRS pot persista sau începe să se rezolve.^{56,63} Normalizarea completă a ECG după infarctul undei Q este mai puțin frecventă, dar poate apărea, în special cu infarcte mai mici și cu îmbunătățirea ulterioară a fracției de ejeție a ventriculului stâng și a mișcării peretelui regional. Această dezvoltare este de obicei asociată cu recanalizarea spontană sau cu o circulație colaterală bună și este un semn de prognostic pozitiv. Prin contrast, undele Q persistente și supradenivelarea segmentului ST observate la câteva săptămâni sau mai mult după infarct se corelează puternic cu o tulburare severă de mișcare a peretelui subiacent (zonă akinetică sau diskinetică), deși nu este neapărat un anevrism ventricular sincer. Prezența unui rSR' sau a unui tip similar de complex în derivațiile din mijlocul pieptului stâng sau derivația I este un alt marker raportat al unui anevrism ventricular stâng.

Alte modele ST-T ischemice

Ischemia transmurală reversibilă cauzată, de exemplu, de vasospasmul coronarian poate duce la supradenivelări foarte tranzitorii ale segmentului ST^{53,54} (Fig. 12-37). Acest model este markerul clasic ECG al anginei Prinzmetal variantă (vezi capitolele 53 și 54). În funcție de severitatea și durata unei astfel de ischemii non-infarctuale, supradenivelarea segmentului ST se poate rezolva complet în câteva minute sau poate fi urmată de inversarea undei T, care poate persista ore sau chiar zile.

TABELUL 12-9 Diagnosticul diferențial al undelor R înalte în

conduce V1 și V2

Factori fiziologici și poziționali

Deplasarea greșită a cablurilor toracice

Variante normale

Deplasarea inimii spre partea dreaptă a pieptului (dextroversie), congenitală sau dobândită

Leziuni miocardice

Infarct miocardic lateral sau „adevărat posterior”.

Distrofia musculară Duchenne (vezi capitolul 87)

Mărirea ventriculară

RVH (de obicei cu abatere a axei dreapta)

Cardiomiopatie hipertrofică

Depolarizare ventriculară alterată

Anomalii de conducere a ventriculului drept

Modele WPW (cauzate de preexcitarea peretelui posterior sau lateral)

Unii pacienți cu durere toracică ischemică prezintă inversare profundă a undei T coronariene în multiple derivații precordiale (de exemplu, V1 până la V4), cu sau fără creșteri ale nivelului enzimei cardiace. Această constatare este, de obicei, rezultatul ischemiei severe asociate cu o stenoză de grad înalt în sistemul arterei coronare descendente anterioare stângi proximale (LAD) (denumit model de undă LAD-T). Inversarea undei T poate fi de fapt precedată de o supradenivelare tranzitorie a segmentului ST care se rezolvă în momentul în care pacientul ajunge la spital. Aceste inversiuni ale undei T, în contextul anginei instabile, se pot corela cu hipokineza segmentară a peretelui anterior și sugerează un sindrom de asomare miocardică. Istoria naturală a acestui sindrom este nefavorabilă, cu o incidență ridicată a anginei recidivante și a infarctului miocardic.

Pe de altă parte, pacienții al căror ECG inițial arată deja inversarea anormală a undei T pot experimenta normalizare paradoxală a undei T (pseudonormalizare) în timpul episoadelor de ischemie transmurală acută (Fig. 12-38). Cele patru clase majore de sindroame de artere coronare electrocardiografice acute în care ischemia miocardică duce la diferite constatări ECG sunt rezumate în Figura 12-39.

Modificări ischemice ale undei U

S-au raportat modificări ale amplitudinii sau polarității undei U cu ischemie acută sau infarct.⁶⁴ De exemplu, inversiunea tranzitorie indusă de efort a undelor U precordiale a fost corelată cu stenoza severă a arterei coronare LAD. Rareori, inversarea undei U poate fi cel mai precoce semn ECG al unui sindrom coronarian acut.

Localizarea electrocardiografică a ischemiei și infarctului miocardic

Derivațiile ECG sunt mai utile în localizarea regiunilor asociate cu supradenivelarea segmentului ST decât cu deprimarea segmentului ST. Ca exemple, supradenivelarea segmentului ST și/sau undele T hiperacute sunt observate în următoarele: (1) două sau mai multe derivații precordiale contigue (V1 până la V6) și/sau în derivațiile I și aVL cu ischemie acută transmurală anterioară sau anterolaterală a peretelui; (2) conduce V1 la V3 cu ischemie anteroseptală sau apicală⁶⁵; (3) conduce V4 la V6 cu ischemie apicală sau laterală; (4) derivațiile II, III și aVF cu ischemie de perete inferior; și (5) derivații precordiale drepte cu ischemie ventriculară dreaptă.

Infarctul peretelui posterior sau posterolateral, care induce supradenivelarea segmentului ST în derivații plasate peste partea posterioară a inimii, cum ar fi derivațiile V7 până la V9 (vezi Tabelul 12-4), poate fi produs de leziuni ale arterei coronare drepte sau ale arterei circumflexe stângi. Astfel de blocaje pot produce atât leziuni inferioare, cât și posterolaterale, care pot fi recunoscute indirect prin deprimarea reciprocă a segmentului ST în derivațiile V1 până la V3. Modificări similare ST pot fi, de asemenea, manifestarea ECG primară a ischemiei subendocardice anterioare. Infarctul peretelui posterolateral sau inferolateral cu modificări reciproce poate fi uneori diferențiat de ischemia primară a peretelui anterior prin prezența denivelărilor de segment ST în derivațiile posterioare, deși acestea nu sunt înregistrate în mod obișnuit.

De asemenea, ECG-ul poate oferi informații mai specifice despre localizarea ocluziei în sistemul coronarian (leziunea vinovată).^{6,53,57,59,66-68} La pacienții cu infarct miocardic al peretelui inferior, prezența supradenivelării segmentului ST în derivația III depășind cea în derivația II, în special atunci când este combinată cu creșterea derivației V1, este utilă pentru predicția ocluziei coronare drepte a arterei proximale. (Fig. 12-40). În schimb, prezența supradenivelării segmentului ST în derivația II egală sau depășind cea în derivația III, în special în acord cu deprimarea segmentului ST în derivațiile V1 până la V3 sau supradenivelarea segmentului ST în derivațiile I și aVL, sugerează ocluzia

artera coronară circumflexă stângă sau o ocluzie distală a unei artere coronare drepte dominante.

Denivelarea segmentului ST pe partea dreaptă indică o leziune ventriculară dreaptă acută și de obicei indică ocluzia arterei coronare drepte proximale. De remarcat este constatarea că infarctul ventricular drept acut poate proiecta un model de curent de leziune în derivațiile V] până la V3 sau chiar V4, simulând astfel infarctul anterior. În alte cazuri, pot apărea simultan supradenivelarea segmentului ST în V] (V2R) și deprimarea segmentului ST în V2 (V1R) (Fig. 12-41).

AVR cu plumb poate oferi indicii importante pentru ocluzia arterelor în infarctul miocardic. Boala principală stângă (sau multivasală severă) trebuie luată în considerare atunci când derivațiile aVR și V1 prezintă supradenivelare a segmentului ST, mai ales în concordanță cu deprimarea difuză proeminentă a segmentului ST în alte derivații.

Acestea și alte multiple criterii propuse pentru localizarea locului de ocluzie coronariană acută pe baza ECG inițial necesită încă validare suplimentară în populațiile mai mari. Criteriile actuale și viitoare vor fi întotdeauna supuse limitărilor și excepțiilor bazate pe variațiile anatomiei coronariene, natura dinamică a modificărilor ECG acute, prezența implicării multivasale, fluxul colateral și prezența întârzierilor de conducere ventriculară.

De exemplu, în unele cazuri, ischemia poate afecta mai mult de o regiune a miocardului (de exemplu, inferolateral; vezi Fig. 12-35). Nu neobișnuit, ECG va arăta trăsăturile caracteristice ale implicării în fiecare regiune. Uneori, totuși, normalizarea parțială poate rezulta din anularea forțelor vectoriale opuse. Denivelarea inferioară a segmentului ST al derivației care însoțește infarctul acut al peretelui anterior sugerează fie ocluzia unei artere descendente anterioare stângi care se extinde pe peretele inferior al ventriculului stâng (vasul înfășurat) fie boala multivasală cu colaterale periclitare.

Diagnosticul electrocardiografic al blocurilor de ramificație și al infarctului miocardic. Diagnosticul de infarct miocardic este adesea mai dificil în cazurile în care ECG-ul inițial arată un model de bloc de ramificație sau când blocul de ram se dezvoltă ca o complicație a infarctului. Diagnosticul infarctului cu undă Q nu este de obicei împiedicat de prezența RBBB, care afectează în primul rând faza terminală a depolarizării ventriculare. Efectul net este că criteriile pentru diagnosticul unui infarct cu undă Q la un pacient cu RBBB sunt aceleași ca și la pacienții cu conducere normală (vezi Fig. 12-41).

Diagnosticul de infarct în prezența LBBB este considerabil mai complicat și confuz, deoarece LBBB modifică fazele precoce și târzie ale depolarizării ventriculare și produce modificări ST-T secundare. Aceste modificări pot masca și/sau mima constatările de infarct miocardic. Ca rezultat, o atenție considerabilă a fost îndreptată către problema diagnosticării infarctului miocardic acut și cronic la pacienții cu LBBB⁶⁹ (Fig. 12-42).

Infarctul peretelui liber (sau lateral) al ventriculului stâng are ca rezultat, în mod obișnuit, unde Q anormale în derivațiile precordiale medii până la laterale (și în derivațiile membre selectate). Cu toate acestea, forțele inițiale de depolarizare a septului cu LBBB sunt direcționate de la dreapta la stânga. Aceste forțe spre stânga produc o undă R inițială în derivațiile precordiale medii până la laterale, maschând de obicei pierderea potențialului electric (unde Q) cauzată de infarct. Prin urmare, infarctul acut sau cronic al peretelui liber al ventriculului stâng în sine nu va produce de obicei unde Q diagnostice în prezența LBBB. Infarctul acut sau cronic care implică atât peretele liber, cât și septul (sau septul însuși) poate produce unde Q anormale (de obicei, ca parte a complexelor de tip QR) în derivațiile V4 până la V6. Aceste unde Q inițiale reflectă probabil forțele posterioare și superioare din porțiunea bazală economisită a septului (Fig. 12-43). Astfel, o undă Q largă (40 de milisecunde) într-una sau mai multe dintre aceste derivații este un semn de încredere al infarctului de bază. Secvența repolarizării este, de asemenea, modificată în LBBB, segmentul ST și vectorii de undă T fiind direcționați opus față de complexul QRS. Aceste modificări pot masca sau simula modificările de segment ST ale ischemiei reale.

Următoarele puncte rezumă semnele ECG ale infarctului miocardic în LBBB:

Denivelarea segmentului ST cu unde T înalte, pozitive se observă frecvent în derivațiile precordiale drepte cu LBBB necomplicat. Inversiunile undei T secundare se observă în mod caracteristic în derivațiile precordiale laterale. Cu toate acestea, apariția denivelărilor de segment ST în derivațiile laterale sau depresiuni ale segmentului ST sau inversiuni profunde ale undei T în derivațiile V1 la V3 sugerează puternic ischemia subiacentă. Creșteri mai marcate ale segmentului ST ($>0,5$ mV) în derivațiile cu unde QS sau rS pot fi, de asemenea, cauzate de ischemie acută, dar fals pozitive

apar constatări, în special cu complexe QRS negative de mare amplitudine. S-a propus utilizarea raportului dintre amplitudinea elevației segmentului ST și magnitudinea undei S, determinată în orice derivație relevantă, cu o valoare mai mică de 0,25 raportată ca având o acuratețe mai mare decât cea a criteriului original.⁷⁰ Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma această constatare.

Prezența complexelor QR în derivațiile I, V5 sau V6 sau în II, III și aVF cu LBBB sugerează puternic infarctul de bază.

Infarctul cronic este, de asemenea, sugerat prin creșterea părții ascendente a unei unde S largi în derivațiile precordiale medii sau a membrului ascendent al undei R late în derivațiile I, aVL, V5 sau V6.

Principii similare se pot aplica pentru diagnosticul de infarct acut și cronic în prezența stimulării ventriculare drepte. Compararea între un ECG care prezintă LBBB înainte de infarct și ECG actual este adesea utilă pentru a arăta aceste modificări.

Diagnosticul LAFB concomitent și infarctul peretelui inferior poate pune, de asemenea, provocări. Această combinație poate duce la pierderea undelor r mici în derivațiile inferioare, astfel încât derivațiile II, III și aVF prezintă complexe QS, nu rS. Cu toate acestea, LAFB va ascunde ocazional diagnosticul de infarct al peretelui inferior. Orientarea inferioară a forțelor QRS inițiale cauzate de blocul fascicular poate masca undele Q inferioare, cu complexe rS rezultante în derivațiile II, III și aVF. În alte cazuri, combinația de LAFB și infarctul peretelui inferior va produce complexe qrS în derivațiile membrelor inferioare, unda q inițială rezultatul infarctului și unda minusculă r rezultatul blocului fascicular.

Infarctul Atrial. Au fost sugerate o serie de indicii ECG pentru diagnosticul infarctului atrial. Acestea includ deviații localizate ale segmentului PR, cum ar fi creșterea PR în derivația V5 sau V6 sau derivațiile inferioare^{69,71}, modificări ale morfologiei undei P și aritmii atriale. Sensibilitatea și specificitatea acestor semne sunt însă limitate. Modificările difuze ale segmentului PR (creșterea PR în aVR cu depresie în derivațiile inferolaterale) cu infarct ventricular acut indică de obicei pericardită concomitentă (vezi mai târziu).

Diagnosticul diferențial electrocardiografic al ischemiei și infarctului

ECG are limitări importante în sensibilitate și specificitate în diagnosticul sindroamelor coronariene.^{52,53,56} Un ECG inițial normal nu exclude ischemia sau chiar infarctul

acut.^{72,73} Dacă ECG inițial nu este diagnostic, dar pacientul rămâne simptomatic, cu un tablou clinic puternic sugestiv de ischemie acută, ECG-ul trebuie repetat la interval de 10-5-5 minute. Cu toate acestea, un ECG normal pe parcursul unui infarct acut suspectat este clar mai puțin frecvent. Ca rezultat, durerea toracică prelungită fără modificări electrocardiografice sugestive sau diagnostice la ECG-uri repetate ar trebui să determine întotdeauna o căutare atentă a cauzelor noncoronare ale durerii toracice (vezi capitolul 50). Undele Q patologice pot fi absente, chiar și la pacienții cu funcția ventriculară stângă deprimată cauzată de boală coronariană severă și un infarct anterior. După cum sa menționat, diagnosticul de infarct acut sau cronic poate fi complet mascat de tulburările de conducere ventriculară, în special de cele rezultate din LBBB, precum și de stimularea ventriculară și preexcitația WPW. Pe de altă parte, confuzia diagnostică poate apărea deoarece undele Q, supradenivelarea segmentului ST, deprimarea segmentului ST, undele T pozitive înalte și inversarea unei T profunde pot fi observate într-o mare varietate de setări noncoronare.

Noninfarct unde Q. Pierderea forței electromotoare asociată cu necroza miocardică contribuie la pierderea undei R și la formarea undei Q în infarctul miocardic. Acest mecanism de patogeneză a undei Q, totuși, nu este specific pentru boala coronariană cu infarct. Orice proces, acut sau cronic, care provoacă o pierdere suficientă a potențialului electromotor regional poate duce la unde Q. De exemplu, înlocuirea țesutului miocardic cu material inert electric, cum ar fi amiloidul sau tumora, poate provoca unde Q non-infarctuale (vezi capitolele 65 și 85). O varietate de cardiomiopatii dilatate asociate cu fibroza miocardică extinsă pot fi caracterizate prin modele de pseudoinfarct. Hipertrofia ventriculară poate contribui, de asemenea, la patogeniza undei Q în acest context.

Undele Q care simulează modelul electrocardiografic al bolii coronariene pot fi legate de unul (sau o combinație) dintre următorii patru factori⁵⁶ (Tabelul 12-10): (1) variante fiziologice sau poziționale; (2) alterarea conducerii ventriculare; (3) mărirea ventriculară; și (4) leziuni sau înlocuire a miocardului. În funcție de axa electrică, unde Q proeminente (ca parte a complexelor de tip QS sau QR) pot apărea și în derivațiile membrelor (aVL cu axă verticală și III și aVF cu axă orizontală). Un complex QS poate apărea în derivațiile V1 ca o variantă normală, dar rar în derivațiile V1 și V2. Undele Q proeminente pot fi asociate cu o varietate de alți factori poziționali care modifică orientarea inimii față de o anumită axă de plumb. Progresia slabă a undei R, uneori cu unde QS reale, poate fi cauzată numai de plasarea necorespunzătoare a electrozilor toracici deasupra poziției lor obișnuite. În cazul dextrocardiei, în absența anomaliilor structurale subiacente, progresia normală a undei R poate fi restabilită prin înregistrarea derivațiilor V2 la V6 pe partea dreaptă a toracelui (cu derivația V1 plasată în poziția V2). O deplasare mediastinală spre dreapta a pneumotoraxului stâng poate contribui la pierderea aparentă a undelor R precordiale stângi. Alți factori de poziție asociați cu progresia lentă a undei R includ pectus excavatum și transpunerea corectată congenital a marilor vase.

O modificare intrinsecă a secvenței depolarizării ventriculare poate duce la unde Q patologice, non-infarcte. Cele mai importante două tulburări de conducere asociate undelor

Q pseudoinfarctului sunt LBBB și modelele de preexcitare WPW. Cu LBBB, complexe QS pot apărea în derivațiile precordiale drepte până la precordiale mijlocie și, ocazional, în una sau mai multe dintre derivațiile II, III și aVF. În funcție de localizarea tractului de bypass, preexcitația WPW poate imita infarctul anteroseptal, lateral sau inferior-posterior. LAFB este adesea citată ca o cauză a modelelor de infarct anteroseptal; cu toate acestea, LAFB are de obicei

doar efecte minore asupra complexului QRS în derivații în plan orizontal. Probabil cele mai frecvente constatări sunt undele S relativ proeminente în derivațiile V5 și V6. Progresia lentă a undei R nu este o caracteristică consistentă a LAFB, deși unde q minuscule în derivațiile V1 la V3 au fost raportate în această setare. Aceste unde q mici pot deveni mai evidente dacă derivațiile sunt înregistrate cu un interspațiu deasupra poziției lor obișnuite și dispar în derivații care sunt la un spațiu intermediu sub poziția lor obișnuită. Ca regulă clinică generală, totuși, undele Q proeminente (ca parte a complexelor QS sau QR) din derivațiile precordiale drepte până la precordiale mijlocie nu trebuie atribuite numai LAFB.

Undele Q cauzate de leziuni miocardice, fie că sunt de origine ischemică sau neischemică, pot apărea tranzitoriu și nu înseamnă neapărat lezarea ireversibilă a mușchiului cardiac; ischemia severă poate provoca pierderea regională a potențialului electromotor fără moartea reală a celulei (fenomen electricstuning). De asemenea, tulburările tranzitorii de conducere pot provoca modificări ale activării ventriculare și pot duce la unde Q non-infarctuale. În unele cazuri, unde Q tranzitorii pot reprezenta

TABELUL 12-10 Diagnosticul diferențial al undelor Q non-infarcte (cu exemple selectate)

Factori fiziologici sau poziționali

Varianta normală de unde Q „septale”.

Varianta normală a undelor Q în V1-V2, III și aVF

Pneumotoraxul stâng sau dextrocardia - pierderea progresiei undei R laterale

Leziuni sau infiltrații miocardice

Procese acute - ischemie miocardică fără infarct, miocardită, hiperkaliemie (cauza rară a undelor Q tranzitorii)

Procese miocardice cronice - cardiomiopatii idiopatice, miocardită, amiloid, tumoră, sarcoid

Hipertrofie sau mărire ventriculară

Ventricularul stâng (progresie lentă a undei R)

Ventricularul drept (progresie inversă a undei R sau progresie slabă a undei R, în special în cazul bolii pulmonare obstructive cronice)

Cardiomiopatie hipertrofică (poate simula infarctele anterioare, inferioare, posterioare sau laterale)

Anomalii de conducere

LBBB (progresie lentă a undei R*)

Modele WPW

demascarea unui infarct cu undă Q anterior. Unde Q noi, dar tranzitorii au fost descrise la pacienții cu hipotensiune arterială severă din diverse cauze, precum și cu tahiaritmii, miocardită, angină Prinzmetal, hipoglicemie prelungită, intoxicație cu fosfor și hiperkaliemie.

Progresia undei R lentă („slabă”), o constatare nespecifică, se observă în mod obișnuit cu LVH și cu supraîncărcare ventriculară dreaptă acută sau cronică. Undele Q în astfel de setări pot reflecta o varietate de mecanisme, inclusiv o modificare a echilibrului forțelor de depolarizare ventriculară timpurie și geometria și poziția cardiacă modificate. O pierdere marcată a tensiunii undei R, uneori cu unde Q clare de la derivația V1 la derivațiile laterale toracice, poate fi observată în cazul bolii pulmonare obstructive cronice (vezi Fig. 12-20). Prezența tensiunii scăzute la nivelul membrelor și semnele de anomalie a atriului drept (P pulmonale) pot servi ca indicii de diagnostic suplimentare. Această pierdere a progresiei undei R poate reflecta, parțial, dilatarea ventriculului drept. În plus, deplasarea în jos a inimii într-un piept emfizematos poate juca un rol major în geneza progresiei slabe a undei R în acest sindrom. Normalizarea parțială sau completă a progresiei undei R poate fi realizată în aceste cazuri pur și simplu prin înregistrarea derivațiilor toracice la un spațiu mai mic decât de obicei (vezi Fig. 12-20).

Alte modele de pseudoinfarct în supraîncărcare ventriculară. O varietate de modele de pseudoinfarct pot apărea în cazul corului pulmonar acut cauzat de embolie pulmonară (vezi capitolul 73). Supraîncărcarea acută a ventriculului drept în această situație poate provoca progresia lentă a undei R și, uneori, inversarea undei T precordială dreaptă până la precordială medie (denumită anterior încordare a ventriculului drept), mimând ischemia anterioară sau infarctul. Modelul clasic S⁺Tg poate apărea, dar nu este nici sensibil, nici specific. O undă Q proeminentă (de obicei ca parte a unui complex QR) poate apărea și în aVF plumb împreună cu acest model (vezi Fig. 12-21). Cu toate acestea, supraîncărcarea dreaptă acută în sine nu provoacă o undă Q patologică în derivația II. Supraîncărcarea inimii pe partea dreaptă, acută sau cronică, poate fi asociată și cu un complex QR în derivația V1, simulând infarctul anteroseptal.

Modelele de pseudoinfarct sunt o descoperire importantă la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, iar modificările ECG le pot simula pe cele din infarctul anterior, inferior, posterior sau lateral. Patogeneza anomaliilor de depolarizare în această cardiomiopatie nu este sigură. Undele Q inferolaterale proeminente (derivații II, III, aVF și V4 până la V6) și undele R precordiale drepte înalte sunt probabil legate de forțele de depolarizare crescute

generate de septul marcat hipertrofiat (Fig. 12-44). Depolarizarea anormală a septului poate contribui, de asemenea, la complexe QRS bizare.

Modificări ST-T care simulează ischemia. Diagnosticul diferențial al STEMI (sau ischemiei) 52-58 cauzat de boala coronariană obstructivă cuprinde o mare varietate de entități clinice, inclusiv pericardita acută (vezi capitolul 71) (fig. 12-45; vezi și fig. 71-2), miocardita acută (vezi capitolul 67), variantele normale de repolarizare precoce, inclusiv fig. cardiomiopatia takotsubo (de stres), 74,73 modele Brugada (vezi capitolele 33 și 37) și o serie de alte afecțiuni enumerate în Tabelul 12-11. Pericardita acută, spre deosebire de infarctul miocardic acut, induce de obicei supradenivelarea difuză a segmentului ST, de obicei în majoritatea derivațiilor toracice și, de asemenea, în derivațiile I, aVL, II și aVF. Depresia reciprocă a segmentului ST este observată în aVR de plumb. Un indiciu important al pericarditei acute, pe lângă natura difuză a supradenivelării segmentului ST, este prezența frecventă a supradenivelării segmentului PR în aVR, cu deprimare reciprocă a segmentului PR în alte derivații, cauzată de un curent concomitent de leziune atrială (vezi Fig. 12-45). Undele Q anormale nu apar cu pericardita acută, iar supradenivelarea segmentului ST poate fi urmată de inversarea undei T după o perioadă variabilă. Miocardita acută poate, la unii pacienți, să producă modelul electrocardiografic exact al miocardicului acut

TABELUL 12-11 Diagnosticul diferențial al denivelării segmentului ST

Ischemie sau infarct miocardic

Noninfarct, ischemie transmurală (de exemplu, model de angină Prinzmetal, sindrom takotsubo)

Infarct miocardic acut (din cauza ocluziei coronariene obstructive sau alte cauze)

Post-infarct miocardic (model de anevrism ventricular)

Pericardită acută

Variante normale (inclusiv modelul clasic de repolarizare timpurie)

LVH, LBBB (numai V1-V2 sau V3)

Alte cauze (mai rare).

Embolie pulmonară acută (derivații din dreapta până la mijlocul pieptului)

Model Brugada (model asemănător RBBB și supradenivelări ale segmentului ST în derivațiile precordiale drepte)

Medicamente antiaritmice clasa IC*

hipercalcemie*

cardioversie DC (imediat după procedură)

hiperkaliemie*

Hipotermie (unda J sau Osborn)

Hemoragie intracraniană

Leziuni miocardice (de exemplu, din cauza unui traumatism)

Miocardită (poate semăna cu infarctul miocardic sau pericardită)

Tumora care invadează infarctul ventriculului stâng, inclusiv supradenivelarea segmentului ST și undele Q. Aceste constatări de pseudoinfarct miocardic pot fi asociate cu o evoluție rapidă progresivă și cu o mortalitate crescută.

Cardiomiopatia Takotsubo, numită și sindromul de balonare tranzitorie a ventriculului stâng sau cardiomiopatie de stres, este caracterizată prin anomalii reversibile de mișcare a peretelui apexului ventricular stâng și ventriculului mediu. boală coronariană obstructivă. Sindromul este de obicei raportat în contextul stresului emoțional sau fiziologic. Boala coronariană epicardică fixă este absentă. Fiziopatologia exactă nu este cunoscută, dar poate avea legătură cu vasospasmul coronarian sau cu leziuni miocardice mediate neurogenic, rezultând un model de leziune transmurală (denivelare a segmentului ST).

O varietate de factori precum digestia, hipertrofia ventriculară, hipokaliemia și hiperventilația pot provoca deprimarea segmentului ST, mimând cea din ischemia subendocardică. În mod similar, undele T pozitive înalte nu reprezintă invariabil modificări ischemice hiperacute, dar pot reflecta variante normale, hiperkaliemie, leziuni cerebrovasculare și încărcări ale volumului ventricularului stâng care rezultă din insuficiența mitrală sau aortică, printre alte cauze. Denivelarea segmentului ST, elevațiile punctului J și undele T pozitive înalte sunt, de asemenea, constatări comune în derivațiile V1 și V2 cu modele LBBB sau LVH. În plus, undele T înalte pot fi observate ocazional în derivațiile toracice stângi cu HVS, în special în cazul sindroamelor de supraîncărcare volumică (diastolice) (vezi Fig. 12-18).

Inversări de unde T. Când este cauzată de variante fiziologice, inversarea undei T este uneori confundată cu ischemie. Undele T din derivațiile precordiale drepte pot fi ușor inversate, în special în derivațiile V1 și V2. Unii adulți prezintă persistența tiparului de undă T juvenilă (vezi Fig. 12-12), cu inversarea undei T mai proeminentă în derivațiile precordiale drepte până la precordiale mijlocie prezentând o morfologie rS sau RS. Astfel de modele, în special asociate cu bătăi ventriculare premature de tip LBBB sau antecedente familiale relevante, ridică, de asemenea, o considerație puternică a cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene (numită anterior displazie).⁷⁶ Cealaltă variantă normală majoră care poate fi asociată cu inversarea notabilă a undei T este așa-numitul model de repolarizare precoce (vezi Fig. 12-13). După cum s-a descris mai devreme, unii subiecți, în special sportivii, cu această variantă au o inversare proeminentă, bifazică a undei T în

asociere cu supradenivelarea segmentului ST. Acest model, care poate simula etapele inițiale ale unui infarct în evoluție, este cel mai răspândit la bărbații și sportivii tineri de culoare. Aceste modificări funcționale ST-T sunt probabil rezultatul disparităților regionale în repolarizare și, de obicei, pot fi normalizate prin exercițiu. O considerație importantă în diagnosticul diferențial pentru astfel de modificări, în special la sportivi, este cardiomiopatia hipertrofică apicală.

Inversări de undă T primare și secundare

O varietate de factori patologici pot altera repolarizarea, determinând inversarea proeminentă a undei T (Fig. 12-46). După cum sa menționat mai devreme, modificările undei T sunt clasificate ca primare sau secundare. Modificările primare ale undei T sunt cauzate de modificări ale duratei sau morfologiei potențialelor de acțiune ventriculare în absența modificărilor secvenței de activare. Exemple sunt efectele ischemiei, medicamentele și modificările metabolice.

Inversiunile Twave primare proeminente (sau, în unele cazuri, unde T pozitive înalte) sunt, de asemenea, o caracteristică bine descrisă a ECG în accidente cerebrovasculare, în special în cazul hemoragiei subarahnoidiene. Așa-numitul model de undă T accident vascular cerebral este în mod caracteristic observat în multiple derivații, cu un aspect larg întins asociat de obicei cu prelungirea marcată a intervalului QT (vezi Figurile 12-46 și 92-18). Unele studii au implicat leziuni structurale (miocitoliza) în inimile pacienților cu astfel de modificări ale undei T, probabil induse de stimularea simpatică excesivă mediată prin hipotalamus. De asemenea, a fost postulat un rol pentru activarea vagală concomitentă în patogeneza unor astfel de modificări ale undei T, care de obicei sunt asociate cu bradicardie. Modificări similare undei T au fost raportate după vagotomie trunchială, disecție radicală a gâtului și endarterectomie carotidiană bilaterală. În plus, inversiunea masivă difuză a undei T observată la unii pacienți după sincopa Stokes-Adams poate fi legată de un mecanism neurogen similar. Pacienții cu hemoragie subarahnoidiană pot prezenta, de asemenea, supradenivelare tranzitorie a segmentului ST, precum și aritmii, inclusiv torsada vârfulor. Poate apărea chiar și disfuncția ventriculară.

Spre deosebire de aceste anomalii primare ale undei T, modificările undei T secundare sunt cauzate de activarea ventriculară alterată, fără modificări ale caracteristicilor potențialului de acțiune. Exemplele includ blocul de ramificație, preexcitația WPW și bătăile ventriculare ectopice sau stimulate. În plus, activarea ventriculară alterată (asociată cu prelungirea intervalului QRS) poate induce modificări ale undei T, care pot persista ore până la zile după reluarea depolarizării ventriculare normale. Termenul de modificări ale undei T de memorie cardiacă a fost folosit în acest context pentru a descrie modificările de repolarizare în urma modificărilor de depolarizare cauzate de stimularea ventriculară, LBBB intermitentă, preexcitarea WPW intermitentă și alte modificări ale activării ventriculare⁷⁷ (vezi capitolele 34 și 37). Pot apărea și inversiuni de undă T. În cele din urmă, termenul de inversare globală a undei T idiopatică a fost aplicat în cazurile în care nu poate fi găsită o cauză identificabilă pentru anomalii de repolarizare difuză adesea marcate. A fost raportată o preponderență feminină inexplicabilă.

Efectele medicamentelor

Numeroase medicamente pot afecta ECG și adesea sunt asociate cu modificări nespecifice ST-T.^{52,53} Modificări mai marcate, precum și tulburări de conducere atrioventriculară și intraventriculară, pot apărea cu agenți selectați. Efectele proaritmice ale medicamentelor antiaritmice sunt descrise în capitolele 9 și 35.

Termenul de efect digital⁷⁸ se referă la aspectul relativ distinctiv „cooped” al complexului ST-T și la scurtarea intervalului QT, care se corelează cu abrevierea duratei potențialului de acțiune ventricular (Fig. 12-47). Modificările ST-T legate de digitalică pot fi accentuate de o creștere a frecvenței cardiace în timpul efortului, cu rezultate fals pozitive la testele de stres (vezi capitolul 13). Efectul digitalice poate apărea cu doze terapeutice sau toxice de medicament. Termenul de toxicitate digitalică se referă în mod specific la efectele sistemice (greață și anorexie, printre alte efecte) sau tulburări de conducere și aritmii cauzate de excesul de medicamente sau sensibilitatea crescută.

Efectele ECG și toxicitățile altor agenți cardioactivi pot fi anticipate parțial din efectele canalelor ionice (vezi capitolul 33). Inactivarea canalelor de sodiu de către agenți de clasa I (de exemplu, chinidină, procainamidă, disopiramidă, flecainidă) poate determina prelungirea QRS. Agenții de clasa IA (de exemplu, chinidină) și clasa III (de exemplu, amiodarona, dronedarona, dofetilidă, ibutilidă, sotalol) pot induce un sindrom QT(U) lung dobândit (vezi capitolul 35). Medicamentele psihotrope (de exemplu, antidepresivele triciclice și fenotiazine), care au proprietăți asemănătoare clasei IA, pot duce, de asemenea, la prelungirea QRS și QT(U) (vezi capitolul 86). Toxicitatea poate produce asistolă sau torsada vârfurilor. Deplasarea axei la dreapta a axei QRS a planului frontal terminal de 40 de milisecunde poate fi un marker suplimentar util al supradozajului cu antidepresiv triciclic. Prelungirea intervalului QT a fost raportată în cazul metadonei. Cocaina (vezi capitolul 68) poate provoca o varietate de modificări ECG, inclusiv cele ale STEMI, precum și aritmii care pun viața în pericol.

Anomalii electrolitice și metabolice

Pe lângă afecțiunile cardiace structurale și funcționale deja discutate, numeroase aberații metabolice sistemice pot afecta ECG, inclusiv anomalii electrolitice și tulburări acido-bazice, precum și hipotermia sistemică.^{53,54,79.}

Calciu

Hipercalcemia și hipocalcemia modifică predominant durata potențialului de acțiune. O concentrație crescută de calciu extracelular scurtează durata potențialului de acțiune ventricular prin scurtarea fazei 2 a potențialului de acțiune. În schimb, hipocalcemia prelungeste faza 2 a potențialului de acțiune. Aceste modificări celulare se corelează cu abrevierea și prelungirea intervalului QT (porțiunea de segment ST) cu hipercalcemie și respectiv hipocalcemie (Fig. 12-48). Hipercalcemia severă (de exemplu, Ca^{2+} seric >15 mg/dL) poate fi, de asemenea, asociată cu scăderea amplitudinii undei T, uneori cu creșterea sau inversarea undei T. Hipercalcemia produce uneori o decolare mare a

segmentului ST în derivațiile V1 și V2 și poate astfel simula ischemia acută (vezi Tabelul 12-11).

Potasiu

Hiperkaliemia este asociată cu o secvență distinctă de modificări ECG (Fig. 12-49A). Cel mai timpuriu efect este de obicei îngustarea și

iar amplitudinea undei P scade. Poate apărea prelungirea intervalului PR, urmată uneori de bloc atrioventricular de gradul doi sau trei. Pierderea completă a undelor P poate fi asociată cu un ritm de evadare joncțional sau așa-numitul ritm sinoventricular. În ultimul caz, ritmul sinusal persistă cu conducerea între nodulii sinoatrial și atrioventricular și apare fără a produce o undă P evidentă. Hiperkaliemia moderată până la severă induce ocazional creșteri ST în derivațiile precordiale drepte (V și V2), simulând un curent ischemic de leziune sau modele de tip Brugada. Cu toate acestea, chiar și hiperkaliemia severă poate fi asociată cu constatări ECG atipice sau nediagnostice. Hiperkaliemia foarte marcată duce la o eventuală asistolă, uneori precedată de un model de flutter ventricular lent ondulatoriu (sau undă sinusoidală). Triada ECG de (1) unde T cu vârf (din hiperkaliemie), (2) prelungire QT (din hipocalcemie) și (3) LVH (din hipertensiune) sugerează puternic insuficiența renală cronică (vezi capitolul 88).

Modificările electrofiziologice asociate cu hipopotasemie, prin contrast, includ hiperpolarizarea membranelor celulare miocardice și creșterea duratei potențialului de acțiune. Manifestările ECG majore sunt deprimarea ST cu unde T aplatizate și U crescut

vârful (sau cortul) undei T. Intervalul QT este scurtat în această etapă, asociat cu scăderea duratei potențialului de acțiune. Hiperkaliemia extracelulară progresivă reduce potențialul membranei atriale și ventriculare de repaus, inactivând astfel canalele de sodiu, ceea ce scade Vmax și viteza de conducere. QRS începe să lărgască proeminența undei (Fig. 12-49B). Undele U pot depăși amplitudinea undelor T. În practica clinică, distincția undelor T de undele U poate fi dificilă sau imposibilă de la ECG de suprafață. Într-adevăr, undele U aparente în hipokaliemie și în alte situații patologice pot face de fapt parte din undele T a căror morfologie este alterată de efectele gradientilor de tensiune între celulele M, sau mijlocii miocardice, și straturile miocardice adiacente.^{10,79} Prelungirea repolarizării cu hipopotasemie, ca parte a unui sindrom dobândit cu predispoziție QT (la pacienții cu predispoziție la U) de dezvoltare, afectează de pointes. Hipokaliemia predispozează, de asemenea, la tahiaritmii din digitale.

Magneziu

Efectele electrocardiografice specifice ale anomaliilor izolate ușoare până la moderate ale concentrației ionilor de magneziu nu sunt bine caracterizate. Hipermagnezemia severă

(Mg^{2+} seric >15 mEq/L) poate provoca tulburări de conducere atrioventriculară și intraventriculară care pot culmina cu bloc cardiac complet și stop cardiac. Hipomagnezemia este de obicei asociată cu hipocalcemie sau hipokaliemie. Hipomagnezemia poate potența anumite aritmii toxice digitale, iar rolul deficienței de magneziu în patogeneza și tratamentul sindromului QT(U) lung dobândit cu torsada vârfurilor este discutat în capitolele 32 și 37.

Evaluarea Pacientului

Hipotermia sistemică poate fi asociată cu apariția unei elevații convexe distincte la joncțiunea (punctul J) a segmentului ST și a complexului QRS (undă J sau undă Osborn)^{10,79} (Fig. 12-50). Mecanismul celular al acestui tip de undă J patologică pare să fie legat de un gradient de tensiune epicardico-endocardic asociat cu apariția localizată a unei creștături proeminente de potențial de acțiune epicardic.

Modificări nespecifice ale QRS și ST-T

Se spune că tensiune QRS scăzută este prezentă atunci când amplitudinea totală a complexelor QRS în fiecare dintre cele șase derivații ale extremităților este de 0,5 mV sau mai puțin sau 1,0 mV sau mai puțin în derivațiile V1 până la V6. Tensiunea QRS scăzută, așa cum a fost descris mai devreme, poate fi cauzată de o varietate de mecanisme, inclusiv izolarea crescută a inimii de către aer (boală pulmonară obstructivă cronică) sau țesut adipos (obezitate); înlocuirea miocardului, de exemplu,

V2

V3

V4

V5

V6

FIGURA 12-49 Modificări electrocardiografice în hiperkaliemie (A) și hipopotasemie (B). A, În ziua 1, la un nivel K^+ de 8,6 mEq/litru, unda P nu mai este recunoscută și complexul QRS este difuz prelungit. Întârzierile QRS inițiale și terminale sunt caracteristice încetînirii conducerii intraventriculare induse de K^+ și sunt cel mai bine ilustrate în derivațiile V2 și V6. În ziua 2, la un nivel K^+ de 5,8 mEq/litru, unda P este recunoscută, cu un interval PR de 0,24 secunde; durata complexului QRS este de aproximativ 0,10 secunde, iar undele T sunt în mod caracteristic „la cort”. B, În ziua 1, la un nivel K^+ de 1,5 mEq/litru, undele T și U sunt îmbinate. Unda U este proeminentă, iar intervalul QU este prelungit. În ziua 4, la un nivel de K^+ de 3,7 mEq/litru, trasarea este normală. (A, B, cu amabilitatea Dr C. Fisch.)

prin țesut fibros (cardiomiopatie ischemică sau nonischemică), amiloid sau tumoră; sau la efectele de scurtcircuitare (sunt) rezultate din rezistența scăzută a fluidelor (în special cu

revarsate pericardice sau pleurale, sau anasarca). Combinația de tensiune relativ scăzută la nivelul membrelor (tensiune QRS <0,8 mV în fiecare dintre derivațiile membrelor), tensiune QRS relativ proeminentă în derivațiile toracice (SV, sau SV2 + RV5 sau RV6 > 3,5 mV) și progresie lentă a undei R (unda R mai mică decât amplitudinea undei S în V1 până la V4) a fost raportată ca un semn relativ specific al cardiopatiei de tip cardiopatie. (uneori denumită triada ECG a insuficienței cardiace congestive).⁵²

Repolarizarea ventriculară este deosebit de sensibilă la efectele multor factori în plus față de ischemie (de exemplu, modificări posturale, mese, medicamente, hipertrofie, tulburări electrolitice și metabolice, leziuni ale sistemului nervos central, infecții, boli pulmonare) care pot duce la o varietate de modificări nespecifice ST-T. Termenul este aplicat de obicei la deprimarea ușoară a segmentului ST sau inversarea undei T sau la aplatizarea undei T fără o cauză specifică evidentă. Trebuie avut grijă să nu suprainterpretați astfel de modificări, mai ales la subiecții cu o probabilitate anterioară scăzută de boli de inimă. În același timp, anomaliile subtile de repolarizare pot fi markeri ai bolilor coronariene sau hipertensive sau a altor tipuri de boli structurale ale inimii; acestea explică probabil asocierea modificărilor ST-T nespecifice relativ minore, dar persistente, cu mortalitatea cardiovasculară crescută la bărbații și femeile de vârstă mijlocie.⁸⁰

Modele alternative

Termenul alternans se aplică condițiilor caracterizate prin apariția bruscă a unei modificări periodice bătăi la bătăi în anumite aspecte ale comportamentului electric sau mecanic cardiac. Aceste modificări abrupte (dublarea perioadei) (model AAA > ABAB) amintesc de o clasă generică de modele observate în sistemele de control neliniare perturbate. Multe exemple diferite de alternanți electrici au fost descrise clinic și un număr de altele au fost raportate în laborator. Cel mai familiar este alternanțele electrice totale cu tahicardie sinusală, un marker specific, dar nu foarte sensibil, al efuziunii pericardice cu fiziologie de tamponare (fig. 12-51) (vezi capitolul 71). Această constatare este asociată cu o tranziție bruscă de la un model 1:1 la un model 2:1 în mișcarea de balansare „întors și înapoi” a inimii în efuziune (vezi Fig. 15-72).

Alte modele alternative au cauze primare electrice mai degrabă decât mecanice. Alternans QRS (și uneori RR) pot apărea cu un număr de tipuri diferite de tahicardii supraventriculare.⁸¹ Alternans a fost recunoscut de mult timp ca un marker al instabilității electrice în cazurile de ischemie acută, în care poate preceda tahiaritmia ventriculară (vezi Fig. 12-37). Un interes considerabil continuă să fie îndreptat către detectarea alternanților undei T de microvolt (sau ST-T) ca marker neinvaziv pentru riscul crescut de tahiaritmii ventriculare la pacienții cu boală cronică de inimă (vezi capitolul 34).⁸²⁻⁸⁴ În mod similar, alternanții undei TU (Fig. 12-52) pot fi un marker al punctelor de risc Q ereditare imediate sau de risc Q. sindroame.

FIGURA 12-50 Hipotermie sistemică. Vârfurile de săgeată (delele V3 până la V6) indică undele J convexe caracteristice, numite unde Osborn. De asemenea, este prezentă o bradicardie sinusală proeminentă.

FIGURA 12-51 Alternanele electrice totale (P-QRS-T) cauzate de revărsat pericardic cu tamponare. Această constatare, în special în acord cu tahicardia sinusală și tensiune relativ scăzută, este un marker foarte specific, deși nu sensibil, al tamponadei cardiace.

Electrocardiografie

FIGURA 12-52 Intervalul QT(U) este prelungit (aproximativ 600 milisecunde) cu undele alternante TU. Urmărirea a fost înregistrată la un pacient cu boală renală cronică la scurt timp după dializă. Acest tip de alternanți de repolarizare poate fi un precursor al torsadei vârfurilor. (Cu amabilitatea Dr. C. Fisch.)

PROBLEME CLINICE ÎN INTERPRETAREA ELECTROCARDIOGRAFICĂ

Eficacitatea clinică a ECG ca instrument de diagnostic depinde de factori precum indicațiile pentru procedură, tehnica adecvată de înregistrare și abilitățile interpretului ECG.

Indicații pentru o electrocardiogramă

O atenție relativ limitată a fost acordată indicațiilor pentru un ECG, probabil din cauza simplității, siguranței și a costului scăzut. Cu toate acestea, cheltuiala cumulativă a testelor cu cost redus efectuate la volum mare este semnificativă, iar riscurile potențiale (și costurile) pentru pacient de diagnostice ratate (fals-negative) sau false (fals-pozitive) de boală cardiacă pot fi substanțiale. Recomandări pentru efectuarea ECG-urilor au fost propuse de diverse organizații; acestea sunt descrise și discutate în secțiunea de la sfârșitul acestui capitol.

Deși majoritatea eforturilor s-au concentrat pe prevenirea suprasolicitației, ECG-ul poate fi subutilizat în alte situații clinice importante. De exemplu, mai mult de o treime dintre pacienții evaluați pentru angină pectorală în ambulatoriu nu au ECG înregistrat⁸⁵ și doar o pătrime dintre pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST transportați la secțiile de urgență au ECG prespitalicesc, ceea ce duce la întârzieri în procedurile de revascularizare⁸⁶.

Erori tehnice și artefacte

Erorile tehnice pot duce la greșeli de diagnostic semnificative clinic. Artefactele care pot interfera cu interpretarea pot proveni din mișcarea pacientului, electrozi prost asigurați, perturbări electrice legate de scurgerea curentului și defecțiunea de împământare sau

interferențe externe de la surse electrice, cum ar fi stimulatoarele sau cauterii. Artefactele electrice pot simula aritmii care pun viața în pericol (Fig. 12-53), iar mișcarea excesivă a corpului poate provoca deviația excesivă a liniei de bază care poate simula sau ascunde deplasările segmentului ST ale ischemiei sau leziunilor miocardice.

Deplasarea greșită a unuia sau mai multor electrozi este o cauză frecventă a erorilor de interpretare a ECG. Multe comutatoare de derivații ale membrelor produc modele electrocardiografice care pot ajuta la identificarea lor.⁸⁷ Inversarea celor doi electrozi de braț, de exemplu, are ca rezultat o formă de undă P și QRS inversată în derivația I, dar nu și în derivația V6, două derivații care ar fi de așteptat să aibă polarități similare. Alte deplasări greșite ale plumbului nu sunt la fel de evidente. În mod similar, ECG-urile înregistrate din subseturile de electrozi, cum ar fi cele utilizate pentru teste de efort sau setările de terapie intensivă, sunt semnificativ diferite de cele înregistrate folosind seturi standard de electrozi și nu ar trebui utilizate în scopuri de diagnostic.¹

Erorile în plasarea electrozilor precordiali sunt frecvente. Într-un studiu, doar 49% dintre medici și 16% dintre cardiologi au reușit să identifice corect locația electrozilor V1.⁸⁸ Cele mai frecvente erori sunt plasarea electrozilor V1 și V2 în al doilea sau al treilea, mai degrabă decât în al patrulea spațiu intercostal și plasarea electrozilor V4 până la V6 prea sus pe piept lateral. Plasarea electrozilor precordiali dreapta prea sus pe piept poate produce modele care le imită pe cele ale infarctului miocardic anterior (progresia undei R întârziată) sau o întârziere a conducerii intraventriculare (de exemplu, modelele rSr' în derivația V1).

O altă eroare tehnică comună este înregistrarea ECG cu setări nestandard ale filtrului trece-înalț și trece-jos. Creșterea limitei de frecvență joasă pentru a reduce rata de bază și efectele respiratorii poate produce o serie de anomalii artefactuale ale segmentului ST. Scăderea limitei de frecvență înaltă pentru a reduce artefactele de mișcare și tremor reduce amplitudinile undei R și măsurătorile undei Q și scade acuratețea diagnosticelor de hipertrofie și infarct.¹

Alte probleme tehnice reflectă caracteristicile sistemelor computerizate. Diferențele relevante din punct de vedere clinic în măsurători pot fi

raportate de sisteme de la diferiți producători și de diferite versiuni de software de la același producător.¹ Alte diferențe rezultă din variația semnalelor utilizate pentru interpretarea computerizată și pentru afișarea grafică. De exemplu, intervalele măsurate cu ochi pot fi semnificativ mai scurte decât cele raportate de programele software, deoarece software-ul determină intervalul de la o suprapunere a modelelor de la toate derivațiile, în timp ce metodele manuale se bazează în mod obișnuit pe analiza formei de undă de la o singură derivație. Diferențele de intervale, cum ar fi durata undei Q sau complexul QRS, pot fi suficiente pentru a modifica diagnosticul defectelor de conducere și infarctului.

Competența de citire

Dezvoltarea și menținerea competenței în interpretarea ECG sunt esențiale pentru practica clinică de succes. Consiliul de Acreditare pentru Educația Medicală Absolventă și ACC

recomandă interpretarea supravegheată și documentată a minim 3500 de ECG care acoperă un spectru larg de diagnostice și setări clinice pe o perioadă de pregătire de 3 ani pentru bursieri în cardiologie⁸⁹, deși adecvarea reală a pregătirii și nivelul de competență al stagiariilor rămân limitate. diverse moduri și intensitate de antrenament în interpretarea ECG-urilor.

Erorile în interpretarea ECG-urilor sunt frecvente și pot crește în frecvență. Într-un studiu, mai puțin de jumătate dintre ECG-urile de testare cu anomalii întâlnite frecvent au fost interpretate corect de rezidenții din primul an de medicină internă într-un program de formare la universitate.⁹¹ Un alt studiu a raportat supracitirea exactă a doar 74% din interpretările eronate pe computer de către cardiologi.⁹²

Studiile care evaluează acuratețea interpretărilor de rutină au demonstrat că erorile comune pot duce la un management clinic defectuos, inclusiv eșecul de a identifica și de a trata pacienții cu ischemie miocardică acută. Într-un studiu al pacienților cu infarct miocardic acut care au fost eligibili pentru revascularizare, dar nu au primit revascularizare, o interpretare ECG care nu a identificat corect supradenivelarea segmentului ST a fost cauza omiterii revascularizării în 34%.⁹³ Recent a fost publicat un set de capcane comune în diagnosticul ECG al infarctului miocardic.⁹⁴

O ultimă problemă se referă la dependența excesivă de interpretările computerizate. Deși algoritmi de diagnosticare computerizati au devenit mai precisi și servesc ca adjuvanți importanți la interpretarea clinică a ECG-urilor, astfel de măsurători și diagnostice în prezent nu sunt suficient de precise pentru a fi bazate pe medii clinice critice fără o analiză de specialitate. Ratele generale de eroare în interpretarea ECG-urilor anormale pot fi de până la 16%,⁹⁵ cu cele mai mari rate de eroare pentru anomalii de ritm.

Sunt disponibile diverse instrumente pentru a evalua și îmbunătăți competența. Programe precum Programul de autoevaluare ECG al ACC sunt utile pentru identificarea nivelurilor de cunoștințe de competență și a zonelor de slăbiciuni specifice. Un număr de site-uri web prezintă ECG-uri pentru autoevaluare și instruire clinică. ECG Wave-Maven (<http://ecg.bidmc.harvard.edu>) oferă acces gratuit la peste 400 de studii de caz de ECG, cu răspunsuri și adjuvanți multimedia.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Electrocardiografia clinică reprezintă o metodologie cardiovasculară matură bazată pe corelații electrofiziologice și clinice extinse care au fost elaborate pe parcursul a mai bine de un secol de studiu. Această bogăție istorică a ECG de suprafață ca sursă de informații fiziologice și clinice de bază continuă să susțină așteptările viitoarelor zone neprevăzute pentru explorare și descoperire.

Pot fi identificate mai multe domenii pentru cunoștințe extinse și relevanță clinică. Deși progresele recente și viitoare în tehnicile imagistice oferă o evaluare mai directă a anomaliilor structurale cardiace decât cea oferită de ECG, ECG oferă în mod unic informații despre proprietățile electrice ale inimii. Progresele recente în inginerie și tehnologie

biomedicală, terapie clinică și știință de bază sugerează abordări pentru a extinde această valoare. Unele progrese, cum ar fi dezvoltarea sistemelor de derivații optime pentru înregistrarea ECG și criteriile de diagnostic stratificate pentru rasă și sex, pot îmbunătăți valoarea ECG standard. Alte progrese reprezintă schimbări majore de abordare. Exemple sunt analiza matematică avansată a potențialelor de suprafață corporală, cum ar fi cele care estimează potențialele cardiace directe din înregistrările de suprafață (vezi capitolul 34) și evaluarea tiparelor genomice și a biomarkerilor care permit o înțelegere mai directă a fiziologiei anormale care stau la baza modelelor electrocardiografice (vezi capitolele 9 și 33). Progresele în perfecționarea criteriilor de diagnostic actuale și în descoperirea altora noi vor fi încurajate în mare măsură de disponibilitatea bazelor de date meticuloase adnotate, cu acces deschis, de înaltă rezoluție, ECG-uri digitale cu corelații clinice detaliate, inclusiv ecocardiogramă și alte studii imagistice și măsuri de rezultat, dacă sunt disponibile.

Referințe

Principii fundamentale

Kligfield P, Gettes L, Bailey JJ, et al: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Partea I: Electrocardiograma și standardizarea acesteia. J Am Coll Cardiol 49:1109, 2007.

Wagner G, Macfarlane P, Wellens H, et al: AHA/ACC/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Partea a VI-a: Ischemia miocardică acută. J Am Coll Cardiol 53:1003, 2009.

Owens C, McClelland A, Walsh S și colab.: Comparatie a valorii derivațiilor de la hărțile suprafeței corporale la electrocardiograma cu 12 derivații pentru diagnosticul infarctului miocardic acut. Am J Cardiol 102:257, 2008.

Drew BJ, Finlay DD: Standardizarea seturilor de derivații reduse și optime pentru monitorizarea continuă cu electrocardiogramă: unde suntem? J Electrocardiol 41:458, 2008.

Farrell RM, Syed A, Syed A, Gutterman DD: Efectele plasării electrozilor membrelor asupra electrocardiografei cu 12 și 16 derivații. J Electrocardiol 41:536, 2008.

Mason JW, Hancock EW, Gettes LS, et al: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Partea a II-a: Lista declarațiilor de diagnosticare electrocardiografice. J Am Coll Cardiol 49:1128, 2007.

Sgarbossa EB, Barold SS, Pinski SL și colab.: Electrocardiogramă cu douăsprezece derivații: Avantajele unui afișaj frontal ordonat, inclusiv aVR cu plumb. J Electrocardiol 37:141, 2004.

Electrocardiograma normală

Schijvenaars BJA, van Herpen G, Kors JA: Variabilitatea intraindividuală în electrocardiografe. J Electrocardiol 41:190, 2008.

Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO și colab.: Intervalele de referință electrocardiografice derivate de la 79.743 de subiecți ambulatori. J Electrocardiol 40:228, 2007.

Holmqvist F, Husser D, Tapanainen JM și colab.: Conducția interatrială poate fi determinată cu precizie utilizând electrocardiografie standard cu 12 derivații: Validarea morfologiei undei P folosind cartografierea electroanatomică la om. Ritmul inimii 5:413, 2008.

Childers R: Repolarizarea atrială: impactul său asupra electrocardiografiei. J Electrocardiol 44:635,

2011.

Cerutti S, Hoyer D, Voss A: Analize de complexitate multiscale, multiorganice și multivariate ale reglării cardiovasculare. Philos Trans A Math Phys Eng Sci 367:1337, 2009.

Hakacova N, Robinson AMC, Olson CW, et al: Relația dintre pozițiile mușchilor papilari mitrali și caracteristicile complexului QRS. J Electrocardiol 41:487, 2008.

Carlsson MB, Tragardh E, Engblom H și colab: Masa ventriculară stângă prin electrocardiogramă cu 12 derivații la subiecții sănătoși: comparație cu imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă. J Electrocardiol 39:67, 2006.

Madias JE: QRS de joasă tensiune și cauzele sale. J Electrocardiol 41:498, 2008.

Glukhov AV, Federov VV, Lou Q și colab.: Dispersia transmurală a repolarizării în ventriculul uman care eșuează și nu. Circ Res 106:981, 2010.

Janse MJ, Coronel R, Opthof T și colab: Gradienți de repolarizare în inima intactă: transmural sau apico-bazal? Prog Biophys Molec Biol 109:6, 2012.

Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Partea IV: Segmentul ST, undele T și U. J Am Coll Cardiol 53:982, 2009.

Antzelevitch C, Yan GX: sindroame de val J. Ritmul inimii 7:549, 2010.

Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW: O comparație a formulelor de corecție QT utilizate în mod obișnuit: Efectul ritmului cardiac asupra QTc al ECG-urilor normale. J Electrocardiol 37(Suppl):81,

2004.

Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al: Electrocardiographic QT anomalie. O meta-analiză. Epidemiologie 22:660, 2011.

Morganroth J, Shah RR, Scott JW: Evaluarea și managementul siguranței cardiace folosind electrocardiograma în studiile clinice oncologice: Focus pe repolarizarea cardiacă (interval QTc). Clin Pharmacol Therap 87:166, 2010.

Whang W, Shimbo D, Levitan EB și colab.: Relații între unghiul QRST, factorii de risc cardiac și mortalitate în al treilea sondaj național de sănătate și nutriție (NHANES III). Am J Cardiol 1009:981, 2012.

Haissaguerre M, Derval N, Sacher F și colab: Moartea cardiacă subită asociată cu repolarizarea timpurie. N Engl J Med 358:2016, 2008.

Rosso R, Kagan E, Belhassen B, et al: Elevarea punctului J la supraviețuitorii fibrilației ventriculare primare și subiecții de control potriviți. J Am Coll Cardiol 52:1231, 2008.

Tikkanen JT, Juantila J, Antonen O, et al: Early repolarization. Fenotipul electrocardiografic asociat cu un rezultat favorabil pe termen lung. Circulație 123:2666, 2011.

Electrocardiograma anormală

Marek J, Bufalino V, Davis J și colab: Fezabilitatea și constatările screening-ului electrocardiografic pe scară largă la adulții tineri: date de la 32.561 de subiecți. Ritmul inimii 9:1555, 2011.

Auer B, Bauer DC, Marques-Vidal P și colab: Asocierea anomaliilor majore și minore ECG cu evenimentele de boală coronariană. JAMA 307:1497, 2012.

Chou R, Arora B, Dana T și colab.: Screeningul adulților asimptomatici cu electrocardiografie în repaus sau efort: o revizuire a dovezilor pentru Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA. Ann Intern Med 155:375, 2011.

Bayes de Luna A, Platinov B, Cosio FG, et al: Interatrial blocks. O entitate separată de mărirea atrială stângă. J Electrocardiol 45:445, 2012.

Hancock EW, Deal B, Mirvis DM, et al: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Partea V: modificări ECG asociate cu hipertrofia camerei cardiace. J Am Coll Cardiol 53:982, 2009.

Truong QA, Charipar EM, Ptaszek LM și colab: Utilitatea parametrilor electrocardiografici în comparație cu măsurile de tomografie computerizată ale măririi volumului atriului stâng: Din studiul ROMICAT. J Electrocardiol 44:257, 2011.

Tsao CW, Josephson ME, Hauser TH, et al: Precizia criteriilor electrocardiografice pentru mărirea atrială: Validare cu rezonanță magnetică cardiovasculară. J Cardiovasc Mag Reson 10:7, 2008.

De Bacquer D, Willekins J, De Backer G: Valoarea prognostică pe termen lung a caracteristicilor undei P pentru dezvoltarea fibrilației atriale la subiecții cu vârsta cuprinsă între 55 și 74 de ani la momentul inițial. Am J Cardiol 100:850, 2007.

Bacharova L: Remodelarea electrică și structurală în hipertrofia ventriculară stângă. Ann Non-invas Electrophysiol 12:260, 2007.

Nakamura N, Hirata K, Imanishi T și colab: Tulpina electrocardiografică și tulpina radială endomiocardică la pacienții hipertensivi. Intern J Cardiol 150:319, 2011.

Ang DSC, Lang CC: Valoarea prognostică a ECG în hipertensiune arterială: Unde suntem acum? J Human Hypertens 22:460, 2008.

Pewsnor D, Juni P, Egger M și colab: Precizia electrocardiografiei în diagnosticul hipertrofiei ventriculare stângi în hipertensiunea arterială: revizuire sistematică. BMJ 335:711, 2007.

Truong QA, Ptaszek LM, Charipar EM și colab.: Performanța criteriilor electrocardiografice pentru hipertrofia ventriculară stângă în comparație cu tomografia computerizată cardiacă: Din studiul Rule Out Myocardial Infarct Using Computer Assisted Tomography. J Hypertens 28:1959,

2010.

Larstrop ACK, Okin PM, Devereux RB și colab.: Modificări în hipertrofia ventriculară stângă electrocardiografică și riscul de evenimente cardiovasculare majore în hipertensiunea sistolică izolată: studiul LIFE. J Human Hypertens 25:178, 2011.

Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, et al: Valoarea prognostică a modificărilor modelului de tulpină electrocardiografică în timpul terapiei antihipertensive. Circulație 119:1883, 2009.

Sukhija R, Aronow WS, Kakar P: Anomalii electrocardiografice la pacienții cu dilatație ventriculară dreaptă din cauza emboliei pulmonare acute. Cardiologie 105:57, 2006.

Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Partea a III-a: Tulburări de conducere intraventriculară. Tiraj 119:e235, 2009.

Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M: Hemiblocuri revăzute. Circulație 115:1154, 2007.

Varma N, Jia P, Rudy Y: Imagistica electrocardiografică a pacienților cu insuficiență cardiacă cu bloc de ramură stângă și răspuns la terapia de resincronizare cardiacă. J Electrocardiol 40:S174, 2007.

Bacharova L, Szathmary V, Mateasik A: Modele electrocardiografice ale blocului de ramură stângă cauzate de afectarea conducerii intraventriculare în miocardul de lucru: un studiu model. J Electrocardiol 44:768, 2011.

Duncan AM, Lim E, Mebrate Y și colab.: Subestimarea duratei activării ventriculare prin ECG cu 12 derivații în comparație cu măsurarea directă a duratei de activare derivată din derivații stimulatorie cardiace implantate. Int J Cardiol 152:35, 2011.

Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT și colab: Întârzierea conducerii intraventriculare într-o electrocardiogramă standard cu 12 derivații ca predictor al mortalității în populația generală. Circ Arrhythm Electrophysiol 4:704, 2011.

Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al: Secvența de activare a ventriculului drept și stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă și bloc de ramură drept. J Cardiovasc Electrophysiol 16:112,

2005.

Kim JH, Noseworthy PA, McCarty D și colab.: Semnificația blocului de ramură dreaptă electrocardiografică la sportivii antrenați. Am J Cardiol 107:1083, 2011.

Boineau JP: Diagnosticul infarctelor multiple din electrocardiograme complexe în timpul ritmului normal, blocului de ramură stângă și stimularea ventriculară. J Electrocardiol 44:605,

2011.

Goldberger AL, Goldberger ZD, Shvilkin A: Electrocardiografia clinică a lui Goldberger: abordare simplificată. a 8-a ed. Philadelphia, Saunders, 2012.

Wellens HJJ, Conover MB: ECG în luarea deciziilor de urgență. a 2-a ed. Philadelphia, Saunders, 2006.

Surawicz B, Knilans T: Electrocardiografia lui Chou în practica clinică: adulți și copii. a 6-a ed. Philadelphia, Saunders, 2008.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW și colab.: linii directoare ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST. Un raport al Grupului de lucru ACC/AHA privind orientările practice. J Am Coll Cardiol 44:E1, 2004.

Goldberger AL: Infarctul miocardic: Diagnostic diferențial electrocardiografic. a 4-a ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.

Zimetbaum PJ, Josephson ME: Utilizarea electrocardiogramei în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 348:933, 2003.

Kleber AG: supradenivelarea segmentului ST în electrocardiogramă: un semn de ischemie miocardică. Cardiovasc Res 45:111, 2000.

Tierala I, Nikus KC, Sclarovsky S, et al: Predicția arterei vinovate în infarctul miocardic acut cu elevație ST și introducerea unui nou algoritm pentru a prezice artera legată de infarct în infarctul miocardic cu elevație ST inferioară: corelație cu anatomia coronariană în studiul HAAMU. J Electrocardiol 42:120, 2009.

Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C și colab.: Relația dintre rezoluția electrocardiografică a segmentului ST și rezultatele precoce și tardive după intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 95:343, 2005.

Moon JC, De Arenaza DP, Elkington AG și colab.: Baza patologică a infarctului miocardic cu undă Q și non-undă Q: un studiu de rezonanță magnetică cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 44:554, 2004.

Bosimini E, Giannuzzi P, Temporelli PL și colab.: Modificări evolutive electrocardiografice și remodelare ventriculară stângă după infarctul miocardic acut: Rezultatele substudiului GISSI-3 Echo. J Am Coll Cardiol 35:127, 2000.

Voon WC, Chen YW, Hsu CC și colab.: regresia undei Q după infarct miocardic acut evaluată prin SPECT de perfuzie miocardică Tl-201. J Nucl Cardiol 11:165, 2004.

Correale E, Battista R, Ricciardiello V, și colab.: Unda U negativă: O enigmă patogenetică, dar un indiciu de diagnostic și prognostic util, adesea trecut cu vederea la pat, în boala cardiacă ischemică. Clin Cardiol 27:674, 2004.

Bogaty P, Boyer L, Rousseau L, Arsenault M: Este infarctul miocardic anteroseptal un termen adecvat? Am J Med 113:37, 2002.

Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, et al: Predicția obstrucției arterei coronare principale stângi acute prin electrocardiografie cu 12 derivații. Denivelarea segmentului ST în derivația aVR cu mai puțină elevație a segmentului ST în derivația Vb J Am Coll Cardiol 38:1348, 2001.

Nikus C: Prezentări electrocardiografice ale ocluziei totale acute a arterei coronare principale stângi. J Electrocardiol 45:491, 2012.

Wang SS, Paynter L, Kelly RV și colab.: Determinarea electrocardiografică a site-ului leziunii vinovate la pacienții cu evenimente coronariene acute. J Electrocardiol 42:46, 2009.

Neven K, Crijns H, Gorgels A: Infarctul atrial: Un semn electrocardiografic neglijat cu implicații clinice importante. J Cardiovasc Electrophysiol 14:306, 2003.

Smith SW, Dodd KW, Henry TD și colab: Diagnostic of ST-deviation myocardial infarct in the present of bundle ramură stângă cu raportul ST-elevation to S-wave in a modified Sgarbossa regula. Ann Emerg Med 60:766, 2012.

Jim MH, Miu R, Siu CW: PR-segment elevation in inferior leads: An atypical electrocardiographic sign of atrial infarct. J Invasive Cardiol 16:219, 2004.

Welch RD, Zalenski RJ, Frederick PD și colab.: Valoarea prognostică a unei electrocardiograme inițiale normale sau nespecifice în infarctul miocardic acut. JAMA 286:1977, 2001.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: supradenivelarea segmentului ST în alte condiții decât infarctul miocardic acut. N Engl J Med 349:2128, 2003.

Sharkey SW, Windenberg DC, Lesser JR și colab.: Istoria naturală și profilul clinic expansiv al cardiomiopatiei de stres (tako-tsubo). J Am Coll Cardiol 55:333, 2010.

Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, și colab.: Spectrul și semnificația modelelor electrocardiografice, nivelurile de troponine și tromboliza în numărul de cadre ale infarctului miocardic la pacienții cu cardiomiopatie de stres (tako-tsubo) și comparație cu cei de la pacienții cu infarct miocardic al peretelui anterior cu elevație ST. Am J Cardiol 101:1723, 2008.

Hoffmayer KS, Bhavre PD, Marcus GM și colab.: Un sistem de notare electrocardiografică pentru distingerea aritmiilor tractului de ieșire a ventriculului drept la pacienții cu cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept de tahicardia ventriculară idiopatică. Ritmul inimii 10:477, 2013.

Marrus SE, Andrews CM, Cooper DH și colab.: Modificări de repolarizare care stau la baza memoriei cardiace pe termen lung datorită stimulării ventriculare drepte: cartografiere neinvazivă cu imagistica electrocardiografică. Circ Arrhythm Electrophysiol 5:773, 2012.

Sundqvist K, Jogestrand T, Nowak J: Efectul digoxinei asupra electrocardiogramei pacienților sănătoși de vârstă mijlocie și vârstnici în repaus și în timpul efortului: o comparație cu reacția ECG indusă de ischemia miocardică. J Electrocardiol 35:213, 2002.

Antzelevitch C: Celulele M din inima umană. Circ Res 106:815, 2010.

Greenland P, Xie X, Liu K și colab.: Impactul anomaliilor minore ale segmentului ST și/sau al undei T electrocardiografice asupra mortalității cardiovasculare în timpul urmăririi pe termen lung. Am J Cardiol 91:1068, 2003.

Maury P, Racka F, Piot C, Davy JM: QRS și alternanțele lungimii ciclului în timpul tahicardiei supraventriculare paroxistice: Care este mecanismul? J Cardiovasc Electrophysiol 13:92, 2002.

Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, și colab.: Microvolt T-wave alternans: Physiological basis, methods of measurement, and clinical utility - consensus guideline by international society for holter and noninvasive electrocardiology. J Am Coll Cardiol 58:1309, 2011.

Gupta A, Hoang DD, Karliner L și colab.: Capacitatea alternanților de unde T de microvolți de a modifica evaluarea riscului evenimentelor tahiaritmice ventriculare: o meta-analiză. Am Heart J 162:354, 2012.

Nemati S, Abdala O, Monasterio V și colab.: Un test de semnificație bazat pe surogat nonparametric pentru detectarea alternanților de unde T. IEEE Trans Biomed Eng 58:1356, 2011.

Probleme clinice în interpretarea electrocardiografică

Li J, Reaven NL, Funk SE, et al: Frecvența înregistrărilor electrocardiografice la pacienții care se prezintă cu angină pectorală (din Investigation of National Coronary Disease Identification). Am J Cardiol 103:312, 2009.

Diercks DB, Kontos MC, Chan AY și colab.: Utilizarea și impactul electrocardiogramelor prespitalicești pentru pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST. J Am Coll Cardiol 53:161, 2009.

Rowlands DJ: Interschimbarea accidentală a conexiunilor electrocardiografe la nivelul membrelor: analiza consecințelor prezise. J Electrocardiol 41:84, 2008.

Rajaganeshan R, Ludlam CL, Francis DP și colab: Precizia plasării derivației ECG printre tehnicieni, asistente, medici și cardiologi. Int J Clin Pract 62:65, 2008.

Myerburg RJ, Chaitman BR, Ewy GA, Lauer MS: Task Force 2: Instruire în electrocardiografie, electrocardiografie ambulatorie și teste de efort. J Am Coll Cardiol 51:348, 2008.

Auseon AJ, Schaal SF, Kolibash AJ și colab.: Metode de predare și evaluare a abilităților de interpretare a electrocardiografe în cadrul programelor de burse de cardiologie din Statele Unite. J Electrocardiol 42:339, 2009.

Eslava D, Dhillon S, Berger J, et al: Interpretarea electrocardiogramelor de către rezidenții din primul an: Nevoia de schimbare. J Electrocardiol 42:693, 2009.

@ GHIDURI

Electrocardiografie

David M. Mirvis și Ary L. Goldberger

Indicațiile electrocardiografiei pot fi luate în considerare pentru mai multe subpopulații diferite - persoane cu boli cardiace cunoscute, cele cu suspectare a bolii cardiace sau cu risc crescut de boli de inimă și cele fără semne de boală cardiacă. În plus, au fost propuse recomandări mai specifice pentru utilizarea electrocardiografiei în grupuri speciale, inclusiv pacienți preoperatori, persoane cu ocupații periculoase, sportivi și persoane care iau medicamente cu efecte electrofiziologice.

Ghidurile cele mai citate au fost publicate în comun de Colegiul American de Cardiologie (ACC) și Asociația Americană a Inimii (AHA) în 1992 și ulterior extinse sau modificate.^{2,3} Acestea sunt rezumate în tabelele 12G-1 până la 12G-3. ACC, AHA și alte grupuri profesionale au publicat, de asemenea, ghiduri pentru utilizare în anumite populații și setări clinice. Mai recent, unele recomandări specifice au fost revizuite și contestate.

Pacienți cu cunoscut

Boli Cardiovasculare

Ghidurile ACC/AHA1 sprijină utilizarea ECG-urilor în evaluarea inițială a tuturor pacienților cu boli cardiovasculare cunoscute, atunci când

Anh D, Krishnan S: Bogun F: Precizia interpretării electrocardiografei în contextul analizei computerizate incorecte. J Electrocardiol 39:343, 2006.

Tricomi AJ, Magid DJ, Rumsfeld JS, et al: Oportunități ratate pentru terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: Rezultatele studiului Calitatea Departamentului de Urgență în infarctul miocardic (EDQMI). Am Heart J 155:47, 2008.

Birnbaum Y, Bayes de Luna A, Fiol M, et al: Capcane comune în interpretarea electrocardiogramelor de la pacienții cu sindroame coronariene acute cu QRS îngust: un raport de consens. J Electrocardiol 45:463, 2012.

Guglin ME, Thatai D: Erori comune în interpretarea electrocardiografei computerizate. Int J Cardiol 106:232, 2006.

apar modificări clinice importante, pentru urmărirea evoluției bolii și pentru evaluarea răspunsului la terapiile susceptibile de a produce modificări ECG (vezi Tabelul 12G-1). Astfel, la pacienții cu boală cardiacă cunoscută, ECG-urile sunt justificate ca parte a unei examinări de bază; după inițierea terapiei cunoscute pentru a produce modificări ECG care se corelează cu răspunsurile terapeutice, progresia bolii sau efectele adverse; pentru evaluări de urmărire intermitentă pentru investigarea modificărilor semnelor sau simptomelor, cum ar fi sincopa, durerea în piept și oboseala extremă sau constatările de laborator relevante; și după intervale semnificative (de obicei 1 an sau mai mult) în absența modificărilor clinice. ECG-urile de urmărire nu sunt considerate adecvate pentru pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cronice ușoare care nu sunt considerate susceptibile de a progresa (de exemplu, prolaps ușor de valvă mitrală). ECG-urile la fiecare vizită sunt considerate neadecvate pentru pacienții cu boală cardiacă stabilă care sunt văzute frecvent (de exemplu, în decurs de 4 luni) și nu au dovezi de modificare clinică.

Pacienți suspecți de afecțiuni cardiovasculare

La pacienții suspecți de boală cardiacă sau cei cu risc crescut de boli cardiace, un ECG este adecvat ca parte a unei evaluări inițiale în prezența semnelor sau simptomelor care sugerează o boală cardiacă; la pacienții cu factori de risc importanți, cum ar fi fumatul de țigară, diabetul zaharat, bolile vasculare periferice sau antecedentele familiale de boli cardiace; în timpul terapiei cu medicamente cardioactive; și în timpul urmăririi dacă se dezvoltă evenimente clinice sau la intervale prelungite dacă este stabil din punct de vedere clinic (vezi Tabelul 12G-2). În evaluarea de urmărire a pacienților cu risc crescut de boli de inimă, ECG la fiecare 1 până la 5 ani

*Pe baza recomandărilor publicate ale AHA,1-3 ACC,1-3 și USPSTF.4

TABELUL 12G-2 Ghidurile ACC/AHA pentru electrocardiografie la pacienții suspecți de a avea sau cu risc crescut de boală sau disfuncție cardiovasculară*

CONFIGURARE	CLASA I (POTRIV)	CLASA II (ECHIVOC)	CLASA III (NEPOTRIV)
-------------	------------------	--------------------	----------------------

*Pe baza recomandărilor publicate ale AHA,1-3 ACC,1-3 și USPSTF.4

sunt considerate adecvate, dar ECG de rutină mai frecvent decât anual nu sunt acceptate pentru pacienții care rămân stabili clinic.

Pacienți fără boli cardiovasculare cunoscute sau suspectate

A devenit o practică obișnuită includerea unui ECG ca parte a examinărilor de sănătate de rutină la pacienții fără boală cunoscută sau factori de risc semnificativi și la orice internare la spital. Sunt disponibile puține dovezi care să susțină aceste practici, iar recomandările pentru screening-ul clinic de rutină din partea numeroaselor organizații, inclusiv cel mai recent Grupul operativ al Serviciilor Preventive din Statele Unite (USPSTF),⁴ nu includ un ECG de rutină în aceste setări. Deși mai multe constatări ECG indică un risc crescut de apariție a unui eveniment cardiovascular viitor, așa cum este descris în acest capitol, sensibilitatea generală și specificitatea ECG pentru identificarea pacienților individuali care vor avea evenimente viitoare sunt scăzute. Există, de asemenea, dovezi inadecvate că adăugarea unui ECG la abordarea standard de evaluare a riscului bazată pe istoric și examinare fizică îmbunătățește stratificarea riscului sau modifică abordarea managementului riscului. În plus, consecințele ratelor ridicate de rezultate fals pozitive, inclusiv teste de diagnostic neinvazive și invazive inutile, costisitoare și potențial periculoase, supratratamentul și etichetarea, în special în populațiile cu o prevalență scăzută a bolii, sunt semnificative.

Pe baza acestor factori, grupul operativ⁴ a concluzionat că, pentru persoanele cu risc scăzut de evenimente (<10% probabilitate în 10 ani), pe baza

alte analize ale factorilor de risc, posibilele daune ale ECG-urilor de rutină la această populație depășesc posibilele beneficii. Prin urmare, un ECG de rutină în acest grup nu este justificat și utilizarea sa este descurajată. La pacienții cu riscuri mai mari, grupul de lucru a concluzionat că datele existente sunt insuficiente pentru a face o recomandare definitivă cu privire la beneficiile și riscurile relative ale unui ECG de rutină.

Liniile directe ACC/AHA din 1992 au indicat că ECG-urile sunt considerate teste de screening adecvate la pacienții fără boală cardiacă aparentă sau suspectată care au 40 de ani sau mai mult. Orientări mai recente ale acestor organizații² afirmă că un ECG de rutină „este rezonabil” pentru pacienții cu diabet sau hipertensiune arterială și „poate fi luat în considerare” pentru alți pacienți (vezi Tabelul 12G-3).

Populații speciale

Persoane cu ocupații periculoase

Recomandările pentru verificarea persoanelor cu locuri de muncă periculoase sau locuri de muncă care pun în pericol alte persoane – de exemplu, piloții de linii aeriene și șoferii de autobuz – sunt, de asemenea, controversate. Deși nu sunt disponibile date specifice care să definească valoarea screening-ului de rutină, unele grupuri, inclusiv USPSTF⁴ și AHA,² recunosc potențialul de beneficiu în raport cu posibilul risc pentru alții.

Evaluarea preoperatorie

Practica obișnuită de a înregistra în mod obișnuit un ECG înainte de intervenția chirurgicală noncardică la pacienții fără alte indicații a fost, de asemenea, contestată. Majoritatea, deși nu toate, studiile au documentat valoarea limitată a ECG preoperator de rutină în identificarea pacienților cu boală coronariană și în prezicerea rezultatelor postoperatorii. Astfel, AHA³ și alte societăți profesionale recomandă un ECG de rutină pentru pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc supuși unei intervenții chirurgicale vasculare și pentru pacienții cu boală coronariană, periferică sau cerebrovasculară cunoscută supuși procedurilor cu risc intermediar. Poate fi rezonabil la pacienții fără factori de risc supuși unor proceduri vasculare sau la cei cu factori de risc care sunt supuși unor proceduri vasculare sau cu risc mediu.³ Aceste grupuri nu recomandă totuși ECG la persoanele asimptomatice supuse unor proceduri cu risc scăzut.

În mod similar, Grupul de lucru al Societății Americane de Anestezisti pentru Evaluarea Preanesteziei a recomandat ca decizia de a efectua ECG preoperatorie să se bazeze pe caracteristicile clinice ale pacienților individuali, mai degrabă decât să includă în mod obișnuit acest test în regimul prechirurgical. Un studiu realizat de Correll și colaboratorii⁶ a sugerat că ECG-urile preoperatorii pot fi adecvate la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste sau la cei cu antecedente de insuficiență cardiacă, angină pectorală, infarct miocardic, boală valvulară severă sau hiperlipidemie.

Screening-ul sportivilor

Screeningul ECG de rutină a sportivilor de competiție cu vârsta sub 35 de ani rămâne controversat.^{7,8} Atât Societatea Europeană de Cardiologie⁹, cât și Comitetul Olimpic Internațional recomandă includerea ECG ca parte a evaluării medicale de pregătire. Aceste recomandări se bazează pe sensibilitatea ridicată a ECG pentru detectarea celor mai frecvente cauze subiacente ale decesului sportivilor, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică și sindroamele cu interval QT lung, precum și experiența programului național de screening

de 30 de ani din Italia pentru a identifica prospectiv aceste anomalii și pentru a reduce apariția morții subite prin facilitarea calificării persoanelor cu risc ridicat.

Prin contrast, AHA nu recomandă screening-ul ECG de rutină.¹¹ Motivele pentru acest punct de vedere includ datele limitate și contradictorii cu privire la beneficii, rata semnificativă de fals pozitive care duce la descalificarea inadecvată a multor sportivi și costul ridicat și lipsa unui sistem organizat pentru efectuarea înregistrărilor ECG la un număr mare de sportivi. Mai degrabă, AHA recomandă un ECG numai dacă anomalii sugestive sunt relevate în istoricul personal și familial sau găsite la examenul fizic. Pentru persoanele în vârstă care doresc să se angajeze în sporturi de competiție, un ECG standard cu 12 derivații este recomandat ca parte a unei evaluări de rutină pentru toți sportivii cu vârsta peste 40 de ani.¹² Nu există date concludente cu privire la valoarea screening-ului ECG pentru sportivii de agrement de orice vârstă.

Administrarea medicamentelor cardioactive

Rolul ECG ca examinare de bază și în evaluarea ulterioară a pacienților care iau medicamente (vezi mai devreme) cu potențiale efecte cardioactive, în special prelungirea intervalului QT(U), rămâne slab definit și, în unele cazuri, controversat. Medicamentele care au efecte ECG includ agenți antiaritmici, metadona și antidepressive triciclice și alți agenți psihotropi.

Referințe

Schlant RC, Adolph RJ, DiMarco JP, et al: Ghid pentru electrocardiografie. Un raport al Grupului de lucru ACC/AHA privind evaluarea procedurilor cardiovasculare diagnostice și terapeutice (Comitetul pentru electrocardiografie). J Am Coll Cardiol 19:473, 1992.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al: 2010 Ghidurile ACCF/AHA pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici. J Am Coll Cardiol 56:e50, 2010.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri privind evaluarea și îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiacă. J Am Coll Cardiol 50:1707, 2007.

Moyer VA, US Preventive Services Task Force: Screening pentru boala coronariană cu electrocardiografie: US Preventive Services Task Force declarație de recomandare. Ann Intern Med 157:512, 2012.

Grupul operativ al Societății Americane de Anestezişti pentru Evaluarea Preanesteziei: Consultanță practică pentru evaluarea preanesteziei. Anesthesiology 96:485, 2002.

Correll DJ, Hepner DL, Chang C și colab.: Electrocardiograme preoperatorii. Anestezie 110:1217, 2009.

Asif IM, Drezner JA: Moartea subită cardiacă și screening-ul de pregătire: dezbateră continuă – în sprijinul screening-ului de pregătire inclusiv cu electrocardiogramă. Prog Cardiovasc Dis 54:445, 2012.

Estes NA 3rd, Link MS: Screeningul preparticipării pentru atleți, inclusiv o electrocardiogramă: o strategie nedovedită pentru prevenirea morții subite cardiace la sportivi. Prog Cardiovasc Dis 54:451, 2012.

Corrado D, Pellicia A, Bjornstad HH și colab.: Screening cardiovascular pre-participare a tinerilor sportivi de competiție pentru prevenirea morții subite: Propunere pentru un protocol european comun. Eur Heart J 26:516, 2005.

Pellicia A, Maron BJ: Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: Perspectives from the 30-year Italian experience. Am J Cardiol 75:827, 1995.

Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ și colab.: Recomandări și considerații legate de screening-ul de pregătire pentru anomalii cardiovasculare la sportivii de competiție: actualizare 2007. Circulație 115:1643, 2007.

Maron BJ, Arujo CG, Thompson PD și colab: Recomandări pentru screening-ul de pregătire și evaluarea riscului cardiovascular la sportivii maeștri: un sfat pentru profesioniștii din domeniul sănătății din grupurile de lucru ale Federației Mondiale a Inimii, Federației Internaționale de Medicină Sportivă și Comitetului pentru Exercițiu al Asociației Americane a Inimii. Circulație 103:207, 2001.

Teste de efort

Gary J. Balady și Anthony P Morise

FIZIOLOGIA TESTĂRILOR DE ESERCİȚII, 155

Absorbția totală de oxigen, 155

Efectele exercițiului asupra oxigenului miocardic

Relațiile dintre cerere și ofertă, 155

ASPECTE TEHNICE ALE EXERCİȚIULUI

TESTARE, 156

Pregătirea subiectului, 156

Modalitatea și protocoalele testului de exercițiu, 157

Supravegherea testului de efort, 159

Riscurile testării de efort, 160

TESTARE LA EXERCITII LA PACIENTI CU

BOALA CORONARIANĂ, 160

Răspunsuri clinice, 160

Capacitate de exercițiu, 160

Răspunsuri hemodinamice, 161

Răspunsuri electrocardiografice, 162

Valoarea diagnostică a exercițiului

Electrocardiograma pentru identificarea

Boala coronariană, 165

Evaluarea Anatomiei și Funcționale

Extinderea bolii coronariene, 166

Testarea electrocardiografică de efort în

Femei, 166

Valoarea prognostică a electrocardiogramei de efort, 166

TESTARE LA EXERCITII LA PACIENTI

CU CARDIACĂ NONATEROSCLEROTICĂ, 168

Boala cardiacă valvulară, 168

Cardiomiopatie hipertrofică, 169

Boală cardiacă congenitală la adulți, 169

Aritmii, 169

UTILIZĂRI SUPLIMENTARE ALE EXERCITIIULUI

TESTARE, 171

Unități de durere toracică, 171

Activitate fizică și exerciții fizice

Prescripție, 171

Evaluarea handicapului, 171

Evaluarea bolii arteriale periferice, 172

Evaluarea pacienților cu diabet zaharat, 172

REFERINȚE, 173

GHID, 174

Testarea electrocardiografică de efort este printre cele mai fundamentale și utilizate pe scară largă teste pentru evaluarea pacienților cu boli cardiovasculare (BCV). Este ușor de administrat, executat și interpretat; este flexibil și adaptabil; și este fiabil, ieftin și ușor disponibil în spitale sau în cabinete. Testul de efort este folosit de medici de mai bine de o jumătate de secol, iar durabilitatea sa poate fi atribuită evoluției sale în timp. Dezvoltată inițial pentru a detecta prezența ischemiei miocardice secundare bolii coronariene (CAD), electrocardiograma de efort (ECG) este acum recunoscută pentru puterea sa de a prezice prognostic. Variabilele testelor de efort dincolo de segmentul ST furnizează informații importante, în special atunci când sunt utilizate în combinație cu informații clinice, pentru a prezice rezultatele și a ghida terapia la o gamă largă de indivizi - de la cei sănătoși la cei paralizați de boli de inimă. Aplicațiile emergente ale electrocardiografiei de efort și-au demonstrat utilitatea în evaluarea și gestionarea pacienților cu o mare varietate de afecțiuni cardiovasculare, inclusiv boli valvulare ale inimii, boli cardiace congenitale, afecțiuni cardiovasculare genetice, aritmii și boala arterială periferică (PAD). Atunci când este utilizat în mod corespunzător cu modalități adjuvante pentru măsurarea schimbului de gaze și a ventilației sau cu tehnici imagistice precum ecocardiografia sau imagistica de perfuzie nucleară (vezi capitolele 14 și 16), puterea ECG de efort este mult îmbunătățită. ECG de efort este farul clinicianului care poate ghida îngrijirea optimă pentru marea majoritate a pacienților cu BCV cunoscute sau suspectate. Acest capitol oferă o bază detaliată a informațiilor despre ECG de efort. Alte capitole din acest text abordează tehnici imagistice adjuvante și discută în continuare utilizarea testării la efort la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare specifice.

FIZIOLOGIA PROBĂRII DE EFERT

Absorbția totală de oxigen

Mușchii care se antrenează au nevoie de energie pentru a se contracta și a se relaxa. Cea mai mare parte a acestei energii este derivată din metabolismul oxidativ pentru a genera adenosin trifosfat; prin urmare, cerințele de energie în repaus și pentru orice cantitate dată de activitate fizică (rata de lucru) pot fi estimate din măsurători ale absorbției totale de oxigen (VO_2). Ecuația Fick demonstrează că VO_2 este egal cu produsul debitului cardiac și extracția de oxigen la periferie (adică diferența de oxigen arteriovenos). VO_2 este ușor de exprimat în multipli de cerințe de oxigen în repaus (echivalenți metabolici [MET]), cu 1 MET fiind cheltuiala de energie în repaus și definită ca aproximativ 3,5 ml oxigen/kg greutate corporală/min. Acest sistem convenabil indexează cantitatea de energie utilizată în timpul oricărei activități fizice față de cea utilizată în repaus. În consecință, activitatea 5-MET necesită de cinci ori consumul de energie în repaus. $\text{VO}_{2\text{max}}$ este absorbția maximă de oxigen atinsă în timpul efectuării celui mai înalt nivel de exerciții dinamice care implică grupuri mari de mușchi și, prin definiție, nu poate fi depășită în ciuda creșterii ratei de lucru. Este legat de vârstă, sex, ereditate, obiceiuri de exerciții fizice și starea cardiovasculară. Debitul cardiac poate crește de până la patru până la șase ori nivelul de repaus în poziție verticală. Debitul cardiac maxim este rezultatul unei creșteri de două ori până la trei ori a frecvenței cardiace de la nivelurile de repaus și a unei creșteri a volumului stroke. Volumul vascular cerebral la persoanele sănătoase se situează în general la 50% până la 60% din $\text{VO}_{2\text{max}}$. Extracția de oxigen la periferie poate crește până la trei ori, iar diferența maximă de oxigen arteriovenos are o limită fiziologică de 15 până la 17 ml oxigen/100 ml sânge. În timpul testelor clinice de efort, pacienții sunt îndemnați să facă exerciții nu până când ating $\text{VO}_{2\text{max}}$, ci mai degrabă la VO_2 care este atins în timpul efortului maxim tolerat, limitat de simptome - acest nivel este denumit vârful de VO_2 .1

Efectele exercițiului asupra relațiilor de aprovizionare și cerere de oxigen miocardic

Ischemia miocardică apare atunci când aportul de sânge oxigenat la celulele miocardice este inadecvat pentru a satisface cerințele. Mulți factori afectează echilibrul delicat al cererii și ofertei (Fig. 13-1). Testele de efort sunt efectuate pentru a sublinia aceste relații și pentru a observa răspunsurile fiziologice care rezultă. Acest lucru îi permite clinicianului nu numai să evalueze dezvoltarea ischemiei miocardice, ci, cel mai important, să evalueze și la ce nivel de cerere de oxigen miocardic și activitatea fizică (ritmul de lucru) are loc.1

Cererea miocardică de oxigen. Cererea de oxigen miocardic este legată de ritmul cardiac, tensiunea arterială, contractilitatea ventriculară stângă (scurtarea miocardică pe bătaie) și stresul peretelui ventricular stâng. Acesta din urmă este legat de presiunea ventriculară stângă, grosimea peretelui și dimensiunea cavității. Modificările oricăruia dintre acești factori interdependenți pot afecta nevoia miocardică de sânge oxigenat. Dintre acești parametri, ritmul cardiac și tensiunea arterială sunt cei mai ușor de măsurat și monitorizat. Produsul ritmului cardiac și al tensiunii arteriale sistolice, denumit produs frecvență-presiune, este un indice de încredere al necesarului miocardic de oxigen și poate fi ușor evaluat clinic.

EXERCITIU DINAMIC

FIGURA 13-1 Răspunsuri fiziologice la efortul acut. Consultați textul pentru detalii.
HR = ritmul cardiac; SV = volumul cursei.

În timpul exercițiilor acute de anduranță (repetiție mare/rezistență scăzută) (de exemplu, mersul pe jos sau cu bicicleta), debitul cardiac crește ca răspuns la nevoile metabolice ale mușchilor care se antrenează (estimat prin Vo_2 măsurat). Diminuarea tonusului vagal și creșterea tonusului simpatic duc la o creștere a frecvenței cardiace și a contractilității ventriculare stângi. Volumul vascular crește, de asemenea, din cauza creșterii întoarcerii venoase a sângelui de la mușchii care se antrenează, iar fluxul sanguin este redistribuit de la circulația renală, splanhnică și cutanată către mușchii care se antrenează. Acumularea metaboliților în mușchii care se contractă activ determină vasodilatația arteriolelor musculare, care crește fluxul sanguin al mușchilor scheletici de până la patru ori mai mare decât nivelul de repaus și are ca rezultat o reducere a impedanței fluxului aortic. Acest lucru, la rândul său, permite o ejecție sistolică mai completă, crescând astfel și mai mult volumul vascular cerebral. Tensiunea arterială sistolică crește în principal din cauza creșterii debitului cardiac, în timp ce tensiunea arterială diastolică fie rămâne constantă, fie scade ca urmare a reducerii rezistenței vasculare. Mărimea și locația grupelor de mușchi care se antrenează vor avea efecte diferite asupra răspunsului hemodinamic la efort. Exercițiul dinamic pentru brațe determină răspunsuri mai mari ale ritmului cardiac și ale tensiunii arteriale la orice ritm de lucru dat decât exercițiul dinamic pentru picioare. Munca brațului produce diferențe în ceea ce privește debitul simpatic, vasodilatația periferică, întoarcerea venoasă și cerințele metabolice, care sunt influențate nu numai de masa musculară în exercițiu, ci și de mușchii stabilizatori recrutați în timpul exercițiului brațului.¹

Exercițiul de rezistență (repetiție scăzută/încărcare mare) (de exemplu, ridicarea greutăților) nu este utilizat în general în timpul testelor de efort gradat, dar poate fi utilizat în testele de simulare a muncii sau în regimurile de antrenament cu exerciții. Acest tip de exercițiu generează un răspuns simpatic crescut ducând la creșterea ritmului cardiac; cu toate acestea, întoarcerea venoasă, în special în timpul efortului, poate scădea. Prin urmare, creșterea debitului cardiac este relativ mică în comparație cu cea obținută cu exercițiul de anduranță și se datorează în primul rând creșterii ritmului cardiac. Contractia musculara în

timpul exercitiului de rezistenta genereaza forta de compresie asupra capilarelor musculare care duce la cresterea rezistentei periferice. Această creștere a rezistenței vasculare cuplată cu o creștere a debitului cardiac produce o creștere atât a presiunii sistolice, cât și a presiunii diastolice. Creșterile tensiunii arteriale sistolice de la repaus la exercițiu sunt proporțional mai mari decât creșterile ritmului cardiac în timpul exercițiilor de rezistență decât în timpul exercițiilor de anduranță. Prin urmare, atât exercițiile de anduranță, cât și exercițiile de rezistență cresc cererea miocardică de oxigen din cauza creșterii ritmului cardiac, tensiunii arteriale, contractilității ventriculului stâng și stresului peretelui ventricular stâng (acesta din urmă cauzat de creșterea presiunii și a volumului ventriculului stâng în timpul exercițiului).¹

Aportul de oxigen miocardic. Fluxul sanguin coronarian crește în timpul efortului ca răspuns la stimularea neuromorală (în primul rând stimularea receptorilor beta simpatici) și ca urmare a eliberării de substanțe endoteliale, inclusiv oxid nitric. La persoanele sănătoase în timpul efortului acut, arterele coronare se dilată și fluxul sanguin coronarian crește ca răspuns la creșterea cererii miocardice de oxigen. Cel mai frecvent, fluxul coronarian este compromis ca urmare a plăcii aterosclerotice din lumenul arterei coronare (vezi capitolul 49). Placa poate provoca stenoza minimă sau ocluzia completă a arterei. Mai mulți factori influențează semnificația unei stenoze luminale date, inclusiv gradul de obstrucție luminală, lungimea obstrucției, numărul și dimensiunea vaselor colaterale funcționale, mărimea masei musculare furnizate, forma și proprietățile dinamice ale stenozei și capacitatea de autoreglare a patului vascular. În general, o reducere de 50% până la 70% a diametrului luminal va afecta hiperemia reactivă de vârf, în timp ce stenoza de 90% sau mai mare va reduce fluxul de repaus. Cu toate acestea, exercițiile fizice stimulează modificări locale ale tonusului vasomotor ca urmare a neuromodulării, disfuncției endoteliale și factorilor locali, iar aceste modificări pot influența în continuare aportul de sânge oxigenat către miocard. Arterele aterosclerotice adesea nu reușesc să se dilate și se pot constrânge de fapt în timpul efortului, reducând astfel și mai mult aportul de sânge în cazul unei cereri crescute.¹

ASPECTE TEHNICE ALE ÎNCERCĂRILOR DE EXERCITII

Pregătirea subiectului

Evaluarea pacientului

Este important să se evalueze pacientul înainte de efectuarea testului de efort pentru a evalua indicațiile pentru test, caracterul adecvat al testului specific care a fost comandat pentru a răspunde la întrebarea pusă,

TABELUL 13-1 Contraindicații la testul de efort

Contraindicații absolute

infarct miocardic acut (în decurs de 2 zile)

Angina instabilă cu risc ridicat

Aritmie cardiacă necontrolată cu compromis hemodinamic

Endocardită activă

Stenoză aortică severă simptomatică

Insuficiență cardiacă decompensată

Embolie pulmonară acută sau infarct pulmonar

Miocardită acută sau pericardită

Dizabilitate fizică care împiedică testarea sigură și adecvată

Contraindicații relative

Stenoză cunoscută a arterei coronare principale stângi

Stenoză aortică moderată cu relație incertă cu simptomele

Tahiaritmii cu frecvențe ventriculare necontrolate

Bloc cardiac complet dobândit

Cardiomiopatie hipertrofică cu gradient sever de repaus

Deficiență mintală cu capacitate limitată de a coopera

De la Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al: Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 128:873, 2013.

TABELUL 13-2 Evaluarea pacientului pentru testarea la efort

Istorie

Diagnostic medical și antecedente medicale — ar trebui revizuite o varietate de diagnostice, inclusiv BCV (CAD existentă cunoscută, infarct miocardic anterior sau revascularizare coronariană); aritmii, sincopă sau presincopă; boli pulmonare, inclusiv astm, emfizem și bronșită sau embolie pulmonară recentă; boală cerebrovasculară, inclusiv accident vascular cerebral; PAD; sarcina curentă; boli musculo-scheletice, neuromusculare și articulare

Simptome - angina pectorală; disconfort în piept, maxilar sau braț; dificultăți de respirație; palpitații, mai ales dacă sunt asociate cu activitate fizică, consumul de o masă copioasă, supărare emoțională sau expunerea la frig

Factori de risc pentru boala aterosclerotică — hipertensiune arterială, diabet, obezitate, dislipidemie, fumat; dacă pacientul nu are CAD cunoscut, determinați probabilitatea pretest de CAD (vezi Tabelul 13-11)

Boală recentă, spitalizare sau intervenție chirurgicală

Doza și programul de medicație

Capacitatea de a efectua activitate fizică

Examenul fizic

Frecvența pulsului și regularitatea

Tensiunea arterială în repaus în timp ce stați și stând în picioare

Auscultarea plămânilor, cu atenție specială pentru uniformitatea sunetelor respiratorii în toate zonele, în special la pacienții cu dificultăți de respirație sau cu antecedente de insuficiență cardiacă sau boli pulmonare

Auscultarea inimii, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă sau boală valvulară

Examinare legată de afecțiuni ortopedice, neurologice sau alte afecțiuni medicale care ar putea limita exercițiul

capacitatea pacientului de a efectua exerciții fizice și dacă pacientul are vreo contraindicație pentru testarea efortului (Tabelul 13-1). Informațiile din istoricul medical furnizate de pacient, revizuirea diagramei și furnizorul care face comandă și/sau medicul primar sau cardiologul pacientului pot fi cele mai utile în această evaluare pretest. O examinare fizică scurtă care abordează componentele prezentate în Tabelul 13-2 poate fi de asemenea utilă. Un ECG standard în repaus cu 12 derivații este util în evaluarea ritmului cardiac, a anomaliilor de conducere și a dovezilor de infarct miocardic anterior și trebuie comparat cu cel mai recent ECG anterior, dacă este disponibil.

Deși testele de efort diagnostic la pacienții fără CAD cunoscute sunt cel mai bine efectuate prin reținerea medicamentelor cardioactive în ziua testului pentru a evalua mai bine un răspuns ischemic, testarea funcțională la pacienții cu CAD cunoscută ar putea fi efectuată cel mai bine cu pacienții care au luat medicamentele obișnuite pentru a evalua efectele medicamentelor asupra ritmului cardiac, tensiunii arteriale, simptomelor și ischemiei în timpul efortului. Această problemă este discutată din nou mai târziu în acest capitol (vezi Efectele medicamentelor).

La pacienții cu stimulatoare cardiace permanente, este important să obțineți informații de la cardiologul pacientului cu privire la tipul de stimulator cardiac (cu o singură cameră sau dublă), modul programat, răspunsul la frecvență și limitele de ritm cardiac de stimulare înainte de testare. În mod similar, la pacienții cu cardioverter-defibrilatoare (ICD) implantabile, ar trebui să se obțină informații privind detectarea ritmului ICD și algoritmi

de tratament, astfel încât frecvența cardiacă maximă în timpul testului de efort să fie menținută cu cel puțin 10 bătăi/min sub pragul de ritm cardiac programat pentru stimularea antitahicardică și defibrilarea.² Detalii suplimentare despre evaluarea pacientului sunt furnizate în altă parte.

Scale de evaluare a simptomelor

Înainte de a face exerciții, pacienții trebuie familiarizați cu scalele de evaluare a simptomelor care ar putea fi utilizate în timpul testării. Acestea sunt descrise mai departe în altă parte² și pot include Scala Borg a efortului perceput.¹

Sisteme de derivații electrocardiografice

Pe măsură ce tehnologia testării electrocardiografice de efort a evoluat, au fost dezvoltate și utilizate mai multe tipuri diferite de sisteme de derivații. Detalii privind aceste sisteme de derivații, împreună cu tehnicile de pregătire a pielii, sunt furnizate în altă parte.^{1,3} Importanța pregătirii adecvate a pielii nu poate fi exagerată, deoarece acest lucru este esențial pentru optimizarea calității ECG de efort. Pentru a obține un ECG de înaltă calitate cu 12 derivații în timpul testării, plasarea electrozilor pe trunchi este standard pentru testele de rutină. Electrozii pentru trunchi sunt plasați sub aspectul lateral al claviculelor pentru cablurile brațului și la capătul inferior al cutiei toracice sau sus sub cutia toracică pentru cablurile picioarelor. Un ECG standard cu 12 derivații trebuie efectuat înainte de plasarea derivațiilor membrelor trunchiului, deoarece o astfel de plasare a derivațiilor poate modifica complexe inferioare de derivații și poate duce la imitarea sau ascunderea undelor Q anterioare.

Modalitatea și protocoalele testului de efort

Modalitatea și protocolul de testare trebuie selectate în conformitate cu capacitatea funcțională estimată a pacientului, pe baza vârstei, a aptitudinii fizice estimate din istoricul pacientului și a bolii de bază. Mai multe protocoale de teste de efort sunt disponibile atât pentru banda de alergare, cât și pentru cycleergometrele staționare. Pacienții care au niveluri de fitness estimate scăzute sau care sunt considerați a fi expuși unui risc mai mare din cauza bolii de bază (de exemplu, infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă) ar trebui să fie testați cu un protocol de exerciții mai puțin agresiv. Banda de alergare și ergometrele pentru biciclete pot utiliza protocoale de rampă în trepte sau continue. Creșterile ratei de lucru (etape) în timpul protocoalelor în trepte pot varia de la 1 la 2,5 MET. Protocoalele de rampă sunt concepute cu etape care nu depășesc 1 minut și pentru ca pacientul să atingă efort maxim în 8 până la 12 minute. În consecință, protocoalele de rampă trebuie să fie individualizate și selectate pentru a se potrivi cu capacitatea de efort estimată a pacientului. Deoarece nu există seturi de protocoale de rampă publicate pe scară largă sau standard, laboratoarele individuale de testare la efort își dezvoltă de obicei propriile protocoale personalizate care se potrivesc unei game largi de niveluri de fitness. Exemple de astfel de protocoale sunt prezentate în Tabelul 13-3.^{4,5} O varietate de protocoale de

testare a benzilor de alergare și a ergometrului cu biciclete sunt furnizate în detaliu de către Colegiul American de Medicină Sportivă (ACSM).²

Testele de efort pot fi submaximale sau maxime în raport cu efortul pacientului. În plus față de indicațiile obișnuite pentru oprirea testului de efort (Tabelul 13-4), testul de efort submaximal are un punct final predeterminat adesea definit ca o frecvență cardiacă de vârf (de exemplu, 120 bătăi/min sau 70% din ritmul cardiac maxim estimat) sau un nivel MET arbitrar (de exemplu, 5 MET). Testele submaximale sunt utilizate la pacienți devreme după infarctul miocardic înainte de externarea din spital, deoarece pot oferi informații de prognostic pentru a ghida managementul. Ele pot fi, de asemenea, utile în evaluarea capacității unui pacient de a se angaja în activitățile zilnice după externare și, în plus, pot servi drept bază pentru terapia exercițiului de reabilitare cardiacă (vezi secțiunea ulterioară Activitate fizică și prescripție de exerciții). Testele cu simptome limitate sunt

TABELUL 13-4 Indicații pentru terminarea unui test de efort

Indicații absolute

Denivelarea ST ($>1,0$ mm) în derivații fără unde Q din cauza IM anterioară (altul decât aVR, aVL sau V1)

Scăderea TA sistolică > 10 mm Hg, în ciuda creșterii sarcinii de muncă, atunci când este însoțită de orice alte dovezi de ischemie

Angina pectorală moderată până la severă

Simptome ale sistemului nervos central (de exemplu, ataxie, amețeli sau aproape sincopă)

Semne de perfuzie slabă (cianoză sau paloare)

Tahicardie ventriculară susținută sau alte aritmii care interferează cu menținerea normală a debitului cardiac în timpul efortului

Dificultăți tehnice de monitorizare a ECG sau a TA sistolică

Cererea pacientului de a opri

Indicații relative

Deplasare marcată a ST (>2 mm orizontal sau în jos) la un pacient cu suspiciune de ischemie

Scăderea TA sistolică > 10 mm Hg (persistent sub valoarea inițială), în ciuda creșterii sarcinii de muncă, în absența altor dovezi de ischemie

Creșterea durerii în piept

Oboseală, dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, crampe la picioare sau claudicație

Aritmii, altele decât tahicardia ventriculară susținută, inclusiv ectopie multifocală, tripleți ventriculari, tahicardie supraventriculară, bloc cardiac atrioventricular sau bradiaritmii

Răspuns hipertensiv exagerat (TA sistolică > 250 mm Hg și/sau TA diastolică > 115 mm Hg)

Dezvoltarea unui BBB care nu poate fi distins de tahicardia ventriculară

BBB = bloc de ramificație a fasciculului; TA = tensiunea arterială; MI = infarct miocardic.

De la Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al: Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 128:873, 2013.

TABELUL 13-5 Monitorizarea pacientului în timpul testelor de efort

În perioada de exercițiu

ECG cu 12 derivații în ultimul minut al fiecărei etape sau cel puțin la fiecare 3 minute
Tensiunea arterială în ultimul minut al fiecărei etape sau cel puțin la fiecare 3 minute
Scale de evaluare a simptomelor, după cum este adecvat pentru indicația testului și protocolul de laborator

În perioada de recuperare

Monitorizarea timp de cel puțin 6 minute după exercițiul în poziție șezută sau în decubit dorsal sau până când ritmul cardiac, tensiunea arterială, ECG și simptomele sunt atinse aproape de valoarea inițială. O perioadă de răcire activă poate fi inclusă în perioada de recuperare, în special după niveluri ridicate de exercițiu, pentru a minimiza efectele hipotensive după exercițiu ale grupării venoase la nivelul extremităților inferioare.

ECG cu 12 derivații în fiecare minut

Frecvența cardiacă și tensiunea arterială imediat după exercițiu și apoi la fiecare 1 sau 2 minute după aceea, până când se ating măsurile apropiate de valoarea inițială

Evaluări simptomatice în fiecare minut atâta timp cât persistă după exercițiu. Pacienții trebuie supravegheați până când toate simptomele s-au rezolvat sau au revenit la nivelurile inițiale

conceput să continue până când pacientul demonstrează semne și/sau simptome care necesită întreruperea exercițiului (vezi Tabelul 13-4). Indiferent de modalitatea sau protocolul utilizat, monitorizarea și măsurătorile standard ale pacientului sunt efectuate în timpul și devreme după efort, așa cum este prezentat în Tabelul 13-5.

Banda de alergare. Testarea pe banda de alergare oferă o formă mai comună de stres fiziologic (adică mersul pe jos) în care subiecții sunt mai predispuși să atingă un consum

mai mare de oxigen și ritm cardiac de vârf decât în timpul ciclismului staționar. Ciclismul poate fi de preferat atunci când caracteristicile ortopedice sau alte caracteristici specifice ale pacientului limitează testarea pe banda de alergare sau în timpul testării ecocardiografice de efort pentru a facilita achiziția de imagini la efort maxim. Cele mai frecvent utilizate protocoale pentru banda de alergare în trepte sunt Bruce (Tabelul 13-6), Bruce modificat (Tabelul 13-6) și protocoalele Naughton.²

În timpul exercițiului pe banda de alergare, pacienții trebuie încurajați să meargă liber și să folosească balustradele pentru echilibru numai atunci când este necesar. Prinderea și sprijinul excesiv al balustradei modifică răspunsul la tensiunea arterială și scad necesarul de oxigen (MET) pentru o anumită sarcină de lucru, rezultând astfel o supraestimare a capacității de exercițiu și o relație inexactă a ritmului cardiac și a tensiunii arteriale la sarcina de muncă. Capacitatea de exercițiu (MET-uri de vârf) poate fi estimată în mod rezonabil pentru exercițiul pe banda de alergare folosind ecuații comune furnizate de ACSM,² atâta timp cât echipamentul este calibrat în mod regulat. Atunci când este necesară determinarea precisă a absorbției de oxigen, cum ar fi evaluarea pacienților pentru transplant de inimă (vezi capitolul 28), evaluarea prin analiza gazelor expirate este preferată față de estimare (vezi secțiunea Testarea efort cardiopulmonar). Sunt disponibile valori normale pentru capacitatea de efort la adulții sănătoși la diferite vârste și pot servi ca referință utilă în evaluarea capacității de efort a pacientului.⁶

Ciclu staționar. Un cicloergometru este mai mic, mai silențios și mai puțin costisitor decât o bandă de alergare. Deoarece un cicloergometru necesită mai puțină mișcare a brațelor și a toracelui, înregistrările electrocardiografice de calitate și măsurătorile tensiunii arteriale sunt mai ușor de obținut. Cu toate acestea, ciclismul staționar poate fi necunoscut pentru mulți pacienți, iar succesul său ca instrument de testare depinde în mare măsură de abilitățile și motivația pacientului. Astfel, testul se poate termina înainte ca pacientul să atingă un obiectiv cardiopulmonar adevărat. Spre deosebire de testarea pe bandă de alergare, în care munca efectuată implică mișcarea greutății corporale a pacientului într-un ritm dat, munca cu ciclu staționar implică pedalarea într-un ritm dat împotriva unei forțe externe și este în general independentă de greutatea corporală a pacientului, care este susținută de scaun. După cum se arată în Tabelul 13-7, nivelul MET atins la o anumită rată de lucru variază cu greutatea corporală a pacientului. În consecință, la aceeași rată de lucru dată de cicloergometru, o persoană mai ușoară va atinge MET mai mari decât o persoană mai grea. Ergometrele cu frânare mecanică necesită ca viteza de deplasare a pacientului să fie menținută constantă. Cicloergometre cu frânare electronică

TABELUL 13-6 Protocolul Bruce pentru testarea pe banda de alergare

Protocolul Bruce modificat utilizează două etape inițiale de 3 minute la un nivel scăzut la o viteză de 1,7 mph și gradele 0% și, respectiv, 5%, apoi continuă în protocolul Bruce complet.

De la American College of Sports Medicine Guidelines for Exercise Testing and Prescription. a 9-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2013.

ajustează automat rezistența externă la viteza de ciclism pentru a menține o rată constantă de lucru la o anumită etapă. Cicloergometrele cu frânare electronică permit programarea simplă a protocoalelor de rampă. Ca și în cazul protocoalelor de rampă pentru banda de alergare, protocoalele de rampă personalizate pentru ciclism ergometru care se potrivesc cu o gamă largă de niveluri de fitness trebuie să fie stabilite de laboratoarele individuale de teste de efort.

Ergometria Ciclului Brațului. Ergometria brațului este o metodă alternativă de testare la efort pentru pacienții care nu pot efectua exerciții pentru picioare. Deși acest test are utilitate diagnostică, a fost în mare măsură înlocuit de tehnici de stres farmacologic fără exerciții fizice.

Test de mers pe jos de șase minute. Testul de mers pe jos de 6 minute poate fi folosit ca o măsură surogat a capacității de efort atunci când nu sunt disponibile testul standard pentru banda de alergare sau ciclul. Distanța parcursă este rezultatul principal al testului. Nu este util în determinarea obiectivă a ischemiei miocardice și este cel mai bine utilizat în serie pentru a evalua modificările capacității de efort și răspunsul la intervenții care pot afecta capacitatea de efort în timp. Protocolul testului de mers pe jos de 6 minute este discutat în detaliu în altă parte⁷ și este prezentat în Tabelul 13-8.

Test de efort cardiopulmonar. Din cauza inexactităților asociate cu estimarea absorbției de oxigen ($\dot{V}O_2$) și a MET-urilor din rata de lucru cu banda de alergare sau cu bicicleta ergometru, multe laboratoare efectuează teste de efort cardiopulmonar (CPX), care utilizează analiza schimbului de gaz ventilator în timpul exercițiului pentru a oferi o măsură mai fiabilă și mai reproductibilă a $\dot{V}O_2$. Peak $\dot{V}O_2$ este cea mai precisă măsură a capacității de efort și este o reflectare utilă a sănătății cardiopulmonare generale. Măsurarea gazelor expirate nu este necesară pentru toate testele clinice de efort, dar informațiile suplimentare pot furniza date fiziologice importante care pot fi utile atât în aplicații clinice, cât și în cercetare. Măsurile de schimb de gaze includ în primul rând $\dot{V}O_2$, ieșirea de dioxid de carbon ($\dot{V}CO_2$) și ventilația minute. Utilizarea acestor variabile sub formă grafică oferă informații suplimentare despre pragul ventilator și eficiența ventilației. Aceste din urmă concepte sunt explorate în detaliu în altă parte.⁶

CPX este util în următoarele situații, deși aplicațiile pentru CPX continuă să se extindă:

Evaluarea capacității de efort la pacienții selectați cu insuficiență cardiacă pentru a ajuta la estimarea prognosticului, a evalua răspunsul la medicamente și alte intervenții și pentru a evalua nevoia de transplant cardiac.

Evaluarea dispneei de efort. O astfel de testare poate oferi informații utile pentru diferențierea limitărilor cardiace de cele pulmonare ca cauză a dispneei induse de efort sau a capacității de efort afectate atunci când cauza este incertă.

Evaluarea răspunsului pacientului la intervenții terapeutice specifice în care îmbunătățirea toleranței la efort este un obiectiv sau obiectiv important. Tehnica CPX a devenit simplificată cu contemporan

sisteme, dar sunt necesare întreținerea și calibrarea meticuloasă a acestor sisteme pentru o utilizare optimă. Personalul implicat în administrarea și interpretarea testului trebuie să fie instruit și competent în această tehnică. În cele din urmă, testul necesită timp suplimentar, precum și cooperarea pacientului.⁶

Supravegherea testului de efort

În ultimii 30 de ani de când Asociația Americană a Inimii (AHA) a publicat primul său set de standarde pentru laboratoarele de testare a efortului pentru adulți, rolul medicului în a se asigura că laboratorul de exerciții este echipat corespunzător și dotat în mod corespunzător cu personal calificat care aderă la un set scris de politici și proceduri.

TABELUL 13-8 Protocolul testului de mers pe jos de șase minute

Site de testare

Protocolul de testare a mersului de 6 minute trebuie efectuat în interior de-a lungul unui coridor lung, plat, drept, închis, cu o suprafață dură care este rar parcursă. Traseul de mers pe jos trebuie să aibă o lungime de 30 de metri.

Este necesar un hol de 100 de picioare (30,4 metri), iar lungimea acestuia trebuie marcată la fiecare 3 metri.

Punctele de întoarcere ar trebui să fie marcate cu un con (cum ar fi un con de trafic portocaliu).

O linie de plecare, care marchează începutul și sfârșitul fiecărei ture de 60 de metri, trebuie marcată pe podea cu bandă colorată viu.

Măsurătorile

Asamblați toate echipamentele necesare (contor de ture, cronometru, clipboard, foaie de lucru) și treceți la punctul de plecare.

Setați contorul de ture la zero și cronometrul la 6 minute. Poziționați pacientul la linia de plecare.

De asemenea, ar trebui să stați lângă linia de start în timpul testului.

Nu mergeți cu pacientul.

De îndată ce pacientul începe să meargă, porniți cronometrul.

Nu vorbiți cu nimeni în timpul plimbării.

Folosiți un ton uniform al vocii atunci când utilizați frazele standard de încurajare.

De fiecare dată când pacientul revine la linia de start, faceți clic o dată pe contorul de ture (sau marcați tura pe foaia de lucru).

La sfârșitul celor 6 minute, spuneți pacientului să se oprească din mers și să măsoare distanța totală parcursă (metri).

Instrucțiuni pentru pacient

Trebuie utilizate instrucțiuni standardizate pentru pacient și sunt furnizate în altă parte

Date de la American Thoracic Society: Declarație ATS: Orientări pentru testul de mers pe șase minute. Am J Respir Crit Care Med 166:111, 2002. Jurnalul Oficial al Societății Americane de Torac.

specific acelui laborator nu s-a schimbat. În iterațiile ulterioare ale orientărilor lor respective, AHA, ACSM, Colegiul American de Cardiologie (ACC) și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară (AACVPR) au abordat în mod constant această problemă. În anul 2000, ACC/AHA/American College of Physicians/American College of Sports Medicine Competency Task Force și-a concentrat eforturile pe sublinierea cerințelor cognitive și de formare specifice pentru personalul implicat în supravegherea și interpretarea ECG-urilor de exercițiu și a fost primul care a privit dincolo de tipul profesional specific (de exemplu, medic, asistentă, asistentă medicală, concentrarea specifică a competențelor specifice ale personalului⁸). diferite niveluri de supraveghere, după cum urmează: (1) „supravegherea personală” necesită prezența unui medic în cameră; (2) „supravegherea directă” presupune ca un medic să se afle în imediata apropiere, la sediu sau la etaj și să fie disponibil pentru urgențe; și (3) „supravegherea generală” necesită ca medicul să fie disponibil la telefon sau la pagina.⁸ Comun pentru fiecare ghid este recomandarea ca pacienții să fie examinați înainte de testarea efortului pentru a evalua riscul lor pentru un eveniment advers legat de efort, astfel încât să poată fi furnizat personalul cel mai adecvat pentru supravegherea testului. Testarea de efort poate fi supravegheată de membri ai personalului care nu sunt medic, care sunt considerați competenți în conformitate cu criteriile prezentate în declarația ACC/AHA.⁸ În toate astfel de cazuri, medicul ar trebui să fie disponibil imediat pentru a ajuta la nevoie (adică, să ofere supraveghere directă); la pacienții cu risc ridicat, medicul trebuie să supravegheze personal testul (adică să ofere supraveghere personală).

Riscurile testelor de efort

Exercițiul este asociat cu un risc crescut pentru un eveniment cardiovascular advers și, prin urmare, detaliile privind siguranța testării la efort și pregătirea pentru situații de urgență în laboratoarele de exerciții sunt abordate în profunzime în ghidurile AHA^{1,3} și ACSM. La mai multe serii mari de subiecți cu și fără BCV cunoscute, rata complicațiilor majore (inclusiv infarctul miocardic și alte evenimente care necesită spitalizare) a fost mai mică de 1 până la 5 la 10.000 de teste, iar rata de deces a fost mai mică de 0,5 la 10.000 de teste. Incidența

evenimentelor adverse depinde de populația studiată.⁶ Pacienții cu infarct miocardic recent, funcție sistolică a ventriculului stâng redusă, ischemie miocardică indusă de efort și aritmii ventriculare grave prezintă riscul cel mai mare.¹ La mai mult de 2000 de subiecți cu New York Heart Association Clasa funcțională II până la IV, care au completat testul de efort cardiac sistolic II până la IV. Eșec: un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului fizic), nu au existat decese și rata evenimentelor cardiovasculare majore nefatale a fost mai mică de 0,5 la 1000 de teste.⁹ Un raport recent de 5060 de studii CPX efectuate la pacienți cu insuficiență funcțională severă și o varietate de boli cardiace cu risc ridicat, inclusiv insuficiență cardiacă, cardiomiopatie hipertrofică (HCM), hipertensiune cardiacă și hipertrofie pulmonară stenoza aortică, susține în continuare siguranța testării la efort. Rata evenimentelor adverse a fost de 0,16%, iar cel mai frecvent eveniment advers a fost tahicardia ventriculară susținută. Nu au fost raportate evenimente fatale.¹⁰

Întreținerea echipamentului de urgență adecvat, stabilirea unui plan de urgență și practica regulată în realizarea planului sunt fundamentale pentru asigurarea siguranței într-un laborator de teste de efort³.

TESTARE LA EFORTII LA PACIENȚI CU BOALA CORONARIANĂ

Răspunsuri clinice

Orice durere toracică produsă în timpul testului de efort trebuie luată în considerare în concluzia și raportul testului de efort.

În primul rând, simptomele raportate în timpul testului sunt aceleași sau similare cu simptomele istorice raportate care au determinat testul de efort? Dacă răspunsul este da, clinicianul poate evalua răspunsurile obiective la test și poate discerne dacă susțin prezența CAD. Dacă răspunsul este nu, diferențele dintre simptomele produse și cele istorice trebuie clarificate. În plus, simptomele produse trebuie clasificate în funcție de concordanță cu angina pectorală. Distingerea durerii toracice anginoase de cele neanginoase este importantă în momentul apariției durerii toracice. Angina nu este bine localizată, pleuritică sau asociată cu sensibilitate palpabilă (vezi capitolul 11), iar singura oportunitate de a defini aceste calități poate fi după testul de efort.

În al doilea rând, angina indusă de efort este un predictor clinic important al prezenței și severității CAD, egal sau mai mare decât depresia segmentului ST. Luarea în considerare a durerii toracice limitative versus nelimitative, în plus față de orice angină indusă, a fost încorporată în scorul pentru banda de alergare Duke, precum și în alte scoruri pe banda de alergare (vezi mai târziu). Acești factori vor avea un impact asupra evaluării prognostice și diagnostice a rezultatelor testelor și, în cele din urmă, următorul pas în evaluarea clinică.

Capacitate de exercițiu

Capacitatea de efort este un predictor puternic al mortalității și a rezultatelor cardiovasculare nefatale atât la bărbați, cât și la femei, cu și fără CAD.^{11,12} Chiar dacă capacitatea de efort este măsurată cel mai precis prin CPX, o estimare rezonabilă poate fi

obținută doar din testarea pe banda de alergare.¹³ Cele mai bune metode de estimare a MET prezise sunt următoarele ecuații de regresie simple:

Bărbați: MET estimate = $18 - (0,15 \times \text{vârstă})$

Femei: MET estimate = $14,7 - (0,13 \times \text{vârstă})$

Timpul de exercițiu raportat poate fi tradus în echivalente metabolice sau MET pe baza protocolului testului de efort. MET-urile raportate pot fi apoi exprimate ca procent din MET-urile prezise. O clasificare calitativă alternativă a capacității funcționale care se ajustează în funcție de vârstă și sex este furnizată în Tabelul 13-9.

Pe lângă factorii clinici, capacitatea de exercițiu poate fi legată de familiaritatea cu echipamentul de exercițiu, nivelul de antrenament și

condițiile de mediu în laboratorul de exerciții. Pacienții care nu pot efectua un test de efort sau care sunt supuși unui test de efort farmacologic au un prognostic mai rău decât cei care pot efectua un test de efort.

Capacitatea de exercițiu ar trebui să fie întotdeauna încorporată în rezultatele, concluziile și/sau recomandările raportului testului de efort. Capacitatea de efort poate fi încorporată în scorurile multivariabile disponibile, cum ar fi scorul pe banda de alergare Duke sau metoda Lauer (vezi mai târziu și Fig. 13-2) pentru a clasifica prognosticul ca risc scăzut, intermediar sau ridicat.

Răspunsuri hemodinamice

Ritmul cardiac

Ritmul cardiac maxim

Frecvența cardiacă maximă cu efort este un parametru fiziologic fundamental care oferă clinicianului informații relevante cu privire la intensitatea efortului, adecvarea testului de efort, efectul medicamentelor care influențează ritmul cardiac, contribuția potențială la intoleranța la efort și prognosticul pacientului.¹⁴ Frecvența cardiacă maximă realizabilă (HRmax) este unică pentru fiecare pacient, dar poate fi estimată utilizând ecuațiile de regresie ale pacientului. Cea mai familiară ecuație, care a fost dezvoltată în principal la bărbații de vârstă mijlocie, este

$FC_{\max} = 220 - \text{Varsta}$

Deși ușor de aplicat și calculat, există o variabilitate considerabilă cu această ecuație, în special la pacienții cu CAD care iau beta-blocante. Ecuații mai noi¹⁴ au fost propuse pentru a înlocui regula vârstei 220 pentru a genera ritmul cardiac maxim estimat în funcție de vârstă:

Barbati: $FC_{\max} = 208 - (0,7 \times \text{varsta})$

Femei: $FC_{max} = 206 - (0,88 \times \text{vârstă})$

CAD cu beta-blocante: $HR_{max} = 164 - (0,7 \times \text{vârsta})$

Incompetența cronotropă

Incapacitatea inimii de a-și crește ritmul pentru a satisface cererea impusă acesteia este numită incompetență cronotropă. Este considerat un predictor independent al mortalității cardiace sau de orice cauză,

i—i—i—i—i—i—i—i

2,4 2 1,6 1,2 1 0,8 0,6 0,4 0,2

1

0

0

i—1

1

1

0

1

H

0

i 1 1 1 1 1 1 1 1 1

0 20 40 60 80 100 120 140 160 180

i 1—i—i—i—i

0,99 0,95 0,9 0,8 0,6 0,4

eu 1 1 1—eu—eu—eu

0,99 0,95 0,9 0,8 0,6 0,4 0,2

FIGURA 13-2 Scorul Cleveland Clinic: nomograma modelului de predicție a riscurilor proporționale multivariabile a mortalității totale derivat de la 33.268 de pacienți și validat la 5821 de subiecți. Pentru a determina riscul, trageți o linie verticală de la

fiecare marker de risc la linia de sus, etichetată „PUNCTE”, pentru a calcula punctele pentru fiecare marker de risc. Suma tuturor punctelor este apoi marcată pe linia etichetată „TOTAL PUNCTE”. Aruncă linii verticale de acolo pentru a obține probabilitățile de supraviețuire pe 3 și 5 ani. Pentru variabilele binare, 1 înseamnă „da” și 0 înseamnă „nu”. (De la Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ și colab.: Un model validat extern pentru prezicerea supraviețuirii pe termen lung după testarea pe bandă de alergare la efort la pacienții cu suspiciune de boală coronariană și o electrocardiogramă normală. Ann Intern Med 147:821, 2007.)

precum și alte rezultate cardiovasculare adverse.¹⁴ Această independență include și scorul bine stabilit pentru banda de alergare Duke.¹⁵

Un studiu submaximal este alocat atunci când ritmul cardiac maxim atins este sub ritmul cardiac maxim estimat de vârstă. Un studiu inadecvat este definit prin eșecul de a atinge un obiectiv predefinit, cum ar fi 85% din ritmul cardiac maxim estimat de vârstă. Dacă un pacient fără CAD cunoscută are un studiu inadecvat, termenul de studiu nondiagnostic este adesea aplicat. Ca și în toate lucrurile, această stare „nediagnostic” este relativă. În prezența oricăror alte obiective diagnostice, cum ar fi deprimarea segmentului ST de 2 mm sau mai mare sau hipotensiunea indusă de efort, întrebarea privind adecvarea ritmului cardiac devine irelevantă. S-ar putea chiar extinde acest argument la reproducerea simptomelor de durere toracică raportate de pacient.

Incompetența cronotropă a fost definită cel mai frecvent de rezerva ajustată de ritm cardiac, care încorporează atât ritmul cardiac de repaus, cât și ritmul cardiac maxim, precum și ritmul cardiac maxim ajustat în funcție de vârstă. Cu toate acestea, înainte de a se aplica termenul de incompetență cronotropă, ar trebui să se ia în considerare efortul depus în efectuarea efortului, medicamentele prezente și motivul încetării testului de efort. Efortul aplicat exercițiului este adesea definit de simptomele produse sau de indici ai efortului perceput, cum ar fi scala Borg.¹ Acestea funcționează bine în majoritatea situațiilor, dar pot fi definite și cantitativ prin utilizarea parametrilor CPX, cum ar fi raportul de schimb respirator. Pentru aplicația obișnuită non-CPX, următoarea formulă^{14,143} definește indicele cronotrop:

$$[(HR_{max} - HR_{repaus}) \times 100] / [(220 - \text{Vârsta}) - HR_{repaus}]$$

Nerealizarea unui indice cronotrop mai mare de 80% definește prezența incompetenței cronotrope. La pacienții care iau doze netriviabile de beta-blocante care respectă medicația lor, o valoare mai mică de 62% este considerată incompetență cronotropă, dar acest criteriu nu este universal acceptat.¹⁶ Criteriile de evaluare a incompetenței cronotrope la pacienții cu fibrilație atrială nu au fost stabilite.

Accelerarea timpurie a ritmului cardiac. Pe lângă decon condiționare, accelerarea precoce a ritmului cardiac poate fi observată în timpul efortului la pacienții cu fibrilație atrială, hipovolemie, anemie și disfuncție ventriculară stângă. A fost investigat ca mijloc de evaluare a răspunsului autonom și a prognosticului la pacienții care nu pot efectua exerciții fizice intense.

Două studii au abordat acest subiect, unul folosind ciclul ergometrie și celălalt folosind exerciții pe banda de alergare. Din păcate, cele două studii au ajuns la concluzii opuse. Studiul pe banda de alergare a constatat că accelerarea timpurie a frecvenței cardiace în timpul primului minut de exercițiu a avut o relație cu supraviețuirea, dar nu a adăugat nicio valoare prognostică suplimentară scorului Duke pe banda de alergare. Prin urmare, acest parametru nu trebuie luat în considerare în evaluarea rezultatelor testelor de efort până când investigațiile ulterioare nu vor defini valoarea și rolul său.¹⁷

Recuperarea ritmului cardiac. Ritmul cardiac crește în timpul efortului din cauza creșterii tonusului simpatic și scăderii tonusului parasimpatic. La încetarea exercițiului, în circumstanțe normale are loc procesul invers. La sportivi și subiecții normali există un răspuns biexponențial, cu o scădere abruptă inițială de 30 de secunde a frecvenței cardiace, urmată de o scădere mai superficială ulterior. Acest răspuns biexponențial dispare odată cu administrarea de atropină și devine similar cu răspunsul la pacienții cu insuficiență cardiacă. Recuperarea anormală a frecvenței cardiace (HRC) a fost definită prin multe metode, dar cele mai frecvent acceptate includ mai puțin de 12 bătăi/min după 1 minut cu răcire după exercițiu, mai puțin de 18 bătăi/min după 1 minut cu încetarea imediată a mișcării în poziția dorsală sau șezând și mai puțin de 42 de bătăi/min după 2 minute. La subiecții sănătoși a fost demonstrată reproductibilitatea pe termen scurt.¹⁴

HRR anormală este asociată cu o creștere a mortalității de toate cauzele atât la indivizii asimptomatici, cât și la pacienții cu boală cardiacă stabilă. Această asocieră este independentă de indicele cronotrop, blocarea beta, severitatea CAD, funcția ventriculară stângă, scorul Duke pe banda de alergare și depresia segmentului ST. HRR se adaugă la capacitatea de prognostic a vârfului V O₂. Din punct de vedere mecanicist, HRR anormală a fost asociată cu o prevalență ridicată a imagistică de perfuzie miocardică anormală și cu risc ridicat.

Cea mai mare parte a literaturii se concentrează pe faza incipientă a HRR, dar HRR ulterioară, exprimată ca procent de modificare a duratei ciclului, poate fi predictivă independent a rezultatelor cardiovasculare adverse.¹⁸ Acest aspect necesită investigații suplimentare.

Tensiunea arterială. Răspunsurile tensiunii arteriale la efort, precum cele pentru ritmul cardiac, reflectă echilibrul dintre influențele simpatice și parasimpatice. Tensiunea arterială sistolică, presiunea pulsului (diferența dintre presiunea sistolică și cea diastolică), produsul ritm cardiac-tensiune arterială (numit și produsul dublu) și rezerva de produs dublu (modificarea produsului dublu de la vârf la repaus) toate cresc constant pe măsură ce volumul de muncă crește. Tensiunea arterială diastolică crește doar minim. La majoritatea subiecților normali, tensiunea arterială sistolică va crește la mai mult de 140 mm Hg, iar produsul dublu la mai mult de 20.000.¹⁹

Răspuns exagerat la presiunea sistolică. Acest răspuns este de obicei definit ca mai mare de 210 mm Hg la bărbați și mai mare de 190 mm Hg la femei. Chiar dacă aceste răspunsuri la exercițiu sunt considerate anormale, ele nu sunt în general motive pentru a întrerupe

*exercițiul. Astfel de răspunsuri pot fi indicative ale dezvoltării viitoare a hipertensiunii sau a evenimentelor cardiace adverse.*²⁰

Hipotensiune arterială indusă de efort. Aceasta a fost definită în mod variabil, dar este definită cel mai frecvent ca presiunea sistolică în timpul efortului, care scade sub presiunea sistolică de repaus. O altă definiție este o scădere de 20 mm Hg după o creștere inițială. Oricare dintre aceste definiții ar fi un motiv absolut pentru a termina testul de efort. Prima definiție este mai predictivă pentru un prognostic prost și este de obicei legată de CAD multivasală severă cu disfuncție ventriculară stângă, mai ales atunci când este observată cu alte semne de ischemie, cum ar fi depresia ST sau angina pectorală la un volum de muncă scăzut. Valoarea sa predictivă pozitivă este mare la bărbați, dar mult mai mică la femei. Prezența sa justifică de obicei luarea în considerare a unei evaluări invazive prompte. Hipotensiunea arterială asociată exercițiului poate fi observată și la pacienții cu cardiomiopatie, obstrucție a tractului de eflux al ventriculului stâng, tonus vagal crescut, hipovolemie, medicamente antihipertensive și aritmii.

Un răspuns al tensiunii arteriale sistolice care trebuie apreciat ar putea fi numit „hipotensiune arterială indusă de pseudo-exercițiu.” Acest răspuns apare la pacienții care sunt îngrijorați de studiul exercițiului și încep exercițiul cu o presiune sistolică oarecum crescută. Pe măsură ce exercițiul continuă în prima etapă, această presiune crescută se stabilește de obicei sau „cade” spre nivelul ei obișnuit de repaus. Pe măsură ce exercițiul continuă, observarea continuă relevă o tendință de creștere treptată a tensiunii arteriale. La interpretarea acestui răspuns trebuie utilizat un raționament clinic considerabil.

Vârful presiunii sistolice scăzute. Aceasta este definită ca o creștere la mai puțin de 140 mm Hg sau o creștere generală mai mică de 10 mm Hg. După excluderea efortului slab de efort, acest răspuns este adesea asociat cu CAD severă și rezultate cardiovasculare mai rele la persoanele cu și fără BC cunoscute și justifică o evaluare suplimentară.

Răspuns de recuperare a presiunii sistolice. Acest răspuns a fost definit în diferite moduri. De obicei, este exprimată ca raportul dintre presiunea de recuperare de 1, 2 sau 3 minute și presiunea maximă de exercițiu. Chiar dacă nu a fost stabilită o definiție standard și optimă, majoritatea studiilor au arătat un prognostic cardiovascular mai prost atunci când este prezentă o presiune anormală de recuperare (de exemplu, raportul maxim de recuperare > 0,9). Trebuie întreprinse standardizarea și studii suplimentare pentru a determina puterea sa de prognostic predictiv independent și incremental.

Rezervă de produs dublu. Aceasta este diferența dintre produsul dublu de vârf și cel de repaus și este invers legată de evenimentele cardiovasculare la pacienții cu și fără BC cunoscute. Poate avea o putere de prognostic mai mare decât frecvența cardiacă maximă, capacitatea de efort și FCR. Valorile mai mici de 10.000 justifică o evaluare suplimentară.

Răspunsuri electrocardiografice

Modificări ale segmentului ST

Timp de decenii modificarea segmentelor ST (Fig. 13-3) a fost principalul factor luat în considerare în analiza rezultatelor ECG de efort. Cu toate acestea, valoarea diagnostică a depresiei segmentului ST a fost recunoscută a fi mediocră de standardele actuale de teste neinvazive, cu o sensibilitate și specificitate de 60% până la 70% și, respectiv, 70% până la 80%, pe baza angiografiei coronariene. Atunci când este ajustată pentru referire sau prejudecată de analiză, sensibilitatea sa este mai mică (45% până la 50%) și specificitatea mai mare (85% până la 90%).²¹ În consecință, valoarea prognostică a modificărilor segmentului ST a fost plasată în mod corespunzător în spatele valorii prognostice a variabilelor non-segment ST, cum ar fi capacitatea de efort și răspunsurile la frecvența cardiacă. În ciuda acestor probleme, este încă adecvat să se ia în considerare modificările segmentului ST, dar numai în contextul altor date clinice și non-segmentul ST.

Calculator

V6

2.7

0,6

Depresia segmentului ST

Atunci când se ia în considerare depresia segmentului ST este important să se utilizeze standarde care permit aplicarea unor criterii uniforme. Criteriul obișnuit aplicat datelor brute este de 1 mm sau mai mare sau 0,1 mV sau mai mare de deprimare a segmentului ST orizontal sau descendent (adică $<0,5$ mV/sec) în trei bătăi consecutive. Aceasta presupune că punctul PQ (nu segmentul TP) este utilizat ca linie de referință izoelectrică și că punctul de măsurare a segmentului ST este la 60 până la 80 de milisecunde după punctul J. Criteriul de 60 de milisecunde după punctul J este utilizat la frecvențe cardiace mai mari de 130 de bătăi/min. Acest criteriu ar trebui adăugat și nu inclus cu depresia deja existentă a segmentului ST în repaus. Modificările segmentului ST în prezența repolarizării precoce ar trebui măsurate de la linia izoelectrică și nu de la supradenivelarea ST de la linia de bază. Spre deosebire de supradenivelarea segmentului ST, segmentul ST indus de efort

FIGURA 13-3 Opt modele electrocardiografice tipice de efort în repaus și la efort maxim. Bataia procesata de calculator, cu o medie incrementală, corespunde cu datele brute luate în același punct de timp în timpul exercitiului și este ilustrată în ultima coloană. Tiparele reprezintă înrăutățirea răspunsurilor electrocardiografice în timpul efortului. În coloana bătăilor mediate pe computer, deplasarea ST80 (numărul de sus) indică mărimea deplasării segmentului ST la 80 de milisecunde după punctul J în raport cu joncțiunea PQ sau punctul E. Măsurarea pantei segmentului ST (numărul de jos) indică panta segmentului ST la un moment fix după punctul J până la măsurarea ST80. Cel puțin trei complexe medii neprocesate pe computer cu o linie de bază stabilă ar trebui să îndeplinească criteriile pentru

anomalie înainte ca rezultatul electrocardiografic al efortului să poată fi considerat anormal. Răspunsurile normale și rapid ascendente ale segmentului ST apar de obicei în timpul efortului. Depresia punctului J cu segmente ST în pantă rapidă este un răspuns comun la o persoană în vârstă, aparent sănătoasă. Depresia minoră a segmentului ST poate apărea ocazional la sarcini de lucru submaximale la pacienții cu CAD; în această figură, segmentul ST este deprimat la 0,09 mV (0,9 mm) la 80 de milisecunde după punctul J. Un model de pantă lentă a segmentului ST poate sugera un răspuns ischemic la pacienții cu CAD cunoscut sau la cei cu un risc clinic pretest ridicat pentru CAD. Criteriile pentru deprimarea lentă a segmentului ST în pantă în sus includ punctul J și depresia ST80 de 0,15 mV sau mai mare și o pantă a segmentului ST mai mare de 1,0 mV/sec. Acest model poate precede, de asemenea, depresiunea orizontală sau în jos a segmentului ST care va apărea în timpul recuperării. Criteriile clasice pentru ischemia miocardică includ deprimarea orizontală a segmentului ST observată atunci când atât punctul J, cât și depresiunea ST80 sunt de 0,1 mV sau mai mare, iar panta segmentului ST este în intervalul de 1,0 mV/sec. Depresiunea în jos a segmentului ST apare atunci când punctul J și depresiunea ST80 sunt de 0,1 mV, iar panta segmentului ST este de -1,0 mV/sec. Denivelarea segmentului ST într-o derivație non-infarct fără undă Q apare atunci când punctul J și ST60 sunt de 1,0 mV sau mai mari și reprezintă un răspuns ischemic sever. Denivelarea segmentului ST într-un teritoriu de infarct (sonda Q) indică o anomalie severă a mișcării peretelui și, în majoritatea cazurilor, nu este considerată un răspuns ischemic. (De la Chaitman BR: Exercise electrocardiographic stress testing. În Beller GA [ed]: Chronic Ischemic Heart Disease. În Braunwald E [edi de serie]: Atlas of Heart Diseases. Vol 5. Chronic Ischemic Heart Disease. Philadelphia, Current Medicine, 1995, pp 2.1-2.30)

depresia nu localizează ischemia la o regiune precisă sau la un pat vascular. Derivațiile precordiale laterale sunt cele mai bune pentru definirea răspunsurilor pozitive. Cu toate acestea, derivațiile inferioare pot fi utile în evaluarea extinderii ischemiei atunci când derivațiile laterale sunt de asemenea anormale. Depresia ST inferioară izolată este frecvent fals anormală din cauza influenței repolarizării atriale în aceste derivații.

Deși datele brute ar trebui să fie întotdeauna examinate, utilizarea datelor cu media semnalului poate fi utilă, mai ales atunci când este prezentă rătăcire moderată a liniei de bază sau artefact de mișcare. Trebuie acordată o atenție deosebită pentru a evita media semnalului care încorporează distorsiuni importante ca rezultat al mișcării și aberațiilor ventriculare tranzitorii, cum ar fi contracțiile ventriculare premature și defecte de conducere intraventriculară.

Răspunsurile de recuperare după exercițiu sunt, de asemenea, importante de evaluat. Ocazional, răspunsurile pozitive sunt limitate la perioada de recuperare, iar acestea au o semnificație egală cu schimbările care apar la efortul de vârf. Impresia diagnostică și prognostică a unui răspuns pozitiv al segmentului ST este îmbunătățită de o durată mai

lungă a schimbărilor în recuperare. Acest lucru este valabil și pentru cantitatea maximă de depresie a segmentului ST și numărul total de derivații care reflectă anomalie.

Depresia segmentului ST în pantă

Depresia ST cu pantă rapidă care se rezolvă rapid este rareori un răspuns adevărat pozitiv. Cu toate acestea, deprimarea segmentului ST care este lent în sus (0,5 până la 1,0 mV/sec) poate fi considerată anormală, mai ales dacă apare la sarcini de lucru scăzute. Prezența sa în timpul efortului poate prevesti depresia orizontală sau în jos în timpul recuperării. Ajustarea ritmului cardiac poate fi aplicată segmentelor ST în pantă în sus (vezi mai târziu).

Conduc aVR

O literatură în curs de dezvoltare sugerează că supradenivelarea segmentului ST de 1 mm sau mai mare în aVR plumb poate fi un predictor semnificativ al bolii principale stângi, al bolii proximale descendente anterioare stângi (LAD) sau cel puțin CAD multivasale.²² Ca marker izolat, pare a fi sensibil și are specificitate moderată și o valoare predictivă negativă ridicată. Ceea ce este încă neclar este unde se încadrează în abordarea multivariată pentru evaluarea prognosticului.

Ajustări pentru segmentul ST

Ajustările frecvenței cardiace ale segmentelor ST au fost propuse ca o modalitate alternativă de a analiza depresia segmentului ST.²¹ Cu toate acestea,

studiile comparative nu au arătat o creștere a preciziei. Cu toate acestea, ele pot fi utile pentru cazurile limită în care depresia ST este în pantă sau abia anormală, cu criteriile tradiționale și alte date clinice sau de exercițiu sugerează un rezultat fals pozitiv (de exemplu, probabilitate scăzută înainte de testare sau ritm cardiac foarte mare sau sarcină de lucru obținută în timpul efortului). Reglarea ritmului cardiac poate fi realizată prin două metode - una complicată și cealaltă simplă. Metoda complicată, cunoscută sub numele de pantă ST/frecvență cardiacă, este automatizată și disponibilă pe majoritatea aparatelor de testare a stresului ca opțiune pentru a fi activată sau dezactivată. Acesta prezintă depresiunea ST ca o funcție a frecvenței cardiace în numeroase puncte în timpul exercițiului și generează panta terminală ST/ritm cardiac pentru fiecare derivație. Criteriul pentru anomalie este 2,4 pV/bătăie/min. În funcție de protocolul utilizat și de durata exercițiului, panta ST/ritmul cardiac nu va fi întotdeauna calculată din cauza punctelor de date insuficiente. Dezvoltatorii metodei au propus o modificare a protocolului standard Bruce pentru a crește punctele disponibile pentru analiză. Protocolul Cornell puțin mai puțin intensiv utilizează etape de 2 minute în loc de 3 minute și este util la pacienții cărora nu se anticipează să facă exerciții dincolo de etapa 2 a protocolului Bruce. Metoda simplă, cunoscută sub numele de indice ST/frecvență cardiacă, poate fi calculată cu ușurință prin împărțirea depresiei maxime a segmentului ST în microvolți la diferența de ritm cardiac de repaus și de vârf. Criteriul pentru anomalie este 1,6 pV/ bătăie/min.

Ajustările undei R au fost propuse ca mijloc de ajustare a depresiunii segmentului ST atunci când înălțimea undei R este redusă.²³ Metoda „rezistenței plumbului” se realizează prin simpla împărțire a depresiunii segmentului ST (în microvolți) la înălțimea undei R (microvolți) în derivația V5 sau V6. Criteriul pentru anomalie este 0,1 sau mai mare pentru undele R mai mici de 10 pV. Studiile până în prezent au sugerat o sensibilitate îmbunătățită semnificativ cu o scădere ușoară a specificității.²⁴ Cu toate acestea, aceste ajustări nu au fost evaluate la un spectru larg de pacienți și ar trebui întreprinse studii suplimentare.

Cota segmentului ST

Criteriul obișnuit aplicat datelor brute este 1 mm sau mai mare sau 0,1 mV de elevație a segmentului ST deasupra punctului PQ la 60 de milisecunde după punctul J în trei bătăi consecutive. Punctul J poate fi sau nu ridicat. Fără unde Q patologice, supradenivelarea ST indusă de efort indică de obicei fie stenoză coronariană proximală semnificativă, fie spasm coronarian epicardic. În ambele cazuri, supradenivelarea segmentului ST localizează cu precizie ischemia transmurală într-o anumită regiune vasculară (de exemplu, anterioară = LAD și, prin urmare, angiografia coronariană este un pas adecvat). În schimb, atunci când undele Q patologice sunt prezente, supradenivelarea segmentului ST indică de obicei un anevrism ventricular stâng sau modificări semnificative ale mișcării peretelui. Ischemia poate fi implicată în acest proces, iar imagistica de perfuzie miocardică este în general necesară pentru a determina acest lucru.

Modificări QRS

Modificări ale amplitudinii undei R

Undele R precordiale cresc în mod normal în timpul efortului. Ele atinge vârful înainte de a realiza exercițiul maxim și scad pe măsură ce se realizează exercițiul maxim. Dacă exercițiul este limitat la un nivel submaximal de orice cauză, undele R vor părea să crească în înălțime la efort maxim. Această creștere a înălțimii undei R nu s-a dovedit a avea putere de predicție.

Modificări ale duratei QRS

În timpul efortului se produce o scurtare normală a QRS-ului, precum și a intervalelor PR și QT. Blocul de ramificație indus de efort (BBB) este rar și apare la o frecvență de 0,5% sau mai puțin. BBB stâng indus de efort (EI-LBBB) a fost raportat în două serii mari.²⁵ O serie a sugerat că atunci când EI-LBBB apare la frecvență cardiacă mai mare de 125, este puțin probabil un CAD semnificativ. Incidența CAD crește atunci când apare la frecvență cardiacă progresiv mai scăzută. Cealaltă serie a sugerat o asociere crescută a EI-LBBB cu decesul și evenimentele cardiace majore. Modificările segmentului ST înainte de debutul LBBB sunt încă interpretabile, dar devin neinterpretabile odată ce începe LBBB. Debutul și deplasarea LBBB apar de obicei la ritmuri cardiace diferite.

În contrast, BBB drept indus de exercițiu (EI-RBBB) dintr-o serie mare recentă a Veterans Affairs a corelat cu vârsta și nu a fost asociat cu un risc incremental suplimentar.²⁶ Date

limitate sunt disponibile la femei. EI-RBBB nu invalidează interpretarea segmentului ST pentru derivațiile inferioare (II, III, aVf) și laterale (V5, V6). Modificările segmentului ST limitate la V1 la V4 sunt nedidiagnostice.

Unda T Alternans

Modificările sau inversiunile izolate ale undei T în timpul efortului, inclusiv așa-numitele modificări pseudonormalizate ale undei T, sunt în general considerate a fi nespecifice. Cu toate acestea, metode de detectare mai specializate pentru a evalua modificările undei T de microvolți și alternanțele undei T în timpul exercițiului și-au găsit drumul în ghidurile existente în prezent. Ghidurile din 2006 ACC/AHA/European Society of Cardiology (ESC) pentru managementul aritmiilor ventriculare²⁷ au atribuit o indicație de clasă IIa pentru alternanțele undei T pentru a îmbunătăți diagnosticul și stratificarea riscului la pacienții cu aritmii ventriculare sau la cei cu risc pentru dezvoltarea de aritmii ventriculare care pun viața în pericol. Această metodă măsoară fluctuația de microvolt în amplitudinea undei T care alternează fiecare altă bătaie. Este de obicei evaluat în timpul testului de efort sau al stimulării atriale. Până în prezent, studiile indică faptul că are o valoare predictivă negativă puternică, dar o valoare predictivă pozitivă scăzută. Valoarea sa predictivă negativă puternică ar sugera că alternanții undei T ar putea juca un rol în a decide cine nu ar beneficia de plasarea unui defibrilator. Cu toate acestea, alternanțele undei T ar trebui să continue să fie studiate și incluse în studii pentru a-și defini mai bine rolul.

Aritmii

Activitatea ectopică ventriculară este observată în mod obișnuit la până la 20% dintre pacienți în timpul testelor de efort. Acesta variază de la bătăi ventriculare premature izolate (PVB) la tahicardie ventriculară nesuținută. Cu toate acestea, ectopia ventriculară frecventă apare în timpul efortului sau al recuperării la doar 2% până la 3% dintre pacienți. Suprimarea activității ectopice ventriculare în repaus în timpul efortului este o constatare nespecifică care poate apărea cu sau fără CAD.

În populațiile clinice trimise pentru testare din cauza simptomelor, activitatea ectopică ventriculară în timpul efortului a fost predictivă a mortalității în majoritatea studiilor. În plus, bătăile ventriculare ectopice care apar în timpul efortului sau recuperării cresc probabilitatea unei viitoare morți cardiace,²⁸ mai ales dacă bătăile au o morfologie BBB dreapta (spre deosebire de stânga).²⁹ Pentru populațiile asimptomatice, corelația dintre aritmiile ventriculare și fie mortalitate, fie ischemie a fost mai puțin clară. O corelație între aritmiile ventriculare și ischemie a fost observată în studiile care au considerat-o. Această constatare reflectă probabil o relație între aritmiile ventriculare și atât funcția ventriculului stâng, cât și anatomia coronariană. În absența tahicardiei ventriculare susținute care necesită tratament imediat, impactul aritmiilor ventriculare în timpul efortului asupra evaluării prognostice este cel mai bine luat în considerare într-un format multivariabil, care este luat în considerare mai târziu în acest capitol.

Aritmiile supraventriculare induse de efort nu sunt predictive pentru ischemie sau pentru orice efect cardiovascular. Cu toate acestea, ele pot fi un marker pentru apariția ulterioară a fibrilației atriale sau a tahicardiei supraventriculare.

Alte considerații electrocardiografice

Următorii factori au fost raportați că îmbunătățesc acuratețea ECG²⁴ de efort, dar nu au fost studiați la populații mari neselectate.

Durata undei P

S-a raportat că durata undei P în derivația V5 crește sensibilitatea. O durată de 20 de milisecunde sau mai puțin este considerată normală, în timp ce o valoare de 30 de milisecunde sau mai mult este considerată anormală. Din punct de vedere practic, este mai realist să ne așteptăm ca aceste schimbări să fie mai ușor de apreciat cu complexe cu media semnalului.

Modificări ale segmentului ST în bătaile ventriculare premature

S-a raportat că compararea segmentelor ST ale PVB înainte și în timpul efortului crește sensibilitatea.

Creșterea undei T

O creștere a înălțimii undei T cu mai mult de 2,5 mV în derivațiile V2 la V4 la pacienții cu durere toracică indusă de efort a fost observată a fi o constatare foarte specifică a ischemiei.

Efectele medicamentelor

Digoxină. Faptul că digitalisul poate avea un efect negativ asupra interpretării segmentului ST este în general cunoscut. Ghidurile ACC/AHA pentru testarea la efort²¹ oferă o recomandare de clasa IIb (adică, ar putea fi luată în considerare) pentru un ECG de efort în prezența digitalei și modificări minore ale segmentului ST în repaus. Principala problemă a fost rezultatele fals pozitive și specificitatea redusă. Absența modificării segmentului ST în repaus nu elimină efectul care apare în timpul efortului. Sensibilitatea nu este afectată de digitalică. Prin urmare, un răspuns negativ al segmentului ST cu digitalis este încă de încredere.

Cu toate acestea, această problemă apare mult mai rar în epoca actuală. Deși încă este folosită, digitala a devenit un medicament secundar atât pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială, cât și pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice. Utilizarea sa pentru tratamentul altor aritmii supraventriculare este practic inexistentă. Pentru mulți, dacă nu majoritatea pacienților care iau digitalică, imagistica de stres cu sau fără stres farmacologic este adecvată din alte motive decât prezența digitalei. Pentru relativ puțini pacienți care iau digitalică și care se califică pentru un simplu ECG de efort, luarea deciziilor individualizate poate fi luată pentru a evita necesitatea unei declarații de politică generală dincolo de repetarea ECG de efort cu imagistică dacă răspunsul segmentului ST este anormal în timpul tratamentului digital.

Blocante beta. Este clar că beta-blocantele reduc produsul de presiune la majoritatea pacienților care primesc doze adecvate. Dovezile indică faptul că sensibilitatea diagnostică și valoarea predictivă negativă a testelor de efort sunt afectate negativ.

Pentru cei fără CAD stabilit și care sunt supuși unui ECG de efort la nivel de diagnostic, beta-blocantele ar trebui în mod ideal să fie reținute pentru a permite un răspuns adecvat al ritmului cardiac. Pentru cei supuși imagistică suplimentară de stres, problema este mai puțin critică, având în vedere disponibilitatea conversiei la stres farmacologic dacă pacientul nu reușește să atingă răspunsul dorit de ritm cardiac.

Pentru cei cu CAD stabilit, situația este mai puțin clară. Pentru majoritatea cu CAD, beta-blocantele fac parte din terapia lor medicală standard și au efecte semnificative atât asupra calității, cât și asupra cantității vieții (adică, prognosticul). Multe laboratoare pun în mod obișnuit pacienților să întrerupă beta-blocantele înainte de testarea la stres de tot felul, fără vătămare aparentă. Principala justificare pentru aceasta pare să fie creșterea sensibilității diagnostice (de exemplu, în cazul imagisticii de perfuzie miocardică, pentru a permite o dimensiune mai mare a defectului). În schimb, multe laboratoare nu întrerup aceste medicamente. Întreruperea beta-blocantelor la pacienții cu CAD creează o stare clinică care este diferită de existența lor obișnuită de zi cu zi. Nu cunoaștem studii raportate la pacienții cu CAD stabilită care să indice că beta-blocantele au afectat negativ capacitatea testelor de efort (cu sau fără imagistică) de a detecta ischemia miocardică importantă prognostic, astfel încât ar fi modificat semnificativ managementul lor clinic.

Valoarea diagnostică a electrocardiografei de efort pentru identificarea bolii coronariene

Sensibilitate și specificitate

Caracteristicile de diagnostic ale testelor de stres sunt prezentate în tabel

10. Sensibilitatea și specificitatea definesc cât de eficient un test discriminează subiecții bolnavi de cei fără boală. Sensibilitatea este procentul de indivizi cu o boală care au rezultate anormale ale testelor și, în cazul CAD, este influențată de severitatea bolii, nivelul de efort și utilizarea medicamentelor anti-ischemice. Specificitatea este procentul celor fără boală care au rezultate normale ale testelor și poate fi afectat de modelele ECG de repaus (de exemplu, hipertrofie ventriculară stângă, anomalii ST-T, întârziere a conducerii interventriculare) și medicamente precum digoxina. Toate testele au o gamă de sensibilități și specificități invers legate, astfel încât atunci când sensibilitatea este cea mai mare, specificitatea este cea mai scăzută și invers. Acestea pot fi selectate prin specificarea unui punct de tăiere discriminant sau diagnostic.³¹ Punctul de tăiere standard al testului de efort de 0,1 mV (1 mm) orizontală sau în jos

Depresia segmentului ST în trei băți consecutive de cel puțin o singură derivație a fost selectată ca punct de tăiere discriminant și are o sensibilitate de 68% și o specificitate de 77%.²¹ Odată ce este aleasă o valoare discriminantă care determină specificitatea și sensibilitatea unui test, trebuie luată în considerare populația testată. Dacă populația este înclinată către indivizi cu o severitate mai mare a bolii, testul va avea o sensibilitate mai

mare. Astfel, testul de efort are o sensibilitate mai mare la indivizii cu boală triplă decât la cei cu boală unică.¹ Sensibilitatea și specificitatea testelor de stres sunt limitate de utilizarea CAD angiografică ca „standard de aur” diagnostic și, prin urmare, majoritatea datelor sunt derivate din studii în care pacienții au fost supuși atât testelor de efort, cât și cateterismului cardiac. Prin urmare, datele sunt supuse prejudiciului de analiză, care umflă sensibilitatea estimată și dezumflă specificitatea, deoarece pacienții selectați pentru arteriografie coronariană sunt mai susceptibili de a avea CAD obstructiv,¹ și în unele studii pacienții cu un rezultat pozitiv al testului au fost mai susceptibili de a fi trimiși pentru angiografie.

Precizia diagnosticului unui test este procentul rezultatelor testelor reale (totalul de pozitive adevărate plus totalul de negative adevărate) dintre toate testele efectuate. Precizia diagnosticului este influențată suplimentar de criteriile utilizate pentru a determina dacă a fost atins un nivel adecvat de stres. În prezent, acesta este definit ca atins 85% din ritmul cardiac maxim estimat, ritmul cardiac maxim estimat fiind estimat din ecuația $220 - \text{vârsta}$ (vezi secțiunea Ritmul cardiac). În ciuda multor limitări în utilizarea acestei din urmă ecuații în scopuri de diagnostic, ea rămâne un criteriu standard pentru adecvarea testului, dar nu ar trebui folosită ca motiv pentru a termina testul.

Valori predictive pozitive și negative

Valorile predictive (vezi Tabelul 13-10) definesc în continuare valoarea de diagnosticare a unui test. Valoarea predictivă a unui test este puternic influențată de prevalența bolii în grupul testat. Teorema lui Bayes afirmă că probabilitatea ca o persoană să aibă boala după efectuarea testului este produsul dintre probabilitatea bolii înainte de testare și probabilitatea ca testul să ofere un rezultat adevărat. Astfel, un test are o valoare predictivă pozitivă mai mare și o valoare predictivă negativă mai mică atunci când este utilizat într-o populație cu o prevalență ridicată; invers, o valoare predictivă negativă mai mare și o valoare predictivă pozitivă mai mică apar într-o populație cu o prevalență mai mică. De exemplu, un ECG de efort care demonstrează depresia ST la o persoană în vârstă cu simptome anginoase tipice este cel mai probabil un rezultat adevărat pozitiv, în timp ce cel la o persoană tânără asimptomatică fără factori de risc cardiac este cel mai probabil un rezultat fals pozitiv.

Probabilitatea bolii pretest și post-test

Tabelul 13-11 demonstrează probabilitatea pretest de CAD obstructivă în funcție de vârstă, sex și simptome. Totuși, aceștia pot fi perfecționați mai mult cu cunoașterea prezenței și amplitudinii factorilor tradiționali de risc aterosclerotic (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, fumat, diabet).^{32,33} Utilizând criteriile de efort pentru segmentul ST, probabilitatea post-test de CAD obstructivă poate fi estimată pentru un anumit individ dacă un răspuns ischemic a fost demonstrat la orice ritm cardiac estimat sau mai mare decât ritmul cardiac 58 sau mai mare al pacientului. răspuns ischemic.

Evaluarea extinderii anatomice și funcționale a bolii coronariene

După cum sa discutat mai devreme în acest capitol (vezi Fiziologia testelor de efort), câțiva factori influențează semnificația unei stenoze luminale a arterei coronare date, iar acești factori pot afecta prezența și amploarea ischemiei miocardice în raport cu creșterile induse de efort în cererea miocardică de oxigen. Mai mult, deprimarea segmentului ST indusă de efort nu oferă o evaluare fiabilă a extinderii bolii sau a vasului sau vaselor coronare specifice implicate. Denivelarea segmentului ST în derivațiile fără unde Q, deși este un răspuns neobișnuit, reflectă în general ischemia transmurală care poate fi localizată de derivațiile implicate: derivațiile V2 până la V4 reflectă boala LAD; derivațiile laterale reflectă boala vasculară circumflexă stângă și diagonală; iar derivațiile II, III și AVf reflectă boala coronariană dreaptă (într-o circulație dominantă dreapta).²¹ Alți factori legați de probabilitatea și severitatea CAD includ gradul, timpul de apariție, durata și numărul de derivații cu deprimare sau supradenivelare a segmentului ST. Este important de realizat, totuși, că CAD important din punct de vedere prognostic poate fi prezent în absența leziunilor obstructive. Prin urmare, utilizarea analizei de diagnosticare a segmentului ST numai în timpul testului de efort este inadecvată și ar trebui făcută ținând cont de mai multe variabile non-segmentul ST, așa cum se discută în secțiunea privind prognosticul mai târziu.³⁴

Testarea electrocardiografică de efort la femei

Identificarea CAD la femei poate fi o provocare diagnostică din cauza mai multor factori, inclusiv prevalența mai scăzută a CAD obstructivă la femeile sub 65 de ani, manifestări mai atipice ale simptomelor ischemice și modificări mai frecvente ale ST în repaus. La femeile cu o probabilitate scăzută de CAD înainte de testare, testarea electrocardiografică de efort are ca rezultat o modificare minimă a evaluării față de nivelurile pretest. Femeile aflate în premenopauză cu unul sau mai puțini factori de risc pentru CAD și cu simptome nonanginoase sau atipice vor avea o rată ridicată de teste fals pozitive. Prin urmare, ECG de efort la astfel de femei este de puțină valoare, cu excepția, poate, în cazuri selectate, pentru a asigura femeile cu simptome atipice cu privire la probabilitatea lor scăzută de CAD obstructivă atunci când nu au modificări ST ischemice induse de efort și un scor Duke pe banda de alergare cu risc scăzut.

Sensibilitatea și specificitatea raportate ale testelor electrocardiografice de efort la femeile simptomatice variază foarte mult în funcție de caracteristicile studiului și variază de la 31% la 71% și, respectiv, 66% la 86%.³⁵ Cu toate acestea, testarea la efort are caracteristici diagnostice similare la femeile cu o probabilitate intermediară de CAD ca și la bărbați. Astfel, testele electrocardiografice de efort are cea mai mare valoare incrementală la femeile cu risc intermediar, în special atunci când sunt cuplate cu scorul Duke pe banda de alergare. Într-o serie de 976 de femei simptomatice trimise pentru teste de efort și angiografie coronariană, un scor de risc scăzut, intermediar și înalt a fost asociat cu CAD obstructivă (>75% îngustare luminală) la 19%, 35% și, respectiv, 89% dintre femei. Mai mult, ratele mortalității cardiace pe 2 ani în aceeași cohortă de femei cu scoruri Duke pe banda de alergare cu risc scăzut, moderat și înalt au fost de 1%, 2% și, respectiv, 4%. Variabilele non-segmentul ST, inclusiv capacitatea maximă de efort (MET), răspunsul cronotrop, HRR și

răspunsul tensiunii arteriale, au valoare de prognostic la femei³⁵ și sunt cele mai utile atunci când sunt încorporate în scorurile de prognostic discutate mai târziu în acest capitol. Utilitatea testării de stres la efort în evaluarea femeilor pentru CAD a fost revizuită în detaliu de către AHA³⁶ și este subliniată în Figura 13-4. ECG de efort rămâne testul recomandat de primă alegere pentru evaluarea femeilor simptomatice, cu risc intermediar, care pot face exerciții fizice și au rezultate normale la un ECG de repaus. Un test negativ și adecvat din punct de vedere diagnostic, în special atunci când este asociat cu scoruri de risc scăzute, face probabilitatea de CAD obstructivă foarte scăzută. Un test pozitiv sau neconcludent necesită, în general, o evaluare suplimentară fie cu un test imagistic de stres, fie cu angiografie coronariană.

Valoarea prognostică a electrocardiografei de efort

Variabile de prognostic

Cel mai puternic predictor de prognostic derivat din testul de efort este capacitatea de efort. Cel mai slab predictor este depresia segmentului ST. Toate celelalte variabile, cum ar fi ritmul cardiac atins, HRR, răspunsul la tensiunea arterială, aritmiile ventriculare și angina pectorală indusă de efort, se încadrează între aceste două extreme. Această ierarhie de prognostic este similară atât la bărbați, cât și la femei.

Scoruri prognostice. Scorurile multivariabile sunt cea mai bună modalitate de a distila valorile relative de prognostic ale multor variabile într-un singur indicator de risc care poate fi exprimat atât ca variabile continue (de exemplu, 0 la 100) cât și ca variabile ordinale (de exemplu, scăzut, intermediar și ridicat). Până în prezent, trei scoruri au fost dezvoltate și validate și sunt demne de luat în considerare în analiza testelor de efort.

Duke Treadmill Scor. Acest scor¹ este disponibil de la începutul anilor 1990 și este cel mai larg recunoscut, utilizat și validat scor. A fost citat în 1997 și în actualizările ulterioare ale ghidurilor ACC/AHA privind testele de efort. Încorporează trei variabile ale benzii de alergare: timpul de efort (protocol Bruce), milimetrii oricărei abateri ale segmentului ST (cu excepția aVR) și indicele scorului anginei (1 = angină nelimitantă și 2 = angină limitatoare de efort). Este suficient de simplu pentru a fi prezentat ca ecuație

Scor = timpul de exercițiu - (5 x abaterea ST) - (4 x indice de angină)

Deviația ST este cea mai mare deplasare netă a segmentului ST din orice derivație. Este valabil în egală măsură la bărbați și femei, iar valoarea sa prognostică este independentă de datele clinice, anatomice coronariene și ale funcției ventriculare stângi. Principala critică la adresa scorului Duke este absența luării în considerare a variabilelor clinice, în special vârsta sau alte variabile ale testelor de efort, cum ar fi ritmul cardiac. Modificări ale scorului pentru a include vârsta și rezerva de produs dublu au fost dezvoltate în populațiile masculine³⁷, dar până în prezent nu au fost validate în alte populații, inclusiv femei.

Scoruri specifice sexului. Aceste scoruri au fost dezvoltate și validate la începutul anilor 2000.³² Scorurile separate pentru bărbați și femei încorporează trei variabile standard ale

testului de efort (depresia segmentului ST, frecvența cardiacă de vârf, scorul anginei pectorale) și alte câteva variabile clinice (Fig. 13-5). Aceste scoruri nu sunt la fel de simple ca scorul pentru banda de alergare Duke, dar se pretează la o aplicare clinică ușoară și au fost aplicate sistemelor experte.

Scorul Cleveland Clinic. Acest scor a fost raportat inițial în 2007.³³ Încorporează majoritatea variabilelor prognostice importante ale testului de efort, precum și alte variabile clinice importante (vezi Fig. 13-2). Nomograma afișată este mai dificil de aplicat în setările clinice de rutină, dar este disponibilă într-o aplicație software online gratuită mai ușor de utilizat (<http://rcc.simpal.com/5K0U5R>).

Starea post-infarct miocardic

Din 2002, când a fost actualizat ultimul set complet de ghiduri de testare la efort²¹, tratamentul infarctului miocardic și evaluarea pacienților cu infarct miocardic au evoluat foarte mult. În aceste linii directoare, testarea la efort a inclus indicații de clasa I înainte de externare (sub maxim 4 până la 7 zile), 14 până la 21 de zile după externare (simptomul limitat dacă nu este efectuat înainte de externare) și 3.

până la 6 săptămâni după externare (simptomul este limitat dacă se efectuează pre-descărcare submaximal). Aceste recomandări s-au bazat în mare parte pe ghidurile ACC/AHA existente atunci pentru managementul infarctului miocardic acut. În acest context, testul de efort sa dovedit a fi sigur, cu o rată a mortalității raportată de 0,03% și o rată a evenimentelor nefatale de 0,09%.

Liniile directoare originale din 1997 au atribuit și alte două indicații. Prima a fost o indicație de clasa IIb pentru identificarea ischemiei la pacienții cărora li s-a efectuat angiografie în care au fost identificate leziuni de semnificație îndoielnică. Actualizarea ulterioară din 2002 a ghidurilor²¹ a schimbat această indicație într-o indicație de clasa III, indicând astfel că imagistica de stres a fost strategia preferată pentru evaluarea anatomiei coronariene suspecte. A doua a fost o indicație de clasă IIa ca parte a unei prescripții de exerciții înainte de reabilitarea cardiacă pentru pacienții care au suferit revascularizare coronariană. La revizuirea celor mai recente ghiduri atât pentru infarctul miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI)³⁸, cât și pentru non-STEMI³⁹, această recomandare continuă (vezi capitolele 52 și 53).

Cu toate acestea, din 1997, utilizarea angiografiei coronariene ca parte a evaluării diagnostice și a tratamentului infarctului miocardic sa mutat în primul rând. Această evoluție a limitat rolul testului de efort în stratificarea pacienților postinfarct. Cele mai recente ghiduri atât pentru STEMI³⁸, cât și pentru non-STEMI³⁹ afirmă că rolul ECG-ului simplu de efort este limitat la pacienții care nu au fost supuși angiografiei coronariene după terapia trombolitică sau la pacienții care nu au primit terapie de reperfuzie. În plus, acești pacienți ar trebui să aibă fracții de ejeție ventriculară stângă mai mari de 40% și să nu aibă alte caracteristici cu risc ridicat, să poată face exerciții fizice și să aibă ECG interpretabile. Acest subgrup de pacienți este probabil un mic procent din grupul total postinfarct. În plus,

este foarte probabil ca mulți dintre acești pacienți să fie supuși imagisticii de stres, mai degrabă decât unui simplu test de efort. Cu toate acestea, atunci când se efectuează teste de efort, variabilele de importanță prognostică sunt aceleași ca în toate celelalte setări, și anume, capacitatea de efort, ritmul cardiac, tensiunea arterială sistolică și aritmiile ventriculare.

În mediul clinic actual, obiectivele realiste ale testării de efort în contextul post-infarct miocardic, ori de câte ori este efectuată, ar trebui să fie triple: să ofere (1) o evaluare funcțională care să ghideze prescripția de reabilitare a efortului, (2) o bază pentru sfaturi privind întoarcerea la muncă și alte activități fizice și (3) o evaluare a terapiei curente.

Evaluarea preoperatorie pentru chirurgia noncardiacă Ghidurile publicate pentru evaluarea preoperatorie a pacienților supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace (vezi capitolul 80) indică un rol pentru testarea la efort în acest proces.⁴⁰ Ghidurile subliniază un proces în cinci pași, care începe cu întrebări da sau nu, care se ocupă de starea de urgență, prezența stării cardiace active și starea de risc scăzut specific intervenției chirurgicale. Dacă răspunsul la oricare dintre aceste întrebări este da, procesul în general duce departe de luarea în considerare a testelor de efort. Dacă răspunsul la fiecare dintre aceste întrebări este nu, următoarea întrebare din secvență este capacitatea funcțională. Punctul limită de importanță este de 4 MET, care de obicei pot fi definite printr-un simplu chestionar clinic. Totuși, dacă determinarea nu este bine definită de istoricul clinic, un simplu test electrocardiografic de efort are un rol. Dacă capacitatea funcțională este slabă, este probabil ca majoritatea clinicienilor să folosească imagistica de stres, având în vedere probabilitatea ridicată a unui studiu de exercițiu inadecvat.

Evaluare terapeutică

ECG-ul de efort poate fi aplicat pentru a evalua eficacitatea terapiei, fie că este medicație sau revascularizare. Testele de efort în serie pot fi efectuate pentru a evalua frecvența cardiacă și produsul dublat la debutul ischemiei (adică, angina pectorală sau deprimarea segmentului ST). Acești parametri sunt în general aleși din cauza reproductibilității lor. Peak V O₂ este cea mai reproductibilă măsură, dar CPX nu este efectuată în mod obișnuit.²⁵ Timpul de efort nu este în general ales din cauza influenței antrenamentului asupra musculaturii periferice cu teste în serie.

TESTARE LA EFORT ÎN LA PACIENȚI CU CARDIACĂ NEATEROSCLEROTICĂ

Cea mai recentă iterație a ghidurilor din ACC/AHA referitoare la testarea efortului este dominată de evaluările diagnostice și prognostice ale CAD aterosclerotice.²¹ Mai puțin proeminente sunt aplicațiile care se referă la anumite afecțiuni nonaterosclerotice. În fiecare caz, imagistica de efort, în special cu ecocardiografie, oferă informații importante pentru evaluarea acestor afecțiuni. În cele ce urmează se subliniază și se extinde valoarea testului simplu de efort.²⁸

Boala cardiacă valvulară

Rolul testării de efort la pacienții cu boală valvulară este cel mai bine exemplificat în ghidurile disponibile în prezent pentru bolile valvulare ale inimii din AHA/ACC, care au fost actualizate în 2014 (vezi capitolul 63).⁴¹ Rolul testării de efort a fost abordat și în 2009 într-o revizuire.⁴² Frecvent, testarea la efort este combinată cu răspunsul structural și ecofiziologic la ecocardiografia. Aceasta este abordarea preferată în evaluarea pacienților cu stenoză mitrală și date ecocardiografice clinice și de repaus disparate, cum ar fi stenoza severă fără simptome sau simptome cu stenoză ușoară până la moderată. Testarea la efort are un rol și la pacienții cu boală valvulară cardiacă care doresc să participe la activitate sportivă competitivă.⁴³ La pacienții cu insuficiență mitrală sau aortică severă cronică, rolul diagnostic al testului de efort se limitează la evaluarea capacității de efort la pacienții cu simptome echivoce. Singura leziune valvulară în care ECG de efort simplu mai are un rol semnificativ în management este stenoza aortică.

Stenoza aortică

Este universal de acord că testarea la efort este absolut contraindicată la pacienții cu stenoză aortică valvulară severă simptomatică.^{41,42} Cu toate acestea, pentru pacienții asimptomatici, testarea la efort și-a găsit un rol în două scenarii specifice.

Stenoza severă de valvă aortică dobândită

Primul scenariu este pacienții asimptomatici cu stenoză aortică valvulară severă, definită ca o viteză Doppler maximă de 4 metri/sec sau mai mare, aria valvei mai mică de 1 cm² sau un gradient valvular mediu mai mare de 40 mm Hg cu funcție sistolică ventriculară stângă normală asociată. În absența simptomelor.⁴⁴ În plus, pacienții cu stenoză aortică severă și funcție ventriculară stângă cu gradient mare și normală trebuie să fie distinși de cei cu stenoză cu debit scăzut, gradient scăzut și funcție ventriculară stângă redusă.

Practica obișnuită este de a amâna înlocuirea valvei aortice până la dezvoltarea simptomelor (vezi capitolul 63). Cu toate acestea, unii pacienți cu stenoză aortică severă asimptomatică care nu sunt supuși înlocuirii precoce a valvei aortice sunt încă expuși riscului crescut pe termen scurt și mai lung. Scopul testării de efort în acest cadru este de a induce fie simptome, fie un răspuns anormal al tensiunii arteriale (clasa IIa, nivel de evidență B). Indicația de clasă IIa îl plasează în mod clar în categoria „este rezonabil”. Intenția este de a oferi o bază pentru o recomandare pentru înlocuirea valvei la pacienții care nu raportează niciunul dintre simptomele așteptate de stenoză aortică severă. Siguranța testării de efort în acest cadru este stabilită în cadrul ghidurilor furnizate mai târziu.

Testarea de efort în acest scenariu ar trebui efectuată numai la cei fără simptome raportate sau cu simptome care sunt echivoce în cel mai rău caz, astfel încât chirurgia valvei aortice nu este indicată pe această bază. Ei nu ar trebui să aibă factori extracardiaci care să limiteze exercițiul și să nu aibă contraindicații pentru înlocuirea valvei aortice. Ar trebui utilizate protocoale mai puțin intense decât protocolul standard Bruce, în special la persoanele în

vârstă sau neantrenate. Un protocol Bruce modificat sau alt protocol de nivel scăzut poate fi utilizat pentru pacienții care ar putea manifesta un răspuns advers mai devreme decât se anticipa. Un accent special trebuie pus pe răspunsul tensiunii arteriale minut cu minut, simptomele pacientului și ritmul cardiac. Exercițiul trebuie încheiat

TABELUL 13-12 Testarea efortului pe banda de alergare la pacienții cu stenoză aortică dobândită

Pacienți potriviți

Stenoză aortică valvulară severă asimptomatică sau echivoc Gradient Doppler mediu al valvei aortice >40 mm Hg

Viteza maximă a valvei aortice de 4-5,5 metri/sec

Aria supapei <1 cm²

Funcție sistolică normală a ventriculului stâng

Capabil să efectueze exerciții pe bandă de alergare

Nu există contraindicații pentru chirurgia valvei aortice

Specificații benzii de alergare

Protocol Bruce modificat cu stadii incipiente mai puțin intense Evaluarea tensiunii arteriale minut cu minut

Plimbare răcoroasă fără recuperare pe spate

Răspuns normal la efort

Prezice absența simptomelor legate de stenoză și decesul timp de 1 an. Operația precoce a valvei poate fi amânată

Răspuns normal al tensiunii arteriale

Nicio scădere față de valoarea inițială

Creștere asociată efortului de >20 mm Hg

Scădere <10 mm Hg de la vârf

Fără angină sau amețeli

Fără ectopie ventriculară complexă

Răspunsul în gradient al capacității de efort adecvat vârstei indică HCM obstructivă mai degrabă decât neobstructivă. Când se ia în considerare prezența unei CAD semnificative, hipertrofia ventriculară stângă și modificările asociate ale segmentului ST în repaus

contribuie la specificitatea redusă a răspunsului la efort la segmentul ST în această situație. În practica reală, atunci când se efectuează exerciții pe banda de alergare în poziție verticală pentru a aborda această întrebare, imagistica va fi utilizată cu o evaluare atentă a răspunsului tensiunii arteriale.

Un răspuns anormal al tensiunii arteriale în timpul exercițiului maxim pe banda de alergare verticală este un factor de risc pentru moartea subită cardiacă la pacienții cu HCM (vezi capitolul 66). Are o valoare predictivă mai mare la pacienții cu vârsta sub 50 de ani. Au fost raportate modele de răspuns anormal al tensiunii arteriale: (1) o scădere continuă a presiunii sistolice de la începutul efortului, (2) o scădere bruscă a presiunii sistolice de la valoarea de vârf sau (3) o creștere sistolică maximă mai mică de 24 mm Hg. Pacienții cu răspunsuri anormale ale tensiunii arteriale tind să aibă depresie mai frecventă a segmentului ST indusă de efort. Valoarea predictivă negativă pentru moartea subită cardiacă este raportată a fi în intervalul mijlociu de 90%, în timp ce valoarea predictivă pozitivă este scăzută. Conform ghidurilor HCM, pacienții sunt considerați cu risc scăzut dacă demonstrează opt caracteristici, inclusiv un răspuns normal al tensiunii arteriale la efort. Prin urmare, deși un răspuns normal al tensiunii arteriale poate fi liniștitor, un răspuns anormal plasează pacientul doar într-o cohortă cu risc ridicat. Implicația este că este necesară o stratificare suplimentară dincolo de răspunsul anormal al tensiunii arteriale.

Boală cardiacă congenitală la adulți

Ghidurile ACC/AHA 2008 pentru bolile congenitale de inimă subliniază rolul testului simplu de efort pentru evaluarea pacienților cu defecte congenitale selectate (vezi capitolul 62). În fiecare caz a fost dată o recomandare de clasă specifică. Următoarele recomandări nu includ evaluarea capacității de efort cu CPX sau evaluarea ischemiei cu imagistica de stres.

Pentru pacienții cu obstrucție a tractului de evacuare, testul de efort are un rol cu sau fără luarea în considerare a participării sportive (clasa IIa, nivelul de evidență C). Pentru stenoza aortică valvulară, consultați secțiunea anterioară despre boala valvulară cardiacă. Recomandări similare de clasă IIa sunt găsite pentru stenoza aortică subaortică și supralvalvulară discretă. Cu toate acestea, în această din urmă condiție, o intenție suplimentară este de a evalua adecvarea arterelor coronare. La pacienții cu coarctăție nereparată a aortei, trebuie efectuate teste de efort pentru a evalua hipertensiunea indusă de efort (tensiune sistolică maximă > 230 mm Hg), iar răspunsul tensiunii arteriale sistolice la efort poate fi utilizat ca o evaluare surogat a gradientului de coarctăție (clasa I, nivel de evidență B). Aceasta este în plus față de recomandarea de clasă IIa, care este similară cu cea pentru stenoza aortică valvulară. În cele din urmă, la pacienții asimptomatici cu tetralogie reparată a Fallot, testele de efort periodice (adică, la fiecare 2 până la 3 ani) pot fi utilizate pentru a evalua ectopie ventriculară de grad înalt (clasa I, nivel de evidență C).

Cea de-a 36-a Conferință de la Bethesda^{47,48} a abordat utilizarea testării simple la efort la persoanele cu boli cardiace congenitale care doresc să participe la atletism. Aceasta nu include prescripția individualizată de exerciții care ar putea fi făcută oricărui pacient în

acest scenariu. Pentru nivelurile de intensitate specifice sportului, cititorul este referit la document.

Pentru pacienții cu un defect septal atrial închis (chirurgical sau intervențional), un test de efort trebuie efectuat la 3 până la 6 luni după închidere atunci când pacienții prezintă semne de hipertensiune pulmonară, aritmii atriale sau ventriculare simptomatice, bloc atrioventricular de gradul doi sau trei sau semne de disfuncție miocardică. După reparare sau coarctare aortică, pacienții trebuie reevaluați 3 luni mai târziu. Pentru pacienții cu transpunerea reparată a vaselor mari sau anomalia Ebstein reparată, un răspuns normal la testarea efortului joacă un rol important în furnizarea de îndrumare. Testele de efort joacă un rol critic la pacienții cu anomalii coronariene reparate și anomalii coronariene reziduale asociate cu boala Kawasaki, dar imagistica de stres este recomandată concomitent.

Aritmii

Indicațiile pentru testarea la efort în evaluarea aritmiilor sunt rezumate în Tabelul 13-13. În ghidurile ACC/AHA din 2002 privind testele de efort²¹, singurul scenariu în care testarea la efort nu a fost recomandată (clasa III) a fost pentru evaluarea pacienților tineri cu bătăi ectopice izolate. Cu toate acestea, a 36-a Conferință de la Bethesda din 2005 și consensul ESC privind recomandările de eligibilitate pentru sportivi de competiție cu anomalii cardiovasculare sugerează că testarea la efort este adecvată în acest context. ACC/AHA

TABELUL 13-13 Indicații pentru testarea efortului cu aritmii cunoscute sau suspectate

I 1. Evaluarea stimulatoarelor cardiace adaptabile la frecvență (răspunsul la frecvența cardiacă)

Blocul cardiac complet congenital la pacienții care iau în considerare creșterea activității fizice sau sporturi competitive (răspuns la frecvența cardiacă)

Ia 1. Aritmii cunoscute sau suspectate induse de efort (provocare a aritmiei)

Evaluarea terapiei medicale, chirurgicale și ablativă la pacienții cu aritmii induse de efort (suprimarea aritmiei)

Evaluarea fibrilației atriale

Suspiciune de ischemie miocardică și înainte de tratamentul medicamentos antiaritmie de tip IC (depresie ST)

Evaluarea caracterului adecvat al controlului frecvenței (răspunsul frecvenței cardiace)

Alternanți cu undă T pentru diagnostic și stratificarea riscului (alternanți cu undă T)

Iib 1. Bătăi ectopice ventriculare izolate la pacienții de vârstă mijlocie fără semne de boală coronariană (recuperare și morfologia ramurii drepte)

2. Orice aritmie cardiacă semnificativă sau marker de risc prearitmie electrocardiografic (răspuns la frecvența cardiacă)

Modificat de la Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea la efort: articol rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor de testare a efortului din 1997). J Am Coll Cardiol 40:1531, 2002.

ghidurile fac, de asemenea, o excepție pentru bătaile ventriculare ectopice izolate la pacienții de vârstă mijlocie fără alte dovezi de CAD (clasa IIb, nivel de evidență C). Prin urmare, după o analiză clinică atentă, nu există desemnări absolute de clasa III la pacienții cu tulburări de ritm.

Indicațiile de clasa I includ utilizarea cu stimulatoare cardiace adaptabile la frecvență (vezi discuția ulterioară) și utilizarea la pacienții cu bloc cardiac complet congenital care iau în considerare participarea la o activitate fizică crescută sau la sporturi competitive. Cea de-a 36-a Conferință de la Bethesda din 2005 a extins această indicație la orice aritmie cardiacă semnificativă sau marker prearitmie electrocardiografic de risc la un atlet de competiție. Acești markeri prearitmici includ blocul atrioventricular de gradul I prelungit, blocul atrioventricular Wenckebach de gradul II de tip I, LBBB și RBBB (clasa IIb).

Indicațiile de clasa IIa pentru testarea la efort la pacienții cu tulburări de ritm cardiac includ evaluarea celor cu aritmii induse de efort cunoscute sau suspectate și evaluarea terapiei medicale, chirurgicale sau ablativă la pacienții cu aritmii induse de efort (inclusiv fibrilație atrială).

Fibrilația atrială

Orientările privind fibrilația atrială⁵⁰ precizează că testarea la efort ar trebui efectuată pentru două scenarii specifice (vezi capitolul 38). Prima indicație este atunci când se suspectează ischemia miocardică și se ia în considerare inițierea terapiei medicamentoase antiaritmice de tip IC. Nu a fost furnizată nicio referință specifică care să sugereze că aceasta este o recomandare de consens general. În plus, după inițierea medicamentelor de clasă IC, testarea efortului poate ajuta la detectarea lărgirii QRS (nu trebuie să depășească 50%) care apare numai la frecvența cardiacă rapidă. A doua indicație a fost pentru evaluarea adecvării controlului ritmului cardiac pe un spectru complet de activitate la pacienții cu fibrilație atrială persistentă sau permanentă. Nu a fost stabilită o metodă standard de evaluare a controlului frecvenței cardiace care să ghideze tratamentul la pacienții cu fibrilație atrială. Criteriile pentru controlul frecvenței variază în funcție de vârsta pacientului, dar de obicei implică atingerea unor frecvențe ventriculare între 90 și 115 bătăi/min în timpul exercițiilor moderate.

Preexcitare

Testarea de efort nu este considerată utilă la pacienții asimptomatici cu sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW).⁵¹ Un raport recent a sugerat că pierderea preexcitației poate fi

legată de localizarea căii accesorii mai degrabă decât de caracteristicile sale de conducere.⁵² În prezent, nu este recomandat ca testarea de efort să fie utilizată pentru a stratifica pacienții asimptomatici cu modelul electrocardiografic WPW. În schimb, pacienții trebuie îndrumați pentru evaluare electrofiziologică.

Aritmii ventriculare

Ghidurile ACC/AHA/ESC din 2006 pentru aritmiile ventriculare²⁷ recomandă ca testarea la efort să fie efectuată ca indicație de clasa I pentru aritmiile ventriculare induse de efort cunoscute sau suspectate pentru a provoca și diagnostica aritmia și a determina răspunsul la tahicardie. Aritmiile ventriculare induse de efort pot fi asociate cu CAD. Prin urmare, detectarea ischemiei cu sau fără aritmii ventriculare asociate definește un rol pentru testul de efort.

În ceea ce privește pacienții cu aritmii ventriculare induse de efort cunoscut sau suspectat, trebuie înțeles că testarea la efort în această cohortă cu risc ridicat nu este un efort cu risc scăzut. Cu toate acestea, un test de efort poate ajuta la descoperirea unor aritmii semnificative într-un mediu clinic controlat, mai degrabă decât în mediul zilnic al pacientului.

Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică

Această aritmie apare la indivizii predispuși genetic atunci când sunt supuși unui stres emoțional sau fizic intens.²⁸ Testarea cardiacă standard în repaus produce de obicei rezultate normale. Aritmia este aproape întotdeauna inductibilă printr-un test de efort maxim și adesea nu este inductibilă cu stimularea electrică programată. Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică apare în general peste frecvența cardiacă de 120 până la 130 bătăi/min și începe cu bătăi ventriculare premature care progresează spre tahicardie ventriculară nesustținută și în cele din urmă către tahicardie ventriculară bidirecțională sau polimorfă. Scopul testului de efort, prin urmare, este de a realiza un diagnostic și de a determina răspunsul pacientului la tratament, și anume, beta blocada.

Sindromul QT lung

Când se suspectează sindromul QT lung, testarea la efort poate fi efectuată în siguranță, având în vedere că aritmiile nu se dezvoltă de obicei la pacienții cu sindrom QT lung în timpul efortului (vezi capitolul 32). În plus, modificările intervalului QT cu exerciții fizice pot fi utile în identificarea și stratificarea pacienților cu acest sindrom.²⁸ Prelungirea în continuare a (sau eșecul de a scurta) un interval QT deja prelungit cu exerciții este tipică sindromului QT1 lung. Sindromul QT2 lung are o scurtare normală, în timp ce sindromul QT3 lung are o scurtare supranormală a intervalului QT cu efort. Blocarea beta normalizează aceste răspunsuri. Aceste răspunsuri pot fi utile în prezicerea și direcționarea testelor genetice la pacienții cu sindrom QT lung.

Cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

Chiar dacă aritmiile și moartea subită cardiacă pot apărea în timpul efortului la pacienții cu cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă, testarea la efort nu are un rol semnificativ în managementul acestor pacienți.

Sindromul Brugada

Testele de efort joacă, în general, un rol mic în diagnosticul acestei afecțiuni, dar ar putea avea un rol în stratificarea riscului pacienților care sunt asimptomatici. Un raport recent a sugerat că creșterea supradenivelării precoce precordiale a segmentului ST la începutul recuperării după efort este atât specifică sindromului Brugada, cât și un predictor al unui prognostic prost.⁵³ Această constatare necesită investigații suplimentare.

Evaluare post-terapeutică

Evaluarea răspunsului la terapia medicală, ablativă sau chirurgicală pentru aritmiile ventriculare induse de efort este o indicație de clasă IIa, nivel de evidență B.²⁷ Spre deosebire de terapia anti-ischemică, obiectivul final este prezența sau absența unor aritmii ventriculare semnificative cu niveluri rezonabile de efort, în funcție de factorii specifici pacientului.

Funcția pacemaker

Chiar dacă liniile directoare din 2002 pentru testarea la efort²¹ susțin testarea la efort cu stimuloare cardiace adaptabile la frecvență (clasa I) pentru a ajusta sau maximiza răspunsul fiziologic, ghidurile din 2012 privind tratamentul pe bază de dispozitiv al aritmiilor cardiace⁵⁴ nici măcar nu menționează utilizarea testării la efort cu stimuloare cardiace implantate. Această discrepanță ridică o întrebare practică. În ciuda aprobării inițiale a testării de efort la pacienții cu stimuloare cardiace adaptabile la frecvență, medicii stimulatori cardiaci folosesc de fapt testarea la efort în luarea deciziilor clinice pentru stimuloarele cardiace adaptive la frecvență? Testarea la efort ar putea juca un rol cu stimuloarele cardiace adaptabile la frecvență atunci când intoleranța la efort nu este complet atenuată de setările din fabrică sau ajustările empirice. Acest lucru ar fi valabil mai ales la pacienții implicați în activități fizice semnificative sau participare sportivă. Au fost propuse protocoale care să ghideze medicul stimulator cardiac în selectarea intervalelor adecvate de ritm cardiac pentru activitatea fizică obișnuită, dar acestea necesită validare.²⁸

UTILIZĂRI SUPLIMENTARE ALE TESTELOR DE EXERCII

Unități de durere toracică

Unitățile de durere toracică sunt concepute pentru a ajuta la triajul și gestionarea pacienților cu risc scăzut dintre cei peste 8 milioane de pacienți evaluați anual în secțiile de urgență. Pacienții cu risc scăzut au semne hemodinamice stabile, fără aritmii, constatări normale sau aproape normale pe ECG și biomarkeri negativi pentru leziuni cardiace și sunt adecvați pentru admiterea și observarea într-o unitate de durere toracică. Astfel de unități sunt concepute pentru a oferi o abordare integrată pentru stratificarea riscului în

continuare prin observație pe termen scurt, ECG-uri repetate și biomarkeri seriali pentru leziuni cardiace. La pacienții fără alte dureri toracice și fără dovezi obiective de ischemie, un test de efort poate fi efectuat după 8 până la 12 ore de observație. O astfel de testare este adesea efectuată cu un protocol de bandă de alergare cu simptome limitate. Mai multe studii care au cuprins mai mult de 3000 de astfel de pacienți au demonstrat că un test negativ (vezi Tabelul 13-14) are o valoare predictivă negativă mare pentru evenimentele cardiace ulterioare. Nu au fost raportate evenimente adverse în timpul testelor de efort. Cei cu un test pozitiv sunt admiși pentru evaluare ulterioară, în timp ce cei cu un test negativ pot fi externati în siguranță cu urmărire în ambulatoriu. Această strategie s-a dovedit a fi rentabilă în comparație cu îngrijirea obișnuită în care astfel de pacienți sunt internați în spital.⁵⁵ Pacienții care nu pot face mișcare sau care au anomalii electrocardiografice inițiale pot fi supuși testelor imagistice de stres sau tomografiei computerizate.

TABELUL 13-14 Unitatea pentru durere toracică: selecția pacientului,

Procedura de testare și punctele finale

Criteriile de selecție a pacientului

Capabil să facă mișcare

ECG: modificări ST-T normale sau minore

Stabil hemodinamic, fără aritmie

Markeri negativi de leziune cardiacă

Procedură

Bruce sau protocolul Bruce modificat

Puncte finale

Simptome limitate

Ischemie ($>0,10$ mV de deprimare orizontală a segmentului ST) Scăderea tensiunii arteriale (>10 mm Hg sistolică) în timpul testului de efort

Rezultat

Pozitiv: $>0,10$ mV de deprimare orizontală a segmentului ST

Negativ: Fără anomalii induse de efort la 85% MPHR

Nediagnostic: $>85\%$ MPHR fără dovezi electrocardiografice de ischemie

MPHR = ritmul cardiac maxim estimat.

De la Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA și colab.: Testarea pacienților cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgență cu durere în piept: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Circulation 122:1756, 2010.angiografie. Utilitatea unor astfel de teste este discutată în detaliu în altă parte⁵⁵ (a se vedea capitolele 16 și 18).

Activitate fizică și prescripție de exerciții fizice

Datele derivate din testul de efort pot oferi informații obiective valoroase pentru a ajuta la furnizarea de recomandări de activitate fizică pentru pacienții cu BCV, în special în ceea ce privește activitățile domestice, ocupaționale, recreative și atletice. „2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values”⁵⁶ și linkul său web asociat (<http://links.lww.com/MSS/A82>) furnizează 821 de coduri care reflectă 21 de rubrici majore, numeroase activități specifice și descrierile lor detaliate și valorile MET asociate care pot fi utilizate pentru a identifica un exercițiu de măsurare a capacității de energie pentru măsurarea capacității de testare. și evaluează ritmul cardiac, tensiunea arterială și răspunsurile simptomatice la nivelurile maxime și submaximale de MET, clinicianul poate cupla aceste informații cu cele derivate din compendiu pentru a consilia pacienții cu privire la capacitatea lor de a efectua un spectru larg de activități și sarcini. temperatura, umiditatea, altitudinea și vântul) în care se desfășoară activitatea. Prin urmare, datele din testul de efort și din compendiu pot servi doar ca ghid pentru consilierea prudentă a activității. Pacientul trebuie să fie conștient de acești alți factori și să fie instruit să folosească scale subiective de simptome (de exemplu, Scala Borg a efortului perceput)¹ pentru a-și adapta în continuare performanța activității.

Programele de antrenament sunt concepute fie pentru a menține, fie pentru a îmbunătăți forma fizică și includ componente prescriptive de intensitate, durată, frecvență și modalitate. Detalii cu privire la prescripția de exerciții pentru pacienții cu BCV sunt furnizate în altă parte.² Pentru pacienții cu BCV, intensitatea exercițiului aerob dinamic este de obicei determinată din rezultatele unui test de efort preantrenament prin utilizarea oricăreia dintre următoarele metode: 40% până la 80% din capacitatea maximă de efort folosind metoda rezervei ritmului cardiac (vârful minus ritmul cardiac de repaus înmulțit cu procente) și ritmul cardiac în repaus la pacienții care efectuează o ritm cardiac în repaus, la CPX 40% până la 80% din vârful Vo₂ măsurat. Intensitatea poate fi modificată în continuare utilizând scara subiectivă de efort perceput la o cotă de la 11 la 16 pe o scară de la 6 la 20.¹ La pacienții cu un răspuns ischemic în timpul efortului, intensitatea trebuie prescrisă la o frecvență cardiacă care este cu cel puțin 10 bătăi sub pragul ischemic (adică ritmul cardiac la care apar ischemică și depresia ST tipică). Durata obiectivului exercițiului la intensitatea prescrisă este, în general, de 20 până la 60 de minute pe sesiune, cu o frecvență de 3 până la 5 zile pe săptămână. Modalitățile de antrenament ar trebui să includă, în mod ideal, exerciții care includ activități ritmice, de grupe mari de mușchi, atât ale extremităților superioare, cât și ale membrelor inferioare, cu diferite tipuri de echipamente de exerciții.

Datele emergente cu privire la antrenamentul pe intervale aerobice (AIT) sunt promițătoare pentru pacienții cu BCV. AIT presupune alternarea perioadelor de exerciții de 3 până la 4 minute la intensitate foarte mare (90% până la 95% din ritmul cardiac de vârf) cu exerciții

la intensitate moderată (60% până la 70% din ritmul cardiac de vârf). Când un astfel de antrenament este efectuat timp de aproximativ 40 de minute, de 3 ori pe săptămână, studiile demonstrează îmbunătățiri mai mari ale V O₂ de vârf, ale funcției endoteliale și ale parametrilor metabolici decât în cazul exercițiului standard continuu, de intensitate moderată.

Evaluarea handicapului

Administrația de Securitate Socială din SUA definește dizabilitatea ca fiind „incapacitatea de a se angaja într-o activitate remunerativă substanțială din cauza oricărei deficiențe fizice sau mentale determinabile din punct de vedere medical, care poate duce la deces sau care a durat sau se poate aștepta să dureze o perioadă continuă de nu mai puțin de 12 luni.”⁵⁹ În mai multe afecțiuni cardiovasculare, dizabilitatea nu se bazează doar pe limitarea diagnosticului, ci și pe limitarea exercițiului fizic. joacă un rol esențial în determinarea dizabilității pentru mai multe afecțiuni cardiovasculare, inclusiv insuficiența cardiacă cronică, boala cardiacă ischemică, bolile cardiace congenitale, PAD și boala valvulară a inimii. Institutul de Medicină a convocat un grup de experți pentru a oferi recomandări pentru actualizarea listelor de securitate socială pentru afecțiunile cardiovasculare. V O₂ de vârf de 15 mL/kg/min (sau 5 MET) la un simptom limitat

TABELUL 13-16 Protocolul de testare Gardner pentru pacienții cu boală arterială periferică

Fiecare etapă durează 2 minute.

De la Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK: Teste de trea dmill progresive vs single-stage pentru e va luatio n of cla udica tion. Med Sci Sports Exercice 23:402, 1991.

test bandă de alergare sau ciclu staționar. Detalii cu privire la criteriile testelor de efort pentru anumite afecțiuni cardiovasculare, așa cum sunt recomandate de Institutul de Medicină, sunt prezentate în Tabelul 13-15.

Evaluarea bolii arteriale periferice

Testarea de efort poate fi efectuată la pacienții cu PAD pentru a stabili în continuare diagnosticul prin tehnici neinvazive, în special la pacienții cu dureri de gambe și indici limită gleznă-brahial (ABI; 0,91 până la 1,0) și pentru a evalua în mod obiectiv limitările funcționale impuse de PAD și răspunsul ulterior la terapii (vezi capitolul 58). Evaluarea timpului până la simptomele inițiale de claudicație (timpul de debut al claudicației) și a timpului maxim de exercițiu până la durerea maximă tolerată a gambei trebuie făcută prin utilizarea unei benzi de alergare treptate gradate (cum ar fi protocolul Gardner [Tabelul 13-16]). Pentru evaluarea funcțională, poate fi utilizat și testul de mers de 6 minute (vezi Tabelul 13-8); în timpul acestui test, atât timpul cât și distanța sunt măsurate până la apariția și până la vârful durerii la gambe.

ABI după exercițiu poate oferi informații suplimentare de diagnostic și se face prin măsurarea ABI la ambele glezne în repaus (vezi capitolele 11 și 58) și din nou imediat după exercițiu. În timpul exercițiului pentru picioare, tensiunea arterială sistolică crește în mod normal la nivelul brațelor, dar scade la nivelul gleznelor din cauza vasodilatației periferice care apare în exercițiul mușchilor picioarelor. Prin urmare, aceasta duce la o scădere ușoară a ABI la pacienții sănătoși, care revine la normal în 1 până la 2 minute de la recuperare. La pacienții cu PAD, presiunea gleznei scade și mai mult, conducând astfel la o scădere suplimentară a ABI și, de asemenea, la un timp prelungit de recuperare. Au fost propuse mai multe criterii de diagnostic care includ o scădere mai mare de 5% a ABI după exercițiu de la nivelurile de repaus, ABI după exercițiu mai mică de 0,9, o scădere mai mare de 30 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice la gleznă și timpul de recuperare până la valoarea inițială ABI mai mare de 3 minute.⁶⁰

Evaluarea Pacienților cu Diabet

CAD rămâne cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat (vezi capitolul 61). În ultimii ani, strategiile de tratare a CAD la pacienții cu diabet zaharat au suferit o mare evoluție astfel încât indiferent de simptome sau BC documentate, pacienții diabetici sunt tratați cu terapii preventive. În acest context, capacitatea de a identifica în mod specific pacienții diabetici cu boală care vor beneficia de terapii mai agresive și, poate, invazive rămâne o provocare. O analiză cuprinzătoare a metodelor de screening pentru detectarea CAD la pacienții cu diabet zaharat se găsește în altă parte.⁶¹ Testarea electrocardiografică de efort are o sensibilitate diagnostică (=60%) și specificitate (=80%) similare pentru pacienții diabetici cu angină pectorală ca și pentru pacienții nediabetici. De asemenea, poate identifica un subgrup de pacienți diabetici asimptomatici care au CAD semnificativ, așa cum este definit de angiografie și, mai important, în cohortele de diabetici asimptomatici cu risc scăzut poate oferi o asigurare prognostică pe termen scurt celor cu rezultate negative ale testelor. Cu toate acestea, puterea prognostică considerabilă a testului electrocardiografic de efort se află dincolo de răspunsul segmentului ST. Capacitatea slabă de efort și RFC lentă la pacienții diabetici sunt markeri ai unui rezultat advers. Valoarea scorului de prognostic Duke la pacienții cu diabet nu a fost bine studiată și, spre deosebire de scorul Morise³² și scorul de risc al Cleveland Clinic Foundation,³³ nu a abordat în mod specific prezența diabetului în studiul de cohortă original. Prin urmare, în prezent, scorurile Morise și Cleveland Clinic sunt mai potrivite pentru a fi aplicate la pacienții cu diabet care au rezultate electrocardiografice normale de repaus și sunt supuși electrocardiografiei de efort.

În prezent, dovezile sunt inadecvate pentru a recomanda screening-ul de rutină a pacienților diabetici asimptomatici cu ECG de efort. Standardele de îngrijire medicală ale Asociației Americane de Diabet⁶² au concluzionat că, la pacienții asimptomatici, screening-ul de rutină pentru CAD nu este recomandat, chiar înainte de inițierea unui antrenament fizic.

programului, deoarece nu îmbunătățește rezultatele atâta timp cât sunt tratați factorii de risc pentru BCV. Cu toate acestea, testarea cardiacă ar trebui efectuată pentru evaluarea

ulterioară a celor cu (1) simptome cardiace tipice sau atipice și/sau (2) constatări anormale la un ECG de repaus. Aceste recomandări au apărut din observația că terapia medicală intensivă, care ar fi indicată în orice caz pentru pacienții diabetici cu risc crescut de BCV, pare să ofere rezultate similare cu revascularizarea invazivă, ridicând astfel întrebarea cum ar schimba rezultatele screening-ului. Această poziție este susținută de datele din studiul DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics), care a evaluat 1123 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și fără simptome de CAD. Aceștia au fost desemnați aleatoriu pentru a fi examinați cu imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi de stres adenosin (MPI) sau pentru a nu fi testați (vezi capitolul 16). Ratele de deces cardiac și infarct miocardic non-fatal au fost scăzute în ambele grupuri (2,7% față de 3%) pe o perioadă de 4,8 ani și nu au fost reduse semnificativ de screening-ul MPI pentru ischemia miocardică. Este important de menționat că pe parcursul acestui studiu a existat o creștere semnificativă și similară a prevenției medicale primare în ambele grupuri.⁶³

CONFIRMARE

Autorii doresc să recunoască contribuțiile anterioare ale Dr. Bernard R. Chaitman, care au pus bazele acestui capitol.

Lista clasică de lectură

Clausen J: Ajustări circulatorii la exercițiul dinamic și efectul antrenamentului fizic la subiecții normali și la pacienții cu boală coronariană. *Prog Cardiovasc Dis* 18:459, 1976.

Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO: Moarte subită cardiacă fără avertisment. Posibile mecanisme și implicații pentru screeningul populațiilor asimptomatice. *N Engl J Med* 321:320, 1989.

Mark DB, Shaw L, Harrell FE, Jr, et al: Valoarea prognostică a unui scor de exercițiu pe banda de alergare la pacienții ambulatori cu suspiciune de boală coronariană. *N Engl J Med* 325:849, 1991.

Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic acut. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru managementul infarctului miocardic acut). *J Am Coll Cardiol* 28:1328, 1996.

Standarde pentru laboratoarele de teste de efort pentru adulți. Subcomitetul pentru reabilitare al Asociației Americane a Inimii, Grupul de activități țintă. *Circulation* 59:421A, 1979.

Referințe

Fiziologia și aspectele tehnice ale testării la efort

Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al: Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 128:873, 2013.

Ghidurile Colegiului American de Medicină Sportivă pentru teste de efort și prescripție. a 9-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2013.

Myers J, Arena R, Franklin B și colab: Recomandări pentru laboratoarele de exerciții clinice: O declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 119:3144, 2009.

Bader DS, Maguire TE, Balady GJ: Comparația protocoalelor de rampă versus pas pentru testarea la efort la pacienții cu vârsta > sau = 60 de ani. *Am J Cardiol* 83:11, 1999.

Bader DS, McInnis KJ, Maguire TE, et al: Accuracy of a pretest questionnaire in exercise test protocol selection. *Am J Cardiol* 85:767, 2000.

Balady GJ, Arena R, Sietsema K și colab.: Ghidul clinicianului pentru testarea efortului cardiopulmonar la adulți: o declarație științifică de la American Heart Association. *Tiraj* 122:191, 2010.

Williams M: Asociația Americană pentru Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Ghid pentru programele de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară. a 5-a ed. Champaign, Ill, Human Kinetics Publishers, 2013.

Rodgers GP, Ayanian JZ, Balady G, et al: Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii declarație de competență clinică privind testarea la stres. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association/American College of Physicians/American College of Sports Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation* 102:1726, 2000.

Keteyian SJ, Isaac D, Thadani U, et al: Siguranța testării de efort cardiopulmonar limitate de simptome la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică din cauza disfuncției sistolice ventriculare stângi severe. *Am Heart J* 158(Suppl):S72, 2009.

Skalski J, Allison TG, Miller TD: Siguranța testării de efort cardiopulmonar într-o populație cu boli cardiovasculare cu risc ridicat. *Circulație* 126:2465, 2012.

Testarea la efort în boala coronariană

Peterson PN, Magid DJ, Ross C și colab.: Asocierea capacității de exercițiu pe banda de alergare cu evenimentele cardiace viitoare la pacienții trimiși pentru testarea efortului. *Arch Intern Med* 168:174, 2008.

Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al: Capacitatea aerobă de vârf prezice prognosticul la pacienții cu boală coronariană. *Am Heart J* 156:292, 2008.

Kim ES, Ishwaran H, Blackstone E, Lauer MS: validări externe de prognostic și comparații ale predicțiilor privind capacitatea de exercițiu ajustată în funcție de vârstă și sex. *J Am Coll Cardiol* 50:1867, 2007.

Brubaker PH, Kitzman DW: Incompetența cronotropă: cauze, consecințe și management. *Tiraj* 123:1010, 2011.

14a. Dobre D, Zannad F, Keteyian SJ și colab.: Asociere între frecvența cardiacă în repaus, indicele cronotrop și rezultatele pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă care primesc terapie cu beta-blocante: date din studiul HF-ACTION. *Eur Heart J* 34:2271, 2013.

Maddox TM, Ross C, Ho PM și colab.: Importanța prognostică a recuperării anormale a frecvenței cardiace și a răspunsului cronotrop în rândul pacienților cu testul pe bandă de alergare. *Am Heart J* 156:736, 2008.

Khan MN, Pothier CE, Lauer MS: Incompetența cronotropă ca predictor al decesului în rândul pacienților cu electrograme normale care iau beta-blocante (metoprolol sau atenolol). *Am J Cardiol* 96:1328, 2005.

Președintele BR: Ar trebui să fie utilizată accelerarea precoce a ritmului cardiac în timpul exercițiului pentru a stratifica riscul pacienților cu boală coronariană suspectată sau stabilită? *Circulație* 115:430, 2007.

Johnson NP, Goldberger JJ: Valoarea prognostică a recuperării tardive a ritmului cardiac după exercițiul pe banda de alergare. *Am J Cardiol* 110:45, 2012.

Le VV, Mitiku T, Sungar G și colab: Răspunsul tensiunii arteriale la testarea dinamică a efortului: o revizuire sistematică. *Prog Cardiovasc Dis* 51:135, 2008.

Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR și colab: Exercițiul tensiunii arteriale și moartea cardiovasculară viitoare la indivizi asimptomatici. *Circulație* 121:2109, 2010.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea la efort: articol rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor de testare a efortului din 1997). *Circulation* 106:1883, 2002.

Vorobiof G, Ellestad MH: Lead aVR: Mort sau pur și simplu uitat? *JACC Cardiovasc Imaging* 4:187, 2011.

Polizos G, Ellestad MH: Semnificația puterii plumbului în timpul testelor de efort. *Ann Electrocardiol noninvaziv* 12:59, 2007.

Ellestad MH: Semne electrocardiografice neconvenționale de ischemie în timpul testelor de efort. *Am J Cardiol* 102:949, 2008.

Froelicher V, Myers J (eds): Exercițiul și inima. a 5-a ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, pp. 206-207.

Stein R, Nguyen P, Abella J și colab: Prevalența și semnificația prognostică a blocului de ramură drept indus de efort. *Am J Cardiol* 105:677, 2010.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 ghiduri pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force și al Societății

Europene de Cardiologie Comitetului pentru Ghid de practică (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace): elaborat în colaborare cu Asociația Europeană de Ritm Inimă și Societatea de Ritm Inimă. Tiraj 114:e385, 2006.

Morise AP: Teste de efort în bolile cardiace nonaterosclerotice: cardiomiopatie hipertrofică, boli valvulare ale inimii și aritmii. *Circulație* 123:216, 2011.

Eckart RE, Field ME, Hruczkowski TW, et al: Asocierea morfologiei electrocardiografice a aritmiei ventriculare induse de efort cu mortalitatea. *Ann Intern Med* 149:451, 2008.

Henzlova MJ, Cerqueira MD, Mahmarian JJ, Yao SS: Protocoale și trasori de stres. *J Nucl Cardiol* 13:e80, 2006.

Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L: Analiza caracteristică de funcționare a receptorului pentru evaluarea testelor de diagnostic și a modelelor predictive. *Circulație* 115:654, 2007.

Morise AP, Jalisi F: Evaluarea scorurilor pretestului și testelor de efort pentru a evalua mortalitatea de toate cauzele la pacienții neselectați care se prezintă la testare la efort cu simptome de boală coronariană suspectată. *J Am Coll Cardiol* 42:842, 2003.

Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ și colab.: Un model validat extern pentru prezicerea supraviețuirii pe termen lung după testarea pe bandă de alergare la efort la pacienții cu suspiciune de boală coronariană și o electrocardiogramă normală. *Ann Intern Med* 147:821, 2007.

Kligfield P, Lauer MS: Testarea electrocardiogramei de efort: Dincolo de segmentul ST. Tiraj 114:2070, 2006.

Kohli P, Gulati M: Testarea de stres la efort la femei: revenirea la elemente de bază. Tiraj 122:2570, 2010.

Mieres JH, Shaw LJ, Arai A și colab.: Rolul testării neinvazive în evaluarea clinică a femeilor cu suspiciune de boală coronariană. Declarație de consens din partea Comitetului pentru imagistică cardiacă, Consiliul pentru cardiologie clinică și Comitetul pentru imagistică și intervenție cardiovasculară, Consiliul pentru radiologie și intervenție cardiovasculară, Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 111:682, 2005.

Sadrzadeh Rafie AH, Dewey FE, Sungar GW, și colab.: Vârsta și produsul dublu (tensiunea arterială sistolică (frecvența cardiacă) modificarea rezervei ajustate a nomogramei Duke Treadmill Score la bărbați. *Am J Cardiol* 102:1407, 2008.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA actualizare concentrată a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST (actualizarea ghidului din 2007 și înlocuirea actualizării focalizate din 2011). Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* 126:875, 2012.

Testarea la efort în bolile cardiace nonaterosclerotice

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: 2009 ACCF/AHA axat actualizarea asupra beta-blocadei perioperatorii încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiacă. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Tiraj* 120:e169, 2009.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63:e57, 2014.

Picano E, Pibarot P, Lancellotti P și colab: Rolul emergent al testării efortului și ecocardiografiei de stres în boala valvulară cardiacă. *J Am Coll Cardiol* 54:2251, 2009.

Bonow RO, Cheitlin MD, Crawford MH, Douglas PS: Grupul de lucru 3: Boala cardiacă valvulară. *J Am Coll Cardiol* 45:1334, 2005.

Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M și colab: Istoria naturală a stenozei aortice foarte severe. *Tiraj* 121:151, 2010.

Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al: 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnostic and treatment of hypertrophic cardiomiopatie: Executive summary. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* 124:2761, 2011.

Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al: ACC/AHA 2008 ghiduri pentru managementul adulților cu boli cardiace congenitale. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare privind managementul adulților cu boli cardiace congenitale). *Tiraj* 118:e714, 2008.

Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ: Conferința Bethesda #36 și recomandările consensuale ale Societății Europene de Cardiologie revizuite: O comparație a criteriilor americane și europene pentru eligibilitatea și descalificarea sportivilor de competiție cu anomalii cardiovasculare. *J Am Coll Cardiol* 52:1990, 2008.

Graham TP, Jr, Driscoll DJ, Gersony WM și colab.: Grupul operativ 2: Boală cardiacă congenitală. *J Am Coll Cardiol* 45:1326, 2005.

Zipes DP, Ackerman MJ, Estes NA, III, et al: Task Force 7: Aritmii. J Am Coll Cardiol 45:1354, 2005.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS și colab: 2011 actualizări concentrate ACCF/AHA/HRS încorporate în ghidurile ACC/AHA/ESC 2006 pentru gestionarea pacienților cu fibrilație atrială. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 123:e269, 2011.

Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular rhythmias: Executive summary. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines și al Societății Europene de Cardiologie Committee for Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta ghiduri pentru managementul pacienților cu aritmii supraventriculare) dezvoltat în colaborare cu NASPE-Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 42:1493, 2003.

Spar DS, Silver ES, Hordof AJ, Liberman L: Relația dintre utilitatea testării de efort pentru evaluarea riscului la pacienții pediatrici cu preexcitație ventriculară cu localizarea căii. Am J Cardiol 109:1011, 2012.

Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H și colab.: Suprafața crescută a segmentului ST în timpul recuperării după efort prezice evenimente cardiace la pacienții cu sindrom Brugada. J Am Coll Cardiol 56:1576, 2010.

Tracy CM, Epstein AE, Darbar D și colab.: 2012 ACCF/AHA/HRS actualizare concentrată a ghidurilor din 2008 pentru terapia bazată pe dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Circulație 126:1784, 2012.

Utilizări suplimentare ale testării de efort

Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA și colab: Testarea pacienților cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgență cu dureri în piept. O declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 122:1756, 2010.

Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al: 2011 compendiu de activități fizice: O a doua actualizare a codurilor și a valorilor MET. Med Sci Sports Exerc 43:1575, 2011.

Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP și colab.: Efectul cardiovascular superior al antrenamentului pe intervale aerobice versus antrenament continuu moderat la pacienții cu insuficiență cardiacă: un studiu randomizat. Circulație 115:3086, 2007.

Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, et al: Antrenamentul pe intervale aerobice versus exercițiu moderat moderat după operația de bypass coronarian: Un studiu randomizat al efectelor cardiovasculare și al calității vieții. Am Heart J 158:1031, 2009.

Institutul de Medicină al Academiei Naționale: Disabilitate Cardiovasculară. Actualizarea listelor de asigurări sociale. Washington, DC, National Academies Press, 2010.

Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al: Măsurarea și interpretarea indexului glezne-brahial. O declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 126:2890, 2012.

Patel NB, Balady GJ: Testare de diagnostic și prognostic pentru a evalua boala coronariană la pacienții cu diabet zaharat. *Rev Endocr Metab Disord* 11:11, 2010.

Standarde de îngrijire medicală în diabet zaharat—2012. *Diabetes Care* 35(Suppl 1):S11, 2012.

Young LH, Wackers FJ, Chyun DA și colab.: Rezultate cardiace după screening-ul pentru boala coronariană asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: Studiul DIAD: Un studiu controlat randomizat. *JAMA* 301:1547, 2009.

@ GHIDURI

Testare electrocardiografică de efort

Gary J. Balady și Anthony P. Morise

De aproape 30 de ani, ghidurile pentru testele electrocardiografice de efort clinic au fost publicate și actualizate continuu de Asociația Americană a Inimii (AHA), împreună cu ghidurile de practică clinică ale AHA și Colegiul American de Cardiologie (ACC) și de către Colegiul American de Medicină Sportivă (ACSM). Cele mai recente revizuii ale standardelor de efort pentru testare și antrenament ale AHA¹ și ghidurile ACSM pentru testarea la efort² oferă cele mai actuale informații cuprinzătoare și detaliate cu privire la aspectele tehnice ale testării electrocardiografice de efort, standardele pentru performanța și interpretarea electrocardiogramelor (ECG) și îndrumări privind utilitatea diagnostică și prognostică a acestor teste. Cu toate acestea, ghidurile de practică clinică ACC/AHA privind testarea la efort³, care oferă clase specifice de recomandări și niveluri de dovezi științifice pentru a susține aceste recomandări (vezi mai târziu), au fost revizuite ultima dată în 2002, fără alte planuri de actualizare, deoarece recomandările specifice privind testarea electrocardiografică de efort sunt acum încorporate în revizuirile recente ale tuturor ghidurilor de practică clinică ACC/AHA relevante bazate pe boli.

Secțiunea care urmează prezintă recomandări adunate sub formă de tabel din cele mai recente actualizări ale ghidurilor de practică clinică ACC/AHA bazate pe boală, în care se abordează în mod specific testarea electrocardiografică la efort (adică, boala coronariană [CAD], boala arterială periferică [PAD], boala valvulară cardiacă, insuficiența cardiacă și transplantul, cardiomiopatia hipertrofică și cardiopatia cardiacă hipertrofică, cardiomiopatie și boli cardiace congenitale la adulți). Recomandările pentru utilizarea testelor imagistice de stres sunt prezentate în altă parte în acest manual.

GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ

Ghidurile de practică clinică ACC/AHA sunt declarații dezvoltate sistematic menite să ajute medicului și pacientului în luarea deciziilor cu privire la îngrijirea medicală adecvată pentru circumstanțe clinice specifice.⁴ Ele au fost derivate din studiile controlate randomizate și alte studii clinice, meta-analize și date din registru pentru a oferi standarde de îngrijire bazate pe dovezi. Recomandările sunt prezentate pe patru niveluri care reflectă beneficiul procedurii în raport cu riscul sau randamentul informațional. Într-o recomandare de clasa I, beneficiul depășește cu mult riscul și astfel procedura este recomandată; în timp ce, într-o recomandare de clasa a III-a, procedura nu are niciun beneficiu și poate provoca, de fapt, prejudicii și, prin urmare, procedura nu este recomandată. Pentru recomandările de clasa II, beneficiul pare a fi mai mare decât riscul, iar procedura este considerată rezonabil de efectuat (IIa) sau poate fi luată în considerare (IIb). Cele trei niveluri de dovezi științifice care susțin recomandările sunt clasificate de la A la C. Dovezile de nivel A includ mai multe straturi de risc populațional evaluate cu o consistență generală a direcției și amplitudinii efectului și se bazează pe mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize, în timp ce dovezile de nivel C conțin straturi de risc populaționale foarte limitate evaluate și se bazează în mare parte pe opinia consensuală a experților. Nivelul B conține dovezi de la populații limitate și se bazează pe date derivate dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate.

ACC, împreună cu AHA și mai multe societăți de specialitate și subspecialitate, a început să dezvolte și să publice „criterii de utilizare adecvate” (AUC) pentru testele și procedurile de diagnosticare care sunt utilizate în îngrijirea pacienților cu boli cardiovasculare cunoscute sau suspectate. Aceste documente reflectă un efort continuu al ACC de a crea, revizui și clasifica în mod critic și sistematic situațiile clinice în care astfel de proceduri pot fi utilizate. Se anticipează că AUC va avea un impact asupra luării deciziilor medicului, a performanței testelor și a politicii de rambursare, precum și asupra îndrumărilor pentru cercetările viitoare. În acest moment nu există ASC specifică pentru testarea electrocardiografică de efort.

INDICAȚII CLINICE PENTRU

PROBA DE EXERCITII

Boala coronariană

Ghidurile ACC/AHA abordează utilizarea ECG de efort în evaluarea diagnostică a persoanelor asimptomatice sau a pacienților cu dureri toracice despre care se consideră că au o probabilitate intermediară de CAD obstructivă (vezi Tabelul 13-11) și în managementul pacienților cu CAD stabilă. Aceste indicații sunt abordate în Tabelul 13G-1.

Testarea electrocardiografică de efort poate fi, de asemenea, utilă în evaluarea anumitor pacienți după infarct miocardic (Tabelul 13G-2) și are o utilitate limitată la pacienții după intervenție coronariană percutanată (Tabelul 13G-3).

Boala arterială periferică

Testarea electrocardiografică de efort este utilă în evaluarea diagnostică a pacienților cu suspiciune de PAD și în evaluarea funcțională a pacienților cu PAD cunoscută. De asemenea, este util pentru pacienții cu PAD care urmează un program de antrenament și în

TABELUL 13G-1 Testarea electrocardiografică de efort în diagnosticul și managementul persoanelor asimptomatice, al pacienților cu durere toracică și al pacienților cu boală coronariană stabilă

Clasa I

Testarea electrocardiografică de efort standard este recomandată pentru a ajuta la diagnosticarea CAD la pacienții cu o probabilitate intermediară pretest de boală cardiacă ischemică, care au un ECG interpretabil și funcționare fizică cel puțin moderată sau fără comorbiditate invalidantă. (Nivelul dovezilor: A.)

Testarea electrocardiografică de efort standard este recomandată pentru evaluarea riscului la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă, care sunt capabili să facă efort la un volum de muncă adecvat și au un ECG interpretabil. (Nivel de evidență: B.)

Testarea electrocardiografică de efort standard este recomandată la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă cunoscută, care prezintă simptome noi sau care se agravează, care nu sunt în concordanță cu angina instabilă și care au (1) funcționare fizică cel puțin moderată și fără comorbiditate invalidantă și (2) un ECG interpretabil. (Nivel de evidență: B.)

Clasa IIa

Pentru pacienții cu o probabilitate scăzută înainte de testare de cardiopatie ischemică obstructivă care necesită testare, testarea electrocardiografică standard de efort poate fi utilă, cu condiția ca pacientul să aibă un ECG interpretabil și o funcționare fizică cel puțin moderată sau să nu aibă comorbiditate invalidantă. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIb

Un test electrocardiografic de efort poate fi luat în considerare pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc intermediar (inclusiv adulții sedentari care iau în considerare începerea unui program de exerciții viguroși), în special atunci când se acordă atenție markerilor neelectrocardiografici, cum ar fi capacitatea de efort. (Nivel de evidență: B.)

Testarea electrocardiografică de efort standard efectuată la intervale de 1 an sau mai mult ar putea fi luată în considerare pentru evaluarea ulterioară la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă care au avut anterior dovezi de ischemie silențioasă sau care prezintă un risc crescut de apariție a unui eveniment cardiac recurent și sunt capabili să facă efort la o sarcină de lucru adecvată și să aibă un ECG interpretabil. (Nivel de evidență: C.)

La pacienții care nu prezintă simptome noi sau care se agravează sau nu au nicio dovadă anterioară de ischemie silențioasă și nu prezintă un risc ridicat pentru un eveniment cardiac recurent, utilitatea testării electrocardiografice de efort de supraveghere anuală nu este bine stabilită. (Nivel de evidență: C.)

Clasa III

Testarea electrocardiografică de efort standard nu este recomandată pentru evaluarea CAD la pacienții care au un ECG neinterpretabil sau sunt incapabili de funcționare fizică cel puțin moderată sau au comorbiditate invalidantă. (Nivel de evidență: C.)

Testarea electrocardiografică de efort standard nu trebuie efectuată la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă cunoscută, care prezintă simptome noi sau care se agravează, care nu sunt în concordanță cu angina pectorală instabilă și care (1) sunt incapabili de funcționare fizică cel puțin moderată sau au comorbiditate invalidantă sau (2) au un ECG neinterpretabil. (Nivel de evidență: C.)

De la Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American al Medicilor, al Asociației Americane pentru Chirurgie Toracică, al Asociației Asistentelor Preventive Cardiovasculare, al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și al Societății Chirurgilor Toracici. Tiraj 126:e354, 2012; și Greenland P, Alpert JS, Beller GA, și colab: 2010 ACCF/AHA ghid pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 112:e584, 2010.

TABELUL 13G-2 Testarea electrocardiografică de efort la pacienții cu sindroame coronariene acute, inclusiv cu supradenivelare ST (STEMI) și infarct miocardic fără supradenivelare (NSTEMI)

Clasa I

Testarea neinvazivă pentru ischemie trebuie efectuată înainte de externare pentru a evalua prezența și amploarea ischemiei inductibile la pacienții cu STEMI care nu au suferit angiografie coronariană și nu au caracteristici clinice cu risc ridicat pentru care ar fi justificată angiografia coronariană. (Nivel de evidență: B.)

Pentru pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI la care este selectată o strategie conservatoare inițială și nu apar caracteristici ulterioare care să necesite angiografia diagnostică (simptome recurente/ischemie, insuficiență cardiacă sau aritmii grave), trebuie efectuat un test de stres. (Nivel de evidență: B.)

Testarea neinvazivă de stres este recomandată înainte de externare la pacienții cu risc scăzut, care nu au avut ischemie în repaus sau care au un nivel scăzut de activitate și nu au suferit insuficiență cardiacă timp de cel puțin 12 până la 24 de ore. (Nivel de evidență: C.)

Testarea de stres non-invazivă este recomandată la pacienții cu risc intermediar* care nu au suferit de ischemie în repaus sau au un nivel scăzut de activitate și nu au fost fără insuficiență cardiacă timp de cel puțin 12 până la 24 de ore. (Nivel de evidență: C.)

Alegerea testului de stres se bazează pe ECG de repaus, capacitatea de a efectua exerciții, expertiza locală și tehnologiile disponibile. Exercițiul pe banda de alergare este util la pacienții care pot face exerciții fizice la care ECG nu prezintă anomalii de bază ale segmentului ST, bloc de ramură, hipertrofie ventriculară stângă, defect de conducere intraventriculară, ritm stimulat, preexcitare și efect digoxină. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIb

Testarea neinvazivă (testare electrocardiografică de efort) pentru ischemie ar putea fi luată în considerare înainte de externare pentru a ghida prescripția de efort post externare. (Nivel de evidență: C.)

evaluarea celor cu PAD în urma procedurilor de revascularizare chirurgicală sau endovasculară (Tabelul 13G-4).

Boala cardiacă valvulară

Testarea la efort este utilă pentru evaluarea capacității funcționale la pacienții cu boală valvulară, în special la cei cu leziuni regurgitante. Chiar dacă testarea la efort nu trebuie efectuată la pacienții cu stenoză aortică simptomatică severă, poate fi utilă la cei cu stenoză aortică atunci când simptomele sunt echivoce sau incerte (Tabelul 13G-5). Testarea ecocardiografică de stres are o utilitate din ce în ce mai mare în evaluarea pacienților cu boală valvulară și este discutată în altă parte în acest manual (vezi capitolele 14 și 63).

Insuficiență cardiacă și transplant

Orientările ACC/AHA pentru insuficiență cardiacă susțin utilizarea testării electrocardiografice la efort și a testelor de efort cardiopulmonar folosind analiza schimbului de gaze pentru evaluarea pacienților pentru transplant cardiac sau a celor care au boală pulmonară concomitentă la care cauza dispneei este neclară. Testarea de efort este, de asemenea, utilă în elaborarea unei prescripții de exerciții pentru pacienții cu insuficiență cardiacă sau care urmează transplantului cardiac (Tabelul 13G-6).

Cardiomiopatie hipertrofică

Testarea la efort este utilă pentru stratificarea riscului și evaluarea funcțională a pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică (Tabelul 13G-7). Ecocardiografia de efort poate oferi informații suplimentare cu privire la dezvoltarea sau agravarea gradientilor dinamici ai tractului de ieșire a ventriculului stâng și este discutată în altă parte în acest manual (vezi capitolul 66).

TABELUL 13G-3 Testarea electrocardiografică de efort în urma intervenției coronariene percutanate

Clasa IIa

La pacienții care intră într-un program formal de reabilitare cardiacă după intervenție coronariană percutanată, testarea efortului pe banda de alergare este rezonabilă. (Nivel de evidență: C.)

Clasa III

Testele de stres periodice de rutină ale pacienților asimptomatici după intervenția coronariană percutanată nu trebuie efectuate fără indicații clinice specifice. (Nivel de evidență: C.)

De la Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare. Tiraj 124:e574, 2011.

Tulburări ale ritmului cardiac

Testarea electrocardiografică de efort este utilă în evaluarea pacienților cu tulburări de ritm cardiac atunci când testul are scopul de a diagnostica aritmiile induse de efort sau de a evalua terapia medicală sau ablativă. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu aritmii instabile sau bloc atrioventricular de grad înalt sau pentru evaluarea de rutină a pacienților tineri cu bătăi ectopice izolate (Tabelul 13G-8).

Boală cardiacă congenitală la adulți

Testarea la efort poate fi utilă la pacienții selectați cu un defect septal atrial, stenoză congenitală valvulară și subvalvulară aortică, coarctare a aortei, transpoziție corectată congenitală a arterelor mari, anomalie Ebstein și canal arterial permeabil. Testarea sub-maximală de efort (de exemplu, testul de mers pe 6 minute) poate fi utilă în

TABELUL 13G-4 Testarea la efort la pacienții cu boală arterială periferică

Clasa I

Testele de efort pe banda de alergare sunt recomandate pentru a oferi cele mai obiective dovezi ale amplitudinii limitării funcționale a claudicației și pentru a măsura răspunsul la terapie. (Nivel de evidență: B.)

Un protocol de exerciții standardizat (fie fix sau gradat) cu o bandă de alergare motorizată trebuie utilizat pentru a asigura reproductibilitatea măsurărilor distanței de mers fără durere și distanței maxime de mers pe jos. (Nivel de evidență: B.)

Testele pe bandă de alergare de efort cu măsurarea valorilor indicelui glezne-brahial (ABI) pre-exercițiu și post-exercițiu sunt recomandate pentru a oferi date de diagnostic utile în diferențierea claudicației arteriale de claudicația non-arterială („pseudoclaudicia”). (Nivel de evidență: B.)

Testele de exercițiu pe banda de alergare ar trebui efectuate la persoanele cu claudicație care urmează să se supună antrenamentului (reabilitare PAD a extremităților inferioare) pentru a determina capacitatea funcțională, a evalua limitările exercițiilor nevasculare și pentru a demonstra siguranța exercițiului. (Nivel de evidență: B.)

Clasa IIa

O măsurare a ABI la efort poate fi utilă pentru a diagnostica PAD la nivelul extremităților inferioare la persoanele care prezintă risc pentru PAD la nivelul extremităților inferioare și au un ABI normal (0,91 până la 1,30), nu prezintă simptomele clasice de claudicație și nu au alte dovezi clinice de ateroscleroză. (Nivel de evidență: C.)

Permeabilitatea pe termen lung a grefelor de bypass infrainguinal poate fi luată în considerare pentru evaluare într-un program de supraveghere, care poate include

efectuarea de ABI de efort și alte studii imagistice arteriale la intervale regulate. (Nivel de evidență: B.)

Permeabilitatea pe termen lung a locurilor endovasculare poate fi evaluată într-un program de supraveghere, care poate include efectuarea de ABI de efort și alte studii imagistice arteriale la intervale regulate (Nivel de evidență: B.)

Clasa IIb

Un test de mers de 6 minute poate fi rezonabil pentru a oferi o evaluare obiectivă a limitării funcționale a claudicației și a răspunsului la terapie la persoanele în vârstă sau la alții care nu sunt supuși testării pe banda de alergare. (Nivel de evidență: B.)

TABELUL 13G-5 Testarea electrocardiografică de efort la pacienții cu boală cardiacă valvulară

Clasa I

Testarea de efort cu Doppler sau evaluarea hemodinamică invazivă este recomandată pentru a evalua răspunsul gradientului mitral mediu și al presiunii arterei pulmonare la pacienții cu stenoză mitrală atunci când există o discrepanță între constatările ecocardiografice Doppler în repaus și simptomele sau semnele clinice. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

Testarea la efort este rezonabilă la pacienții selectați cu boală valvulară severă asimptomatică pentru (1) a confirma absența simptomelor, (2) a evalua răspunsul hemodinamic la efort sau (3) a determina prognosticul. (Nivel de dovezi: B)

Testarea la efort este rezonabilă pentru a evalua modificările fiziologice la efort și pentru a confirma absența simptomelor la pacienții asimptomatici cu o valvă aortică calcifiată și o viteză aortică de 4,0 metri pe secundă sau mai mare sau un gradient mediu de presiune de 40 mm Hg sau mai mare. (Nivel de dovezi: B)

Testele de efort nu trebuie efectuate la pacienții simptomatici cu SA când viteza aortică este de 4,0 metri pe secundă sau mai mare sau gradientul mediu de presiune este de 40 mm Hg sau mai mare. (Nivel de dovezi: B)

Hemodinamica efortului, fie cu ecocardiografie Doppler, fie cu cateterism cardiac, este rezonabilă la pacienții simptomatici cu insuficiență mitrală (MR) cronică primară, unde există o discrepanță între simptome și severitatea RM în repaus. (Nivel de dovezi: B)

Testarea pe bandă de alergare poate fi utilă la pacienții cu RM primară cronică pentru a stabili starea simptomelor și toleranța la efort. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIb

Testarea de efort poate fi luată în considerare pentru evaluarea capacității de efort la pacienții cu insuficiență tricuspidiană severă, fără simptome sau cu simptome minime. (Nivel de dovezi: C)

Clasa III

Testarea de efort nu trebuie efectuată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică când viteza aortică este de 4,0 metri pe secundă sau mai mare sau gradientul mediu de presiune este de 40 mm Hg sau mai mare. (Nivel de dovezi: B)

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63:e57, 2014.

TABELUL 13G-6 Testarea electrocardiografică de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă

Clasa IIa

Testarea maximă de efort cu sau fără măsurarea schimbului de gaze respiratorii și/sau a saturației de oxigen din sânge este rezonabilă la pacienții cu insuficiență cardiacă pentru a ajuta la determinarea dacă insuficiența cardiacă este cauza limitării efortului atunci când contribuția sa este incertă. (Nivel de dovezi: C)

Testarea de efort maximă cu măsurarea schimbului de gaz respirator este rezonabilă pentru a identifica pacienții cu risc ridicat cu insuficiență cardiacă care sunt candidați pentru transplant cardiac sau alt tratament avansat. (Nivel de dovezi: B)

Testarea maximă de efort cu sau fără măsurarea schimbului de gaz respirator este rezonabilă pentru a facilita prescrierea unui program de exerciții adecvat pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. (Nivel de dovezi: C)

TABELUL 13G-7 Testarea electrocardiografică de efort la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

Clasa IIa

Testarea de efort pe banda de alergare este rezonabilă pentru a determina capacitatea funcțională și răspunsul la terapie la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. (Nivel de dovezi: C)

Testarea pe banda de alergare cu monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale este rezonabilă pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. (Nivel de dovezi: B)

De la Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al: 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnostic and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 124:e783, 2011.

TABELUL 13G-8 Testarea electrocardiografică de efort la pacienții cu tulburări de ritm cardiac

Clasa I

La pacienții care prezintă simptome legate de fibrilația atrială în timpul activității, adecvarea controlului frecvenței cardiace trebuie evaluată în timpul efortului, cu ajustarea tratamentului farmacologic după cum este necesar pentru a menține frecvența în intervalul fiziologic. (Nivel de dovezi: C)

Următoarele sunt incluse ca indicații pentru testarea la efort la pacienții cu fibrilație atrială, dar nu li se oferă o clasă de recomandare sau un nivel de dovezi:

Pentru a reproduce fibrilația atrială indusă de efort

Pentru a exclude ischemia înainte de tratamentul pacienților selectați cu un medicament antiaritmie de tip IC

Testarea de efort este recomandată la pacienții adulți cu aritmii ventriculare care au o probabilitate intermediară sau mai mare de a avea boală coronariană în funcție de vârstă, sex și simptome pentru a provoca modificări ischemice sau aritmii ventriculare. (Nivel de dovezi: B)

Testarea la efort, indiferent de vârstă, este utilă pentru pacienții cu aritmii ventriculare induse de efort cunoscute sau suspectate, inclusiv tahicardie ventriculară catecolaminergică, pentru a provoca aritmia, pentru a realiza un diagnostic și pentru a determina răspunsul pacientului la tahicardie (Nivel de evidență: B)

Clasa IIa

Testarea la efort poate fi utilă pentru evaluarea răspunsului la terapia medicală sau de ablație la pacienții cu aritmii ventriculare induse de efort cunoscute. (Nivel de dovezi: B)

Clasa IIb

Testele de efort pot fi utile la pacienții cu aritmii ventriculare și o probabilitate scăzută de boală coronariană în funcție de vârstă, sex și simptome. (Nivel de dovezi: C)

Testele de efort pot fi utile în investigarea complexelor ventriculare premature izolate la pacienții de vârstă mijlocie sau mai în vârstă, fără alte dovezi de boală coronariană. (Nivel de dovezi: C)

Clasa III

Investigarea de rutină a bătailor ectopice izolate la pacienții tineri

Aritmii cardiace necontrolate care provoacă simptome sau compromis hemodinamic

Bloc atrioventricular de grad înalt

De la Fuster V, Ryden LE, Cannom DS și colab.: 2011 ACCF/AHA/HRS actualizări concentrate încorporate în ghidurile ACC/AHA/ESC 2006 pentru gestionarea pacienților cu fibrilație atrială. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 123:e269, 2011; Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 ghiduri pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii și al Comitetului Societății Europene de Cardiologie pentru ghiduri de practică (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directe pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace). Dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Ritmul Inimii și Societatea pentru Ritmul Inimii. Circulație 114:e385, 2006; și Antman EM, Peterson ED: Instrumente pentru ghidarea practicii clinice de la Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie: Ce sunt acestea și cum ar trebui să le folosească clinicienii? Circulație 119:1180, 2009.

Evaluarea Pacientului

De la Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al: ACC/AHA 2008 ghiduri pentru managementul adulților cu boli cardiace congenitale. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directe privind managementul adulților cu boli cardiace congenitale). Tiraj 118:e714, 2008.

evaluarea funcțională a pacienților cu boală cardiacă congenitală asociată cu hipertensiune pulmonară (Tabelul 13G-9).

Referințe

Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al: Standarde de exerciții pentru testare și antrenament. O declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 128:873, 2013.

Ghidurile Colegiului American de Medicină Sportivă pentru teste de efort și prescripție. a 9-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2013.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea la efort: articol rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor de testare a efortului din 1997). Circulation 106:1883, 2002.

Antman EM, Peterson ED: Instrumente pentru ghidarea practicii clinice de la Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie: Ce sunt acestea și cum ar trebui să le folosească clinicienii? *Circulație* 119:1180, 2009.

Ecocardiografie

Scott D. Solomon, Justina Wu și Linda Gillam

Ilustrat de Bernard Bulwer

PRINCIPII DE ECOGRAFIE ȘI INSTRUMENTAȚIE, 179

Principiile generării imaginilor, 179

Principiile fizice ale ultrasunetelor, 181

PRINCIPIILE IMAGINII DOPPLER, 181

Undă pulsată și unde continuă

Doppler, 181

Color Flow Doppler, 182

Profiluri de flux sanguin și semnale Doppler, 182

Ecocardiografia Doppler în practică, 183

Evaluarea fluxului și continuității

Ecuția, 184

EXAMENUL ECOCARDIOGRAFIC TRANSTORACIC STANDARD ADULTI, 184

Ecocardiografie în mod M, 184

Artefacte imagistice, 184

Evaluarea structurii cardiace

și Funcție, 184

ECOCARDIOGRAFIE TRANSESOFAGIANĂ, 196

TRIDIMENSIONAL

ECOCARDIOGRAFIE, 198

ECOCARDIOGRAFIE DE CONTRAST, 198

ECOCARDIOGRAFIA ÎN CONTEXTUL IMAGINEI CARDIACĂ, 200

INFARCTUL MIOCARDICII, 201

Complicații mecanice după miocardie

Infarct, 204

Complicații tardive ale miocardului

Infarct, 206

Indicatori de prognostic ecocardiografici după

Infarctul miocardic, 206

CARDIOMIOPATII, 207

Cardiomiopatie dilatată, 207 Cardiomiopatie hipertrofică, 207

Alte cardiomiopatii cu regionale

sau Variațiile globale ale miocardiei

Compoziție, 208

Cardiomiopatii restrictive, 208 Ecocardiografia în insuficiența cardiacă, 209

ECOCARDIOGRAFIE DE STRESS, 210

BOALA VALVULARA DE INIMA, 212

Valva mitrală, 212

Valva aortică, 217

Valva tricuspidiană, 220

Valva pulmonară, 220

Valve protetice, 221

BOALA PERICARDICA, 226

Efuziune pericardică, 226

Pericardită constrictivă, 228

Implicarea malignă a

Pericard, 228

Altă patologie pericardică, 228

BOLI ALE AORTEI, 228

Patologia aortică focală, 231

Urgențe aortice, 231

EMBOLISMUL PULMONAR, 233

ENDOCARDITA INFECTIVĂ, 235

Rolul ecocardiografiei în chirurgia endocarditei, 236

BOLI SISTEMICE ȘI

ECOCARDIOGRAFIE, 236

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ, 237

MASELE CARDIACE, 238

Tumori primare comune, 238

Tumori secundare, 239

Diagnostic alternative, 239

CARDIACA CONGENITALA IN

ADULTI, 241

Defect septal atrial, 241

Defect septal ventricular, 245

Transpunerea marilor artere, 246

Tetralogia lui Fallot, 249

PROCEDURILE CARDIACE SI VIITORUL

INSTRUCȚIUNI, 249

Ecocardiografie portabilă, 250

REFERINȚE, 250

CRITERII DE UTILIZARE ADECVĂ, 252

Ecocardiografia rămâne cea mai frecvent utilizată și cuprinzătoare modalitate de imagistică cardiacă și este, în general, considerată primul test de elecție pentru evaluarea structurii și funcției cardiace în majoritatea situațiilor clinice. În comparație cu alte metode imagistice, ecocardiografia poate fi efectuată rapid, cu inconveniente sau disconfort minime pentru pacient și oferă informații imediate relevante din punct de vedere clinic la un cost relativ scăzut. Ecocardiografia oferă date detaliate despre structura cardiacă, inclusiv dimensiunea și forma camerelor cardiace, precum și morfologia și funcția valvelor cardiace. În plus, natura în timp real a ecocardiografiei o face potrivită în mod unic pentru evaluarea neinvazivă a funcției sistolice și diastolice și a hemodinamicii intracardiace. În majoritatea laboratoarelor de ecocardiografie, ecocardiografia transtoracică standard (ETT) este completată de ecocardiografia transesofagiană (TEE), care oferă o rezoluție îmbunătățită datorită apropierii mai apropiate a traductorului de structurile cardiace și de ecocardiografia de stres, care este utilizată în mod obișnuit pentru a evalua ischemia miocardică și funcția valvulară în timpul efortului. Progresele tehnice în ecocardiografie din ultimele decenii au condus la îmbunătățirea progresivă a capacităților de diagnosticare, inclusiv progrese majore în ecocardiografia tridimensională, miniaturizarea echipamentului care duce la unități de ecocardiografie portabile și ecocardiografie cu contrast pentru o mai bună vizualizare a cavității și evaluarea perfuziei miocardice.

Deoarece ecocardiografia bidimensională nu este o tehnică tomografică precum tomografia computerizată cardiacă (CT) sau rezonanța magnetică cardiacă (CMR) (vezi capitolele 17 și 18), achiziția imaginilor cu ultrasunete depinde de un operator – fie ecograf sau medic – care aplică un traductor cu ultrasunete pe pieptul unui pacient. Atât achiziționarea, cât și interpretarea ecocardiogramelor necesită pregătire și abilități substanțiale. Astfel,

ecocardiografia este cel mai bine descrisă ca o „examinare” mai degrabă decât un „test”. Deși cardiologii primesc această pregătire în mod obișnuit, un număr tot mai mare de noncardiologi, inclusiv medici de urgență, anesteziști, intensivști și alții, folosesc din ce în ce mai mult ecocardiografia în practica lor. Apariția dispozitivelor cu ultrasunete mici, portabile, care completează examenul fizic, va deschide și mai mult acest domeniu pentru o gamă largă de practicieni care nu practică în prezent ecocardiografia. Cunoașterea principiilor, utilizărilor și limitărilor sale de bază devine esențială pentru toți medicii care îngrijesc pacienții cu probleme cardiovasculare.

PRINCIPII ULTRASUNETELOR

SI INSTRUMENTATIE

Principiile generării imaginilor

Ecocardiografia se bazează pe principiile standard ale imagistică cu ultrasunete, în care unde sonore de înaltă frecvență în intervalul de la 1 la 10 MHz sunt emise de la cristale piezoelectrice găzduite într-un traductor,

179

traversează structurile interne ale corpului, interacționează cu țesuturile, se reflectă înapoi la traductor și sunt apoi procesate de microcalculatoare pentru a genera o imagine. O înțelegere a principiilor fizice care stau la baza ecocardiografiei este esențială pentru a înțelege utilitatea și limitările acesteia.¹

Aparatele cu ultrasunete calculează timpul necesar pentru ca undele sonore să se reflecte din structuri și să revină la traductor, determinând astfel adâncimea structurilor reflectorizante. Aceste informații sunt folosite pentru a genera linii de scanare care cuprind date atât despre locație (adâncimea de reflexie) cât și despre amplitudine (intensitatea reflexiei). Echipamentele cu ultrasunete timpurii au proiectat un singur „fascicul” de ultrasunete, ceea ce a rezultat într-o singură linie de scanare care putea fi „pictată” pe o hârtie sau un ecran în mișcare, adâncimea fiind reprezentată pe axa verticală și timpul pe axa orizontală. Această metodă, cunoscută sub denumirea de ecocardiografie în modul M (pentru „mișcare”) (Fig. 14-1, panoul din dreapta), a fost în mare măsură înlocuită de imagistica bidimensională (Fig. 14-1, panoul din stânga), deși este încă folosită de rutină și este considerată ideală pentru efectuarea de măsurători liniare și pentru evaluări care necesită o rezoluție temporală mare.

Imaginile bidimensionale utilizează traductoare cu matrice de fază, direcționate electronic, cu mai multe (în prezent, până la 512) elemente emițătoare și receptoare încorporate în traductor (Fig. 14-2). Aceste dispozitive emit impulsuri de ultrasunete într-o secvență ordonată și ascultă secvențial ecourile care se întorc, denumite principiul puls-ecou. Secvența are loc în mod repetat pentru a genera imagini în mișcare. Rata la care sunt emise

aceste impulsuri, numită frecvența de repetiție a impulsurilor (PRF), este limitată de viteza finită a ultrasunetelor în țesuturi (=1540 metri/sec) și de adâncimea țesuturilor care sunt interogate, deoarece este nevoie de timp pentru ca pulsul de ultrasunete să revină la traductor. Cu toate acestea, îmbunătățirile în viteza de procesare au permis ratelor „cadrelor” să atingă viteze mai mari de 100 pe secundă. Pentru majoritatea aplicațiilor de imagistică, frecvența cadrelor, un factor determinant al rezoluției temporale, poate fi crescută prin îngustarea sectorului de scanare, imagistica la adâncimi mai mici și prin reducerea densității liniei de scanare. Ecocardiografia tridimensională extinde conceptul phased-array la un traductor planar tip waffle-grid sau matrix-array și permite atât imagistica bidimensională multiplanară simultană, cât și imaginea și redarea tridimensională volumetrică adevărată (vezi secțiunea Ecocardiografie tridimensională).

PULS TRANSMISE FAZAT-ARRAY ECOURI PRIMITATE

FIGURA 14-2 Funcționarea traductorului cu matrice de fază. Traductoarele moderne de ecocardiografie scanează printr-un sector de scanare relativ larg prin direcționarea fasciculului electronic peste planul de scanare (centru). În timpul transmisiei (stânga), întârzierile electronice de timp în declanșarea elementelor piezoelectrice ale traductorului mătură linia de scanare peste planul de scanare. În timpul recepției (dreapta), semnalele de eco returnate primite de fiecare element traductor trebuie să fie decalate în timp sau fazate înainte de a fi însumate și procesate. (Modificat din Bulwer BE, Shernan SK, Thomas JD: Physics of echocardiography. În Savage RM, Aronson S, Shernan SK [eds]: Comprehensive Textbook of Perioperative Transesophageal Echocardiography. Philadelphia, Wolters Kluwer: Lippincott, Williams & Wilkins, pp. 20041.)

Principiile fizice ale ultrasunetelor Caracteristicile fizice ale ultrasunetelor sunt parte integrantă a generării de imagini. Lungimea de undă a ultrasunetelor utilizate, care este invers legată de frecvența ultrasunetelor, este principalul determinant al rezoluției imagistice axiale, care este aproximativ jumătate din lungimea de undă. Cu cât frecvența ultrasunetelor este mai mare sau cu cât lungimea de undă este mai mică, cu atât rezoluția spațială este mai mare și capacitatea de a discerne structurile este mai mare. Rezoluția imaginii depinde, de asemenea, de adâncimea structurii care este interogată. Chiar dacă frecvențele mai mari sunt capabile de o rezoluție crescută, acest lucru se întâmplă în detrimentul penetrării reduse în țesut, care scade odată cu creșterea frecvenței ultrasunetelor. Frecvențele mai mari pot fi utilizate în imagistica pediatrică sau TEE, unde penetrarea este mai puțin o problemă din cauza apropierei transductorului de structurile care sunt interogate sau atunci când interogând structurile din câmpul apropiat, cum ar fi vârful inimii din vedere apicală sau structurile ventriculare drepte (RV) din vederile parasternale.

Viteza ultrasunetelor prin țesuturile corpului, care este în medie de 1540 de metri/sec, în esență aceeași cu viteza sa prin apă, variază puțin pe măsură ce undele ultrasunete traversează diferiți constituenți ai corpului. Ușoare diferențe în viteza ultrasunetelor prin diferite țesuturi ale corpului duc la nepotriviri de impedanță la interfețele dintre țesuturi, ceea ce produce reflexii speculare care explică vizualizarea distinctă a granițelor interfeței tisulare, cum ar fi endocardul și epicardul inimii. Cele mai intense reflexii apar la interfețele dintre țesuturi atunci când ultrasunetele lovesc aceste interfețe perpendicular. Atunci când ultrasunetele întâlnesc regiuni neomogene de țesut, cum ar fi mușchiul miocardic, ficatul sau alte țesuturi, are loc o reflexie multidirecțională sau retroîmprăștiere și are ca rezultat imagini cu aspect pete. Combinația de reflexii speculare și backscatter, împreună cu interacțiunile unice dintre ultrasunete și țesut, cum ar fi refracția, interferența și atenuarea, contribuie la aspectul caracteristic în scară de gri a imaginilor cu ultrasunete. Ecografia pătrunde slab prin aer și oase, ceea ce este una dintre cele mai mari provocări pentru ecocardiografie, deoarece inima este înconjurată de plămâni și de cutia toracică. Această

limitare majoră și necesitatea de a minimiza impactul său în timpul achiziției imaginii subliniază importanța abilității operatorului și avantajele abordării TEE în anumite situații clinice.

Câteva progrese din ultimul deceniu au îmbunătățit calitatea imaginilor cu ultrasunete. Creșterea numărului de elemente în traductoarele cu matrice fază a crescut numărul de linii de scanare și, prin urmare, rezoluția laterală. Imagistica armonică tisulară, care utilizează armonici secundare care provin direct din țesuturile insonificate, a îmbunătățit semnificativ raportul semnal-zgomot și a îmbunătățit substanțial definirea interfețelor tisulare, în special, îmbunătățirea definiției graniței endocardice (Fig. 14-3). Ascultând semnalele ultrasunete care sunt de două ori mai mari decât frecvența ultrasunetelor emise, imagistica armonică a doua favorizează vibrațiile cu frecvență mai mare din țesuturi și filtrează eficient semnalele zgomotoase mai slabe din camerele cardiace.

PRINCIPIILE IMAGINII DOPPLER

Pe lângă generarea de imagini ale structurilor cardiace, ultrasunetele pot fi folosite pentru a interoga viteza fluxului sanguin prin inimă și pentru a cuantifica mișcarea camerelor cardiace. Aceste tehnici se bazează pe principiul Doppler, care afirmă că frecvența oricărei forme de undă emisă de un obiect în mișcare va fi percepută ca mai mare sau mai mică decât frecvența reală,

14

Transmite la 2,5 MHz (F>

în funcție de faptul că obiectul se mișcă spre sau se îndepărtează de observator. Ultrasunetele care sunt emise la o anumită frecvență și apoi reflectate de globulele roșii în mișcare se vor întoarce la traductor la o frecvență ușor diferită de cea la care a fost emis: fie mai mare dacă debitul este către traductor, fie mai mic dacă debitul este departe de traductor (Fig. 14-4). Această diferență între frecvența emisă și cea recepționată, numită schimbare de frecvență Doppler, depinde de viteza ultrasunetelor prin mediu și de viteza fluxului sanguin și este rezumată de ecuația Doppler.

$$f_d = 2f_t V (\cos \theta) / c$$

unde f_d este frecvența deplasării Doppler, f_t este frecvența ultrasunetelor transmise, V este viteza fluxului sanguin, c este viteza ultrasunetelor în țesut și θ reprezintă unghiul de curgere în raport cu fasciculul de ultrasunete (unghiul de insonare).

Doppler cu undă pulsată și cu undă continuă

Cele două tipuri principale de imagistică Doppler sunt Doppler cu undă pulsată (PW) și Doppler cu undă continuă (CW) (Fig. 14-5). În PW Doppler (Fig.

5, panoul din stânga), pulsurile discrete de ultrasunete reflectă structurile în mișcare (adică, celulele roșii din sânge care se deplasează prin inimă) și revin la traductor. Prin trecere (adică, definirea unei ferestre de timp specifice în care să asculte semnalul reflectat), această tehnică poate fi utilizată pentru a evalua viteza fluxului sanguin la o anumită adâncime în inimă. Când un operator plasează un cursor pe imaginea cu ultrasunete bidimensionale într-o anumită locație, echipamentul va evalua viteza în acel loc anume. Deoarece aceste impulsuri au nevoie de timp pentru a reflecta și a reveni la traductor, ele nu pot fi transmise prea frecvent sau echipamentul nu va reuși să discerne dacă un anumit impuls - sau un impuls ulterior - a revenit și informațiile despre viteza obținute la acea adâncime vor fi ambigue. PRF este în esență rata de eșantionare; cu cât viteza fluxului sanguin este mai mare, cu atât este mai mare

PRINCIPIUL DOPPLER DE UNDE PULSATE

frecvența deplasării Doppler și, prin urmare, cu cât este mai mare rata de eșantionare necesară pentru a eșantiona cu precizie acea schimbare. Din punct de vedere practic, aceste principii fizice determină limita superioară a vitezelor care pot fi interogate cu precizie cu PW Doppler. Limita Nyquist se referă la viteza maximă care poate fi cuantificată cu precizie într-un anumit volum de probă și este direct legată de PRF, care, la rândul său, este invers legat de distanța de la volumul de probă la traductor (Fig. e14-1).

Cu CW Doppler (vezi Fig. 14-5, panoul din dreapta) un element piezoelectric dedicat emite continuu ultrasunete și un element separat primește simultan și continuu semnalele de întoarcere. Deoarece tonul ultrasunetelor este mai degrabă continuu decât pulsant, profunzime

atunci când există o gamă largă de viteze, apar ca un model de mozaic multicolor (de obicei verde și galben). În unele sisteme, variația vitezelor în raport cu medie este codificată cu culori în nuanțe de verde suprapuse. Doppler-ul color flux permite vizualizarea directă în timp real a mișcării sângelui în inimă și este deosebit de util în identificarea accelerației și turbulențelor fluxului sanguin. Prin urmare, Doppler-ul color este extrem de abil în a delimita leziunile regurgitante, care tind să fie flux cu viteză relativ mare și turbulente, și stenoze discrete, în care fluxul sanguin se accelerează.

Profiluri de flux sanguin și semnale Doppler

Fluxul de sânge prin inimă și vasele de sânge majore poate fi laminar sau turbulent. Curgerea laminară sau raționalizată apare atunci când direcția și viteza curgerii într-o regiune sunt uniforme (Fig. 14-7). Fluxul de sânge printr-o inimă normală și vasele mari este predominant laminar, chiar și prin valve. Semnalul de flux Doppler spectral observat la interogarea fluxului laminar este caracterizat de a

Eșantion

Eșantionat de 4 ori pe ciclu Doppler Shift

Fără aliasing

Eșantionat de 2X pe ciclu de undă Doppler

Timpul receptorului "poarta"

Lungimea volumului probei

Unda Doppler reconstruită cu fidelitate

Reconstrucție bună a deplasării Doppler, dar la limita Nyquist

Eșantionat <2X pe ciclu de undă Doppler

F = frecvența; PRF = frecvența de repetare a pulsului; și PRP = perioada de repetiție a pulsului.

Schimbarea frecvenței

Doppler

(undă Doppler)

DEBUT NORMAL

DE VELOCITATE

VELOCITĂȚI NORMALE PENTRU

UȘOR

CREȘTE

Fără aliasing; Limita Nyquist a fost atinsă

VELOCITĂȚI SÂNGINE MARE

Reconstituirea

infidelă

a deplasării Doppler

(

criteriul Nyquist

depășit)

Aliasarea; Limita Nyquist a fost depășită

Ecocardiografie

FIGURA e14-1 Vitezele derivate din deplasările de frecvență Doppler sunt extrase prin eșantionare și transformare (Fourier) înainte de a fi afișate grafic. PW Doppler este supus limitării aliasing-ului atunci când criteriul sau limita Nyquist este depășit, limitând astfel vitezele care pot fi descrise cu acuratețe cu această modalitate. Conform teoriei eșantionării digitale, frecvența de eșantionare trebuie să fie de cel puțin două ori mai mare decât frecvența formei de undă eșantionate. În ultrasunetele Doppler, rata de eșantionare trebuie să fie suficient de mare pentru a eșantiona deplasarea Doppler, care este diferența dintre frecvența ultrasunetelor emise de transductor și frecvența ultrasunetelor care se întoarce la transductor. După cum arată ecuația Doppler, $f = 2ftV\cos$, această diferență, deplasarea frecvenței Doppler, este direct legată de viteza fluxului d C

fiind evaluată. Rata de eșantionare este în esență PRF. Dacă această rată este prea mică, forma de undă eșantionată (în acest caz forma de undă de deplasare Doppler) nu poate fi aproximată de către sistem, iar forma de undă va fi eșantionată în mod ambiguu. PW Doppler poate eșantiona și reconstrui cu precizie viteze mai mici ale sângei (din deplasarea Doppler) fără ambiguitate (aliasing) (panourile superioare). Frecvența la care eșantionarea formei de undă va deveni ambiguă este denumită limită Nyquist și este jumătate din PRF. Astfel, atunci când vitezele evaluate depășesc limita Nyquist, sistemul nu

poate determina cu precizie aceste viteze și are loc aliasing (panourile inferioare). Aceste viteze de alias mai mari vor apărea pe partea opusă liniei de bază pe afișajul Doppler spectral sau vor avea ca rezultat modele de mozaic în imagistica Doppler cu flux de culoare. Cum poate fi minimizată această problemă? Pur și simplu creșterea PRF funcționează doar până la un anumit punct, deoarece cu cât pulsul ultrasunetelor trebuie să parcurgă mai departe, cu atât mai mare trebuie să fie întârzierea între impulsuri pentru a evita ambiguitatea. Aparatele cu ultrasunete mai noi au adăugat capacitatea de a crește PRF dincolo de limita Nyquist, reducând astfel aliasing-ul. Denumite imagini Doppler cu PRF ridicat, impulsurile sunt emise fără a aștepta ca impulsurile originale să revină la traductor. Acest lucru permite un semnal nealiniat în detrimentul ambiguității intervalului. Tehnica este menită să fie utilizată împreună cu PW Doppler standard, operatorul determinând regiunea cu cea mai mare viteză de-a lungul unei linii de scanare cu PW Doppler și apoi trecând la modul PRF mare pentru a determina această viteză.

forma de undă „gobită”, care indică domeniul îngust sau spectrul vitezelor de curgere prezente în eșantion. Într-o evaluare Doppler a tractului de ieșire a ventriculului stâng (LV) (LVOT), de exemplu, profilul Doppler reprezintă viteza fluxului sanguin pe parcursul sistolei. Dacă acest flux este în primul rând laminar, vitezele fluxului sanguin în regiunea probei vor fi relativ uniforme în fiecare moment în timpul ciclului cardiac. Dacă fluxul devine turbulent, cu sângele mișcându-se cu viteze diferite sau în mai multe direcții, spectrul de viteze va fi mai larg.

După cum este ilustrat de ecuația Doppler (vezi mai devreme), viteza fluxului sanguin determinată din deplasarea Doppler se va schimba pe măsură ce unghiul de insonare se schimbă. Practic, aceasta înseamnă că dacă vectorul de curgere nu este direct în linie cu fasciculul de ultrasunete, vitezele calculate prin deplasarea Doppler vor fi subestimate. Această problemă poate fi corectată prin aplicarea unei ajustări a unghiului la nivelul mașinii, deși cu cât unghiul de curgere se abate de la unghiul fasciculului, cu atât este mai mare probabilitatea de eroare în calcul și, în general, este mai bine să se evite evaluările Doppler care sunt substanțial în afara unghiului.

Ecocardiografia Doppler în practică

Ecocardiografia Doppler este utilizată în primul rând pentru a evalua viteza fluxului sanguin în inimă și vasele de sânge. În interiorul inimii, viteza fluxului sanguin este ea însăși dependentă de gradientul de presiune dintre camerele cardiace, gradientii mai mari conducând la viteze mai mari. Cunoașterea vitezei fluxului sanguin între două camere, de exemplu, poate fi folosită pentru a deduce gradientul de presiune dintre ele. Această relație poate fi descrisă de ecuația Bernoulli, care estimează gradientul de presiune între două camere separate de un orificiu pe baza vitezei curgerii prin orificiu:

$$P_1 - P_2 = \frac{\rho}{2} (V_1^2 - V_2^2) + \rho \int_1^2 \frac{dV}{dt} ds + \rho \int_1^2 y' ds$$

Accelerație convectivă Accelerație debit Frecare vâscoasă unde P_1 și P_2 sunt presiunile proximale și distale de orificiu și V_1 și V_2 sunt vitezele proximale și distale de orificiu. În practică, poate fi utilizată o formă simplificată a ecuației Bernoulli care ignoră accelerația fluxului și frecarea vâscoasă:

$$P_1 - P_2 = \frac{1}{2} \rho (V_2^2 - V_1^2)$$

Ecuația poate fi și mai simplificată, deoarece vitezele proximale unui orificiu sau stenozei sunt în general destul de scăzute în comparație cu cele distale de orificiu și pot fi de obicei ignorate, ceea ce lasă

$$P_1 - P_2 = \frac{1}{2} \rho V_2^2$$

De exemplu, viteza fluxului sanguin al insuficienței tricuspidiene (TR) poate fi utilizată pentru a calcula gradientul de presiune dintre ventriculul drept și atriul drept, care, atunci când este adăugat la o estimare a presiunii atriale drepte (RA), oferă o estimare a presiunii sistolice a arterei pulmonare. În mod similar, cea mai mare viteză a fluxului sanguin între ventriculul stâng și aortă la un pacient cu stenoză aortică poate fi utilizată pentru a calcula gradientul de presiune instantaneu de vârf în valva aortică. Este important să apreciem acest Doppler

ecocardiografia măsoară viteza, nici presiunea, nici debitul direct. Gradientii de presiune pot fi deduși din viteze pe baza ecuației Bernoulli, dar presiunea absolută în camere nu poate fi măsurată direct ca în cateterismul cardiac. În mod similar, debitul volumetric nu poate fi măsurat direct, deși există metode bazate pe Doppler care permit estimarea debitului relativ precisă.

Evaluarea fluxului și

Ecuația de continuitate

Chiar dacă metodele Doppler sunt folosite pentru a evalua vitezele fluxului sanguin, mărimea fluxului poate fi dedusă prin înmulțirea integralei vitezei timp (VTI; adică, viteza integrată pe tot parcursul ciclului cardiac) cu aria secțiunii transversale (CSA) a regiunii care este interogată (Fig. 14-8). De exemplu, volumul vascular cerebral (SV) poate fi estimat prin interogarea regiunii LVOT cu PW Doppler și înmulțirea VTI cu CSA (care se calculează prin măsurarea diametrului):

$$SV = VTI_{LVOT} \times Area_{LVOT}$$

Principiul continuității, care se bazează pe conservarea masei și afirmă că fluxul într-o regiune a inimii ar trebui să fie echivalent cu fluxul într-o altă regiune (presupunând că nu intervine șunt), poate fi utilizat pentru a determina un CSA necunoscut, cum ar fi cel al unei valve stenotice. CSA a unei valve stenotice poate fi dificil de măsurat direct (adică prin planimetrie); prin estimarea debitului proximal de supapă și a VTI prin supapă, se poate

determina aria supapei. Chiar dacă vitezele prin valvele stenotice pot fi prea mari pentru a fi evaluate cu PW Doppler, CW Doppler poate fi utilizat, presupunând că cele mai mari viteze atinse corespund celei mai înguste regiuni de-a lungul căii Doppler care este interogată. Deoarece principiul continuității prevede că fluxul prin LVOT trebuie să fie egal cu fluxul prin valva aortică (AV),

$$VT_{lvot} \times \text{Area}_{LvoT} = VT_{lav} \times \text{Area}_{Av}$$

Rezolvarea pentru AreaAV oferă o estimare a ariei supapei dorite. Precizia acestei estimări depinde de acuratețea măsurătorii CSA cunoscute și de poziționarea optimă a cursorului PW Doppler.

EXAMENUL ECOCARDIOGRAFIC TRANSTORACIC STANDARD ADULT

Examenul standard TTE pentru adulți constă într-o combinație de imagistică bidimensională, modul M și Doppler. Protocolul de examinare cuprinzător recomandat implică achiziția optimă a imaginilor ecocardiografice, fiecare dintre acestea fiind descrisă în termeni de trei componente principale: (1) poziția standard a traductorului sau „ferestre”, (2) planurile de imagistică ecocardiografică ortogonală și (3) regiunea anatomică de interes (Fig. 14-9 și 1410). La fiecare poziție a traductorului, operatorul dobândește în mod optim imagini bidimensionale cu imagini Doppler în flux de culoare, Doppler spectral sau în modul M, așa cum este indicat.

Ecocardiografie în mod M

Ecocardiografia în modul M (vezi Fig. 14-1) oferă o rezoluție temporală mai mare decât imagistica bidimensională standard și rămâne metoda de alegere pentru anumite măsurători liniare, în special cele care sunt coliniare cu fasciculul de ultrasunete, cum ar fi măsurarea grosimii peretelui septal și posterior și a dimensiunilor camerei VS pe vederile parasternale. Deoarece ecocardiografia în modul M este în esență o tehnică de imagistică unidimensională, această metodă are câteva limitări importante care ar trebui recunoscute, în special atunci când datele derivate din modul M sunt utilizate pentru a determina informații despre dimensiunea și forma cardiacă. În special, estimările bazate pe modul M ale volumului, masei și funcției VS pot fi inexacte la pacienții cu geometrii VS care deviază substanțial de la normal, cum ar fi în urma infarctului miocardic (IM). Modul M poate fi, de asemenea, combinat cu Doppler de flux color (modul M color) pentru a oferi informații precise legate de sincronizare despre flux și a fost utilizat pentru evaluarea funcției diastolice (vezi mai târziu).

Artefacte imagistice

Artefactele imagistice cu ultrasunete sunt omniprezente în ecocardiografie și în mare măsură sunt produse ale principiilor fizice ale ultrasunetelor. Artefactele pot include aspectul unor structuri care nu există sau pot fi rezultatul unor structuri care există, cum ar fi nervurile care ascund vizualizarea corectă a structurilor existente. Deși artefactele de imagistică pot rezulta din echipamente cu ultrasunete defecte, interferențe din alte

echipamente electronice sau setări necorespunzătoare ale aparatului cu ultrasunete, majoritatea artefactelor se datorează interacțiunilor fizice dintre ultrasunete și țesut. Mai multe tipuri de artefacte sunt comune (Fig. 14-11), inclusiv (1) artefacte de atenuare, care au ca rezultat „umbrire” cauzată de obicei de coaste sau structuri osoase; (2) artefacte de reverberație, care sunt cauzate de reflexii interne; (3) artefacte de lob lateral, care apar atunci când structurile reflectate de „lobii laterali” ai fasciculului de ultrasunete sunt mapate eronat pe imagine; și (4) artefacte de „cădere” coastelor, în care structurile cardiace sunt ascunse din cauza atenuării marcate a ultrasunetelor cauzate de cutia toracică osoasă. Un tip de artefact, artefactul din coada cometei, poate fi util din punct de vedere diagnostic pentru a detecta lichidul interstițial în plămâni.

Evaluarea structurii și funcției cardiace

Scopul principal al examinării ecocardiografice rămâne evaluarea structurii și funcției cardiace. Fiecare cameră și supapă pot fi evaluate calitativ și cantitativ de către operatori experimentați pentru a defini orice modificări ale dimensiunii și geometriei cardiace prin utilizarea măsurătorilor cuprinzătoare. Valorile normale stabilite sunt prezentate în tabelele 14-1 până la 14-5. Măsurătorile structurilor cardiace se fac de obicei în diferite locații de-a lungul inimii și pot fi obținute măsurători liniare, de suprafață sau volumetrice. Aceste metode sunt adesea complementare una cu cealaltă; de exemplu, deși măsurătorile volumetrice ale ventriculului stâng (vezi mai târziu) sunt în general considerate cele mai potrivite pentru a caracteriza dimensiunea VS, multe laboratoare continuă să înregistreze măsurătorile cavității liniare, o practică care este susținută de literatura extinsă care corelează aceste măsuri cu rezultatele în numeroase stări de boală. În plus, măsurile liniare pot fi supuse unei variabilități mai reduse decât măsurile bazate pe suprafață sau volum și, prin urmare, pot fi mai fiabile atunci când se evaluează modificările în timp.

FIGURA 14-9 Planuri imagistice standard de ecocardiografie transtoracică a adulților și protocolul de examinare și nomenclatura recomandate de ASE. Fiecare vizualizare ecocardiografică utilizează trei parametri pentru a descrie fiecare vizualizare, așa cum s-a demonstrat mai sus. Vezi Figura 14-10 pentru expunerea abrevierilor utilizate. (Modificat din Bulwer BE, Shernan SK, Thomas JD: Physics of echocardiography. În Savage RM, Aronson S, Shernan SK [eds]: Comprehensive Textbook of Perioperative Transesophageal Echocardiography. Philadelphia, Wolters Kluwer: Lippincott, Williams & Wilkins, pp. 20041.)

Ecocardiografie

Evaluarea Pacientului

Vizualizări pe axa scurtă parasternală (PSAX).

Vedere subcostală (SC) cu 4 camere

Vedere pe axa lungă parasternală (PLAX)

Perete liber RV

Cavitatea RV

Pericard

Nu[^]-cuspid coronarian

Pericard

Pericard

Diastolă

Peretele inferior

Vena Cava Inferioară (SC) Axa Lungă

Vedere apicală cu 4 camere (A4C)

Vedere de intrare în ventricul drept (RV).

Apex LV

Vena hepatică

lv:

Superior

RA

valva Eustachian'

Inferior

Sistolă

Vedere de ieșire din ventricul drept (RV).

SC Aorta Abdominală Axul lung

Vedere apicală cu 5 camere (A5C)

Apex LV\

LVOT

Valva aortică

Valva mitrală

Rădăcina aortică

Sistolă

Diastolă

Diastolă

Vedere apicală cu 2 camere (A2C)

Vedere Notch suprasternal (SSN).

PSAX: Nivelul valvei aortice (AV).

Apex LV

Perete liber RVOT

•Perete anterior VS

Peretele inferior (LV)

L. brahiocefalice

Valva aortică

Arcul aortic

L. bronhie principală

Aorta abdominală

R. artera pulmonară

Atriul stâng

Diastolă

Sistolă

SSN: Color Flow Doppler

Vedere apicală cu 3 camere (A3C)

PSAX: Nivelul valvei mitrale (MV).

Aorta ascendentă

Arcul aortic

LVOT

Rădăcina aortică

Pericard

Sistolă

sistolă,

Mușchiul papilar inferior-

Tractul de ieșire al ventriculului drept (RV).

•Planul anterior Valva mitrală

Folia anterioară Valva mitrală

Folioul posterior al valvei mitrale

Perete lateral

Peretele inferior

Folia posterioară Valva mitrală

Folioță septală Valvă tricuspidă Folioță anterioară

Aorta toracică descendentă

Nivelul apical

Postero-medial • mușchiul papilar

Pliant tricuspidian septal

coronarian drept

Perete anterolateral (liber).

Folia anterioară Valva tricuspidă

„Mușchiul papilar posteromedial

Perete septal*

Folia anterioara Valva mitrala Folia posterioara

Aorta toracică descendentă

Apendicele atrial stâng

Valva tricuspidiană

Peretele lateral al ventriculului drept <

Aorta toracică descendentă

Folia anterioară Valva mitrală

Septul interatrial j

Sinusul coronarian (ostium)

Septul interatrial -

„Mușchiul papilar anterolateral”.

Aorta toracică descendentă (DTAo)

Peretele liber al ventriculului drept

Folia posterioară Valva mitrală

Septul interatrial

Valva pulmonară

Artera principală\ - pulmonară '

Peretele inferolateral (posterior).

Septul interventricular

aorta ascendenta

Aorta abdominală

L. artera subclavie

Septul interventricular

L. comună

. artera carotidă

Septul interventricular

cuspid coronarian stâng

Septul interventricular

Septul interventricular k

Artera pulmonară principală

Septul interventricular

cuspid coronarian drept

vena pulmonară z inferior

cavitatea ventriculară dreaptă --

Noncoronai A CUSP *

Diafragmă — Pliant posterior

Valva pulmonară

„Aorta toracică descendentă

Cuspid coronar drept ^/Aorta ascendentă

Peretele anterior

, cavitatea VS

Peretele VS inferolateral bazal «

Diastolă

Apex LV

Interventricular i, / sept 'y/ (anteroseptal)

Vena inferioară *-jver

Papilar

LVcavitate musculară

Mușchiul papilar la nivel anterolateral

FIGURA 14-10 Cadre statice etichetate ale vizualizărilor standard TTE pentru adulți. Comparați cu Figura 14-9. Ao = aorta; LA = atriul stâng; RA = atriul drept.

Ecocardiografie

ARTEFACT DE ATENUARE

ARTEFACT LOBUL LATERAL

ARTEFACT DE REVERBERARE ARTEFACT DE REVERBERARE

FIGURA 14-11 Artefacte imagistice frecvente observate în ecocardiografie.

Artefactele de atenuare, rezultat al diminuării invariabile a intensității fasciculului de ultrasunete cu creșterea adâncimii, au ca rezultat artefacte de atenuare și abandon (stânga sus). Artefactele lobului lateral apar atunci când structurile din calea grinzilor laterale sunt mapate în mod eronat în imagine (dreapta sus). Artefactele de reverberație sunt comune (panouri inferioare). Ele pot fi mari, ca în cazul reflexiilor din tubul de intrare al unui LVAD (trei săgeți paralele, sub centru), sau pot apărea ca artefacte fine de coadă de cometă sau „ring-down” din cauza reverberațiilor multiple care apar invariabil la interfața epicardico-pleurală extrem de speculară (dreapta jos).

TABELUL 14-1 Limitele de referință și valorile de partiție ale masei și geometriei ventriculului stâng

Comitetul pentru Standarde și Grupul de Scriere pentru Cuantificarea Camerei, dezvoltate în colaborare cu Asociația Europeană de Ecocardiografie, o ramură a Societății Europene de Cardiologie. J Am Soc Echocardiogr 18:1440, 2005.

TABELUL 14-3 Limitele de referință și valorile de partiție ale funcției ventriculare stângi

Valorile cursive aldine sunt recomandate și cel mai bine validate.

Modificat din Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recommendations for chamber quantification: A report of the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, dezvoltat în colaborare cu European Association of Echocardiography, o ramură a Societății Europene de Cardiologie. J Am Soc Echocardiogr 18:1440, 2005.

TABELUL 14-4 Limitele de referință și valorile partiției pentru dimensiunile/volumele atriale stânga și dreapta

Valorile cursive albine sunt recomandate și cel mai bine validate.

BSA = suprafața corpului.

Modificat din Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recommendations for chamber quantification: A report of the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, dezvoltat în colaborare cu European Association of Echocardiography, o ramură a Societății Europene de Cardiologie. J Am Soc Echocardiogr 18:1440, 2005.

TABELUL 14-5 Rezumatul limitelor de referință pentru măsurile recomandate ale structurii și funcției inimii din partea dreaptă

MPI = indicele de performanță miocardică; PLAX = ax lung parasternal; PSAX, axa scurtă parasternală.

Structura ventriculară stângă:

Dimensiunea și masa

Volumul VS pot fi estimate dintr-una dintre mai multe formule care utilizează măsurători fie liniare, fie bidimensionale pentru a calcula un volum pe baza presupunerii că ventriculul stâng aproximează un elipsoid prolat (Fig. 14-12). Aceste abordări sunt limitate atunci când geometria ventriculară se abate substanțial de la normal, așa cum este cazul pacienților cu IM, la care ventriculul poate fi substanțial distorsionat. Metoda Simpson cu un singur plan sau biplan a discurilor este o abordare care nu se bazează pe astfel de ipoteze geometrice rigide și s-a demonstrat că este cea mai precisă metodă (Fig. 14-13). Această metodă necesită identificarea manuală a marginii endocardice în vederile apicale cu patru și/sau două camere cu asistență computerizată pentru a măsura diametrul secțiunilor distribuite egal de-a lungul ventriculului. Un CSA se calculează din acest diametru presupunând un cerc dacă este utilizată metoda unui singur plan sau o elipsă dacă sunt utilizate două plane ortogonale. Chiar dacă metoda Simpson este de obicei mai precisă decât alte metode de evaluare a volumelor ventriculare, identificarea precisă a marginii endocardice poate fi o provocare atunci când calitatea imaginii este redusă. Mai mult, scurtarea ventriculului într-una dintre vederile apicale, care poate apărea pur și simplu prin modificări minore ale unghiului traductorului, poate reduce dramatic volumul măsurat și poate afecta negativ estimările volumetrice. Ecocardiografia tridimensională are potențialul de a reduce unele dintre limitările inerente ale imagistică bidimensională (vezi Imagistica tridimensională, mai târziu).

Ecocardiografie

CILINDRU ELIPSOID PROLAT METODA HEMIELIPSOIDĂ A DISCURILOR

FIGURA 14-12 Modele geometrice și ipoteze utilizate în cuantificarea volumelor ventriculului stâng (LV) în ecocardiografia bidimensională. (Modificat din Bulwer BE, Rivero J, Solomon SD: Principii de bază ale ecocardiografiei și anatomiei tomografice. În Solomon SD [ed]: Atlas of Echocardiography. Ed. a doua Philadelphia, Current Science/Springer Science, 2009, pp 1-24.)

Masa LV poate fi calculată utilizând una dintre mai multe formule care iau în considerare atât grosimea peretelui, cât și dimensiunea camerei² (Fig. 14-14; vezi Tabelul 14-1). Aceste formule au fost validate în ventriculi normali din punct de vedere geometric, dar acuratețea lor este redusă semnificativ în contextul unei geometrii ventriculare modificate, cum ar fi următorul MI. Hipertrofia VS este definită de masa totală a VS. În general, dacă diametrul VS nu este redus, grosimea peretelui de 12 mm sau mai mare este de obicei un indiciu al hipertrofiei VS (vezi Tabelul 14-1). Atât bolile miocardice, cât și cele valvulare pot duce la remodelarea ventriculului stâng și, prin urmare, la o geometrie ventriculară anormală.

Clasificarea ventriculară

Funcția sistolică a ventriculului stâng

Ecocardiografia oferă mai multe metode de evaluare a funcției sistolice. Frația de ejeție a VS (FEVS), calculată ca diferența dintre volumul telediastolic și volumul telesistolic împărțit la volumul telediastolic, rămâne metoda cea mai frecvent utilizată pentru evaluarea funcției sistolice. Este una dintre cele mai bine studiate măsuri în medicina cardiovasculară și s-a dovedit utilă în diagnosticarea și stratificarea riscului într-o varietate de boli cardiovasculare. Deși evaluarea precisă a FEVS necesită calculul din volume ventriculare, multe laboratoare de ecocardiografie estimează FEVS vizual. Chiar dacă se preferă calculul LVEF din volume, acuratețea acestei estimări este afectată de calitatea imaginii, definirea graniței endocardice, geometria ventriculară și planurile reprezentative ale imaginii ortogonale. Atunci când unul sau mai mulți dintre factorii menționați mai sus sunt suboptimi, estimarea vizuală de către ecocardiografi experimentați poate fi mai precisă și suficientă pentru majoritatea scenariilor clinice.

Alte abordări sunt utilizate în mod obișnuit în plus față de FEVS pentru evaluarea funcției sistolice. SV poate fi determinată prin scăderea volumului telesistolic din volumul telediastolic (calculat așa cum s-a descris mai devreme) sau prin metode Doppler. Înmulțirea VTI în TSVS, evaluată cu PW Doppler pe vedere apicală cu patru camere, prin metodă ține cont atât de performanța sistolică, cât și de cea diastolică, un indice mai mic fiind asociat cu o mai bună funcție.² La adulți, valorile indicelui VS mai mici de 0,40 și ale indicelui VD mai mici de 0,30 sunt considerate normale. Această măsură a fost legată de rezultatele într-o varietate de afecțiuni, inclusiv insuficiența cardiacă și după IM. Imagistica Doppler a țesuturilor (DTI) poate fi utilizată pentru a evalua viteza de contracție a miocardului, sau S', deși această tehnică s-a dovedit mai utilă pentru evaluarea funcției diastolice (vezi Imagistica Doppler a țesutului mai târziu).

Imagistica de tulpina miocardică

Imagistica pentru deformarea miocardică sau încordarea este o metodă relativ nouă, dar promițătoare, pentru evaluarea funcției cardiace. Deformarea se referă la procentul de deformare dintre două regiuni și reflectă scurtarea mușchiului miocardic.³ Tensiunea miocardică poate fi evaluată prin metode Doppler în care vitezele țesutului miocardic în mai multe regiuni sunt integrate pentru a obține modificarea distanței. Evaluările bazate pe Doppler ale tensiunii miocardice sunt relativ zgomotoase și necesită achiziție dedicată în timpul scanării, limitându-le astfel utilitatea. În plus, informațiile despre deformare derivate din Doppler sunt dependente de unghi. În schimb, imagistica de tulpină bazată pe tehnici de urmărire a speckle s-a dovedit a fi mult mai robustă și fiabilă, deși are o rezoluție temporală mai slabă decât tehnicile bazate pe Doppler, limitând astfel utilizarea sa la frecvență cardiacă ridicată. Cu toate acestea, metodele bidimensionale au înlocuit practic evaluările de deformare bazate pe Doppler pentru majoritatea aplicațiilor. Aceste tehnici profită de speckle coerent din semnătura țesutului miocardic pentru a determina regiunile care se contractă față de cele care se mișcă pasiv (Figurile 14-15 și e14-3). Măsurile deformării miocardice au fost validate prin sonomicrometrie⁴, iar deformarea poate fi estimată în longitudinal, circumferențial,

GROSIME RELATIVA A PERETILOR

Hipertrofie excentrică

<95 (femei)

<115 (bărbați)

>95 (femei)

>115 (bărbați)

INDICE DE MASĂ LV (g/m²)

FIGURA e14-2 Clasificarea geometriei ventriculare pe baza grosimii relative a peretelui și a indicelui de masă VS.

Ecocardiografie

FIGURA e14-3 Metodologia de urmărire bidimensională (2D) a speckle. Petele sunt modele de interferență neomogene care rezultă din interacțiunea ultrasunetelor cu miocardul. Fiecare zonă a miocardului, cu petele sale unice, poate fi urmărită în timpul ciclului de deformare a miocardului. Spre deosebire de măsurile de imagistică

a deformării bazate pe Doppler, măsurile de deformare derivate din urmărirea speckle sunt independente de unghi. A4C = vedere apicală cu patru camere.

FIGURA 14-15 Evaluarea tensiunii miocardice din vedere apicală cu patru camere. Tensiunea radială și longitudinală medie este calculată din șase regiuni diferite ale ventriculului. Formele de undă descrise demonstrează atât timpul cât și magnitudinea deformării de vârf în aceste regiuni. Panoul din stânga prezintă un pacient cu cardiomiopatie înainte de terapia cu un dispozitiv de resincronizare cardiacă. Panoul din dreapta arată același pacient după 12 luni de CRT cu o îmbunătățire dramatică a sincroniei ventriculare.

Ecocardiografie

și direcțiile radiale utilizând planul de imagistică corespunzător (vezi Fig. 14-15). Metodele Speckle pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua răsucirea și torsiune ventriculară sau mișcarea de strângere a inimii în timpul contracției și relaxării.

Tensiunea longitudinală poate fi evaluată cu o vedere apicală cu patru camere, iar deformarea longitudinală globală a apărut ca o măsură importantă a performanței cardiace, care s-a dovedit că adaugă valoare incrementală măsurilor standard, cum ar fi fracția de ejeție. Echipamentul actual evaluează atât deformarea regională, cât și deformarea

longitudinală globală, fie prin medierea deformării regionale, fie prin determinarea diferenței procentuale în perimetrul endocardic dintre sistolă și diastolă. Deformarea longitudinală reflectă în primul rând funcția benzilor de fibre miocardice subendocardice, în timp ce deformarea circumferențială, cel mai bine evaluată pe vederi pe axa scurtă, poate reflecta funcția mai multor straturi epicardice (vezi Fig. 14-15).

Mai multe boli au fost asociate cu o reducere a funcției miocardice longitudinale globale estimate prin tulpină, inclusiv hipertensiune arterială, diabet zaharat, insuficiență renală, cardiomiopatii infiltrative, valvulopatie și cardiomiopatie hipertrofică (HCM).

Imagistica deformării miocardice a fost utilizată recent pentru evaluarea sincroniei cardiace prin evaluarea timpului până la efortul maxim (reflectând contracția maximă) în multe regiuni cardiace. Atât sincronizarea regională, care reflectă sincronia, cât și deformarea de vârf a miocardului, care reflectă funcția contractilă, au semnificație prognostică la pacienții care urmează terapie de resincronizare cardiacă (CRT) (vezi capitolele 26 și 36), iar aceste date au fost folosite pentru a identifica pe cei care vor beneficia cel mai mult de CRT.6-8.

În plus față de evaluarea funcției globale, imagistica de tulpină poate fi utilizată pentru a evalua și cuantifica funcția regională. S-a demonstrat că tulpina regională se corelează cu gradul de cicatrice miocardică la pacienții cu cardiopatie ischemică (vezi capitolul 17) și în HCM (vezi capitolul 66).9-11 Aceste măsuri pot fi utilizate și pentru a evalua ischemia în cadrul ecocardiografiei de stres. O ramură a imagistică a deformării miocardice a fost evaluarea cantitativă a răsucirii și torsii ventriculare (Fig. 14-16). Există mai multe limitări ale imagistică de tulpină bazată pe ecocardiografia bidimensională. În primul rând, deformarea miocardică are loc în trei dimensiuni și se pierde mișcarea în afara planului. În al doilea rând, aceste măsuri sunt supuse aceluiași limitări ca și imaginile cu ultrasunete convenționale, inclusiv rata de cadre și calitatea imaginii. În cele din urmă, deși imagistica de deformare este oferită de majoritatea vânzătorilor de ultrasunete, precum și de mai multe sisteme off-line, există o lipsă de standardizare în tehnică, achiziție de date și valori normale în rândul vânzătorilor. Pe măsură ce măsurile de imagistică a tulpinilor devin standardizate și aceste tehnici devin mai rafinate și automatizate, utilitatea și aplicabilitatea lor vor crește.

Funcția regională a ventriculului stâng

Chiar dacă măsurătorile funcției globale ale VS oferă cuantificarea performanței cardiace generale și au valoare de prognostic, funcția regională poate varia substanțial, cum ar fi boala cardiacă ischemică sau alte procese focale. IM acut poate provoca anomalii regionale de mișcare a peretelui într-o distribuție coronariană, regiunile miocardice foarte specifice fiind asociate cu distribuții specifice arterelor coronare (vezi Infarctul miocardic, mai târziu). Mișcarea regională a peretelui poate fi evaluată calitativ sau semicalitativ cu un sistem de notare (Fig. e14-4). Cel mai popular sistem de notare actual se bazează pe un model cu 17 segmente, susținut de Societatea Americană de Ecocardiografie (ASE), în care fiecare segment este calificat ca normal (1 punct), hipocinetic (2 puncte), akinetic (3 puncte) sau diskinețic (4 puncte). Indicele scorului de mișcare a peretelui (WMSI) este egal

cu suma acestor note împărțită la numărul de segmente vizualizate, astfel încât un ventricul normocinetic ar trebui să aibă un scor de 1,0. Un WMSI de 1,7 sau mai mare este de obicei asociat cu constatările examenului fizic de insuficiență cardiacă. Acest scor are, de asemenea, valoare prognostică, iar un scor mai mare este un predictor independent de mortalitate și morbiditate, inclusiv spitalizare crescută pentru insuficiență cardiacă, după IM.

Scopul principal al detectării disfuncției miocardice regionale este identificarea pacienților cu boală coronariană (CAD). Cu toate acestea, evaluarea mișcării peretelui regional nu poate distinge cu ușurință între anomaliile vechi și noi ale mișcării peretelui, deși subțierea miocardică locală și luminozitatea crescută în concordanță cu țesutul cicatricial substanțial pot fi sugestive pentru infarct cronic. În mod obișnuit, MI este asociat cu regiuni discrete de hipokinezie severă, akineză sau chiar diskineză cu o „graniță” sau un punct de balama vizibil. Anormalitatea mișcării peretelui regional poate fi evidentă chiar și în primele câteva minute de IM acut, făcând astfel evaluarea mișcării peretelui regională deosebit de potrivită pentru diagnosticul în situația acută, de exemplu, la pacienții cu durere toracică acută și anomalii echivoce ale electrocardiografelei (ECG) la care o anomalie discretă a mișcării peretelui regional ar putea argumenta pentru o intervenție precoce (vezi capitolele 51 și 52). Deși MI, fie acut sau vechi, este motivul cel mai probabil pentru anomaliile de mișcare a peretelui regional, alte afecțiuni precum miocardita sau sarcoidoza pot afecta miocardul la nivel regional, dar nu în general într-o distribuție coronariană clară. În plus, disfuncția VS care

WALL MOTION SCORE (WMS)

Anevrism Diskinetic Acinetic

Hipocinetic Normal — Hiperkinetic

FIGURA e14-4 WMSI pentru evaluarea funcției ventriculare regionale. Vezi Figura 14-29 pentru distribuțiile coronariene.

poate însoți boala valvulară sau hipertensivă cardiacă poate fi de asemenea variabilă regional.

Evaluarea mișcării peretelui regional este deosebit de importantă în ecocardiografia de stres, în care anomaliile induse de mișcare regională a peretelui în contextul stresului indus de efort sau farmacologic indică ischemia miocardică. În ecocardiografia de stres, regiunile sunt comparate înainte și după stres într-o manieră una lângă alta, iar segmentele de perete cu funcție sistolică neschimbată sau înrăutățită sunt comparate calitativ și punctate (vezi Ecocardiografia de stres).

Funcția diastolică a ventriculului stâng

Evaluarea neinvazivă a funcției diastolice a rămas unul dintre cele mai provocatoare aspecte ale ecocardiografiei. „Standardul de aur” pentru evaluarea funcției diastolice a fost bucla presiune-volum obținută invaziv în care funcția diastolică este evaluată ca relație instantanee între presiune și volum. Disfuncția diastolică este extrem de răspândită la pacienții cu hipertensiune arterială și la adulții în vârstă și se crede că contribuie în mod substanțial la patofiziologia insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată (HFpEF) (vezi capitolul 27). Ecocardiografia Doppler este cea mai potrivită pentru evaluarea funcției diastolice datorită rezoluției sale temporale ridicate și mai multe metode bazate pe Doppler pot fi utilizate pentru a evalua diferite măsuri ale performanței cardiace în timpul diastolei (Tabelul 14-6).

Doppler-ul de intrare mitral poate fi utilizat pentru a evalua fluxul de la atriul stâng la ventriculul stâng în timpul fazelor precoce și târzie ale diastolei (Fig. 14-5). Viteza transmisiei de intrare la un moment dat în timp este o reflectare a gradientului de presiune dintre camere. Unda E apare în timpul diastolei precoce, când ventriculul se umple pasiv. Unda A reprezintă viteza fluxului sanguin în timpul diastolei târzii și contracției atriale. Clasificarea tradițională a funcției diastolice s-a bazat pe modelul (adică, înălțimile relative) undelor E și A. Viteza undei E este dependentă de gradientul presiunii transmitrale și, prin urmare, este direct legată de presiunea atrială stângă (LA) și invers legată de complianța ventriculară. Înălțimea undei A depinde în plus de puterea contracției atriale. În mod normal, la indivizii mai tineri de 65 de ani, înălțimea valului E este mai mare decât înălțimea valului A, cu rapoarte tipice între 1,2 și 1,5 (vezi Tabelul 14-6). Pe măsură ce funcția diastolică se înrăutățește și odată cu îmbătrânirea, unda E scade în general pe măsură ce complianța ventriculară se înrăutățește, atâta timp cât presiunea LA nu a crescut. Simultan, unda A crește de obicei pe măsură ce contracția atrială se întărește pentru a compensa complianța ventriculară redusă. Mai mult, timpul de decelerare al undei E crește pe măsură ce complianța se înrăutățește inițial. Cu toate acestea, pe măsură ce funcția diastolică continuă să se agraveze, unda E crește pe măsură ce presiunea LA crește, iar înălțimea relativă a undei A scade pe măsură ce presiunea ventriculară crește și funcția atrială începe să se agraveze, astfel încât raportul E/A poate reveni la normal (numit pseudonormalizare). Deoarece modelele pseudonormale pot părea similare cu modelele normale, aceste măsuri singure pot induce în eroare. Înrăutățirea în continuare a funcției diastolice duce la așa-numitul model restrictiv în care panta descendentă a undei E devine foarte abruptă din cauza încetării bruște a fluxului mitral (Fig. 14-17), așa cum este indicat de un timp rapid de decelerare a undei E. Astfel, atât modelul undelor E cât și A undelor și timpul de decelerare mitrală urmează un curs bifazic pe măsură ce funcția diastolică se înrăutățește, ceea ce limitează utilitatea acestor măsuri numai în evaluarea funcției diastolice.

Modele de flux Doppler venos pulmonar

Modelele de flux pulmonar pot fi, de asemenea, utile în evaluarea funcției diastolice, mai ales dacă sunt considerate complementare modelelor Doppler de flux mitral. Fluxul venei pulmonare are trei componente: (1) unda S, care constă în fluxul înainte de la venele

pulmonare către atriul stâng în timpul sistolei ventriculare; (2) unda D, care constă în flux diastolic pasiv în timpul diastolei ventriculare; și (3) unda AR, care indică inversarea fluxului în venele pulmonare în timpul contracției atriale (Fig. 14-18). Pacienții cu tulburări de relaxare a VS vor demonstra tocirea undei S, astfel încât aceasta să fie substanțial mai mică decât unda D. Conformitatea redusă a VS poate duce, de asemenea, la un flux mai mare în venele pulmonare în timpul contracției atriale.

Imagistica Doppler tisulară. DTI aplică principiile imagistice Doppler la evaluarea contracției și relaxării miocardice. Doppler standard folosește filtre care se concentrează pe determinarea semnalelor de înaltă frecvență și amplitudine scăzută care apar din mișcarea rapidă a celulelor roșii din sânge. În schimb, DTI folosește filtre care optimizează evaluarea semnalelor de amplitudine mai mare și de viteză mică care apar din mișcarea miocardică. Deoarece DTI se bazează pe tehnici Doppler standard, este supus aceluiași limitări, inclusiv dependența de unghi.¹² Aliasarea nu este o considerație practică deoarece viteza țesutului tinde să fie cu cel puțin un ordin de mărime mai mică decât viteza fluxului sanguin.

DTI este ideal pentru evaluarea diastolei datorită rezoluției sale temporale foarte ridicate și a capacității de a cuantifica direct viteza de mișcare a peretelui miocardic, care este dependentă de ratele contracției și relaxării miocardice. Chiar dacă DTI poate fi utilizat pentru a evalua viteza miocardică în timpul relaxării și contracției în orice locație a inimii, evaluarea mișcării miocardice este în general efectuată prin eșantionarea vitezei mișcării inelare mitrale. Inelul mitral se deplasează longitudinal către apex, care rămâne relativ fix, în sistolă și departe de apex în timpul diastolei. Poate fi prelevat fie inelul mitral medial, fie cel lateral (deși

TIMP 0 0,1 0,4 0,8 1,2 1,6

(sec)

FIGURA e14-5 Ciclul cardiac și fazele diastolei. AC = închidere aortică; AO = deschidere aortică; MC = închidere mitrală; MO = deschidere mitrală; RA = atriul drept; RV = ventricul drept.

TABELUL 14-6 Interval de referință pentru parametrul funcției diastolice

Datele sunt mediane (percentila 5 și 95).

A = viteza de curgere mitrală diastolică tardivă; Adur = durata fluxului mitral tardiv; A'L = viteza inelară laterală diastolică tardivă; A'S = viteza inelară septală diastolică tardivă; DT = timpul de decelerare al fluxului mitral diastolic precoce; E = viteza fluxului mitral diastol precoce; E'L = viteza inelară laterală diastolică precoce; E'S = viteza inelară septală diastolică precoce; PD = viteza fluxului diastolic al venei pulmonare; PS = viteza fluxului

sistolic al venei pulmonare; PVARdur = durata inversării fluxului atrial al venei pulmonare; TDI = imagistica Doppler tisular; VS = vârful Valsalva.

Modificat din Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW și colab: Asocierea parametrilor mai noi ai funcției diastolice cu vârsta la subiecții sănătoși: un studiu bazat pe populație. J Am Soc Echocardiogr 16:1049, 2003.

14

Ecocardiografie

FIGURA 14-17 Forme de undă Doppler de intrare mitrală în disfuncția diastolică. DT = timpul de decelerare. (Modificat din Ho CY, Bulwer BE: Echocardiographic assessment of diastolic function. În Solomon SD [ed], Bulwer BE [assoc ed]: Essential Echocardiography. A Practical Handbook with DVD. Totowa, NJ, Humana Press, 2007, p. 124.)

vitezele lor diferă), iar formele de undă Doppler produse reflectă contracția sistolică (S'), relaxarea diastolică precoce (E') și vitezele de relaxare diastolică tardivă (A'). Viteza de relaxare mitrală timpurie, sau E', reprezintă rata de relaxare a miocardului în timpul diastolei precoce și este invers legată de tau, constanta de timp a relaxării ventriculare. Viteza E' variază de la mai mult de 20 cm/sec la copii și adulți tineri până la mai puțin de 5 cm/sec la pacienții cu disfuncție diastolică severă (de exemplu, amiloidoză). Această măsură este extrem de dependentă de vârstă; scade rapid la vârsta adultă timpurie și continuă să scadă odată cu îmbătrânirea.

Împărțirea E' în viteza mitrală standard a undei E (E/E') dă o măsură care a fost corelată cu presiunea de umplere. Deoarece viteza E reflectă gradientul de presiune atrial-ventricular, aceasta depinde atât de presiunea LA, cât și de complianța VS. Deoarece E' este în sine o măsură a complianței VS, împărțirea E la E' dă o măsură care reflectă presiunea LA, care ea însăși este dependentă de presiunea diastolică finală a VS. Deși s-a demonstrat în unele laboratoare că aceste măsuri se corelează cu presiunea de umplere VS, ele pot fi insensibile la modificările presiunii de umplere și pot să nu fie potrivite pentru monitorizarea pacienților în timpul terapiei.¹³

O serie de alte metode au fost, de asemenea, utilizate pentru evaluarea funcției diastolice. Timpul de relaxare izovolumică (IVRT) reprezintă perioada dintre închiderea valvei aortice și începerea umplerii ventriculare. Prolungirea TRIV este asociată cu relaxare anormală, deși scurtarea TRIV poate apărea la pacienții cu umplere restrictivă a VS. Timpul de decelerare mitrală, sau unde E, este o măsură a timpului de la vârful fluxului mitral până la încetarea fluxului mitral. La pacienții cu fiziologie restrictivă severă, timpul de decelerare mitrală

Disfuncție diastolică severă

$S > D$

$S > D$

Vp:

Deteriorat

Fluxul mitral la manevra de vârf Valsalva

Imagistica Doppler a țesutului mișcării anulare mitrale

Fluxul venos pulmonar

Viteza de propagare a fluxului (Vp) în modul M de culoare

Funcția diastolică normală

Disfuncție diastolică ușoară

Disfuncție diastolică moderată

Reversibil restrictiv

Restricție fixă

$0,75 < E/A < 1,5$ $DT > 140$ msec

$E/A < 0,75$

$0,75 < E/A < 1,5$ $DT > 140$ msec

$S > D$ sau

$AR_{dur} > A_{dur}$

+ 30 msec

Timp, msec

$E/A > 1,5$ $E/A > 1,5$

$DT < 140$ msec $DT < 140$ ms

$S < D$ sau

$AR_{dur} > A_{dur}$

+ 30 msec

$S < D$ sau

$AR_{dur} > A_{dur}$

+ 30 msec

>50 cm/sec

$E/V_p < 1,5$

<45 cm/sec

$E/V_p < 1,5$

<45 cm/sec

$E/V_p > 2,5$

<45 cm/sec

$E/V_p > 2,5$

<45 cm/sec
E/Vp < 2,5

Relaxare ventriculară stângă

Complianța ventriculară stângă

Presiunea atrială

Normal

Normal

Normal

Deteriorat

Normal la f

Normal

Deteriorat

ii

H

Deteriorat

Hi

Hi

Deteriorat

HH

tttt

FIGURA 14-18 Schema de clasificare a funcției diastolice. A = viteza fluxului de transmisie cu contracția atrială; a' = viteza mișcării inelare mitrale cu sistolă atrială; Adur = durata lui A; AR = fluxul din atriu stâng spre venele pulmonare în timpul contracției atriale; ARdur = durata AR; D = diastolic; E = viteza curgerii diastolice precoce; e' = viteza mișcării inelare mitrale diastolice precoce; S = sistolic; Vp = viteza de propagare a fluxului de transmisie. (Modificat din Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 289:194, 2003.)

va fi extrem de rapidă, mai puțin de 140 milisecunde, iar această constatare a fost asociată cu un prognostic advers la pacienții cu insuficiență cardiacă și care urmează MI.¹³ Acest lucru este cel mai des întâlnit la pacienții cu disfuncție atât sistolică cât și diastolică și este în general considerat un semn al disfuncției diastolice severe. În fazele anterioare ale disfuncției diastolice, timpul de decelerare poate crește efectiv, ceea ce face dificilă interpretarea acestei măsuri.

Color M-Mode și Flow Propagation

Modul M de culoare poate fi utilizat pentru a evalua viteza de propagare a fluxului de transmisie (Vp). Funcția M-mode este inițiată în timp ce se obține Doppler de flux color prin valva mitrală, iar informațiile de flux de culoare sunt suprapuse imaginii în modul M (Fig. 14-19). Panta curgerii unde E reprezintă propagarea fluxului, care ea însăși este invers legată de tau, constanta de timp a relaxării. Pacienții cu anomalii în relaxarea ventriculară vor avea o accelerație redusă a fluxului sanguin, iar această pantă va fi mai puțin abruptă. În practică, aceste măsuri pot fi dificil de obținut.

Evaluarea funcției diastolice în practica clinică

În practica clinică, evaluarea funcției diastolice necesită sintetizarea informațiilor din evaluări multiple, inclusiv modele Doppler de intrare mitrală, Doppler tisulare și modele venoase pulmonare. Au fost dezvoltate mai multe scheme pentru a grada funcția diastolică pe baza acestor parametri (vezi Fig. 14-18). Deși aceste scheme permit „gradarea” funcției diastolice, datele privind relația dintre aceste grade și rezultatele clinice rămân limitate, iar anomaliile funcției diastolice sunt extrem de frecvente la pacienții cu hipertensiune arterială și la adulții în vârstă.¹⁵ Mai mult, anomaliile diastolei nu sunt neapărat asociate cu simptome clinice sau cu insuficiență cardiacă evidentă. Evaluarea funcției diastolice în

timpul efortului, numită „testul de stres diastolic”, poate ajuta la demascarea anomaliilor funcției diastolice care contribuie la apariția simptomelor doar în timpul efortului.¹⁶

Structura și funcția ventriculului drept

Evaluarea ventriculului drept sa dovedit deosebit de dificilă pentru ecocardiografia bidimensională. Chiar dacă ventriculul stâng este relativ ușor caracterizat ca un elipsoid prolat, forma ciudată în semilună a ventriculului drept face modelarea volumelor considerabil mai complexă (Fig. e14-6). Mai mult, deoarece vizualizarea întregului ventricul drept nu este cuprinsă de nicio vizualizare ecocardiografică bidimensională, sunt necesare măsurători multiple din vederi multiple pentru a evalua pe deplin această cameră. Ventriculul drept normal este obișnuit cu rezistența vasculară pulmonară (PVR) scăzută și este astfel extrem de sensibil la modificările postsarcină. Afecțiunile care cresc acut RVP, cum ar fi embolia pulmonară (vezi capitolul 73), vor provoca dilatarea și disfuncția VD marcată. Condițiile care cresc RVP mai cronic vor duce la hipertrofie și dilatare a VD, dar funcția VD este de obicei menținută până la stadiile târzii ale bolii (vezi capitolul 74).

Mai multe metode sunt utilizate în mod obișnuit pentru a evalua funcția VD (Tabelul 14-7). Modificarea ariei fracționale a VD (FAC) (Fig. 14-20) poate fi utilizată în locul unei metode volumetrice pentru calcularea fracției de ejeecție a VD și este ușor de determinat prin calcularea ariei VD în diastolă (RVAd) și sistolă (RVAs) pe vederea apicală cu patru camere:

$$FAC = (RVAd - RVAs) / RVAd$$

Această metodă este relativ neafectată de măsurile în afara axei, deoarece acestea vor afecta zonele sistolice și diastolice în mod similar, dar este încă

FIGURA 14-19 Propagarea fluxului de transmisie demonstrată prin modul M de culoare. Viteza de propagare a fluxului este evaluată ca panta modelului de flux mitral, care va fi mai mică atunci când viteza este afectată. S-a dovedit că această măsură este invers legată de tau, constanta de timp a relaxării. bpm = bătăi/min; HR = ritmul cardiac; Vp = viteza de propagare a fluxului de transmisie.

FIGURA 14-20 Măsurarea ariei ventriculare drepte (RVA) și FAC utilizate pentru a evalua funcția VD cu vedere apicală cu patru camere (A4C). LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; RV = ventricul drept.

Ecocardiografie

FIGURA e14-6 Anatomia VD și măsuri liniare folosind ecocardiografia bidimensională. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; PA = artera pulmonară; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (Modificat din Bulwer BE, Solomon SD: Assessment of systolic function. În Solomon SD [ed]: Atlas of Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia, Current Science/Springer Science, 2009, p. 65.)

Evaluarea Pacientului

III

TABELUL 14-7 Evaluarea funcției sistolice a ventriculului drept

IVA = accelerație izovolumică; MPI = indicele de performanță miocardică; RVEF = fracția de ejeție RV.

Modificat din Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recommendations for chamber quantification: A report of the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, dezvoltat în colaborare cu European Association of Echocardiography, o ramură a Societății Europene de Cardiologie. J Am Soc Echocardiogr 18:1440, 2005.

dependent de definirea adecvată a endocardului peretelui liber VD. S-a demonstrat că evaluarea funcției VD de către FAC oferă valoare prognostică incrementală la pacienții cu insuficiență cardiacă și care urmează MI.¹⁷ Mai multe alte metode s-au dovedit utile pentru evaluarea funcției VD. Excursia sistolică în plan inelar tricuspidian (TAPSE) este o măsură a excursiei inelului tricuspidian și este măsurată cel mai frecvent cu imagistica în modul M (Fig. 14-21). Mișcarea inelului tricuspidian poate fi evaluată în mod similar cu DTI, iar TAS' poate fi mai simplu de măsurat și mai robust decât TAPSE (Fig. 14-22). Funcția regională a VD poate avea o importanță deosebită în condițiile în care postîncărcarea VD crește brusc, cum ar fi embolia pulmonară (vezi Embolia pulmonară, mai târziu), în care funcția VD regională poate fi păstrată în segmentele peretelui liber apical și bazal, dar diskinetică sau akinetică în regiunea mijlocie.

Atria stângă și dreaptă

Mărirea LA a fost asociată cu rezultate cardiovasculare adverse. Atriul stâng se mărește în mai multe condiții patologice, inclusiv disfuncție sistolică și diastolică VS și fibrilație atrială. Se crede că mărirea LA reflectă presiunea de umplere a VS și a fost considerată un integrator al funcției diastolice de-a lungul timpului. Se pot folosi mai multe metode pentru a cuantifica dimensiunea LA. O măsurare liniară a atriului stâng se obține de obicei pe vederea parasternală. Zona LA poate fi evaluată din vederile apicale și volumul calculat prin aplicarea metodelor biplanului Simpson la vederile apicale cu patru și două camere. Volumul trebuie normalizat la dimensiunea corpului, fie prin indexare la suprafața corpului, fie înălțimea la puterea de 2,7 (vezi Tabelul 14-4).

Funcția atriului stâng pe tot parcursul ciclului cardiac poate fi, de asemenea, evaluată. Funcția LA contribuie la performanța cardiacă generală și ea însăși este afectată de complianța VS. Există mai multe faze ale funcției LA: faza rezervor în care atriul se umple rapid din venele pulmonare în timpul sistolei VS precoc; faza de conductă în timpul căreia sângele LA se varsă în ventriculul stâng în timpul diastolei ventriculare precoc; și faza contractilă, sau pompă, în care atriul mărește umplerea VS în diastola tardivă. Pot fi evaluate atât volumele de golire activă, cât și pasivă ale atriului stâng. Volumul de golire pasivă LA este definit ca volumul maxim LA minus volumul LA înainte de contracția atrială. Volumul de golire activ al LA este definit ca volumul LA înainte de contracția atrială minus volumul minim LA (după contracția LA).

Evaluarea atriului drept se realizează cel mai bine din vederile subcostale sau apicale. Mărirea RA este o reflectare a presiunii de umplere pe partea dreaptă. Volumele indexate RA bazate pe evaluarea volumetrică sunt similare cu volumele LA la bărbații sănătoși și puțin mai mici la femeile sănătoase. Evaluarea atât a atriului drept, cât și a venei cave inferioare (IVC) este importantă în estimarea presiunii RA, care este esențială pentru

calcularea presiunii sistolice în artera pulmonară din viteza regurgitantei tricuspidiene. Dovezile calitative ale presiunii crescute ale PR includ dilatarea atriului drept, dilatarea IVC sau atenuarea colapsului IVC în timpul inspirației. Au fost folosite mai multe metode pentru a estima presiunea RA prin ecocardiografie, dar cele mai multe implică o combinație de dimensiunea IVC și cantitatea de colaps IVC odată cu inspirația. A fost dezvoltată o scară aproximativă a presiunii RA care combină evaluarea dimensiunii IVC și colapsul respirofazic (Tabelul 14-8): colaps complet (>50%), presiunea RA = 0 până la 5 mm Hg; colaps parțial, presiunea RA = 5 până la 10 mm Hg; și fără colaps (<50%), presiunea RA = 15 mm Hg.¹⁸

ECOCARDIOGRAFIE TRANSESOFAGIANĂ

TEE este o metodă alternativă pentru a obține imagini cu ultrasunete ale inimii în care un traductor de ultrasunete mai mic este introdus în

FIGURA 14-22 Metoda Doppler tisular utilizată pentru determinarea vitezei sistolice de vârf (săgeată) măsurată la nivelul inelului tricuspidian pe o vedere apicală cu patru camere a ventriculului drept. TA = tensiunea arterială; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; RV = ventricul drept.

Ecocardiografie

TABELUL 14-8 Estimarea presiunii atriale drepte pe baza diametrului și colapsului venei cave inferioare

Sunt furnizate intervale pentru categoriile joase și intermediare, dar pentru simplitate, sunt sugerate valori medii de 3 mm Hg pentru normal și 8 mm Hg pentru intermediar. Presiunile intermediare (8 mm Hg) PR pot fi coborâte la normal (3 mm Hg) dacă nu sunt prezenți indici secundari ai presiunii crescute a RA, crescute la ridicat dacă sunt prezenți colaps minim cu inhalare nazală (<35%) și indici secundari ai presiunii ridicate a RA sau lăsați la 8 mm Hg dacă sunt nesiguri.

esofagul pacientului printr-o sondă flexibilă manipulabilă. Similar scanării transtoracice, imagistica multiplană bi- și tridimensională, cu flux de culoare și Doppler spectral pot fi efectuate la patul pacientului, dar cu un traductor de frecvență mai mare decât poate fi utilizat în mod obișnuit transtoracic și dintr-o poziție care este posterioară și mai aproape de inimă decât se poate obține cu TTE. Rezultatul este o calitate superioară a imaginii și o rezoluție spațială cu mai puține artefacte, în special atunci când se evaluează atriul stâng și valvele din partea stângă, structuri care sunt direct adiacente esofagului. Deoarece este semi-invaziv, TEE este, în general, utilizat ca un test adjuvant sau de urmărire la un TTE inițial dacă se caută informații suplimentare sau imaginile TTE sunt neconcludente. Tabelul 14-9 rezumă avantajele și dezavantajele TTE față de TEE.

ETE este deosebit de utilă în evaluarea disfuncției valvei, diagnosticul sau urmărirea endocarditei, căutarea cauzelor potențiale ale accidentului vascular cerebral și o mai bună caracterizare a maselor cardiace și a bolilor cardiace congenitale. În unele circumstanțe, ETE este în mod adecvat primul test de elecție, cum ar fi evaluarea patologiei aortice și evaluarea trombilor din apendicele LA19 (vezi Bolile aortei și masele cardiace). ETE poate fi utilizată pentru a determina prezența trombului la pacienții la care este necesară cardioversia rapidă a fibrilației atriale (vezi capitolul 38) sau când este planificată ablația/cardioversia electivă a aritmiei atriale, în special în circumstanțe în care pacientul este subanticoagulat sau cu risc crescut de accident vascular cerebral (Tabelul e14-1 are un rol major în optimizarea și evaluarea cardiacă). proceduri chirurgicale și percutanate, în special în ceea ce privește procedurile valvulare, închiderea șunturilor intracardiace și implantarea dispozitivelor de asistență VS (LVAD).^{21,22}

ETE poate fi efectuată în regim de internare sau în ambulatoriu, iar majoritatea pacienților necesită anestezie topică și/sau sedare conștientă intravenoasă pentru confort. Acest lucru se realizează de obicei cu midazolam și fentanil intravenos sau, alternativ, cu propofol, dacă sunt anticipate probleme cu stabilitatea respiratorie sau hemodinamică sau confortul pacientului. Anestezia generală este utilizată pentru pacienții din sala de operație. Riscurile sunt relativ scăzute, dar includ traumatisme ale orofaringelui și esofagului, aspirația, bronhospasmul sau laringospasmul, intubația traheală accidentală și aritmia, precum și riscurile asociate cu sedarea (hipotensiunea tranzitorie).²³ Cea mai îngrijorătoare

complicație este perforația gastrointestinală superioară, care apare cel mai frecvent în esofax sau hipofax. Pacienții cu stricturi diverticulare esofagiene, fibroză toracică semnificativă indusă de radiații, anatomie distorsionată a organelor mediastinale sau plasarea dificilă a sondei prezintă un risc mai mare. TEE poate provoca, de asemenea, sângerare (0,02% până la 1,0%) din cauza abraziunii directe a mucoasei, varicelor esofagiene sau tumorii. Riscul general pentru evenimente adverse majore cu ETE este de 0,2% până la 0,5% în cadrul nonoperator, iar rata globală a mortalității este extrem de scăzută (0,0004%). Aceste riscuri pot fi minimizate prin screeningul pacienților pentru potențiale contraindicații (Tabelul e14-2); dacă se găsește unul, ETE este cel mai bine amânat până când situația poate fi mai bine evaluată sau ameliorată. Alternativ, o altă modalitate de imagistică (de exemplu, ecografia intravasculară [IVUS] sau scanarea epiaortică, CT sau CMR) sau strategie ar putea fi luată în considerare dacă un factor de risc subiacent nu poate fi atenuat.

Examenul ecocardiografic standard transesofagian. O examinare TEE standard este prezentată în Figura 14-23. De obicei, este prudent să se abordeze mai întâi indicația principală în cazul în care examinarea trebuie întreruptă din cauza instabilității clinice. Dacă pacientul rămâne stabil, se efectuează o examinare cuprinzătoare prin examinarea mai întâi a inimii cu sonda la nivel midsofagian. Pentru un cadru de referință în ceea ce privește planurile de imagistică, atunci când sonda traductorului TEE este mezofagiană, la 0 până la 30 de grade și flectată, planul de imagistică taie inima într-un plan cu axă scurtă (transvers). Un unghi traductor TEE de 90 până la 120 de grade corespunde unui plan cu axa lungă (longitudinal sau sagital). Cu planul traductorului revenit la grade inițiale 0, fie retroflexând capul traductorului TEE, fie avansându-l până la vârful inimii

TABEL e14-1 Indicații pentru cardioversia ghidată de ecocardiografie transesofagiană

Diverse (inclusiv nevoia de TEE care nu are legătură cu FA, dar altfel adecvată, cum ar fi evaluarea funcției valvei sau endocardita, cu sincronizarea TEE utilă în mod coincident pentru accelerarea cardioversiei)

AF = fibrilație atrială; CHF = insuficiența cardiacă congestivă; HOCM = cardiomiopatie obstructivă hipertrofică; INR = raportul internațional normalizat; AIT = atac ischemic tranzitoriu.

De la Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, și colab.: Volumul atrial într-o populație adultă normală prin ecocardiografie bidimensională Chest 86:595, 1984; și Zornoff LA, Skali H,

Pfeffer MA, și colab: Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarct. J Am Coll Cardiol 39:1450, 2002.

TABELUL e14-2 Contraindicații relative la ecocardiografia transesofagiană și strategiile potențiale

GI = gastrointestinal; UGI = GI superior.

III

Evaluarea Pacientului

TABELUL 14-9 Avantajele și dezavantajele ecocardiografiei transesofagiene în raport cu ecocardiografia transtoracică

în timp ce rămâneți flexat, planul de imagistică se va înclina într-o vedere cu patru camere.

Cele mai multe examinări încep cu vizualizarea standard cu patru camere a inimii, care este asemănătoare cu vederea transtoracică apicală cu patru camere cu un unghi de sondă TEE

de 0 grade. La acest nivel, controlerul „omni” multiplan este utilizat pentru a roti planul de scanare în sens invers acelor de ceasornic pentru a tăia ventriculul stâng în vederi cu două camere (—90 de grade) și apoi trei camere (pe axa lungă sau —120 de grade). Aceste vederi sunt optime pentru evaluarea ventriculului stâng, atriului stâng și valvei mitrale. Dacă se dorește, apendicele LA poate fi examinat amănunțit prin retragerea sondei ușor cefalal, centrarea sectorului de imagine pe apendice și scanarea de la 30 la 150 de grade. Pentru a examina valva aortică, operatorul retrage sonda ușor, iar valva aortică trebuie să fie fotografiată chiar mai sus de valva mitrală, la aproximativ 30 de grade pentru imaginile pe axa scurtă și la 120 de grade pentru vizualizările pe axa lungă. Valva tricuspidiană poate fi examinată la aproximativ 45 de grade, cu vederi ulterioare ale tractului de ieșire al VD (RVOT), arterei și valvei pulmonare și bifurcația pulmonară căutată prin creșterea treptată a unghiului omni până la 120 de grade din nou. Manipulări suplimentare minore ale sondei TEE și ale unghiului traductorului vor oferi vederi ale venelor pulmonare, atriului drept, septului interatrial, venei cave superioare (SVC), IVC, sinusului coronar și aortei abdominale. Pentru ferestrele transgastrice, sonda TEE este avansată ușor pe lângă sfincterul gastroesofagian, cu planul traductorului resetat înapoi la 0 grade. Se pot vizualiza ventriculul stâng și valva mitrală pe axa scurtă și, de asemenea, se pot obține gradienti transaortici dintr-o vedere apicală cu cinci sau trei camere, dacă este necesar. Prin creșterea unghiului omni până la 90 de grade și rotirea planului traductorului spre dreapta, sunt atinse vederi mai detaliate ale supapei tricuspide și ale părții drepte a inimii. În cele din urmă, aorta toracică este de obicei examinată în vederi transversale și longitudinale, pe măsură ce sonda este retrasă pentru a documenta orice ateroscleroză semnificativă sau altă patologie.

ECOCARDIOGRAFIE TRIDIMENSIONALĂ

Achiziția și afișarea imaginilor tridimensionale au fost un obiectiv pe termen lung al ecocardiografiei. Deși seturi de date tridimensionale pot fi obținute din achiziție rotațională transtoracică sau transesofagiană, ecocardiografia tridimensională adevărată este realizată prin utilizarea unui traductor matrice-array care emite și primește fascicule de ultrasunete în două dimensiuni (Fig. 14-24A), ceea ce are ca rezultat achiziția unui set de date piramidale în trei dimensiuni. Sunt disponibile sonde cu matrice matrice atât pentru utilizare transtoracică, cât și transesofagiană. Seturile de date tridimensionale pot fi utilizate pentru a afișa simultan imagini bidimensionale ortogonale (cum ar fi vederile apicale cu patru și două camere) sau o imagine tridimensională redată (Fig. 14-24). Ecocardiografia tridimensională oferă potențialul de a vizualiza mai bine structurile valvulare (vezi Boala cardiacă valvulară) sau anomalii congenitale și poate fi deosebit de utilă pentru planificarea chirurgicală. Într-adevăr, imagistica tridimensională bazată pe TEE în sala de operație devine deosebit de utilă în timpul operației de valvă cardiacă (vezi capitolul 63). Ecocardiografia tridimensională poate îmbunătăți, de asemenea, cuantificarea volumului VS și RV și a fracției de ejeție, deoarece imagistica tridimensională nu este supusă ipotezelor volumetrice și erorilor potențiale inerente imagisticii bidimensionale. În parte, deoarece imagistica tridimensională actuală este asociată cu pierderea rezoluției spațiale și temporale în comparație cu imagistica bidimensională, aplicarea ecocardiografiei

tridimensionale în afara sălii de operație este în prezent mai limitată. Cu toate acestea, sondele tridimensionale actuale pot funcționa ca sonde bidimensionale fără pierderea calității imaginii și pot defini mai bine cursul și amploarea structurilor complexe. Pe măsură ce progresele tehnologice îmbunătățesc calitatea imaginii tridimensionale, achiziția tridimensională va deveni probabil standard în ecocardiografie.

ECOCARDIOGRAFIE DE CONTRAST

Agenții de contrast ecocardiografici contemporani sunt microsfele de gaz stabilizate care, la 2 până la 8 μm , au dimensiuni similare cu celulele roșii din sânge și se pot mișca în mod similar prin sistemul circulator. Agenții aprobați în prezent constau din gaze perfluorocarbon, alese datorită rezistenței lor la difuzie în fluxul sanguin; sunt închise fie în cochilii de albumen, fie de fosfolipide. Spre deosebire de bulele mai mari create prin agitarea soluției saline, bulele de contrast comerciale sunt suficient de mici pentru a tranzita patul vascular pulmonar și, prin urmare, sunt capabile să opacifice partea stângă a inimii.

Deoarece învelișurile lor nu sunt rigide, bulele de contrast se vor contracta ca răspuns la presiunea acustică de vârf a undei de ultrasunete sinusoidale și se vor extinde atunci când presiunea acustică este la limita sa. Imagistica optimă a agenților de contrast se bazează pe modul în care această oscilație în mărime variază în funcție de puterile de transmisie a sistemului de ultrasunete (indice mecanic). Când sunt expuse undelor sonore la indici mecanici mai mici, bulele vor suferi o oscilație rezonantă într-un mod liniar, dar cu frecvențe de transmisie mai mari, bulele vor rezona într-un mod neliniar. La puteri de transmisie și mai mari, bulele vor fi distruse, generând astfel o dispersie inversă neliniară foarte puternică de durată extrem de scurtă (Fig. e14-7). Când bulele rezonează liniar, ele se vor comporta ca țesutul înconjurător și vor reflecta sunetul la frecvența fundamentală, adică aceeași frecvență cu care a fost transmisă de sistemul de ultrasunete. Când

FIGURA e14-7 Principiile imagistică cu contrast.

Ecocardiografie

FIGURA 14-23 O examinare TEE standard sugerată. Poziționarea de bază a sondei, manipulările și vederile sunt afișate aici. Secvența ilustrată aici permite o examinare de bază a tuturor camerelor și valvelor cardiace. Vizualizări suplimentare sunt obținute după cum este necesar pentru indicația specifică. Ao = aorta; AoV = valva aortica; Asc = ascendent; AV = valva aortica; Desc = descendent; LAX = axa lungă; ME = mizofagian; PV = valva pulmonara; SAX = axa scurta; TG = transgastric; TV = valva tricuspidiană; UE = esofagian superior.

Ecocardiografie

bulele rezonează într-un mod neliniar, sunetul este reflectat atât la frecvența fundamentală, cât și la frecvențele armonice, multipli ai frecvenței fundamentale. Prin urmare, pentru a distinge bulele de țesutul înconjurător, sistemele de ultrasunete sunt setate la indici mecanici (0,15 până la 0,3)²⁴ care vor genera rezonanță neliniară fără distrugerea bulelor și cu capacitatea de a recepționa selectiv frecvențe armonice, îmbunătățind astfel puterea semnalului bulei față de cea a țesutului (vezi Fig. e14-7).

Prin opacificarea fondului de sânge, agenții de contrast îmbunătățesc detectarea interfeței endocardio-sânge și astfel facilitează evaluarea volumului ventricular, precum și a funcției ventriculare globale și regionale (Fig. 14-25). S-a demonstrat că agenții de contrast pot transforma nondiagnosticul (definit ca vizualizare inadecvată a două sau mai multe din șase segmente VS observate pe vederi apicale) în studii de diagnostic la până la 90% dintre pacienți. Acest lucru poate fi deosebit de util în secția de terapie intensivă, precum și în ecocardiografia de stres, în care obținerea de imagini adecvate în perioada imediată după exercițiu poate fi o provocare. Prin delimitarea mai bună a anatomiei cardiace, agenții de contrast facilitează identificarea anevrismelor și a diverticulilor, a complicațiilor mecanice ale IM, cum ar fi ruptura peretelui liber și pseudoanevrismele, hipertrofia apicală, balonarea apicală tranzitorie, fibroza endomiocardică și crăpăturile proeminente care caracterizează cardiomiopatia necompactivă. Ele sunt, de asemenea, utile în detectarea maselor

intracardiace, cum ar fi trombi și tumori și evaluarea vascularității acestora. În plus, agenții de contrast pot ajuta la distingerea artefactului imagistic de patologie (Fig. 14-26). În ciuda faptului că este luat în considerare

Utilizarea off-label, agenții de contrast pot fi utilizați pentru a intensifica semnalele spectrale Doppler, care pot fi deosebit de utile în delimitarea gradientilor transvalvulari în stenoza aortică (Fig. 14-27) și pot delimita patologia extracardiacă, cum ar fi disecția vasculară. În cele din urmă, la pacienții supuși ablației septului cu alcool pentru HCM obstructivă (vezi capitolele 56 și 66), agenții de contrast sunt utilizați pentru a delimita patul de perfuzie al perforatorilor septului țintă.

Ecocardiografia cu contrast cu perfuzie miocardică este o altă aplicație care se bazează pe capacitatea ultrasunetelor de a detecta bule de contrast în interiorul vascularizației miocardice. Abordările depind de faptul că o explozie de ultrasunete cu un indice mecanic ridicat va distruge în mod previzibil microbulele și că rata la care contrastul miocardic va fi ulterior completat depinde de fluxul sanguin miocardic (Fig. 14-28). Două abordări generale pot fi luate pentru imagistica în urma flash-ului cu indice mecanic ridicat: imagistica în timp real cu indice mecanic scăzut, care are avantajul de a păstra informațiile referitoare la mișcarea peretelui și o abordare declanșată de imagistica mecanică mai mare, care oferă, probabil, informații mai bune de perfuzie în detrimentul mișcării peretelui. Deși imagistica de perfuzie miocardică s-a dovedit a fi valoroasă atât în imagistica de repaus, cât și în cea de stres pentru detectarea ischemiei (Fig. e14-8) și identificarea miocardului viabil, dar uluit sau hibernant,25 imagistica de perfuzie cu contrast este în prezent o tehnică experimentală.

avantaj major de a fi cea mai rapidă, portabilă și cea mai rapidă modalitate de imagistică disponibilă astăzi. Prin urmare, TTE sau TEE este adesea primul instrument care trebuie pus în joc în situații de urgență, cum ar fi tamponada cardiacă, disecția aortică, complicația peri-infarct sau postoperatorie și șoc, în care evaluarea rapidă a unui pacient foarte instabil poate fi efectuată la pat. Atunci când un număr mare de pacienți trebuie să fie examinați sau pacienții trebuie monitorizați pe termen lung cu examinări în serie, faptul că imagistica cu ultrasunete nu implică radiații ionizante este un aspect deosebit de important. Este astfel ideal pentru monitorizarea disfuncției valvulare, chimioterapie cardiotoxică și cardiomiopatii. Chiar dacă rezoluția spațială a altor modalități, cum ar fi CMR sau CT, poate fi mai mare decât cea a ecocardiografiei, rezoluția temporală superioară a TTE și TEE face ca aceste tehnici să fie ideale pentru detectarea vegetațiilor mici mobile, trombi și fire fibrinoase în inimă, care se mișcă prea rapid pentru a fi ușor vizualizate prin tehnici cu rate de cadre mai lente.

Ecocardiografia de stres folosind fie stresul pe bandă de alergare, bicicletă, fie farmacologic (dobutamina sau vasodilatator) s-a dovedit a fi mai precisă decât ECG de efort singur pentru diagnosticarea CAD care limitează fluxul, în special la femei și la pacienții cu hipertrofie VS. În comparație cu imagistica nucleară, ecocardiografia de stres este la fel de sensibilă și specifică. Cu toate acestea, prezența unor segmente infarctate anterioare, cunoscută CAD multivasală și a unui bloc de ramură stângă poate scădea sensibilitatea și specificitatea

ecocardiografiei de stres din cauza dificultății de interpretare a îngroșării peretelui în prezența disfuncției regionale de repaus și a mișcării de translație.²⁶

În plus față de diagnosticarea anomaliilor structurale ale miocardului, pericardului, valvelor și vaselor, ecocardiografia poate demonstra direct dereglările fiziologice și hemodinamice ulterioare. Acest lucru este valabil mai ales pentru efuziunile pericardice (vezi capitolul 71), în care ecocardiografia poate demonstra tamponarea iminentă sau reală în timp real în câteva secunde. Pentru o caracterizare mai rafinată a țesuturilor, CMR oferă adesea rezoluție și specificitate mai ridicate în definirea caracteristicilor tumorii, cum ar fi densitatea și vascularizația țesuturilor, procesele infiltrative/inflamatorii și fibroza nontransmurală. CT este deosebit de utilă în definirea structurilor cardiace calcificate, iar angiografia CT este capabilă să imagineze arterele coronare de-a lungul întregii lor întinderi mult mai fiabil decât ecocardiografia (cu condiția ca pacientul să aibă o frecvență cardiacă relativ lentă și regulată). Definirea grosimii pericardului este, de asemenea, alta

Ecocardiografie

FIGURA e14-8 Vederi apicale cu trei camere care arată imagistica de perfuzie miocardică în timp real. Stânga, Linia de bază neîntărită imediat după un impuls cu indice mecanic ridicat. Corect, îmbunătățire uniformă în concordanță cu perfuzia normală. (Cu amabilitatea F. Xie și T. Porter; Universitatea din Nebraska Medical Center)

FIGURA 14-26 Imagini apicale cu patru camere neîmbunătățite (panoul din stânga) și îmbunătățite (panoul din dreapta). În imaginea neamplificată este vizualizată o structură asemănătoare unui tromb în regiunea apicală (săgeată). Versiunea

îmbunătățită arată că nu există niciun defect de umplere, sugerând astfel că acesta a fost un artefact acustic și nu un adevărat tromb.

FIGURA 14-27 Spectrele Doppler neintensificate de bază (panoul din stânga) la acest pacient cu stenoză aortică valvulară sunt indistincte. După administrarea materialului de contrast (panoul din dreapta), spectrele CW sunt clar definite.

„Calcâiul lui Ahile” al ecocardiografiei. S-a demonstrat că ecografia cardiacă este slab sensibilă la îngroșarea pericardică și că CT și CMR oferă o metodă mai sensibilă și mai cuprinzătoare de evaluare. Cu toate acestea, ecocardiografia rămâne modalitatea de primă linie pentru detectarea respirofazic caracteristic al septului și a variațiilor respiratorii ale debitului cardiac cauzate de constricție și continuă să fie principala urmărire, indiferent de tratament.²⁷

Umbrirea acustică din structurile valvulare protetice, dispozitivele de asistență ventriculară (VAD), calcificarea sau aerul dintre traductor și porțiunile distale ale inimii pot împiedica vizualizarea adecvată a porțiunilor inimii prin ecocardiografie și, în aceste cazuri, modalitățile radiologice precum fluoroscopia și CT pot fi modalități alternative sau adjuvante. În mod similar, deoarece sternul și coastele împiedică imagistica cu ultrasunete transtoracice și traheea plină de aer produce un „punct orb” pe ETE, evaluarea ecocardiografică a aortei este limitată la rădăcina proximală, arcul și segmentele aortei toracice și abdominale. Cu toate acestea, dacă pacientul este instabil (de exemplu, după un accident de mașină sau într-un șoc cardiogen), TTE și/sau TEE este adesea singurul instrument adecvat la pat și este suficient pentru a diagnostica rapid sau a exclude majoritatea disecțiilor de tip A (vezi capitolul 57). Cu TEE se poate determina rapid, de asemenea, dacă arterele coronare proximale și vasele arcului sunt patente fără utilizarea substanței de contrast intravenoase.

Trebuie subliniat că în multe cazuri utilizarea a două sau chiar mai multe modalități este adecvată și complementară pentru a caracteriza mai definitiv natura și amploarea unei anomalii și pentru a planifica tratamentul adecvat. Acest lucru este valabil mai ales în cazurile de cardiomiopatie ischemică și nonischemică²⁸, pentru care CMR și SPECT/PET pot defini mai clar locațiile hipertrofiei, fibrozei sau inflamației. Disecțiile aortice extinse în care trebuie să se definească cu precizie măsura în care sunt implicate arterele coronare majore, capului și arterele sistemice necesită adesea imagistica multimodală.

Din nefericire, ecocardiografia poate reda o varietate de artefacte care produc aspectul fals al maselor care imită trombi, tumori sau lambouri de țesut mobil; deși majoritatea pot fi

identificate ca descoperiri false de ecografiști cu experiență, o minoritate poate necesita vizualizări ecocardiografice personalizate suplimentare, adesea în diferite planuri ale țesuturilor, pentru a pune problema. Utilizarea ecocardiografiei tridimensionale și/sau a agenților de contrast ecocardiografic intravenos poate clarifica multe dintre aceste artefacte ecocardiografice fără efectele potențial nefrotoxice ale agenților iodați și gadoliniu utilizați în imagistica radiologică.

În prezent, există și tehnici mai noi care au evoluat aproape paralel în ecocardiografie și CMR pentru evaluarea cantitativă a tensiunii tisulare, a disincroniei și a funcției diastolice.²⁹ Aceste tehnici au fost utilizate pe scară largă în cercetare și încep să fie validate într-un cadru clinic cu populații mai mari. Pe scurt, deși progresele în capacitatea ecografiei și radiologiei continuă să crească, familiaritatea cu avantajele și limitările relative ale fiecărei modalități de imagistică poate ajuta la determinarea instrumentului care este cel mai potrivit pentru a răspunde la întrebarea clinică la îndemână.

INFARCTUL MIOCARDICII

Ecocardiografia joacă un rol esențial de diagnostic și prognostic în evaluarea pacienților în timpul și după IM acut. Contractilitatea normală a peretelui (normokineza) este văzută ca o îngroșare a peretelui cauzată de contracția fibrelor miocardice individuale în timpul sistolei. La ecocardiografie, distanța radială dintre marginile epicardice și endocardice crește în mod normal cu cel puțin 20% în timpul sistolei. FEVS globală, calculată prin ecocardiografie bidimensională și, de preferință, prin metoda biplană bidimensională a discurilor, oferă o indicație a dimensiunii și locației generale a infarctului. A rămas singura măsură cu cea mai mare semnificație prognostică și clinică în timpul și după MI.

Ischemia miocardică afectează funcția sistolică a VS atât focal cât și global. Hipokineza focală – scăderea îngroșării sistolice – apare în câteva secunde de la debutul ischemiei miocardice, înainte de durerea toracică și modificările ECG (vezi capitolul 49). Această constatare patognomonică va apărea în regiunea ventriculului stâng și/sau drept alimentat de artera compromisă (cel puțin 70% stenoză) și va da aspectul unui punct de balama în comparație cu segmentele perfuzate adiacente. Ischemia se poate manifesta și ca contractilitate întârziată a unui segment. Ischemia este o afecțiune dinamică, iar dacă fluxul sanguin suficient este restabilit în timp (fie printr-o scădere a cererii metabolice ca atunci când se încheie un test de stres, fie prin reperfuzie), contractilitatea segmentului afectat se poate recupera rapid. Cu toate acestea, în cadrul terapiei de reperfuzie, o reducere marcată a FEVS în primele zile după IM poate fi secundară asomării miocardice mai degrabă decât permanentă.

disfuncție miocardică și se poate îmbunătăți substanțial pe o perioadă de câteva zile până la săptămâni (vezi capitolul 49).^{30,31}

Persistența sau creșterea severității anomaliei de mișcare a peretelui după insulta inițială implică faptul că țesutul devine nefuncțional (adică, nu este activ metabolic sau hibernează) sau neviabil (infarct). Segmentele miocardice akinetice nu se îngroașă deloc, iar segmentele

diskinetice se umflă paradoxal în exterior în sistolă, implicând astfel că nu este prezent nici un miocard funcțional. Subțierea pereților la mai puțin de 6 mm, ecoluminozitatea și diskinezia indică de obicei cicatrice. Dilatarea bruscă a ventriculului stâng și o scădere a FEVS sunt semne predictive ale unor zone mai mari de ischemie (mai proximală și/sau multivasală). Tehnici mai rafinate, inclusiv îmbunătățirea contrastului ecocardiografică intravenoasă pentru examinarea perfuziei miocardice, ecocardiografia cu doze mici de dobutamină sau analiza tulpinii regionale, pot fi utile pentru a demonstra dacă segmentele care sunt încă akinetice după reperfuzie rămân viabile, dar hibernează.³²

Regiunile specifice ale inimii pot fi mapate pe teritorii specifice arterelor coronare (Fig. 14-29), permițând astfel determinarea vasului legat de infarct la pacienții cu IM sau detectarea teritoriului ischemic în timpul ecocardiografiei de stres (vezi secțiunea Ecocardiografie de stres). O stenoză a arterei coronare proximale va cauza anomalii de mișcare a peretelui pe un teritoriu mare (adică un perete întreg de la bază până la apex), în timp ce blocajul mai distal va afecta doar mai multe segmente apicale. O ocluzie principală stângă acută va duce la o disfuncție atât de extinsă (septul anterior, pereții anteriori și laterali) încât, dacă nu este tratată, este de obicei letală. Leziunile arterei coronare drepte proximale (RCA) pot provoca în plus disfuncție și infarct VD. Prezența CAD existentă anterior poate modifica amploarea noilor anomalii de mișcare a peretelui observate în timpul IM acut. Vasele colaterale mici din alte artere coronare neobstrucționate se pot dezvolta și perfuza teritoriul periferic al vaselor afectate, diminuând astfel teritoriul disfuncțional. Scorul mișcării peretelui poate fi utilizat ca instrument complementar fracției de ejeție pentru cuantificarea extinderii și severității funcției sistolice VS (vezi Fig. e14-4).

Considerații practice în evaluarea mișcării peretelui regional. Este important să distingem cu atenție între îngroșarea peretelui, spre deosebire de mișcarea marginii epicardice sau endocardice în timpul sistolei. Capcanele în diagnosticarea anomaliilor de mișcare a peretelui abundă; acestea includ fals pozitive din cauza vizualizării proaste a endocardului, angularea superioară a sondei astfel încât porțiunea membranoasă, nemusculară a interventricularului superior

A2C PLAX Bazal-LV

Ecocardiografie

Vedere oblică anterioară dreaptă

Vedere anatomică

Vedere laterală stânga

Arterele coronare

O LAD: descendent anterior stanga | LCx : ramura circumflexă stângă II RCA/PDA : coronară dreaptă/ artera descendentă posterioară

Segmente ventriculare stângi (LV).

FIGURA 14-29 Teritoriile arterelor coronare. Arterele coronare epicardice principale furnizează fiecare teritorii miocardice distincte, care pot fi cartografiate și evaluate în timpul examinării cu ultrasunete. Pentru standardizare, ventriculul stâng (LV) este împărțit de-a lungul axei lungi în cadrane anterior, inferior, septal și lateral. La nivelurile bazale și mijlocii ventriculare, pereții septali și laterali sunt subdivizați în continuare în segmente anterior și inferior. Fiecare perete este secționat în continuare în planuri cu axa scurtă în treimi bazală, mijlocie și apicală, cu vârful distal dincolo de cavitatea VS formând un segment de capac pentru a produce un total de 17 segmente de perete. Cea mai mare parte a aportului de sânge către inimă este din artera coronară principală stângă, care se împarte în arterele LAD și circumflexe stângi (LCx). LAD furnizează cea mai mare parte a peretelui ventricular anterior, iar ramurile sale septale alimentează cele două treimi anterioare ale septului. În plus, ramurile diagonale ale LAD alimentează peretele anterolateral. LAD-urile mari se pot înfășura în jurul vârfului inimii și pot furniza cea mai distală porțiune a peretelui inferior. LCx se desfășoară în șanțul atrioventricular, iar ramurile sale marginale obtuse alimentează peretele inferolateral. RCA furnizează sângele treimea inferioară a septului și peretele inferior. RCA alimentează și ventriculul drept. A2C = apicale cu două camere; A4C = patru camere apicale; LA = atriul stâng; PDA = artera descendentă posterioară; PLAX = ax lung parasternal; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (Modificat din Bulwer BE, Rivero JM [eds]: Echocardiography Pocket Guide: The Transthoracic Examination. Burlington, Mass, Jones & Bartlett Learning, 2011, 2013, p. 131. Retipărit cu permisiune.)

septul este interpretat greșit ca un segment miocardic nemișcat, compresie extracardiacă a peretelui inferior prin ascită sau conținut abdominal („pseudodischineză”) și mișcare septală paradoxală sau asincronă ca urmare a blocului de ram sau a stării postoperatorii. Negative false, cum ar fi lipsa unei anomalii de mișcare a peretelui care este prezentă, pot apărea și din cauza calității slabe a imaginii sau a imaginii în afara axei. În unele cazuri,

injectarea unui agent de contrast intravenos poate ajuta la delimitarea granițelor endocardice.

Este important să recunoaștem că ecocardiografia la un pacient care nu suferă de durere toracică în momentul imagistică poate să nu dezvăluie o anomalie de mișcare a peretelui de repaus (din cauza scăderii cererii sau a reperfuziei) și că această tehnică este relativ insensibilă pentru zone mici de ischemie subendocardică sau microvasculară. Cu toate acestea, atunci când un pacient are o durere toracică acută continuă, dar ecocardiografia nu evidențiază noi anomalii de mișcare a peretelui, trebuie întreținut un diagnostic diferențial mai larg decât ocluzia arterei coronare epicardice. Cauzele cardiace neischemice posibile ale durerii toracice care pot fi diagnosticate și prin ecografie cardiacă includ pericardita, anevrismul sau disecția aortică sau coronariană, miocardita, contuzia cardiacă și ruptura coardelor mitrale. Cauzele noncardiace includ emboliile pulmonare (care pot provoca disfuncție acută a inimii pe partea dreaptă într-un model distinct), precum și procesele gastroenterologice (de exemplu, reflux, boala ulcerului peptic, spasm esofagian), pleurita și costocondrita.

zile ale infarctului inițial sau poate fi amânată cu ani. Toți cardiologii trebuie să fie familiarizați cu cauzele șocului legat de infarct și cu apariția lor la ecocardiografie (Fig. 14-30). Indicațiile pentru ecocardiografie după IM sunt detaliate în criteriile de utilizare adecvate elaborate de Colegiul American de Cardiologie și alte societăți (vezi capitolul 14G).19

Insuficiența mitrală acută severă (MR) este cel mai adesea cauzată de infarct și ruptura consecutivă a unui mușchi papilar. Are ca rezultat „flatura” a foiței mitrale asociate în atriul stâng în timpul sistolei cu incompetență valvulară (Fig. 14-31; vezi și Fig. 14-30A). Mușchiul papilar anterolateral primește dublă aprovizionare cu sânge atât din artera coronară descendentă anterioară stângă (LAD) cât și din diagonalele acesteia și din artera circumflexă stângă (vezi capitolul 20); astfel, un infarct foarte mare ar fi necesar pentru a perturba acest mușchi papilar, care susține mai mult din foița mitrală anterioară. Spre deosebire de aceasta, artera descendentă posterioară, care provine din RCA la indivizii cu dominație dreaptă, alimentează numai mușchiul papilar posteromedial. Din acest motiv, ruptura mușchiului papilar și foliolă posterioară a flailului apar mai frecvent la infarctele inferioare. Există, totuși, o suprapunere între suportul mușchiului papilar al foliolelor și doar un cap sau un vârf al unui mușchi papilar poate fi perturbat, mai degrabă decât întregul trunchi. Prin urmare, în mici infarcte acolo

poate fi afectat un segment de flail focal sau doar vârful unui foișor mitral opus. Jetul RM este excentric și îndreptat departe de foița mitrală afectată; adică floul posterior direcționează jetul MR anteroseptal, în timp ce flailul anterior direcționează jetul regurgitant posterolateral (vezi Figurile 14-30 și 14-31). Dacă suspiciunea clinică de RM legată de infarct acut este mare și TTE nu este definitivă, se recomandă să se procedeze rapid la consult chirurgical și ETE.

Defect septal ventricular

Defectele septului ventricular pot apărea ca zone discrete de pierdere a ecoului prin curgerea fluxului interventricular, așa cum este demonstrat de Doppler color (vezi Fig. 14-30B). Ecocardiografia ar trebui să definească locația, tipul (simplu sau complex) și dimensiunea defectului. Defectele septale ventriculare anterioare (VSD) tind să fie simple (adică, perforații directe sub formă de fante prin ambele părți ale septului la același nivel) și sunt de obicei localizate mai apical. În schimb, infarctele inferioare implică adesea septul bazal inferior adiacent sau chiar ventriculul drept și pot fi complexe (cu fisuri serpiginose sau multiple). Cu excepția cazului în care defectul este foarte mare, doar imaginile ecocardiografice bidimensionale pot sugera doar miocard subțire sau absent focal, dar Doppler-ul color poate fi definitiv

demonstrați atât locația, cât și întinderea șuntului în zona de „rupere”. Un VSD mic (restrictiv) va avea un gradient de presiune interventricular mare, în timp ce un VSD mare (nerrestrictiv) va avea gradienti mai mici și este mai probabil să fie asociat cu leziuni tisulare suplimentare, inclusiv chiar ruptura mușchiului papilar sau ruptura peretelui liber în cazuri catastrofale. Prin aplicarea ecuației Bernoulli se poate calcula gradientul de presiune pe un VSD restrictiv. Presiunea sistolică VD trebuie să fie egală cu tensiunea arterială sistolică minus gradientul de presiune interventriculară. Derivarea semnificativă și prelungită peste VSD poate duce la insuficiență biventriculară și, în cele din urmă, poate duce la creșterea presiunilor din partea dreaptă și la scăderea paradoxal a cantității de șuntare de la stânga la dreapta.

Pseudoaneurism

Un pseudoanevrism este o perforație a peretelui liber ventricular care este conținută local de pericardul adiacent și de aderențe. Pseudoanevrismele apar mai frecvent după MI inferior, deși pot apărea în regiunile laterale și apicale. La ecocardiografie ele apar ca spații fără ecou sau camere suplimentare adiacente și continue cu cavitatea VS (vezi Fig. 14-30C). Aspectul poate fi similar cu cel al unui aneurism sau diverticul VS adevărat, dar spre deosebire de aceste două patologii, caracteristica definitivă a unui pseudoanevrism este perturbarea tuturor celor trei straturi: endocard, miocard și epicard. Astfel, este mai probabil ca un pseudoanevrism să aibă trăsături distinctive, cum ar fi un gât mai îngust, cu margini mai zdrențuite și flux bidirecțional turbulent (spre deosebire de marginile mai netede și modelul de flux observat de obicei la aneurismele adevărate). Cu toate acestea, nici un singur criteriu ecocardiografic nu este suficient de specific pentru a distinge cu exactitate aneurismele VS false de adevărate. Substanțele de contrast ecocardiografice intravenoase pot fi foarte utile în delimitarea zonei perforației și extravazării în spațiul pericardic dacă pacientul este suficient de stabil. Deși pseudoanevrismele sunt de obicei complicații subacute ale IM și pot avea hemoragie brusc, unele pseudoanevrisme sunt surprinzător de stabile și rămân nedetectate ani de zile. La pacienții stabili, CMR sau chiar angiografia este adesea utilă pentru a distinge pseudoanevrismul de aneurism.

Rupere gratuită a peretelui

Ruptura peretelui liber este de obicei atât de acut letal încât este rar fotografiată, dar constatările constau într-o nouă efuziune pericardică bruscă la un pacient cu subțiere marcată și akinezie la nivelul teritoriului miocardic terminal al arterei ocluse. Caracteristicile ecocardiografice ale tamponadei sunt de obicei prezente. Revărsatul pericardic poate avea contrast ecocardiografic spontan sau poate conține cheag (hemopericard). Demonstrarea fluxului Doppler color cu viteză mică sau extravazarea contrastului ecocardiografic intravenos din cavitatea VS în revărsat ar confirma ruptura peretelui, dar trebuie avut grijă să nu se confunde ruptura cu semnalul color de viteză scăzută generat în lichidul pericardic de inima în mișcare adiacentă.

tamponada

Cauzele mecanice de tamponare legate de infarcte includ pseudoanevrismul și ruptura peretelui liber așa cum a fost descris mai devreme, dar și disecția aortică (în unele cazuri cauzată iatrogenic prin intervenție percutanată). Toate provoacă sângerare deschisă în sacul pericardic. Hemopericardul este asociat cu un aspect distinctiv de gel al lichidului pericardic la ecocardiografie (vezi Fig. 14-30D). În unele cazuri, trombul complet organizat a fost găsit în revărsate pericardice altfel echolucente și se crede că este un indicator al rupturii anterioare a peretelui care a fost sigilată între timp.

Alte cauze ale șocului cardiogen în infarctul miocardic

În plus față de complicațiile mecanice descrise mai devreme, există și alte explicații potențiale pentru hipotensiunea arterială în cadrul IM acut. Simpla pierdere a funcției pompei în infarctele mari este probabil cel mai frecvent motiv. Infarctul VD (vezi capitolul 52) poate apărea concomitent cu leziuni inferoposterioare sau ca leziune izolată a VD la un pacient cu ocluzia unui RCA nedominant. Se poate dezvălui atunci când se administrează nitroglicerina și scade preîncărcarea. Cel mai sigur semn ecocardiografic al infarctului VD este noua dilatare și hipokinezia ventriculului drept. În mod obișnuit, pereții laterali sau posteriori ai VD sunt cei mai afectați (peretele posterior reprezintă cel mai distal-teritoriu RCA), cu conservarea apexului (care este, de asemenea, furnizat de LAD distal). Funcția VD deprimată poate fi adesea ilustrată printr-o viteză de vârf Doppler tisulară scăzută a inelului tricuspidian la sistolă sau printr-o creștere lentă a anvelopei Doppler regurgitant tricuspidian (dP/dT scăzut) și poate fi cuantificată printr-o fracțiune de ejeecție scăzută a VD sau FAC. presiune sistolică normală a VD). Deoarece pereții ventriculului ventricular sunt mai subțiri decât cei ai ventriculului stâng, ventriculul drept se poate recupera relativ rapid din injuriile ischemice și poate reveni la funcționarea normală după revascularizare. Alte cauze potențiale de hipotensiune arterială și șoc cardiogen includ reocluzia arterelor coronare cu expansiune infarctului, pericardita efuzivă asociată (sindromul Dressler) și obstrucția acută dinamică a TSVI cu mișcare anterioară sistolică mitrală atunci când bazal.

porțiune a inimii devine hipercontractilă ca răspuns la mai multe anomalii de mișcare a peretelui apical la pacienții cu hipertrofie a septului superior.

Complicațiile tardive ale infarctului miocardic

Chiar și după încheierea unui IM, modificările continue ale structurii și funcției inimii pot provoca sechele negative care pot fi silențioase clinic. LVaneurismele sunt pușii discinetice discrete ale ventriculului stâng cu păstrarea integrității celor trei straturi ale inimii (endocard, miocard și epicard). Cele mai frecvente locații ale anevrismelor VS sunt peretele bazal inferior și apexul, unde pot crește până la o dimensiune care rivalizează cu celelalte camere cardiace. Contrastul ecocardiografic spontan în anevrisme semnifică staza locală a fluxului sanguin.

În absența anticoagulării, fluxul lent continuu în cadrul unui anevrism VS poate duce la formarea de tromb VS (Fig. 14-32A). Pacienții cu anevrisme mari, MI anterioare sau FEVS mai mică de 40% prezintă un risc deosebit pentru această complicație. Trombii intracavitari pot fi detectați în primele 1 până la 2 săptămâni după infarct miocardic și apar ca mase discrete deformabile, omogen, ecogen, înconjurând marginea endocardică a unui segment de perete akinetic sau diskinetic. Studiile anterioare au indicat că sensibilitatea și valoarea predictivă pozitivă a ecocardiografiei pentru trombul VS au fost de 95% și, respectiv, 86%, în comparație cu imagistica chirurgicală/patologică sau cu radionuclizi. Cu toate acestea, în comparație mai recent cu CMR, sensibilitatea (60%) și valoarea predictivă pozitivă (75%) par a fi semnificativ mai mici decât se presupunea inițial. Precizia este, fără îndoială, afectată de probabilitatea pretestare, de calitatea imaginii și de dimensiunea și tipul trombului (tipul mural fiind mai greu de detectat).³⁴ Utilizarea materialului de contrast ecocardiografic intravenos poate dubla rata de detecție a trombilor intracavitari și este foarte recomandată (vezi Fig. 14-25). Trombii pot apărea mural (adică, fix, turtiți și aderați la peretele endocardic, ca în Fig. 14-32A) sau pot avea porțiuni independente mobile și protuberante. Trombii mai mari și mai mobili, precum și cei care se află în apropierea segmentelor miocardice hipercinetice, sunt mai susceptibili de a se emboliza. Pe măsură ce trombii îmbătrânesc, aceștia tind să devină mai puțin mobili, mai compacti și mai strălucitori în aspect. Cu anticoagulare, s-a observat că trombii VS se rezolvă la aproape 50% dintre pacienți la 1 an și la aproximativ 75% la 2 ani de urmărire.

Ventriculul stâng poate continua să se extindă în dimensiune și masă și poate prezenta hipokinezie în zonele neinfarctate, chiar și după ce insulta inițială s-a încheiat, proces numit remodelare VS. În cel mai larg context, remodelarea este definită ca o creștere a volumului VS, dar se observă frecvent și modificări concomitente ale geometriei ventriculului. O creștere a formei globulare a inimii este cuantificată de indicele de sfericitate. La ecocardiografia bidimensională acesta este raportul dintre dimensiunea axei lungi și dimensiunea axei scurte, iar valorile sunt de 1,5 sau mai mari în inimile normale, dar se apropie de 1,0 în inimile globulare (vezi secțiunea Cardiomiopatii dilatate, mai târziu).

RM ischemică se referă la incompetența mitrală în contextul disfuncției ischemice ale VS și în absența anomaliilor structurale, cum ar fi prolapsul, îngroșarea sau calcificarea, care altfel ar provoca regurgitare (vezi capitolul 63). Acest proces a fost studiat intens și pare să existe o interacțiune între componentele VS, mitrală și subvalvulară, precum și atriul stâng, toate contribuind la patofiziologia RM. Deplasarea pozițiilor mușchilor papilari în jos și spre apex contribuie, de asemenea, la legarea foilor mitrale la unghiuri anormale care

restricționează închiderea foilor. Dilatarea inelară mitrală și LA, precum și suprafața insuficientă a foliei mitrale pentru a compensa orificiul mărit, pare să joace un rol și în îmbunătățirea RM ischemic (Fig. 14-32B). Regurgitare mitrală).

Indicatori ecocardiografici de prognostic după infarctul miocardic

După infarct miocardic acut, ecocardiografia poate ajuta la evaluarea (1) a prognosticului pacienților cu risc de ischemie recurentă și insuficiență cardiacă și (2) a riscului general de morbiditate și mortalitate.

FEVS este unul dintre cei mai importanți predictori ai morbidității și mortalității generale după IM acut și este utilizat ca efect surrogat în majoritatea studiilor clinice majore de intervenții medicale și procedurale. Pe măsură ce FEVS scade, rata morții subite cardiace (SCD) crește. Pe baza dovezilor actuale, incidența MSC la o FEVS de 35% sau mai puțin este suficient de mare pentru a lua în considerare implantarea unui cardioverterdefibrilator implantabil (vezi capitolele 25 și 26) pentru prevenirea primară la pacienții selectați cu întârziere a conducerii intraventriculare și insuficiență cardiacă. FEVS atunci când este măsurată la 2 până la 6 săptămâni după revascularizare. În plus față de FEVS, dimensiunea globală a VS (așa cum este evaluată prin volumul și diametrul final-diastolic VS) și sfericitatea sunt indicatori de prognostic importanți. Alte măsuri care predică independent insuficiența cardiacă la pacienții cu CAD stabilă includ creșterea indicelui de masă VS (LVMI > 90 g/m²), un model pseudonormalizat sau restrictiv de disfuncție diastolică, un LVOT VTI mai mic de 22 mm și un indice de volum LA mai mare de 29 ml/m². Prezența RM chiar ușoară este, de asemenea, un predictor independent al mortalității cardiace, precum și al insuficienței cardiace sau al IM recurent^{35,37}.

WMSI poate fi o măsură mai discriminatorie decât FEVS (măsurată prin ecocardiografie sau metode nucleare) în prezicerea evenimentelor cardiace, în special, respitalizare pentru insuficiență cardiacă. La ecocardiografia de repaus, un WMSI mai mare de 1,7 care persistă după tratamentul IM sugerează un defect de perfuzie substanțial (>20%) și un risc crescut de complicații. În ecocardiografia de stres, un WMSI mai mare de 1,7 la stresul de vârf și o fracțiune de ejeție de 45% sau mai puțin sunt markeri independenți ai pacienților cu risc crescut de IM recurent sau deces cardiac. Când se pune întrebarea dacă revascularizarea va îmbunătăți zonele acinetice, dar viabile, dobutamina sau ecocardiografia cu substanță de contrast pot delimita extinderea miocardului care hibernează (hipocontractil, dar viabil și încă perfuzat³²). (Vezi Ecocardiografia de stres.)

În cele din urmă, trebuie remarcat faptul că anomaliile de mișcare a peretelui sunt indicative ale disfuncției miocardice focale, dar nu sunt în întregime specifice pentru IM legat de ateroscleroză. Vasospasmul, inflamația sau fibroza secundară miocarditei, tumefierea din hematoma sau edem intramural, cardiomiopatia takotsubo (sindromul de balonare apicală, vezi capitolul 65) și orice leziune miocardică focală sunt, de asemenea, cauze ale anomaliilor de mișcare a peretelui. O sinteză cuprinzătoare a anamnezei, a rezultatelor examinării clinice și fizice și a ECG împreună cu imagistica cardiacă adecvată va permite să restrângeți diagnosticele diferențiale și să urmați terapia adecvată.

CARDIOMIOPATII

Cardiomiopatie dilatată

Cardiomiopatiile dilatate (vezi capitolul 65) au caracteristicile comune ale unei cavități VS și/sau VD mărite cu disfuncție sistolică. Volumele telediastolice și telesistolice ale VS, precum și dimensiunile tele-diastolice ale VS și masa totală a VS sunt crescute (cu pereți normali sau subțiri), iar fracția de ejeecție globală este subnormală (vezi tabelele 14-1, 14-2 și 14-3 pentru valori normale). Odată cu persistența stării de bază, ventriculul stâng devine mai puțin elipsoid și mai globular, iar indicele de sfericitate scade spre 1. SV real și debitul cardiac pot rămâne păstrate din cauza volumelor intraventriculare globale crescute, precum și a ritmului cardiac crescut.

Cardiomiopatiile dilatate cauzate de procese precum cauze virale, postpartum, genetice și toxic-metabolice prezintă de obicei hipokinezie difuză a VS; cele cauzate de procese mai focale, cum ar fi sarcoidoza (sau cardiomiopatia ischemică la pacienții cu CAD) au mai multe șanse de a avea zone discrete de hipokineză sau akineză. Boala cardiacă ischemică este adesea însoțită de placă aterosclerotică vizibilă în rădăcina aortică și în alte porțiuni ale aortei. CAD foarte proximal poate fi de fapt detectat prin examinarea ostiilor arterelor coronare cu TEE. Un indiciu al prezenței proceselor inflamatorii focale este anomaliile de mișcare a peretelui care nu urmează o distribuție coronariană și îngroșarea asociată secundară edemului. Aproximativ jumătate dintre pacienții simptomatici cu boala Chagas au în mod clasic un anevrism apical sau inferobazal, dar cazurile mai avansate pot prezenta hipokineză globală.³⁸ Cardiomiopatia Takotsubo, care pare a fi un proces mediat de stres sau neuroendocrin, este unică în afișarea unui model distinct de balonare apicală și hiperkineză bazală. Deși gradul de disfuncție poate fi impresionant în cardiomiopatia de stres, rezoluția remarcabilă și completă poate avea loc în câteva zile până la săptămâni. De asemenea, a fost descris un model „invers” mai rar al cardiomiopatiei de stres.³⁹ Cu insuficiență cardiacă susținută pe partea stângă (și, prin urmare, hipertensiune pulmonară secundară) sau cauze sistemice de disfuncție miocardică, ventriculul drept poate deveni, de asemenea, dilatat și hipocinetic, iar mărirea ambelor atri – și, prin urmare, mărirea cu patru camere – este, de asemenea, comună.

Gradul de afectare a contractilității VS este cuantificabil prin mai multe mijloace (vezi Evaluarea structurii și funcției cardiace, mai devreme). Din punct de vedere istoric, constatările modului M, cum ar fi separarea crescută a punctului E mitral de septul interventricular, scăderea deschiderii foliei mitrale și închiderea precoce a valvei aortice sunt cunoscute că se corelează cu debitul cardiac scăzut. Cea mai utilizată măsură a funcției sistolice este FEVS, care este considerată subnormală dacă este mai mică de 55%. SV total al ventriculului (reflectat de VTllvot) poate fi diminuat, iar excursia Doppler tisulară S' (sistolic) este diminuată. Afectarea contractilității VD poate fi evaluată prin mijloace paralele, deși este mai dificil de evaluat volumul VD fără utilizarea ecocardiografiei tridimensionale. O măsură ușor de obținut a funcției VD este TAPSE, care reflectă scurtarea dimensiunii pe axa lungă a fibrelor miocardice VD; un TAPSE de 11 mm sau mai puțin este

considerat anormal, iar 14 mm sau mai mare conferă un prognostic mai rău la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă.

RM funcțională cu coaptarea incompletă a prospectului, care se datorează proceselor multiple similare cu cele observate în cardiomiopatia ischemică, adesea însoțește și exacerba cardiomiopatia dilatată (vezi Fig. 14-32).³⁵ Dacă pacientul începe să prezinte insuficiență cardiacă pe partea dreaptă din cauza insuficienței cardiace pe partea stângă (adică, presiunea venoasă terminală mitolică și ventricul mitolic crescut), va arăta o scădere a fluxului sistolic în formele de undă venoase pulmonare (reflectând presiunea atrială crescută), iar aceasta poate precede o creștere a presiunii sistolice estimate în artera pulmonară (așa cum este reflectată de viteza TR).

Indiferent de cauză, un prognostic mai prost este asociat cu scăderea FEVS și volumul telediastolic și telesistolic crescut, creșterea masei VS, dezvoltarea fiziologiei restrictive prin indici Doppler (vezi Evaluarea funcției diastolice, mai devreme) și prezența insuficienței cardiace pe partea dreaptă, hipertensiunea pulmonară și dacă pacientul are TREF severă sau mai mică. Întârzierea conducerii intraventriculare și insuficiența cardiacă clinică, CRT (vezi capitolele 26 și 36) pot îmbunătăți debitul cardiac al pompei, pot inversa remodelarea VS și pot îmbunătăți RM funcțional. Deși multe tehnici de evaluare a disincroniei prin ecocardiografie au evoluat și au fost testate (vezi Ecocardiografia în insuficiența cardiacă, mai târziu), în prezent nicio măsură nu este suficient de precisă pentru a prezice probabilitatea de răspuns la CRT.⁴¹

În timp ce mărirea camerei și disfuncția sistolică sunt trăsăturile proeminente în cardiomiopatiile dilatate, în cardiomiopatiile hipertrofice și restrictive ventriculii nu sunt dilatați, dar umplerea diastolică a ventriculului este afectată. Scăderea funcției sistolice apare de obicei doar foarte târziu în proces. Ambele procese îngroașă pereții LV. Mărirea biatrială este frecventă deoarece atriile devin rezervoare cu complianță scăzută pentru fluxul cardiac, în special dacă este prezentă fibrilația atrială.

Cardiomiopatie hipertrofică

HCM este o boală genetică primară a sarcomerului în care pereții ventriculari sunt hipertrofiați inadecvat și frecvent îngroșați asimetric (vezi capitolul 66). Această tulburare ar trebui să fie distinsă de hipertrofia septală superioară focală mai frecventă, o umflătură septală discretă care se observă frecvent la adulții în vârstă, nu este de obicei asociată cu obstrucție semnificativă a TSVS și are un prognostic benign. În schimb, cele mai frecvente forme de HCM de tip obstructiv prezintă următoarele caracteristici ecocardiografice (Fig. 14-33): un ventricul stâng mic, hiperdinamic, cu un sigmoid gros.

sept și/sau cavitate în formă de banană, hipertrofie asimetrică a septului (grosimea septului > 1,6 ori grosimea peretelui posterior), o LVOT relativ mică, o viteză crescută a fluxului în LVOT care atinge vârfuri în sistolă tardivă (când LVOT este cea mai mică), mișcare anterioară sistolică a valvei mitrale și, adesea, direcționată o cantitate semnificativă a RM posterior. Gradientul LVOT (AP) este calculat din viteza maximă LVOT PW Doppler prin

ecuația Bernoulli $AP = 4(V_{lvot})$. Reflectă gradul de obstrucție a fluxului de ieșire cauzat de modificarea geometriei VS și a valvei mitrale. Combinația dintre o zonă mică de LVOT și mișcarea unui aparat mitral slăbit, poziționat anterior, relativ mare, face ca foile mitrale să fie împinse în LVOT la începutul sistolei prin forțele de antrenare a fluxului și, într-o măsură mai mică, prin aspirare prin gradientul LVOT și efectul Venturi. O grosime maximă a peretelui mai mare de 30 mm sau un gradient de LVOT în repaus mai mare de 30 mm Hg este asociat cu risc crescut de MSC și progresia către insuficiență cardiacă de clasa III a Asociației Inimii de la New York. Obstrucția LVOT este foarte dinamică, iar la unii indivizi obstrucția și gradientul LVOT pot fi crescute semnificativ de condiții care scad preîncărcarea și, în consecință, scad și dimensiunea LVOT. Astfel de manevre includ manevra Valsalva, ridicarea bruscă în picioare și exercițiile fizice, toate acestea putând fi efectuate în timpul evaluării ecocardiografice a acestor pacienți.

Există și alte forme de HCM care pot fi ușor recunoscute prin ecocardiografie. În HCM apical, grosimea peretelui bazal poate fi normală, dar porțiunile ventriculare medii și apicale sunt neobișnuit de îngroșate și poate exista un gradient al cavității mediane; în cazuri mai avansate, se dezvoltă o zonă anevrismală apicală distală (vezi Fig. 14-32C) și se asociază cu o incidență mai mare a aritmiilor, accidentului vascular cerebral și MSC.⁴² Într-o minoritate (10% până la 15%) dintre pacienții cu HCM, disfuncția sistolică se dezvoltă în cele din urmă, iar inima devine progresiv și mai dihipokinetică. În scopuri de screening, este important să rețineți că unii pacienți cu HCM după genotip pot avea o grosime a peretelui normală sau doar ușor crescută sau pot să nu manifeste hipertrofie până la vârsta adultă târziu.⁴³

Alte cardiomiopatii cu variații regionale sau globale ale compoziției miocardice

Necompacție ventriculară stângă. Necompactarea LV este, de asemenea, considerată a fi o anomalie genetică și este caracterizată prin trabeculații abundente și adâncituri căptușite de endoteliu care se extind în stratul miocardic care nu au reușit să se compacteze. La ecocardiografie, aceasta conferă un aspect „spongios” stratului interior al miocardului, în timp ce stratul exterior are morfologia normală „compactată” (vezi Fig. 14-32D). Folosind flux Doppler color și/sau îmbunătățirea contrastului ecocardiografic, poate fi demonstrată perfuzia sângelui între adânciturile intratrabeculare și cavitatea VS. Cu necompactarea există un spectru de expresie: afecțiunea poate afecta întregul ventricul mediu și apical sau doar o porțiune a peretelui apicolateral la indivizii mai puțin afectați, iar severitatea trabeculării poate varia. Atât din cauza acestei expresii variabile, cât și a creșterii gradului de conștientizare a acestei entități, criteriile imagistice definitive și clinice pentru această boală continuă să fie rafinate. În general, un raport dintre grosimea stratului trabeculat și stratul compactat mai mare de 2, măsurat pe vederi cu ax scurt la niveluri medii și apicale, este considerat a fi în concordanță cu necompactarea.⁴⁴ Un criteriu ecocardiografic mai specific poate fi o grosime maximă a compactei sistolice de mai puțin de 8 mm (în segmentul cu cele mai proeminente adâncituri), care apar depășirea pacienților cu presiunea de necompactare și a celor mai bine încărcate. hipertrofie.⁴⁵

Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă. Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă (ARVD) este diferită de celelalte cardiomiopatii neischemice în ceea ce privește afectarea în

primul rând a ventriculului drept (vezi capitolul 65). Dilatarea VD (dimensiunea axei lungi RVOT >30 mm) este anomalia asociată cel mai frecvent, iar hipokineza globală VD (FAC <32%) este prezentă în majoritatea (vezi Fig. 14-32E). În unele cazuri, anomaliile de mișcare a peretelui segmentar, inclusiv subțierea și anevrismele, pot fi prezente și sunt cauzate de infiltrarea fibrograsă. Peretele inferoposterior al tractului de aflus al VD este cel mai frecvent segment afectat. Dereglarea trabeculară a VD și TR ulterioară secundar dilatării inelare sunt frecvente.⁴⁶ Doar ecocardiografia este insuficient de specifică pentru diagnosticul de ARVD și trebuie excluse alte cauze de dilatare și aritmie a inimii pe partea dreaptă.

Cardiomiopatii restrictive

Bolile sistemice care pot filtra inima pot duce la cardiomiopatii restrictive (vezi capitolul 65), cea mai frecventă fiind amiloidoza. Depunerea proteinelor amiloide în inimă determină un aspect foarte distinct la ecocardiografie, incluzând creșterea grosimii peretelui VS și RV în asocieră cu un aspect echoluminos foarte fin granular sau „scintilant” al miocardului și inițial o FEVS conservată (vezi Fig. 14-32F). Disfuncția diastolică avansată se manifestă atât prin indici Doppler, cât și prin imagistica de deformare. Caracteristicile care disting cardiomiopatia infiltrativă de hipertrofia VS adevărată includ prezența concomitentă a valvelor îngroșate difuz, mărirea biatrială (modelul „ochi de bufniță”), hipertrofia VD, revărsat pericardic și tensiune scăzută pe ECG. Deși FEVS pare a fi normală chiar și la indivizii afectați clinic, există adesea o disfuncție sistolică marcată pe axa longitudinală, așa cum este detectată atât de Doppler tisular, cât și de imagistica de deformare și rata de deformare.⁴⁷

În afară de boala de inimă amiloidă, ecocardiografia este frecvent utilizată pentru a detecta implicarea cardiacă de către alte boli infiltrative.⁴⁸ Poate dezvălui anomalii variind de la fenotipuri dilatate la cele restrictive, dar niciun model specific nu este patognomonic pentru o singură cauză. Insuficiența cardiacă se dezvoltă la mai mult de o treime dintre pacienții cu hemocromatoză idiopatică sau ereditară și au ecocardiograme care evidențiază dilatarea VS și LA și hipokinezia globală cu grosimea normală a peretelui VS. Un model de umplere restrictiv poate apărea mai devreme decât manifestările insuficienței cardiace sistolice. S-a demonstrat că toți acești parametri de funcție se îmbunătățesc cu terapia de îndepărtare a fierului. Boala Fabry este asociată cu acumularea de glicosfingolipide în inimă și o incidență ridicată a semnelor și simptomelor cardiovasculare în plus față de anomalii renale, dermatologice și neurologice. Mai mult de 80% dintre persoanele cu boala Fabry vor prezenta hipertrofie concentrică, deși remodelarea concentrică și hipertrofia asimetrică apar într-o proporție mai mică. Prezența hipertrofiei VS este asociată cu o activitate mai scăzută a alfa-galactozidazei și cu mai multe simptome cardiovasculare. Îngroșarea foițelor mitrale și RM semnificativă sunt frecvente, iar disfuncția sistolică VS focală sau globală apare la o minoritate de pacienți.

Fibroza endomiocardică, denumită și endocardită Löffler, este o cardiomiopatie restrictivă rară, însoțită frecvent de eozinofilie periferică, care poate fi idiopatică sau asociată cu infecția helmintică la tropice. Endocardita eozinofilă și infiltrarea miocardului duc la

modificări care pot fi izbitoare la ecocardiografie. Dimensiunea VS și funcția sistolică pot fi păstrate, dar un semn distinctiv al acestei afecțiuni este formarea de trombi difuși proeminenți de-a lungul endocardului în unul sau ambele apice VS care pot emboliza și pot crește suficient de mari pentru a oblitera efectiv cavitățile. Cavitățile ventriculare în sine sunt mici, cu o fiziologie restrictivă din cauza procesului fibrotic. Pacienții pot prezenta valve atrioventriculare retractate și incompetente și mărire biatrială marcată. Deoarece majoritatea pacienților sunt identificați relativ târziu în boală, cursul în timp al dezvoltării modificărilor menționate mai sus este neclar.

Ecocardiografia în insuficiența cardiacă

Ecocardiografia este cheia în diagnosticul și managementul pacienților cu insuficiență cardiacă (vezi capitolele 25 și 27). Determinarea FEVS este metoda principală pentru a distinge insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFr) de HFpEF, aceasta din urmă fiind în general luată în considerare atunci când FEVS este de 45% sau mai mare. Ecocardiografia poate ajuta la distingerea între diferitele tipuri și la restrângerea cauzelor potențiale ale insuficienței cardiace din principalele categorii discutate mai devreme. Anomaliile funcției diastolice sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS fie redusă, fie păstrată și pot avea implicații prognostice. RM poate apărea la pacienții cu insuficiență cardiacă secundară deplasării apicale a mușchilor papilari, dilatației inelare sau ambelor, iar dilatarea ventriculară progresivă (vezi capitolul 63) se poate dezvolta la pacienții cu RM valvulară primară. Creșterea gradului de MR este asociată cu un rezultat slab la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Evaluarea Sincroniei Ventriculare

CRT (vezi capitolele 26 și 36) a fost asociată cu o reducere a insuficienței cardiace și a decesului la pacienții cu funcție redusă a VS și cu un complex QRS larg în mai multe studii cu rezultate.^{49,50} Utilizarea CRT a fost, de asemenea, asociată cu îmbunătățirea marcată a parametrilor ecocardiografici, cum ar fi telediastolice și telesistolice, volumul, funcția de ejeție, fracția de ejeție și dimensiunea RV51. se bazează pe lățimea QRS și pe morfologia ramurilor fasciculului pe ECG, precum și pe funcția sistolică a VS. Utilitatea evaluării ecocardiografice a sincroniei ventriculare în identificarea pacienților care ar beneficia de CRT a fost controversată. Au fost propuse mai multe metode pentru evaluarea sincroniei. Cea mai simplă dintre aceste metode este determinarea diferenței de timp dintre contracția maximă a septului și peretele posterior pe ecocardiografia în modul M, în care disincronia a fost definită ca o întârziere mai mare de 130 milisecunde. De asemenea, a fost propusă o metodă similară care utilizează timpul până la vârful contracției în pereții opuși prin imagistica de deformare.⁵² Metode mai moderne care utilizează DTI sau urmărirea speckle evaluează timpul până la vârful contracției în până la 12 segmente și determină sincronia ca deviația standard a timpului până la vârful contracției de la aceste segmente multiple. Într-un studiu randomizat cu rezultate ample, atât sincronia ventriculară, cât și funcția contractilă determinată de ecocardiografie au identificat pacienții cu o probabilitate crescută de a beneficia de CRT.⁵³ Cu toate acestea, dacă aceste tehnici pot sau ar trebui utilizate pentru a identifica pacienții care vor beneficia cel mai mult de CRT, rămâne

controversat, iar un studiu multicentric al evaluării ecocardiografice în CRT nu a reușit să arate un beneficiu ecocardiografic pentru evaluarea ecocardiografică⁵⁴.

Evaluarea după transplantul cardiac ortotopic. Ecocardiografia este utilizată atât pentru a certifica faptul că structura și funcția cardiacă sunt normale la potențialii donatori de inimă, cât și pentru a monitoriza respingerea la primitorii de transplant cardiac (vezi capitolul 28). După transplantul de inimă ortotopic necomplicat, inima transplantată „normală” ar trebui să arate dimensiunea VS, grosimea peretelui și funcția sistolică normale, deși dimensiunea și funcția VD pot fi anormale. La pacienții care au suferit tehnica standard de transplant Shumway, atriile rezultate sunt foarte mărite și deformate din cauza porțiunii superioare reținute a inimii native dilatate. La acești pacienți, anastomoza dintre inima donator și receptor poate fi vizibilă ca o creastă îngroșată care înconjoară atriile. Creasta este confundată nu de puține ori cu un tromb de către observatorii neexperimentați. Metodele chirurgicale alternative mai noi nu rețin miocardul primitorului (în procedura de transplant atrioventricular total) sau doar o manșetă limitată a peretelui LA cu ostie a venelor pulmonare (în tehnica bicavală) și păstrează astfel arhitectura atrială mai normală cu linii de sutură relativ inaparente. O inimă transplantată „normală” are adesea o ușoară mișcare paradoxală a septului - mișcare anterioară a septului în sistolă și o scădere ușoară a îngroșării sistolice a septului - care persistă în starea postoperatorie. De-a lungul timpului, parțial din cauza distorsiunilor geometriei atriale, aritmiilor supraventriculare și biopsiilor repetate endomiocardice care provoacă leziuni accidentale ale valvei tricuspide, TR și MR semnificative, precum și trombi atriali, se pot dezvolta în inima alogrefă.

Disfuncția alogrefei cardiace poate rezulta din mai multe motive: respingere acută, vasculopatie coronariană, fibroză miocardică, miocardită acută din infecții oportuniste sau cardiomiopatie mediată de tahicardie. Ecografia cardiacă poate detecta efectele „în aval” ale acestor mecanisme patologice. S-a demonstrat că respingerea celulară acută, care are ca rezultat edem și infiltrate interstițiale la nivelul miocardului, provoacă creșteri detectabile ale grosimii și masei peretelui VS, disfuncție sistolică și indici Doppler ai presiunii LA crescute și fiziologie restrictivă (viteza crescută a undei E, scăderea IVRT și timpul de decelerare mitrală), dar aceste modificări sunt specifice pentru sensibilitatea și decelerația mitrală de rutină. screening. Urmărirea petelor, în special torsionarea VS, pare să aibă o acuratețe predictivă mai mare (92%) și, prin urmare, poate avea un rol potențial în monitorizarea în serie a respingerii,⁵⁵ dar sunt necesare o validare mai amplă și studii bazate pe rezultate. Deocamdată, standardul de aur pentru detectarea respingerii acute rămâne biopsia endomiocardică, dar ecocardiografia are un rol suplimentar adecvat în monitorizarea respingerii și a altor complicații după transplant.

Pentru detectarea vasculopatiei de alogrefă cardiacă, IVUS coronarian este standardul de aur, deși angiografia coronariană este utilizată mai frecvent din motive practice. Dintre tehnicile imagistice neinvazive, ecocardiografia este cea mai investigată și utilizată. Prezența FEVS deprimată sau anomalii ale mișcării peretelui focal pe o ecocardiogramă de repaus este relativ specifică (>80% în studii multiple) pentru vasculopatia alogrefă, dar are o sensibilitate slabă (<50%). Unele centre folosesc ecocardiografia la stres cu dobutamina

(DSE), care este preferată în detrimentul ecocardiografiei la efort, deoarece denervarea inimii alogrefete stinge răspunsul ritmului cardiac la efort. Meta-analiza datelor publicate (studii mici cu <110 pacienți) privind acuratețea DSE indică o specificitate medie de 88% și o sensibilitate de 72%. Utilizarea imagistică a frecvenței de deformare longitudinală sau a îmbunătățirii contrastului ecocardiografic miocardic cu DSE poate crește sensibilitatea, dar din nou, este nevoie de mai multă validare. Cu toate acestea, în scopuri de prognostic, s-a demonstrat că rezultatele normale ale DSE au o valoare predictivă negativă mare pentru evenimentele adverse cardiace (incidență de 0,6%) pe o urmărire pe termen scurt. În schimb, înrăutățirea constatărilor privind DSE în serie conferă un risc crescut în comparație cu constatările stabile. Prin urmare, în prezent, DSE (precum și SPECT) este considerată de către Societatea Internațională de Transplant de Inimă și Plămân⁵⁶ ca fiind posibil utilă (clasa IIa, nivel de evidență B) la primitorii de transplant care nu pot fi supuși unei evaluări invazive. Unele centre folosesc DSE pentru a minimiza expunerea pacienților transplantați la angiografia coronariană, deși în prezent nicio modalitate de imagistică neinvazivă nu este suficient de precisă pentru a o înlocui.

Evaluarea dispozitivelor de asistență ventriculară stângă. Apariția și utilizarea din ce în ce mai mare a unei varietăți de VAD-uri atât pentru terapia de punte, cât și pentru terapia de destinație (vezi capitolul 29) au impus ca ecocardiografia să joace un rol esențial în asistarea în selecția optimă a pacienților pentru VAD stânga și dreapta, implantare, optimizare și depanare. Aici abordăm principiile pentru dispozitivele HeartMate mai utilizate pe scară largă, care sunt acum pompe cu flux continuu.

Toate dispozitivele de asistență VS (LVAD) funcționează prin descărcarea ventriculului (adică, îndepărtarea unei părți sau a întregului flux de intrare și pomparea acestuia în aortă). Ecocardiografia este utilă pentru evaluarea pacientului preoperator pentru implantarea VAD și pentru evaluarea VS, precum și a funcției VD.^{57,58} Dacă insuficiența VD este prea severă, așa cum poate fi indicat de o serie de parametri cum ar fi FAC VD, TAPSE și indicele VD Tei (vezi secțiunea Evaluare ventriculară dreaptă), va exista VAD insuficientă și preîncărcare ventriculului stâng pentru umplere. Incidența insuficienței cardiace pe partea dreaptă este de 20% până la 30% la pacienții implantați cu un LVAD izolat, iar un FAC RV preoperator mai mic de 20% este asociat cu insuficiența RV la activarea dispozitivului LVAD. În plus, ecocardiografia (TTE și/

sau TEE) pot identifica insuficiența aortică, șuntarea intracardiacă, trombi în apendicele LV sau LA sau probleme structurale cu canularea locului de intrare și ieșire, cum ar fi necroza excesivă sau placa de ateroscleroză, care sunt dăunătoare funcției corecte a LVAD. Intraoperator, TEE este utilizat pentru a asigura corectitudinea apicală a VS, dezaerizarea și poziția canulei și pentru a reevalua funcția VD la pornirea inițială a LVAD. Defecțiunea extremă a RV poate impune amplasarea unui dispozitiv de asistență RV (RVAD).

Postoperator, ecocardiograma poate fi utilizată pentru a identifica cauzele disfuncției LVAD și pentru a ajusta funcționarea acesteia. Când LVAD funcționează corect, ventriculul ar trebui să fie „decomprimat”, adică mai mic decât dimensiunea sa originală dilatată, cu septul interventricular într-o poziție neutră. Valva aortică într-o inimă complet decomprimată

rămâne complet închisă pe tot parcursul ciclului cardiac. Îngroșarea și fuziunea valvei aortice pot apărea în timp, în special în LVAD nepulsatile; experiența în creștere cu aceste dispozitive cu flux continuu susține o justificare pentru ajustarea setărilor de flux pentru a permite deschiderea cel puțin ocazională a valvei aortice (adică, pe un raport ciclic de 1:3) pentru a evita această valvulopatie și regurgitarea aortică asociată. Mărirea ventriculului stâng, distensia septului interventricular spre dreapta și creșterea presiunii sistolice estimate în artera pulmonară sunt semnale ale unui dispozitiv relativ insuficient de funcționare, care se poate datora unei rate inadecvate de pompare, înrăutățirea funcției ventriculare, regurgitare aortică, supraîncărcare de volum sau factori sistemici (de exemplu, sepsis). Dacă ventriculul stâng pare mic și septul interventricular este deplasat spre stânga, aceasta indică o preîncărcare inadecvată a ventriculului și ar trebui căutați factori precum insuficiența ventriculului, embolul pulmonar, tamponada, hipovolemia (de exemplu, sângerare) sau obstrucția canulei de intrare. Obstrucția poate fi cauzată de trombul VS, un mușchi sau coardă papilară sau îndoirea sau alunecarea grefei canulare sau de ieșire. Astfel de anomalii pot fi demonstrate prin ecocardiografie bidimensională sau prin viteze crescute și turbulențe observate cu evaluarea Doppler la orificiile canulei/grefei. Canula de intrare LVAD ar trebui să fie vizibilă la vârf, iar grefa/canula de ieșire poate fi detectată ocazional prin unghiul în aorta ascendentă cu vedere parasternală dreaptă. Ocazional, îndoirile de poziție în canulele LVAD sau grefa de scurgere aortică, care tind să apară la pacienții mai mici, pot fi demonstrate prin scanarea pacientului în decubit dorsal, șezând și în picioare.

Există, de asemenea, VAD-uri implantate percutanat (PVAD) care oferă suport parțial pentru ventriculul stâng. Ecocardiografia poate confirma că canulele sunt în poziția corespunzătoare în septul interatrial (în cazul TandemHeart PVAD, CardiacAssist, Pittsburgh, Pa) sau valva aortică/LVOT (pentru Impella).

Ecografia pulmonară în insuficiența cardiacă

Deși nu este utilizat pe scară largă, ecografia pulmonară este o tehnică nouă care poate oferi evaluarea semicantitativă a lichidului pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Chiar dacă revărsările pleurale au fost mult timp asociate cu insuficiența cardiacă și pot fi detectate prin ultrasunete cu sensibilitate ridicată, imaginile din țesutul pulmonar aerat au fost în general ignorate din cauza artefactelor care apar din impulsurile ultrasunetelor care traversează țesutul pulmonar. Cu toate acestea, artefactele verticale care decurg din linia pleurală pe ultrasonografia pulmonară (așa-numitele linii B) reprezintă markeri ai creșterii apei pulmonare extravasculare.⁵⁹ Deși liniile B pot fi observate și în alte procese patologice care afectează interstițiul pulmonar, cum ar fi fibroza pulmonară, sindromul de detresă respiratorie acută sau contuziile pulmonare, evaluarea acestor linii s-a dovedit a fi utilă la pacienții cu boli pulmonare. departamentul de urgențe. Prezența mai multor linii B bilaterale (Fig. e14-9) permite diferențierea pacienților dispneici cu insuficiență cardiacă acută decompensată de cei cu dispnee noncardiogenă cu sensibilitate mai mare decât este posibil cu radiografia toracică. presiunea diastolică.⁶² Utilitatea prognostică a acestor artefacte în insuficiența cardiacă acută și cronică este în prezent în curs de investigare.

ECOCARDIOGRAFIA DE STRESS

Ecocardiografia de stres este un instrument bine validat pentru evaluarea ischemiei. În special, este un test de primă linie adecvat la pacienții care prezintă anomalii inițiale ale ECG care împiedică interpretarea ECG-urilor de efort și este eficient atât din punct de vedere al timpului, cât și din punct de vedere al costurilor. Precizia ecocardiografiei de stres este similară cu cea a imagisticii de perfuzie cu radionuclizi de stres (vezi capitolul 16). Din meta-analize, precum și din comparații ale acurateții ecocardiografiei de stres și imagistică nucleară la aceeași populație de pacienți, sensibilitatea ecocardiografiei de stres pentru CAD semnificativă (definită în general ca >50% stenoză a arterei coronare prin angiografie) este în medie de aproximativ 88% (interval, 76% până la 94%), iar specificitatea sa este de 83% mai mare decât stresul echografiei. Imagistica nucleară pentru CAD principal și triplu vas stâng. Ca și în cazul altor teste, ecocardiografia de stres este cel mai bine utilizată pentru diagnostic sau pentru a identifica amploarea, severitatea și localizarea ischemiei la pacienții cu o probabilitate intermediară de boală înainte de testare.

Protocolul ecocardiografic de stres. În protocolul standard de stres, imaginile de bază sunt obținute în repaus, înainte ca pacientul să facă exerciții fie pe banda de alergare, fie pe bicicleta staționară. Același protocol Bruce utilizat pentru testele de efort nonimaging (numai ECG) este standard (vezi capitolul 13), cu imagistica ecocardiografică efectuată în repaus și în timpul recuperării imediate cât mai aproape de timpul maxim de efort posibil. Dacă se folosește o bicicletă staționară (în poziție verticală sau în decubit dorsal), sarcina de lucru este crescută cu 25 W la fiecare 2 sau 3 minute, iar imaginile ecocardiografice pot fi obținute pe ciclu exact în momentul stresului maxim. Pacienții care nu pot face exerciții fizice pot suferi stres farmacologic cu o perfuzie gradată de dobutamina de până la 40 $\mu\text{g/kg/min}$ (și adăugarea de atropină, dacă este necesar, pentru a atinge frecvența cardiacă țintă), ceea ce crește frecvența cardiacă și contractilitatea miocardului. Această metodă, deși mai puțin fiziologică decât exercițiul fizic, produce o creștere mai mică a tensiunii arteriale și, de asemenea, permite imagistica exact în momentul de stres maxim. Stresul vasodilatator cu dipiridamol și stresul de stimulare - prin intermediul unui stimulator cardiac permanent preexistent sau a unui cateter de stimulare transesofagiană - sunt de asemenea posibile, dar mai puțin utilizate. Obiectivul testului este completat de simptome care limitează efortul sau de finalizarea protocolului (atingerea la cel puțin 85% din ritmul cardiac maxim estimat de vârstă).

Indicațiile absolute pentru întreruperea timpurie a testului includ angină moderată până la severă, supradenivelare a segmentului ST, tahicardie ventriculară susținută, aproape sincopă sau semne de perfuzie slabă, o scădere a tensiunii arteriale sistolice de peste 10 mm Hg față de valoarea inițială atunci când este însoțită de orice alte semne de ischemie și cererea pacientului de a opri (simptome intolerabile). Indicațiile relative de oprire precoce includ un răspuns hipertensiv (tensiune arterială sistolică >250 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică >115 mm Hg).⁶³ Riscurile asociate ecocardiografiei de efort sau DSE sunt foarte scăzute. În cel mai mare studiu până în prezent, rata globală a evenimentelor care pun viața în pericol a fost de 1 la fiecare 1000 de examinări (0,015% pentru efort și 0,18% pentru dobutamina).⁶⁴ Cele mai frecvente complicații au fost IM acut sau tahicardia sau fibrilația ventriculară.

Dacă nu a fost efectuată o ecocardiogramă anterioară, trebuie efectuată o scurtă examinare a camerelor ventriculare, valvelor și rădăcinii aortice pentru a detecta o patologie semnificativă sau contraindicații la stres și pentru a asigura o calitate adecvată a imaginii (obținută de obicei la cel puțin 90% dintre pacienții cu imagistică armonică). Dacă rezoluția endocardică este slabă în două sau mai multe segmente, trebuie utilizată creșterea contrastului ecocardiografică intravenoasă pentru a îmbunătăți acuratețea.³² Imaginile ventriculului stâng sunt apoi obținute în ferestrele parasternale lungi, parasternale scurte și apicale în repaus și apoi cu stres. Compararea paralelă a imaginilor digitizate de linie de bază față de stres, care sunt controlate de ECG și sincronizate în sistolă, permite cuantificarea dimensiunii generale a VS și a funcției sistolice, precum și identificarea anomaliilor regionale de mișcare a peretelui. Modelul standard ASE cu 17 segmente este folosit ca ghid pentru clasificarea funcției în fiecare segment ca normal, hipercinetic, hipocinetic, akinetic sau discinetic în repaus și cu stres sau doze crescânde de dobutamina. Un ventricul normal are dimensiunea și grosimea peretelui normale și o fracțiune de ejeție de 55% sau mai mare, fără anomalii ale mișcării peretelui focal (WMSI = 1,0); cu stres ventriculul ar trebui să devină hipercontractil și dimensiunea cavității ar trebui să se micșoreze. Prezența anomaliilor de mișcare a peretelui de bază care rămân „fixe” (neschimbate) cu stres indică un infarct anterior. Dezvoltarea unei anomalii de mișcare a peretelui nouă sau agravată indică o stenoză care limitează fluxul în artera coronară care alimentează segmentul sau segmentele anormale (Fig. 14-34). Un teritoriu ischemic mare (adică boală principală stângă sau multivasală) se va manifesta ca FEVS global diminuat și dilatare a camerei cu stres.

Ecocardiografie

FIGURA e14-9 Linii sonografice B de la ecografie pulmonară. Stânga, linii B sonografice multiple sau „comete pulmonare cu ultrasunete”. Dreapta, plămân normal la examenul cu ultrasunete.

FIGURA 14-34 Ecocardiografia de stres care arată dovezi de ischemie în distribuția LAD. Ecocardiogramele de repaus și de stres în vederile apicale cu patru camere (A4) și apicale cu două camere (A2) dezvăluie o nouă hipokineză severă anteroseptală, apicală și distală a VS (săgeți). S-a descoperit că acest pacient are mai mult de 90% stenoză mid-LAD la cateterismul cardiac.

Limitele ecocardiografiei de stres

În comparație cu standardul de aur al angiografiei coronariene, rezultatele ecocardiografiei de stres pot fi discrepante.⁶⁵ Când apar rezultate falsnegative, cauzele primare includ un nivel suboptim de stres (din cauza capacității inadecvate de efort sau a utilizării beta-blocantelor), calitatea limitată a imaginii, o zonă mică de ischemie (în special pentru un singur vas sau circumflexa stângă) sau o stare preexistentă de hiperdinamică, cum ar fi o hipertrofie preexistentă a LV. De asemenea, pot apărea rezultate fals pozitive, în special atunci când probabilitatea pretest este scăzută. Diagnosticul anomaliilor de mișcare a peretelui este deosebit de dificil la pacienții cu bloc de ramură stângă sau asincronie septală (ca urmare a stimulării sau a stării postoperatorii). Deoarece exercițiile fizice pot exagera mișcarea septală anormală la acești pacienți și, prin urmare, poate ofusca interpretarea, se recomandă DSE. Un accent pe îngroșarea peretelui mai degrabă decât pe excursia endocardică poate fi, de asemenea, util în astfel de situații. Alte afecțiuni care pot cauza constatări nespecifice sau nediagnostice includ prezența unor anomalii preexistente de mișcare a peretelui care leagă segmentele adiacente, hipertensiunea arterială severă, HCM și alte cardiomiopatii în care rezerva de perfuzie miocardică este diminuată ca urmare a bolii microvasculare.³²

Stratificarea riscului cu ecocardiografie de stres

Numeroase studii au demonstrat că la pacienții care efectuează efort fizic normal sau ecocardiograme de stres farmacologic (atingând o capacitate bună de efort și ritmul cardiac țintă), riscul de evenimente cardiace este foarte scăzut și la sau aproape de cel al unei populații „normale” (<1% pe an pentru efort și <2% pe an pentru teste farmacologice). La pacienții cu CAD suspectată sau cunoscută, atât amplitudinea anomaliilor de mișcare a peretelui de repaus, cât și amplitudinea ischemiei - cuantificată în mod specific prin modificarea WMSI, patru sau mai multe segmente ale peretelui VS afectate și/sau nicio modificare sau scădere a FEVS la efort - se corelează cu un risc crescut de patru ori sau mai mare de moarte cardiacă sau IM.³²

Evaluarea viabilității

DSE poate fi, de asemenea, utilizat pentru a cuantifica viabilitatea (rezerva contractilă) și, prin urmare, recuperarea funcțională după reperfuzie⁶⁶, deși sensibilitatea sa globală pare a fi mai mică decât cea a studiilor nucleare și CMR. Un răspuns bifazic - în care ameliorarea

îngroșării pereților are loc la dobutamină în doză mică, dar apoi se deteriorează cu dobutamina în doză mare - este semnul cel mai specific. Cu toate acestea, orice îmbunătățire a anomaliilor de mișcare a peretelui cu cel puțin un grad în două sau mai multe segmente în timpul stresului este probabil să semnifice viabilitatea (fie miocard uluit, fie hibernant).

Rezerva de flux coronarian si perfuzie

Este fezabilă evaluarea debitului coronarian și a rezervei de flux (vezi capitolul 49), cel mai fiabil în teritoriul LAD, prin utilizarea TTE Doppler și a vasodilatatoarelor (adenozină sau dipiridamol) pentru a oferi informații prognostice suplimentare. Rezerva de flux coronarian redusă la mai puțin de 1,9 până la 2,0 în teritoriul LAD se corelează cu stenoza angiografică mai mare de 70% și este un predictor al evenimentelor cardiace adverse viitoare.

Microperfuzia la nivelul miocardului în repaus și cu ecocardiografie de stres poate fi demonstrată, de asemenea, prin utilizarea contrastului ecocardiografic intravenos pe imagini bi- și tridimensionale (vezi și Ecocardiografia cu contrast). În laboratoarele cu expertiză, ambele tehnici de evaluare a perfuziei miocardice par să aibă un acord acceptabil în comparație cu angiografia și testele de stres nuclear. Cu toate acestea, există în prezent provocări tehnice și o curbă de învățare, ceea ce a limitat în prezent adoptarea pe scară largă a acestor metode.⁶⁵

Ecocardiografia de stres este o modalitate foarte versatilă și este utilizată pentru a evalua factorii dincolo de funcția sistolică VS, în special la pacienții care sunt dispneici din motive neclare. Boala valvulară, funcția diastolică, hipertensiunea pulmonară și hemodinamica pot fi toate evaluate în condiții de stres.

Ecocardiografia de stres în boala cardiacă valvulară

Ecocardiografia în repaus poate duce la interpretări contradictorii ale gradului de stenoză aortică la pacienții cu valve foarte calcificate și FEVS scăzută, deoarece excursia foitei și atât LVOT, cât și gradientii aortici sunt diminuate pur și simplu de fluxul înainte scăzut (vezi capitolul 63). La pacienții cu „stenoză aortică cu gradient scăzut, debit scăzut” și disfuncție VS (definită ca suprafața valvei aortice calculate prin Doppler $<1,0 \text{ cm}^2$, gradient transaortic mediu <30 până la 40 mm Hg și FEVS $<40\%$), DSE poate fi utilizată pentru a evalua atât severitatea reală, cât și cantitatea de rezervă a contractului de stenoză. secțiunea Stenoza aortică). În acest test, dobutamina este perfuzată în doze gradate de la 5 la 20 pg/kg/min , de obicei pentru stadii mai lungi decât cele utilizate pentru testarea ischemiei, și se efectuează Doppler spectral al LVOT și CW Doppler pe valva aortică. SV se calculează din VTilvot. O creștere de 20% sau mai mare a SV indică o rezervă contractilă semnificativă. Testul va fi neinterpretabil dacă nu are loc o creștere a funcției VS (fără rezervă contractilă). Aria valvulară aortică se calculează atât la momentul inițial, cât și cu dobutamina; în stenoza aortică adevărată raportul dintre viteza aortică și LVOT va crește, în timp ce în stenoza aortică „pseudoză” sau „funcțională”, LVOT și gradientii aortici se modifică relativ puțin, iar aria valvulară calculată rămâne aceeași sau crește pe măsură ce foilele se deschid mai mult.

Pacienții cu stenoză aortică severă reală beneficiază, în general, de înlocuirea valvei aortice, dar dacă rezerva contractilă este absentă și/sau este prezentă CAD concomitent, mortalitatea operatorie este mare.⁶⁷

A fost descris un subgrup de pacienți – adesea femei cu ventriculi mici – cu stenoză aortică avansată, care au stări cu gradient scăzut/debit scăzut, în ciuda FEVS conservată (vezi capitolul 63). Pe DSE, acești pacienți par de obicei să aibă zone valvulare aortice scăzute, în concordanță cu stenoza aortică severă, chiar și cu stres, dar numai gradienti modesti în ciuda FEVS conservată. Acești pacienți au un prognostic prost, care este îmbunătățit prin înlocuirea valvei aortice. Explicația pare să fie pronunțată remodelarea concentrică a VS și fibroza miocardică care are ca rezultat fiziologie restrictivă severă și SV scăzută (nereflectată de LVEF din cauza dimensiunii totale mici a camerei). Dacă se suspectează această stare, poate fi utilă elucidarea în continuare a gradului de patofiziologie aortică și restrictivă prin indexarea zonei valvei la dimensiunea corpului, măsurarea tensiunii longitudinale și medii ale peretelui global și calculând o măsură mai nouă numită impedanță valvulo-arterială ($Z_{va} = [\text{tensiune arterială sistolică} + \text{gradient AV de vârf}] / \text{suprafața corporală indexată la suprafața corpului}$). Valva aortică poate fi, de asemenea, evaluată direct cu CT pentru scorurile de calciu ale valvei aortice.⁶⁷

Pacienții cu stenoză mitrală reumatică sau calcificată pot prezenta simptome severe de efort, în ciuda gradientelor relativ modeste pe ecocardiograma de repaus. În schimb, pacienții sedentari cu stenoză mitrală severă pot fi relativ asimptomatici deoarece sunt inactivi. Gradientii valvei depind în mod notoriu de debitul și ritmul cardiac. Ecocardiografia de stres poate defini adevăratul exercițiu

inelul mitral și spre ventriculul stâng prin cordele mitrale și mușchii papilari. Folioul posterior este împărțit în mod natural în trei scoici denumite P1, P2 și P3 (folosind nomenclatura Carpentier), cu P1 fiind lateral și P3 fiind medial. Scalopii opuși ai foliolei anterioare sunt denumiți A1, A2 și A3. Localizarea patologiei la scoici specifice este importantă, în special în luarea deciziilor chirurgicale pentru RM degenerativă. Inelul este o structură neplanară în formă de șa, cu punctele sale cele mai înalte văzute pe axa lungă parasternală și nadirul său văzut în vederea apicală cu patru camere. Coardele constau dintr-o arcadă complexă de corduri primare sau de ordinul întâi și secundare sau de ordinul doi care iradiază de la ambii mușchi papilari, primii fiind introduși de-a lungul marginii libere a ambelor foliole, iar cel de-al doilea servind drept suporturi de sprijin pentru suprafețele inferioare foliolei. Cordele terțiare sau de ordinul trei iau naștere din peretele ventricular și se introduc doar în baza foiței posterioare (Fig. 14-36 și e14-10).

Deși este posibil să se identifice fiecare dintre scoici cu TTE bidimensional pe vederea pe axul scurt parasternal la nivelul valvei mitrale, poate fi dificil să se identifice scoiciile în celelalte vederi. În consecință, TEE joacă un rol deosebit de important în evaluarea valvei mitrale. ETE tridimensional a devenit rapid un instrument esențial datorită capacității sale de a furniza imagini care reproduce vederea chirurgului asupra valvei (Fig. 14-36), precum

și metode îmbunătățite pentru evaluarea fiziopatologiei mitrale într-o varietate de stări de boală. Anomaliile congenitale ale valvei mitrale sunt neobișnuite, dar cele care ar putea fi nou diagnosticate la vârsta adultă includ valva mitrală cu orificiu dublu și valva mitrală parașută.

capacitatea și cuantificați gradul de stenoză valvulară și regurgitare. O creștere a gradientului presiunii transmisibile medie mai mare de 15 mm Hg sau o creștere a presiunii sistolice calculate în artera pulmonară mai mare de 60 mm Hg este corelată cu stenoză mitrală semnificativă, iar acești pacienți trebuie luați în considerare pentru valvotomie (dacă cauza este reumatică și nu există mai mult de RM ușoară) sau înlocuirea valvei mitrale dacă trebuie luată în considerare și înlocuirea valvei mitrale (32). RM severă apare cu stres. Dacă simptomele și presiunea sistolică în artera pulmonară cresc semnificativ în timp ce gradientii transmitrale rămân scăzute, totuși, trebuie căutată o cauză pulmonară.

La pacienții cu RM, ecocardiografia de stres poate fi esențială în dezvăluirea RM ischemică acută reversibilă cauzată de ischemia peretelui inferior (fig. 14-35). Acest lucru ar fi asociat în mod caracteristic cu anomalii de mișcare a peretelui inferior induse de stres și îmbunătățirea ambelor anomalii în timpul recuperării. În RM severă cronică, chiar dacă FEVS este păstrată, demonstrarea unei creșteri a presiunii sistolice în artera pulmonară la mai mult de 60 mm Hg la efort și a reducerii rezervei contractile VS sunt indicații rezonabile pentru chirurgia valvei mitrale.³²

Ecocardiografia de stres poate fi adaptată în alte condiții. La pacienții cu HCM, exercițiul poate evidenția gradienti latenți și este, de asemenea, utilizat atât pentru a monitoriza răspunsul la terapie, cât și pentru a evalua simptome precum sincopa (vezi capitolul 66).

În combinație cu testarea cardiopulmonară, ecocardiografia de stres poate ajuta la înlăturarea cauzei dispneei și a oboselii și la identificarea disfuncției diastolice. Relaxarea diastolică întârziată, măsurată prin imagistica de deformare și rata de deformare, poate fi, de asemenea, un indicator mai sensibil și mai persistent al ischemiei induse de efort decât este îngroșarea peretelui. Odată cu apariția imaginilor tridimensionale în timp real, a urmăririi automate a granițelor endocardice și a imaginii volumetrice, există acum capacitatea de a capta imagini ale funcției sistolice și diastolice ale VS simultan la efort maxim, îmbunătățind astfel sensibilitatea, acuratețea și reproductibilitatea acestui test pentru ischemie.

VALVULARE CARDIACA (vezi capitolul 63)_ Valva mitrala

Anatomia valvei mitrale. Aparatul valvei mitrale este o structură complexă constând din două foițe atașate la atriul stâng prin intermediul

Stenoza mitrală

Caracteristici ecocardiografice

Fuziunea comisurală, îngroșarea și fuziunea cordalelor, precum și îngroșarea și calcificarea foițelor care se dezvoltă la pacienții cu stenoză mitrală reumatică au ca rezultat îngustarea orificiului mitral, în mod clasic cu o configurație cu gură de pește (vezi Fig. 63-21). Alte caracteristici ecocardiografice patognomonice ale bolii reumatice mitrale sunt cel mai bine apreciate pe vederile parasternale pe axul lung și scurt și pe vederile apicale. Fuziunea comisurală are ca rezultat excursia diastolică restrânsă a vârfurilor foilor, cu o mobilitate relativ păstrată a pântecului foioului, în special în formele precoce sau mai ușoare ale bolii. Rezultatul este un model de deschidere în care excursia secțiunii mediane a prospectului o depășește pe cea a vârfurilor prospectului. Acest model, întâlnit și în stenoza tricuspidiană reumatică și anomaliile congenitale ale valvei aortice (discutate mai târziu), se numește *doming*. În boala reumatică mitrală, *domingul* foliei anterioare este mai ușor de apreciat deoarece foioul posterior este mai scurt și tinde să se imobilizeze la începutul procesului reumatic (Fig. 14-37). Se observă, de asemenea, îngroșarea foliolelor și cordalelor cu sau fără calcificare. În ciuda faptului că calcificarea inelară mitrală degenerativă este o anomalie frecventă, rareori cauzează stenoză mitrală, dacă nu este foarte gravă.

Cuantificarea severității

Aria normală a valvei mitrale (MVA) este de 4 până la 5 cm². Planimetria directă a zonei orificiului dintr-o vedere parasternală pe ax scurt a fost validată pentru prima dată în era pre-Doppler. Se bazează pe poziționarea meticuloasă a planului imagistic la nivelul orificiului de limitare a fluxului; „orificiile” care apar în mod înșelător mai mari vor fi capturate dacă avionul folosit se află la nivelul unor segmente de pliante mai mobile. Este la fel de important ca câștigul să fie setat la cea mai scăzută setare posibilă, care va oferi un orificiu complet. Imaginile exagerate vor subestima, de asemenea, zona adevărată a supapei. Ecocardiografia tridimensională s-a dovedit a fi un instrument valoros deoarece oferă un mijloc robust de identificare a orificiului valvei (Fig. 14-38).

Determinarea gradientului mediu este cea mai simplă metodă Doppler pentru aprecierea severității stenozei mitrale. Având în vedere gradul în care gradientii sunt influențați de debitul, este important să se raporteze frecvența cardiacă la care a fost determinat gradientul și să fie conștienți de impactul MR concomitent, care poate crește fluxul transmitral. Anomaliile care cresc presiunea VS independent de fluxul transmitral, cum ar fi complianța VS redusă și regurgitarea aortică, pot atenua gradientul transmitral și pot duce la subestimarea severității stenozei mitrale.

Ecocardiografie

FIGURA e14-10 Anatomia normală a valvei mitrale. Ao = aorta; LV = ventriculul stâng; PA = artera pulmonară; RA = atricul drept; RV = ventricul drept; TV = valva tricuspidiană. (Modificat din Bulwer BE, Rivero JM [eds]: Echocardiography Pocket Guide: The Transthoracic Examination. Burlington, Mass, Jones & Bartlett Learning, 2011, 2013, p. 132. Retipărit cu permisiune.)

FIGURA 14-36 Anatomia valvei mitrale din TEE. Stânga, Abordare bidimensională care implică ajustarea poziției sondei (flexie, retroflexie, rotație medială și laterală), precum și orientarea omni (grade), pentru a vizualiza toate scoici. Dreapta, Aspectul ecocardiografic tridimensional al valvei cu scoici etichetate. Sunt prezentate cuspidii coronarieni dreapta (R), stânga (L) și non (N) ale valvei aortice. Ao = aorta; AV = valva aortica; LAA = apendice atrial stâng; LCA = artera coronară stângă; PA = artera pulmonară; RUPV = vena pulmonară superioară dreaptă.

Ecocardiografia Doppler oferă, de asemenea, metode alternative la planimetrie pentru determinarea MVA. Cea mai utilizată abordare este metoda de jumătate de timp a presiunii, care se bazează pe rata la care se egalizează presiunile LA și LV. Folosind o derivare simplificată a unei metode validate de laborator de cateterism, MVA este calculată ca 220 împărțit la jumătate de timp de presiune, 220 fiind o constantă derivată empiric și jumătate de timp de presiune fiind timpul în care gradientul transvalvular inițial scade la jumătate din valoarea sa inițială. Acest calcul se poate face rapid online cu pachetele de analiză de bază disponibile pe aparatele de ecocardiografie (Fig. 14-39). Metoda de înjumătățire a presiunii nu trebuie utilizată în situația imediată postvalvuloplastie, deoarece este posibil să fi apărut modificări acute în relația de complianță LA-LV și în gradientul transmitral inițial. De asemenea, poate fi invalidă în cazul unei regurgități aortice semnificative și al complianței reduse a VS, fiecare dintre acestea având ca rezultat supraestimarea ariei valvei. În plus, timpul de înjumătățire al presiunii poate fi nedeterminat atunci când spectrul

Doppler de intrare mitral are un contur bifazic. În cele din urmă, această metodă nu a fost validată pentru alte cauze de stenoză mitrală precum calcificarea inelară mitrală sau pentru valvulele protetice.

O metodă alternativă este abordarea suprafeței izovelocității proximale (PISA) (Fig. 14-40), în care $MVA = 2(nr^2)(\text{Valiasing})/(\text{Peak } V_{\text{mitral}}) \times a/180$, unde a este unghiul format de cuspele doming, sau o simplificare a acestei ecuații în care se presupune că a este de 100 de grade. De asemenea, a fost propusă o metodă bazată pe continuitate prin care $MVA = n(DLVOT/2)^2(VTILVOT/VTIMV)$ unde D este diametrul LVOT măsurat pe axa lungă parasternală. Ca și în cazul altor forme de boală valvulară a inimii, o abordare care integrează imaginile și rezultatele Doppler va optimiza evaluarea severității stenotice mitrale.⁶⁸

Selectarea pacientului pentru valvuloplastia cu balon

La pacienții cu stenoză mitrală severă la care este planificată intervenția transcaterică, sistemul de scorare ecocardiografică Wilkins (Tabelul 14-10) este util pentru a determina probabilitatea succesului general al procedurii, iar sistemul de scoring Padial, mai puțin utilizat, este util în prezicerea lipsei de RM severă, cu scoruri mai mari de 8, respectiv 10 sau mai mari predictorii de rezultat. De asemenea, este important să se determine cantitatea de RM asociată la ecocardiografie deoarece valvotomia mitrală percutanată cu balon

din cauza legării patologice pe baza disfuncției sistolice VS și remodelării, așa-numita RM funcțională (Fig. 14-41).

Regurgitarea mitrală degenerativă

Prolapsul sau flailul mitral care este atribuit patologiei primare ale foiței și/sau cordalei este denumit MR degenerativă. Ecocardiografia este standardul de aur pentru diagnosticul de prolaps sau flail mitral. Cei doi se disting prin faptul că în flail, marginea liberă nesușținută a foiței mitrale se extinde în atriul stâng din cauza pierderii suportului cordal, în timp ce în prolaps, marginea liberă rămâne prinsă de corzi, iar foița se întinde patologic în atriul stâng. Diagnosticul de prolaps se face din vedere parasternal pe axul lung atunci când orice parte a foliolei se extinde cu 2 mm deasupra unei linii trasate de la inserția foliolelor anterioare și posterioare (Fig. 14-42). Această linie reprezintă aspectul cel mai superior al inelului în formă de șa. În vederile apicale cu patru și două camere, o anumită extindere a țesutului foliar deasupra limitelor inelare este o variantă normală și, în majoritatea cazurilor, nu este diagnostic de prolaps, deși aceste vederi pot demonstra mișcarea clasică de ondulare a unei valve mitrale cu adevărat prolapsante. Poate fi dificil de diferențiat între prolaps și flail numai cu TTE, dar TEE poate ajuta la stabilirea diagnosticului corect.

Substratul anatomic pentru RM degenerativă se întinde pe spectrul de la modificarea mixomatoasă difuză (Barlow) până la anomalii localizate caracterizate ca deficiență

fibroelastică. Evaluarea ecocardiografică tridimensională a gradului de ondulare a fost raportată a fi utilă în caracterizarea naturii patologiei, dar, mai important, și-a asumat un rol esențial în determinarea cu precizie care scoici sau scoici sunt prolaps sau fluturați. Aceste informații sunt esențiale pentru a prezice probabilitatea unei reparații reușite. Există o mare probabilitate de reparare cu succes a patologiei P2 izolate, care este, din fericire, cel mai frecvent model. Următoarea ca frecvență și ușurință de reparare este boala A2, urmată de anomalii la nivelul scoicilor medial și lateral. ETE tridimensională este, de asemenea, utilă în identificarea implicării mai multor scoici sau a anomaliilor asociate neașteptate, cum ar fi despicăturile valvei mitrale localizate. În lipsa

Metoda PISA pentru MVA

20 cm/sec

(viteza de alias)

-180°

Aliasing
(inversarea culorii)

raza PISA

30 cm/sec

CX = Corecția unghiului

Principiul continuității:

$Zone1 \times Velocity1 = Area2 \times Velocity2$

**Zona valvei mitrale
(MVA)**

x

Vmax

CW Doppler

de intrare mitral (undă E)

Zona PISA „Emisferă”

$28 \times r^2 \times \text{Viteza de aliasing}$

Viteza PISA (aliasing).

Stenoza mitrala Vmax

FIGURA 14-40 Metoda PISA pentru calculul MVA. La pacienții cu stenoză mitrală (SM), accelerarea fluxului proximal de orificiul stenotic va avea ca rezultat o zonă de convergență a fluxului care este caracterizată prin aliasing de culoare și o înveliș PISA (stânga sus). Emisfericitatea și definiția carcusei PISA și, prin urmare, acuratețea măsurării razei PISA pot fi îmbunătățite prin deplasarea liniei de bază în direcția fluxului (mijlocul superior). În imaginile schematice din panourile din stânga jos și din mijloc, viteza de aliasing este de 40 cm/sec. Aplicarea ecuației de continuitate permite ca MVA să fie calculată ca $MVA = [2(nr^2)(V_{aliasing}) / (Peak V_{mitral})] \times \pi / 180$. Corecția unghiului este cea mai importantă atunci când viteza de aliasing este mai mică de 40 cm/sec și este utilizată pentru a corecta abaterea carcusei de la emisfericitate. A4C = patru camere apicale; LA = atriul stâng; VS = ventricularul stâng; RA = atriul drept; RV = ventricul drept.

FIGURA 14-41 MR funcțional/ischemic. Forțele de legare mitrală sunt crescute atât din cauza dilatației inelare, cât și a tracțiunii mușchilor papilari, care apar ca urmare a remodelării VS. Forțele de închidere sunt reduse din cauza funcției sistolice ale VS afectate. Rezultatul final este deplasarea apicală a coaptării foitei, care creează o configurație de „băț de hochei” a unuia sau ambelor foi, așa cum se arată în vederea apicală cu patru camere din stânga. AML = foiță mitrală anterioară; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; PML = folie mitrală posterioară; RA = atriul drept; RV = ventricul drept.

TABELUL 14-10 Sistemul de scor Wilkins pentru valvuloplastia mitrală

Un scor de dorit este 8 sau mai mic.

funcția, în timp ce forțele patologice de legare pot apărea din cauza tracțiunii pe foile mitrale fie din inserția lor inelară (ca rezultat al dilatării inelare și/sau al contracției inelare reduse) fie din conexiunea lor cordă cu mușchii papilari. S-a demonstrat că acesta din urmă rezultă din deplasarea geometrică a mușchilor papilari din cauza remodelării globale sau regionale. S-a demonstrat în mod convingător că disfuncția contractilă a mușchilor papilari în sine nu provoacă MR funcțională/ischemică.

Cuantificarea insuficienței mitrale. ASE recomandă o abordare integrată a cuantificării MR69 care încorporează măsuri semicantitative, cum ar fi evaluarea zonei jetului, dimensiunea undei E mitrale de vârf, diametrul venei contracte și modelele de flux venos pulmonar. Viteza maximă E reflectă gradientul diastolic inițial dintre atriul stâng și vena stângă.

de capacitate tridimensională, poate fi utilizată o abordare sistematică a evaluării tuturor celor trei scoici prin intermediul TEE bidimensional (vezi Fig. 14-36). Evaluarea completă a scoicilor mitrale este dificilă cu TTE, deși, atunci când este realizabilă, imaginile tridimensionale TTE de înaltă calitate pot fi utilizate în acest scop.

Regurgitarea mitrală funcțională

Termenul de RM funcțională se referă la RM care are drept cauză principală disfuncția și remodelarea sistolice VS. Când disfuncția se bazează pe CAD, se folosește termenul MR ischemic. Pe ecocardiografia tridimensională s-a demonstrat că RM funcțională/ischemică reflectă un dezechilibru între forțele care se închid față de cele care leagă foilele mitrale. Rezultatul final este legarea patologică văzută ca o deplasare apicală a coaptării foitelor. Acest model, care este apreciabil pe axul lung parasternal sau pe vederile apicale, este semnul distinctiv ecocardiografic al RM funcțional/ischemic (vezi Fig. 14-41). Forțele de închidere reduse sunt atribuite afectării tricului sistolic VS și vor fi crescute atunci când RM a dus la creșterea presiunii LA. Vena contracta este cea mai îngustă regiune a unui jet și este cel mai bine evaluată în modul zoom pe vederea parasternală pe axa lungă. Modelele fluxului venos pulmonar reflectă impactul jetului RM asupra fluxului în atriul stâng, cu, în

unele cazuri, inversarea severă a fluxului sistolic regurgitant. Cuantificarea volumului regurgitant și a EROA este posibilă cu abordarea PISA, care se bazează pe conceptul de accelerare a fluxului proximal de orificiul regurgitant (Fig. 14-43; vezi și Fig. 63-32). Abordarea cantitativă Doppler care utilizează ecuația de continuitate oferă un mijloc de calculare a volumului regurgitant și a fracției regurgitante prin compararea debitului total antegrad prin valva mitrală cu cel dintr-o valvă de referință nestenotică neregurgitantă, de obicei valva aortică (Fig. 14-44).

Chiar dacă abordarea dimensiunii jetului de culoare este ușoară, aceasta este influențată de setările mașinii. De asemenea, subestimează severitatea RM cu jeturi excentrice și supraestimează severitatea cu RM nonholosistolic. Metoda PISA este limitată în situațiile în care presupunerea unui înveliș PISA emisferic și a unui orificiu regurgitant circular este invalidă, așa cum se poate întâlni cu jeturi excentrice cauzate de RM degenerativă, precum și în multe cazuri de RM funcțional/ischemic. În RM nonholosistolic, EROA calculată cu abordarea PISA va supraestima severitatea, deoarece reflectă mai degrabă maximul decât EROA media pe toată sistolei. Limitarea majoră a tehnicii Doppler cantitativ constă în presupunerea geometriei orificiului mitral circular sau oval în calcularea debitului transmitral. Utilizarea VS VS calculată din volumul VS măsurat ecocardiografic versus debitul aortic a fost sugerată ca o abordare alternativă. Apariția ecocardiografiei tridimensionale a oferit metode pentru planimetria directă a orificiilor regurgitante și a optimizat evaluarea învelișurilor PISA neemisferice, dar aceste metode nu sunt încă utilizate pe scară largă clinic.

Este important să recunoaștem că RM funcțională și, într-o măsură mai mică, RM pentru alte cauze sunt dependente de postsarcina și, prin urmare, determinarea severității trebuie să țină cont de presiunea sistolică VS. Luarea deciziei clinice pe baza determinărilor de severitate făcute sub anestezie generală trebuie evitată deoarece anestezia este asociată cu o scădere previzibilă a rezistenței vasculare sistemice, care poate reduce dramatic gradul de regurgitare.

Valva aortică

Anatomia valvei aortice

Valva aortică normală constă din trei cuspizi simetrice care sunt susținute de inelul aortic și se extind în rădăcina aortică. Cuspizii coronari drept și stângi se află în sinusurile Valsalva care dau naștere arterelor coronare corespunzătoare, iar cuspidul rămas este denumit cuspid noncoronar. Vederile ideale pentru evaluarea anatomiei valvulare aortice sunt vederile parasternale pe ax scurt și lung (vezi Fig. 14-10) și vederile lor comparabile pe ETE (vezi Fig. 14-23E, F). Vederea pe axa scurtă arată toate cele trei cuspizi, care atunci când sunt deschise creează un orificiu de formă triunghiulară, iar când sunt închise au un aspect în formă de Y. Axa lungă prezintă de obicei cuspizii drept și noncoronari, care atunci când

sunt deschise în mod normal, se vor aplatiza pe pereții rădăcinii aortice și, cu închiderea normală, se vor întâlni central fără prolaps sub planul inelului aortic.

Cele mai frecvente anomalii congenitale ale valvei aortice rezultă din eșecul dezvoltării cuspidelor și includ, în ordinea frecvenței descrescătoare, valvele bicuspid, unicuspid și cvadricuspid (Fig. 14-45). Valvulele bicuspid pot fi distinse pe baza poziției arterelor coronare față de linia de închidere. Când ambele coronare apar pe aceeași parte, comisura este denumită orizontală, în timp ce cu comisura verticală, coronarele apar pe părți opuse. Din cauza incapacității valvelor bicuspid

FIGURA 14-45 Anomalii congenitale ale valvei aortice cu (de sus în jos) vederi sistolice pe axa scurtă, diastolică pe axa scurtă și vederi sistolice pe axa lungă. Panouri din stânga, valvă aortică bicuspidiană. Panouri medii, valva aortică unicomisurală Unicuspid. Panouri drepte, valvă aortică cvadricuspidă. Ao = aorta; LV = ventriculul stâng.

pentru a se deschide complet, orificiul sistolic al unei valve aortice bicuspidă este oval când este văzut pe axa scurtă, în timp ce vederea pe axa lungă demonstrează proeminența unuia sau ambelor vârfuri cuspidă în lumenul aortic (doming). Deși valvele aortice bicuspidă au în mod clasic o singură linie de închidere, multe astfel de valve au în plus o creastă sau rafe ecogenă care reprezintă o comisură vestigială. Aspectul închis al unor astfel de valve poate fi imposibil de distins ecocardiografic de o valvă tricuspidă. Astfel, o valvă aortică bicuspidiană este un diagnostic sistolic. Valvulele unicuspidă au de obicei deschideri circulare care pot fi poziționate centrale sau asimetric, iar valvele cvadricuspidiene au un aspect pătrat în sistolă și un aspect încrucișat în diastolă.

Anomaliile congenitale ale TSVS includ membranele subaortice, caracterizate prin ecouri liniare care se extind de la foița mitrală anterioară până la sept sau tuneluri fibromusculare în care există o creastă ecogenă care se extinde în TSVS (Fig. 14-46). Prezența turbulenței sistolice subaortice ar trebui să determine o inspecție atentă a LVOT pentru semne de obstrucție. Regurgitarea valvulară aortică asociată este observată frecvent și rezultă din traumatismele valvulare cauzate de jetul stenotic subaortic. Stenoza aortică supravalvulară este un fenomen rar care constă în îngustarea localizată sau difuză a aortei ascendente distal de sinusurile Valsalva.

FIGURA 14-46 Vedere nestandard pe axul lung parasternal care demonstrează o membrană subaortică (săgeată). Imaginea este înclinată pentru a arăta bine membrana, astfel încât valva aortică (AV) nu este bine văzută. LA = atriul stâng.

Stenoza aortică valvulară

Deși excursia cuspidiană împiedicată a unei valve aortice bicuspidiene sau unicuspidiene poate duce singură la stenoza aortică, depunerea de calciu pe o valvă aortică tricuspidă congenital normală este o cauză frecventă a stenozei aortice la adulți. Aspectul ecocardiografic este excursia cuspidiană restrânsă cu îngroșare neregulată a cuspidelor nodulare (Fig. 14-47).

Cuantificarea severității

Suprafața normală a valvei aortice este de 3 până la 4 cm². Aplicarea ecuației Bernoulli la interogarea CW Doppler a fluxului transvalvular oferă măsuri precise ale gradientilor instantanei medii și de vârf în stenoza aortică. În mod obișnuit, poate fi utilizată forma simplificată a ecuației ($AP = 4 V_2^2$), dar când viteza LVOT depășește 1 metru/sec, trebuie utilizată versiunea extinsă, $AP = 4 (V_2^2 - V_1^2)$, unde V_2 este viteza transaortică și V_1 este viteza LVOT.

Recunoscând importanța înregistrării semnalelor Doppler paralel cu fluxul, gradientii aortici sunt cel mai bine înregistrați din ferestrele apicale cu cinci sau trei camere, creștătura suprasternală și ferestrele parasternale drepte; de obicei, cele mai mari viteze se găsesc în vederea parasternală dreaptă. Amprenta mai mică oferită de sonda Pedoff nonimaging o face esențială pentru evaluarea optimă a pacienților cu stenoza aortică. Când se utilizează TEE, vitezele sunt înregistrate din vederile transgastrice profunde (vezi Fig. 14-23, poziția O). Trebuie remarcat faptul că, deși gradientii medii derivați ecocardiografic sunt în general identici cu cei obținuți invaziv, gradientul instantaneu de vârf derivat ecocardiografic este de obicei mai mare decât gradientul vârf la vârf calculat în laboratorul de cateterism. Aceasta din urmă este diferența aritmetică dintre vârful VS și presiunea aortică (Fig. 14-48; vezi și Fig. 19-13), care poate să nu coincidă în timp.

Deși singuri gradientii oferă o evaluare rezonabilă a severității stenozei aortice atunci când fluxul transaortic este normal, aceștia pot subestima severitatea în situația stărilor de flux scăzut și supraestima severitatea când fluxul este crescut (de exemplu, stări cu debit ridicat, cum ar fi cele cauzate de sepsis și anemie). Din acest motiv este important să se determine aria valvei aortice. Planimetria directă a imaginilor TEE poate fi utilizată în acest scop, dar planimetria TTE nu este suficient de precisă. Prin urmare, cea mai comună abordare este prin aplicarea ecuației de continuitate (Fig. 14-49). Aria valvei aortice este calculată ca

$$AVA = (CSA_{LVOT} \times VTIL_{vot}) / VTIA_v$$

Mai puțin de dorit este versiunea simplificată

$$AVA = (CSA_{LVOT} \times V_{lvot}) / V_{av}$$

unde V reprezintă viteza de vârf. CSA a LVOT este de obicei calculată prin asumarea geometriei circulare cu formula

CSA_{av} X VTI_{av}

FIGURA 14-49 Abordarea ecuației de continuitate pentru calcularea ariei valvei aortice. CSA valvei aortice (CSA_{av}) este calculată ca (CSA_{lvot} x VTI_{lvot})/VTI_{av}). Aria secțiunii transversale LVOT este calculată ca $n(D/2)^2$, unde D este diametrul LVOT. LVOT VTI ar trebui măsurat mai degrabă din viteza modală decât din viteza maximă.

CSA = $n(D/2)^2$, unde D este diametrul LVOT sistolic măsurat pe axa lungă parasternală sau echivalentă cu TEE. Conform convenției ASE, diametrul este măsurat chiar proximal de inelul aortic. Trebuie remarcat faptul că, deoarece viteza LVOT încorporată în calcul este viteza modală, afișată ca cea mai densă parte a anvelopei Doppler pulsate, VTI nu trebuie urmărită folosind marginea exterioară a spectrului, care reprezintă viteza maximă (nu modală) în fiecare moment (Fig. 14-50). Amplasarea optimă a volumului probei este în LVOT imediat proximal de locul de accelerare a fluxului subvalvular, de obicei la 1 până la 2 mm proximal de valvă pe vederile apicale cu cinci sau trei camere (TTE) sau transgastric profund (TEE).

Stenoză aortică severă cu gradient scăzut

În situația de SV redusă din cauza disfuncției sistolice VS, aria efectivă calculată a orificiului poate fi mică în ciuda gradientilor mici și devine important să se determine dacă obstrucția valvei este fixă (stenoză aortică severă) sau valva este intrinsec capabilă să se deschidă mai complet la debite mai mari (stenoză aortică pseudoseveră). După cum s-a menționat anterior (vezi secțiunea Ecocardiografie de stres în bolile cardiace valvulare), DSE este utilizat în mod obișnuit în acest cadru, de obicei sub supravegherea strânsă a medicului pentru a evalua zona adevărată a valvei aortice, precum și rezerva contractilă VS. Suprafața efectivă a orificiului poate fi, de asemenea, redusă sever în ciuda gradientilor mici atunci când FEVS se află în limitele normale, dar SV este afectată, așa-numita stenoză aortică severă a fracțiunii de ejeție conservată cu gradient scăzut paradoxal.

Stenoza aortică subvalvulară sau supravalvulară

Evaluarea ecocardiografică CW Doppler a gradientilor de vârf și mediu este piatra de temelie în evaluarea pacienților cu obstrucție LVOT sub sau deasupra valvei. Cu toate acestea, prin demonstrarea cu ușurință a locului de accelerare a fluxului, Doppler-ul color poate oferi un indiciu că obstrucția nu se află la nivelul valvei și poate determina o evaluare imagistică mai detaliată, care este necesară pentru a clarifica patofiziologia. La unii pacienți, evaluarea este complicată de prezența obstrucției la mai multe niveluri. În astfel de cazuri, din cauza compromisului dintre rezoluția intervalului și incapacitatea de a măsura cu precizie vitezele mari inerente limitei PW Nyquist, poate fi imposibil să se delimiteze cu precizie gradientii creați la fiecare nivel de obstrucție.

Regurgitare aortică

Insuficiența aortică poate rezulta din anomalii ale cuspidelor valvei, cuspidii normali a căror coaptare este alterată prin mărirea inelului și/sau a sinusurilor sau, rar, prolapsul unui lambou de disecție aortică prin valvă (vezi secțiunea Boli aortice). Imagistica ecocardiografică (ETT și ETE) va stabili un diagnostic cauzal (vezi Fig. 63-13) și demonstrează de obicei mărirea diastolică a VS dacă regurgitarea este semnificativă hemodinamic. Fluturarea de înaltă frecvență a foiței mitrale anterioare cauzată de impactul jetului regurgitant poate fi evidentă în modul M, iar în cazurile de regurgitare acută severă, valva mitrală se poate închide prematur înaintea sistolei ventriculare din cauza creșterii presiunii VS care depășește presiunea LA înainte de contracția ventriculară.

Diagnosticul de regurgitare aortică se face cel mai ușor atunci când se observă un jet Doppler color diastolic în LVOT. Jeturile mici tranzitorii pot fi variante normale. ASE recomandă o abordare integrată pentru determinarea severității insuficienței aortice⁶⁹ cu elemente care includ dovezi ale mării VS, dimensiunile jetului de culoare, intensitatea semnalului spectral Doppler, jumătate de timp de presiune, vena contractă și inversarea fluxului diastolic în aorta toracică sau abdominală descendentă. Volumul regurgitant și fracția regurgitante pot fi calculate printr-o abordare bazată pe continuitate și atât volumul regurgitant, cât și EROA pot fi calculate cu abordarea PISA.

Dimensiunile jetului de culoare trebuie evaluate cu setări Nyquist de 50 până la 60 cm/sec. Cei mai buni predictorii dimensionali ai severității angiografice sunt aria jetului indexată pe aria axei scurte VS (vedere pe axa scurtă parasternală) și diametrul jetului indexat pe diametrul LVOT imediat proximal de valvă (vedere pe axa lungă parasternală). Lungimea jetului nu este un indice de încredere al severității. Înjumătățirea presiunii reflectă viteza la care presiunile aortice și ale VS se egalizează și este cea mai fiabilă în cazul regurgitației acute, atâta timp cât se acordă atenție că viteza diastolică precoce este surprinsă cu acuratețe (Fig. 14-51). Vena contracta este talia (diametrul cel mai mic) a jetului de flux regurgitant aortic la nivelul valvei măsurată în modul zoom pe o vedere parasternal pe ax lung sau echivalent TEE. Inversarea fluxului holodiastolic în aorta toracică descendentă, așa cum este detectată cu volumul de probă Doppler pulsat plasat lângă originea arterei subclaviei stângi, este un marker al regurgitației cel puțin moderate (vezi Fig. 14-51). Inversarea duratei comparabile măsurată în aorta abdominală reflectă în general regurgitare severă. Deși abordarea PISA care este utilizată pe scară largă pentru a evalua severitatea MR și TR a fost utilizată în mod similar pentru a calcula EROA și volumul regurgitant pentru regurgitarea aortică, poate fi dificil să se măsoare cu precizie raza PISA atunci când este prezentă doar regurgitarea ușoară (în special cu TTE). Abordarea cantitativă Doppler care calculează volumul regurgitant prin compararea debitului prin LVOT cu cel dintr-o valvă nestenotică competentă este cea mai robustă atunci când valva pulmonară este utilizată ca referință pentru debitul normal (dacă calitatea imaginii o permite). Valva mitrală poate fi folosită teoretic ca referință, dar este mai complexă din punct de vedere geometric și, prin urmare, mai predispusă la erori.

Valva Tricuspidiană

Anatomia valvei tricuspide. Valva tricuspidiană este complexă din punct de vedere anatomic, cu foliole anterioare, posterioare și septale care se extind de la inelul tricuspidian la coarde și atașamente variabile ale mușchilor papilari/trabeculari. Chiar dacă foliolele anterioare și septale sunt bine văzute pe mai multe vizualizări ecocardiografice, foliolele posterioare sunt vizualizate numai pe tractul de intrare al VD și pe vederile pe axa scurtă ale ventriculului drept (care poate afișa toate cele trei foliole). Datorită importanței sale în imagistica valvei tricuspidiene, vederea tractului de aflux al VD trebuie obținută într-o manieră care să afișeze peretele inferior (diafragmatic), dar evitând septul interventricular și foița septală a valvei tricuspide (vezi Fig. 14-10).

Tulburări dobândite ale valvei tricuspide. Stenoza tricuspidiană apare la aproximativ 11% dintre pacienții cu boală mitrală reumatică și se caracterizează prin doming diastolic, precum și prin îngroșarea foliolei și cordalelor (Fig. 14-52). Severitatea este cel mai bine evaluată prin gradientii medii derivați de Doppler. Metodele de calcul al suprafeței valvei, inclusiv abordarea la jumătatea timpului de presiune, nu au fost validate pentru stenoza tricuspidiană.

TR patologic apare cel mai frecvent pe o bază funcțională, adică atribuită măririi și/sau disfuncției VD. Anomaliile VD pot fi primare sau secundare hipertensiunii pulmonare și/sau anomaliilor cardiace stânga. Semnul distinctiv ecocardiografic al TR funcțional este legarea apicală, care, atunci când este gravă, poate duce la un orificiu regurgitant vizibil (necoaptarea foliolelor) (Fig. 14-53). În aceste condiții, jetul regurgitant ar putea fi laminar și cu viteză relativ scăzută din cauza egalizării aproape complete a presiunilor dintre ventriculul drept și atriul drept și duce la subestimarea severității TR. În mod similar, estimarea presiunii sistolice a arterei pulmonare din viteza jetului TR va fi inexactă în această situație.

Cauzele dobândite mai puțin frecvente ale TR includ carcinoide, boli reumatice, endocardită, traumatisme (inclusiv leziuni iatrogenice ale valvei în timpul biopsiei VD), fire de stimulator cardiac și defibrilator și boala mixomatoasă cu prolaps. Aspectul ecocardiografic caracteristic bolii cardiace carcinoide este foliolele rigide și scurtate, asemănătoare cu tobă, cu, uneori, un orificiu regurgitant vizibil (Fig. 14-54; vezi și Fig. 63-42). Aflarea spontană a valvei tricuspide nu apare practic niciodată. Boala mixomatoasă a valvei tricuspide a fost mai puțin studiată decât boala mitrală, cu criterii mai puțin clare pentru diagnosticul de prolaps. Însoțește frecvent boala mitrală mixomatoasă.

Cuantificarea Regurgitației Tricuspidiene. Cuantificarea TR este similară cu cea pentru MR și constă în abordarea integrată recomandată de ASE69, inclusiv măsuri de mărime a jetului, vena contractă și volumul regurgitantului derivat din PISA și EROA. Inversarea fluxului sistolic în venele hepatice este specifică pentru TR severă.

Valvă pulmonară

Anatomia valvei pulmonare. Valva pulmonară normală este tricuspida cu o structură similară cu cea a valvei aortice. Cuspizii sunt numiți drept, stânga și anterior, deși este

neobișnuit să poți vedea toate cele trei cuspizi simultan cu imagistica bidimensională. Valva pulmonară poate fi văzută pe vederi parasternale și subcostale, precum și pe vederi apicale orientate anterior. Ferestrele TEE includ

cel mediozofagian, transgastric profund și esofagian înalt (la nivelul arcului aortic). Cea mai frecventă anomalie congenitală este stenoza valvulară pe baza unor anomalii de dezvoltare care le imită pe cele ale unei valve aortice bicuspidă (Fig. 14-11). Se caracterizează prin doming sistolic și un aspect asemănător cu o frânghie a supapei. Stenoza pulmonară congenitală poate fi izolată sau poate apărea ca o caracteristică a unor anomalii congenitale mai complexe. Boala pulmonară dobândită este rară și include carcinoidă și endocardită, precum și perturbarea iatrogenă a valvei din cauza valvuloplastiei cu balon sau chirurgicală pentru stenoza congenitală.

Cuantificarea disfuncției valvei. Stenoza pulmonară este cuantificată cel mai fiabil cu gradientii medii și de vârf, deși ecuația de continuitate oferă un mijloc de calculare a ariei valvei. Regurgitarea pulmonară este cel mai frecvent cuantificată pe baza dimensiunilor jetului, cu avertismentul că poate exista puține turbulențe în cazul regurgitării severe cu presiune pulmonară normală și posibilitatea ca severitatea acesteia să fie subestimată. Fluxul regurgitant laminar este un indiciu pentru regurgitarea severă (Fig. 14-55).

Valve protetice

Evaluarea ecocardiografică a valvelor protetice necesită o înțelegere a designului valvei, a caracteristicilor funcționale normale și a artefactelor imagistice introduse de elementele valvei (vezi capitolul 63).

Cele mai frecvent întâlnite supape mecanice sunt supapele cu bile sau cu un singur disc basculant, deși sunt întâlnite ocazional supape cu bilă și cușcă, care nu mai sunt implantate (vezi Fig. 63-45). Cele mai multe valve bioprotetice sunt valve pericardice porcine sau bovine stentate, deși sunt disponibile și xenogrefă liberă (fără stent), homogrefă cadaverică, autogrefă (procedura Ross) și valve chirurgicale transcater și fără sutură. Inelele inelare protetice sunt, de asemenea, utilizate în mod obișnuit pentru repararea mitrală și tricuspidiană. Inelele de cusut ale tuturor supapelor, precum și dispozitivele de blocare ale supapelor mecanice, pot provoca umbră acustică care limitează imagistica și evaluarea Doppler. În plus, materialul mingii din valvele cu bilă și cușcă transmite sunetul mai lent decât o face țesutul uman, astfel încât mingea pare mult mai mare decât dimensiunea reală atunci când este fotografiată ecocardiografic.

Chiar și protezele care funcționează normal tind să fie intrinsec stenotice, gradul de stenoză fiind invers legat de dimensiunea valvei. În plus, grade banale de regurgitare valvulară sunt constatări normale și, deși nu sunt normale, regurgitarea paravalvulară banală nu este neobișnuită. Microcavițiile intraventriculare („microbule” aparente) sunt adesea observate în prezența supapelor mecanice și nu sunt considerate anormale. Figurile 14-56 și 14-57 demonstrează aspectul ecocardiografic normal al celor mai frecvent întâlnite proteze. Rețineți că aspectul ecocardiografic al

Ecocardiografie

FIGURA e14-11 Vedere sistolică parasternală pe axa scurtă care demonstrează domul sistolic al acestei valve pulmonare stenotice congenital (săgeată). În timp real, supapa are un aspect de frânghie de sărit.

Evaluarea Pacientului

FIGURA 14-56 Protezele mecanice și aspectul lor ecocardiografic transesofagian atunci când sunt implantate în poziție mitrală. Panouri din stânga, supapă bileaflet St. Jude. Săgețile indică discurile în poziție deschisă; Panouri din mijloc, supapă cu disc basculant Medtronic-Hall. Săgeata din dreapta indică discul în poziția deschisă, iar săgeata din stânga indică reverberația de la pivotul central. Panouri din dreapta, supapă cu bilă și cușcă Starr Edwards. Săgeata indică supapa în poziția deschisă. LA = atriul stâng.

FIGURA 14-57 Bioprotezele și aspectul lor ecocardiografic pe ax lung atunci când sunt implantate în poziție aortică (Ao). Panouri din stânga, bioproteză cu stent Heterograft. Panouri din mijloc, valvă aortică transcater extensibilă cu balon Sapien. Panouri din dreapta, valvă aortică transcater auto-expandabilă CoreValve.

Valvele fără stent, homogrefă și autogrefă (nu sunt prezentate) pot fi imposibil de distins de cele ale valvelor native. Tabelul 14-11 furnizează valori ecocardiografice normale pentru valvele implantate cel mai frecvent.⁷⁰ O regulă generală, utilă atunci când dimensiunea valvei este necunoscută, este că, pentru protezele de dimensiuni obișnuite, cu frecvență cardiacă fiziologică și SV, viteza transaortică de vârf trebuie să fie mai mică de 3 metri/sec, iar gradientul de transmisie medie sau 5 mm Hg ar trebui să fie mai mic.

Abordarea ecocardiografică a valvelor protetice este similară, dar adesea mai dificilă decât cea a valvelor native. Gradientii de vârf și medii sunt calculați utilizând aplicația convențională a

TABELUL 14-11 Valori normale pentru valvele implantate

14

Ecocardiografie

Ecuatia Bernoulli și aria efectivă a orificiului pot fi calculate cu ecuația de continuitate. În plus, indicele de viteză Doppler, definit ca raportul dintre VTI (sau, alternativ, viteza de vârf) proximală de valvă și cea distală de valvă, oferă o măsurătoare alternativă a funcției protetice aortice care este utilă atunci când diametrul LVOT nu poate fi măsurat. La fel ca în cazul supapelor native, este esențial ca eșantionarea LVOT să fie proximală de locul de accelerare a fluxului; în cazul valvelor transcateter sau fără sutură volumul de prelevare trebuie să fie proximal de intrarea cadrului metalic deoarece în aceste valve are loc o accelerare a fluxului la intrare, precum și la nivelul cuspidurilor. Pentru protezele mitrale, măsura comparabilă este raportul dintre VTI mitrală și aortică. În contextul fibrilației atriale, potrivirea duratelor ciclului pentru bățile utilizate pentru LVOT și VTI valvulare este preferată în locul mediei peste mai multe băți. Dacă sunt disponibile, trebuie utilizate băți corespunzătoare ritmului cardiac fiziologic. Deși timpul de jumătate de presiune poate fi util într-un sens relativ la pacienții cu proteze mitrale, este important să recunoaștem că nu oferă o măsură validă a ariei efective a orificiului.

În multe centre, ETE intraoperatorie este efectuată în mod obișnuit în timpul procedurilor valvulare, iar aceste studii pot alerta chirurgul asupra complicațiilor remediabile înainte de închiderea toracelui și servesc ca studii de referință pentru evaluarea ulterioară. De asemenea, se recomandă ca TTE să fie efectuat imediat după implantare pentru a defini aspectul și structura inițială cu această modalitate și în condiții mai fiziologice decât cele prezente în perioada imediat post-pompare. Pentru toate studiile, dimensiunile și funcția camerei și presiunea sistolică estimată a arterei pulmonare, precum și frecvența cardiacă, tensiunea arterială și suprafața corpului, ar trebui incluse în raport. Înainte de evaluarea ecocardiografică postoperatorie, este important să obțineți informații despre tipul și dimensiunea valvei și detalii despre implantarea valvei atunci când este posibil.

Anomalii în aspectul supapei

Anomaliile în aspectul valvei includ dovezi ale unei poziții neobișnuite de implantare sau dehiscență valvulară, care atunci când este extinsă se caracterizează prin balansarea patologică a valvei. Deși îngroșarea extinsă a cuspidelor bioprotetice este de obicei asociată cu tulburări funcționale (vezi mai târziu), anomaliile ușoare pot să nu afecteze funcția valvei. În mod similar, vegetația valvulară și trombul pot fi silențioase din punct de vedere funcțional. Prin urmare, evaluarea ecocardiografică trebuie să acorde o atenție deosebită structurii chiar și atunci când funcția este normală, TEE fiind efectuată dacă imaginile TTE sunt nedidiagnostice.

Abordare ecocardiografică pentru evaluarea gradientelor protetice crescute. Diagnosticul de stenoză protetică este sugerat atunci când gradientii sunt mari și aria efectivă a orificiului este redusă în raport cu normele publicate. Pentru protezele de aortă, un indice de viteză Doppler care este mai mic de 0,25 și/sau un raport dintre accelerație și timpii de ejeție mai mare de 0,4 susțin diagnosticul, la fel ca o jumătate de timp de presiune mai mare de 200 milisecunde, unda E de vârf mai mare de 1,9 metri/sec sau VTI_{mv}/VTI_{LvoT} de 222222 sau TIL_{voT} mai mare pentru prostele mitrale. Ca și în cazul valvelor native, gradientii trebuie interpretați în contextul inimii

rata. Cauzele stenozei protetice includ mișcarea restricționată a foiței/discului din cauza trombului (Fig. 14-58), creșterea pannusului (Fig. 14-59), vegetație sau, în cazul bioprotezelor, degenerarea cuspidului adesea cu calcifiere (Fig. 14-60). Diferențierea între pannus și trombus poate fi o provocare, deși trombii tind să aibă o ecotextură mai moale decât o are pannus și pot fi mai mari cu extinderea dincolo de inelul de cusut. Factorii clinici care sugerează trombus includ acuitatea debutului simptomelor și antecedentele de anticoagulare inadecvată. Deoarece mișcarea restricționată poate fi intermitentă, este important să se capteze mai multe bătăi dacă se suspectează clinic disfuncția protetică. ETE este frecvent necesară pentru a vizualiza în mod optim supapele, iar fluoroscopia poate fi utilă atunci când se suspectează o mișcare anormală de ocluzie în supapele mecanice.

Este important de menționat că gradientii mari nu reflectă întotdeauna stenoza protetică. Nepotrivirea pacient-proteză (PPM) se referă la situația în care valva implantată, deși funcționează normal, are gradienti mari (vezi capitolul 63). Acest lucru se întâmplă atunci când anatomia pacientului are ca rezultat implantarea unei valve mai mici decât cea ideală. Diagnosticul se face prin confirmarea faptului că aria orificiului efectiv calculată este în concordanță cu funcția normală, dar aria orificiului indexată este de $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ sau mai puțin pentru protezele de aortă și mai mică de $1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pentru protezele mitrale. Pentru protezele de aortă, o suprafață efectivă a orificiului indexată mai mică de $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ este considerată PPM severă, fenomen întâlnit la 2% până la 11% dintre pacienți. PPM este un fenomen cel mai bine studiat pentru valva aortică și s-a raportat că este asociat cu rezultate mai slabe⁷¹, deși la pacienții obezi nu este clar dacă aria efectivă a orificiului indexată ar trebui calculată pe baza masei corporale slabe și nu pe baza masei corporale reale.

Gradientii crescuți pot fi, de asemenea, o consecință a regurgitării semnificative, care atunci când sunt paravalvulare, poate fi subapreciată la evaluarea inițială. O ultimă cauză importantă a gradientilor crescuți, recuperarea presiunii, se referă la tendința gradientilor protetici aortici derivați de Doppler de a le supraestima pe cei înregistrați invaziv. Acest lucru se întâmplă deoarece Doppler măsoară cel mai mare gradient, întâlnit în mod obișnuit la vena contractă, în timp ce măsurătorile invazive reflectă presiunea distal de valvă unde a avut loc recuperare, fie pentru că sângele s-a mutat din orificiul îngust al valvei în aorta mai largă (adică, un

rădăcină aortică în formă de balon și un factor semnificativ doar în stabilirea aortelor care măsoară $<3 \text{ cm}$) sau, în cazul valvelor mecanice biliare, deoarece presiunea mai scăzută întâlnită în orificiul central este mărită de presiunea mai mare cauzată de turbulențele de la orificiile laterale. Recuperarea presiunii este cea mai importantă clinic în stabilirea valvelor biliare mici ($<19 \text{ mm}$) în poziția aortică. S-a demonstrat că măsurătorile cele mai reprezentative pentru gradientii invazivi vor fi obținute prin interogarea atentă a orificiilor laterale, dar acest lucru necesită în general TEE. Alternativ, s-a sugerat că gradientii înregistrați prin orificiul central pot fi corecți prin aplicarea coeficientului de pierdere de presiune de 0,64. Trebuie remarcat, totuși, că valorile normale raportate furnizate în Tabelul 14-11 sunt necorectate.

Regurgitare protetică

Gradele banale de regurgitare valvulară sunt constatări normale, deși localizarea jeturilor normale variază în funcție de tipul de valvă. Regurgitarea patologică poate fi valvulară și poate apărea în interiorul inelului de cusut sau poate fi paravalvulară, în exteriorul inelului de cusut. Regurgitarea valvulară în valvele mecanice reflectă în mod obișnuit o defecțiune a ocluziei ca urmare a panusului, trombului, vegetației sau, rar, reținerea aparatului valvei mitrale, în timp ce în bioproteze, aceasta este de obicei rezultatul degenerării cuspidului sau al perturbării din cauza endocarditei (vezi Fig. 64-3). Regurgitarea paravalvulară poate fi o constatare reziduală care rezultă din implantarea suboptimă sau se poate dezvolta de novo ca urmare a endocarditei sau a dehiscentei valvulare spontane. Un anumit grad de regurgitare paravalvulară este o constatare frecventă după implantarea valvei aortice transcater (vezi capitolul 56) (fig. 14-61).

Detectarea regurgitării protetice poate necesita vederi nestandard. Cuantificarea regurgitării protetice poate fi o provocare

FIGURA 14-61 Vedere transesofagiană transgastrică profundă a unei proteze aortice expandabile cu balon cu regurgitare paravalvulară (săgeată punctată) și valvulară (săgeată continuă). Ao = aorta; LV = ventriculul stâng; RV = ventricul drept.

deoarece jeturile sunt frecvent foarte excentrice și pot fi multiple, limitând astfel valoarea abordărilor bazate pe dimensiunile jetului. Evaluarea regurgitării paravalvulare în valvele transcater sau fără sutură este deosebit de dificilă, în măsura în care pot fi prezente mai multe jeturi pinhole.⁷² Pentru regurgitarea aortică, prezența unei

înjumătățirea presiunii (<200 milisecunde) și inversarea fluxului holodiastolic în aorta toracică sau abdominală descendentă sunt indicii pentru regurgitarea semnificativă. Pentru protezele mitrale, constatările de inversare a fluxului venos pulmonar, o undă E crescută și VTImv/VTILVot de 2,2 sau mai mare ar trebui să ridice suspiciunea de regurgitare semnificativă. Abordarea cantitativă Doppler folosind valva pulmonară ca referință poate fi de asemenea utilă pentru protezele aortice. Valorile volumului regurgitant mai mici de 30, 30 până la 59 și 60 ml sau mai mari și valorile fracției regurgitante mai mici de 30%, 30% până la 50% și mai mari de 50% sunt în concordanță cu regurgitarea ușoară, moderată și, respectiv, severă. Pentru valvele mitrale, prezența convergenței fluxului bine definită sugerează regurgitare semnificativă, iar abordarea PISA poate fi utilizată pentru a cuantifica jeturile valvulare centrale sau unice paravalvulare bine definite. În cele din urmă, noile abordări tridimensionale TEE pentru planimetria directă a orificiilor regurgitante arată promițătoare în localizarea și caracterizarea mai precisă a amplitudinii dehiscentei paravalvulare.

Valvulele protetice tricuspide și pulmonare sunt mult mai puțin frecvente decât omologii lor din partea stângă. În general, metodele dezvoltate pentru evaluarea valvelor mitrale și

aortice sunt extrapolate la valvele tricuspidiene și pulmonare, deși baza de dovezi pentru utilizarea lor este mai puțin robustă.

BOALA PERICARDICA (vezi capitolul 71)

Ecocardiografia este modalitatea imagistică de elecție pentru identificarea efuziunii pericardice și este un instrument important în diagnosticul tamponadei și constricției pericardice.

Efuziune pericardică

Identificarea efuziunii pericardice a fost una dintre cele mai timpurii aplicații ale ecocardiografiei. Diagnosticul se pune atunci când un spațiu liber de ecou separă ecourile pericardice viscerele și parietale pe tot parcursul ciclului cardiac, inclusiv diastola (fig. 14-62). Doar separarea sistolică poate fi o constatare normală. În cele mai multe cazuri, diagnosticul de revărsat pericardic este simplu, deoarece pericardul parietal este un reflector puternic de eco, iar pericardul visceral este

FIGURA 14-62 Revărsat pericardic. O vedere parasternală pe axa lungă arată atât revărsat pericardic (PE) cât și revărsat pleural (săgeată scurtă). Rețineți că aorta toracică descendentă (săgeata lungă) este deplasată de la inimă de revărsatul pericardic. Cu revărsat pleural izolat, aorta descendentă (Ao) rămâne imediat în spatele inimii. În acest caz, revărsatul pericardic se extinde posterior spre atriul stâng (AL), deși nu este întotdeauna cazul. RV = ventricul drept; LV = ventriculul stâng.

aderentă la suprafața epicardică a inimii. „Fără ecou” este definit ca având o ecotextură care este echivalentă cu cea a fondului de sânge intracardiac. Deși este în mod obișnuit negru, pot exista cazuri în care o calitate suboptimă a imaginii are ca rezultat atât bazinul de sânge, cât și revărsatul pericardic, având o ecotextură oarecum gri sau intermediară. În astfel de cazuri, poate fi dificil să se diferențieze un mic revărsat pericardic de grăsimea epicardică, deși aceasta din urmă are de obicei un aspect neomogen mai reticulat decât revărsatul.

O altă sursă de confuzie poate fi revărsatul pleural stâng. Caracteristicile de diferențiere includ deplasarea aortei din inimă de către lichidul pericardic (dar nu pleural) și extinderea lichidului pleural (dar nu pericardic) în spatele atriului stâng (vezi Fig. 14-62). Dintre cele două caracteristici, poziția relativă a aortei este cea mai definitivă deoarece poziția reflexiei pericardice este oarecum variabilă. Efuziunile pericardice se pot extinde în cefală dincolo de șanțul atrioventricular. Prin urmare, este esențial ca ecografistii să ofere în mod obișnuit vederi care să demonstreze aorta toracică descendentă și poziția acesteia față de inimă.

Dimensiunea efuziunilor pericardice este de obicei oarecum subiectivă, fiind utilizați termenii urme, mic, mediu și mare. Pentru raportarea mărimii efuziunilor în care

comparația longitudinală va fi importantă, este util să se raporteze diametrul maxim al efuziunii, notând în același timp vederea sau vederile și timpul ciclului cardiac (sistolă versus diastola) la care este efectuată măsurarea. Când efuziunile sunt distribuite uniform, o estimare a volumului poate fi obținută prin scăderea volumului inimii din volumul sacului pericardic (inima plus lichid) folosind formula ($\pi \times \frac{4}{3} \times \frac{L}{2} \times \frac{D1}{2} \times \frac{D2}{2}$), unde L este axa majoră și D1 și D2 sunt axele minore ortogonale.

Hematomul pericardic

Hematomul pericardic rezultă din sângerarea în spațiul pericardic și poate apărea ca urmare a sângerării de-a lungul liniilor de sutură în urma unei intervenții chirurgicale pe cord deschis, traumatisme, rupturi miocardice sau disecție aortică sau ca o complicație a intervenției chirurgicale sau pe cateter. Hematoamele au în mod obișnuit o ecotextură care este mai consistentă cu cea a cheagului decât fluidul liber și, în consecință, este mai reticulat și echodens decât cea a lichidului liber. Ele pot fi distribuite neuniform și localizate la locul sângerării. Când imaginile sunt obținute în situația acută, pot exista dovezi atât de cheag, cât și de lichid liber (Fig. 14-63).

FIGURA 14-63 Hematom pericardic. O vedere subcostală arată sânge coagulat (săgeată) și sânge liber (ecotextură neagră) în spațiul pericardic. La acest pacient cauza a fost disecția aortică acută. RA = atriu drept, LA = atriu stâng, LV = ventriculul stâng.

Markeri ecocardiografici de tamponare

Markerii ecocardiografici ai tamponadei cardiace (vezi capitolul 71) se împart în două categorii: (1) invaginarea camerei cardiace care reflectă presiunea intrapericardică crescută și gradientii de presiune rezultați peste pereții camerei și (2) markeri ecocardiografici ai pulsului paradox, care reflectă variația respiratorie exagerată a umplerii inimii din partea stângă a inimii și ejeției din partea dreaptă a inimii.

Inversia RA (Fig. 14-64, panoul stâng) este un fenomen dinamic al cărui debut are loc atunci când volumul și presiunea RA sunt cele mai scăzute: în diastola ventriculară tardivă imediat după contracția atrială. Inversia continuă printr-o porțiune variabilă a sistolei ventriculare și se rezolvă pe măsură ce atriu drept se umple și presiunea RA crește. Acest semn poate fi detectat în orice vedere în care peretele RA și efuziunea adiacentă sunt bine văzute, în mod tipic vederea parasternală pe ax scurt la nivelul vaselor mari și vederile apicale cu patru camere și subcostale cu patru camere. Acest semn este foarte sensibil (100%), dar poate fi prezent atunci când există tulburări hemodinamice care sunt detectabile invaziv, dar se încadrează sub pragul pentru diagnosticul clinic de tamponare, astfel încât specificitatea pentru tamponada clinică este de 82%. Din punct de vedere empiric, s-a demonstrat că un indice al timpului de inversare a RA (calculat ușor ca numărul de cadre în timpul cărora atriu drept este inversat împărțit la numărul de cadre pe ciclu cardiac) de cel puțin 0,33 este asociat cu tamponada evidentă clinic (specificitate 100%, sensibilitate 95%).

Inversarea LA ca marker de tamponare este rară și apare de obicei în cazul revărsatelor locale sau în cele în care reflexia pericardică este relativ mare și atriul stâng este expus efectelor presiunii intrapericardice.

Debutul inversării VD (Fig. 14-64, panoul din dreapta) are loc atunci când volumul și presiunea VD sunt cele mai scăzute - în timpul relaxării izovolumice. Continuă printr-o porțiune variabilă a diastolei ventriculare, cu conturul VD normalizându-se pe măsură ce ventriculul se umple și presiunea VD crește. Acest semn este cel mai ușor detectat pe vizualizarea pe axa lungă parasternală, care afișează RVOT. Sensibilitatea sa raportată este de 82% până la 94% cu o specificitate de 88% până la 100%.

Este important de remarcat faptul că inversarea RA și inversarea VD sunt definite de invaginarea reală a peretelui, mai degrabă decât de aplatizarea normală care poate apărea cu sistola camerei respective. Ele pot fi, de asemenea, absente (adică, fals negative) în contextul disfuncției cardiace drepte subiacente asociate cu presiune intracavitară crescută. În cazul hematomului pericardic, în care nu este prezent sânge liber, nu se va observa inversarea dinamică a camerelor, dar prezența compresiei fixe și umplerea insuficientă a camerelor cardiace pot fi indicii ale prezenței fiziologiei tamponadei.

Corelațiile ecocardiografice ale pulsului paradoxului reflectă interdependența exagerată între ventriculii drept și stângi într-un pericard plin de lichid tensionat. Semnele cele mai utilizate sunt o scădere inspiratorie exagerată (>10%) a undei E Doppler mitrale și o creștere corespunzătoare a undei E tricuspide (Fig. 14-65), precum și modificările corespunzătoare ale spectrelor Doppler ale undelor sistolice aortice și pulmonare.

Pericardiocenteza

Ecocardiografia poate fi, de asemenea, utilă în ghidarea pericardiocentezei cu ac, în special în situația localată

efuzii. Imagistica poate ajuta la identificarea celui mai bun loc de puncție și la confirmarea faptului că acul a intrat în spațiul pericardic. Acesta din urmă se realizează prin injectarea unei cantități mici de soluție salină agitată, care va opacifica revărsatul pericardic cu plasarea corectă a acului, dar va avea ca rezultat bule de contrast intracardiac în cazul în care acul a pătruns din greșeală în inimă. Ecocardiografia poate documenta, de asemenea, reducerea dimensiunii efuziunii care ar trebui să apară în cazul drenajului cu succes.

Pericardită constrictivă

Constricția pericardică apare atunci când există o îngroșare (Fig. 14-66), cu sau fără calcificare, a pericardului care are ca rezultat afectarea umplerii diastolice cardiace, în special în timpul inspirației. Caracteristicile clinice le imită pe cele ale insuficienței cardiace biventriculare, deși prezența unei lovituri pericardice și a semnelor Kussmaul (creșterea inspiratorie a presiunii venoase jugulare) ar trebui să ridice suspiciunea de constricție. Frecvent, atunci când pacientul este îndrumat pentru evaluare ecocardiografică, diagnosticul clinic diferențial este cardiomiopatie restrictivă versus constricție pericardică.

Îngroșarea pericardică este un semn distinctiv al constrictiei, dar este o constatare relativ insensibilă. Când spațiul pericardic este extins din cauza aderențelor și a țesutului fibros, pericardia viscerală și parietală sunt separate de țesut cu ecogenitate variabilă, spre deosebire de aspectul lipsit de ecou al efuziunii pericardice. O caracteristică suplimentară de diferențiere este că, în cazul efuziei, ecoul pericardic parietal va fi relativ staționar, în timp ce cu îngroșarea pericardică, ecourile pericardice viscerele și parietale se vor mișca în tandem. Calcificarea va duce la umbră acustică.

Fiziologia restrictivă și constrictivă împărtășește un model de umplere mitrală diastolică caracterizat printr-o undă E proeminentă (inversare E-la-A) și timp de decelerare scurtat, mărirea biatrială, o IVC dilatată fixă care nu își schimbă dimensiunea cu un miros și, de obicei, funcție sistolică ventriculară normală. Cu toate acestea, cele două pot fi distinse pe baza modificărilor respiratorii proeminente care caracterizează fiziologia constrictivă, precum și a faptului că undele DTI inelare mitrale au, în general, amplitudine normală în constrictie, dar sunt reduse cu restricție. Un vârf DTI E' de 8 cm/sec sau mai mare a fost raportat că are 89% sensibilitate și 100% specificitate pentru constrictie. Restricția, dar nu constrictia, este caracterizată de dovezi de relaxare afectată și, astfel, viteza de propagare a culorii în modul M este de obicei normală în constrictie. În plus, presiunea sistolică a arterei pulmonare este puțin probabil să depășească 50 mm Hg în constrictie.

În constrângere pericardul rigid limitează brusc umplerea când se atinge volumul fix pe care îl poate găzdui. Când inspirația are ca rezultat creșterea întoarcerii venoase în partea dreaptă a inimii, există o reducere obligatorie a cantității de sânge care poate fi acomodată de ventriculul stâng. Corelațiile ecocardiografice ale acestui fenomen sunt o deplasare inspiratorie exagerată și bruscă a poziției septului interventricular spre ventriculul stâng (Fig. 14-67) și variația respiratorie exagerată a mărimii undelor E mitrale și tricuspide. Markerii suplimentari ai constrictiei includ deschiderea prematură a valvei pulmonare, care este cel mai pronunțată la inspirație (reflectând o creștere rapidă la final diastolică a presiunii VD care depășește presiunea arterei pulmonare), RM diastolică și inversarea fluxului venei hepatice diastolice expiratorii (Fig. 14-68).

În laboratoarele de ecocardiografie digitală, în care achizițiile sunt frecvent limitate la clipuri de una până la două bătăi, pentru a evalua impactul respirației este esențial să se obțină capturi mai lungi cu gating respirator. Ecocardiografia în modul M pe mai multe cicluri este deosebit de utilă pentru detectarea respingerii septului și a îngroșării pericardice și poate demonstra, de asemenea, mișcarea diastolică aplatizată a peretelui posterior, precum și mișcarea posterioară diastolică precoce tranzitorie a septului interventricular la inspirație.

Trebuie remarcat faptul că implicarea fibrotică care se extinde de la pericard la miocard poate duce la o fiziologie mixtă constrictiv- restrictivă. Reevaluarea ecocardiografică după îndepărtarea lichidului pericardic care provoacă tamponada poate evidenția fiziologie constrictivă nemascată (fiziologie efuziv-constrictivă).

Afectarea malignă a pericardului

Boala pericardică malignă apare de obicei pe baza răspândirii locale sau a metastazelor distale, cancerul pulmonar și cel mamar fiind cele mai frecvente primare. Tumorile pericardice primare sunt mai puțin frecvente. Aspectul ecocardiografic poate fi cel al efuziunii pericardice și/sau al tumorii, care se extinde frecvent în miocard (fig. 14-69).

Alte patologii pericardice

Absența congenitală a pericardului este o anomalie rară care implică în mod obișnuit pericardul stâng și se asociază cu o deplasare spre stânga a poziției inimii, precum și cu o translație exagerată, rezultatul net fiind un model ecocardiografic care mimează pe cel al supraîncărcării volumului VD. Un chist pericardic este o anomalie benignă care este de obicei detectată ca o constatare accidentală a unei acumulări fără ecou adiacent inimii.

BOLI ALE AORTEI (vezi capitolul 57)

TTE este un instrument de primă linie pentru evaluarea aortei toracice pentru procesele patologice. TTE poate vizualiza rădăcina aortică proximală și aorta ascendentă, arcul aortic până la istm (decolarea arterei subclaviei stângi) și porțiuni limitate ale aortei toracice descendente și abdominale proximale (Fig. 70). ETE poate fi utilizat pentru a examina mai cuprinzător întreaga aortă toracică (Fig. 14-71), cu

EXPIRARE INSPIRAȚIE

Perspective apicale cu 4 camere în timpul diastolei

FIGURA 14-67 Schemă reprezentând manifestările ecocardiografice de constricție care pot fi apreciate pe vederea apicală cu patru camere. Spectrele Doppler ale valvelor mitrale (MV) și tricuspidiene (TV) sunt caracterizate printr-un raport E/A crescut și un timp de decelerare scurtat. Odată cu inspirația, există o revenire venoasă crescută în partea dreaptă a inimii, care poate fi acomodată în pericardul rigid numai prin deplasarea septului interventricular spre stânga și o umplere redusă pe partea stângă. La expirare, umplerea pe partea stângă crește, septul se deplasează spre dreapta și există inversarea fluxului în venele hepatice. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (Modificat din Bulwer BE, Rivero JM [eds]: Echocardiography Pocket Guide: The Transthoracic Examination. Burlington, Mass, Jones & Bartlett Learning, 2011, 2013, p. 141. Retipărit cu permisiune.)

FIGURA 14-68 Înregistrările fluxului venos hepatic demonstrează inversarea fluxului diastolic expirator.

FIGURA 14-69 Ecocardiograme subcostale care arată o metastază tumorală (săgeți) în spațiul pericardic și invadează miocardul ventricularului drept. Tumora este înconjurată de revărsat pericardic.

Evaluarea Pacientului

Arc

'Asc

fxortic

RVOT

PLAX

ALAX

PSAX -AVL.

LCC / LSA

Lumen

Lumen

Disecție

; Lumen adevărat

Lumen fals

Dreapta-PLAX

A5C

DTA

SSN

SC- AA-LAX

Adevărat

Fals

SSN

CW Doppler

p/fb,®

1.6 3.2

1^ - PLAX (mărire)

Dreapta-PLAX

A5C

FIGURA 14-70 Vederi transtoracice ale aortei și exemple de patologii aortice acute din fiecare fereastră. Compozitul ilustrează vederi bidimensionale și Doppler color ale creștăturii suprasternale (SSN) ale unui lambou de disecție de tip A care se vede extinzându-se în artera brahiocefalică (A, B); un lambou de disecție de tip A care își are originea la nivelul sinusurilor aortice, prolapsează prin valva aortică și se extinde, de asemenea, în aorta ascendentă în vederea axului lung parasternal (PLAX) (C, D); vederi color și spectrale Doppler apicale cu cinci camere (A5C) ilustrând insuficiența aortică severă rezultată (E, F); și o disecție de tip B a aortei abdominale (AA) cu un mic lumen central adevărat și tromb cronic în lumenul fals circumferențial în vederea subcostală (SC) pe axa lungă (LAX) (G). ALAX = axul lung apical; Ao = aorta; AVL = nivelul valvei aortice; BT = trunchi brahiocefalic; DTA = aorta toracică descendentă; LA = atriul stâng; LAA = apendice atrial stâng; LCC = carotida comună stângă; LSA = artera subclavie stângă; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept.

FIGURA 14-71 Acest compozit TEE ilustrează vederi pe axa scurtă și lungă ale unui hematom intramural în aorta ascendentă (săgeată) (A, B); un lambou de disecție de tip A care își are originea la nivelul sinusurilor aortice, prolapsează prin valva aortică (AV) și se extinde și în aorta ascendentă (Asc Ao) (C, D); insuficiență aortică severă rezultată din disecție la același pacient (E); vederi pe axa lungă (LAX) și pe axa scurtă (SAX) ale transecției parțiale a aortei care apar în aorta toracică descendentă (Desc)

chiar distal de originea arterei subclaviei stângi ca urmare a decelerației bruște în timpul unui accident de vehicul cu motor (F, G); și vederi pe axa lungă și scurtă ale unui lambou de disecție aortică de tip B vizualizate în aorta toracică descendentă distală (HJ). FL = lumen fals; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; ME = mizofagian; RA = atriul drept; TL = lumen adevărat; UE = esofagian superior.

Ecocardiografie

cu excepția unei zone mici de aortă ascendentă distală (din cauza umbririi din traheea plină de aer interpusă între esofag și inimă). Prin urmare, în scopuri de screening sau pentru monitorizarea în serie a unei anomalii aortice cunoscute pentru stabilitate, TTE poate fi suficientă. Gradele mai mari de suspiciune pentru un proces aortic acut sau o boală care se extinde dincolo de ferestrele TTE necesită evaluarea TEE (sau alternativ, CT sau angiografie prin rezonanță magnetică [MRA]).

În timpul examinării ecocardiografice standard, diametrul normal al aortei trebuie evaluat la nivelul inelului aortic, sinusurilor Valsalva, joncțiunii sinotubulare și aortei ascendente. Limita superioară a normalului variază în funcție de vârstă, sex și suprafața corpului. O mai mare parte din aorta ascendentă poate fi văzută prin deplasarea sondei transtoracice în sus cu un interspațiu, înclinând sonda mai mult cefalal sau utilizând ferestrele parasternale drepte.

Patologia aortică focală

Placa aterosclerotică poate fi vizualizată ca focare calcificate neregulate, eterogene sau ecoluminoase aderente la partea endotelială a lumenului. Focurile se acumulează adesea la joncțiunea sinotubulară și arcul aortic. Placa care este mai groasă de 5 mm sau are elemente mobile sau proeminente s-a dovedit a avea un risc mai mare de a fi asociată cu accident vascular cerebral (Fig. 14-72A). Placa aortică ulcerată este considerată a fi un potențial precursor al hematoamelor intramurale (vezi mai târziu). La pacienții cu valve bicuspidale, aorta descendentă trebuie întotdeauna evaluată cu atenție pentru semne de îngustare și accelerare a fluxului sanguin la nivelul istmului, pentru a exclude coarctația aortică.

Urgențe aortice

Anevrismele de aortă, definite tehnic ca dilatarea vaselor mai mari de 50% peste diametrul normal al aortei, pot apărea oriunde de-a lungul cursului aortei (Fig. 14-72B), deși sunt mai frecvente în localizarea abdominală. Pacienții cu boli ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan, sindromul Loeys-Dietz și sindromul Ehlers-Danlos de tip IV și pacienții cu valve aortice bicuspidale sunt considerate a avea defecte în compoziția musculară elastică și netedă a aortei și, prin urmare, par a fi predispuși la

dezvoltarea anevrismelor ascendente (definite în general ca un diametru aortic ascendent > 3,6 cm). Sindromul Marfan în special afectează adesea doar sinusurile Valsalva în mod simetric, în timp ce diametrele la joncțiunea sinotubulară și aorta ascendentă sunt relativ

conservate. Dacă anevrismul implică aorta ascendentă, sinusurile și rădăcina proximală până la inel (numită „ectazie aortoanulară”), coaptarea incompletă a cuspidului care rezultă poate provoca insuficiență aortică și necesită repararea valvei. Aneurismele izolate ale sinusurilor Valsalva sunt dilatații focale care afectează asimetric un singur sinus (cel mai frecvent cel drept, așa cum se arată în Fig. 14-73), sunt de obicei descoperite întâmplător și au o cauză neclară. Deși nu este considerată o urgență aortică acută, au existat raportări de cazuri de ruptură a acestor aneurisme în ventriculul drept, atriul drept și alte locații. Spre deosebire de aneurismele ascendente, majoritatea aneurismelor de aortă descendentă sunt asociate cu ateroscleroza. În timp ce aneurismele ascendente sunt de obicei fuziforme, aneurismele abdominale pot avea o formă mai neregulată, focală și saculară.

Cea mai frecventă indicație de urgență pentru ecocardiografie la pacienții cu boli aortice este detectarea disecției aortice, o ruptură a intimei aortice care permite sângelui să-și forțeze drumul între celelalte straturi ale peretelui vasului. Deși poate apărea de novo, disecția și ruptura de aortă sunt cele mai de temut sechele ale aneurismelor de aortă și, prin urmare, au aceleași asociații cauzale și factori de risc, inclusiv tulburări ale țesutului conjunctiv, boala valvei aortice (antecedente personale sau familiale), hipertensiune arterială și ateroscleroză. Figurile 14-70 și 14-71 prezintă exemple de disecții de aortă și locațiile și aspectul acestora. Manipularea aortică recentă – cum ar fi cateterismul cardiac, bypass-ul chirurgical cardiac, plasarea pompelor cu balon intraaortic și stentarea intravasculară – este, de asemenea, considerată o afecțiune cu risc ridicat.⁷⁴ rezultă. Disecția tinde să se propage în mod antegrad (adică de la aorta proximală spre distală), deși poate apărea și extensia retrogradă. Rata mortalității este ridicată, iar tratamentul chirurgical s-a dovedit a fi cea mai eficientă terapie pentru pacienții cu disecții ascendente (DeBakey tipuri I până la II sau Stanford tip A). Traumatismele toracice contondente, în special, leziunile cu decelerare rapidă (cum ar fi în accidente de vehicule cu motor), pot provoca rupturi la nivelul ligamentului arterios (în apropierea istmului aortic, chiar distal de artera subclavică stângă), care delimitează un punct de balama între aorta toracică descendentă relativ legată și arcul mai mobil și ascendent. Sifilisul terțiar este acum o boală rară în lumea dezvoltată și poate provoca aortită, adică inflamația adventiței aortice, slăbirea pereților și dezvoltarea ulterioară a aneurismelor și disecțiilor aortei descendente. Rareori, alte arteride sistemice, cum ar fi arterita cu celule gigantice, pot provoca, de asemenea, formarea de anevrism în aorta ascendentă.

TTE are o sensibilitate oarecum limitată (59% până la 83% pentru toate locațiile, dar 78% până la 100% în disecțiile de tip A) și specificitate (63% până la 93%) pentru disecția aortică din cauza vizualizărilor limitate ale aortei abdominale.⁷³ S-a demonstrat că TEE are o sensibilitate de aproximativ

FIGURA 14-73 Anevriism sinusului Valsalva. A, vedere TEE pe axa lungă a unui anevrism al sinusului Valsalva drept (măsurând 2,5 x 2,8 cm). B, vedere pe axa scurtă TEE a valvei aortice cu trei foițe în poziție deschisă, care arată anevrismul sinusului drept în secțiune transversală. Pacienta prezenta insuficiență aortică ușoară.

98% și specificitate de 99% până la 100%, în special în ceea ce privește disecțiile ascendente. Un lambou de disecție aortică la ecocardiografie apare ca un plan de țesut serpiginos linar sau subțire care se extinde paralel (în planul axului lung) (Fig. 14-74A; vezi și Fig. 14-70A, C) sau semicircumferențial (în planul axei scurte) (vezi Fig. 14 a-71C). Reprezintă intima care s-a despărțit de celelalte straturi ale aortei. Un lambou acut, netrombozat, se va ondula independent și, de obicei, se va umfla spre exterior din lumenul adevărat în mod pulsatil în timpul sistolei. Aceste caracteristici pot fi demonstrate prin modul M și pot fi utilizate pentru a distinge boala adevărată de artefactul de reverberație. Dacă se folosește Doppler color pentru a măsura de-a lungul lamboului, ocazional, cineva poate fi capabil să identifice locul rupturii primare ca o comunicare între lumenul fals și cel adevărat. Se poate observa că lumenul fals conține mai mult contrast ecocardiografic spontan sau chiar un tromb format. Prin Doppler color și spectral, fluxul înainte în sistolă poate ajuta, de asemenea, la identificarea adevăratului lumen (Fig. 14-74B, E). Complicațiile care decurg din disecția aortică care pot fi fotografiate direct prin ultrasunete includ (1) extinderea lamboului în arterele coronare cu pierderea fluxului coronarian diastolic-dominant prin Doppler spectral și color și anomalie de mișcare a peretelui care semnalizează MI; (2) insuficiență aortică (vezi Fig. 14-70E, F); (3) extinderea lamboului în arterele carotide (care provoacă accident vascular cerebral) sau în arterele innominate sau subclaviere (vezi Fig. 14-70A); (4) revărsat pericardic, care este frecvent hemopericard franc; (5) revărsat pleural, care este mai frecvent pe partea stângă decât pe partea dreaptă; și (6) hematom periaortic, care semnifică o scurgere în adventice și iminentă ruptură completă.

Există și alte urgențe aortice care sunt mai puțin frecvente, dar la fel de amenințătoare. Transecția aortică apare ca urmare a unei leziuni severe de decelerare și constă în forfecarea completă a aortei la istm, cu capetele tăiate ale aortei plutind liber în interiorul hematomului. Acest lucru este evident atât de letal încât exemplele sunt rareori capturate pe TEE în timpul intervenției chirurgicale de urgență sau reparației endovasculare, dar reținerea locală a sângelui în mediastin poate permite o fereastră foarte scurtă de supraviețuire. O secțiune parțială este prezentată în Figura 14-71F, G. Hematomul intramural aortic (vezi Fig. 14-71A, B) este o acumulare de sânge care rămâne conținut în mediul aortic; reprezintă aproximativ 5% până la 20% din sindroamele aortice acute. La ecocardiografie apare ca o umflătură netedă, omogen ecogenă, în stratul medial al peretelui aortic. Se presupune că provine din (1) ruptura unui ulcer aterosclerotic penetrant, (2) ruptura spontană a vaselor vasorum sau mai frecvent (3) traumatism contondent. Hematoamele intramurale se deosebesc de placa de obicei focală, echoluminoasă și neregulată prin faptul că se află în interiorul peretelui aortic și se extind lin și longitudinal de-a lungul aortei. Pe vederile în secțiune transversală apare ca o zonă semilună sau circulară de îngroșare omogenă în jurul lumenului aortic central. Spre deosebire de disecție, stratul intimal este încă intact și nu este mobilizat, deci nu există o ruptură intimală detectabilă și nicio comunicare a fluxului sanguin cu lumenul aortic. Dacă hematomul intramural este relativ mic, poate fi necesară o imagistică suplimentară cu CT sau MRA

pentru a identifica definitiv hematoma și a-l distinge de diagnosticul diferențial de plăci sau grăsimi periaortice. Hematoamele intramurale pot apărea fie în locații ascendente, fie în descrescere și se pot mări sau pot progresa spre disecția aortică deschisă. Prin urmare, principiile managementului medical și/sau chirurgical sunt în esență aceleași cu cele pentru disecțiile tipice de aortă.

EMBOLISMUL PULMONAR (vezi capitolul 73)

Ecocardiografia poate fi extrem de utilă în diagnosticul și managementul emboliei pulmonare acute. Deși nu este utilizată în general ca metodă de diagnostic primară pentru evaluarea emboliei pulmonare, ecocardiografia oferă informații utile de susținere pentru a completa alte teste de diagnostic pentru această tulburare. Trombii care au ca rezultat embolie pulmonară apar în general din sistemul venos profund din picioare, iar ecocardiografia poate fi utilizată pentru a vizualiza trombul în sistemul venos oriunde de la vena cavă prin arterele pulmonare. Toți trombi potențiali din inimă trebuie să fie distinși de alte mase cardiace, inclusiv mixoame, fibroelastoame și alte tumori cardiace (vezi Mase cardiace). Trombii din arterele pulmonare pot fi, în general, vizualizați până aproape de bifurcație cu TTE și ceva mai departe cu TEE. Cu toate acestea, ETE este rareori utilizată ca modalitate de diagnostic primară pentru embolia pulmonară. Bifurcația arterei pulmonare trebuie evaluată cu atenție din vizualizările pe axa scurtă la pacienții cu suspiciune de embolie pulmonară și nu este neobișnuit ca așa-numitele embolii în șa să se blocheze la bifurcație (Fig. 14-75).

Constatările ecocardiografice caracteristice în embolia pulmonară se datorează în parte fiziologiei unice a ventriculului drept. Ventriculul drept normal este în general obișnuit cu PVR scăzut și, prin urmare, postsarcina foarte scăzută, iar presiunea sistolică VD este în mod normal scăzută. În embolia pulmonară acută, PVR crește substanțial și brusc, ceea ce are ca rezultat dilatarea VD și, în cazuri severe, eșec. Astfel, dilatarea VD este semnul distinctiv ecocardiografic al emboliei pulmonare. Cel mai bine este vizualizat pe vedere apicală cu patru camere, unde constatările clasice includ diametrul VD mai mare decât diametrul VS și funcția VS relativ normală cu un ventricul stâng mic subumplut. O anomalie distinctă a mișcării peretelui regional a fost recunoscută în embolia pulmonară acută în care peretele median liber al VD devine diskinetic, cu o relativă conservare a apexului și bazei. Acest model, cunoscut sub denumirea de semn McConnell (Fig. 14-76), este asociat cu o specificitate foarte mare și se observă în general numai în condițiile în care PVR crește brusc. Atât dilatarea VD, cât și disfuncția regională a VD vor fi mai puțin evidente la pacienții la care PVR a fost crescută o perioadă mai lungă. La acești pacienți, ventriculul drept se hipertrofiază, presiunea pulmonară va crește în cele din urmă, iar ventriculul drept poate să nu prezinte dovezi de dilatare sau disfuncție în cadrul emboliei pulmonare. Astfel, aceste constatări ecocardiografice sunt mai puțin probabil să fie utile la pacienții cu hipertensiune pulmonară de lungă durată, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau boală tromboembolică cronică în care hipertensiunea pulmonară este de lungă durată.

La pacienții fără antecedente de hipertensiune pulmonară, presiunea pulmonară nu este în general crescută în embolia pulmonară acută, iar viteza TR va fi relativ normală și rareori

mai mare de 3 metri/sec. Cu toate acestea, pacienții cu boală vasculară pulmonară preexistentă pot avea o viteză TR crescută în concordanță cu presiunea sistolică pulmonară crescută. Prezența dilatării sau disfuncției VD în embolia pulmonară acută are o semnificație prognostică importantă, deoarece s-a demonstrat că acești pacienți prezintă un risc crescut de mortalitate pe termen scurt. Ecocardiografia poate fi utilizată pentru evaluare

Evaluarea Pacientului

cm/sec

FL

D

-80

-40

--40

-cm/ sec

-120

B

+61,6

■

-61,6 cm/sec

FIGURA 14-74 Disecția aortică demonstrând lumeni adevărate și false. A, vedere TTE pe ax lung parasternal înalt a unei disecții aortice de tip A. Lamboul de disecție liniară este indicat de săgeată. FL = lumen fals; TL = lumen adevărat. B, vizualizare TTE la același nivel cu Doppler cu flux de culoare care ilustrează fluxul de culoare viu și turbulent în lumenul adevărat. C, modul M care ilustrează pulsația sistolică a lamboului de disecție (săgeata) spre exterior din lumenul aortic adevărat. D, Flux Doppler spectral cu viteză scăzută, fără variații ciclice clare în lumenul fals. E, flux Doppler spectral sistolic înainte de mare viteză în lumenul adevărat. F, Vedere transesofagiană pe axa scurtă a aortei ascendente într-un caz diferit de disecție de tip A care demonstrează contrast ecocardiografic spontan în lumenul fals (mai mare) și fluxul sistolic rapid în lumenul adevărat (mai mic) prin Doppler color.

75 mm/sec

85 bpm

FIGURA 14-75 Embol de șa la bifurcația arterei pulmonare (săgeată).

FIGURA 14-76 Disfuncția ventriculară dreaptă regională (semnul McConnell) în embolia pulmonară acută. Ventriculul drept (VD) este mărit și funcția regională a ventriculului drept este anormală, cu dischineză a regiunii medii și conservarea relativă a apexului și bazei. TR este de obicei prezent. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept.

răspuns la terapia pentru embolia pulmonară acută. Îmbunătățirea funcției VD poate fi observată în câteva zile de la tratamentul cu succes (cum ar fi embolectomia sau tromboliza) al emboliei pulmonare. Imagistica tulpinilor miocardice poate avea o anumită utilitate în evaluarea VD și s-a dovedit că are constatări substanțial anormale la pacienții cu embolie pulmonară acută.

ENDOCARDITA INFECTIVĂ (vezi capitolul 64)

Ecocardiografia are un rol de primă linie în detectarea, evaluarea și managementul endocarditei. Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association clasa 1 indicații pentru ecocardiografie sunt pentru următoarele setări: (1) la pacienții cu suspiciune de endocardită (cu sau fără hemoculturi pozitive) pentru a detecta vegetațiile valvulare; (2) în cazurile de endocardită infecțioasă cunoscută, pentru a evalua leziunile valvulare cum ar fi regurgitarea și pentru a evalua complicații cum ar fi abcesul și șunturile intracardiace; (3) să reevalueze pacienții cu endocardită cunoscută care au caracteristici cu risc ridicat, cum ar fi un organism virulent, deteriorare clinică, febră persistentă sau recurentă sau

bacteriemie și un nou suflu; și (4) la pacienții simptomatici cu un TTE nedagnostic sau cu valve protetice, pentru care TEE este probabil să aibă o sensibilitate mai mare atât pentru vegetații, cât și pentru complicații.⁷⁶

Endocardita infecțioasă este diagnosticată definitiv prin cultura sau examinarea patologică a unei vegetații (în situ sau embolizată) sau abces intracardiac. Cu toate acestea, multe cazuri sunt diagnosticate pe motive clinice folosind criteriile Duke modificate ca ghid. Primul criteriu este hemoculturi pozitive în concordanță cu endocardita infecțioasă. Al doilea criteriu major este o ecocardiogramă care demonstrează (1) o vegetație (Fig. 14-77A, B; vezi și Fig. 64-1 și 64-2) (adică o masă intracardiacă oscilantă pe o valvă, pe calea unui jet regurgitant sau pe material implantat) în absența unei alternative.

explicație anatomică, (2) un abces (Fig. 14-77C) sau (3) o nouă dehiscență parțială a unei valve protetice (Fig. 14-77D).⁷⁶ Sensibilitatea TTE variază până la 63%, cu o specificitate apropiată de 100%. Sensibilitatea suboptimă se datorează adesea factorilor de imagine fizică care provoacă o calitate slabă a imaginii și umbrire acustică și este, de asemenea, dependentă de dimensiunea vegetației. Datorită rezoluției sale bidimensionale mai mari și ferestrelor diferite, TEE are o sensibilitate mult mai mare (94% până la 100%) și este deosebit de avantajoasă în evaluarea valvelor protetice și diagnosticarea abceselor. Prin urmare, o abordare rezonabilă de diagnosticare este utilizarea TTE ca instrument de screening de primă linie; dacă acest lucru nu este diagnostic, se poate apela la TEE dacă suspiciunea clinică de endocardită este mare, cum ar fi dacă pacientul are o valvă protetică sau o afecțiune predispozantă, caracteristici clinice suspecte pentru o endocardită complicată și/sau o potențială indicație pentru o intervenție chirurgicală cardiacă.⁷⁷

Vegetațiile apar ca mase ecogenice discrete care sunt aderente, dar distincte de prospectul în sine. O vegetație mitrală tipică este prezentată în Figura 14-77A (vezi și Fig. 64-2). Caracteristicile vegetațiilor care ajută la diferențierea lor de alte mase includ localizarea, textura, mișcarea, forma și anomaliile asociate. Vegetațiile pot fi situate pe partea din amonte sau de joasă presiune a valvei, să fie situate pe calea oricărui flux sanguin regurgitant (adică aspectul atrial al valvelor atrioventriculare și aspectul ventricular al valvelor semilunare) și mai rar, să fie atașate la periferia defectelor septale, pe corde și pe endocardul mural. Ecodensitatea unei vegetații este de obicei similară cu cea a miocardului, deși vegetațiile avansate pot fi neomogene, o constatare care indică lichefierea (care este echolucență) sau calcificarea (care este echodensă sau strălucitoare). Mișcarea independentă a vegetațiilor este frecvent oscilantă sau neregulată. Vegetațiile mari pot prolapsa în camera din amonte și pot crea un efect de „minge și lanț” care provoacă fluturarea și regurgitarea foliolelor. Vegetațiile variază enorm în formă, dar adesea apar ca aglomerări compacte multilobulate și/sau pedunculate, amorfe și friabile în comparație cu țesutul tumoral sau cu trombul. Vegetațiile se pot extinde la o anumită distanță de la supapa de care este legat și pot apărea în multipli pe aceleași valve sau diferite. Anomaliile asociate, cum ar fi regurgitarea, abcesele și canalele intracardiace pot însoți endocardita avansată. Nu există caracteristici distinctive care să fie specifice organismului, deși infecțiile cu stafilococ (în special *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină și *Staphylococcus lugdunensis*) tind

să fie mai distructive și să formeze abcese, iar infecțiile fungice sunt adesea impresionant de mari și dendritice în aspect⁷⁸.

Vegetațiile lipsite de microorganisme sunt semnul distinctiv al endocarditei neinfecțioase, numită și endocardită trombotică nebacteriană sau marantică (vezi capitolul 64). Leziunile tipice sunt noduli mici (de la 1 la 5 mm), verrucoși, nedistructivi, care aderă la partea din amonte a valvei (de obicei mitrală sau aortică) de-a lungul liniei de închidere și conțin doar elemente celulare și de fibrină. Aceste leziuni aseptice sunt întâlnite la până la 43% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și 29% dintre cei cu sindrom antifosfolipidic (SPA), la care se manifestă frecvent ca embolizare cerebrală. Ele apar, de asemenea, la pacienții cu neoplasme avansate, sepsis și tendințe protrombotice în asociere cu caracteristici clinice care nu se pot distinge de cele ale endocarditei infecțioase tipice (vezi Boli sistemice și ecocardiografie, mai târziu).⁷⁹

De remarcat, prezența unor îngroșări preexistente și/sau modificări degenerative în prospecte poate face diagnosticul dificil. Ocazional, foliole mixomatoase, corzile rupte, structurile calcificate și firele de fibrină pot fie masca, fie mima o vegetație. Fibroelastoamele papilare și trombi pot semăna cu vegetațiile valvulare. În aceste circumstanțe, corelarea clinică cu alte criterii de diagnostic Duke este importantă. Trebuie luată în considerare și comparația cu ecocardiogramele anterioare; o constatare stabilă pe o perioadă de ani este puțin probabil să reprezinte o vegetație. Utilizarea TEE pentru imagini cu rezoluție mai mare este adesea utilă, în special dacă este implicat un dispozitiv cardiac sau se suspectează o complicație.⁸⁰

Dintre pacienții cu endocardită, 66% până la 75% par să aibă factori de risc pentru infecție, iar ecocardiografia ar trebui utilizată pentru a examina structurile relevante cu risc deosebit de atent. Pacienții cu valve protetice (vezi Fig. 64-3), boală cardiacă congenitală cianotică complexă sau șunturi sistemico-pulmonare chirurgicale, valve aortice bicuspidale, boală cardiacă reumatică și prolaps de valvă mitrală sunt considerate a fi expuși unui risc mai mare. Endocardita anterioară și abuzul de droguri intravenoase sunt, în mod evident, factori predispozanți puternici, valvele tricuspidiene și pulmonare fiind expuse la înșămânțare bacteriemică în ultimul grup. Alte structuri intracardice care sunt predispuse la infecții, de obicei la momentul plasării sau accesului, includ fire de defibrilator/stimulator cardiac și catetere intravenoase cronice, în special atunci când sunt utilizate pentru nutriție parenterală totală sau hemodializă la pacienții imunocompromiși. Caracteristicile ecocardiografice asociate cu un prognostic și embolizare mai prost includ dimensiunea vegetației mai mare de 1,0 cm (ceea ce conferă un risc de embolizare de 2,5 ori mai mare, mai ales dacă este pe valva mitrală), creșterea dimensiunii vegetației în timp în ciuda terapiei, vegetație foarte mobilă și abces perivalvular (care este mai frecvent cu valve prostetice-fig.46). crește mortalitatea de 2 ori^{80,81}).

Istoria naturală a vegetațiilor după terapia medicală este de interes, deoarece majoritatea vor fi încă evidente pe ecocardiografia de urmărire în 1 până la 2 luni, chiar și după un tratament medical de succes. Aproximativ jumătate va deveni mai ecodens în timp. Aceste observații reflectă probabil componentele variate ale vegetației, care includ nu numai

bacterii, ci și celule inflamatorii, fibroblaste și matrice extracelulară. Creșterea unei vegetații în timp și creșterea regurgitării valvulare sunt semne de prognostic slab. Totuși, simpla persistență a vegetațiilor în absența simptomelor sau a hemoculturii pozitive nu este asociată cu complicații clinice crescute. Astfel, tratamentul endocarditei infecțioase nu trebuie ghidat de morfologia ecocardiografică a vegetației în timp, ci de răspunsul clinic la terapie.

Rolul ecocardiografiei în chirurgia endocarditei

Dacă nu sunt tratate, vegetațiile infecțioase sunt distructive prin căi care sunt evidente pe ecocardiograme și ECG și prin sechele clinice. Dacă sunt prezente, aceste vegetații sunt indicații pentru intervenții chirurgicale, în special dacă sunt recalcitrante la terapia medicală. Indicațiile includ (1) embolie la arterele coronare, creier, plămâni, splină, rinichi sau extremități; (2) insuficiență valvulară severă și insuficiență cardiacă secundară malcoaptării foițelor, perforații sau flail; (3) abces, care poate invada sistemul de conducere cardiac; (4) anevrisme micotice ale vaselor și valvelor; (5) pseudoanevrisme sau fistule ale inimii; și (6) pericardită supurată sau hemoragică.

Modelele tipice de extensie paravalvulară pot fi detectate pe ecocardiograme (și ECG). Pe valva aortică, implicarea cuspidului drept poate duce la necroză a septului interventricular membranos, anevrism al sinusului drept al lui Valsalva și dehiscentă valvulară. Embolizarea în RCA poate să apară și să provoace IM. Implicarea cuspidului stâng poate afecta cortina fibroasă intervalvulară și se extinde până la infectarea bazei valvei mitrale anterioare. Există, de asemenea, potențialul de a forma o fistulă de la aortă la LVOT sau o scurgere paravalvulară. Implicarea cuspidului noncoronar se poate extinde la septul interventricular posterior, unde sunt localizate fibrele de conducere His, ceea ce poate duce la dezvoltarea unui bloc intra- sau infra-Hisian (bloc atrioventricular de gradul III) sau bloc de ramură fascicul.

Infecția severă a valvei mitrale duce mai rar la tulburări de conducere. Deși poate apărea blocul atrioventricular de gradul I sau II, tahicardiile supraventriculare sunt mai frecvente. Infecția valvei tricuspidiene se poate extinde pentru a implica inelul tricuspidian și valvele eustachiene (Fig. 14-77B), însămânța valva pulmonară și provoacă embolii pulmonare septice în 25% până la 80% din cazuri.⁸⁰

BOLI SISTEMICE ȘI ECOCARDIOGRAFIE

Pe lângă afecțiunile care afectează direct inima în sine, ecocardiografia poate fi utilizată pentru a detecta și monitoriza efectele secundare ale bolilor sistemice asupra inimii. Hipertensiunea arterială necontrolată provoacă creșterea simetrică a grosimii peretelui și hipertrofie VS în asociere cu mărirea LA și disfuncția diastolică. Boala renală determină calcificarea precoce a valvelor și revărsate pericardice potențial uremice. Hipotiroidismul poate fi asociat cu un revărsat pericardic mixedematos. BPOC poate provoca o mărire vizibilă a inimii pe partea dreaptă, hipertrofie a VD, viteză TR crescută și o suprafață proeminentă pericardică secundară tratamentului cu corticosteroizi.

Ecocardiografia poate fi de asemenea utilă în evaluarea bolilor care tind să se infiltreze și să afecteze toate straturile inimii, cum ar fi amiloidoza (vezi mai devreme), care este cunoscută pentru cauzarea cardiomiopatiei restrictive, dar și îngroșarea valvulară, depozitele murale atriale și revărsările pericardice. Bolile granulomatoase precum sarcoidoza (Fig. e14-12) pot determina o miocardită focală cu granuloame, care are ca rezultat zone de akineză foarte localizate în distribuție noncoronară. Pericardita, valvulita și arterita coronariană și aortică au fost, de asemenea, raportate cu granulomatoza Wegener. Deși din punct de vedere histologic se știe că sclerodermia provoacă fibroză miocardică directă, la ecocardiografie acest lucru devine evident doar la o minoritate de pacienți, de obicei târziu în cursul bolii. Cele mai frecvente anomalii ecocardiografice în sclerodermie sunt presiunea sistolică crescută a VD, dilatarea VD și revărsat pericardic, precum și mărirea LA și disfuncția diastolică.

Alte boli care au manifestări ecocardiografice includ infecția cu imunodeficiență umană (HIV) (vezi capitolul 70), în care cele mai frecvente anomalii ecocardiografice sunt revărsatul pericardic (observat în până la 25% din cazuri), dar și hipertensiunea pulmonară asociată HIV și limfoamele cardiace. Cu o populație îmbătrânită cu HIV/sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA), pare să existe și o incidență în creștere a cardiomiopatiei. Anterior, astfel de cazuri erau mai puțin răspândite, dar durata prelungită a infecției cu HIV și regimurile mai noi de terapie antiretrovirală foarte activă (HAART) pot contribui atât direct, cât și indirect (prin efecte lipodistrofice, inflamație cronică și CAD accelerată) la cardiomiopatie.^{82,83}

În mod similar, chiar și atunci când cancerul cruță inima, regimurile de radiații și chimioterapie utilizate pentru a ataca neoplasmul pot avea efecte cardiace (vezi capitolul 69). Detectarea precoce a cardiomiopatiei la pacienții care primesc terapie cu antracicline permite modificarea protocolului de chimioterapie înainte de apariția unei leziuni ireversibile. Deși este obișnuit să se descopere acest lucru prin cuantificarea FEVS, imagistica cu frecvență deformare se poate dovedi a fi un predictor mai sensibil și mai precoce al cardiotoxicității.⁸⁴ Supraviețuitorii bolii Hodgkin prezintă frecvent îngroșare și stenoză precoce a valvelor aortice, precum și CAD accelerată.

Mai multe afecțiuni predispun la anomalii valvulare (vezi și Boala cardiacă valvulară, mai devreme). Cardita reumatică și sechelele sale sunt exemple istorice binecunoscute și sunt încă o cauză semnificativă a bolilor de inimă în țările în curs de dezvoltare (vezi capitolul 83). Peste 50% dintre pacienții cu tumori carcinoide au o afectare cardiacă în care se formează depozite asemănătoare plăcilor pe valvele inimii din partea dreaptă (de obicei, aspectul ventricular al valvei tricuspide și aspectul arterial al valvei pulmonare). Aceasta determină un aspect caracteristic retractat și fix al foliolelor tricuspidiene și pulmonare și o combinație de stenoză valvulară și regurgitare (vezi Fig. 14-54). Pacienții cu afectare cardiacă au o supraviețuire mediană semnificativ mai slabă decât cei fără manifestări cardiace. Afecțiunile hematologice maligne și orice stare trombofilă (de exemplu, sepsis, coagulare intravasculară diseminată, LES, SPA) pot provoca endocardită marantică nebacteriană în care vegetațiile sterile și firele de fibrină suferă cicluri frecvente de creștere

și fragmentare și embolizare ulterioară, cu valvulită asociată și distrugerea foițelor. Vasculitide sistemice precum arterita Takayasu și boala Behçet sunt cauze notabile de regurgitare aortică, în special la pacienții mai tineri.⁸⁵

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

(vezi capitolul 74)

Ecocardiografia este vitală pentru restrângerea diagnosticului diferențial al altor afecțiuni care cauzează hipertensiune pulmonară. În absența unei boli pulmonare cunoscute, prezența unei părți drepte mărite a inimii cu un ventricul stâng cu aspect normal (fig. 14-78) ar trebui să determine căutarea cauzelor secundare ale hipertensiunii pulmonare. Cauzele care sunt detectabile prin ecocardiografie includ șunturile intracardiace cu defecte ale septului atrial (ASD) (și majoritatea șunturilor deasupra valvei tricuspide), stenoza mitrală și, ocazional, tromboembolismul pulmonar. Cauzele noncardiace includ boala mixtă a țesutului conjunctiv, scleroza sistemică, LES și drepanocitoarea, în care hipertensiunea pulmonară este o cauză importantă.

Ecocardiografie

FIGURA e14-12 Sarcoidoza. A, Vedere apicală cu patru camere ilustrând mărirea inimii pe partea dreaptă (de fapt, mai mare decât ventriculul stâng și care conține un fir de stimulare cardiacă) și anomaliile mișcării peretelui focal septal în ventriculul stâng („scalloping”) observate de obicei în boala cardiacă sarcoidă. Vedeți videoclipul însoțitor. B, Vedere apicală cu două camere ilustrând zone foarte focale de subțiere și akineză (săgeți) în peretele inferior VS din cauza granuloamelor sarcoide și/sau a cicatricii miocardice.

de morbiditate și mortalitate. În general, indicii presiunii arteriale sistolice pulmonare și insuficiența cardiacă dreaptă (de exemplu, aplatizarea septului interventricular, TAPSE, FAC

și alți indici) s-au dovedit a fi predictorii ai mortalității la pacienții cu diverse cauze atât de hipertensiune arterială primară, cât și secundară.^{86,87}

Rezultatele ecocardiografice bidimensionale la pacienții cu hipertensiune pulmonară includ aplatizarea septului interventricular (mai întâi în diastolă și ulterior, pe măsură ce presiunea crește în continuare, în sistolă), dilatarea arterei pulmonare, hipertrofia VD, dilatarea VD și, în final, disfuncția VD. Constatările tipice Doppler includ viteza TR crescută, mărirea atriului drept, dilatarea IVC și a venelor hepatice și pierderea pulsilității IVC.

Presiunea pulmonară poate fi evaluată relativ precis folosind ecuația Bernoulli pentru a estima gradientul de presiune dintre ventriculul drept și atriul drept. Dacă TR nu este prezent sau jetul TR este dobândit în afara axei, această măsurătoare va fi imposibil de realizat sau va subestima severitatea hipertensiunii pulmonare. Pe lângă evaluarea presiunii pulmonare, PVR poate fi măsurată în mod neinvaziv utilizând o formulă validată⁸⁸:

$$PVR_{Recho} = 0,618 + 10,006 \times TRV/TVI_{rvot}$$

unde TRV = viteza TR și TVI_{rvot} reprezintă RVOT VTI. Evaluarea dimensiunii și funcției VD este esențială în hipertensiunea pulmonară. FAC RV, TAPSE, indicele RV Tei și viteza sistolică inelară tricuspidiană (TAS') sunt utilizate în mod obișnuit pentru a evalua funcția RV la pacienții cu hipertensiune pulmonară.⁸⁹ Imagistica tulpina miocardică a ventriculului drept se poate dovedi utilă în evaluarea funcției RV la pacienții cu hipertensiune pulmonară.

Există mai multe caracteristici distinctive între constatările ecocardiografice ale hipertensiunii pulmonare și embolie pulmonară acută. Cu excepția cazului în care embolia pulmonară este cronică sau un pacient cu embolie pulmonară acută are boală tromboembolică de lungă durată care a dus la o creștere a presiunii pulmonare, embolia pulmonară acută nu va fi asociată de obicei cu hipertrofia VD, creșterea presiunii pulmonare sau aplatizarea septului interventricular în sistolă. În plus, disfuncția VD regională în embolia pulmonară acută scutește de obicei apexul, în timp ce funcția VD apicală pare în general redusă împreună cu restul ventriculului în hipertensiunea pulmonară.

MASELE CARDIACE

Tumorile cardiace sunt relativ rare (variind de la o incidență de 1% până la 2% în seria de autopsii generale, dar până la 4% până la 8% în autopsiile pacienților cu cancer) și, prin urmare, nu se efectuează screening-ul de rutină. Dintre tumorile primare ale inimii, se estimează că până la 90% sau mai mult sunt detectate accidental și trei sferturi sunt benigne. Localizarea unei mase intracardiace sau extracardiace – în contextul vârstei pacientului, al constatărilor clinice și al stărilor comorbide – este adesea o indicație a tipului de tumoră, caracteristicile morfologice jucând adesea doar un rol secundar în identificare (Tabelul 14-12).⁹⁰

Cu toate acestea, aspectul general al masei (în ceea ce privește dimensiunea, solid versus chistic, formă, gradul de mobilitate independentă și fragilitate), atașamentele sale și

amplarea invaziei miocardice, endocardice sau pericardice pot oferi indicii asupra naturii sale. Zonele calcificate sau fibrotice par echoluminoase, în timp ce degenerarea chistică provoacă focare echolucide la ecocardiografie. Obstrucția fluxului caval sau valvular va cauza creșteri ale vitezelor Doppler spectrale de vârf, adesea cu un model Doppler color mozaic care semnifică flux turbulent. Stenoza mitrală și RM cauzate de un mixom LA care se prolapsează peste valva mitrală este un exemplu clasic (fig. 14-79). Aspectul ecocardiografic al acestei entități este atât de patognomonic încât de obicei nu este necesară nicio analiză ulterioară înainte de rezecția chirurgicală. În mod similar, fibroelastoamele papilare apar atât de caracteristic pe valvele aortice și mitrale și sunt atât de frecvent văzute ca excrescențe filamentoase sau amorfe care strălucesc, se unduiesc și prolaps, încât poate să nu fie necesară o evaluare suplimentară înainte de operație, deși pot fi dificil de diferențiat de excrescențe Lambl foarte mobile (Fig. 14-80).

În cazuri selectate, pentru a rafina posibilitățile de diagnostic, se poate utiliza material de contrast ecocardiografic intravenos pentru a determina dacă o tumoră se hiperamplifică. Hiperenhancement indică faptul că masa este neovascularizată și, prin urmare, este mai probabil să fie malignă, spre deosebire de a fi o tumoră stromală benignă sau un tromb.⁹¹ Se poate folosi, de asemenea, ecocardiografia tridimensională pentru a ilustra mai bine dimensiunea generală, localizarea și atașamentele maselor intracavitare în timp real. În plus, ecocardiografia oferă o modalitate convenabilă de a monitoriza recurența, creșterea sau sechelele adverse după excizie sau tratament.

Tumori primare comune

Mixoma reprezintă mai mult de 50% din tumorile cardiace primare la adulți, urmate de lipoame și fibroelastoame papilare. Este o tumoră benignă primară despre care se crede că provine din celulele mezenchimale (endocardice). Apare de obicei în atriul stâng (75% din cazuri, celelalte 20% apar în atriul drept și 5% în ventriculi) și este atașată de septul interatrial lângă fosa ovală printr-un pedicul asemănător tulpinii. Atașamentele la valva mitrală au fost descrise într-un mic procent de cazuri. Gros și prin ecocardiografie, mixoamele apar frecvent ca o masă gelatinoasă, compactă, dar există un spectru de morfologii — tumorile mai mici tind să fie mai papilare sau viloase și sunt friabile și, prin urmare, predispuse la embolizare; tumorile mai mari au un aspect mai neted, globular sau de struguri și pot crește suficient de mari pentru a umple atriul stâng și a provoca atât stenoză mitrală, cât și o „plop” tumorală renumită la auscultare, pe măsură ce masa prolapsează în ventriculul stâng în diastola (vezi Fig. 14-79).⁹²

La adulți, fibroelastoamele papilare sunt următoarele cele mai frecvente tumori benigne cardiace și cea mai frecventă tumoră valvulară. Majoritatea (<80%) se găsesc pe valvele stângi (aortice sau mitrale), deși orice valvă poate fi afectată, iar 9% se manifestă ca leziuni multiple. Patologii clasifică de obicei fibroelastoamele ca o formă avansată sau mai floridă de excrescențe Lambl, care sunt modificări degenerative ale valvelor. Ele au tendința de a apărea pe fiecare parte a valvei aortice sau pe partea atrială a valvei mitrale. Mai rar, se știe că apar și pe cordele mitrale sau mușchii papilari. La ecocardiografie ele apar rotunde, ovale sau neregulate ca formă și omogene ca textură (Fig. 14-80). Aproape jumătate au o tulpină

scurtă, ceea ce conferă mai multă mobilitate. Ele se găsesc cel mai frecvent la adulții în vârstă ca leziuni solitare (<10% apar ca leziuni multiple), iar eliminarea elementelor filiforme și/sau cheagurile asociate reprezintă manifestarea frecventă a acestora ca embolizare (atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral, angină sau moarte subită).^{90,93}.

Lipoamele sunt colecții încapsulate de celule adipoase benigne care tind să apară în locații subepicardice sau subendocardice și pot crește în spațiul pericardic. Deși benigne, de obicei descoperite întâmplător și ușor de distins prin caracteristicile rezonanței magnetice cardiace (CMR) (vezi capitolul 17), aceste tumori tind să crească progresiv și pot provoca efect de masă, blocaj cardiac sau tahiaritmii. La imagistică, lipoamele pot fi dificil de diferențiat de hipertrofia lipomatoasă a septului interatrial, care este o constatare normală, în special la pacienții vârstnici sau obezi (vezi secțiunea ulterioară despre pseudotumori). Cu toate acestea, hipertrofia lipomatoasă este din punct de vedere tehnic hiperplazia adipocitelor epicardice în șanțul dintre pereții LA și RA și spațiul piramidal inferior, care cruță fosa ovale și produce o masă caracteristică în formă de gantere. Deși hipertrofia lipomatoasă este neîncapsulată și poate atinge o grosime impresionantă (1 până la 2 cm), dacă localizarea este tipică și nu sunt prezente aritmii atriale asociate sau obstrucție cavale, nu este indicat niciun tratament⁹⁴.

Chisturile pericardice sunt tumori benigne pline cu lichid ale pericardului parietal și se consideră că sunt o anomalie congenitală.⁹⁵ Pot fi solitare sau multiloculare, iar unele au fost documentate că cresc la dimensiuni masive (>20 cm). Acestea reprezintă aproximativ 20% din masele cardiace primare benigne (incidența totală de 1 din 10.000) și apar frecvent în apropierea granițelor cardiofrenice (în dreapta mai frecvent decât în stânga). Aceasta dă aspectul cardiomegaliei pe radiografiile toracice și formează o zonă echolucență încapsulată la ecocardiografie.⁹⁶ Din cazurile cunoscute, 75% sunt asimptomatice. Cu toate acestea, dacă sunt mari, acestea pot provoca dureri toracice atipice, dispnee, fibrilație atrială, tuse persistentă sau probleme de compresie, cum ar fi obstrucția RVOT. Au fost raportate cazuri rare de tamponada cardiacă secundară rupturii intrapericardice și hemoragiei.

Rabdomioamele sunt cel mai frecvent neoplasm cardiac primar la copii și se găsesc de obicei în primul an de viață. Ele tind să fie leziuni intramiocardice solide care conțin fibre miocite striate, iar 90% apar ca tumori multiple. Deși majoritatea pacienților sunt asimptomatici, se știe că tumorile mai mari cauzează aritmii,

TABELUL 14-12 Diagnosticul diferențial specific local al tumorilor cardiace

ICD = cardioverter-defibrilator implantabil.

Modificat din Wu J: Tumori și mase cardiace. În Stergiopoulos K, Brown DL (eds): Evidence-Based Cardiology Consult. Springer Science + Business Media, Inc., 2014.

Ecocardiografie

obstrucție LVOT și insuficiență cardiacă. Jumătate dintre cazuri sunt asociate cu scleroza tuberoasă. Majoritatea regresează spontan și, per total, aceste tumori sunt rare la adulții tineri.⁹⁰

Fibromul este al doilea cel mai frecvent neoplasm cardiac pediatric. Acestea apar în stratul miocardic ventricular, sunt de cinci ori mai frecvente în ventriculul stâng și constau din tumori solide care conțin fibroblaste. Aceste tumori apar adesea în septul VS sau peretele liber, unde pot deveni destul de mari și pot dezvolta focare calcifice. Spre deosebire de rabdomioame, fibroamele nu regresează spontan și pot crește până la o dimensiune care obliterează camera inimii, interferează cu funcția valvulară sau provoacă aritmie și necesită rezecție chirurgicală.⁹²

Tumori secundare

Tumorile cardiace secundare le depășesc pe cele primare cu 20 până la 40 la 1. În principiu, orice tumoră malignă poate metastaza la inimă. Cel mai frecvent loc de afectare este pericardul, urmand ca frecventa invazia miocardului.⁹⁷

Implicarea pericardică în cancere poate apărea din invazia directă a tumorii din plămânul sau mediastinul adiacent (de exemplu, mezoteliom sau limfom), sau poate exista o implicare mai difuză și efuzivă/

modificări constrictive. Cele mai frecvente surse de boli pericardice maligne sunt cancerul pulmonar, limfomul/leucemia și cancerul de sân, datorită prevalenței lor relativ ridicate,⁹⁸ cu o oarecare variabilitate la nivel mondial. Dintre toate bolile maligne, melanomul are cea mai mare predilecție de a metastaza la inimă și pericard. Este obișnuit ca metastazele cardiace de orice sursă să fie mici și multiple sau să producă revărsare sau îngroșare difuză a pericardului. Cu toate acestea, pot apărea și leziuni tumorale solitare mari și voluminoase.

De asemenea, tumorile secundare pot invada inima prin extensie directă⁹⁰; Carcinomul cu celule renale, tumora Wilms, leiomiiosarcomul uterin, hepatoamele și tumorile suprarenale pot fi detectate extinzându-se în atriul drept prin intermediul IVC la ecocardiografie. Carcinoamele bronhogenice pot invada atriul stâng prin venele pulmonare. Căile limfatice și hematogene sunt, de asemenea, căi către inimă. Localizarea și efectul de masă al metastazelor tind să determine mai degrabă simptomatologia pacientului decât tipul histologic.

Diagnostic alternative

Pseudoneoplasme. Având în vedere că abundența imagistică cardiacă este efectuată prin diferite modalități, este inevitabil ca variante normale sau ușoare ale structurilor normale, leziuni degenerative sau dobândite și

Evaluarea Pacientului

CW

50%

1,8 MHz WF 225 Hz

MV

Vix

MV VTI

Vmax 240 cm/sec

V în medie 162 cm/sec

PG max 23 mm Hg PG medie 12 mm Hg VTI 73,0 cm

FIGURA 14-79 Mixom LA. A, Vedere parasternală pe axa lungă. B, vedere în modul M care arată masa prolapsând în atricul stâng în sistolă. C, Vedere apicală cu patru camere. D, Gradienti de transmisie (stenoză mitrală) așa cum se arată prin CW Doppler, cu gradienti de vârf și medii de 23 și 12 mm Hg. (Modificat din Wu J: Cardiac tumors and masses. În Stergiopoulos K, Brown DL [eds]: Evidence-Based Cardiology Consult. Springer Science + Business Media, Inc., 2014.)

FIGURA 14-80 Fibroelastom papilar pe valva aortică. A, vedere pe axa scurtă TEE care arată masa pe aspectul aortic al cuspidului noncoronar. B, vedere TEE pe axa lungă. Ao = aorta. (Modificat din Wu J: Cardiac tumors and masses. În Stergiopoulos K, Brown DL [eds]: Evidence-Based Cardiology Consult. Springer Science + Business Media, Inc., 2014.)

pot fi detectate mase necanceroase. Sarcina cardiologului sau radiologului este de a distinge între următoarele entități (enumerate în Tabelul 14-12) și un neoplasm adevărat.

Trombul intracardiac

Masele precum trombi și vegetații au implicații clinice evidente. La ecocardiografie, trombii formați apar relativ omogeni ca ecodensitate și au un aspect de gel sau deformabil (Fig. 14-81B). Trombii vechi pot avea mai multe regiuni ecoluminoase și un aspect compact imobil sau laminat (vezi Fig. 14-32A). Indicii că o masă este de fapt un tromb includ prezența în zonele de stază (de exemplu, vârful apendicelui LA sau într-un anevrism VS), „fâșcuri” de contrast ecocardiografic spontan asociat cu suprafața (Fig. 14-81A) și afecțiuni cardiace predispozante asociate, inclusiv stenoză mitrală, valve protetice ale oricărei camere cardio-neuropatice sau cardiopatie. fibrilatie. Masele vacilante în formă de frânghie din partea dreaptă a inimii reprezintă adesea tromboemboli din sistemul venos profund (Fig. 14-82), caz în care VC, precum și arterele pulmonare, trebuie inspectate pentru porțiuni ale aceluiași cheag. Cu anticoagulare, trombii intracardiaci regresează frecvent sau rămân stabili.

Prezența anevrismelor VS sau a cardiomiopatiei dilatative severe ar trebui să determine întotdeauna vigilența pentru trombi. În schimb, ar fi foarte neobișnuit să se formeze un tromb într-o zonă cu perete normal

FIGURA 14-82 Tromboembol în atricul drept (AR). Săgeata indică o masă reprezentând un cheag în formă de serpentină „turnată” în venele profunde ale extremităților inferioare care a embolizat la RA. Observați dilatarea și hipokineza inimii din partea dreaptă, indicii care indică faptul că a avut loc și o embolă pulmonară acută semnificativă. RV = ventricul drept.

mișcare. Utilizarea unei sonde de înaltă frecvență (7 sau 8 MHz) pentru a se concentra asupra apexului cardiac, înclinând-o la vederi neconvenționale sau scurtând după necesități, poate defini mai bine trombul față de miocard și benzile miocardice și va reduce, de asemenea, zgomotul și artefactul de reverberație. Creșterea contrastului cu ultrasunete este adesea utilă atunci când definiția graniței endocardice este slabă.

TEE, cu rezoluția sa mai mare și proximitatea de baza inimii, este probabil să fie utilă pentru a exclude trombi intracardiaci (sau alte surse de emboli, cum ar fi ateromul sau vegetația) atunci când nu este găsită nicio sursă identificabilă după imagisticarea arterelor capului și gâtului și a inimii prin TTE. Un accident vascular cerebral embolic sau gradienti transvalvulari neobișnuit de mari la un pacient cu o valvă mecanică (sau chiar bioprotetică) ar trebui să determine trimiterea pentru TEE, în funcție de presupunerea că constatările privind TTE nu au fost diagnostice și că ar modifica managementul. ETE este, de asemenea, frecvent utilizată pentru a facilita decizia de a anticoagulare, cardiovertire sau efectua ablația cu radiofrecvență a unei tahiaritmii, în special la pacienții cu risc ridicat (adică cei cu afecțiuni cardiace predispozante menționate mai devreme sau cei care s-au dovedit a fi subanticoagulați înainte de o procedură planificată). ETE trebuie efectuată înainte de valvuloplastia mitrală percutanată pentru stenoza mitrală reumatică pentru a exclude trombul LA (precum și pentru a defini mai bine anatomia mitrală și gradul de regurgitare) și astfel pentru a evita complicațiile potențial catastrofale.

Vegetații

Vegetațiile tind să apară pe partea din amonte a supapelor sau în zonele de turbulență a curgerii. Valvele cu modificări degenerative, valvele protetice și cateterele permanente sau firele stimulatorului cardiac/defibrilatorului sunt un nidus bine-cunoscut pentru infecție. Masele neregulate groase, imobile, îngrămădite, fixate pe inelele valvelor protetice mai vechi pot reprezenta panus (țesut de granulație fibrovasculară). Atât pentru trombi, cât și pentru vegetații, masele mai mari și/sau foarte mobile care amenință circulația pulmonară, sistemică sau cerebrală cu embolizare sau provoacă disfuncție valvulară severă pot impune rezecția chirurgicală de urgență (vezi Endocardită).

Variante și artefacte normale

Variantele normale sau ușoare ale structurii normale au fost, de asemenea, confundate cu neoplasme la ecocardiografie. Cele mai frecvente erori sunt confundarea cu o masă a hipertrofiei lipomatoase, a septului superior, a coardei mitrale redundante sau a mușchiului papilar proeminent/multilobat, a anevrismului septal interatrial sau a grăsimii pericardice. atriul stâng) poate da aspectul unei mase mari atunci când este privit într-un singur plan. Cunoașterea aspectului tipic al acestor anomalii, utilizarea materialului de contrast ecocardiografic și înclinarea atentă a planului traductorului pentru a urmări limitele și atașamentele acestor entități pot dezvălui adevărata lor natură.

CARDIACA CONGENITALA LA ADULTI

(vezi capitolul 62)

Ecocardiografia joacă un rol critic în evaluarea și managementul copiilor și adulților cu boli cardiace congenitale. În consecință, această secțiune se concentrează pe rolul ecocardiografiei în diagnosticarea șunturilor comune (ASD și VSD), precum și transpunerea marilor vase și tetralogia Fallot, leziuni complexe care pot fi observate de cardiologii care îngrijesc adulții. Utilizarea ecocardiografiei pentru selectarea și implantarea dispozitivelor de închidere a ASD este, de asemenea, acoperită.

Defect septal atrial

ASD reprezintă aproximativ 10% din toate bolile cardiace congenitale și 20% până la 40% din bolile cardiace congenitale care apar la vârsta adultă.

Evaluarea Pacientului

Nu este neobișnuit ca diagnosticul inițial de TSA să fie pus la momentul unei ecocardiograme efectuate pentru simptome nespecifice sau a uneia efectuate din cauza unui suflu cardiac la un individ asimptomatic.

Principii generale de imagistică

Clasificarea anatomică a ASD este prezentată în Figura 14-83. Deși defectele secundum sunt adesea anomalii izolate, TSA de alte tipuri sunt frecvent asociate cu alte anomalii structurale și mai multe TSA pot fi întâlnite la același pacient. Ecocardiografia este cea mai utilizată modalitate de diagnosticare și clasificare a tuturor ASD. În plus, disponibilitatea dispozitivelor pentru închiderea transcateterului ASD secundum introduce necesitatea unei dimensionări precise a unor astfel de defecte, precum și a evaluării dimensiunii marginilor de țesut adiacente de care vor fi ancorate dispozitivele. Alte tipuri de TSA necesită închidere chirurgicală.

Indiferent de locație, TSA semnificative din punct de vedere hemodinamic vor fi asociate cu dovezi de supraîncărcare a volumului VD caracterizată prin mărirea VD și aplatizarea diastolică a septului interventricular. Hipertensiunea pulmonară, care poate complica defecte mari, va avea ca rezultat o aplatizare care persistă prin sistolă. TSA Secundum și primum pot fi, în general, diagnosticate cu TTE bidimensional. Deși vizualizările parasternale și apicale sunt utile, vederea subcostală este deosebit de importantă deoarece optimizează detectarea Doppler a șunturilor și minimizează șansa ca subțierea normală a fosei să fie confundată cu un defect secundum. TEE este de obicei necesar pentru a detecta defectele sinusului venos și coronarian, iar într-o eră a închiderii dispozitivului pentru defecte secundum, TEE tridimensional este un instrument esențial pentru dimensionarea defectelor și pentru a determina dacă marginile de țesut din jur sunt adecvate pentru a susține dispozitivul de închidere. Cu achiziții de zoom tridimensionale de la

Sinus venos
(tip SVC) ASD

Fossa ovalis

Sinusul coronarian

Pliant septal
(TV)

Sinus venos (tip IVC) TSA

la nivel mediosofagian la zero grade, manevra TUPLE (Tilt UP and tilt Left) oferă o metodă rapidă de optimizare a afişărilor frontale ale septului din perspectiva RA şi LA (Fig. 14-84).⁹⁹ În prezenţa unui TSA, injecţiile saline agitate pot demonstra tranzitorii de la dreapta la stânga la pacienţii cu şunturi dominante la stânga sau la stânga-negative. Îmbunătăţirea contrastului atunci când fluxul de şunt de la stânga la dreapta se întâlneşte cu fondul de sânge RA îmbunătăţit cu contrast.

Aspectul bidimensional al supraîncărcării volumului VD şi al măririi inimii pe partea dreaptă este considerată dovada unui şunt semnificativ hemodinamic ($Q_p/Q_s > 1,5:1$). Q_p/Q_s pot fi calculate direct prin aplicarea principiilor ecuaţiei de continuitate pentru a măsura Q_p ca RV SV ($n [D_{rvot}/2]^2 \times VTI_{rvot}$) şi Q_s ca LV SV ($n [D_{lvot}/2]^2 \times VTI_{lvot}$) (Fig. 14-85). În plus, este posibil să se calculeze PVR în unităţi de lemn ca 10 (Peak TR speed/ VTI_{RVOT}) + 0,16; PVR normal este de la 0,5 la 1,5 unităţi de lemn.⁸⁸

Defect septal atrial secundar. Secundum ASD reprezintă 75% din toate ASD şi 30% până la 40% din bolile congenitale observate la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani (vezi capitolul 62). Aspectul ecocardiografic bidimensional al TTE şi TEE al acestor defecte este prezentat în figurile 14-86 şi 14-87. Secundum ASD sunt singurele defecte care sunt eligibile pentru închiderea pe bază de cateter. Astfel, dimensionarea ecocardiografică atât a defectului, cât şi a marginilor de ţesut adiacente este importantă pentru a determina dacă închiderea dispozitivului este posibilă deoarece dispozitivele disponibile au limitări în ceea ce priveşte dimensiunea defectului şi necesită suficiente margini de ţesut înconjurător pentru ancorare. Dintre cele două dispozitive aprobate în prezent de Food and Drug Administration, Amplatzer poate fi utilizat pentru defecte de până la 35 mm dacă sunt prezente margini de ţesut adecvate (vezi mai târziu), în timp ce dispozitivul Helex poate fi utilizat numai pentru defecte de până la 17 până la 18 mm, deşi poate fi plasat cu succes la pacienţii cu margini anterioare deficiente (vezi capitolul 56).

La dimensionarea cu TEE bidimensional, este important să se înregistreze diametrele ortogonale (vezi Fig. 14-87) şi să se noteze prezenţa fenestraţiilor. Măsurătorile trebuie făcute în sistola ventriculară. Ecocardiografia tridimensională, care oferă acum capacitatea de măsurare online, facilitează foarte mult dimensionarea precisă cu afişaje frontale care afişează clar defectul. Imagistica tridimensională evită eroarea de subdimensionare din cauza măsurătorilor bidimensionale care nu reuşesc să capteze diametrele maxime (Fig. 14-88).

Bordurile sunt definite de structuri adiacente — anterioare (spre aortă), posterioare (spre venele pulmonare), superioare (spre SVC) şi inferioare (spre IVC) (Fig. 14-89) — cu imagistica tridimensională care facilitează identificarea reperelor. Bordurile anterioare şi

posterioare pot fi subdivizate în segmente superioare și inferioare. Dacă cineva este limitat la o abordare TEE bidimensională, vederea midesofagiană de zero grade, completată de cea de 45 de grade.

Septum
secundum
ASD

Septum primum ASD

TSA sinusului coronar

FIGURA 14-83 Clasificarea ASD. RV = ventricul drept; TV = valva tricuspidiană.

FIGURA 14-84 Manevra TUPLE oferă o metodă ușoară de a vizualiza părțile drepte și stângi ale septului interatrial. Imaginea inițială este un set de volum tridimensional mărit, dobândit dintr-o fereastră de zero grade mezofagiană. ASD = defect septal atrial. (De la Saric M, Perk G, Purgess JR, Kronzon I: Imaging atrial septal defects by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography: Step-by-step approach. J. Am Soc Echocardiogr 23:1128, 2010.)

FIGURA 14-85 Calcul Q_p/Q_s . Pentru ASD, Q_p este echivalent cu RV SV, care poate fi determinat din CSA al RVOT și din intervalul de timp al vitezei RVOT: $CSARVOT \times VT_{RVOT}$, unde $CSARVOT = \pi(D/2)^2$. Q_s este echivalent cu LV SV calculat ca $CSALVOT \times VT_{LVOT}$, unde $CSALVOT = \pi(D/2)^2$. Panourile superioare și inferioare ilustrează derivarea RV și, respectiv, LV SV. Ao = aorta; LA = atriul stâng; PA = artera pulmonară.

Ecocardiografie

FIGURA 14-86 Imagini parasternale (panourile din stânga și mijloc) și subcostale (panoul din dreapta) ale unui ASD secundum și șuntul său de la stânga la dreapta asociat (săgeți).

vedere, poate fi folosit pentru a măsura jantele anterioare și posterioare, în timp ce vizualizarea la 90 de grade imaginează jantele superioare și inferioare. Deficiența marginii anterioare (Fig. 14-90) este cea mai frecventă, urmată ca frecvență de deficiențele marginilor inferioare, superioare și posterioare.¹⁰¹

Închiderea dispozitivului poate fi ghidată de ecocardiografie intracardiacă sau TEE, pașii cheie fiind plasarea firului de ghidare peste defect (evitând în același timp deschiderile secundare mai mici care pot fi prezente în defectele fenestrate), confirmarea dimensiunii defectului, plasarea dispozitivului urmată de un remorcher pentru a asigura o așezare optimă, evaluarea șuntului rezidual și identificarea complicațiilor de perfuzie, cum ar fi perfuzia. Confirmarea dimensionării dispozitivului include în mod obișnuit umflarea balonului și demonstrarea faptului că dimensiunea selectată va elimina fluxul de șunt (stabilindu-se astfel diametrul de oprire a fluxului). Micile șunturi reziduale sunt adesea prezente imediat după desfășurare, dar vor fi eliminate odată cu endotelizarea dispozitivului. Aspectul TEE tridimensional și bidimensional al unui dispozitiv Amplatzer implementat cu succes este ilustrat în Figura 14-91.

Un foramen oval permeabil (PFO) este o afecțiune înrudită caracterizată prin fuziunea incompletă a septum primum și septum secundum după naștere. Poate fi detectat prin demonstrarea cu contrast salin a unui șunt interatrial de la dreapta la stânga, de obicei cu manevre care cresc presiunea RA (tuse, manevra Valsalva sau Muller). Este o afecțiune foarte frecventă care apare la 20% până la 35% din populația normală. Este o asocieră frecventă cu anevrismul septului interatrial.

Evaluarea Pacientului

FIGURA 14-87 Măsurarea biplanului TEE bidimensional a dimensiunilor ASD.

FIGURA 14-88 Diametrul bidimensional măsurat prin TEE al unui ASD (linia roșie) este de obicei mai mic decât cel măsurat prin TEE tridimensional (linia punctată albă).

FIGURA 14-90 Perspectiva LA a unui TSA mare cu margine anterioară deficitară. Rețineți că nu există nicio separare între defect și aortă. AV = valva aortică; bpm = bătăi/min.

FIGURA 14-91 Aspectul postimplantare al unui dispozitiv de închidere Amplatzer ASD. Panoul din stânga, perspectivă tridimensională a atriului stâng. Panouri din mijloc și din dreapta, vederi TEE bidimensionale ortogonale. Săgeata indică discul atrial stâng.

Ecocardiografie

FIGURA 14-92 Vederi apicale cu patru camere care arată defecte ale canalului atrioventricular complet (panoul stâng) și parțial (panoul din dreapta). În panoul din stânga, săgețile conturează un defect mare cu componente atriale și ventriculare. În panoul din dreapta există un primum ASD (săgeată) cu un sept ventricular intact. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; RV = ventriculul drept.

Ecocardiografia cu injecție salină de contrast este adesea apelată pentru a elucida dacă este prezent un PFO și ar putea permite să apară o embolie paradoxală la pacienții fără o sursă clară de evenimente embolice pe partea stângă. Evaluarea pentru un PFO este un motiv pentru efectuarea TTE și TEE la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii, accident vascular cerebral sau alte evenimente embolice.

Defect septal atrial Primum. Primum ASD reprezintă 15% până la 20% din ASD și apar ca parte a spectrului de defecte ale canalului atrioventricular. Ele pot apărea ca defecte izolate (defect parțial al canalului atrioventricular) sau pot fi însoțite de VSD-uri de intrare (defect complet al canalului atrioventricular). Defectele parțiale ale canalului au, de obicei, o valvă

mitrală despicată asociată. În defectele complete ale canalului există o singură valvă atrioventriculară comună. Defectele canalului atrioventricular sunt cea mai frecventă anomalie cardiacă congenitală în sindromul Down.

Defectele primului pot fi observate pe vederile apicale sau subcostale dacă se asigură angularea posterioară pentru a demonstra porțiunea de intrare a septului ventricular (Fig. 14-92). Defectele Primum trebuie închise chirurgical.

Defect septal atrial sinus venos. TSA sinus venos reprezintă 2% până la 10% din TSA și apar în două locații. Tipul SVC creează o confluență între atriul stâng, atriul drept și SVC pe măsură ce intră în atriul drept. Este frecvent însoțită de drenaj parțial anormal al venei pulmonare superioare drepte, care se creează atunci când această venă intră la confluență. Drenajul anormal parțial contribuie la șuntul de la stânga la dreapta. Defectele de tip IVC sunt mai puțin frecvente și creează o confluență între atriul stâng, atriul drept și IVC pe măsură ce intră în atriul drept. Ele pot fi însoțite de drenaj parțial anormal al venei pulmonare inferioare drepte. Aceste defecte trebuie suspectate la pacienții cu markeri de supraîncărcare a volumului VD fără cauză aparentă. De obicei, ETE este necesară pentru a pune diagnosticul, deși defecte de tip SVC pot fi demonstrate cu TTE subcostal. Figura 14-93 prezintă aspectul TEE al unui TSA sinus venos cu drenaj venos pulmonar anormal parțial. ASD sinus venos trebuie închise chirurgical.

Defect septal atrial al sinusului coronarian. TSA sinusurilor coronare sunt rare și pot fi asociate cu fenestrarea sau desfacerea completă a sinusului coronar în atriul stâng. Ele sunt asociate frecvent cu o SVC stângă persistentă, o constatare mai frecventă (întâlnită la 0,3% din populația generală) și cea mai frecventă cauză a dilatației sinusului coronarian în general. Diagnosticul este facilitat cu TEE.

Defect septal ventricular

Există o serie de clasificări pentru VSD. O clasificare anatomică este demonstrată în Figura 14-94, iar Figura 14-95 subliniază împărțirea septului interventricular în porțiunile sale membranoase, de intrare, de ieșire și trabeculare, împreună cu vederile ecocardiografice care pot fi utilizate pentru a identifica defectele în fiecare dintre aceste locații. VSD-urile variază în dimensiune și sunt considerate a fi mici (restrictive) atunci când mai puțin de jumătate din dimensiunea rădăcinii aortice și când gradientul de presiune LV-RV este mai mare de 64 mm Hg. VSD moderat restrictive au aproximativ jumătate din dimensiunea rădăcinii cu gradienti de aproximativ 36 mm Hg. Cu defecte nerestrictive mai mari, presiunile sistolice VS și RV sunt egalizate. Aceste din urmă defecte au ca rezultat cel mai frecvent modificări vasculare pulmonare ireversibile (sindromul Eisenmenger). Ecocardiografia poate fi utilizată pentru a dimensiona defectele și gradientii VS-RV. Derivarea poate fi evaluată atât prin maparea fluxului de culoare, cât și prin Q_p/Q_s calculat cu ecuația de continuitate. Deși dimensiunea camerei poate fi normală în cazul unor defecte mici, este de așteptat mărirea VS și LA la cele care sunt semnificative din punct de vedere hemodinamic.

Defecte septale ventriculare membranoase (paramembranoase) și de ieșire

Optzeci la sută dintre VSD implică septul membranos. Ele variază în mărime, dar chiar și defecte mici pot fi detectate în general pe vederea parasternală pe axa lungă pe baza unui jet de mare viteză. Defectele membranoase pot fi asociate cu anevrisme cu șosete care reflectă diferite grade de închidere spontană (Fig. 14-96). Chiar dacă jeturile de defecte membranoase și de evacuare par similare pe axa lungă parasternală, aceste defecte pot fi distinse unele de altele pe vederile pe axa scurtă la nivelul marilor vase. Defectele membranoase vor fi îndreptate spre foia septală a valvei tricuspidiene (poziția orelor 10 până la 11 pe fața ceasului cu axa scurtă), în timp ce defectele de evacuare vor fi asociate cu jeturi care sunt direcționate către valva pulmonară (Fig. 14-97). Oricare defect poate fi însoțit de prolapsul cuspidului aortic și regurgitarea aortică consecutivă.

Defecte septului ventricular de intrare

Defectele de intrare au fost abordate în discuția anterioară despre defectele complete ale canalului atrioventricular. Deși sunt adesea ușor de detectat ca în Figura 14-92 (panoul din stânga), ele pot fi parțial închise de țesutul valvular atrioventricular adiacent. În astfel de situații, pot fi necesare vederi nestandard și TEE pentru a detecta componenta ventriculară a defectului de canal.

Defecte septului ventricular muscular

Defectele musculare variază considerabil ca dimensiune și locație și pot fi multiple. Când sunt mici și serpiginose, acestea pot fi ușor ratate cu vizualizările ecocardiografice convenționale. Deoarece aceste mici defecte sunt asociate cu suflu puternic, cu sau fără fior, o evaluare detaliată folosind vederi nestandard este justificată la orice pacient cu aceste manifestări clinice (Fig. 14-98).

Transpunerea marilor artere

Transpunerea arterelor mari (TGA) apare din incapacitatea septului aorticopulmonar de a-și urma cursul normal spiralat (vezi capitolul 62). În D-TGA, aorta se află anterior și în dreapta arterei pulmonare și ia naștere din ventriculul drept cu artera pulmonară care iese din ventriculul stâng (Fig. e14-13, panoul mijlociu). D-TGA reprezintă 5% până la 7% din toate bolile congenitale ale inimii și, în absența șunturilor (VSD, ASD, ductus arteriosus permeabil) sau a intervenției chirurgicale, D-TGA va fi fatal. Cele mai frecvente anomalii asociate sunt VSD (30% până la 45%), obstrucția tractului de ieșire pulmonară (25%) și coarctația. Pacienții consultați de cardiologi care tratează adulți cu boală cardiacă congenitală vor fi supuși unei intervenții chirurgicale corective constând fie într-o procedură de comutare/deflec atrială (Mustard sau Senning), fie, mai recent, o procedură de comutare arterială.¹⁰²

Cu procedurile cu deflector, deflectorul venos sistemic direcționează sângele dezoxigenat prin valva mitrală în ventriculul stâng, din care este ejectat în artera pulmonară. Deflectorul venos pulmonar direcționează sângele oxigenat care se întoarce de la plămâni la valva

tricuspidă și în ventriculul drept, din care este pompat în aortă. Rezultatul final este o circulație „fiziologică”. Deși rezultatele pe termen scurt și mediu sunt bune, ventriculul drept eșuează în cele din urmă din cauza incapacității sale de a-și susține rolul de ventricul sistemic. Alte complicații detectabile prin ecocardiografie includ obstrucția defletoarelor, scurgerile defletoarelor și hipertensiunea pulmonară (a cărei cauză este incomplet înțeleasă).

Semnul ecocardiografic al transpoziției este orientarea paralelă a marilor vase, cel mai bine apreciată pe axul lung parasternal sau vederile apicale (Fig. 14-99). Diagnosticul poate fi confirmat demonstrând că marele vas posterior (artera pulmonară) se bifurcă și aorta anterioară eliberează vase arc. La pacienții cu D-TGA care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de comutare atrială, defletoarele pot fi urmărite pe măsură ce traversează atrul, cu cartografierea fluxului de culoare și Doppler spectral identificând zonele de obstrucție și scurgerile de deflecție. Ventriculul drept hipertrofiat are conturul rotunjit asociat de obicei cu ventriculul stâng, în timp ce ventriculul stâng este semilună, rezultat al inversării curburii septale normale din cauza presiunilor sistemice ale VD (vezi Fig. 14-99). Funcția sistolică VD poate fi redusă cu TR funcțional însoțitor.

L-TGA, numită și transpoziție corectată congenital, este rară și reprezintă mai puțin de 1% din toate bolile cardiace congenitale. În această afecțiune, transpunerea marilor vase, cu aorta anterioară și de obicei la stânga arterei pulmonare, este însoțită și de inversiune ventriculară. Astfel, sângele venos sistemic care revine în atrul drept se scurge în ventriculul stâng morfologic și este pompat în artera pulmonară. Sângele venos pulmonar care revine în atrul stâng traversează valva tricuspidă în ventriculul drept morfologic, din care este ejectat în aortă. Astfel, circulația este „normalizată” (vezi Fig. e14-13, panoul din dreapta). Anomaliile asociate sunt frecvente și includ VSD (70% dintre pacienți), obstrucția tractului de ieșire pulmonară, de obicei subvalvulară (40%) și anomalii ale valvei tricuspide (atrioventriculare sistemice) (90%). Pacienții, în special cei fără anomalii asociate, pot rămâne nediagnosticați până la vârsta adultă, dar în cele din urmă ventriculul drept morfologic va eșua deoarece nu poate satisface cerințele de presiune ale circulației sistemice.

Ecocardiografie

NORMAL

Situs solitudine

Concordanța atrio-ventriculară

Concordanța ventriculo-arterială

D-TGA

Situs solitudine

Concordanța atrio-ventriculară

Discordanța ventriculo-arterială

L-TGA

Situs solitudine

Discordanța atrio-ventriculară

Discordanța ventriculo-arterială

FIGURA e14-13 Reprezentare schematică a fluxului sanguin prin inimi cu D-TGA și L-TGA.

FIGURA 14-95 Vizualizări ecocardiografice utilizate în imagistica septului interventricular. A3C = vedere apicală cu trei camere; Ao = aorta; AVL = nivelul valvei aortice; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; MVL = prospectul valvei mitrale; PLAX = vedere pe axa lungă parasternală; PML = folie mitrală posterioară; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (Modificat din Bulwer BE, Rivero JM [eds]: *Echocardiography Pocket Guide: The Transthoracic Examination*. Burlington, Mass, Jones & Bartlett Learning, 2011, 2013, p. 142. Retipărit cu permisiune.)

Ecocardiografie

FIGURA 14-96 Vederi parasternale ale unui VSD membranos parțial închis cu un anevrism tip șosete. Stânga, este identificat un jet sistolic de la stânga la dreapta. Mijloc, Cu ușoară angulare, se identifică un anevrism tip șosete reprezentând închiderea spontană parțială a defectului. Dreapta, în vizualizarea pe axa scurtă, șoseta de vânt ajută la localizarea VSD-ului în poziția de la ora 11, spre deosebire de defectele de ieșire, care sunt văzute în poziția de la 12 la 2 (vezi Fig. 14-97).

FIGURA 14-97 Imagini parasternale care ilustrează un VSD de ieșire. În vederea parasternală pe axa lungă (panourile din stânga și din mijloc), jetul VSD și defectul (săgeata) pot fi imposibil de distins de cele ale unui defect membranos. Totuși, pe axa scurtă (panoul din dreapta), jetul este văzut în poziția de la ora 12 imediat lângă supapa pulmonară (săgeata).

Evaluarea Pacientului

FIGURA 14-98 Vederi pe axa scurtă parasternală (panoul din stânga) și apicale în afara axei (panoul din dreapta) care demonstrează o VSD musculară serpiginoasă. Săgețile albe indică punctele de intrare LV și RV. Săgeata roșie identifică un mic șunt de la stânga la dreapta.

FIGURA 14-99 D-Transpunerea marilor vase după operația cu deflector de muștar. Sus, stânga, vedere pe axa lungă parasternală care arată orientarea paralelă a aortei (Ao) și a arterei pulmonare (PA). Aorta este anterioară. Mijloc de sus, vedere pe axa scurtă parasternală care arată inversarea septală care reflectă faptul că ventriculul drept (RV) este ventriculul sistemic. Dreapta sus, vedere apicală cu patru camere care arată deflectorul venos pulmonar (PVB), care direcționează fluxul venos pulmonar prin valva tricuspidă în VD. Stânga jos, Vederea cu patru camere a fost angulată pentru a demonstra deflectorul venos sistemic (SVB), care direcționează întoarcerea venoasă sistemică prin valva mitrală în ventriculul stâng (LV). Observați hipertrofia și mărirea ventriculului drept. dreapta jos, vedere cu patru camere este angulată anterior pentru a demonstra legătura dintre LV și PA. Săgețile indică bifurcația PA.

Caracteristicile ecocardiografice includ din nou orientarea paralelă a marilor vase, așa cum se observă în toate cazurile de transpunere, dar în vederile apicale inversiunea ventriculară devine evidentă. Morfologia ventriculară poate fi determinată de structura valvei atrioventriculare și de modelul trabeculării. Ventriculul drept morfologic este asociat cu o valvă atrioventriculară tricuspidadă, care se identifică prin prezența a trei foițe și inserția foițelor care este apicală față de cea a valvei mitrale. Ventriculul drept morfologic este grosier trabeculat cu o bandă moderatoare, în timp ce ventriculul morfologic stâng are pereți netezi și are doi mușchi papilari discreți. În evaluarea morfologiei ventriculare prin vizualizarea cu patru camere, este esențial să se mențină orientarea standard a traductorului și să se evite rotirea traductorului, astfel încât să fie creată o imagine în care ventriculii drept și stâng ocupă pozițiile așteptate. Figura 14-100 ilustrează inversia ventriculară la un pacient cu L-TGA. Ca și în cazul D-TGA, ventriculul drept morfologic

este hipertrofiat cu un contur rotund iar ventriculul stâng morfologic este semilună. Curbura septală este inversată, în concordanță cu presiunea sistemică din ventriculul drept morfologic.

Tetralogia lui Fallot. Aceasta este cea mai comună formă de boală cardiacă congenitală cianotică și reprezintă 10% din toate cazurile de inimă congenitală. Tetralogia anomaliilor constă dintr-o aortă dominantă, VSD subaortică nerestrictivă, obstrucție RVOT (de obicei infundibulară cu anomalii valvulare variabile) și hipertrofie secundară a VD. Fiecare dintre aceste caracteristici este ușor de identificat prin ecocardiografie, așa cum se arată în Figura 14-101. Pentalogia lui Fallot se referă la situația în care este prezent și un TSA.

Chirurgia pentru tetralogie constă în patch-ul VSD și o abordare personalizată pentru ameliorarea obstrucției RVOT. Regurgitarea pulmonară, uneori severă, este o constatare

frecventă după intervenția chirurgicală pentru tetralogie și poate determina necesitatea unei intervenții chirurgicale repetate. Alte probleme pentru care trebuie să rămâneți vigilenți includ stenoza pulmonară infundibulară reziduală (subvalvulară) și supravvalvulară, precum și degenerarea anevrismală a platurii utilizat pentru a deschide infundibulul și/sau artera pulmonară.

PROCEDURI CARDIACE ȘI

DIRECȚII VITORIALE

Rolul TTE și TEE a fost discutat în procedurile chirurgicale convenționale, în special în stabilirea evaluării și tratamentului CAD, cardiomiopatii, boli valvulare, LVAD și șunturi intracardiac și boli cardiace congenitale. Ultimul deceniu a înregistrat progrese rapide și remarcabile în intervențiile percutanate, care deseori necesită o evaluare precisă înainte de procedură și ecocardiografie intraprocedură calificată pentru a ghida implementarea eficientă a dispozitivelor. Cunoașterea modului în care funcționează aceste dispozitive mai noi și în curs de dezvoltare și a potențialelor defecțiuni ale acestora este esențială pentru evaluarea ecocardiografică de urmărire completă.

Valvuloplastia percutanată pentru stenoza aortică și RM a intrat acum în domeniul comercial (vezi capitolul 56) și este în prezent o alternativă atractivă pentru pacienții cu risc chirurgical ridicat. Implantarea valvei pulmonare transcater este acum de rutină în centrele de pediatrie cu experiență în bolile cardiace congenitale. În general, ghidarea ecocardiografică este necesară pentru selectarea corectă a dispozitivului (în ceea ce privește tipul și dimensiunea), plasarea și desfășurarea majorității dispozitivelor percutanate disponibile. Implantarea valvei aortice transcater poate fi efectuată prin abordări transfemorale sau apicale VS (și alte alternative). TEE este foarte utilă pentru a asigura o așezare adecvată a dispozitivului de-a lungul inelului aortic și pentru a evalua o expansiune adecvată pentru a sigila zonele perianulare și pentru a preveni scurgerile paravalvulare. Trebuie avut grijă pentru a evita ocluzia ostiilor arterei coronare; Candidații ar trebui, în mod ideal, să aibă ostie coronariană care sunt la 1,0 cm sau mai mult de inelul aortic, iar supravegherea anomaliilor de mișcare a peretelui ar trebui să continue în timpul și după umflarea balonului. Insuficiența aortică paravalvulară nu este neobișnuită; dacă gradul este

semnificativ, regurgitarea poate fi ameliorată prin reexpansiune suplimentară a valvei stentate sau chiar prin implantarea unei a doua valve.

Dispozitivele de valvuloplastie mitrală transcater pentru RM, care sunt disponibile comercial în Europa, sunt în mod ideal implantate sub îndrumarea TEE, deși utilizarea TTE

singură este fezabilă. Implantarea dispozitivului este foarte dependentă de ecocardiografie pentru a poziționa corect cateterul de livrare și dispozitivul în atriul stâng. Ecocardiografia este utilizată pentru a grada gradul de reducere a RM și pentru a ghida cantitatea de repoziționare a dispozitivului, dacă este necesar.

Creșterea populației cu boli cardiace structurale și congenitale la adulți a condus la cererea de inovare continuă în intervențiile structurale. Intervențiile actuale includ stentarea arterelor sau venelor pulmonare, tratamentul percutan al leziunilor complexe (fistule coronare, alte malformații vasculare și colaterale), angioplastia și stentarea conductelor chirurgicale și coarctăția aortică și o listă tot mai mare de alte intervenții minim invazive pentru afecțiuni care anterior erau remediabile doar prin intervenții chirurgicale deschise. În multe cazuri, modalitățile adjuvante, cum ar fi ecocardiografia intracardiacă, CT și CMR sunt instrumente complementare.

În subspecialitatea de electrofiziologie, ocluzia anexului LA este posibilă cu o varietate de dispozitive și este vizată către pacienții cu risc crescut de accident vascular cerebral recurent (în ciuda anticoagulării sau incapabili de a lua anticoagulante). Ecocardiografia va continua să fie vitală pentru selecția pacienților, implementarea dispozitivului și evaluarea eficacității și complicațiilor, pe măsură ce acestea și alte intervenții trec prin studii experimentale și, în cele din urmă, se filtrează în arena clinică.

Ecocardiografie de mână

Era miniaturizării a introdus aparate cu ultrasunete portabile din ce în ce mai mici și mai capabile, care au fost introduse comercial în 2004. Dispozitivele actuale de dimensiunea laptopului sunt o alternativă ușoară la aparatele tradiționale de dimensiune completă de 400 lb și au sporit disponibilitatea și utilitatea ultrasunetelor cardiace la punctul de îngrijire. Ecografia pentru laptop are practic toate capacitățile mașinilor tradiționale de dimensiune completă, inclusiv capacitatea de imagistică Doppler tisulară și de deformare, studii de stres și TEE, cuantificare automată a FEVS și, mai recent, imagistica în patru dimensiuni. Ele pot funcționa fără fir. Multe sisteme oferă capacitatea de a efectua, de asemenea, ultrasunete vasculare, abdominale și obstetricale pe același aparat și sunt capabile să găzduiască o gamă largă de traductoare, inclusiv cele utilizate în pediatrie.

Dispozitivele cu ultrasunete portabile au fost introduse în ultimii 5 ani și sunt suficient de mici pentru a încăpea în buzunarul hainei medicului. Ele pot fi utilizate ca o extensie a examenului fizic și sunt mai probabil să fie disponibile cu ușurință într-o urgență acută pentru o examinare concentrată. În mâinile ecografiștilor cu experiență, dispozitivele actuale oferă imagini armonice bidimensionale și Doppler color, cu o bună calitate și acuratețe a imaginii în comparație cu mașinile convenționale.¹⁰³ Cu toate acestea, educația și pregătirea sunt, fără îndoială, necesare pentru o utilizare optimă de către noncardiologi. Dispozitivele portabile actuale nu acceptă Doppler spectral și, prin urmare, sunt limitate în cuantificarea stenozei valvei. Cu toate acestea, este probabil ca, cu suficientă experiență de utilizare și îmbunătățiri continue în design și funcționare, aceste instrumente vor deveni la

fel de familiare în mediile clinice ca și stetoscopul. Costul mai mic și portabilitatea fac, de asemenea, tehnologia mai accesibilă pentru îngrijirea sănătății în regiunile subdezvoltate.

Referințe

Principiile imagistică cu ultrasunete

Solomon SD: Instrumente ecocardiografice și principii ale ecocardiografiei Doppler. În Solomon SD (ed.): Ecocardiografie esențială. Totowa, NJ, Humana Press, 2007.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recomandările Societății Americane de Ecocardiografie pentru cuantificarea camerei: Un raport al Comitetului Ghid și Standarde al Societății Americane de Ecocardiografie și Grupul de Scriere pentru Cuantificarea Camerei, dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană de Ecocardiografie, o ramură a Societății Europene de Cardiologie. Ghidurile și Comitetul de standarde ale ecocardiografiei; Asociația Europeană de Ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 18:1440, 2005.

Shah AM, Solomon SD: Imagistica deformării miocardice: starea curentă și direcțiile viitoare. Tiraj 125:e244, 2012.

Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ și colab.: O nouă metodă ecocardiografică de urmărire a caracteristicilor pentru cuantificarea funcției miocardice regionale: Validarea într-un model animal de ischemie-reperfuzie. J Am Coll Cardiol 51:651, 2008.

Ho CY, Carlsen C, Thune JJ și colab.: Imagistica ecocardiografică a tulpinii pentru a evalua consecințele precoce și târzie ale mutațiilor sarcomerului în cardiomiopatia hipertrofică. Circ Cardiovasc Genet 2:314, 2009.

Delgado V, Bax JJ: Evaluarea disincroniei sistolice pentru terapia de resincronizare cardiacă este utilă din punct de vedere clinic. Circulație 123:640, 2011.

Tatsumi K, Tanaka H, Yamawaki K și colab: Utilitatea evaluării cuprinzătoare a indicelui de disincronizare a tulpinii prin imagistica de urmărire a speckle pentru prezicerea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă. Am J Cardiol 107:439, 2011.

Knappe D, Pouleur AC, Shah AM și colab: Dissincronie, funcție contractilă și răspuns la terapia de resincronizare cardiacă. Test de implantare a defibrilatorului automat multicentric—Investigatorii terapiei de resincronizare cardiacă. Circ Heart Fail 4:433, 2011.

Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, și colab: Meritele relative ale disincroniei ventriculare stângi, poziției conducției ventriculare stângi și cicatricii miocardice pentru a prezice supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică supuși terapiei de resincronizare cardiacă. Tiraj 123:70, 2011.

Gorcsan J 3rd, Tanaka H: Evaluarea ecocardiografică a tulpinii miocardice. J Am Coll Cardiol 58:1401, 2011.

Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M și colab.: Asocierie între funcția ventriculară regională și fibroza miocardică în cardiomiopatia hipertrofică evaluată prin ecocardiografie cu urmărire a speckle și imagistica prin rezonanță magnetică cu hiperenhancement întârziat. J Am Soc Echocardiogr 21:1299, 2008.

Ho CY, Solomon SD: Ghidul unui clinician pentru imagistica Doppler tisulară. Tiraj 113:e396, 2006.

Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ și colab.: Imagistica Doppler tisulară în estimarea presiunii de umplere intracardiacă la pacienții decompensați cu insuficiență cardiacă sistolică avansată. Circulație 119:62, 2009.

Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL și colab.: Timpul de decelerare mitrală derivată de la Doppler ca marker prognostic puternic al remodelării ventriculului stâng și al supraviețuirii după infarctul miocardic acut: Rezultatele substudiului GISSI-3 eco. J Am Coll Cardiol 43:1646, 2004.

Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA și colab.: Tendințe la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție a ventriculului stâng conservată: prevalență, terapii și rezultate. Circulație 126:65, 2012.

Kane GC, Oh JK: Test de stres diastolic pentru evaluarea dispneei de efort. Curr Cardiol Rep 14:359, 2012.

Anavekar ND, Skali H, Bourgoun M și colab.: Utilitatea modificării zonei fracționale a ventriculului drept pentru a prezice moartea, insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral după infarct miocardic (din studiul VALIANT ECHO). Am J Cardiol 101:607, 2008.

Fisher MR, Forfia PR, Chamera E și colab.: Precizia ecocardiografiei Doppler în evaluarea hemodinamică a hipertensiunii pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 179:615, 2009.

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al:
ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică de Îngrijire, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea de Resonanță Magnetică a Colegiului American de Medicină. J Am Coll Cardiol 57:1126, 2011.

Grewal GK, Klosterman TB, Shrestha K și colab.: Indicații pentru TEE înainte de cardioversie pentru fibrilație atrială: Implicații pentru criteriile de adecvare. J Am Coll Cardiol Img 5:641, 2012.

Contaldi C, Losi MA, Rapacciuolo A și colab.: Tratatamentul percutanat al pacienților cu boli cardiace: selecție, îndrumare și urmărire. O recenzie. Ecografia Cardiovasc 10:16, 2012.

Ammar KA, Umland MM, Kramer C și colab: The ABCs of left ventricular assist device echocardiography: A systematic approach. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 13:885, 2012.

Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK și colab.: Siguranța ecocardiografiei transesofagiene. J Am Soc Echocardiogr 23:1115, 2010.

Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, et al: Declarația de consens al Societății Americane de Ecocardiografie privind aplicațiile clinice ale agenților de contrast ultrasonic în ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 21:1179, 2008.

Porter TR, Xie F: Imagistica de perfuzie miocardică cu ultrasunete de contrast. J Am Coll Cardiol Img 3:176, 2010.

Armstrong SF, Zoghbi WA: Ecocardiografia de stres: Metodologia actuală și aplicații clinice. J Am Coll Cardiol 45:1739, 2005.

Yared K, Baggish AL, Picard MH și colab.: Imagistica multimodală a bolilor pericardice. J Am Coll Cardiol Img 3:650, 2010.

Ananthasubramaniam K, Dhar R, Cavalcante JL: Regula imagistică multimodală în cardiomiopatia ischemică și non-ischemică. Insuficiență cardiacă Rev 16:351, 2011.

Oyenuga OA, Onishi T, Gorcsan J 3rd: O abordare practică a disincroniei imagistice pentru terapia de resincronizare cardiacă. Insuficiență cardiacă Rev 16:397, 2011.

Infarctul miocardic

Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ: Valoarea prognostică a ecocardiografiei după infarct miocardic acut. Heart 95:1732, 2009.

Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, și colab: Recuperarea funcției ventriculare după infarctul miocardic în era reperfuziei: Studiul de vindecare și terapie de reducere a sarcinii precoce. Ann Intern Med 134:451, 2001.

Pellika PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al: Recomandările Societății Americane de Ecocardiografie pentru performanța, interpretarea și aplicarea ecocardiografiei de stres. J Am Soc Echocardiogr 20:1021, 2007.

Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER și colab.: Evaluarea funcției ventriculare drepte: Rolul ecocardiografiei și tehnologiilor complementare. Heart 92:i19, 2006.

Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL și colab: Detectarea trombului VS prin ecocardiografie de rutină: Perspective asupra caracteristicilor de performanță folosind CMR de îmbunătățire întârziată. J Am Coll Cardiol Img 4:702, 2011.

Silbiger JJ: Perspective mecaniciste în insuficiența mitrală ischemică: implicații ecocardiografice și chirurgicale. J Am Soc Echocardiogr 24:707, 2011.

Cardiomiopatii, insuficiență cardiacă

Tracy CM, Epstein AE, Darbar D și colab.: 2012 ACCF/AHA/HRS actualizare concentrată a ghidurilor din 2008 pentru terapia bazată pe dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac. J Am Coll Cardiol 60:1297, 2012.

Stevens SM, Farzaneh-Far R, Na B și colab.: Dezvoltarea unui indice de stratificare a riscurilor ecocardiografice pentru a prezice insuficiența cardiacă la pacienții cu boală coronariană stabilă: Studiul Heart & Soul. J Am Coll Cardiol Img 2:11, 2009.

Acquatella H: Ecocardiografie în boala cardiacă Chagas. Circulație 115:1124, 2007.

Bielecka-Dabrowa A, Dimitri P, Mikhailidi DP, et al: Takotsubo cardiomyopathy: The current state of knowledge. Int J Cardiol 142:120, 2010.

Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, et al: Ecocardiografie în insuficiența cardiacă: Aplicații, utilitate și noi orizonturi. J Am Coll Cardiol 50:381, 2007.

Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY: Imagistica pentru planificarea terapiei de resincronizare cardiacă. JACC Cardiovasc Imaging 5:93, 2012.

Maron MS, Finley JJ, Bos JM și colab: Prevalența, semnificația clinică și istoria naturală a anevrismelor apicale ventriculare stângi în cardiomiopatia hipertrofică. Circulație 118:1541, 2008.

Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP: Ecocardiografia în diagnosticul cardiomiopatiei hipertrofice, prognosticul și rolul în management. Eur J Echocardiogr 10:iii9, 2009.

Paterick TE, Umland MM, Jan MF, et al: Left ventricular noncompaction: A 25-year odyssey. J Am Soc Echocardiogr 25:363, 2012.

Gebhard C, Stahli BE, Greutmann M, et al: Reduced left ventricular compacta thickness: A roman echocardiographic criterion for non-compaction cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 25:1050, 2012.

Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, și colab.: Diagnostic of aritmogena cardiomiopatie/displazie a ventriculului drept: Modificarea propusă a criteriilor grupului de lucru. Circulație 121:1533, 2010.

Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH: Tulburări sistemice în bolile cardiace: boli amiloide ale inimii: evaluare, diagnostic și trimitere. Inima 97:75, 2011.

Seward JB, Casaclang-Verzosa G: Boli cardiovasculare infiltrative: Cardiomiopatii care seamănă. J Am Coll Cardiol 55:1769, 2010.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E și colab.: Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med 352:1539, 2005.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med 361:1329, 2009.

Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al: Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra remodelării inverse și relația cu rezultatul: Trial de implantare a defibrilatorului automat multicentric: Terapia de resincronizare cardiacă. Tiraj 122:985, 2010.

Gorcsan J 3rd, Oyenuga O, Habib PJ, et al: Relația dintre disincronia ecocardiografică și supraviețuirea pe termen lung după terapia de resincronizare cardiacă. Tiraj 122:1910, 2010.

Knappe D, Pouleur AC, Shah AM și colab: Dissincronie, funcție contractilă și răspuns la terapia de resincronizare cardiacă. Circ Heart Fail 4:433, 2011.

Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, și colab.: Rezultatele studiului privind predictorii de răspuns la CRT (PROSPECT). Circulație 117:2608, 2008.

Sato T, Kato TS, Kamamura K și colab.: Utilitatea torsionii sistolice ventriculare stângi derivată din ecocardiografia bidimensională de urmărire a petei în monitorizarea respingerii celulare acute la primitorii de transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 30:536, 2011.

Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al: Ghidurile Societății Internaționale de Transplant de Inimă și Lung pentru îngrijirea beneficiarilor de transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 29:914, 2010.

Estep JD, Stainback RF, Little SH, et al: Rolul ecocardiografiei și al altor modalități de imagistică la pacienții cu dispozitive de asistență ventriculară stângă. JACC Cardiovasc Imaging 3:1049, 2010.

Ammar KA, Umland MM, Kramer C și colab: The ABCs of left ventricular assist device echocardiography: A systematic approach. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 13:885, 2012.

Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M și colab: Recomandări internaționale bazate pe dovezi pentru ultrasunetele pulmonar la punctul de îngrijire. Terapie intensivă Med 38:577, 2012.

Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al: Ultrasound lung comets for the differential diagnostic of acute cardiogenic dyspnoea: A comparison with natriuretic peptides. Eur J Heart Fail 10:70, 2008.

Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L și colab.: Ecografia pulmonară la pat pentru monitorizarea insuficienței cardiace acute decompensate. Am J Emerg Med 26:585, 2008.

Platz E, Lattanzi A, Agbo C și colab: Utilitatea ultrasunetelor pulmonare în prezicerea presiunilor pulmonare și cardiace. Eur J Heart Fail 14:1276, 2012.

Ecocardiografia de stres

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică și Angajare Cardiovasculară, Intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 60(24):e44, 2012.

Varga A, Garcia MA, Picano E: Registrul internațional de complicații ale ecoului de stres: siguranța ecocardiografiei de stres (din registrul internațional de complicații ale ecoului de stres). Am J Cardiol 98:541, 2006.

Cullen MW, Pellikka PA: Progrese recente în ecocardiografia de stres. Curr Opin Cardiol 26:379, 2011.

Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ: Valoarea prognostică a ecocardiografiei după infarct miocardic acut. Heart 95:1732, 2009.

Boala cardiacă valvulară

Pibarot P, Dumesnil JG: Stenoză aortică cu debit scăzut, cu gradient scăzut, cu fracțiune de ejeție a ventriculului stâng normal și deprimată. J Am Coll Cardiol 60:1845, 2012.

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J și colab.: Evaluarea ecocardiografică a stenozei valvei: recomandări EAE/ASE pentru practica clinică. J Am Soc Echocardiogr 22:1, 2009.

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E și colab.: Recomandări pentru evaluarea severității insuficienței valvulare native cu ecocardiografie bidimensională și Doppler. J Am Soc Echocardiogr 16:777, 2003.

Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG și colab.: Recomandări pentru evaluarea valvelor protetice cu ecocardiografie și ultrasunete Doppler: un raport de la Comitetul de ghiduri și standarde al Societății Americane de Ecocardiografie și Grupul de lucru pentru valvele protetice, dezvoltat în colaborare cu Comitetul American de Cardiac Imaging al Colegiului American de Cardiologie, Comitetul American de Imagologie Cardiacală, Asociația Europeană de Ecocardiografie, o ramură înregistrată a Societății Europene de Cardiologie, a Societății Japoneze de Ecocardiografie și a Societății Canadei de Ecocardiografie, susținută de Fundația Colegiului American de Cardiologie, Asociația Americană a Inimii, Asociația Europeană de Ecocardiografie, o filială înregistrată a Societății Europene de Cardiologie, Societatea Japoneză de Ecocardiografie și Societatea Canadiană de Ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 22:975, 2009.

Pibarot P, Dumesnil JG: Proteză valvulară: nepotrivire pacient, 1978 până în 2011: De la conceptul original la dovezi convingătoare. J Am Coll Cardiol 60:1136, 2012.

Genereux P, Head SJ, Hahn R, și colab: Leak paravalvular after transcatheter aortic valve replacement: The new Achilles' Heel? O revizuire cuprinzătoare a literaturii. J Am Coll Cardiol 61:1125, 2013.

Meredith EL, Masani ND: Ecocardiografia în evaluarea de urgență a sindroamelor aortice acute. Eur J Echocardiogr 10:131, 2009.

Rogers AM, Hermann LK, Booher AM și colab.: pentru investigatorii IRAD: Sensibilitatea scorului de risc de detecție a disecției aortice, un instrument nou bazat pe ghiduri pentru identificarea disecției aortice acute la prezentarea inițială: Rezultatele registrului internațional de disecție aortică acută. Circulație 123:2213, 2011.

Embolie pulmonară, endocardită, boli sistemice

McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME și colab.: Disfuncția ventriculară dreaptă regională detectată prin ecocardiografie în embolia pulmonară acută. Am J Cardiol 78:468, 1996.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63:e57, 2014.

Ansari A, Rigolin VH: Endocardita infecțioasă: o actualizare asupra rolului ecocardiografiei. Curr Cardiol Rep 12:265, 2010.

Leitman M, Dreznik Y, Tyomkin V, et al: Dimensiunea vegetației la pacienții cu endocardită infecțioasă. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 13:330, 2012.

Reisner SA, Brenner B, Haim N și colab.: Ecocardiografia în endocardita trombotică nonbacteriană: de la autopsie la entitatea clinică. J Am Soc Echocardiogr 13:876, 2000.

San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J și colab.: Rolul ecocardiografiei transtoracice și transesophageal în endocardita dreaptă: o modalitate ecocardiografică nu se potrivește tuturor. J Am Soc Echocardiogr 25:807, 2012.

Di Salvo G, Habib G, Pergola V și colab.: Ecocardiografia prezice evenimente embolice în endocardita infecțioasă. J Am Coll Cardiol 37:1069, 2001.

Ho JE, Hsue PY: Manifestări cardiovasculare ale infecției cu HIV. Heart 95:1193, 2009.

Boccaro F, Lang S, Meuleman C, et al: HIV și boala coronariană: timpul pentru o mai bună înțelegere. J Am Coll Cardiol 61:511, 2013.

Sawaya H, Sebag IA, Plana JC și colab: Detectarea precoce și predicția cardiotoxicității la pacienții tratați cu chimioterapie. Am J Cardiol 107:1375, 2011.

Song JK, Jeong YH, Kang DH și colab.: Caracteristicile ecocardiografice și clinice ale regurgitării aortice din cauza vasculitei sistemice. J Am Soc Echocardiogr 16:850, 2003.

Hipertensiune pulmonară, mase cardiace

Forfia PR, Vachieri JL: Ecocardiografia în hipertensiunea arterială pulmonară. Am J Cardiol 110(6 Suppl):16S, 2012.

Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al: Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: From diagnostic to prognosis. J Am Soc Echocardiogr 26:1, 2013.

Abbas AE, Franey LM, Marwick T și colab.: Evaluarea noninvazivă a rezistenței vasculare pulmonare prin ecocardiografie Doppler. J Am Soc Echocardiogr 26:1170, 2013.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al: Ghid pentru evaluarea ecocardiografică a inimii drepte la adulți: Un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie. Aprobat de Asociația Europeană de Ecocardiografie, o ramură înregistrată a Societății Europene de Cardiologie și de Societatea Canadiană de Ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 23:685, 2010.

Peters PJ, Reinhardt S: Evaluarea ecocardiografică a maselor intracardiace: o revizuire. J Am Soc Echocardiogr 19:230, 2006.

Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, et al: Diagnosticul diferențial al maselor cardiace folosind imagistica de perfuzie ecocardiografică de contrast. J Am Coll Cardiol 43:1412, 2004.

Burke A, Jeudy J Jr, Virmani R: Tumori cardiace: o actualizare. Heart 94:117, 2008.

Sun JP, Asher C, Yang XS și colab.: Caracteristicile clinice și ecocardiografice ale fibroelastoamelor papilare: un studiu retrospectiv și prospectiv la 162 de pacienți. Circulation 103:2687, 2001.

Silbiger JJ, Bazaz R, Trost B: Hipertrofia lipomatoasă a septului interatrial revizuită. J Am Soc Echocardiogr 23:789, 2010.

Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD și colab.: Grupul de lucru pentru diagnosticarea și managementul bolilor pericardice al Societății Europene de Cardiologie. Ghid pentru diagnosticul și managementul bolilor pericardice: Rezumat. Eur Heart J 25:587, 2004.

Patel J, Park C, Michaels J, et al: Chist pericardic: rapoarte de caz și o revizuire a literaturii. Ecocardiografie 21:269, 2004.

Butany J, Leong SW, Carmichael K și colab.: O analiză de 30 de ani a neoplasmelor cardiace la autopsie. Can J Cardiol 21:675, 2005.

Abraham KP, Reddy V, Gattuso P: Neoplasm metastatic to the heart: Review of 3314 consecutive autopsies. Am J Cardiovasc Pathol 3:195, 2009.

Boli cardiace congenitale

Saric M, Perk G, Purgess JR, et al: Imaging atrial septal defects by real-time threedimensional transesophageal echocardiography: Step-by-step approach. J Am Soc Echocardiogr 23:1128, 2010.

Vaidyanathan B, Simpson JM, Kumar RK: Ecocardiografie transesofagiană pentru închiderea dispozitivului defectelor septale atriale: selecția cazului, planificarea și ghidarea procedurală. JACC Cardiovasc Imaging 2:1238, 2009.

Roberson DA, Cui W, Patel D și colab.: Ecocardiografia transesofagiană tridimensională a defectului septal atrial: Un studiu anatomic calitativ și cantitativ. J Am Soc Echocardiogr 24:600, 2011.

Warnes CA: Transpunerea arterelor mari. Circulație 114:2699, 2006.

Direcții viitoare

Prinz C, Voigt JU: Precizia diagnostică a unui scaner cu ultrasunete portabil la pacienții de rutină trimiși pentru ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 24:111, 2011.

@ CRITERII DE UTILIZARE ADECVATE

Ecocardiografie

Scott D. Solomon și Robert O. Bonow

În ultimele trei decenii, a existat o creștere explozivă în utilizarea imagisticii cardiace, în special în aplicațiile ecocardiografiei, ecocardiografiei Doppler și ecocardiografiei de stres.¹ Liniile directoare ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) pentru utilizarea ecocardiografiei au fost actualizate ultima dată în 2003. neclar. Este dificil să legați un test imagistic de rezultatele pacientului, deoarece orice impact al testării diagnostice asupra rezultatelor legate de pacient este în cele din urmă legat de strategiile de management din aval pe care testele de diagnostic le pot sau nu le pune în mișcare. În plus, nu au fost concepute studii prospective randomizate pentru a demonstra eficacitatea imagistică în obținerea rezultatelor optime pentru pacient. Prin urmare, nu există o bază solidă pe care să se elaboreze ghiduri bazate pe dovezi.

În acest context, ACC a trecut de la dezvoltarea ghidurilor de practică în imagistica cardiovasculară la dezvoltarea criteriilor de utilizare adecvate (AUC).^{3,4} În parteneriat cu o serie de societăți de subspecialități, ACC a condus furnizarea de AUC pentru imagistică, care sunt concepute pentru a defini testul adecvat pentru indicația adecvată la pacientul potrivit. Primele astfel de criterii au fost dezvoltate pentru tomografia computerizată cu emisie unică de protoni (SPECT) imagistica de perfuzie miocardică, urmată la scurt timp după aceea cu ASC pentru rezonanța magnetică cardiacă (CMR), tomografia computerizată cardiacă (CT), ecocardiografia și ecocardiografia de stres. În capitolele următoare, ASC sunt descrise pentru cardiologia nucleară (vezi capitolul 16), CMR (vezi capitolul 17) și CT cardiac (vezi capitolul 18). Procesul utilizat pentru elaborarea criteriilor de adecvare se bazează doar parțial pe dovezi și este puternic ponderat de consensul experților.

ASC pentru ecocardiografie se bazează pe o serie de scenarii clinice comune în care imagistica este adesea folosită. Aceste scenarii sunt apoi evaluate de un grup cu o gamă largă de expertiză (adică, nu doar experți în imagistică) pentru a evalua „adecvarea”

ecocardiografiei în fiecare situație în termenii următoarei definiții: „Un studiu imagistic adecvat este acela în care informațiile incrementale așteptate, combinate cu raționamentul clinic, depășesc consecințele negative așteptate printr-o marjă suficient de largă pentru o marjă suficient de largă pentru o procedură de îngrijire și o indicație generală considerată ca o indicație generală acceptabilă⁵ pentru abordarea procedurii.” Scorurile de evaluare sunt făcute pe o scară de la 1 la 9, în care un scor de 9 indică utilizarea extrem de adecvată a testării. Folosind un proces iterativ de exercițiu Delphi modificat cu reguli predefinite, se stabilește un scor final de evaluare pentru fiecare indicație și este grupat ca A, scor de la 7 la 9, indicând un test adecvat pentru indicația specifică (testul este în general acceptabil și este o abordare rezonabilă pentru indicație); U, scor de la 4 la 6, indicând incertitudinea pentru indicația specifică (testul poate fi în general acceptabil și poate fi o abordare rezonabilă pentru indicație); și I, scor de la 1 la 3, indicând un test neadecvat pentru acea indicație (testul nu este în general acceptabil și nu este o abordare rezonabilă pentru indicație).⁵

ASC pentru ecocardiografie a fost publicată pentru prima dată în 2007⁶, urmată de ASC pentru ecocardiografia de stres în 2008.⁷ ASC pentru ecocardiografie a fost actualizată în 2011.⁸ Aceste criterii sunt rezumate în Tabelul 14G-1. Metodologia actuală AUC⁹ a schimbat

TABELUL 14G-1 Ecocardiografie Utilizare adecvată: transtoracică, transesofagiană și stres—continuare

ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFGIANĂ PENTRU EVALUAREA GENERALĂ A STRUCTURII ȘI FUNCȚIILOR CARDIACĂ Adecvare

de indicație (1-9)

Hipertensiune pulmonară

ECOCARDIOGRAFIE TRANSTORACICĂ PENTRU EVALUARE CARDIOVASCULARĂ ÎN CADRUL ACUT

Hipotensiune arterială sau instabilitate hemodinamică

Ischemie/Infarct miocardic

Evaluarea funcției ventriculare după sindromul coronarian acut

Insuficiență respiratorie

Embolie pulmonară

Traumatisme cardiace

ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICĂ PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI VALVULARE

Murmur sau Click

Evaluarea Pacientului

Ecocardiografie

Evaluarea Pacientului

Ecocardiografie

TABELUL 14G-1 Ecocardiografie Utilizare adecvată: transtoracică, transesofagiană și stres—continuare

ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESS IN URMA REZULTATELOR ANTERIOARE LA TESTUL
indicației de adecvare (1-9)

Simptome asimptomatice sau stabile cu constatări anormale la angiografia coronariană sau studiul de stres anterior, fără revascularizare anterioară

Test de stres electrocardiografic pe bandă de alergare

Simptome noi, în agravare sau nerezolvate

Evaluare neinvazivă anterioară

ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESS PENTRU EVALUAREA RISCURILOR: EVALUARE PERIOPERATIVĂ PENTRU CHIRURGIE NONCARDIACĂ FĂRĂ CONDIȚII CARDIACE ACTIVE

Chirurgie cu risc scăzut

Chirurgie cu risc intermediar

Chirurgie Vasculară

ECOCARDIOGRAFIA DE STRESS PENTRU EVALUAREA RISCURILOR: ÎN TREI LUNI DE LA UN SINDROM CORONAR ACUT

Infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST

Reabilitare cardiacă

Reabilitare cardiacă

ECOCARDIOGRAFIA DE STRESS PENTRU EVALUAREA VIABILITĂȚII/ISCHEMIEI

Cardiomiopatie ischemică/evaluarea viabilității

176. Disfuncție ventriculară stângă moderată sau severă cunoscută

Pacient eligibil pentru revascularizare

Utilizarea numai a dobutaminei

ECOCARDIOGRAFIA DE STRESS PENTRU HEMODINAMICĂ (INCLUDE DOPPLER ÎN TIMPUL STRESSULUI)

SCA = sindrom coronarian acut; APC = contracție prematură atrială; CABG = bypass coronarian; CAD = boala coronariană; CHD = boală coronariană; ECG = electrocardiograma; METs = echivalenți metabolici; RMN = imagistica prin rezonanță magnetică; PCI = intervenție coronariană percutanată; SVT = tahicardie supraventriculară; TEE = ecocardiografie transesofagiană; TTE = ecocardiografie transtoracică; AIT = atac ischemic tranzitoriu; TIMI = Tromboliza în infarctul miocardic; UA = angină instabilă; VPC = contracție prematură ventriculară; VT = tahicardie ventriculară.

nomenclatură astfel încât termenul „nepotrivit” pentru evaluările de la 1 la 3 este acum denumit „rareori adecvat”, iar evaluările de la 4 la 6 sunt denumite acum „poate fi adecvate”. Evaluările de la 7 la 9 rămân „adecvate”. Cu toate acestea, ASC pentru ecocardiografie⁸ nu au fost încă actualizate pentru a reflecta această schimbare a terminologiei. Documentele recente AUC pentru imagistica multimodală la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă și insuficiență cardiacă^{10,11} sunt conforme cu terminologia actualizată și oferă criterii pentru utilizarea ecocardiografiei în aceste condiții în raport cu aplicațiile celorlalte modalități imagistice (vezi capitolul 20G).

Referințe

Pearlman AS, Ryan T, Picard MH, et al: Tendințele în evoluție în utilizarea ecocardiografiei: Un studiu al beneficiarilor Medicare. J Am Coll Cardiol 49:2283, 2007.

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al: ACC/AHA/ASE 2003 actualizare ghid pentru aplicarea clinică a ecocardiografiei: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE

Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol 42:954, 2003.

Douglas PS, Wolk MJ, Brindis R, et al: Criterii de adecvare: Breaking new ground. J Am Coll Cardiol 46:2143, 2005.

Patel MR, Spertus JA, Brindis RG, et al: ACCF a propus metoda pentru evaluarea caracterului adecvat al imagisticii cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 46:1606, 2005.

Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC și colab.: criterii de adecvare ACCF/ASNC pentru imagistica de perfuzie miocardică computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT MPI). Un raport al Fundației American College of Cardiology Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group și al Societății Americane de Cardiologie Nucleară Aprobate de American Heart Association. J Am Coll Cardiol 46:1587, 2005.

Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al: ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 criterii de adecvare pentru ecocardiografia transtoracică și transesofagiană. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația pentru Direcții Strategice de Calitate Grupul de Lucru pentru Criteriile de Adecvare, Societatea Americană de Ecocardiografie, Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară, aprobat de Colegiul American de Terapie Magnetică și Critică. Medicament. J Am Coll Cardiol 50:187, 2007.

Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ: ACCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 criterii de adecvare pentru ecocardiografia de stres. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația de Adecvare Criterii Task Force, Societatea Americană de Ecocardiografie, Colegiul American al Medicilor de Urgență, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară. Aprobate de Societatea Ritmului Inimii și Societatea de Medicină Critical Care. J Am Coll Cardiol 51:1127, 2008.

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al: ACCF/ASE/ACCP/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea de Rezonanță Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 57:1126, 2011.

Carr JJ, Hendel RC, White RD, et al: 2013 Utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare: O metodologie pentru dezvoltarea criteriilor comune pentru utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare de către Fundația American College of Cardiology și American College of Radiology. J Am Coll Cardiol 61:2199, 2013.

Patel MR, White RD, Abbara S, et al: 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare în insuficiența cardiacă: un raport comun al Comitetului pentru criteriile de adecvare a Colegiului American de Radiologie și Grupul operativ pentru criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 61:2207, 2013.

Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al:
ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare adecvate multimodale pentru detectarea și evaluarea riscului de boala cardiacă ischemică stabilă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Appropriate Use, Societatea Americană de Utilizare a Forței Americane a Asociației Inimii, Cardiologie nucleară, Societatea de insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 63:380, 2014.

Radiografia toracică în bolile cardiovasculare

Michael A. Bettmann

CONSIDERAȚII TEHNICE, 261

Înregistrarea imaginilor și radiații

Expunere, 262

RADIOGRAFĂ NORMALĂ DE PRACTIC, 263

Camere cardiace și aortă, 263 Plămâni și vascularizație pulmonară, 264 Variații normale, 265

RADIOGRAFUL PENTRU PIRAT ÎN INIMĂ

BOALA, 266

Prezentare generală, 266

Plămâni și vascularizație pulmonară, 266

Camerele cardiace și marile vase, 267

Pleura și pericardul, 269

Considerații specifice suplimentare, 269

Radiografia toracică (CXR) rămâne cea mai frecventă examinare radiografică și una dintre cele mai greu de interpretat. Cu o evaluare atentă, furnizează o cantitate mare de informații anatomice și fiziologice, dar este dificil și uneori chiar imposibil să extragi toate informațiile pe care le conține. Scopurile acestui capitol sunt de a revizui modul în care este obținut CXR, de a prezenta o abordare de bază a interpretării sale și de a discuta și a ilustra descoperirile comune și caracteristice ale CXR la adulții cu boli cardiovasculare. Variabilele majore care determină ce se poate învăța din CXR includ (1) factorii tehnici (miliamperaj, kilovoltaj, durata expunerii) utilizați în obținerea CXR; (2) factori specifici pacientului (de exemplu, obiceiul corpului, vârsta, starea fiziologică, capacitatea de a sta în picioare și de a lua și ține o respirație adâncă); și (3) pregătirea, experiența și concentrarea interpretului.

CONSIDERAȚII TEHNICE

Studiul obișnuit CXR constă dintr-o vedere frontală și o vedere laterală: o vedere posteroanterior (PA) a pacientului în timp ce stă cu pieptul spre mediul de înregistrare și înapoi la tubul cu raze X și o vedere laterală a pacientului în timp ce stă cu partea stângă spre film. Pentru ambele vizualizări, tubul cu raze X este poziționat la o distanță de 6 picioare de film, o distanță de 6 picioare imagine-sursă (SID). Rațiunea acestor convenții se bazează pe fizică; Razele X sunt create prin inducerea unui curent mare printr-o diodă, generând astfel electroni care vizează o țintă metalică, anodul. Când electronii ajung la țintă, sunt produși fotoni cu raze X. Anodul este realizat din metale speciale, se rotește cu viteză mare și este găzduit într-un recipient umplut cu ulei, totul pentru a păstra ținta și pentru a se asigura că producția de fotoni este uniformă ca număr și energie, fără deteriorarea anodului. Anodul are o margine înclinată, astfel încât razele X ies în esență în unghi drept față de fasciculul de electroni de intrare. Razele X sunt lăsate să iasă din carcasa tubului doar printr-o deschidere mică, punctul focal. Cu cât este mai mic punctul focal, cu atât este mai mare energia necesară pentru a furniza un anumit număr de fotoni. De asemenea, cu cât este mai mic punctul focal, cu atât fasciculul de raze X este mai îngust (adică, cu atât mai aproape de o sursă punctuală reală), conducând astfel la o geometrie îmbunătățită a

imaginii. Capacitatea razelor X de a pătrunde în structuri este determinată de combinația de kilovoltaj, miliamperaj și durata expunerii. Acești factori sunt, de asemenea, determinanții majori (dar nu unici) ai dozei de radiații către pacient.^{1,2} În teorie, razele X ies din tubul de raze X ca o sursă punctuală, rămân paralele și nu diverg unul de celălalt și, în consecință, nu există o distorsiune geometrică a structurilor pe măsură ce trec prin corp și sunt înregistrate pe film. În realitate, totuși, razele X formează un fascicul în formă de con. Ele se abat de la punctul focal și devin mai puțin paralele pe măsură ce distanța de la punctul focal (adică SID) crește. Atunci când razele X incidente interacționează cu filmul sau cu un ecran digital, există o distorsiune geometrică în funcție de distanța de la linia mediană a fasciculului de raze X și distanța structurilor față de film. Dacă ne imaginăm o structură cu diametru larg, cum ar fi toracele, care este perpendiculară pe centrul fasciculului de raze X, cu cât obiectul este mai departe de tub, cu atât razele X care îl pătrund sunt mai paralele (Fig. 15-1 și

2). În schimb, cu cât obiectul și filmul sunt mai aproape de tubul cu raze X, cu atât razele X incidente trebuie să diverge pentru a acoperi marginile obiectului. Astfel, cu cât un obiect este mai departe de sursă, cu atât mai puțină distorsiune geometrică este întâlnită. Cu cât distanța de la sursă este mai mare, cu atât mai multă energie trebuie aplicată pentru a pătrunde în obiectul care urmează să fie fotografiat și pentru a expune mediul de înregistrare cu raze X. Adică, în termeni simpli, rezoluția este îmbunătățită prin creșterea SID, dar energia tubului și, prin urmare, expunerea la pacient trebuie, de asemenea, crescută pe măsură ce crește SID. Pentru a echilibra aceste preocupări opuse, a fost elaborată o convenție standard; Radiografiile de rutină în picioare sunt obținute cu un SID de 6 picioare. Razele X sunt blocate de pe film sau alt mediu de înregistrare în grade diferite de diferite structuri, ceea ce duce la nuanțe de gri care permit discriminarea între inima, care este plină de lichid și relativ impermeabilă la raze X, și parenchimul pulmonar umplut cu aer, care blochează câteva raze X. Expunerea pe care o primește pacientul este o funcție de puterea și durata curentului aplicat tubului cu raze X (sau mai precis și mai precis, o funcție a numărului, rezistenței și duratei fotonilor de raze X produși - miliamperaj, kilovoltaj și milisecunde), dimensiunea punctului focal, distanța de la tub la pacient și gradul în care sunt blocate pacientul și razele X împrăștiate. Majoritatea expunerii pacientului nu este rezultatul razelor X care pătrund, ci mai degrabă a celor care interacționează cu structurile corpului și sunt încetinite și modificate și, în acest proces, depun energie reziduală în țesut. Acest proces este ceea ce este denumit în general dispersie. Pe măsură ce crește cantitatea de țesut care atenuează fotonii, cantitatea de depunere de energie în interiorul pacientului va crește. Pacienții care sunt foarte slabi vor avea nevoie de o doză de raze X în mod inherent mai mică pentru a obține o depunere satisfăcătoare din punct de vedere diagnostic de fotoni de raze X pe un mediu de imagistică și vor avea mai puțină depunere de energie în organism. La pacienții care sunt obezi, va fi necesară o doză mai mare de raze X pentru a pătrunde în pacient și a produce o expunere diagnostică. Creșterea țesutului moale la acești pacienți determină, de asemenea, o mai mare dispersie a fasciculului de raze X și are ca rezultat o doză mai mare. Împrăștierea nu numai că duce la depunerea de energie în pacient, dar și depune energie în structurile înconjurătoare, inclusiv în personal, dacă acestea sunt aproape de pacient (ca și în cazul fluoroscopiei) și de mediul de înregistrare. Adică, filmul

sau placa digitală este alterată nu numai de razele X incidente destinate să producă imaginea (adică, semnalul) ci și de împrăștiere, care nu reflectă structuri anatomice dar va diminua rezoluția acestor structuri (adică zgomotul). Cu cât este depusă mai multă împrăștiere pe suportul de înregistrare, cu atât calitatea imaginii este mai denigrată și rezoluția este mai proastă — raportul semnal-zgomot scade. Acesta este motivul pentru care rezoluția CXR este mai proastă la pacienții mai mari decât la pacienții mai slabi, când toți ceilalți factori rămân constanti. Câteva considerații practice suplimentare sunt legate de fizica CXR. CXR standard este obținut cu inspirație profundă și pacientul cu fata la film. Dacă pacienții nu pot sta în picioare, RX-urile sunt în general obținute cu pieptul pacientului spre tub și înapoi spre film, poziția anteroposterior (AP). Cu vizualizarea standard PA, inima pare mai mică, iar dimensiunea și conturul ei sunt reprezentate mai precis decât într-o vizualizare AP, deoarece SID este mai mare și inima este mai aproape de

mediu de înregistrare. În cazul vizualizărilor AP, ca și în cazul filmelor portabile, rezultă o divergență mai mare a razelor X, deoarece inima se află relativ anterior (și astfel este mai departe de film) și SID este scurt. În mod similar, pe o peliculă laterală standard, coastele drepte apar mai mari decât coastele stângi (Fig. 15-2B). În ambele cazuri, acest efect apare deoarece o structură este mai îndepărtată de film. Ca rezultat, există o divergență crescută a razelor X de la sursa punctuală a liniei mediane și o mărire relativă. Prin urmare, partea unui revărsat poate fi în general delimitată pe o radiografie laterală, determinând dacă revărsatul este asociat cu partea pe care coastele par mai mari sau cu partea pe care par mai mici (vezi Fig. 15-2B).

CXR portabile au limitări practice inerente. Majoritatea sunt obținute cu pacienții poziționați în decubit dorsal sau semisupin. Prin urmare, este probabil ca profunzimea inspirației să fie scăzută în comparație cu o peliculă erectă, care

mediu

6-ft. SID

FIGURA 15-1 Poziția pacientului în raport cu distanța sursă-imagine (SID) dintre sursa de raze X (punctul focal) și mediul de înregistrare. Cu cât pacientul este mai aproape de sursă, cu atât este mai mare divergența razelor X și distorsiunea geometrică rezultată.

face ca inima să pară relativ mai mare și oferă o vizualizare mai puțin optimă a plămânilor, deoarece nu sunt expansi optim. În plus, radiografiile portabile sunt luate invariabil ca vizualizări AP și SID-ul este mai mic de 6 picioare, din motive practice evidente, inclusiv constrângerile de spațiu și puterea limitată a aparatelor portabile cu raze X, care necesită un timp de expunere mai lung și, în consecință, sunt supuse mișcării cardiace și respiratorii crescute și rezoluției scăzute. Deci, în mod inerent, rezoluția este mai slabă cu radiografiile portabile, făcându-le astfel mai puțin precise și utile. În plus, doza de radiații atât pentru pacienți, cât și pentru personal este în general mai mare.

CXR portabile sunt cele mai utile pentru a răspunde la întrebări mecanice relativ simple, cum ar fi dacă un stimulator cardiac sau un defibrilator-defibrilator implantabil (ICD) este poziționat corect (Fig. e15-1), dacă un tub endotraheal este în locația corectă și dacă mediastinul este pe linia mediană. CXR. Dacă CXR este obținută cu pacientul într-o poziție mai mică decât verticală, este imposibil să se excludă chiar și un pneumotorax sau un revărsat pleural considerabil. Din cauza poziției pacientului, a SID mai scurt și a debitului limitat al tubului, este imposibil să se evalueze cu precizie dimensiunea și conturul inimii sau starea vasculaturii pulmonare. Deși CXR-urile portabile pot fi convenabile și oferă unele informații, acestea ar trebui să fie efectuate numai în situații limitate, atunci când este clar necesar pentru a răspunde la întrebări specifice.^{3,4}

Înregistrarea imaginilor și expunerea la radiații

Până la începutul secolului trecut, toate CXR-urile au fost înregistrate pe film radiografic de înaltă rezoluție. Cu o tehnică optimă și un pacient cooperant care poate păstra o inspirație profundă, rezultatul este un studiu care descrie clar și precis structuri foarte mici, cum ar fi conturul arterelor pulmonare mici. Cu filmul radiografic, razele X incidente (și fotonii împrăștiati) modifică cristalele de iodură de argint într-o emulsie. Când filmul este dezvoltat, aceste modificări produc o imagine care reflectă măsura în care razele X au interacționat cu anumite zone ale filmului. Există în mod inerent o rezoluție foarte mare a structurilor din cauza dimensiunii mici a cristalelor de iodură de argint și a sensibilității lor la fotonii de raze X incidenti. Acest lucru s-a schimbat odată cu utilizarea radiografiei computerizate (CR) și a radiografiei digitale (DR), forme de radiografie fără film. DR este înregistrarea directă a imaginilor prin mijloace digitale, fără conversie analog-digitală, pe un panou care permite înregistrarea directă a fotonilor incidenti de diferite energii și frecvențe pe un panou digital plat, fără utilizarea unei pelicule permanente sau a conversiei analog-digitale. Aceste informații sunt apoi descărcate direct și pot fi vizualizate și postprocesate. CR este similar,

FIGURA e15-1 A, Radiografie toracică portabilă care demonstrează locația unui fir de ghidare (utilizat pentru plasarea unui cateter central introdus periferic) într-un SVC

pe partea stângă. B, Venograma care confirmă varianta SVC stângă și vena innominată stângă absentă.

oferă capacitatea de a adăuga informații substanțiale (Fig. e15-2). Depozitarea filmelor radiografice convenționale este relativ simplă, deși necesită mult timp și spațiu. Stocarea imaginilor digitale, deși inițial mai complexă, elimină multe dintre problemele majore întâlnite la stocarea radiografiilor standard. Integrarea cu o fișă medicală electronică la nivelul întregului sistem permite acces și utilizare îmbunătățite în comparație cu ceea ce era disponibil chiar și acum un deceniu.^{17,18}

Expunerea pacientului la radiații trebuie întotdeauna avută în vedere atunci când se comandă sau se efectuează orice studiu radiografic. Complexitatea radiațiilor diagnostice în populația generală limitează obținerea de răspunsuri clare. Radiația necesară pentru PA și CXR laterale este de obicei minimă în ceea ce privește efectele radiațiilor, atât în doza unui singur studiu (în general <1 mSv), cât și în doza cumulativă de CXR repetate. La femeile însărcinate și la copii, expunerea la radiații este întotdeauna o preocupare din cauza perioadei lungi de latență pentru cancerul indus de radiații. Contribuția procedurilor imagistice convenționale, cum ar fi CXR, este mică, dar relațiile precise dintre expunerile individuale și efectul cumulativ nu sunt cunoscute. Practic, toată imagistica de diagnosticare poartă cel puțin un mic risc teoretic, chiar și la doze foarte mici, așa că orice utilizare trebuie să echilibreze acest posibil risc față de beneficiul probabil; fiecare CXR trebuie comandat cu grija.^{2,3,20}

RADIOGRAFIE NORMALĂ DE PRACTIC

Interpretarea PA standard și CXR laterale este o sarcină descurajantă. Cantitatea de informații prezente este uriașă și există nenumărate variabile relevante care trebuie evaluate: țesuturile moi, oasele și articulațiile, pleura, plămânii și căile respiratorii majore, vascularizația pulmonară, mediastinul și conținutul acestuia, inima (și în special camerele sale), aorta și zonele de sub diafragm și deasupra toracelui. Este imperativ să se adopte o abordare sistematică și standardizată, bazată mai întâi pe evaluarea anatomiei, apoi a fiziologiei și în final a patologiei. Orice abordare trebuie să se bazeze pe înțelegerea a ceea ce este normal.^{22,23} La PA CXR standard, diametrul total al inimii este în mod normal mai mic de jumătate din diametrul transversal al toracelui (Fig. 15-3). Inima se suprapune coloanei vertebrale toracice, aproximativ 75% la stânga și 25% la dreapta coloanei vertebrale. Mediastinul este îngust superior, iar în mod normal aorta descendentă poate fi definită de la arcada până la cupola diafragmei din stânga. Hila pulmonară se văd sub arcul aortic, puțin mai sus în stânga decât în dreapta. Pe RX lateral (Fig. 15-4), artera pulmonară principală stângă

poate fi văzută cursând superior și posterior față de dreapta. În ambele vederi frontale și laterale, aorta ascendentă (rădăcina aortică) este în mod normal ascunsă de artera

pulmonară principală și de ambele atrii. Localizarea tractului de ieșire pulmonară este de obicei clară pe filmul lateral.

Camerele cardiace și aorta

Pe o RX normală nu este de obicei posibilă definirea camerelor cardiace individuale. Este imperativ, totuși, să se cunoască poziția lor normală și să se determine dacă dimensiunea și locația fiecărei camere și a marilor vase sunt în limitele normale. În vederea PA, conturul drept al mediastinului conține atriul drept și aorta ascendentă și vena cavă superioară (SVC). Dacă vena azigotă este mărită ca urmare a insuficienței cardiace pe partea dreaptă sau a obstrucției SVC (Fig. e15-3), aceasta poate fi și vizibilă. Ventriculul drept, după cum reiese din imagistica în secțiune transversală (Fig. 15-5), este situat parțial deasupra ventriculului stâng atât în vedere frontală, cât și în vedere laterală.²⁴ Atriul stâng este situat chiar sub hilul pulmonar stâng. Indivizii cu anatomie normală au o concavitate la acest nivel, locația anexului atrial stâng (LA). Atriul constituie porțiunea superioară a conturului posterior al inimii pe RX lateral, dar în mod normal nu poate fi separat de ventriculul stâng. Ventriculul stâng constituie vârful proeminent, rotunjit al inimii în vederea frontală și porțiunea inferioară înclinată a mediastinului în vederea laterală (vezi Fig. 15-3 și 15-4).

Apexul nu este adesea delimitat clar dintr-un motiv legat de atenuarea razelor X. Inima se distinge de plămâni deoarece conține mai degrabă sânge cu densitatea apei decât aer. Deoarece sângele atenuează razele X într-o măsură mai mare decât aerul, inima apare relativ albă (deși mai puțin decât oasele care conțin calciu) și plămânii relativ negri (mai puțin decât marginile RX-ului, unde există doar aer și nu există țesut interpus). O pernă de grăsime de grosime variabilă înconjoară vârful inimii (Fig. 15-6 și e15-4). Grăsimea are o densitate mai mare decât cea a aerului și marginal mai mică decât cea a sângelui. Deoarece acopera apexul ventricular, stratul adipos este relativ gros și dens. Pe măsură ce se subțiază spre peretele toracic lateral stâng, este progresiv mai puțin dens, ceea ce explică aspectul neclar, slab marginat al apexului. În mod similar, o pernă de grăsime poate fi văzută pe CXR lateral ca o densitate în formă de pană care se află deasupra aspectului anterior al ventriculului stâng (vezi Figurile 15-6 și e15-4). Sacul pericardic nu poate fi definit în mod normal (fig. 15-7). Marginile siluetei cardiace sunt în mod normal moderat, dar nu complet ascuțite la contur. Chiar dacă timpul de expunere pentru un CXR este foarte scurt (<100 milisecunde), normal

Radiografia toracică în bolile cardiovasculare

FIGURA e15-2 A, B, PA și radiografii toracice digitale laterale cu ferestre diferite și nivelare. A, Cu o fereastră și un nivel pulmonar, câmpurile pulmonare, inclusiv vascularizația pulmonară, sunt bine vizualizate, dar structurile mediastinale nu sunt bine definite. De remarcat, de asemenea, aplatizarea diafragmelor și luminanță pulmonară crescută, care indică boala pulmonară obstructivă cronică. B, Rewindoved, structurile mediastinale sunt acum bine văzute și prezintă o rădăcină aortică dilatată, calcifiată și aortă toracică descendentă. Vascularitatea pulmonară nu poate fi definită în aceste imagini. C, CT la nivelul rădăcinii și arcului aortic confirmând ectazia marcată a întregii aorte toracice.

FIGURA e15-3 Radiografii ale unui pacient cu transplant renal de 39 de ani. A, PA normală și imagini laterale, cu excepția proeminenței în regiunea venei azigote (săgeată). B, venograma dreaptă nenominată demonstrând o SVC ocluză și venă azigotă marcat mărită drenând sub diafragmă.

FIGURA e15-4 Radiografii toracice ale unei femei de 70 de ani cu boală cardiacă reumatică și stenoză aortică combinată și stenoză mitrală. PCWP ei este de 30 mm Hg. A, vedere PA. Există dovezi de creștere cronică a presiunii venoase pulmonare cu redistribuție vasculară pulmonară moderată (nemarcată). Mărirea moderată a VS și proeminența apendicelui LA sunt prezente. B, vedere laterală. Observați mărirea ventriculului stâng, care se extinde sub diafragmă și comprimă bula gastrică (vârfuri de săgeată). De asemenea, remarcați stratul adipos apical, văzut ca densitate neclară pe vedere frontală (A, săgeată) și ca densitate anterioară, retrosternală, bine delimitată, în formă de pană pe vedere laterală (B, săgeată).

Evaluarea Pacientului

mișcarea cardiacă este de obicei suficientă pentru a provoca o neclaritate minoră a siluetei. Dacă o porțiune a marginii inimii nu se mișcă (ca și în cazul anevrismului ventricular stâng [LV]), marginea poate fi neobișnuit de ascuțită (Fig. e15-5). Arcul aortic este în general vizibil deoarece aorta curge posterior și este înconjurată de aer. Cea mai mare parte a aortei descendente este, de asemenea, vizibilă. Poziția și dimensiunea fiecăruia pot fi ușor evaluate (vezi Fig. 15-6 și e15-2) pe vederile frontale și laterale.

R. vena innominata

Artera brahiocefalica - vena cava superioara

Aorta Orificiul R. arterei pulmonare

Trunchiul pulmonar

R. apendice atrial

Inelul valvei pulmonare

Inelul valvei aortice

Inelul valvei tricuspide

R. ventricul

L. vena innominata

L. artera subclavie

L. artera carotidă

L. arterele pulmonare

L. atrium

L. venele pulmonare

Șanțul atrioventricular

Inelul valvei mitrale

L. ventricul

Șanțul interventricular

FIGURA 15-4 A, Radiografia toracică laterală. B, Desen anatomic suprapus al camerelor cardiace și vaselor mari. C, Diagrama proiecției laterale a inimii care arată poziția camerelor cardiace, a inelelor valvulare și a șanțurilor. Săgețile indică direcția fluxului sanguin. A = aorta; PA = artera pulmonară; RAA = apendice atrial drept; RV = ventricul drept.

Plămâni și vascularizație pulmonară

Dimensiunea plămânilor variază în funcție de efortul inspirator, vârsta, obiceiul corpului, conținutul de apă și procesele patologice intrinseci. De exemplu, deoarece distensibilitatea plămânilor scade odată cu vârsta, plămânii apar în mod normal subtil, dar progresiv mai mici pe măsură ce pacienții îmbătrânesc, chiar și cu efort inspirator maxim. Pe măsură ce dimensiunea plămânilor scade, inima pare relativ puțin mai mare, deși la adulți inima nu depășește în mod normal jumătate din diametrul transversal al toracelui pe un PA CXR de bună calitate, cu excepția cazului în care este prezentă cardiomegalie adevărată. De asemenea, odată cu creșterea presiunii end-diastolice ventriculare stângi (LVEDP), ca în insuficiența cardiacă, sau cu creșterea presiunii LA, ca în stenoza mitrală, lichidul interstițial

din plămâni crește, complianța pulmonară scade și, prin urmare, expansiunea așa cum se observă pe un RX este diminuată. La pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, cu sau fără bulle, plămânii apar mai mari și mai negri, diafragmele pot apărea turtite, iar dimensiunea relativă a inimii scade, inima aparând adesea de dimensiuni mici sau normale, chiar și în prezența disfuncției cardiace (vezi Fig. e15-2). Este important să recunoaștem că mărirea evidentă a siluetei cardiace pe un RX are multe explicații posibile, inclusiv mărirea reală a inimii în ansamblu, dilatarea uneia sau mai multor camere, lichidul pericardic (vezi Fig. 15-5) sau alte explicații, așa cum s-a menționat.

La subiecții normali, vascularitatea pulmonară are un model previzibil. Arterele pulmonare sunt de obicei ușor vizibile central în hilă și progresiv mai puțin mai periferic. La nivel central, principalele artere pulmonare drepte și stângi sunt dificil de cuantificat, cu excepția cazului în care sunt mărite foarte mult, deoarece

FIGURA 15-5 A, Radiografii ale unui bărbat în vârstă cu hipertrofie biventriculară (observați inima în formă de cizmă în vederea PA, săgețile în vederea laterală), redistribuirea vasculară pulmonară marcată (observați neclaritatea și pierderea definiției marginilor vaselor pulmonare în întregime) și revărsat pleural drept. B, CT care confirmă hipertrofia biventriculară, cu ventriculul drept (VD) mai mare decât ventriculul stâng (LV), mărirea atriului drept (AR) și revărsat pleural drept.

FIGURA e15-5 Radiografii toracice ale unei femei de 53 de ani cu boală coronariană și insuficiență cardiacă în urma unui IM anterolateral mare. A, Vedere frontală portabilă sugerând cardiomegalie și insuficiență cardiacă. Conturul orizontal ascuțit

al ventriculului stâng sugerează un anevrism de perete anterior. B, C, PA și vederi laterale după revascularizare și anevrismectomie care demonstrează persistența unui contur anormal al ventriculului stâng, în concordanță cu anevrism recurent, și clipuri pe ramurile laterale ale grefei de venă safenă la artera coronară dreaptă.

Arterele vizibile mici și mijlocii (zona medie) au margini ascuțite, clar definibile, din cauza graniței ascuțite dintre structurile de densitate a apei și densitatea aerului. La o radiografie frontală standard, în picioare (PA), arterele din zona inferioară sunt mai mari decât cele din zona superioară, la o distanță egală de hilă, din cauza efectului gravitației asupra circulației pulmonare normale, de joasă presiune; gravitația duce la un volum intravascular ușor mai mare la bazele pulmonare decât în zonele superioare. Acest efect al gravitației asupra distribuției volumului pulmonar intravascular normal se reflectă într-o scanare pulmonară cu perfuzie normală. Deoarece radionuclidul este în general administrat cu pacientul în decubit dorsal, există o concentrație mai mare în spate decât în anterioară, așa cum este confirmat de ratele de numărare. În schimb, dacă pacientul stă în picioare sau în picioare când radionuclidul este injectat, rata de numărare este mai mare la baza pulmonară decât la vârfuri.

Unghiurile pe care plămânii le fac cu diafragma sunt în mod normal ascuțite și vizibile clar bilateral pe vederile frontale și laterale, deoarece pleura este de obicei strâns aplicată (nu este separată de) coaste. Conturul pe care vena cavă inferioară (IVC) îl face cu inima este vizibil clar pe RX lateral (vezi Fig. 15-2B). Relația sa cu restul siluetei cardiace variază semnificativ, în funcție de grade minore de rotație ale pacientului; adică IVC se află pe dreapta mediastinului și posterior de conturul inimii. Acest contur este alcătuit din atriul și ventriculul stâng, care se află spre partea stângă a toracelui. Dacă pacientul este plasat lateral cu partea stângă pe film, dreapta este relativ ușor mărită în comparație cu stânga (vezi Fig. 15-2B și 15-5). Dacă pacientul se rotește minim anterior sau posterior față de lateral adevărat, relația dintre IVC și contururile din stânga se modifică substanțial. Această relație anatomică este important de înțeles deoarece în trecut a fost folosită o formulă (semnul Riegler) pentru a determina mărirea VS în funcție de relația sa cu IVC. Acest semn, deși uneori încă referit, nu este exact și nu trebuie să se bazeze pe el.²⁵

Variații normale

Variabilele anatomice și îmbătrânirea prezintă provocări în evaluarea CXR, în plus față de cele reprezentate de scăderea complianței pulmonare. Aorta și vasele mari se dilată în mod normal și devin mai sinuoase și mai proeminente odată cu înaintarea în vârstă, ducând astfel la lărgirea mediastinului superior. După cum s-a menționat, inima pare mai mare din cauza scăderii complianței pulmonare, deși, cu excepția cazului în care este prezentă o boală cardiacă adevărată, diametrul ei rămâne mai mic de jumătate din diametrul transversal al toracelui pe o vedere PA. Există și alte considerații anatomice importante. Pacienții care sunt obezi ar putea să nu-și poată extinde complet plămânii, făcând astfel o inimă normală să pară puțin mai mare. La pacienții cu pectus excavatum, inima poate apărea mărită pe

vedere frontală, dar acest lucru se explică prin diametrul AP îngust văzut pe vedere laterală. De asemenea, poate exista o lipsă de definire a marginii inimii drepte în vederea frontală din cauza compresiei de către stern (Fig. e15-6). Cifoză marcată, așa cum poate apărea în cazul osteoporozei

FIGURA e15-6 Radiografii toracice de rutină ale unei femei sănătoase de 37 de ani. Observați silueta mediastinală dreaptă neclară în vederea frontală, cauzată nu de anomalii cardiace sau pulmonare, ci de pectus excavatum (săgeată), așa cum se vede în vederea laterală. Rețineți și modelul vascular pulmonar normal.

colapsul corpurilor vertebrale sau scolioza, poate provoca, de asemenea, inima sau mediastinul să arate anormal. Prin urmare, este important să se evalueze coloana vertebrală și alte structuri osoase în mod sistematic atunci când se evaluează un CXR. Delimitarea tuturor anomaliilor anatomice este dincolo de scopul acestui capitol. Pentru o discuție aprofundată, Diagnosticul bolilor toracice²⁶ de Fraser și Pare, deși a fost revizuit ultima dată cu mai mult de un deceniu în urmă, rămâne o referință utilă.

RADIOGRAFUL PRACTIC ÎN BOLILE DE INIMA

Prezentare generală

O abordare sistematică a evaluării unui CXR este imperativă pentru a distinge normalul de anormal și pentru a defini patologia și patofiziologia subiacente, iar fiecare persoană trebuie să-și dezvolte propriul sistem. Primul pas este de a defini ce tip de studiu CXR este evaluat - PA și lateral, PA singur, sau o vedere AP (fie portabilă, fie una obținută în vizualizarea AP deoarece pacientul nu poate sta în picioare). Următorul pas este de a determina dacă CXR-urile anterioare sunt disponibile pentru comparație și, dacă sunt, ar trebui să fie revizuite de rutină; multe anomalii sunt puse în perspectivă adecvată determinând dacă sunt noi. Exemplele comune sunt un arc aortic proeminent, o fisură majoră vizibilă legată de un proces inflamator anterior sau mediastinul superior lărgit legat de ectazia aortică, o tiroidă substernală sau o venă azigotă mărită (vezi Figurile e15-2 și e15-3).

Orice sistem trebuie să includă o rutină care include o încercare deliberată de a privi zonele care sunt ușor de ignorat. Astfel de zone includ coloana toracică, gâtul (pentru mase și poziția traheală), unghiurile costofrenice, apele pulmonare, spațiul retrocardiac și spațiul retrosternal. Aceste zone sunt evaluate pentru a defini poziția mediastinală, situsul cardiac și aortic și prezența revărsăturilor pleurale, a cicatricilor sau a supraînălțării diafragmatice. Este logic să evaluăm în continuare câmpurile pulmonare. Acest lucru ar trebui să implice o căutare atentă a infiltratelor sau a maselor, chiar și atunci când preocuparea principală sunt anomaliile cardiovasculare; multe persoane cu boală coronariană au antecedente de abuz de tutun și, prin urmare, prezintă un risc crescut de apariție a malignităților pulmonare (vezi Fig. 15-6).

Bolile cardiovasculare provoacă modificări diverse și complexe ale aspectului CXR. Mărimea totală a siluetei cardiace (vezi Fig. 15-5), poziția acesteia (vezi Fig. e15-5) și localizarea aortei ascendente și descendente trebuie să fie evaluate în mod specific. Dextrocardia și o aortă descendentă dreaptă sunt rare, în special la adulți, dar sunt ușor de verificat și sunt importante de recunoscut datorită asocierii lor cu anomalii congenitale ale situsului cardiac și abdominal. De asemenea, este important să ne uităm la locul și poziția

Plămâni și vascularizație pulmonară

Evaluarea modelului vascular pulmonar este dificilă și imprecisă, dar foarte importantă. După cum sa menționat, modelul variază în funcție de poziția pacientului (erect versus decubit dorsal) și este modificat substanțial de boala pulmonară subiacentă. Cel mai bine este să definiți vascularitatea pulmonară privind zona de mijloc a plămânilor (adică, a treia dintre plămâni dintre regiunea hilară și regiunea periferică lateral) și comparând o regiune din porțiunea superioară a plămânilor cu o regiune din porțiunea inferioară, la distanțe egale de hil. Vasele ar trebui să fie mai mari în partea inferioară a plămânului și puternic marginite în ambele zone superioare și inferioare. La indivizii normali, vasele se îngustează și se bifurcă și sunt greu de definit în treimea exterioară a plămânului. Ele devin în mod normal prea mici pentru a fi văzute în apropierea pleurei (vezi Figurile e15-3 și e15-5).

Două modele distincte de anomalie sunt recunoscute. Când fluxul PA este crescut, ca la pacienții cu o stare de debit mare (de exemplu, sarcină, anemie severă ca în anemia falciformă, hipertiroidie) sau sunt stânga-dreapta, vasele pulmonare sunt mai proeminente decât de obicei la periferia plămânului (Fig. e15-7). Sunt uniform mărite și pot fi urmărite aproape până la pleura, dar marginile lor rămân clare. În schimb, la pacienții cu presiune venoasă pulmonară crescută, marginile vaselor devin neclare, vasele din zona inferioară se contractă, iar vasele din zona superioară se măresc; vasele devin vizibile mai departe spre pleura, în treimea externă a plămânilor (Fig. 15-8; vezi și Fig. 15-5). Odată cu creșterea presiunii LVEDP sau LA, edemul interstițial crește și în cele din urmă se dezvoltă edem pulmonar (Fig. 15-9). De obicei, există o corelație destul de bună între modelul vascular pulmonar și presiunea capilară pulmonară (PCWP). La un PCWP mai mic de 8 mm Hg, modelul vascular este normal. Pe măsură ce PCWP crește la 10 până la 12 mm Hg, vasele din zona inferioară par cu diametru egal sau mai mici decât vasele din zona superioară. La presiuni de 12 până la 18 mm Hg, marginile vaselor devin progresiv mai tulburi din cauza extravazării crescânde de lichid în interstițiu. Acest efect este uneori evident ca linii Kerley B, care sunt densități liniare periferice orizontale, pe bază pleurală. Pe măsură ce PCWP crește peste 18 până la 20 mm Hg, apare edem pulmonar, cu lichid interstițial prezent în cantitate suficientă pentru a provoca aspectul clasic de „aripă de liliac” perihilar (vezi Fig. 15-9).

Din nou, aceste apariții tipice pot fi modificate din diverse motive. La pacienții cu fibroză pulmonară extinsă sau bule multiple, modelul vascular este anormal la momentul inițial și, pe măsură ce PCWP crește, nu se modifică în moduri previzibile, așa cum sunt definibile pe un CXR. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, există modificări cronice ale modelului vascular pulmonar care nu se corelează cu modificările care apar la pacienții cu presiune VS

normală la momentul inițial²⁷⁻²⁹. De exemplu, un pacient cu insuficiență cardiacă cronică și creșterea LVEDP la 25 până la 30 mm Hg poate avea un model vascular pulmonar normal sau redistribuire și redistribuție moderată, mai degrabă decât marcată (Fig.15-5). Fig. 15-9). În general, dimensiunea inimii crește în timp pe măsură ce LVEDP și redistribuția vasculară pulmonară cresc. Dacă edemul pulmonar este independent de disfuncția VS, totuși, așa cum poate apărea la o altitudine mare sau în urma unui traumatism cerebral, dimensiunea

FIGURA el 5-7 Radiografia toracică a unei femei asimptomatice de 47 de ani, cu un mic defect septal atrial. Vederea PA arată un contur cardiac normal cu pletoră vasculară pulmonară ușoară la periferia câmpurilor pulmonare.

a inimii poate rămâne normală. O disparitate mai frecvent întâlnită se găsește în cadrul unui infarct miocardic transmural (IM) acut, mare; inima este de obicei mărită minim sau ușor în ciuda unei creșteri marcate a LVEDP (vezi Fig. 15-9). Indiferent de aceste limitări, este important să se evalueze tiparul vascular pulmonar în mod obișnuit, deoarece poate oferi o mulțime de informații.

Camerele cardiace și marile vase

După evaluarea dimensiunii totale a inimii și a modelului vascular pulmonar - ca o reflectare, în general, a stării fiziologice a inimii din partea stângă - camerele individuale trebuie examinate. După cum s-a menționat, nu este posibilă definirea clară a camerelor individuale pe o radiografie normală (vezi Figurile 15-3 și 15-4), iar atunci când silueta cardiacă este mărită, cel mai adesea este legată de insuficiența biventriculară fără o mărire individuală a camerei definibilă. Cu toate acestea, în bolile valvulare dobândite și în multe tipuri de boli cardiace congenitale, mărirea camerei individuale este prezentă și esențială pentru diagnosticul CXR (și adesea clinic). Aceste informații sunt acum ușor disponibile cu alte modalități de imagistică mai scumpe, dar mai precise - ecocardiografie, rezonanță magnetică cardiacă (RMC) și CT¹⁷ și CT (CMR, capitolul 17).¹⁸.^{32,33} Cu toate acestea, CXR-urile au mai multe avantaje: (1) permit evaluarea destul de simplă a stării curente și a modificărilor în timp, (2) sunt disponibile în mod obișnuit și ușor, (3) sunt ieftine și (4) poartă o doză scăzută de radiații.^{34,35}.

Atriul din dreapta

Mărirea atrială dreaptă nu este, în esență, niciodată izolată decât în prezența atreziei tricuspide congenitale sau a anomaliei Ebstein.³⁶ Ambele sunt rar întâlnite, chiar și la grupa de vârstă pediatrică. Atriul drept se poate dilata la pacienții cu hipertensiune pulmonară sau insuficiență tricupidiană, dar dilatarea ventriculului drept (RV) predomină de obicei și

împiedică definirea atriului. Conturul atriului drept se îmbină cu cel al SVC, al arterei pulmonare principale drepte și al ventriculului drept. Astfel, este aproape imposibil de definit la adulți și este inutil să încerci (vezi Fig. 15-5).

Ventriculul drept

Semnele clasice ale măririi VD sunt o inimă în formă de cizmă și umplerea spațiului aerian retrosternal.²⁴ Primul este cauzat de deplasarea transversală a apexului ventriculului drept pe măsură ce acesta se dilată (Fig. 15-10; vezi și Fig. 15-8). La adulți este rar ca ventriculul drept să se dilate fără dilatarea VS, așa că această formă a cizmei nu este adesea evidentă. Cel mai frecvent este văzută ca o constatare izolată în bolile cardiace congenitale, de obicei tetralogia Fallot. Pe măsură ce ventriculul drept se dilată, acesta se extinde superior, precum și lateral și posterior, explicând astfel creșterea bine marginată a densității în spațiul aerian retrosternal (Fig. e15-8). Învățătura clasică este că pe o RX laterală la pacienții normali, densitatea țesuturilor moi este limitată la mai puțin de o treime din distanța de la creștătura suprasternală până la vârful xifoidului. Dacă țesutul moale se umple cu mai mult de o treime în absența altor explicații - cum ar fi limfadenopatie, limfom, timom, artera pulmonară principală marcată (Fig. e15-9) sau dilatarea rădăcinii aortice (vezi Fig. 15-6 și e15-2) - este un indiciu sigur al măririi VD. Cea mai frecventă cauză a creșterii țesutului moale retrosternal este totuși sternotomia mediană anterioară, cu cicatrici rezultate și tulburări ale acestei regiuni (vezi Fig. e15-5). Mărirea VD este observată cel mai adesea la pacienții cu boală mitrală secundară hipertensiunii pulmonare (vezi Figurile 15-10, e15-7 și e15-8). Mai rar, este rezultatul hipertensiunii pulmonare primare sau al emboliei pulmonare cronice (vezi capitolul 74).

Atriul stâng

Câteva semne clasice definesc mărirea LA^{22,35}. Primul este dilatarea apendicelui LA, văzută ca o convexitate focală unde există în mod normal o concavitate între artera pulmonară principală stângă și marginea stângă a ventriculului stâng în vederea frontală (vezi Fig. e15-8). În al doilea rând, din cauza locației sale, pe măsură ce atriul stâng se mărește, ridică bronhia principală stângă a tulpinii. Procedând astfel, lărgiște unghiul carinei. În al treilea rând, pe măsură ce atriul stâng se mărește posterior, poate provoca o înclinare focală a aortei toracice mijlocii spre joase spre stânga (vezi Fig. e15-8). Această înclinare se distinge de tortuozitatea observată cu ateroscleroza progresivă, care implică aorta toracică descendentă în porțiunea sa superioară sau difuz. În al patrulea rând, cu o mărire marcată a LA, o densitate dublă poate fi observată în vederea frontală deoarece atriul stâng se proiectează lateral spre dreapta și posterior, iar conturul discret al atriului stâng plin de sânge este înconjurat de plămânul plin de aer (vezi Fig. 15-10 și e15-8). În cele din urmă, pe RX lateral, mărirea LA apare ca o umflătură focală, direcționată posterior (vezi Figurile 15-8B și 15-10B).

Mărirea LA definibilă este semnul distinctiv al bolii valvei mitrale, iar mărirea LA izolată la adulți este observată cel mai adesea la cei cu stenoză mitrală (vezi capitolul 63). În stenoză mitrală atriul stâng se dilată progresiv în timp (din cauza creșterii progresive a presiunii în

această cameră cu presiune scăzută din partea stângă), există în consecință dovezi progresive de redistribuire vasculară pulmonară, adesea cu linii Kerley B, iar în cele din urmă ventriculul drept devine dilatat și mărit. Cu toate acestea, ventriculul stâng rămâne de obicei de dimensiune normală (vezi Figurile 15-8, 15-10 și e15-8). În schimb, în regurgitarea mitrală, cu volum crescut în atriul stâng și

FIGURA e15-8 Radiografii toracice ale unei femei asiatice de 39 de ani cu stenoză mitrală reumatică. A, Vedere frontală care arată dimensiunea normală a inimii, redistribuire vasculară ușoară și mărire focală marcată a atriului stâng (săgeată mică), care se extinde la dreapta liniei mediane (săgeată mare). Există o ridicare a bronhiei tulpinii principale stângi. B, Vedere laterală care arată un ventricul drept dilatat cu umplerea spațiului aerian retrosternal. Ventriculul stâng este normal ca mărime și contur.

FIGURA e15-9 Radiografii toracice ale unei femei asimptomatice de 56 de ani cu stenoză pulmonară descoperită întâmplător. A, vedere PA care arată o mărire marcată a trunchiului pulmonar principal care se extinde în artera pulmonară principală stângă (săgeată). B, Vedere laterală care confirmă proeminența tractului de ieșire pulmonară și a arterelor pulmonare principale și stângi (săgeți).

ventriculului, ambele se dilată în timp (fig. 15-11). Modelul redistribuirii vasculare pulmonare este mai variabil în regurgitarea mitrală decât în stenoza mitrală, la fel ca și dilatarea VD. De asemenea, este important de remarcat calcificarea inelului mitral (vezi capitolul 76); această constatare este frecventă, dar nu are o asociere puternică cu disfuncția valvulară, deși poate fi asociată cu boala coronariană prematură (Fig. e15-10).³⁷

Ventriculul stâng

Mărirea VS este caracterizată printr-un contur proeminent, îndreptat în jos al apexului, prin deosebire de deplasarea transversală observată cu mărirea VD. Pe un PA CXR, conturul cardiac global este, de asemenea, mărit, deși aceasta este o constatare nespecifică. De asemenea, este important să se evalueze ventriculul stâng pe o RX laterală. Aici este văzută ca o umflătură posterioară, sub nivelul inelului mitral (Fig. 15-12). De asemenea, poate fi văzută împingând bula gastrică în jos (vezi Figurile 15-5A și e15-4). O astfel de mărire a VS este o ilustrare a manifestărilor bolii cardiace în afara limitelor obișnuite ale toracelui și indică valoarea privirii întregului CXR.

Mărirea focală a VS la adulți este o manifestare frecventă a insuficienței aortice (adesea cu dilatarea rădăcinii aortice; vezi Fig. 15-12) sau a insuficienței mitrale (cu dilatarea LA; vezi Fig. 15-11). În schimb, deoarece stenoza aortică se caracterizează mai degrabă prin hipertrofie VS decât prin dilatare, ventriculul stâng este dilatat pe RX numai atunci când stenoza aortică este însoțită de insuficiență VS.^{22,38-40.}

Arterele pulmonare

Artera pulmonară principală poate apărea anormală în multe situații clinice. În prezența stenozei pulmonare, artera pulmonară principală și artera pulmonară principală stângă se dilată (vezi Fig. e15-9). Se crede că o astfel de dilatare este cauzată de un efect de jet direcționat prin valva stenotică către artera pulmonară principală și artera pulmonară principală stângă, care este direct în linie cu aceasta. Artera pulmonară principală dreaptă se desprinde într-un unghi destul de ascuțit și, în general, nu este afectată de jetul de la valva stenotică. Dilatarea este văzută ca un hilul stâng proeminent în vederea frontală și un tract de ieșire pulmonar proeminent în vederea laterală. Dilatarea arterelor pulmonare poate apărea și în prezența embolilor pulmonari mari, iar această constatare oferă informații fiziologice suplimentare cu privire la funcția VD.⁴¹ Este important de reținut că valva pulmonară se află mai sus în tractul de evacuare și mai anterior decât valva aortică (vezi Fig. 15-4).

Valva aortică și aorta

Cea mai frecvent întâlnită anomalie a aortei este dilatarea, iar modul în care aorta se dilată este o funcție a patologiei de bază (vezi capitolul 57). Este adesea posibil să se definească patologia printr-o combinație a modelului de dilatare și a anomaliilor cardiace asociate.²² Pe RX frontal, dilatarea aortică apare ca o proeminență în dreapta mediastinului mijlociu (Fig. 15-12). Există, de asemenea, o proeminență în mediastinul anterior pe vedere laterală, posterior de tractul de ieșire pulmonară (Fig. 15-13; vezi și Fig. 15-6 și e15-2). Dilatarea rădăcinii aortice se observă în cazul bolii valvei aortice (atât stenoza, cât și regurgitare), dar mai frecvent are alte cauze, cum ar fi hipertensiunea sistemică pe termen lung, slab controlată sau ateroscleroza generalizată cu ectazie.

În stenoza valvei aortice (vezi capitolul 63), există de obicei dilatarea focală a rădăcinii aortice, adesea subtilă și frecvent fără mărire a VS (vezi Fig. 15-13). Este important să căutați acest lucru, deoarece adesea nu sunt evidente alte semne pe CXR, chiar și în prezența unei suprafețe foarte mici a valvei. Ventriculul stâng hipertrofiază, în general, ca răspuns la creșterea postsarcină, mai degrabă decât se dilată, așa cum o face ca răspuns la volumul crescut care apare cu regurgitarea aortică. Hipertrofia VS este vizualizată cu ecocardiografie, CT sau CMR, dar ventriculul poate apărea complet normal pe CXR, în ciuda stenozei aortice strânse. Calcificarea valvei aortice este patognomonică pentru boala semnificativă a valvei aortice (vezi Fig. 15-13 și e15-10), dar este de obicei dificil de observat pe o RX din cauza densităților de țesut moale supraincizate și a neclarității minime cauzate de mișcarea cardiacă. Dacă este prezentă calcificarea, aceasta este mult mai ușor de observat cu fluoroscopie (ca în timpul cateterismului cardiac) sau CT (vezi Fig. 18-25). În ciuda rezoluției scăzute a fluoroscopiei în comparație cu un CXR standard, vizualizarea în timp real facilitează definirea calcificării deoarece elimină neclaritatea cauzată de mișcare.^{38,39} Calcificarea aortei dincolo de valvă poate avea, de asemenea, semnificație clinică.^{34,39,40} La subgrupul de pacienți cu stenoza aortică și decompensare a rădăcinii

ventriculei ventriculare există o decompensare și o decompensare a VS. Prezența sau absența calcificării valvei aortice poate ajuta la diferențiere.

Afectarea aortică este în general mai difuză în regurgitarea aortică decât în stenoza aortică și este mai ușor de observat (vezi capitolul 63). În regurgitarea aortică pură, atriol stâng nu este de obicei mărit. În timp, totuși, dilatarea inelului mitral poate apărea secundar dilatației VS, rezultând insuficiență mitrală și dilatare LA. Deși regurgitarea aortică cel mai adesea

FIGURA e15-10 Calcificarea inelului mitral pe proiecțiile PA (A) și laterale (B). Această calcifiere (puncte de săgeți negre) se află sub o linie trasată de la bronhia principală stângă până la șanțul costofrenic anterior, care o localizează la valva mitrală. Valva aortică calcifiată la acest pacient se află mai înainte și deasupra acestei linii (vârf de săgeată albă).

apare ca urmare a unor defecte congenitale, boli degenerative valvulare sau boli cardiace reumatice (cu boala valvulară mitrală asociată), poate fi cauzată și de boli ale rădăcinii aortice, inclusiv necroza chistică medială, cu sau fără sindrom Marfan. În necroza chistică medială afectarea este difuză și există în general dilatarea aortei de la nivelul valvei cel puțin prin arcada, cu trecere treptată la diametrul normal (vezi capitolul 57). Regurgitarea aortică poate fi cauzată de dilatarea valvei sau de disecția aortică în inelul valvei. În sifilisul terțiar, acum rar întâlnit, constatarea caracteristică este dilatarea marcată a aortei de la rădăcină la arcada, cu o revenire bruscă la diametrul normal la acest nivel. Alte anomalii aortice, cum ar fi disecția acută sau cronică și ruptura traumatică sau pseudoanevrismul, necesită în general imagistica în secțiune transversală pentru o delimitare clară. În contextul suspectării traumatismului acut la nivelul toracelui sau mediastinului, obținerea unei radiografii poate întârzia în mod inutil diagnosticul și intervenția adecvată, ca în cazul suspiciunii de ruptură aortică. Constatările la un RX sunt în general nespecifice și indirecte, cum ar fi lărgirea mediastinului, sânge la vârful stâng, un revărsat pleural stâng mare (probabil sânge), deviația traheei spre dreapta sau fracturi ale coastelor. Multislice CT poate oferi un răspuns mai rapid și mai precis (vezi capitolul 18).

Pleura și Pericardul

Pleura și pericardul necesită, de asemenea, evaluare sistematică. Pericardul este rareori definibil distinct pe un CXR.⁴² În două situații, se poate observa însă: calcificare sau, ocazional, în prezența unui revărsat mare. Cu un revărsat pericardic mare, straturile pericardice visceral și parietal se separă. Deoarece cu fiecare este asociată un tampon adipos, uneori este posibil să se distingă două linii lucente paralele (adică grăsime) pe RX lateral, de obicei în zona apexului cardiac, cu densitate (fluid) între ele. Cu toate acestea, CMR, ecocardiografia și CT sunt mult mai de încredere în definirea revărsăturilor pericardice (vezi capitolul 71). Cu toate acestea, dacă silueta cardiacă este mărită pe CXR, este important să căutați explicații specifice. Deși dilatarea VS și boala valvulară sunt cauze

mai frecvente, prezența unui revărsat nebănuit merită luată în considerare. De obicei, silueta cardiacă are o formă de sticlă de apă în prezența unui revărsat pericardic, dar această formă nu este în sine diagnostică.

Pot apărea calcificări pleurale și pericardice, dar adesea nu sunt evidente (vezi Fig. 15-7; vezi și Fig. 71-11). Calcificarea pericardică este asociată cu un istoric de pericardită, cu multiple cauze posibile; tuberculoza și diverse virusuri sunt cele mai frecvente. Calcificarea pericardică este de obicei subțire și liniară și urmează conturul pericardului și este adesea văzută doar pe o singură vedere, ca în Figura 15-7.

Calcificarea miocardică secundară unui IM mare cu necroză transmurală este rară și tinde să fie mai groasă, mai focalizată și mai puțin în concordanță cu conturul exterior al inimii. Calcificarea pleurală este ușor de distins de calcificarea pericardică și este în esență patognomonică pentru expunerea la azbest. Este asociat cu un risc ridicat de mezoteliom malign, dar nu este diagnostic pentru acest tip de tumoră.

Considerații specifice suplimentare

Un catalog al tuturor constatărilor CXR asociate cu boala cardiacă depășește scopul acestui capitol, dar mai multe entități și situații specifice suplimentare merită luate în considerare fie pentru că sunt comune, fie pentru că sunt caracteristice anumitor stări de boală. Cea mai frecventă explicație pentru cardiomegalie și redistribuție vasculară pulmonară este boala cardiacă ischemică.²⁶⁻³⁰ La majoritatea pacienților cu IM acut, silueta cardiacă nu este mărită, dar există o redistribuție vasculară pulmonară, în concordanță cu o creștere acută a LVEDP. Această condiție este cel mai ușor de definit atunci când CXR este comparată cu una anterioară sau ulterioară. După un IM transmural, pot apărea o varietate de modificări. Aneurismele VS, fie adevărate (în general în distribuția arterei descendente anterioare stângi; vezi Fig. e15-5) fie false (adică pseudoaneurismele, care implică de obicei baza sau peretele posterior), sunt mai puțin frecvente.⁴³ Deși localizarea lor diferă, aspectul lor este similar; există o proeminență focală a conturului cardiac anterolateral cu aneurisme adevărate, poate exista calcificare miocardică liniară, iar marginea cardiacă este neobișnuit de ascuțită deoarece zona aneurismului nu are mișcare cardiacă normală. Din nou, acest lucru este cel mai bine văzut în comparație cu CXR-urile anterioare.

Este imposibil să se definească un defect de sept ventricular postinfarct pe RX, deoarece constatările sunt dilatarea cardiacă nespecifică și dovezi de VS sau insuficiență biventriculară. După repararea percutanată însă, dispozitivul de reparare septală poate fi adesea identificat.^{44,45}

DISPOZITIVE IMPLANTABILE ȘI ALTE CONSTATĂRI POSTCHIRURGICALE

Un ultim domeniu important și larg se referă la RX după intervenții chirurgicale sau alte intervenții percutanate în și în jurul inimii,⁴⁴⁻⁴⁹ inclusiv valve protetice (plasate chirurgical sau percutanat), stimulatoare cardiace și ICD (Fig. 15-14), baloane de contrapulsatie intra-aortică (vezi Fig. 15-9) și dispozitive ventriculare. Modificări clare apar, de asemenea, după intervenția chirurgicală, cum ar fi prezența clemelor pe ramurile laterale

ale venelor safene utilizate pentru bypass-ul coronarian (vezi Fig. e15-5), precum și estomparea și efuziunile retrosternale (vezi Fig. 15-2). Unele dintre aceste constatări pot fi temporare, cum ar fi liniile și tuburile asociate cu intervențiile chirurgicale și efuziunile. Stimulatoarele cardiace și ICD-urile prezintă întrebări specifice (vezi capitolul 36).^{46,47} Prima este dacă derivațiile sunt intacte, iar a doua este poziția vârfurilor (vezi Fig. 15-14). Deși cursul și poziția vârfului sunt în general confirmate fluoroscopic în momentul plasării, poate apărea o poziție incorectă. Dacă există două derivații, vârfurile trebuie să fie în general în peretele anterolateral al atriului drept și în vârful ventriculului drept. Dacă cablurile nu sunt poziționate în acest fel, motivele ar trebui determinate cu atenție. Adică sunt malpoziționați din cauza erorii sau a variantelor anatomice (de exemplu, o SVC stângă persistentă care se varsă în sinusul coronar și apoi în atriul drept; Fig. e15-11)⁴⁹ sau pentru că derivația aparține sinusului coronar (Fig. e15-12)? În plus, poziția firelor și a protezelor valvulare poate ajuta la definirea măririi specifice a camerei (Fig. e15-13; vezi și Fig. 15-14).

CONCLUZIE

CXR oferă o mulțime de informații fiziologice și anatomice. În consecință, ele joacă un rol central în evaluarea și gestionarea pacienților cu o mare varietate de boli cardiovasculare și altele

FIGURA e15-11 Radiografii toracice ale unei femei de 62 de ani cu două stimulatoare cardiace — stimulatorul cardiac din stânga implantat din cauza insuficienței celui drept. După cum se vede în vederile frontale (A) și laterale (B), firul din partea dreaptă traversează SVC drept și atriul drept, iar vârful său se află superior și anterior în tractul de ieșire pulmonară. Firul din partea stângă traversează un SVC stâng persistent (o variantă anatomică normală), iar sinusul coronar și vârful său, cel mai mic dintre cele două, se află în atriul drept.

Vârful firului de stimulare

Radiografia toracică în bolile cardiovasculare

FIGURA e15-12 A, B, Radiografii toracice ale unui bărbat de 78 de ani după înlocuirea valvei aortice. Observați poziția firului (săgeată mică) prin sinusul coronar în vena coronară mare (care merge paralel cu artera coronară descendentă anterioară stângă) și mărirea biventriculară. De asemenea, rețineți poziția vârfului ICD separat în vârful RV (săgeată mare).

FIGURA e15-13 Radiografii toracice ale unui bărbat de 28 de ani care a suferit înlocuirea valvei aortice cu o bioproteză porcină. A, vedere PA. Există o mărire marcată a VS cu un apex deplasat în jos. Observați firul stimulatorului cardiac cu vârful în vârful RV. B, Vederea laterală confirmă dilatarea primară a VS și arată poziția valvei aortice, precum și vârful firului de stimulare în apexul VD. Aceasta confirmă dilatarea VS versus RV.

Weatherburn GC, Ridout D, Strickland NH, și colab.: O comparație a filmelor convenționale, a imaginilor de hârtie CR și a imaginilor de copiere software PACS ale pieptului: analize ale curbelor ROC și acordul inter-observator. *Eur J Radiol* 47:206, 2003.

Potter-Lang S, Dunkelmeyer M, Uffmann M: Reducerea dozei și calitatea adecvată a imaginii în radiografia digitală: O contradicție? *Radiolog* 52:898, 2012.

Schaefer-Prokop C, Neitzel U, Venema HW, et al: Radiografie digitală a pieptului: o actualizare a tehnologiei moderne, limitarea dozei și controlul calității imaginii. *Eur Radiol* 18:1818, 2008.

Honeyman-Buck J: Adoptarea PACS. *Semin Roentgenol* 38:256, 2003.

Macyszyn L, Lega B, Bohman LE, et al: Implementarea unui sistem departamental de arhivare și comunicare a imaginilor (PACS): O analiză a productivității și a costurilor. *Neurochirurgie* 73:528, 2013.

Correia MJ, Hellies A, Andreassi MG, et al: Lipsa de conștientizare radiologică în rândul medicilor care lucrează într-un centru cardiologic de îngrijire terțiară. *Int J Cardiol* 103:307, 2005.

Fazel R, Krumholz HM, Wang SMY și colab: Expunerea la radiații ionizante în doze mici din procedurile de imagistică medicală. *N Engl J Med* 361:849, 2009.

Asada Y, Suzuki S, Kobayashi K și colab: Investigarea dozelor de expunere a pacientului în radiografie de diagnostic în chestionarul din 2011. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 69:371, 2013.

tulburări. Doza de radiații inerentă în obținerea radiografiilor trebuie întotdeauna luată în considerare. CXR portabile ar trebui să fie utilizate cât mai rar posibil, deoarece informațiile pe care le furnizează sunt limitate și pot fi chiar înșelătoare (de exemplu, în definirea cardiomegaliei sau în excluderea unui pneumotorax sau efuziune). Pe de altă parte, RX-urile frontale și laterale standard de 6 picioare sunt aproape întotdeauna utile din punct de vedere clinic. Indiferent dacă sunt înregistrate convențional sau digital, dacă sunt evaluate cu atenție folosind o abordare sistematică și, ori de câte ori este posibil, în comparație cu CXR-urile anterioare, este greu să le exagerăm importanța.

Referințe

Lista clasică de lectură

Brown SL, Gropler RJ, Harris KM: Distingerea anevrismului ventricular stâng de pseudoanevrism: O revizuire a literaturii. Cufăr 111:1403, 1997.

Murray JG, Brown AL, Anagnostou EA, et al: Lărgirea bifurcației traheale pe radiografiile toracice: Valoarea ca semn de mărire a atriului stâng. AJR Am J Roentgenol 164:1089, 1995.
Rodan BA, Chen JT, Halber MD, ș.a.: Chest roentgenographic evaluation of the severity of aortic stenosis. Invest Radiol 17:453, 1982.

Sharma S, Bhargave A, Krishnakumar R, et al: Hipertensiunea venoasă pulmonară poate fi clasificată prin radiografie toracică? Clin Radiol 53:899, 1998.

Considerații tehnice

Vult von Steyern K, Bjorkman-Burtscher IM, Geijer M, Weber L: Factori de conversie pentru estimarea dozei eficiente în tomosinteza toracică pediatrică. Dozimetrie Radiat Prot 157:206, 2013.

Eisenhuber E, Stadler A, Prokop M, și colab.: Detectarea materialelor de monitorizare pe radiografiile toracice de lângă pat cu cea mai recentă generație de plăci cu fosfor de depozitare: creșterea dozei nu îmbunătățește performanța de detectare. Radiologie 227:216, 2003.

Krivopal M, Shlobin OA, Schwartzstein RM: Utilitatea radiografiilor toracice portabile de rutină zilnică la pacienții ventilați mecanic din UTI medical. Cufă 123:1607, 2003.

Eisenhuber E, Schaefer-Prokop CM, Prosch H, Schima W: Radiografie toracică la pat. Respir Care 57:427, 2012.

Volk M, Hamer OW, Feuerbach S, Strotzer M: Reducerea dozei în radiografia scheletică și toracică utilizând un detector cu panou plat de suprafață mare bazat pe siliciu amorf și iodură de cesiu dopată cu taliu: fundal tehnic, parametrii de bază de calitate a imaginii și revizuirea literaturii. Eur Radiol 14:827, 2004.

Rong XJ, Shaw CC, Liu X și colab.: Comparatie a unui sistem digital de radiografie toracică cu ecran plat/iodură de cesiu amorf cu ecran/film și sisteme de radiografie computerizată: un studiu fantomă cu detalii de contrast. Med Phys 28:2328, 2000.

Garmer M, Hennigs SP, Jager HJ și colab.: Radiografia digitală versus radiografia convențională în imagistica toracică: Performanța de diagnosticare a unui detector cu ecran plat de suprafață mare într-un studiu clinic controlat prin CT. AJR Am J Roentgenol 174:75, 2000.

Bacher K, Smeets P, Bonnarens K, și colab: Reducerea dozei la pacienții supuși imagistică toracică: radiografia digitală cu detector plat cu siliciu amorf versus radiografia convențională pe ecran cu film și radiografia computerizată pe bază de fosfor. AJR Am J Roentgenol 181:923, 2003.

Konen E, Greenberg I, Rozenman J: Vizibilitatea reperelor anatomice toracice normale pe radiografia digitală cu fosfor de stocare față de radiografia convențională. Isr Med Assoc J 7:495, 2005.

Pascoal A, Lawinski CP, Mackenzie A și colab.: Radiografie toracică: o comparație a calității imaginii și a dozei eficiente folosind patru sisteme digitale. Radiat Prot Dosimetric 114:273, 2005.

Prato A, Ropolo R, Fava C: Sistem digital de radiografie toracică cu detectoare cu ecran plat cu seleniu amorf: Comparație calitativă și dozimetrică cu un sistem film-ecran dedicat. Radiol Med (Torino) 110:561, 2005.

Kroft LJ, Veldkamp WJ, Mertens BJ și colab: Comparație a opt sisteme digitale de radiografie toracică diferite: variație în detectarea bolii toracice simulate. AJR Am J Roentgenol 185:339, 2005.

Ganten M, Radeleff B, Kampschulte A, și colab: Compararea calității imaginii radiografiei toracice cu ecran plat cu radiografia cu fosfor de stocare și radiografia pe ecran cu film. AJR Am J Roentgenol 181:171, 2003.

Radiografie toracică normală

Baron MG: Silueta cardiacă. J Thorac Imaging 15:230, 2000.

Ohye RG, Kulik TA: Imagini în medicina cardiovasculară: radiografie toracică normală. Circulation 105:2455, 2002.

Boxt LM: Radiologia ventriculului drept. Radiol Clin North Am 37:379, 1999.

Freeman V, Mutatiri C, Pretorius M, et al: Evaluarea măririi ventriculului stâng în poziția laterală a toracelui folosind semnul Hoffman și Rigler. Cardiovasc JS Afr 14:134, 2003.

Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al (eds): Diagnostic Fraser și Pare al bolilor toracice. a 4-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

Evaluarea radiografiei toracice în bolile de inimă

Satou GM, Lacro RV, Chung T, et al: Dimensiunea inimii pe radiografie toracică ca predictor al măririi cardiace prin ecocardiografie la copii. *Pediatr Cardiol* 22:218, 2001.

Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al: Utilitatea istoricului, examenului fizic, electrocardiografei și radiografiei toracice pentru diferențierea funcției sistolice normale de scăderea la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Am J Med* 112:437, 2002.

Ernst ER, Shub C, Bailey KR și colab.: Măsurători radiografice ale mărimii cardiace ca predictor ai rezultatului la pacienții cu cardiomiopatie dilatată. *J Card Fail* 7:13, 2001.

Petrie MC: Nu poate fi insuficiență cardiacă pentru că inima nu este mărită la radiografia toracică. *Eur J Heart Fail* 5:117, 2003.

Perez AA, Ribeiro AL, Barros MV, et al: Valoarea studiului radiologic al toracelui pentru diagnosticarea disfuncției ventriculare stângi în boala Chagas. *Arq Bras Cardiol* 80:208, 2003.

Hoilund-Carlsen PF, Gadsboll N, Hein E și colab.: Evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng prin radiografie toracică: comparație cu ventriculografia cu radionuclizi. *J Card Fail* 11:299, 2005.

Ferri C, Emdin M, Nielsen H, et al: Evaluarea implicării inimii. *Clin Exp Rheumatol* 21:S24, 2003.

Lee MJ, Shin DH, Kim SJ și colab.: Progresia calcificării arcului aortic peste 1 an este un predictor independent al mortalității la pacienții cu dializă peritoneală incidentă. *PLoS ONE* 7:e48793, 2012.

Ziegler K, Feeney JM, Desai C și colab: Revizuire retrospectivă a utilizării și costurilor radiografiilor toracice de rutină într-un cadru de traumă. *J Trauma Manag Outcomes* 7:2, 2013.

Laya BF, Goske MJ, Morrison S și colab.: Precizia radiografiilor toracice în detectarea bolilor cardiace congenitale și în diagnosticarea leziunilor cardiace congenitale specifice. *Pediatr Radiol* 36:677, 2006.

Atar S, Jeon DS, Luo H și colab.: Calcificare inelară mitrală: un marker al bolii coronariene severe la pacienții sub 65 de ani. *Heart* 89:161, 2003.

Yamamoto H, Shavelle D, Takasu J și colab.: Calciul valvular și aortic toracic ca marker al extinderii și severității bolii coronariene angiografice. *Am Heart J* 146:153, 2003.

Cook C, Styles C, Hopkins R: Calcification on the torace X-ray: O pictural review. *Hosp Med* 62:210, 2001.

Li J, Galvin HK, Johnson SC și colab.: Calcificarea aortică pe radiografia toracică simplă crește riscul de boală coronariană. Cufăr 121:1468, 2002.

Abul Y, Ozsu S, Karakurt S și colab.: Predicția disfuncției ventriculare drepte din estimările radiografice ale arterei pulmonare descendente drepte la pacienții cu embolie pulmonară stabilă hemodinamic. Cardiol J 20:184, 2013.

Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB și colab.: Imagistica CT și RM a bolii pericardice. Radiographics 23:S167, 2003.

Kao CL, Chang JP: Pseudoanevrism ventricular stâng secundar ventilației apicale ventriculare stângi. Tex Heart Inst J 30:162, 2003.

Kim JH, Siegel MJ, Goldstein JA și colab.: Constatări radiologice ale a 2 ocludere septale cardiace utilizate în mod obișnuit cu corelație clinică. J Thorac Imaging 18:183, 2003.

Tobis J, Shenoda M: Tratamentul percutan al foramenului oval patent și al defectelor septului atrial. J Am Coll Cardiol 60:1722, 2012.

Costelloe CM, Murphy WA Jr, Gladish GW, Rozner MA: Radiografia stimulatorilor cardiace și a defibrilatorilor cardioverter implantabile. AJR Am J Roentgenol 199:1252, 2012.

Morishima I, Sone T, Tsuboi H, și colab.: Razele X de urmărire joacă un rol cheie în detectarea fracturii plumbului defibrilatorului cardioverter implantabil: Un caz de șocuri inadecvate incessant datorate fracturii de plumb. Pacing Clin Electrophysiol 26:911, 2003.

Blomstrom Lundqvist C, Auricchio A, Brugada J, et al: Utilizarea imaginilor pentru procedurile electrofiziologice și dispozitive: Un raport de la prima conferință de politică a Asociației Europene a Ritmului Inimii, organizată în comun cu Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară (EACVI), Consiliul de Imagistica Cardiovasculară și Societatea Europeană de Radiologie Cardiacă. Europace 15:927, 2013.

Schummer W, Schummer C, Frober R: Vena cavă superioară stângă persistentă și poziția cateterului venos central: impact clinic ilustrat de patru cazuri. Surg Radiol Anat 25:315, 2003.

Cardiologie nucleară

James E. Udelson, Vasken Dilsizian și Robert O. Bonow

Imagistica de tomografie computerizată cu emisie de foton unic de perfuzie și funcție, 271

Imagistica de perfuzie miocardică plană, 283 Ventriculografie cu radionuclizi sau

Angiografie, 284

Tomografia cu emisie de pozitroni, 284

PET-CT combinat și SPECT-CT

Scanere, 286

Probleme legate de expunerea la radiații, 286

Fluxul sanguin miocardic, METABOLISMUL MIOCARDILOR ȘI FUNCȚIA VENTRICULARĂ, 287

Evaluarea fluxului sanguin miocardic, 287

Evaluarea celulelor miocardice

Metabolism și fiziologie, 292

Evaluarea funcției ventriculare, 295 DETECȚIA BOLII, STRATIFICAREA RISCURILOR ȘI LUAREA DECIZIILOR CLINICE, 296

Sindroame de durere toracică stabilă, 296

Pacienți cu boală coronariană stabilită, 303

Detectarea bolii coronariene preclinice și stratificarea riscului la subiecții asimptomatici, 303

Sindroame coronariene acute, 304

Imagistica în insuficiența cardiacă, 306

Imagistica pentru evaluarea riscului înainte de noncardiace

Chirurgie, 310

IMAGINEA MOLECULARĂ

ALE CARDIOVASCULARĂ

SISTEM, 311

Imaginile potențial instabile

Placa aterosclerotică și

Activarea trombocitelor, 311

Imagistica apoptozei, 311

Imagistica de regenerare pe bază de celule sau gene

Terapie, 311

Imagistica fibroză interstițială și stânga

Remodelare ventriculară, 312

Imagistica inflamației valvulare cardiace și

Calcificare, 312

Imagistica dispozitivului cardiac și protezelor

Infecții valvulare, 313

REFERINȚE, 314

CRITERII DE UTILIZARE ADECVĂ, 316

Era imagistică cardiacă neinvazivă cu radionuclizi la oameni a început la începutul anilor 1970, cu primele rapoarte de evaluare neinvazivă a fluxului sanguin miocardic în repaus. De atunci, s-au realizat progrese majore în capacitatea tehnică de a vizualiza fiziologia și patofiziologia cardiacă, inclusiv cea a fluxului sanguin miocardic, metabolismul miocardic și funcția ventriculară. La fel de importantă a fost o creștere majoră a înțelegerii modului de aplicare a informațiilor de imagine pentru îngrijirea pacienților și a efectului acestor informații asupra luării deciziilor clinice. În cele din urmă, rolul informațiilor derivate din orice procedură imagistică este de a îmbunătăți procesul decizional al clinicianului pentru ameliorarea simptomelor sau îmbunătățirea rezultatelor clinice sau ambele.

ASPECTE TEHNICE ALE ACHIZIȚIEI, AFIȘĂRII ȘI INTERPRETĂRII IMAGINII

Tomografie computerizată cu emisie de foton unic Imagistica de perfuzie și funcție

Procedura imagistică cel mai frecvent efectuată în cardiologia nucleară este tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) imagistica de perfuzie miocardică (MPI).

După injectarea radiotrasorului ales, izotopul este extras din sânge de către miocite viabile și reținut în miocit pentru o perioadă de timp. Fotonii sunt emiși din miocard proporțional cu magnitudinea absorbției trasorului, la rândul său, legate de perfuzie. Camera standard utilizată în studiile de cardiologie nucleară, o cameră gamma, captează fotonii de raze gamma și convertește informațiile în date digitale reprezentând magnitudinea absorbției și locația emisiei. Fotoemisiile se ciocnesc de-a lungul traiectoriei lor de zbor cu un cristal detector. Acolo, fotonii gamma sunt absorbiți și transformați în evenimente de lumină vizibilă (un eveniment de scintilație). Razele gamma emise sunt selectate pentru captare și cuantificare de către un colimator atașat la fața sistemului detector al camerei. Cel mai adesea, colimatoarele cu găuri paralele sunt utilizate astfel încât să fie acceptate doar emisiile de fotoni care circulă perpendicular pe capul camerei și paralel cu găurile de colimație (Fig.

1). Acest aranjament permite localizarea adecvată a sursei razelor gamma emise. Tuburile fotomultiplicatoare, componenta majoră finală a camerei gamma, detectează evenimentele de scintilație luminoasă și transformă evenimentele într-un semnal electric care urmează să fie procesat în continuare (vezi Fig. 16-1). Rezultatul final al imagisticii SPECT este crearea de mai multe tomograme, sau felii, ale organului de interes, alcătuind un afișaj digital reprezentând distribuția radiotrasorului în întregul organ.¹ Cu SPECT MPI, afișajul reprezintă distribuția perfuziei în întregul miocard.

SPECT Achiziție de imagini. Pentru a construi modelul tridimensional al inimii din care sunt create tomogramele, datele de perfuzie miocardică trebuie prelevate din mai multe unghiuri de peste 180 sau 360 de grade în jurul pacientului. Sunt colectate mai multe imagini, fiecare cuprinzând 20 până la 25 de secunde de date de emisie. Fiecare dintre imaginile separate de „proiecție” constituie un instantaneu bidimensional al perfuziei miocardice din unghiul în care a fost dobândită proiecția. Apoi, informațiile imagistice din fiecare dintre unghiuri sunt proiectate înapoi pe o matrice de imagistică, creând o reconstrucție a organului de interes. Sunt disponibile recenzii detaliate pentru informații mai extinse despre aspectele tehnice ale imagisticii SPECT și ale reconstrucției imaginii.¹

Afișare imagine SPECT. Din reconstrucția tridimensională a inimii, sunt utilizate tehnici de procesare computerizată pentru a identifica axa lungă a ventriculului stâng și sunt derivate imagini tomografice standardizate în trei planuri standard. Imaginile cu axa scurtă, reprezentând felii asemănătoare unei gogoși ale inimii tăiate perpendicular pe axa lungă a inimii, sunt afișate începând de la vârf și îndreptându-se spre bază. Această orientare tomografică este similară cu vederea pe axa scurtă în ecocardiografia bidimensională (vezi capitolul 14), deși este deplasată în sens invers acelor de ceasornic (Fig. 16-2A). Secțiunile tomografice tăiate paralel cu axa lungă a inimii și, de asemenea, paralele cu axa lungă a corpului, sunt denumite tomograme verticale cu axa lungă (Fig. 16-2B), iar feliile tăiate, de asemenea, paralel cu axa lungă a inimii, dar perpendiculare pe axa lungă verticală, sunt cunoscute sub denumirea de felii cu axa lungă orizontală (C.mogram-2). Din toate aceste planuri tomografice, întregul miocard tridimensional este prelevat și afișat, minimizând suprapunerea structurilor.

Semnalul evenimentului de scintilație de localizare de la vârful inimii

| -Cristal

IJ-¹⁸FraNeMfote

UIJLAJLALALALAUULAUBIJLALA colimator

Fotonul care nu se deplasează paralel cu colimatorul nu este capturat

FIGURA 16-1 Captarea fotonilor emiși de către o cameră gamma. Emisiile sunt captate de un colimator cu gaură paralelă, permițând fotonilor să interacționeze cu un cristal detector și sunt înregistrate ca evenimente de scintilație. Evenimentul este localizat pe baza locului în care fotonul interacționează cu cristallul.

Bazele controlului calității. Calitatea SPECT MPI și „acuratețea” reprezentării perfuziei miocardice regionale depind de multiple probleme de control al calității. Aceste probleme includ stabilitatea distribuției trasorului în organul de interes în timpul intervalului de achiziție, absența mișcării pacientului sau a organului de interes sau a ambelor în timpul achiziției și absența structurilor supraiacente care ar atenua emisiile de fotoni dintr-o regiune în raport cu o altă regiune în diferitele imagini de proiecție. Aspectele de mai sus sunt legate de pacient și de organul care este fotografiat; alte probleme de control al calității implică camera și sistemul detector, inclusiv uniformitatea eficienței de detectare a fotonilor pe fața camerei, precum și stabilitatea camerei pe întreaga orbită de achiziție.²

Este important în interpretarea imaginilor SPECT să fiți conștienți de posibilele surse de artefacte ale imaginii. Mișcarea discretă a pacientului (cu mișcarea consecutivă a inimii în afara câmpului său inițial) determină o anomalie în imaginile finale care poate fi corectată cu software-ul de corectare a mișcării. Artefactele imagistice apar de obicei din cauza efectelor structurilor de deasupra care atenuază emisiile de fotoni. Aceste artefacte includ atenuarea sânilor la femei și atenuarea peretelui inferobazal legat de diafragmă, cel mai frecvent întâlnit la bărbați. Strategiile de depășire a problemelor specifice calității, cum ar fi atenuarea, sunt descrise ulterior.

Tehnologie nouă: Imagini SPECT de mare viteză

Tehnologia SPECT de mare viteză introduce un nou design al SPECT atât în ceea ce privește algoritmi de achiziție de fotoni, cât și de reconstrucție. Imaginile SPECT standard cu colimatoare care utilizează un design cu găuri paralele sunt în mod inerent ineficiente, deoarece doar o proporție relativ mică din suprafața camerei și a colimatorului este utilizată pentru a capta fotonii emiși din inimă. Progresele înregistrate în tehnologia camerei și colimatorului au crescut substanțial eficiența captării numărului, prin caracteristici de proiectare care permit ca o mare parte din zona detectorului disponibilă să imagineze câmpul vizual cardiac, crescând sensibilitatea numărului de mai multe ori. O abordare folosește o serie de coloane de detectoare în stare solidă mici, pixelate, cu telurura de cadmiu și zinc sau iodură de cesiu: cristale de taliiu, care oferă mult mai multe informații

pentru fiecare rază gamma detectată. În plus, designul detectorului în stare solidă cu colimatoare de tungsten cu unghi larg, combinat cu un algoritm nou de reconstrucție a imaginii, oferă imagini tridimensionale adevărate, specifice pacientului, localizate pe inimă.³ În comparație cu camerele SPECT convenționale, sistemele SPECT de mare viteză pot oferi o creștere de până la opt ori a ratelor de numărare, reducând astfel timpii de imagistică convențional de la 15 minute la 15 minute cu camera convențională. minute cu camerele cu stare solidă mai noi, obținând în același timp o creștere de două ori a rezoluției spațiale de la 9 la 11 mm pentru camerele Anger la 4,3 până la 4,9 mm pentru camerele cu telurura de zinc cadmiu.

Pe lângă progresele în tehnologia camerelor, software-ul care conduce reconstrucția imaginii a evoluat și el. O tehnică, cunoscută sub numele de recuperare a rezoluției, îmbunătățește rezoluția spațială, reducând în același timp zgomotul din imagini. Astfel, studiile dobândite pe o perioadă mult mai scurtă de timp atunci când sunt reconstruite folosind aceste tehnici pot produce imagini cu același raport semnal-zgomot ca și cele dobândite și reconstruite cu tehnici și sincronizare standard.⁴ Timpii reduși de imagistică ar trebui să se traducă la îmbunătățirea confortului și a satisfacției pacientului, precum și la mai puțină mișcare și mai puține artefacte de mișcare. Un avantaj suplimentar al imagistică SPECT de mare viteză este potențialul de administrare de doze mai mici de radiofarmaceutice fără a sacrifica rezoluția și calitatea imaginii, reducând astfel doza de radiații la pacienți. Timpul redus de imagistică împreună cu dozele radiofarmaceutice reduse poate fi rentabil, cu implicații pentru oportunitatea viitoare a imagistică SPECT.⁵

Trasoare și protocoale de perfuzie SPECT

Taliu-201

Thallium-201 (^{201}Tl) a fost introdus în anii 1970 și a propulsat aplicarea clinică a MPI ca adjuvant la testarea pe banda de alergare. ^{201}Tl este un cation monovalent cu proprietăți biologice asemănătoare cu cele ale potasiului. Deoarece potasiul este cationul intracelular major în mușchi și este practic absent în țesutul cicatricial, ^{201}Tl este un radionuclid bine potrivit pentru diferențierea miocardului normal și ischemic de miocardul cicatrizat.⁶ ^{201}Tl emite 80 keV de energie fonică și are un timp de înjumătățire fizică de 73 de ore. Captarea miocardică inițială devreme după injectarea intravenoasă de taliu este proporțională cu fluxul sanguin regional. Frația de extracție de primă trecere (proporția de trasor extras din sânge pe măsură ce acesta trece prin miocard) este mare, în intervalul de 85%. Este transportat prin membrana celulară a miocitelor prin sistemul de transport Na^+/K^+ -adenozin trifosfatază (ATPaza) și prin difuzie facilitate. Concentrația miocardică maximă de taliu este atinsă în 5 minute de la injectare, cu eliminare rapidă din compartimentul intravascular. Deși absorbția și distribuția inițială a taliului sunt în principal o funcție a fluxului sanguin, redistribuirea ulterioară a taliului, care începe în 10 până la 15 minute după injectare, nu are legătură cu fluxul, dar este legată de rata clearance-ului acestuia din miocard, legată de gradientul de concentrație dintre nivelul miocitelor și nivelul sanguin al taliului (Fig.16-3). Clearance-ul taliului este mai rapid din miocardul

normal cu activitate ridicată a taliului decât din miocardul cu activitate redusă a taliului (miocard ischemic), proces numit spălare diferențială (Fig. 16-3B).

Studiile cu talium pot fi împărțite în protocoale în care ^{201}Tl este administrat în timpul stresului și cele în care este administrat cu subiectul în repaus.⁶ După stres, inversarea unui defect de talium de la stresul de vârf inițial la imaginile de redistribuție întârziate de 3 până la 4 ore sau 24 de ore este un marker al miocardului reversibil, vizibil. Când talium este injectat în stare de repaus, amploarea reversibilității defectului de talium de la imaginile inițiale de repaus la imaginile de redistribuție întârziată (la 3 până la 4 ore) reflectă miocardul viabil cu hipoperfuzie în repaus. Când miocardul cicatrizat este prezent, defectul inițial al taliului de repaus sau de stres persistă în timp; astfel de deficite sunt denumite defecte ireversibile sau fixe. Cu toate acestea, la unii pacienți cu boală coronariană (CAD), absorbția inițială de talium în timpul stresului poate fi sever redusă, iar acumularea de trasoare din talium recirculat în sânge în timpul fazei de redistribuire poate fi lentă sau chiar absentă din cauza scăderii rapide a nivelului de talium din sânge. Rezultatul este că unele regiuni sever ischemice, dar viabile, pot prezenta nicio redistribuire la imagistica timpurie (3 până la 4 ore) sau tardivă (24 de ore), chiar dacă este prezent miocard viabil. Miocardul viabil în această situație poate fi dezvăluit prin creșterea nivelului sanguin de talium prin reinjectarea unei doze mici (1 până la 2 mCi) de talium în repaus. Astfel, la unii pacienți, reinjectarea de talium este necesară pentru a identifica miocardul viabil atunci când există defecte ireversibile pe imaginile de redistribuire a stresului.

Trasoare marcate cu tehneciu $^{99\text{m}}$

Trasorii de perfuzie miocardică marcați cu tehneciu $^{99\text{m}}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) au fost introduși în arena clinică în anii 1990.⁶ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ emite 140 keV de energie fonică și are un timp de înjumătățire fizică de 6 ore. În ciuda extracției miocardice excelente și proprietăților cinetice ale curgerii ^{201}Tl ,

spectrul său de energie de 80 keV este suboptim pentru camerele gama convenționale (fotovârf ideal în intervalul de 140 keV). În plus, timpul lung de înjumătățire fizică a ^{201}Tl (73 de ore) limitează cantitatea de ^{201}Tl care poate fi administrată pentru a rămâne în parametrii acceptabili de expunere la radiații. Astfel, trasorii marcați cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ îmbunătățesc aceste două limitări ale ^{201}Tl . Deși trei marcatori marcați cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - sestamibi, teboroximă și tetrofosmin - au primit aprobarea Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA pentru detectarea CAD, doar sestamibi și tetrofosmina sunt disponibile pentru uz clinic în prezent.

Sestamibi și tetrofosmin sunt compuși cationici liposolubili cu fracțiune de extracție de primă trecere în intervalul de 60%. Captarea miocardică și cinetica de clearance a ambilor trasori sunt similare. Ele traversează membranele sarcolemale și mitocondriale ale miocitelor prin distribuție pasivă, condusă de gradientul electrochimic transmembranar, și sunt reținute în mitocondrii.⁶ Redistribuirea acestor trasori este minimă în comparație cu cea a taliului. În consecință, studiile de perfuzie miocardică cu trasori marcați cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ necesită două injecții separate, una la stres maxim și a doua în repaus.

TIMP

FIGURA 16-3 Redistribuirea ^{201}Tl . A, După absorbția inițială în miocit, se creează un echilibru între concentrațiile intracelulare și extracelulare de taliiu. După ce nivelurile sanguine scad în timpul fazei de redistribuire, echilibrul favorizează evacuarea taliului din miocit. B, Pe baza acestui echilibru, concentrația de taliiu scade în timp în zonele de absorbție normală, în timp ce scade mai lent în zonele cu absorbție inițială mai mică de taliiu, adică cele cu rezervă de debit sau ischemie redusă. În acest exemplu, segmentul 1 al schemei miocardice este furnizat de o arteră cu o stenoză de 80% și segmentul 2 este furnizat de o arteră normală. În timpul stresului de vârf, rezerva normală de flux sanguin este prezentă în segmentul 2; rezerva de curgere toxică, bazată pe prezența stenozei, este prezentă în segmentul 1 și există o absorbție inițială mai mică de taliiu în segmentul 1 (punctul de timp A). Eliminarea taliului este mai rapidă din teritoriul cu captare inițial normală și mai lentă din zona ischemică, creând fenomenul de spălare diferențială. Când imagistica de redistribuție se face 3 până la 4 ore mai târziu (punctul de timp B), concentrațiile de taliiu sunt egale în segmentele 1 și 2. Astfel, se observă un defect de stres reversibil în segmentul 1, pe baza proprietăților de redistribuire și a spălării diferențiale. (Modificat din Dilsizian V: tehnici SPECT și PET. În Dilsizian V, Narula J [eds]: Atlas of Nuclear Cardiology. Braunwald E [serie ed.]. Philadelphia, Current Medicine, 2003, pp 19-46.)

Au fost utilizate trei protocoale de bază⁷ cu trăsori marcați cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$: (1) un studiu de o singură zi, în care fluxul sanguin miocardic este interogată în repaus și la stres maxim, sau în ordine inversă, atâta timp cât prima doză injectată este mică (8 până la 12 mCi) și a doua doză injectată este mare (24 până la 36 mCi); (2) un studiu de 2 zile (realizat în mod obișnuit la pacienții cu habitus corporal mare), în care sunt injectate doze mai mari de trăsor (24 până la 36 mCi) atât în repaus, cât și la stres maxim pentru a optimiza rata de numărare a miocardului; și (3) o tehnică cu izotop dublu, în care injectarea de ^{201}Tl în repaus este urmată de injectarea unui trăsor de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ la stresul de vârf. Ultima abordare profită de proprietățile favorabile ale fiecăruia dintre cei doi trăsori, inclusiv de imaginile SPECT gated de înaltă calitate obținute cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ și potențialul de a achiziționa imagini de redistribuire cu ^{201}Tl (fie la 4 ore înainte de studiul stresului, fie la 24 de ore după ce activitatea $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a scăzut). O comparație a proprietăților izotopilor disponibili pentru imagistica de perfuzie este prezentată în Tabelul 16-1.

Interpretarea și raportarea imaginilor SPECT. Imaginile SPECT de perfuzie miocardică pot fi evaluate vizual. Interpretul descrie rezultatele modelului de perfuzie asupra stresului și apoi interpretează vizual dacă defectele observate pe imaginile de stres sunt sau nu reversibile. Deoarece datele imagistice sunt digitale, poate fi utilizată și analiza cantitativă asistată de computer. Programele software validate pentru analiza cantitativă semicantitativă sau complet automatizată a imaginilor de perfuzie miocardică SPECT sunt acum disponibile pe scară largă.

Principii generale de interpretare și raportare. Pentru orice tip de interpretare a imaginilor, vizuale sau cantitative, elementele cheie care trebuie raportate includ prezența și localizarea defectelor de perfuzie și dacă defectele pe imaginile de stres sunt reversibile pe imaginile de repaus (implicând ischemia indusă de stres) sau dacă defectele de perfuzie la stres sunt ireversibile sau fixe (care implică adesea infarctul miocardic [IM]). Mai mult decât atât, literatură substanțială a documentat că amplitudinea și severitatea anomaliilor de perfuzie sunt asociate în mod independent cu rezultatele clinice (riscul de evenimente adverse în timp) și, astfel, contribuie în mod important la informația privind stratificarea riscului care trebuie transmisă clinicianului care face comandă8. reducerea absorbției traserului în zona anormală față de normal. Exemple de anomalii de perfuzie miocardică SPECT de stres și repaus de diferite amplitudini și severități sunt prezentate în figurile 16-4 până la 16-6. Aceste concepte implică faptul că nu este suficient să descriem un test imagistic de perfuzie de stres ca fiind pur și simplu „anormal”. Mai degrabă, o interpretare relevantă din punct de vedere clinic va include o descriere a mărimii anomaliilor, precum și a extinderii ischemiei, amplitudinea infarctului și localizarea în anumite regiuni miocardice sau teritorii vasculare. Raportul final va include toate datele clinice, rezultatul testării de stres și datele imagistice pentru a oferi informații complete clinicianului care se referă, într-un mod oportun și semnificativ din punct de vedere clinic.

Pentru a minimiza subiectivitatea în interpretarea imaginilor, analizei vizuale semicantitative sau analize computerizate complet cantitative pot fi aplicate datelor MPI.7 Cu analiza vizuală semicantitativă, se atribuie un scor pentru a reprezenta perfuzia pentru fiecare dintre multiplele segmente ale miocardului. Un model de segmentare a fost standardizat pentru această abordare prin împărțirea miocardului în 17 segmente9 pe baza a trei felii cu axa scurtă și a unei felii reprezentative pe axa lungă pentru a descrie vârful (Fig. 16-7). Perfuzia este clasificată în fiecare segment pe o scară de la 0 la 4, cu 0 reprezentând perfuzia normală și 4 reprezentând un defect de perfuzie foarte sever. Scorurile pentru toate cele 17 segmente sunt adăugate pentru a crea un scor „însumat”. Suma scorurilor segmentare din imaginile de stres - scorul sumat de stres (SSS) - reprezintă amplitudinea și severitatea anomaliilor de perfuzie la stres, amplitudinea defectelor de perfuzie legate atât de ischemie, cât și de infarct. Suma celor 17 scoruri segmentare din imaginile de repaus (scorul de repaus sumat, SRS) reprezintă amplitudinea infarctului. Scorul de diferență însumat (SDS) este derivat prin scăderea SRS din SSS și reprezintă amplitudinea și severitatea ischemiei induse de stres. Scorurile segmentare pot fi atribuite subiectiv de către interpretul de imagini sau automat prin programe software disponibile pe scară largă. După cum sa discutat ulterior, o literatură substanțială a validat aceste scoruri însumate, în special SSS, ca predictor ai rezultatelor istoriei naturale.

Deoarece datele SPECT MPI sunt o reprezentare digitală a distribuției radiotracerelor, datele pot fi analizate și cantitativ. Cea mai comună tehnică implică crearea unui profil circumferențial al activității de trasare relativă în jurul tomogramei de interes, cum ar fi o tomogramă cu ax scurt. Cu această tehnică, fiecare tomogramă cu ax scurt este prelevată la fiecare 3 până la 6 grade pentru 360 de grade, de-a lungul unei raze care se extinde din centrul imaginii (Fig. e16-1). Numărările maxime la un element de imagine (pixel) de-a

lungul razei, care apar de obicei în porțiunea mijlocie a miocardului, sunt înregistrate pentru fiecare unghi. Datele pot fi reprezentate grafic pentru a crea un profil al modelului de perfuzie al acelei tomograme în raport cu zona cea mai „normală” de captare, căreia i se atribuie o valoare de absorbție de 100% (vezi Fig. e16-1). Circumferențială

0°

100%-

60%-

40%-

0°

FURNICĂ

80%--

90°

LAT

Stres

Întindere de curen

Odihnă

Reversibilitate

16

Cardiologie nucleară

180°

270°

360°

INF

sept

FURNICĂ

FIGURA e16-1 Analiza cantitativă a imaginilor SPECT. A, Analiza profilului circumferențial a absorbției traserului de-a lungul razelor care emană din centrul tomogramei cu axa scurtă. Din această procedură, pentru fiecare tomogramă cu ax

scurt este dezvoltat un profil circumferențial al captării traserului în jurul miocardului. În acest exemplu, există un defect de perfuzie în peretele inferior (zonă violet mai închisă). B, Datele sunt reprezentate grafic în raport cu locația din jurul miocardului (axa x) și „normalizate” până la punctul de captare maximă, căruia i se atribuie o valoare de 100% (axa y). Datele pacientului (linia continuă) sunt comparate cu limitele inferioare ale normalei (linia întreruptă) derivate de la un grup de subiecți fără CAD de același sex. Din această comparație, se poate deduce amploarea cantitativă și severitatea anomaliilor de perfuzie (zonă roșie). ANT = anterior; INF = inferior; LAT = lateral; SEPT = septal. C, Datele de la toate tomogramele individuale pe axa scurtă pot fi combinate pentru a crea un diagramă polar cu ochi de taur, reprezentând o compilație bidimensională a tuturor datelor tridimensionale de perfuzie pe axa scurtă. Întinderea defectului de perfuzie a peretelui inferior (zona gri pe profile individuale și diagramă polară) este văzută pe harta bidimensională. D, O diagramă polar cu ochi de taur pentru un pacient cu un defect reversibil al peretelui inferolateral (săgeata galbenă pe diagrama ochi de taur de stres, stânga sus). Zona de blackout (pe graficul extinderii blackout, stânga jos) reprezintă miocardul care se încadrează sub limitele inferioare ale normalului; în graficul de reversibilitate (dreapta jos), zona albă reprezintă amploarea acelei anomalii care este reversibilă (ischemică) la imagistica de repaus. (Imagini prin amabilitatea Ernest Garcia, PhD.)

TABELUL 16-1 Proprietățile trasoarelor SPECT

De la Gerson MC, McGoron A, Roszell N, și colab: Myocardial perfusion imaging: Radiopharmaceuticals and tracer kinetics. În Gerson MC (ed.): Cardiac Nuclear Medicine. New York, McGraw-Hill, 1997, pp. 3-27.

16

Cardiologie nucleară

Stres

Odihnă

FIGURA 16-4 Imagini SPECT ale anomaliilor peretelui inferior de diferite amplitudine și severitate. A, Un defect mare, moderat sever, reversibil al peretelui inferior (săgeți) care reflectă o anomalie moderat severă a rezervei de curgere. B, Un defect mai ușor, reversibil al peretelui inferior (săgeți) care reflectă fie o stenoză mai puțin severă, fie o stenoză severă, cu colaterale bine dezvoltate, care reduc la minimum severitatea defectului. La ambii pacienți este prezent și un defect ușor reversibil al peretelui lateral (vârfuri de săgeată). Observați modul în care peretele lateral se luminează în raport cu sept pe imaginile de repaus în comparație cu imaginile de stres.

SA VLA

HLA VLA SA VLA

☐BQHQH ☐BQBm

A B C D E

FIGURA 16-5 Exemple de defecte reversibile ale unui singur teritoriu vascular. A, Un defect reversibil al peretelui inferior (săgeți) în vederile pe axa scurtă (SA) și pe axa lungă verticală (VLA), în concordanță cu ischemia inductibilă în teritoriul arterei coronare drepte. B, Un defect reversibil al peretelui lateral (săgeți) în vederile SA și pe axa lungă orizontală (HLA) (capetele de săgeată), în concordanță cu ischemia

inductibilă în teritoriul arterei coronare circumflexe stângi. C, Un defect reversibil al peretelui anterior (săgeți) în vederile SA și VLA, în concordanță cu ischemia inductibilă în teritoriul arterei descendente anterioare stângi (LAD). D. Model de perfuzie fix în concordanță cu infarctul din teritoriul arterei LAD. Există defecte fixe care implică apexul în vederea HLA (săgeți), și peretele și apexul anteroapical în vederea VLA (săgeți). E. Model de defect de perfuzie fixat care implică peretele inferior (săgeți) în vederea SA și în vederea VLA (săgeți), în concordanță cu infarctul inferior.

profilurile pentru un pacient individual pot fi comparate direct cu un profil compozit care reprezintă perfuzia normală. Datele de perfuzie normală sunt create din studii efectuate la subiecți normali cu o probabilitate clinică foarte scăzută de CAD sau la cei cu artere coronare normale cunoscute. O amplitudine cantitativă a anomaliei poate fi derivată pentru fiecare tomogramă a pacientului individual (cantitatea totală de miocard care scade sub limita inferioară a normalului), precum și o derivație a severității anomaliei de perfuzie (profundimea anomaliei de perfuzie a pacientului în raport cu limita inferioară a normalului).

Majoritatea sistemelor computerizate și a programelor de analiză contemporane creează hărți de tip ochi de taur sau hărți polare reprezentând perfuzia întregului miocard tridimensional într-o diagramă bidimensională (Fig. 16-8; vezi și Fig. e16-1). Datele cantitative pot fi derivate cu privire la amplitudinea anomaliei de perfuzie globală, anormalitatea în teritoriile vasculare și amplitudinea defectelor reversibile și fixe. Acestea sunt adesea afișate ca hărți blackout, în care oricăror valori ale pixelilor care se încadrează sub un număr stabilit de abateri standard sub limitele normale i se atribuie culoarea neagră, iar amplitudinea acelei anomalii este exprimată ca procent din teritoriul vascular presupus și ca procent din ventriculul stâng.

Societatea Americană de Cardiologie Nucleară (ASNC) a publicat linii directoare care subliniază elementele unei structuri de raportare cuprinzătoare.¹⁰

Avantajele și dezavantajele analizei vizuale și cantitative. Precizia analizei vizuale se bazează pe mulți factori, care includ experiența și pregătirea cititorului, precum și calitatea studiului imagistic. Cititorii bine pregătiți vor încorpora informații din datele brute (cum ar fi prezența atenuării aparente a sânilor sau a unei diafragme ridicate care poate atenua peretele inferior) și își vor ajusta pragul pentru interpretarea unei anomalii pentru a optimiza acuratețea. Analiza vizuală este însă în mod inerent subiectivă și, prin urmare, supusă variabilității, atât între cititori, cât și în cadrul unui cititor individual. Programele cantitative și comparațiile cu bazele de date normale pot funcționa cu interacțiune umană mică sau deloc. Astfel, rezultatele sunt foarte reproductibile. Această abordare încearcă

pentru a lua în considerare eventualele artefacte, cum ar fi atenuarea sânului sau a diafragmei, prin compararea datelor de imagine ale pacientului cu datele de imagine de la subiecți normali, de gen (în care, de exemplu, limita inferioară a normalului pentru peretele anterolateral al unei femei ar fi mai mică decât cea a unui bărbat din cauza prezenței țesutului mamar). Cu toate acestea, artefacte care nu sunt luate în considerare de datele normale

Semne importante în analiza imagistică SPECT

Dincolo de perfuzia miocardică

Alte constatări anormale oferă informații suplimentare dincolo de cele indicate doar de modelul de perfuzie, inclusiv absorbția pulmonară a traserului (în special ^{201}Tl) și dilatarea ischemică tranzitorie a ventriculului stâng.

Axa lungă verticală

Apical

la mijloc

Bazal

la mijloc

Cardiologie nucleară

■ LAD I_1 RCA I_1 LCx

Scorul de stres sumat (SSS) = 23

Scorul de odihnă însumat (SRS) = 15

B Scorul de diferență însumată (SSS - SRS) = 8

FIGURA 16-7 A, Afișare miocardică segmentară standard pentru analiza vizuală semicantitativă într-un model cu 16 segmente, cu schema teritoriului vascular corespunzătoare. B, Scorarea segmentară a unui pacient ale cărui imagini de perfuzie SPECT de stres și repaus arată un defect apical fix sever (în axul lung vertical), extinzându-se în pereții inferoapicali și anteroapicali (în axul scurt apical), cu evidență de defecte reversibile în pereții inferior și lateral (în axul mediu și bazal scurt). Scorul de stres însumat (SSS = 23) reprezintă o anomalie extinsă de perfuzie la stres (reflectând ischemia și infarctul); scorul de odihnă însumat (SRS = 15) reprezintă amploarea infarctului; iar scorul de diferență însumat (SDS = SSS - SRS = 8) reprezintă amploarea ischemiei. LAD = descendent anterior stâng (arteră); LCX = circumflexă stângă (artera coronară); RCA = artera coronară dreaptă.

FIGURA 16-8 Exemplu de diagramă polar pentru un pacient cu un defect reversibil al peretelui inferolateral (săgeata de pe diagrama de stres, stânga sus). Zona de blackout (pe graficul extinderii blackout, stânga jos) reprezintă miocardul care se încadrează sub limitele inferioare ale normalului; în graficul de reversibilitate (dreapta jos), zona albă reprezintă amploarea acelei anomalii care este reversibilă (ischemică) la imagistica de repaus. (Imagini prin amabilitatea Ernest Garcia, PhD.)

C D

FIGURA 16-9 Influența probabilității pretest asupra interpretării posttest și aplicării teoremei lui Bayes. A, Pentru un pacient cu o probabilitate scăzută de boală înainte de testare (punctul A la 15% pe axa x) cu un rezultat pozitiv al testului, probabilitatea posttest de boală (punctul A la 50% pe axa y) este mai mică decât pentru un alt pacient cu o probabilitate pretest mai mare cu același rezultat pozitiv al testului

(punctul B la 50% probabilitate pretest pe axa x, probabilitate posttest pe axa x, axi%90). În B, curba „test pozitiv” poate fi gândită ca o familie de curbe influențate de cât de puternic pot fi pozitive imaginile. Pentru o probabilitate pretest dată, probabilitatea posttest devine progresiv mai mare pe măsură ce imaginea devine mai puternic anormală. Pentru un studiu anormal la limită (curba +), probabilitatea posttest poate fi doar puțin mai mare decât valoarea pretest. Pentru un studiu puternic pozitiv (curba +++), probabilitatea posttest este foarte mare, indiferent de probabilitatea pretest. C, D, Aplicarea secvențială a teoremei lui Bayes. Pentru un pacient tânăr cu durere toracică nonanginoasă, probabilitatea pretest de CAD este scăzută (aproximativ 15%, punctul A pe axa x în C). dacă pacientul este supus unui test de efort pe bandă de alergare (ETT) și face exerciții la un volum de muncă bun, fără simptome și fără modificări electrocardiografice, probabilitatea post-ETT este și mai mică (10% pe axa y în C). Probabilitatea post-ETT devine apoi probabilitatea pre-MPI, așa cum se vede în D (punctul A pe axa x). Un rezultat „pozitiv” al testului MPI este în continuare asociat cu o probabilitate posttest relativ scăzută de CAD (punctul A la 30% probabilitate pe axa y). Dacă este raportat ca pozitiv, există de fapt o șansă mai mare ca un astfel de rezultat să reprezinte un rezultat fals pozitiv (70%), spre deosebire de un rezultat adevărat pozitiv (30%). Pentru un pacient mai în vârstă cu antecedente de durere toracică (probabilitate mai mare pretest, punctul B pe axa x în C) la care exercițiul pe banda de alergare reproduce acele simptome, cu modificări ECG pozitive, probabilitatea post-ETT crește (punctul B pe axa y în C), iar aceasta devine probabilitatea mare pre-MPI (punctul B pe axa x în D). Astfel, aceleași rezultate MPI sunt mult mai probabil să reprezinte o constatare adevărat-pozitivă (punctul B pe axa y în D, 95%) și mai puțin probabil să reprezinte un studiu fals-positiv (5%).

Odihnă

B

Stres

FIGURA 16-10 A, Captarea pulmonară crescută a ^{201}Tl (săgețile) la imagistica plană, văzută în proiecția anterioară. Absorbția pulmonară, cum ar fi acest model, este asociată cu CAD extinsă și cu un prognostic advers. **B**, Model de perfuzie reversibilă apicală în concordanță cu ischemia (săgeți) pe teritoriul arterei LAD. Există, de asemenea, dilatare ischemică tranzitorie (TID), deoarece cavitatea ventriculară stângă este mai mare (pare mai dilatată) în imaginile de stres decât în imaginile de repaus din toate cele trei vederi tomografice. Raportul cantitativ TID a fost ridicat la 1,49. Chiar dacă modelul de perfuzie în sine sugerează boala LAD cu un singur vas, prezența TID face probabilitatea apariției bolii multivasale mai probabilă. HLA = vedere pe axa lungă orizontală; SA = vedere pe axa scurtă; VLA = vedere verticală pe axa lungă.

Cardiologie nucleară

Absorbția pulmonară

La unii pacienți, captarea substanțială a traserului este evidentă în câmpurile pulmonare după stres care nu este prezent în repaus (Fig. 16-10A). Pacienții cu captare pulmonară au adesea o boală multivasală severă și prezintă o creștere a presiunii capilare pulmonare și o scădere a fracției de ejeție (FE) în timpul efortului, toate implicând ischemie miocardică extinsă. semn.

Absorbția pulmonară a ^{201}Tl a fost validată mai pe larg decât absorbția pulmonară a traserilor $^{99\text{mTc}}$ sestamibi și tetrofosmin. Activitatea splahnhică sau de fundal este minimă după injectarea de stres cu taliu, permițând achiziția imaginii mai devreme după stres. În plus, proprietățile de redistribuire ale taliului impun ca imagistica să înceapă relativ devreme după stres, astfel încât absorbția pulmonară poate fi mai evidentă.

Cu marcatorii de perfuzie $^{99\text{mTc}}$, absorbția hepatică este mai proeminentă decât cea din inimă imediat după injectare; în consecință, achiziția imaginii ar trebui să înceapă la 15 până la 30 de minute după injectarea de stres la efort și la 30 până la 60 de minute după stresul farmacologic.⁶ Astfel, absorbția pulmonară, chiar dacă a fost prezentă devreme după stres, poate fi omisă cu trasorii $^{99\text{mTc}}$ din cauza debutului mai întârziat al imagisticii decât cu taliu.

Dilatarea ischemică tranzitorie a ventriculului stâng

Dilatarea ischemică tranzitorie se referă la un model imagistic în care ventriculul stâng sau cavitatea ventriculară stângă (LV) apare mai mare pe imaginile de stres decât pe cele obținute cu subiectul în repaus¹¹ (Fig. 16-10B). Pentru pacienții la care întregul ventricul stâng pare mai mare în timpul stresului, fiziopatologia este probabil legată de ischemia extinsă și disfuncția sistolică postischemică prelungită, rezultând un ventricul stâng dilatat, disfuncțional în timpul achiziției de stres în raport cu achiziția în repaus. La alți pacienți, silueta epicardică apare similară la stres și în repaus, dar cu dilatarea aparentă a cavității VS. Acest model reprezintă probabil ischemia subendocardică difuză (captarea relativ mai mică a traserului în subendocard, creând aspectul unei cavități VS mărite) și, de asemenea, este asociat cu CAD severă și extinsă. Sistemele de procesare contemporane pot cuantifica automat dilatația ischemică tranzitorie.

Atât absorbția pulmonară, cât și dilatarea ischemică tranzitorie oferă indicii pentru o CAD mai extinsă decât s-ar fi putut suspecta din perfuzie.

model singur. Ambele semne au fost asociate cu CAD angiografic extins și sever și cu rezultate nefavorabile pe termen lung; în consecință, astfel de modificări sunt considerate constatări cu risc ridicat.

Variații normale comune în imagistica SPECT. Variațiile normale ale imaginilor de perfuzie pot fi interpretate fals ca un defect. Aceste perturbații de la un model de trasare complet omogen în întregul miocard sunt legate de variațiile structurale ale miocardului, precum și de factorii tehnici asociați cu achiziția de imagini.

Un exemplu este „caderea” septului superior secundar fuzionării septului muscular cu septul membranos (Fig. 16-11A). Subțierea apicală este o altă variație a normalului care poate fi confundată cu un defect de perfuzie (Fig. 16-11B). Apexul este anatomic mai subțire decât alte regiuni miocardice, creând acest aspect. În imaginile SPECT normale, peretele lateral poate apărea adesea mai luminos decât septul contralateral (Fig. 16-11C). Această diferență nu se datorează unei disparități în fluxul sanguin miocardic lateral față de cel septal. Mai degrabă, în timpul unei achiziții SPECT, camera este fizic mai aproape de peretele miocardic lateral (în apropierea peretelui lateral toracic) decât de sept, astfel încât imaginea este supusă unei mai puține atenuări ale țesuturilor moi și achiziția este asociată cu o captură mai eficientă a numărului. O revizuire atentă a datelor pentru o serie de voluntari normali sau subiecți cu o probabilitate scăzută de CAD cu propriul echipament este un

pas important în reducerea la minimum a influenței acestor variații normale asupra sensibilității și specificității pentru detectarea CAD.

Artefacte tehnice care afectează interpretarea imaginilor. Atenuarea fotonului se referă la evenimente nedetectate în inimă, datorate interacțiunii fotonilor cu țesutul moale, sânul sau diafragma intermediară. Atenuarea fotonilor poate produce defecte artefactuale atât în tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cât și în imagistica cardiacă SPECT care imită

adevăratele defecte de perfuzie miocardică, reducând astfel specificitatea (adică, creșterea rezultatelor fals pozitive).

Atenuarea sanilor. La pacienții cu sâni mari sau denși, atenuarea semnificativă poate crea artefacte care variază considerabil în aspectul și localizarea lor (Fig. 16-12). O revizuire a afișării cinematografice a imaginilor de proiecție brute poate dezvălui prezența unei potențiale atenuări ale sânilor.⁷ Disponibilitatea bazelor de date cantitative potrivite în funcție de gen a avut un impact favorabil, deși modest asupra acestei probleme, deoarece astfel de baze de date constau în general din subiecți care au dimensiuni medii ale corpului și sânilor.

Au fost luate mai multe abordări pentru a minimiza impactul țesutului mamar pentru a îmbunătăți specificitatea (scăderea ratei de fals pozitive) la femei. Cel mai bine validat este imagistica SPECT bazată pe ECG cu agenți pe bază de ^{99m}Tc (vezi mai departe). Prezența mișcării conservate a peretelui în cazul unui defect fix ușor până la moderat sever al peretelui anterior sau anterolateral sugerează absența infarctului și sprijină interpretarea artefactului de atenuare (vezi Fig. 16-12). Specificitatea pentru excluderea CAD la femei a fost îmbunătățită semnificativ cu această tehnică⁶, așa cum sa discutat ulterior.

Atenuarea inferioară a peretelui. Artefactele de atenuare a peretelui inferior sunt frecvent întâlnite în imagistica SPECT. Acest artefact poate fi cauzat de structuri extracardiace, cum ar fi diafragma care se suprapune pe peretele inferior (Fig. 16-13). În plus, în timpul unei achiziții SPECT, distanța mai mare de la peretele inferior până la cameră înseamnă că fotonii trebuie să traverseze o grosime mai mare de țesut înainte de a ajunge la detectoare, ceea ce poate crește gradul de împrăștiere și atenuare.

Ca și în cazul detectării artefactelor de atenuare a sânilor, demonstrarea îngroșării pereților conservate prin imagistica SPECT cu blocare poate fi utilă pentru a distinge artefactul de atenuare de infarct. Poziționarea pacientului poate minimiza, de asemenea, gradul de atenuare. Prin imagistica pacientului în poziția culcat^{2,7}, peretele inferior este îndepărtat de diafragmă și, prin urmare, este mai puțin supus atenuării (vezi Fig. 16-13).

Artefacte legate de absorbția țesutului extracardiac. Absorbția țesutului în structurile extracardiace poate provoca artefacte în imaginile SPECT. Când o astfel de structură se află în apropierea inimii, numărul crescut poate ajunge la detector, ridicând în mod fals numărul de numărări pe care sistemul le atribuie peretelui cardiac din apropiere, astfel încât regiunea cardiacă este afișată ca fiind fals „mai fierbinte”. O a doua posibilitate apare atunci când o structură extracardiacă fierbinte din apropiere provoacă un „filtru de rampă” sau un artefact

„lobul negativ”.² Acest artefact se datorează unei structuri extracardiace fierbinte „furt” de contorizări din inimă în timpul calculului imaginilor SPECT sumate. Miocardul adiacent pare fals „rece”. Dacă se observă o captare extracardiacă substanțială, achiziția imaginii poate fi repetată după o așteptare mai lungă înainte de imagistică. Faptul ca pacientul să bea apă rece poate îmbunătăți eliminarea traserului din organele viscerele, în special din intestin.

Metode de corectare a atenuării

Fotonii de 511 keV emiși de radiotrasorii care emit pozitroni în imagistica PET sunt atenuați mai puțin pe centimetru de țesut moale decât sunt fotonii cu energie mai mică de 80 până la 140 keV emiși în mod obișnuit de radiotracerele SPECT. În imagistica SPECT, un singur foton trebuie să călătorească de la inimă la cameră; în imagistica PET, doi fotoni coincidenți (adică, emiși simultan) trebuie să traverseze întregul corp pentru a ajunge la detectoarele lor respective (vezi mai târziu la Emisia de pozitroni).

Tomografie). Deși atenuarea totală poate fi de fapt mai mare pentru PET decât pentru SPECT, o distincție importantă în cazul PET este aceea că atenuarea este aceeași de-a lungul unei linii de proiecție (calea străbătută de perechea de fotoni) independent de cât de adânc în corp a avut loc anihilarea. Astfel, în PET, trebuie cunoscută doar atenuarea totală prin întregul corp de-a lungul unei anumite direcții. Pe de altă parte, în SPECT, este necesar să se cunoască adâncimea exactă de-a lungul unei linii de proiecție unde a avut loc dezintegrarea radioactivă pentru a corecta atenuarea. Prin urmare, corecția atenuării pentru SPECT este teoretic mai dificilă. În ultimii ani, au apărut mai multe abordări pentru a corecta atenuarea atât în imagistica PET, cât și în cea SPECT, cu scopul de a „corecta” artefactele de atenuare pentru a minimiza defectele fals pozitive și pentru a îmbunătăți specificitatea.

CORECTAREA ATENARII ANIMAL DE CASA. Pentru a măsura factorul de corecție a atenuării, o tijă care se rotește în jurul pacientului este umplută cu un emițător de pozitroni cu viață relativ lungă, germaniu-68, sau cu un singur emițător de fotoni, cesiu-137. Tija este mai întâi făcută să se rotească cu o viteză fixă în portal, iar numărul total de coincidențe sunt măsurate fără pacient (scanarea goală) și repetate cu pacientul (scanarea transmisiei). Raportul dintre numărările coincidențe ale scanării goale și cele ale scanării transmisiei dă o serie de factori de corecție a atenuării necesari pentru a corecta fiecare linie de proiecție. Odată ce fiecare linie de proiecție a fost corectată pentru atenuare (și împrăștiere), datele de emisie pot fi reconstruite într-o imagine de emisie corectată în funcție de atenuare pentru interpretare clinică. Atâta timp cât pacientul nu se mișcă în timpul procedurii de scanare, imaginile PET cardiace vor fi lipsite de artefacte de atenuare.

SPECT CORECTAREA ATENARII. S-au încercat abordări similare cu corecția atenuării PET pentru a corecta artefactele de atenuare în SPECT, dar aceste metode nu au fost adoptate pe scară largă deoarece problema corecției atenuării este fundamental mai

dificilă în SPECT decât în PET. Un număr de camere gamma SPECT disponibile comercial au capacitatea de a achiziționa date de transmisie și de a efectua corecția atenuării. Mai multe studii publicate sugerează că încorporarea corecției atenuării în interpretarea SPECT poate crește specificitatea diagnosticului CAD. Cu toate acestea, costul crescut al sistemelor de corectare a atenuării SPECT și timpul suplimentar necesar pentru controlul calității, achiziționarea și procesarea studiilor sunt factori care au încetinit implementarea pe scară largă a acestei tehnologii.

Corecția precisă a atenuării cu SPECT necesită atât achiziții de emisie, cât și de transmisie dintr-un singur studiu și există o serie de abordări potențiale pentru a realiza acest lucru. Prima este o corecție secvențială a atenuării, care se poate face cu achiziția emisiei (datele imagistice clinice) după scanarea transmisiei. Cu toate acestea, înregistrarea între cele două achiziții poate fi o provocare. O a doua abordare este corecția atenuării „intercalată”, în care scanările de emisie și transmisie sunt achiziționate secvențial, la fiecare oprire. Deși acest lucru reduce nealinierea emisiilor-transmisie, timpul de achiziție este semnificativ mai lung. A treia abordare este corecția simultană a atenuării, care reduce lungimea studiului, precum și dezalinierea emisiilor-transmisie. Când se folosește o cameră gamma cu două capete (90 de grade) sau cu trei capete, unul dintre capete poate fi dedicat pentru a achiziționa datele de transmisie, iar celălalt cap (sau două) pentru a achiziționa datele de emisie. Cu toate acestea, diafonia de către fotonii împrăștiați între fotonii de emisie și de transmisie degradează în mod inevitabil datele dobândite. Pentru camerele SPECT cu trei capete, o sursă de linie poate fi adăugată la unul dintre golurile dintre cele trei capete de cameră. În această abordare, capul opus al camerei cu un colimator cu fascicul ventilator este apoi utilizat pentru a detecta fotonii transmiși. Deoarece colimatorul cu fascicul ventilator focalizează până la o linie în aproximativ 50 cm, este posibil ca o porțiune a corpului pacientului să nu intersecteze fasciculul ventilator și astfel să nu fie în afara câmpului vizual al camerei. Această limitare poate duce la pierderea datelor, numită artefact de trunchiere, în reconstrucția imaginii de atenuare. Deși au fost propuse o serie de scheme pentru a explica artefactul de trunchiere, niciuna nu s-a dovedit a fi robustă clinic. Validarea clinică a fost efectuată pentru mai multe, dar nu pentru toate sistemele disponibile comercial descrise. În ciuda acestor provocări tehnice, aplicarea corecției atenuării în

S-a demonstrat că studiile clinice multicentrice, cu diferite abordări hardware și software, adaugă la acuratețea diagnosticului SPECT de perfuzie miocardică de stres, în principal prin îmbunătățirea specificității (Fig. 16-14). În consecință, ASNC și Societatea de Medicină Nucleară au publicat o declarație comună cu recomandarea că ponderea dovezilor actuale este în favoarea aplicării corecției atenuării în plus față de ECG gating cu SPECT MPI pentru a optimiza acuratețea diagnosticului.¹² Totuși, această recomandare presupune că metodologia de corectare a atenuării este aplicată de personal cu cunoștințe foarte mari despre tehnica și controlul riguros al calității.

Imagini SPECT cu gate

Un progres important în utilizarea și aplicarea SPECT MPI a fost încorporarea imagisticii de perfuzie SPECT bazată pe ECG pentru evaluarea simultană a funcției și perfuziei VS. Înainte

de utilizarea SPECT-ului închis, informațiile cuprinzătoare atât despre perfuzie, cât și despre funcție au necesitat modalități de testare separate, cum ar fi SPECT MPI și ventriculografia separată cu radionuclizi (RVG) sau ecocardiografia.

Pentru a evalua parametrii funcției cardiace cu ecocardiografie (vezi capitolul 14), granițele endocardice ale VS sunt trasate pe mai multe bătăi pentru a deriva parametri precum FE. Cu ventriculografia stângă cu contrast, granițele endocardice sunt trasate fie pentru o bătaie, fie pentru o medie de câteva bătăi pentru a calcula EF. În contrast, cu MPI, numărul de numărări înregistrate în timpul oricărui ciclu cardiac individual este insuficient pentru a crea o imagine interpretabilă pentru evaluarea funcției ventriculare. Această limitare este depășită prin utilizarea unei tehnici cunoscute sub denumirea de ECG gating (Fig. 16-15), în care se creează un ciclu cardiac mediu reprezentând media a câteva sute de bătăi dobândite pe o perioadă de 8 până la 15 minute.

În timpul unei achiziții de imagini bazate pe ECG, ECG-ul pacientului este monitorizat simultan. Pe măsură ce este detectat vârful undei R, „poarta” se deschide și un număr stabilit de milisecunde de informații de imagine este stocat într-un „cadru”. Pentru o achiziție tipică SPECT cu porți, fiecare interval RR este împărțit în opt cadre. De exemplu, dacă ritmul cardiac al pacientului în repaus este de 60 de bătăi/min (1000 de milisecunde pe bătaie), o achiziție de opt cadre de-a lungul ciclului cardiac cuprinde 125 de milisecunde pe cadru. După ce primele 125 de milisecunde de date imagistice au fost înregistrate în cadrul 1, poarta se închide și apoi se redeschide instantaneu, permițând înregistrării celor două 125 de milisecunde de informații în cadrul 2 (Fig. 16-15A). Această secvență continuă prin

1000 ms

Evaluarea Pacientului

1000 msec

125 125

O

B

Diastolă

Sistolă

FIGURA 16-16 Exemple de disfuncții regionale detectate prin imagistica de perfuzie SPECT bazată pe ECG. A, Regiunea inferioară sever hipocinetică pare să lumineze mai puțin (săgeți) decât celelalte regiuni de la diastolă la sistolă. De asemenea, peretele lateral luminează mai puțin decât septul normal și, prin urmare, ar fi interpretat ca hipocinetic. B, Apexul acinetic din axa lungă orizontală (săgețile) nu prezintă nicio

modificare aparentă de la diastolă la sistolă, în contrast cu peretele lateral care se îngroașă (se luminează) în mod normal. SA = axa scurtă; HLA = axa lungă orizontală.

RVG

RA

LA

RV

LV

Sistolă

Diastolă

D Diastole

FIGURA 16-15 Baza pentru tehnica de gating ECG. A, Datele de achiziție scintigrafică sunt colectate împreună cu electrocardiograma. Intervalul RR este împărțit într-un număr prestabilit de „cadre” (în acest exemplu, opt cadre). La o frecvență cardiacă de 60 de bătăi/min (1000 msec/bătăi), fiecare dintre cele opt cadre ar cuprinde 125 de milisecunde. Pentru primele 125 de milisecunde după vârful undei R inițiale, toate datele de imagine sunt înregistrate în cadrul 1; cele de-a doua 125 de milisecunde sunt înregistrate în cadrul 2 și așa mai departe, până când este detectat vârful următoarei unde R, iar acest lucru se repetă pentru fiecare bătaie din achiziție.

Cadrul 1 reprezintă astfel evenimentele end-diastolice, iar unul dintre cadrele din mijlocul achiziției (cadru 4 în acest exemplu) reprezintă evenimentele end-sistolice. B, Exemple de imagistică de perfuzie SPECT cu încadrare. Imaginile pe axa scurtă sunt văzute la final de diastolă și la final de sistolă. C, sincronizare similară cu imaginile afișate în orientarea verticală pe axa lungă. Vizual, îngroșarea și strălucirea pereților sunt observate pe parcursul sistolei. Aceste evenimente reprezintă schimbări ale funcției regionale și globale de-a lungul ciclului cardiac. D, imaginile schematice ventriculografice ale radionuclidului de echilibru ECG sunt prezentate la diastolă și la final de sistolă. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (Modificat din Germano G, Berman DS: Acquisition and processing for gated SPECT: Technical aspects. În Germano G, Berman DS [eds]: Clinical Gated Cardiac SPECT. Armonk, NY, Futura, 1999, pp 93-114.)

număr prestabilit de cadre pe parcursul ciclului cardiac. Când unda R a următoarei bătăi este detectată de sistemul ECG, secvența se repetă și așa mai departe pentru fiecare dintre numeroasele bătăi care apar pe parcursul achiziției imaginii.

Când au fost înregistrate câteva sute de bătăi, un ciclu cardiac mediu reprezentând toate bătăile înregistrate poate fi reconstruit prin reafișarea secvențială a cadrelor într-un format

cinema sau film.¹³ Primele cadre reprezintă evenimente sistolice, iar ultimele cadre reprezintă evenimente diastolice (vezi Fig. 16-15A).

Imaginile ECG de înaltă calitate necesită ca ciclurile cardiace care sunt incluse să aibă lungimi de bătaii rezonabil omogene. Acest lucru se realizează de obicei prin fereastra lungimii bătailor, prin care sistemul de achiziție computerizat este programat să accepte doar bătaii de anumite lungimi de ciclu în achiziție. De obicei, sunt permise cicluri cu lungimea bătaii reprezentată de ritmul cardiac mediu al pacientului (1000 milisecunde în exemplul precedent), împreună cu ciclurile care fluctuează până la 10% până la 15% în jurul duratei medii ale bătailor.

achiziția. Ciclurile cardiace cu durata ciclului peste sau sub această limită sunt respinse. De exemplu, ciclul cardiac scurt de la unda R a unei bătaii normale la unda R a unei contracții ventriculare premature (PVC) nu ar fi permis în achiziție și nici ciclul lung care reprezintă pauza post-PVC. Acest lucru are sens fiziologic; bataia scurta pre-PVC si bataia mai prelungita post-PVC au caracteristici sistolice si diastolice distincte de cele ale batailor care apar in timpul ritmului sinusal normal.

Interpretarea Gated SPECT a mișcării peretelui regional

Funcția sistolică regională normală este reprezentată ca luminarea peretelui în timpul sistolei^{2,13} (Fig. 16-15B). Peretele pare să se îngroașe, cu excursie aparentă endocardică. Evaluarea funcției regionale VS prin imagistica SPECT cu încadrare se bazează pe un efect cunoscut în fizica imagistică ca efect de volum parțial, denumit uneori efectul coeficientului de recuperare. Când obiectele care sunt fotografiate cad sub un anumit prag de grosime, recuperarea numărului (sau fotonului) de la obiect este legată nu numai de concentrația trasorului din acel obiect, ci și de grosimea obiectului.¹³ Pentru imagistica SPECT, de obicei toate grosimile peretelui miocardic cad sub acel prag. Deși concentrația trasorului în miocard este constantă în timpul unei achiziții de imagini SPECT cu încadrare, recuperarea numărului (și, prin urmare, luminozitatea obiectului care este fotografiat) este legată de grosimea peretelui. Prin urmare, în timpul îngroșării peretelui sistolic, se pare că peretele VS devine mai luminos și mai gros, chiar dacă concentrația de izotop pe gram de țesut miocardic este de fapt neschimbată. Acest principiu formează baza pentru imagistica SPECT cu gate.

Funcția miocardică regională este de obicei evaluată vizual, într-o manieră similară analizei efectuate în ecocardiografie. Regiunile care luminează în mod normal au performanțe sistolice regionale normale, iar cele cu luminozitate diminuată, dar aparentă sunt etichetate hipocinetice. Regiunile cu strălucire ușoară sunt interpretate ca fiind sever hipocinetice, iar regiunile fără strălucire aparentă ca akinetice (Fig. 16-16). Funcția regională poate fi, de asemenea, analizată prin tehnici cantitative și afișată într-un format de hartă polară.

Evaluare Gated SPECT a funcției globale a ventriculului stâng

Toate sistemele contemporane de cameră-calculator au software capabil să cuantifice funcția globală LV și să calculeze EF. Aceste metodologii bazate pe computer sunt complet

automatizate și, prin urmare, foarte reproductibile. Cea mai comună metodă implică interogarea automată a granițelor epicardice și endocardice aparente ale tuturor

tomogramele în toate cele trei planuri ortogonale (Fig. 16-17A). Aceste contururi bidimensionale multiple sunt apoi reconstruite pentru a crea un afișaj tridimensional, redat la suprafață, reprezentând funcția globală VS de-a lungul ciclului cardiac mediu (Fig. 16-17B) care poate fi vizualizat din orice direcție prin simpla manevră a ecranului de afișare a computerului sau a cursorului.¹³ Afișajul tridimensional este însoțit de calculul automat al volumelor FE și VS.

Măsurătorile EF din analiza automată a SPECT MPI dependent de ECG au fost validate pe larg față de cele obținute folosind alte tehnici cantitative pentru evaluarea funcției VS, cum ar fi RVG de echilibru, ventriculografia stângă cu contrast angiografic și rezonanța magnetică cardiacă (CMR) (vezi capitolele 17 și 19). Imagistica oferă estimări robuste, reproductibile ale FEVS.

Încorporarea imagisticii SPECT ECG într-o achiziție SPECT este acum de rutină în MPI și este recomandată ca standard de ghidurile contemporane.^{2,7} După cum sa discutat ulterior, adăugarea datelor privind funcția VS la informațiile de perfuzie oferă informații de prognostic incrementale și independente, pe lângă importanța sa practică în deciziile de management. Imagistica Gated SPECT a reprezentat, de asemenea, un progres important în a ajuta la diferențierea artefactelor de atenuare de infarct, deoarece regiunile cu număr scăzut persistent care arată mișcare și îngroșare normale reprezintă artefacte ale

țesuturilor moi mai degrabă decât cicatrice (vezi Fig. 16-12). Astfel, SPECT gated a îmbunătățit specificitatea imagistică de perfuzie pentru a exclude CAD, în special la femei.⁷

Imagistica de perfuzie miocardică plană Înainte de aplicarea pe scară largă a tehnicilor de imagistică de perfuzie tomografică (SPECT), imagistica plană a fost metodologia standard de achiziție și afișare. În imagistica plană, trei imagini bidimensionale separate sunt obținute cu camera gamma după injectarea radiotrasorului și captarea în miocard.² Cele trei vederi standard sunt o vedere anterioară, una oblică anterioară stângă și o vedere mai laterală (Fig. e16-2).

Cu imagistica plană, vederile imagistice sunt standard și prespecificate, iar cititorul trebuie să țină seama de diferitele orientări ale inimii în atribuirea anomaliilor regionale. Prin contrast, deoarece secțiunile SPECT tomografice sunt construite de-a lungul planurilor ortogonale care sunt perpendiculare și paralele cu o axă lungă atribuită, imaginile SPECT sunt orientate într-o manieră uniformă pentru afișare și interpretare fără influența orientării cardiace a pacientului individual.

Un avantaj al imaginii plane față de imagistica SPECT este simplitatea acesteia. Fiecare dintre cele trei vederi poate fi obținută timp de 5 până la 8 minute, cu pacienții întinși pe o masă, cu brațele de lângă. Imagistica plană este mai puțin afectată de mișcarea pacientului decât imagistica SPECT. Cu imagistica plană, procesarea extinsă a imaginii nu este necesară ca și în cazul SPECT, astfel încât există mai puține surse de erori și artefacte potențiale. Datorită naturii sale bidimensionale, totuși, imagistica plană, în fiecare dintre vederile standard, generează o suprapunere substanțială a regiunilor miocardice, cu o diferențiere mai mică a anomaliilor de perfuzie mai mici și în special mai ușoare. Orientarea mai standard a imaginii SPECT se pretează la înțelegerea mai ușoară a localizării anomaliilor de perfuzie.

Datele originale privind sensibilitatea și specificitatea imagistică de perfuzie pentru CAD, precum și valoarea prognostică a imagistică de perfuzie, au fost dezvoltate cu imagistica plană și ulterior revalidate cu imagistica SPECT. În practica contemporană, imagistica plană poate fi utilizată pentru pacienții care nu tolerează poziția care trebuie menținută în timpul unei achiziții SPECT, cei care au dificultăți în a face față

Cardiologie nucleară

FIGURA e16-2 Exemple de imagistică de perfuzie miocardică plană. Rândul de sus: un studiu normal de perfuzie plană de stres în oblic anterior stânga superficial (LAO) și mai multe vederi laterale. Captarea traserului este uniformă pe tot pereții miocardici. Rândul din mijloc: Sunt afișate aceleași imagini plane normale de perfuzie de stres, cu pereții miocardici care sunt văzuți în fiecare vedere etichetată. Peretele anterior (Ant), apexul și pereții inferiori (Inf) sunt văzuți în vederea anterioară, precum și RV. Septul (sept), apexul și pereții laterali (Lat) și RV sunt văzute în vederea LAO superficială, iar peretele anterior, apexul și pereții inferiori sunt văzuți în vederea laterală. Rândul de jos: Un studiu plan anormal care arată un defect de perfuzie a tensiunii în peretele lateral în vederea LAO superficială (săgeată), extinzându-se în peretele inferior în vederea laterală (săgeata). Imaginile de rest nu sunt afișate. (Cu amabilitatea dr. Kim A. Williams.)

prezența camerei SPECT mai mari atât de aproape de corp, sau a celor cu un habitus corporal mare care depășește limitele de greutate și dimensiune ale sistemelor SPECT.7

Tehnicile analitice cantitative, cum ar fi tehnica profilului circumferențial, au fost dezvoltate inițial prin utilizarea imaginilor de perfuzie plană. După cum se documentează într-o literatură substanțială, analiza cantitativă aplicată imagistică de perfuzie plană oferă o sensibilitate îmbunătățită pentru detectarea CAD multivasale.

Ventriculografie cu radionuclizi sau angiografie

RVG, cunoscută și sub denumirea de angiografie cu radionuclizi sau imagistică a bazinului de sânge, poate fi efectuată utilizând tehnici de primă trecere sau prin tehnici bazate pe echilibru¹⁴. Deși cele două tehnici folosesc fiecare trasoare și metode de înregistrare a datelor specifice, ele oferă rezultate similare pentru volumele globale de EF și camere. Ambele tehnici oferă un mijloc foarte reproductibil de cuantificare globală a VS și a FE ventricularului drept (VD).

Angiografie cu radionuclizi de echilibru sau ventriculografie (Imagistica Gated Blood Pool). În studiile RVG de echilibru, datele sunt înregistrate într-un sistem computerizat sincronizat cu unda R a electrocardiogramei pacientului, similar cu SPECT-ul ECG (vezi Fig. 16-15). Pentru marcarea fondului de sânge, ^{99m}Tc se leagă de celulele roșii din sânge sau albumină. Contrastul imaginii este de obicei mai bun cu eritrocite marcate cu ^{99m}Tc, dar albumina marcată cu ^{99m}Tc este de preferat la pacienții la care marcarea celulelor roșii din sânge poate fi dificilă. Marcarea eritrocitelor cu ^{99m}Tc-pertechnetat necesită un agent reducător,

pirofosfatul stanos, care se administrează cu 15 până la 30 de minute înainte de injectarea cu pertechnetat.

Achiziție de imagine. Deși relativ puține numărări sunt înregistrate în timpul unui singur ciclu cardiac bazat pe ECG, însumarea numărurilor de la 800 la 1000 de cicluri cardiace produce un ciclu cardiac mediu cu rezoluție înaltă. Imaginile inimii sunt de obicei obținute în trei proiecții standard: anterioară, „cel mai bun sept” oblic anterior stâng (cea mai bună separare a ventriculilor stâng și drept) și lateral stâng (sau oblic posterior stâng). Rata minimă de încadrare pentru un studiu RVG în repaus este de 16 cadre/ciclu (aproximativ 50 msec/cadru). cadre/ciclu (aproximativ 25 msec/cadru pentru statistici de numărare adecvate, imaginile sunt achiziționate pentru un număr prestabilit de cel puțin 250.000 per cadru sau o densitate de numărare de 300 de contorizări per pixel, ceea ce corespunde unui timp de achiziție de 5 până la 10 minute pe proiecție. un colimator de înaltă sensibilitate, cum ar fi PVC-urile multiple, pot afecta negativ studiul dacă aceste bătăi reprezintă mai mult de 10% din total la pacienții cu fibrilație atrială, poate exista o variabilitate semnificativă, iar FE medie obținută în perioada de achiziție poate subestima FEVS.

Afișarea și analiza imaginilor. Inspectia calitativă a studiilor de echilibru ca buclă cinematografică nesfârșită a ciclului cardiac (vezi Fig. 16-15D) permite evaluarea (1) dimensiunii camerelor cardiace și a vaselor mari; (2) mișcarea peretelui regional; (3) funcția globală (evaluare calitativă) (Fig. e16-3); (4) grosimea peretelui ventricular, efuziunea pericardică, stratul adipos pericardic sau masa paracardică; și (5) captarea extracardiacă (cum ar fi splenomegalia). Cuantificarea indicilor sistolici și diastolici și a volumelor este derivată din curba timp-activitate ventriculară¹⁴, care este analogă cu curba angiografică timp-volum (Fig. e16-4). În plus față de curba timp-activitate, pot fi produse imagini funcționale, cum ar fi imaginile de amplitudine și fază, care au fost utile în caracterizarea asinergie și asincroniei regionale.

Angiografie cu radionuclizi de primă trecere sau ventriculografie. În studiile RVG de primă trecere, bolusul de radioactivitate trece inițial prin camerele drepte ale inimii, apoi prin plămâni și în cele din urmă prin camerele din partea stângă ale inimii. Produsele radiofarmaceutice utilizate în acest scop trebuie să producă numărări adecvate într-un timp scurt, la o doză de radiații acceptabil de scăzută pentru pacient.¹⁴ Deși atât acidul ^{99m}Tc-dietiletriaminopentaacetic (DTPA) cât și ^{99m}Tc-pertechnetatul au timp scurt de rezidență intravasculară, ^{99m}Tc-DTPA este sarea recomandată pentru excreția renală de DTPA de alegere.

Achiziție de imagine. Imaginile sunt obținute foarte rapid pe măsură ce trasorul trece prin camerele inimii. Separarea ventriculilor drept și stâng se realizează datorită separării temporale a bolusului. Calitatea imaginii este legată de tehnica de injectare, care ar trebui să fie rapidă (în timp de 2 până la 3 secunde) pentru a obține un bolus neîntrerupt (Fig. e16-5). Imaginile sunt achiziționate în decubit dorsal după injectarea rapidă a 10 până la 25 mCi de trasor (în funcție de tipul de cameră/cristal) printr-un cateter intravenos de calibrul 18 sau mai mare plasat în vena antecubitală medială sau jugulară externă. Se folosește proiecția oblică anterioară dreaptă superficială (20 până la 30 de grade), pentru a optimiza separarea

atriilor și a vaselor mari de ventriculi și pentru a vizualiza ventriculii paralel cu axele lor lungi. Deși vederea oblică anterioară dreaptă maximizează suprapunerea ventriculilor drept și stâng, aceasta nu este o problemă la majoritatea pacienților, deoarece momentul apariției trasorului identifică în mod fiabil fiecare cameră în mod secvențial. O doză de urmărire de 1 - mCi poate fi utilizată pentru a asigura o poziționare corectă, astfel încât ventriculii drept și stâng să fie în câmpul vizual.

Analiza imaginii. Pentru a identifica fazele VD și VS, regiunile de interes sunt trasate în jurul ventriculilor drept și stâng la sfârșitul diastolei.¹⁴ Sunt generate curbele timp-activitate și cicluri în jurul și inclusiv curba timp-activitate maximă sunt utilizate pentru a calcula EF. În general, două până la cinci cicluri cardiace sunt însumate pentru faza VD și cinci până la șapte cicluri sunt însumate pentru faza VS. Din aceste date, se efectuează analiza cantitativă a FEVS și a fracției de ejeție a ventriculului drept (RVEF).

Comparație între tehnicile de echilibru și prima trecere. Avantajele tehnicii de primă trecere sunt raportul mare țintă-fond, separarea temporală mai distinctă a camerelor cardiace și rapiditatea imagistică. RVEF poate fi evaluată mai ușor prin tehnica de primă trecere din cauza separării mai distincte a acestei structuri de celelalte camere cu acea tehnică. Avantajele tehnicii de echilibru sunt potențialul de evaluare repetată a funcției cardiace în condițiile fiziologice care variază rapid, densitatea mare a numărului și achiziția de imagini în proiecții multiple. În practica contemporană, tehnica echilibrului este realizată mult mai frecvent.^{2,7}

Tomografia cu emisie de pozitroni

Datorită capacităților cantitative ale PET, măsurarea perfuziei miocardice și a metabolismului poate fi obținută cu PET în termeni cantitativi absoluți, un avantaj potențial în comparație cu imagistica SPECT. Radiotrasorii utilizați în PET sunt etichetați cu izotopi pozitronemițători care au proprietăți chimice și fizice identice cu cele ale elementelor naturale, cum ar fi carbonul, oxigenul, azotul și fluorul. Incorporarea unor astfel de elemente permite interogarea proceselor relevante din punct de vedere fiziologic în stări normale și bolnave.⁶ Deși majoritatea radiotrasorilor emițători de pozitroni sunt produși de ciclotroni cu timpi de înjumătățire scurt, dezvoltarea izotopilor emițători de pozitroni produși de generator, cum ar fi rubidiu-82 (⁸²Rb), face posibilă efectuarea de laboratoare de PET cardiacă fără a face studii la fața locului.

Radiotrasorii PET cardiaci disponibili clinic se încadrează în două mari categorii: cei care evaluează perfuzia miocardică și cei care evaluează metabolismul miocardic (Tabelul 16-2).⁶ Trasorii de perfuzie ⁸²Rb și ¹³N-amoniac și trasorul metabolic miocardic 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxiglucoză au primit aprobare FDA (FDG).

Achiziție de imagine

PET folosește sisteme de camere concepute pentru a optimiza detectarea radioizotopilor care emit pozitroni. Procesul prin care un radionuclid emițător de pozitroni încearcă să se

stabilizeze în timp este denumit dezintegrare beta, care are loc atunci când nucleul unui atom emite un pozitron, o particulă beta încărcată pozitiv (Fig. 16-18). După o mare energie

TABELUL 16-2 Proprietăți ale trasoarelor selectate pentru tomografie cu emisie de pozitroni

Modificat de la Bergmann SR: Tomografia cu emisie de pozitroni a inimii. În Gerson MC (ed.): Cardiac Nuclear Medicine. New York, McGraw-Hill, 1997, pp. 267-300.

Anterior

LAO

Lateral

Anterior

LAO

Lateral

Cardiologie nucleară

FIGURA e16-3 Ventriculografia cu radionuclizi de echilibru. Izotopul (^{99m}Tc) este etichetat cu celule roșii din sânge, astfel încât imaginile reprezintă „bazine” de sânge din ventriculul stâng (LV), ventriculul drept (RV), celelalte camere cardiace și vasele mari, precum și splina. De obicei, se obțin trei vederi, așa cum se arată. A, Funcția VS normală, cu imagini telediastolice în rândul de sus și imagini telesistolice în rândul de jos. Volumele VS și VD se diminuează de la diastolă la sistolă. B, Imagini obținute la un pacient cu disfuncție VS. Dilatarea semnificativă a VS și VD este evidentă atât la diastola finală (sus) cât și la sistola finală (jos), cu funcția sistolică VS sever diminuată (adică, modificarea mult mai puțină a volumului de la diastola finală la sistolă finală în comparație cu studiul din A). LAO = oblic anterior stâng.

B TIME (msec)

FIGURA e16-4 Analiza cantitativă a ventriculografiei cu radionuclizi cu electrocardiogramă de echilibru (ECG). A, O vedere oblică anterioară stângă a ventriculului stâng (LV) și a ventriculului drept (RV) este prezentată la sfârșitul diastolei (ED) (stânga), cu o regiune de interes (ROI) care identifică conturul VS la sfârșitul diastolei (mijloc) și un ROI „de fundal” trasat la sistolei finale (ES) (dreapta), folosit pentru a corecta activitatea de numărare în fața și în spatele VS. B, O curbă timp-activitate ilustrează schimbarea numărului în cadrul ROI-urilor afișate în A pe parcursul unui ciclu cardiac. Deoarece activitatea de numărare este legată de volumul camerei VS, curba timp-activitate reprezintă modificarea relativă a volumului camerei VS de-a lungul unui ciclu cardiac, de la diastola finală la sistolă finală și înapoi la diastola finală. EDV = volumul diastolic; ESV = volumul telesistolic. (Din Green MV, Bacharach SL, Douglas MA, și colab.: Măsurarea funcției ventriculare stângi și detectarea anomaliilor de mișcare a peretelui cu angiocardiografie scintigrafică ECG cu rezoluție temporală înaltă. IEEE Trans Nucl Sci 23:1257, 1976.)

Evaluarea Pacientului

FIGURA e16-5 Ventriculografie cu radionuclizi de prim pasaj. Cadre individuale dintr-o achiziție de primă trecere, ilustrând calea izotopului bolus prin vena cavă superioară (SVC), atriul drept (RA), ventriculul drept (RV), tractul de ieșire pulmonară și plămâni (artera pulmonară [PA]), atriul stâng (LA) și faza LV, din care bolusul izotop este apoi distribuit sistemic.

Pacient

Detector

Scannerul PET detectează fotoni opuși în „coincidență”

511 keV

Două raze gamma emise la o distanță de 180 de inci

P- (electron)

y Anihilarea

P+ (pozitron)

511 keV

Perechile de fotoni coincidente sunt folosite pentru a reconstrui imagini

Izotop emițător de pozitroni

Dezintegrare prin emisia de pozitroni

FIGURA 16-18 Schema emisiei de particule beta de pozitroni și electroni, cu detectarea de către o cameră de coincidență, ca bază a imaginii PET.

Cardiologie nucleară

pozitronul este emis dintr-un nucleu, călătorește câțiva milimetri în țesut și în cele din urmă se ciocnește cu un electron (o particulă beta încărcată negativ). Această coliziune are ca rezultat anihilarea completă atât a pozitronului, cât și a electronului, cu conversie în energie sub formă de radiație electromagnetică compusă din două raze gamma de înaltă energie, fiecare cu energie de 511 keV. Razele gamma descărcate călătoresc în direcții perfect opuse (180 de grade una de cealaltă). Detectoarele PET pot fi programate să înregistreze numai evenimente cu coincidența temporală a fotonilor care lovesc detectoarele direct opuse. Rezultatul unei astfel de detectii selective de coincidență este o îmbunătățire a rezoluției spațiale și temporale pentru PET față de cea obținută cu imagistica SPECT.¹⁵ Spre deosebire de procedura din SPECT, în care se folosește un colimator extrinsec pentru a limita direcția în care fotonii intra în detector, detectarea coincidenței cu PET asigură colimarea „intrinsecă” și îmbunătățește sensibilitatea camerei.

În plus, o distincție importantă între PET și SPECT este ușurința etichetării substraturilor primare pentru metabolismul energetic și subtipurile de receptori membranari din inimă, permițând interogarea unor astfel de căi fiziologice in vivo cu PET. Mai mult, scanarea PET în mod dinamic permite analiza potențială a modificării conținutului de traser într-o regiune specifică de interes din inimă în timp, permițând interogarea potențială a ratei de schimbare a unui proces fiziologic.

Analiza imaginii

Datele de emisie sunt afișate ca tomograme în vizualizările pe axa lungă și pe axa scurtă orizontală și verticală, ca în afișarea SPECT.¹⁵ Dacă datele sunt achiziționate în modul dinamic, cu modelare matematică adecvată, perfuzia miocardică și datele metabolice pot fi afișate în termeni absoluți: în mililitri pe gram pe minut pentru fluxul sanguin și moli pe gram pe minut pentru metabolism.

Trasoare de perfuzie PET

Trasorii de perfuzie PET pot fi împărțiți în două tipuri: (1) trasori cu difuziune liberă, care se acumulează și se spală din țesutul miocardic în funcție de fluxul sanguin și (2) trasori nedifuzibili, caracterizați prin reținerea în țesutul miocardic în funcție de fluxul sanguin. secvență rapidă. Imaginile distribuției unor astfel de trasoare nu sunt de obicei semnificative din punct de vedere vizual; se face modelarea matematică pentru a ajunge la valori de curgere la fiecare pixel. Un avantaj al trasorilor liber difuzibili este că nu depind de

un mecanism de captare metabolică, care s-ar putea modifica în funcție de schimbarea mediului metabolic.

Trasoarele de flux nedifuzibile sunt mai ușor de imaginat, deoarece trasorul este reținut în miocard pentru o perioadă rezonabilă de timp. ^{82}Rb și ^{13}N -amoniacul se încadrează în această a doua categorie de trasoare de flux, trasoarele de flux mai asemănătoare microsferelor. ^{82}Rb este un cation, cu proprietăți biologice similare cu cele ale potasiului și taliului, iar absorbția prin membrana sarcolemală reflectă transportul activ de către pompa Na^+/K^+ -ATPazei. În studiile experimentale, fracția sa de extracție nu se modifică semnificativ într-o gamă largă de condiții metabolice. Cu toate acestea, timpul de înjumătățire foarte scurt de 75 de secunde pentru ^{82}Rb înseamnă că orice ^{82}Rb prins dispare rapid din miocard prin dezintegrare fizică. În ciuda timpului său scurt de înjumătățire, ^{82}Rb este ușor de obținut, deoarece este produs prin generator și poate fi utilizat clinic fără a fi nevoie de un ciclotron la fața locului.

^{13}N -amoniacul este un trasor de perfuzie extractibil, cu un timp de înjumătățire fizică de 10 minute. Transportul său prin membranele celulare poate avea loc prin difuzie pasivă sau prin mecanismul activ de transport Na^+/K^+ . Reținerea amoniacului ^{13}N în miocit implică captarea metabolică. Ca și în cazul ^{82}Rb , absorbția miocardică a amoniacului reflectă fluxuri absolute de sânge de până la 2 până la 3 ml/g/min și platouri la fluxuri mai hiperemice. Utilizarea acestui trasor pentru a evalua fluxul sanguin miocardic a fost validată pe scară largă atât în studii experimentale, cât și clinice.¹⁵

Trasoare de perfuzie PET: Direcții de cercetare

Fluorobenzil trifenil fosfoniu marcat cu ^{18}F , dezvoltat inițial pentru măsurarea potențialului membranei mitocondriale, a fost introdus pentru MPI cu PET.¹⁶ Trasoarele de perfuzie miocardică PET disponibile în prezent, clorura ^{82}Rb și amoniacul ^{13}N , au timpuri de înjumătățire fizică scurte, astfel încât utilizarea lor necesită o limitare a generatorului lor de site-uri, fie prin intermediul ciclotronului. aplicare clinică pe scară largă. The

timpul de înjumătățire mai mare de ^{18}F (110 minute) permite posibilitatea distribuției ca unitate de doză unică pe bază de zi, ceea ce poate facilita aplicarea clinică a imagisticii PET de perfuzie miocardică. Mai mult, timpul de înjumătățire mai mare al ^{18}F ar permite evaluarea perfuziei în timpul exercițiului pe banda de alergare, mai degrabă decât doar cu stresul vasodilatator, așa cum este cazul în prezent cu ^{82}Rb PET.

Un astfel de agent, flurpiridaz ^{18}F , a fost studiat într-un studiu de fază II la 143 de pacienți cărora li s-a efectuat imagistica de perfuzie PET de repaus-stres cu acest agent, precum și imagistica de perfuzie de repaus-stres $^{99\text{mTc}}$ SPECT. În citirea în orb, calitatea imaginii și certitudinea diagnosticului au fost mai mari cu agentul PET, iar sensibilitatea de a detecta CAD în rândul celor supuși angiografiei a fost mai mare, la specificitate similară. Printre pacienții cu CAD la angiografie, amplitudinea anomaliilor de perfuzie a fost mai mare cu agentul PET. Sunt în curs de desfășurare încercări mai mari.¹⁷

Aplicarea clinică a imagisticii de perfuzie PET

⁸²Rb și ¹³N-amoniac sunt cei doi trăsori PET care au primit aprobarea FDA pentru aplicare clinică pentru evaluarea perfuziei miocardice. Avantajele imaginii de perfuzie PET față de SPECT includ rezoluție spațială mai mare, atenuare îmbunătățită și corectare a împrăstierii și potențialul de cuantificare a fluxului sanguin regional. Ca rezultat, o serie de studii clinice cu PET cu ⁸²Rb sau ¹³N-amoniac au arătat o îmbunătățire fie a sensibilității, fie a specificității (până la 95%) pentru detectarea CAD în comparație cu SPECT (Fig. 16-19). Cu toate acestea, utilizarea pe scară largă a studiilor de perfuzie miocardică PET în cadrul clinic a fost împiedicată de necesitatea unui ciclotron la fața locului pentru ¹³N-amoniac și de costul ridicat al înlocuirii lunare a generatorului pentru ⁸²Rb. Mai mult, timpul de înjumătățire relativ scurt atât al ⁸²Rb, cât și al ¹³N-amoniac limitează utilitatea studiilor de perfuzie PET doar la pacienții supuși stresului farmacologic. Deoarece componenta de exercițiu a studiilor MPI are valoare independentă de prognostic și diagnostic, aceasta reprezintă o limitare importantă. Pe de altă parte, potențialul de cuantificare a fluxului sanguin miocardic și a rezervei de flux sanguin în termeni absoluți este foarte de dorit, cu potențiale aplicații clinice. De exemplu, pacienții cu CAD multivasale pot avea o scădere uniformă a rezervei de flux, iar datele relative de perfuzie din SPECT pot eșua să detecteze această ischemie „echilibrată”. La cealaltă extremă, detectarea anomaliilor ușoare ale rezervei de flux sanguin miocardic cu PET oferă potențialul de identificare precoce a CAD caracterizată prin disfuncție endotelială la pacienții asimptomatici cu colesterol crescut, fumat, hipertensiune arterială și rezistență la insulină. Studiile au arătat, de asemenea, că rezerva anormală de flux sanguin prin PET poate fi predictivă pentru viitorul rezultat cardiovascular în rândul pacienților cu cardiomiopatii în absența CAD, cum ar fi pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică¹⁸ și cardiomiopatie hipertrofică¹⁹ (vezi capitolele 65 și 66).

Trăsori PET ai metabolismului miocardic

PET este poziționat în mod unic pentru a investiga modificările metabolismului miocardic și fiziologiei celulare. Trăsore pentru aceste aplicații

sunt discutate în detaliu în continuare (vezi sub Evaluarea metabolismului și fiziologiei celulare miocardice).

Scanere combinate PET-CT și SPECT-CT

Scanerele care combină tehnologia PET sau SPECT cu tomografia computerizată radiografică (CT) oferă un instrument pentru obținerea de informații anatomice și funcționale complementare într-o singură sesiune de imagistică. Angiografia CT oferă informații despre prezența și amploarea îngustării lumenale a arterelor coronare epicardice cu sensibilitate și specificitate ridicate (vezi capitolul 18), în timp ce PET și SPECT oferă informații despre consecințele funcționale în aval ale leziunilor anatomice. Angiografia CT cardiacă este potrivită pentru a determina dacă este prezentă o stenoză de arteră coronară

„obstructivă”, deși capacitatea de a determina cu exactitate severitatea stenozei este limitată cu sistemele de angiografie CT de generație actuală. PET și SPECT, pe de altă parte, sunt mai potrivite pentru a determina dacă o astfel de stenoză este semnificativă din punct de vedere fiziologic în ceea ce privește limitarea rezervei de flux. Odată cu apariția sistemelor hibride PET-CT și SPECT-CT, astfel de informații complementare de anatomie și fiziologie pot fi realizate imediat, la aceeași ședință de imagistică. Combinația acestor modalități anatomice și funcționale este deosebit de relevantă la pacienții care au o constatare intermediară fie pe SPECT-PET, fie pe angiografia CT. Avantajul oferit de scannerul combinat este că imaginile corespunzătoare sunt aliniate spațial și pot fi achiziționate în timpul unei singure sesiuni de imagistică (Fig. 16-20).

Corectarea atenuării CT pentru PET. Un beneficiu secundar al sistemelor hibride de imagistică PET-CT și SPECT-CT este potențialul de a utiliza imaginea CT pentru a crea harta de atenuare pentru datele MPI. Această abordare a permis înlocuirea scanărilor cu transmisie cu germaniu-68 sau cesiu-137 cu scanări CT mai rapide, reducând durata totală a procedurii PET. Cu toate acestea, o problemă potențială a utilizării scanărilor CT rapide pentru corectarea atenuării este mișcarea organelor în timpul respirației. Scannerul CT „îngheață” inima, plămânii și ficatul la un moment dat al ciclului respirator, în timp ce datele privind emisiile PET sunt mediate pe mai multe cicluri respiratorii. Metodele care utilizează mecanismul respirator pentru a corecta această problemă sunt în prezent în curs de investigare.

În prezent, decizia dacă un anumit pacient este candidat doar pentru PET, numai angiografie CT sau hibrid PET-CT depinde de mai mulți factori. Vârsta pacientului, ritmul cardiac neregulat subiacent, calcificarea arterei coronare cunoscute sau implanturile metalice, insuficiența renală, boala pulmonară sau alergiile la substanța de contrast vor exclude un procent semnificativ de pacienți de a fi candidați pentru angiografia CT. În măsura în care PET poate fi efectuată la majoritatea acestor pacienți și având în vedere faptul că revascularizarea îmbunătățește supraviețuirea față de terapia medicală numai la pacienții cu un grad moderat până la sever de ischemie inductibilă, majoritatea pacienților nu vor necesita evaluarea simultană a anatomiei arterei coronare și a perfuziei miocardice cu hibrid PET-CT. De asemenea, ar trebui luată în considerare doza incrementală de radiații din efectuarea a două studii de diagnosticare.

Pacienții cu ECG de stres cu risc scăzut sau scanări de perfuzie miocardică nucleară nu prezintă niciun avantaj de supraviețuire în urma revascularizării față de terapia medicală, indiferent de amploarea angiografică a stenozei arterei coronare (vezi capitolul 54). Pe de altă parte, printre pacienții mai tineri cu istoric familial puternic sau factori de risc multipli pentru CAD, angiografia CT poate nu numai să excludă îngustarea luminală a arterei coronare semnificative, ci și să detecteze ateroscleroza precoce prin cuantificarea extinderii plăcilor calcificate (vezi capitolul 18). Acesta din urmă poate avea implicații importante pentru modificarea agresivă a factorilor de risc și terapia medicală. În consecință, hibridul PET-CT ar trebui limitat la doar un mic subgrup de pacienți, la care cunoștințele atât despre anatomia coronariană, cât și despre fiziologia ar putea avea un impact asupra

managementului clinic (de exemplu, anatomie coronariană anormală sau punte miocardică și durere toracică).

Toate celelalte aplicații, cum ar fi detectarea disfuncției endoteliale sau a bolii microvasculare și identificarea plăcilor moi, rămân experimentale în acest moment, cu date clinice limitate pentru a sprijini aplicarea clinică pe scară largă. În viitor, odată cu dezvoltarea potențială a noilor radiotraceri care vizează placa de arteră coronară, imaginile hibride PET-CT care încorporează anatomia plăcii cu imagistica moleculară pot oferi informații valoroase asupra diferențierii plăcii „vulnerabile” de „nonvulnerabile”, care pot fi folosite pentru a preveni și potențial pentru a preveni infarctul miocardic acut.

Probleme legate de expunerea la radiații

Luarea deciziilor clinice pentru utilizarea radiațiilor ionizante de nivel scăzut pentru a obține studii cardiace nucleare de diagnosticare trebuie să respecte

să utilizeze criterii și să cuprindă o gamă largă a raportului risc-beneficiu, cu principiul călăuzitor de a minimiza expunerea, obținând în același timp informațiile necesare de diagnostic de înaltă calitate. Predicția riscului de transformare malignă ulterioară pentru un individ care trece printr-un test sau o procedură de diagnostic medical care utilizează radiații ionizante este un exercițiu complex cu multe incertitudini. Preocupările cu privire la efectele cancerigene târzii ale expunerii la niveluri scăzute (adică, <100 mSv) ale radiațiilor ionizante provin din extrapolarea datelor privind rezultatele expunerii la supraviețuitorii exploziilor bombei atomice. Cu toate acestea, rămâne incertitudine în ceea ce privește relația doză-răspuns în intervalul inferior de expunere, adăugând complexitate evaluării riscului incremental la subiecți, precum și a răspunsurilor reparatorii specifice țesuturilor care se pot manifesta și la niveluri mai scăzute de expunere.²⁰ Cu toate acestea, expunerea pacientului la radiații ionizante ar trebui să fie la doza minimă compatibilă cu obținerea unui examen diagnostic. Fiecare procedură este unică, iar metodologia pentru a obține o expunere minimă, menținând în același timp acuratețea diagnosticului, trebuie privită în această lumină pentru a asigura o îngrijire optimă a pacientului.

Fluxul sanguin miocardic, METABOLISMUL MIOCARDILOR ȘI FUNȚIA VENTRICULARĂ

Evaluarea fluxului sanguin miocardic

Fluxul sanguin miocardic în repaus

Fluxul sanguin miocardic în repaus este strâns reglat pentru a oferi perfuzie nutritivă miocitelor viabile, contractile (vezi capitolul 49). Deși trasorii SPECT pentru imaginea fluxului sanguin miocardic sunt denumiți în mod obișnuit trasori de perfuzie, ei necesită membrane viabile ale celulelor miocitelor pentru absorbție și reținere.⁶ Astfel, absorbția și reținerea acestor trasori reflectă diferențele regionale de flux, dar integritatea membranei celulare a miocitelor este, de asemenea, o condiție prealabilă. Vizualizarea regiunilor miocardice sugerează prezența membranelor celulare viabile, funcționale, dar lipsa de vizualizare a miocardului nu indică neapărat absența celulelor viabile. Scăderea absorbției

regionale a trasorului miocardic în repaus ar putea reflecta fie lipsa integrității membranei celulare într-o zonă cu miocard infarct, fie reducerea fluxului sanguin secundar miocardului hibernant, dar viabil. O reducere severă a activității trasorului semnifică de obicei infarct, dar o reducere mai moderată a activității regionale a unui trasor de flux sanguin singur nu poate diferenția întotdeauna hibernarea de miocardul parțial cicatrizat la pacienții cu disfuncție ischemică VS. În acest context, tehnicile care evaluează procesele metabolice celulare intacte (de exemplu, FDG) sau spațiul miocardic de potasiu (de exemplu, redistribuirea ^{201}Tl) pot fi utilizate ca adjuvant la fluxul sanguin miocardic în repaus.⁶

Imagistica infarctului miocardic. La pacienții cu infarct miocardic anterior, fluxul de sânge în regiunea infarctată este de obicei diminuat, adesea sever, și puține miocite viabile sunt prezente în teritoriul cicatrizat⁶.

FIGURA 16-21 Imagini de perfuzie SPECT care demonstrează infarctul miocardic în diferite locații. A, Un infarct apical (săgeți) în vederile pe axa lungă orizontală (HLA) și pe axa lungă verticală (VLA). B, Un infarct inferior (săgeți) în vederile pe axa scurtă (SA) și VLA. În ambele studii, severitatea defectului sugerează o viabilitate minimă a miocitelor în acele teritorii.

studiul de repaus este un bun marker al prezenței, localizării și extinderii IM (Fig. 16-21).

Evaluarea dimensiunii infarctului. Studiile contemporane au folosit $^{99\text{mTc}}$ -sestamibi pentru a oferi o evaluare a dimensiunii infarctului.²¹ Deoarece clearance-ul miocardului după absorbția inițială a acestui trasor este minim, imaginile obținute chiar și la câteva ore după injectarea inițială reprezintă o „instantanee” a condițiilor fluxului sanguin și a absorbției trasorului în momentul injectării.

Dimensiunea infarctului, așa cum a fost evaluată prin analiza cantitativă a absorbției de sestamibi în repaus, a fost validată față de multe alte măsurători ale măririi infarctului.²¹ Mai mult, a fost demonstrată o asociere semnificativă între dimensiunea infarctului SPECT și decesul care apare în timpul urmăririi pe termen lung. Multe studii clinice folosesc acum „dimensiunea finală a infarctului”, așa cum este determinată de imagistica SPECT sestamibi, ca obiectiv final surogat post-IM, pentru a evalua noi agenți pentru a reduce dimensiunea infarctului.

Atunci când un trasor, cum ar fi sestamibi, este injectat în timpul infarctului miocardic acut, în cadrul unei artere ocluse legate de infarct, înainte de terapia de reperfuzie, defectul rezultat, chiar și atunci când este fotografiat câteva ore mai târziu după reperfuzia reușită, reprezintă zona de risc a arterei ocluzate. dimensiunea finală a infarctului. Modificarea dimensiunii defectului între imaginea inițială dobândită în stadiul acut și imaginea ulterioară reprezintă mărimea miocardului salvat din reperfuzie. Prin urmare, imagistica

SPECT în repaus în perioada timpurie postinfarct poate oferi informații importante despre dimensiunea finală a infarctului și viabilitatea zonei de infarct.

Evaluarea perfuziei miocardice în timpul stresului

Fluxul sanguin coronarian trebuie să răspundă rapid la schimbarea condițiilor metabolice și la cererea de oxigen pentru a satisface nevoile de nutrienți ale miocitelor care trebuie să se contracte mai rapid și cu mai multă forță. Extracția de oxigen de către miocard este aproape maximă în repaus; astfel, orice creștere a cererii de oxigen poate fi satisfăcută numai prin creșterea fluxului sanguin coronarian pentru a furniza mai mult oxigen pe unitatea de timp (vezi capitolul 49). Principalii determinanți ai fluxului sanguin coronarian includ presiunea de perfuzie la capul sistemului (în principal presiunea diastolică aortică) și rezistența în aval, care se află predominant în patul arteriolar coronar. Deoarece presiunea diastolică aortică în timpul efortului variază puțin față de valoarea în repaus, mecanismul major responsabil pentru creșterea fluxului sanguin coronarian în timpul stresului implică o reducere a rezistenței vasculare coronariene. În timpul efortului fizic, fluxul sanguin coronarian poate crește de aproximativ două până la trei ori peste nivelurile în repaus. În timpul stresului farmacologic pentru a minimiza rezistența arteriolară coronariană, folosind agenți vasodilatatori arteriolar coronarian intravenos, cum ar fi dipiridamol și adenzina (discutate mai târziu), fluxul sanguin coronarian poate crește de până la patru până la cinci ori peste nivelul de repaus. Mărimea creșterii fluxului sanguin secundar oricărui stres în raport cu valorile debitului în repaus este denumită rezervă de flux sanguin coronarian.²²

Marcatori de perfuzie și Rezervă de flux sanguin coronarian

Indicatorul de perfuzie ideal ar trebui să urmărească fluxul sanguin miocardic în întreaga gamă de flux sanguin relevant din punct de vedere fiziologic care poate fi realizat pe modele animale și la oameni (Fig. 16-22). Ar trebui extras rapid (din sânge în miocit), deoarece condițiile hemodinamice în timpul stresului de vârf nu sunt menținute pentru perioade lungi. Trasorul ideal ar trebui, de asemenea, extras cât mai complet posibil din fluxul sanguin și ar trebui să fie reținut în miocard pentru o perioadă suficientă pentru a fi fotografiat. Mai mult decât atât, perturbările în condițiile metabolice, cum ar fi ischemia sau medicamentele cardioactive utilizate în mod obișnuit, nu ar trebui nici să influențeze și nici să interfereze cu absorbția, astfel încât concentrațiile regionale rezultate reflectă în primul rând perfuzia miocardică.

În ciuda extracției miocardice excelente de primă trecere (85%), spectrul de energie de ²⁰¹Tl este mai mic (69 până la 80 keV) decât optimul pentru camerele gamma actuale. Spectrul de energie de 140 keV al traseelor de perfuzie ^{99m}Tc are ca rezultat mai puțină dispersie și atenuare a țesuturilor moi, cu o rezoluție spațială îmbunătățită în comparație cu taliumul. Cu toate acestea, extracția miocardică de primă trecere atât a sestamibii, cât și a tetrofosminei este doar în intervalul de 60% cu extracție neliniară la debite mari. Astfel, niciunul dintre trasorii de perfuzie SPECT disponibili clinic nu are toate proprietățile unui trasor de perfuzie ideal (vezi Fig. 16-22).

FLUX SANGEL MIOCARDIAL

FIGURA 16-22 Relația dintre fluxul sanguin miocardic și captarea traserului de perfuzie. Traserul ideal de perfuzie ar urmări fluxul sanguin miocardic în întreaga gamă de fluxuri relevante din punct de vedere fiziologic (linia roșie). Cu toate acestea, trasoarele de perfuzie disponibile „se derulează” la niveluri mai mari de flux. Diferenții trasori ating un platou la diferite niveluri ale fluxului sanguin miocardic, așa cum se demonstrează în acest exemplu schematic bazat pe mai multe studii pe modele animale.

Cu toate acestea, diferențele regionale în absorbția trasoarelor miocardice în timpul efortului sau stresului farmacologic au furnizat informații importante de diagnostic și prognostic.⁸

Traserul de perfuzie PET ^{13}N -amoniac afișează o fracție de extracție care depășește 90%; ^{82}Rb are o fracție de extracție mai mică și atinge un platou mai rapid la intervalul hiperemic de curgere. În cadrul clinic, evaluarea fluxului sanguin miocardic regional și a rezervei de flux cu ^{13}N -amoniac și ^{82}Rb a fost validată pentru detectarea și localizarea CAD.¹⁵ După cum sa menționat anterior, majoritatea studiilor PET care evaluează rezervele de flux coronarian utilizează mai degrabă stresul farmacologic decât efortul de efort.

Efectul unei stenoze coronariene asupra rezervei de flux sanguin coronarian. La modelele animale în care sunt induse stenoze coronariene discrete de grade variate, fluxul sanguin coronarian în repaus este menținut prin dilatarea autoreglă a vaselor de rezistență arteriolară din aval până când se ajunge la o stenoză între 80% și 90% din diametrul vasului (Fig. 16-23). Pe măsură ce severitatea stenozei crește și mai mult, capacitatea vasodilatatoare arteriolară de a menține fluxul în repaus este epuizată, moment în care fluxul sanguin coronarian în repaus se diminuează (vezi capitolul 49).

În schimb, rezerva maximă de flux sanguin coronarian începe să scadă atunci când stenoza coronariană din amonte atinge diametrul de 50% (vezi Fig. 49-12). Trei niveluri de rezistență influențează fluxul sanguin coronarian: cel oferit de vasele epicardice de mare conductanță, denumite R1; rezistența arteriolară coronară, R2; și rezistența în subendocard prin tensiunea peretelui din camera ventriculară, R3 (vezi Fig. 16-23; vezi și Fig. 49-5). În condiții normale, cea mai mare parte a rezistenței în repaus este asigurată de R2, iar cea mai mare parte a creșterii fluxului coronarian în timpul cererii crescute are loc prin reducerea rezistenței la acest nivel, potențial crescând debitul de până la patru ori pe măsură ce cererea crește. Vasele epicardice normale se dilată ușor (R1 scade ușor) ca răspuns la creșterea fluxului coronarian ca o consecință a funcției normale a celulelor endoteliale. În funcție de tipul de exercițiu care se efectuează, componenta R3 poate rămâne neschimbată sau poate crește, cu creșterea razei camerei și a tensiunii peretelui. Obținerea debitului maxim depinde în principal de capacitatea vasodilatatoare a vaselor de rezistență din

aval.²² Cu o stenoză coronariană, în care s-a folosit o anumită rezervă vasodilatatoare pentru a menține fluxul în repaus, este disponibilă o rezervă vasodilatatoare mai mică pentru a minimiza rezistența în timpul stresului. Astfel, într-un vas cu stenoză moderată, rezerva de flux sanguin coronarian este tocită și detectabilă de un traser de perfuzie (vezi Fig. 16-23).

Spre deosebire de modelele animale, CAD aterosclerotic uman este mai complex. Stenozele pot să nu fie discrete, lungimea și complexitatea stenozei pot afecta rezerva coronariană, iar funcția endotelială afectată joacă un rol (vezi capitolul 49).²³ La subiecții cu funcție endotelială păstrată, fluxul coronarian crescut în timpul stresului duce la vasodilatația arterială coronariană și arteriolară, contribuind la rezerva maximă de flux coronarian. Funcția endotelială este adesea anormală, cu ateroscleroză precoce sau factori de risc pentru ateroscleroză, contribuind la tocirea rezervei de flux coronarian. Dezvoltarea colateralelor la patul distal de perfuzie a unui teritoriu miocardic cu o stenoză coronariană severă în amonte influențează și fluxul sanguin în repaus și în timpul stresului.²²

Cu imagistica SPECT, diferențele regionale relative ale captării traserului pot fi detectate și cuantificate (Fig. 16-24), în timp ce cu imagistica PET, fluxul sanguin coronarian regional absolut în repaus și în timpul stresului (în mililitri pe gram pe minut) poate fi cuantificat.^{6,15}

Detectarea ischemiei induse de stres versus infarct

În practica standard, imaginile de perfuzie miocardică de stres și de repaus sunt comparate pentru a determina prezența, amploarea și severitatea defectelor de perfuzie induse de stres și pentru a determina dacă astfel de defecte reflectă ischemia miocardică regională sau infarctul.^{2,7} Anomaliile de perfuzie induse de stres în regiunile care prezintă perfuzie normală în repaus sunt denumite defecte reversibile de perfuzie, astfel de regiuni de perfuzie reversibile, cu rezerva de sânge viabilă, de rezerve coronare. (Fig. 16-25A; vezi, de asemenea, Figurile 16-4 până la 16-7 și 16-10B). Strict vorbind, SPECT MPI demonstrează anomalii reversibile induse de stres în rezerva de perfuzie, deși aceste constatări sunt adesea denumite „ischemie”. Ischemia regională a țesutului miocardic în sine nu este demonstrată, deși este într-adevăr adesea prezentă, pe baza unei nepotriviri între cererea și oferta de oxigen. Anomalii de perfuzie la stres care sunt ireversibile sau fixe, așa cum se observă în imaginile de repaus

R1

Odihnă

R3

R2 —i—R2

Cardiologie nucleară

FIGURA 16-23 Efectul rezistenței coronariene asupra rezervei de flux sanguin coronarian. A, În repaus, debitul este condus de capul de presiune (P) de la capătul proximal al sistemului. R1 se referă la rezistența oferită de vasele mari de conductanță epicardică. R2 reprezintă rezistența arteriolară coronariană, care reglează predominant fluxul sanguin coronarian. R3 reprezintă rezistența oferită de tensiunea peretelui în subendocard. În repaus în vasul normal (vasul stâng pe desen), este prezentă o oarecare rezistență vasoconstrictoare. În cadrul unei stenoze coronariene epicardice (vas drept), fluxul sanguin în repaus poate fi menținut, dar în detrimentul scăderii rezistenței coronariene în aval (R2 scăzut) prin dilatarea autoreglă a arteriolelor. Astfel, cu o rezistență mai mică, fluxul în repaus poate fi menținut în ciuda capului de presiune mai scăzut la capătul distal al stenozei. Un trasor de perfuzie ar arăta o absorbție omogenă în repaus. B, Cu stres la cerere sau cu administrarea unui vasodilatator arteriolar coronarian cum ar fi dipiridamol sau adenzină, perfuzia crește substanțial în zona furnizată de artera epicardică normală (vasul stâng pe desen) pe măsură ce rezistența (R2) devine minimă. Cu toate acestea, în zona furnizată de stenoză (vasul drept), se observă o rezervă de debit tocită, deoarece cea mai mare parte a rezervei de vasodilatator la nivelul R2 a fost folosită pentru a menține fluxul în repaus. Astfel se stabilește eterogenitatea fluxului (pe baza

prezenței stenozei din amonte) și poate fi imaginea cu un trasor de perfuzie ca un defect în teritoriul furnizat de vasul stenotic. (Modificat din Follansbee WP: **Alternatives to leg exercise in the evaluation of patients with coronary artery disease: Functional and pharmacologic stress modalities.** În Gerson MC [ed]: **Cardiac Nuclear Medicine.** New York, McGraw-Hill, 1997, pp 193-236.)

FIGURA 16-24 Grafice care ilustrează efectul anomaliilor rezervei de sânge ale arterei coronare asupra concentrațiilor de trasor de perfuzie, cu imagini tomografice corespunzătoare. Stânga, sunt prezentate profilurile fluxului sanguin miocardic în repaus și stres a două regiuni miocardice, cu regiunea S (sept) furnizată de o arteră epicardică normală și regiunea L (perete lateral) furnizată de o arteră cu o stenoză coronariană epicardică semnificativă. Fluxul sanguin la stres este diminuat în regiunea L în comparație cu S. Drept, Profilul de absorbție a trasorului de perfuzie este demonstrat cu fluxul sanguin miocardic pe axa y. Absorbția trasorului este diminuată în regiunea L în raport cu S în timpul stresului. În imaginile de perfuzie rezultate, se observă un „defect” relativ al captării trasorului în peretele lateral în comparație cu sept, în timp ce ambele regiuni demonstrează o absorbție similară a trasorului în repaus. Peretele lateral demonstrează astfel un defect de perfuzie reversibil, reflectând rezerva de flux sanguin coronarian tocit și reflectând indirect prezența stenozei coronariene.

(neschimbat de la stres la repaus) reprezintă cel mai adesea infarctul, mai ales dacă defectul este sever (Fig. 16-25B; vezi și Fig. 16-7B). Când sunt prezente atât miocardul viabil, cât și miocardul cicatrizat, redistribuirea taliului sau reversibilitatea trasorului ^{99m}Tc este incompletă, dând aspectul unei reversibilități parțiale pe imaginile întârziate cu talii sau ^{99m}Tc de repaus.

Stresul de efort pentru a induce hiperemia coronariană

SPECT MPI este în mod obișnuit efectuat cu stres de efort pentru a induce hiperemie coronariană, în special potrivit pentru pacienții cu simptome de efort, deoarece aceasta oferă posibilitatea de a lega simptomele induse în timpul exercițiului de locația, amploarea și severitatea modelelor de perfuzie anormale. recuperarea frecvenței cardiace în evaluarea probabilității sau prognosticului CAD (vezi capitolul 13).²⁴

Stresul farmacologic pentru a induce hiperemia coronariană

Stresul de efort este modalitatea preferată de a induce hiperemia coronariană deoarece permite o corelație între simptomele de efort și modelul de perfuzie și oferă informații despre durata efortului, volumul de muncă realizat și prezența și amploarea modificărilor electrocardiografice ischemice, toate acestea oferind informații importante de diagnostic și prognostic. Pacienții cu simptome de efort nu pot face exerciții adecvate pentru a reproduce

aceste simptome, iar pacienții nu pot atinge mai mult de 85% din ritmul cardiac maxim estimat pentru vârstă (vezi capitolul 13), considerat nivelul optim de efort pentru a obține răspunsuri hiperemice coronariene. nivelurile adecvate de exercițiu vor crește.

La astfel de pacienți, testarea farmacologică de stres poate fi utilizată pentru a induce hiperemie coronariană. Cei mai folosiți agenți pentru testarea farmacologică de stres pot fi împărțiți în cei care acționează ca vasodilatatoare arteriolare coronariene (adenozină, dipiridamol și regadenoson) și agenți adrenergici precum dobutamina.^{7,25}

Mecanismul stresului farmacologic vasodilatator arteriolar coronarian

Stimularea receptorilor de adenzină A_{2a} de pe celulele musculare netede duce la creșterea producției de adenilat ciclază, la creșterea adenozin monofosfatului ciclic intracelular și la alte efecte care produc vasorelaxare. Cu vasodilatație arteriolară maximă (scăderea maximă a rezistenței coronariene), fluxul sanguin coronarian crește.

Adenozina este o moleculă puternică, endogenă, care acționează ca un regulator al fluxului sanguin în multe paturi de organe, inclusiv în circulația coronariană (vezi capitolul 49). Are multe alte efecte mediate de diferite subtipuri de receptori (Fig. 16-26). Adenozina A₁ receptorii sunt prezenți în nodul sinusal și nodul atrioventricular (AV) și mediază scăderea frecvenței cardiace și a conducerii nodale AV. Receptorii de adenzină A_{2b} sunt prezenți în bronhiole și în sistemul vascular periferic, iar stimularea poate duce la constricție bronșică și vasodilatație periferică.

Studiile inițiale ale adenozinei au demonstrat că o doză de 140 pg/kg/min a indus hiperemie coronariană maximă, fără o creștere suplimentară a fluxului sanguin coronarian maxim la doze mai mari.²⁵ După debutul perfuziei intravenoase de adenzină, fluxul coronarian maxim apare în medie de 84 de secunde, cu un interval de până la 125 de secunde. Dipiridamolul blochează retransportul intracelular al adenozinei și inhibă adenozin deaminaza, responsabilă de descompunerea intracelulară a adenozinei.²⁵ Astfel, dipiridamolul acționează ca un vasodilatator arteriolar coronarian indirect, crescând concentrațiile intracelulare și interstițiale de adenzină (vezi Fig. 16-26). Agentul mai nou regadenoson este similar cu adenozina prin aceea că interacționează direct cu receptorul de adenzină A_{2a}.²⁶

Eterogenitatea hiperemiei coronariene cu stresul farmacologic

Odată cu administrarea de dipiridamol sau adenzină, vasele de rezistență din zona subținsă de un vas epicardic normal se dilată, scăzând rezistența coronariană și rezultând o creștere a fluxului sanguin coronarian de patru până la cinci ori peste normal. Rezistența coronariană într-un pat alimentat de un vas epicardic stenotic este diminuată în repaus (adică s-a folosit rezerva de vasodilatator coronarian) și pot avea loc doar reduceri minore sau nu pot avea loc. Astfel, fluxul sanguin miocardic în acel teritoriu nu se modifică sau chiar poate scădea ușor din cauza vasodilatației periferice și scăderii tensiunii arteriale diastolice caracteristice stresului farmacologic. Rezultatul net al acestor modificări este eterogenitatea

fluxului sanguin miocardic (crescut în teritoriul normal și relativ nemodificat în teritoriul furnizat de vasul epicardic stenotic). Trasor de perfuzie

administrarea în acest cadru demonstrează un defect în zona furnizată de vasul stenotic (vezi Fig. 16-23).²⁵

În timpul stresului de efort, creșterea cererii miocardice de oxigen și limitarea aprovizionării cu oxigen creează o nepotrivire între cerere și ofertă, ceea ce duce adesea la ischemie celulară. Cu stresul farmacologic, defectul de perfuzie poate reprezenta doar eterogenitatea rezervei de flux coronarian. „Cererea” se poate schimba puțin în timpul stresului farmacologic; există adesea o scădere a tensiunii arteriale însoțită de o creștere reflexă, deși modestă a frecvenței cardiace, astfel încât produsul dublu, reflectând cererea de oxigen, se modifică puțin în timpul „stresului” vasodilatator. Astfel, este posibil să nu apară o nepotrivire între cerere și ofertă și ischemia celulară poate să nu fie prezentă, în ciuda defectelor de perfuzie induse de vasodilatator.²⁵

În anumite condiții, ischemia miocardică adevărată poate fi într-adevăr prezentă, legată de dezvoltarea unui furt coronarian. Acest fenomen pare să apară atunci când patul de perfuzie miocardică alimentat de o stenoză epicardică severă este, de asemenea, dependent de vasele colaterale din arterele coronare îndepărtate. Fluxul sanguin prin colateralele coronariene depinde de presiunea de perfuzie, în special dacă colateralele sunt periclitate (adică, dacă vasul de sânge părinte este compromis de stenoza coronariană moderată). În acest context, administrarea unui agent de stres vasodilatator diminuează presiunea de perfuzie care alimentează colateralele, iar fluxul colateral scade. Fluxul către pat furnizat de o stenoză epicardică severă poate scădea apoi în comparație cu debitul în repaus, iar aportul diminuat poate crea nepotrivire cerere-ofertă și ischemie miocardică adevărată, cu deprimarea segmentului ST ECG.

Efectele hemodinamice ale stresului farmacologic vasodilatator.

Administrarea de dipiridamol, adenozină și regadenoson are ca rezultat o vasodilație sistemică și coronariană mediată de receptorul de adenozină, cu o scădere medie de 8 până la 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, adesea însoțită de o creștere reflexă a frecvenței cardiace. Un răspuns tocit al frecvenței cardiace poate fi observat la pacienții care iau beta-blocante sau la pacienții diabetici cu insuficiență autonomă subiacentă.

Efecte secundare asociate cu stresul farmacologic vasodilatator. Efectele secundare asociate cu stresul vasodilatator farmacologic sunt rezultatul stimulării receptorilor de adenozină A₁, A_{2b} și A₃ și sunt frecvente.²⁵ După stresul cu dipiridamol, aproximativ 50% dintre pacienți experimentează unele efecte secundare, iar cu adenozină mai mult de 80% dintre pacienți prezintă reacții adverse nefaste, cel mai frecvent înroșirea feței, dureri

toracice,^{2,25} regadenoson, prevalența reacțiilor adverse a fost similară cu cea observată la adenzină, deși un scor de severitate compus a fost ușor mai mic.²⁶

Ca urmare a efectului adenzinei asupra sistemului de conducere, blocul AV se poate dezvolta în timpul administrării de adenzină. Aproximativ 10% dintre pacienți manifestă bloc AV de gradul I, cu 5% dezvoltând bloc AV de gradul II sau III. Blocul AV este mai frecvent la pacienții care sunt studiați în timp ce iau beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu care scad ritmul cardiac. Pacienții cu dovezi inițiale de bloc AV de gradul doi sau trei în absența unui stimulator cardiac nu trebuie să primească adenzină. Cu toate acestea, pacienții cu bloc AV de gradul I sau bloc de ramură stângă (BBB) par să tolereze bine perfuzia de adenzină, fără o exacerbare a anomaliilor de conducere.^{2,7,25}

Depresia ischemică ST se observă la 10% până la 15% dintre pacienții supuși unui stres farmacologic vasodilatator, reprezentând probabil consecința fiziologică a inducerii unui furt coronarian și a ischemiei miocardice regionale. Astfel de pacienți au adesea defecte de perfuzie extinse și severe la imagistică și mai des au boală multivasală colateralizată la angiografie.

Durerea toracică, chiar și angina pectorală tipică, se dezvoltă frecvent în timpul testelor de stres farmacologice cu vasodilatatoare. Deși poate reflecta ischemia miocardică regională bazată pe un furt coronarian, durerea toracică poate apărea și la pacienții fără modificări ECG ischemice și cu studii de perfuzie normale din cauza implicării receptorilor de adenzină A1 în calea nociceptivă care influențează senzația de durere toracică.²⁵ Astfel, durerea toracică în sine este o constatare nespecifică în timpul stresului farmacologic vasodilatator.

În rapoartele timpurii privind testarea dipiridamolului, au apărut episoade rare, dar severe de bronhospasm, posibil legate de un mecanism nespecific mediat de receptorul de adenzină. Astfel, pacienții cu antecedente semnificative de boală reactivă a căilor respiratorii nu ar trebui să fie supuși testului de stres vasodilatator.^{2,7,25} Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) fără o componentă reactivă a căilor respiratorii, totuși, în general, tolerează bine procedura. Regadenoson a fost studiat la pacienții cu astm bronșic ușor până la moderat și la pacienții cu BPOC moderată. Într-un studiu randomizat, incidența unei scăderi mai mari de 15% a volumului expirator forțat în 1 secundă (FEV1) față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu regadenoson și placebo, deși dispneea a fost mai frecventă la pacienții tratați cu regadenoson.²⁷ Nu au apărut cazuri de bronhospasm sever. Aceste date sugerează că regadenosonul poate fi utilizat la astfel de pacienți, deși cu precauție și după pregătirea pentru tratarea dispneei.

Au fost în curs de dezvoltare agenți de stres farmacologic vasodilatatori care sunt agoniști mai specifici la receptorul de adenzină A2a în sistemele model de receptor. Unul dintre acești agenți, regadenoson, discutat mai devreme, a fost aprobat de FDA în 2008 pentru a fi utilizat în testele de stres farmacologic pentru MPI și este acum utilizat pe scară largă. Studiile pivot au sugerat performanțe imagistice similare cu cele ale adenzinei. Profilul general al efectelor secundare nu pare să fie foarte clar diferit de cel al adenzinei.

Regadenoson se administrează în bolus, totuși, ceea ce este mai convenabil decât cu alți agenți de stres vasodilatatori utilizați.^{25,26}

Inversarea efectelor stresului farmacologic vasodilatator. Compușii de metilxantină, cum ar fi teofilina și cofeina, acționează ca antagoniști competitivi ai adenozei la nivelul receptorului, iar perfuzia intravenoasă de aminofilină antagonizează efectele agenților de stres vasodilatatori.^{2,7} Deoarece adenoza are un timp de înjumătățire foarte scurt (aproximativ 20 până la 30 de secunde), testarea aminofilinei este rar necesară în timpul administrării aminofilinei. simpla oprire a perfuziei duce la încetarea simptomelor în 20 până la 30 de secunde. După dipiridamol sau regadenoson intravenos, perfuzia de aminofilină la aproximativ 1 până la 2 mg/kg, administrată timp de 30 de secunde, inversează efectele secundare (precum și efectele vasodilatatoare coronariene), de obicei în 1 până la 2 minute. Deoarece efectele vasodilatatoare coronariene vor fi, de asemenea, inversate, inversarea efectului vasodilatator trebuie amânată până la cel puțin 1 până la 2 minute după administrarea radionuclizului dacă este sigură clinic; în caz contrar, modelul adevărat de perfuzie a stresului poate să nu fie evident. În general, efectele secundare ale stresului farmacologic vasodilatator, deși comune, pot fi tolerate pentru această perioadă. Cu toate acestea, cu efecte secundare mai severe, cum ar fi scurtarea severă a respirației sau bronhospasmul, sau cu anomalii mai dramatice ale segmentului ST, inversarea efectului vasodilatator mai rapid este prudentă. Deoarece cofeina este un compus de metilxantină și antagonizează efectul adenozei asupra receptorului său, este esențial ca pacienții să fie instruiți să rețină cofeina, în mod ideal timp de 24 de ore înainte de testarea farmacologică de stres vasodilatatoare.

La unii pacienți, ischemia miocardică provocată în timpul testului de stres vasodilatator declanșează o cascadă de evenimente care mențin ischemia chiar și după inversarea efectului vasodilatator cu aminofilină. Senzația de durere în piept poate determina un răspuns simpatic crescut, cu o creștere a ritmului cardiac și a tensiunii arteriale. În acest context, când aminofilină a fost administrată pentru a inversa efectele vasodilatatorului, este sigur să se administreze nitroglicerină sublinguală sau alte măsuri pentru ameliorarea ischemiei miocardice. Nu este sigur să se administreze nitroglicerină sublinguală înainte de aminofilină pentru a trata semnele de ischemie miocardică. Deoarece vasodilatația sistemică este prezentă în timpul testului de stres cu vasodilatator, administrarea de nitroglicerină înainte de aminofilină poate duce la hipotensiune arterială sistemică substanțială.

În practica contemporană, poate fi întâlnit un număr mic de pacienți care iau preparate orale de dipiridamol pentru efectele lor antiplachetare. Deoarece dipiridamolul este un inhibitor al adenozei deaminazei și previne descompunerea rapidă obișnuită a adenozei, perfuzia intravenoasă de adenzină la pacienții cărora li se administrează dipiridamol oral poate fi însoțită de un efect de adenzină mult mai prelungit decât de obicei. Prin urmare, pentru testarea adenozei, compușii dipiridamol oral trebuie opriți la un moment adecvat înainte de procedură. Precauții similare se aplică la utilizarea

regadenosonului la pacienții cărora li se administrează dipiridamol oral. Dipiridamolul oral ca terapie de fond nu complică performanța testării dipiridamolului intravenos.

Protocoale pentru testarea de stres farmacologic vasodilatator Protocoalele acceptate pentru efectuarea testului de stres farmacologic vasodilatator sunt enumerate în Tabelul 16-3.2,7,25 De la descrierile originale ale acestor protocoale, au fost studiate iterații, cu scopul de a scurta procedura de testare sau de a minimiza efectele secundare, sau ambele,25 prin scurtarea duratei sau reducerea nivelului de denosină la exercițiu.

Exercițiul cu mânerul poate fi folosit pentru a crește tensiunea arterială periferică și, prin urmare, presiunea de perfuzie coronariană. Rapoartele sunt amestecate pentru a stabili dacă calitatea imaginii este îmbunătățită. Această abordare poate fi utilă la pacienții cu tensiune arterială scăzută la limită înainte de test pentru a evita hipotensiunea arterială semnificativă.

Exercițiile la nivel scăzut pe banda de alergare au fost aplicate din ce în ce mai mult în combinație cu testarea de stres cu vasodilatatoare. Deși nu s-a demonstrat niciun avantaj clar în performanța diagnosticului, a fost demonstrată în mod constant o reducere a efectelor secundare ale testelor de stres farmacologic, precum și o reducere a captării traserului extracardiac cu îmbunătățirea consecventă a calității imaginii.25

Rapoartele inițiale de testare a adenozei intravenoase au descris un protocol în care doza a fost crescută progresiv. Mai frecvent, adenoza este administrată sub formă de perfuzie începând cu doza maximă. Acest protocol permite o perioadă totală de perfuzie scurtă de 4 minute în loc de 6 minute, cu radionuclidul injectat la 3 minute în perfuzia de 4 minute. Datele publicate sugerează că sensibilitatea diagnosticului este menținută în timp ce timpul total de testare este redus.25

Diferențele dintre vasodilatator și stresul de exercițiu

Imaginile de perfuzie obținute prin stresul farmacologic vasodilatator sunt în general concordante cu cele obținute cu stresul maxim de efort la același pacient, dar cu câteva diferențe importante: niveluri mai mari de flux coronarian sunt atinse în timpul stresului farmacologic vasodilatator comparativ cu efort, posibil din cauza rezistenței crescute la flux la efort cauzată de presiuni subendocardice mai mari. Deși teoretic această diferență ar trebui să conducă la o sensibilitate crescută pentru detectarea CAD cu stres farmacologic, o astfel de sensibilitate crescută nu a fost demonstrată în mod clar. Eșecul de a demonstra o sensibilitate crescută se poate datora incapacității trasoarelor de radionuclizi de a reflecta fluxul sanguin miocardic în mod adecvat la cele mai înalte niveluri de flux (vezi Fig. 16-22).6

Stresul farmacologic al vasodilatatorului este mai puțin „fiziologic” decât exercițiul, iar simptomele din timpul testării (sau lipsa acestora) nu pot fi atât de clar legate de modelul de perfuzie. Performanța optimă de diagnosticare a MPI în timpul efortului este adesea dependentă de atingerea de către pacient a unui nivel maxim de stres, care nu apare întotdeauna.

Medicamentele anti-ischemice pot afecta semnificativ rezultatele MPI în timpul efortului.⁷ Amploarea și severitatea defectelor de perfuzie miocardică pot fi, de asemenea, afectate într-un mod important de medicația de fond în timpul stresului farmacologic.²⁸ Prin urmare, medicamentele antianginoase ar trebui reținute dacă este posibil înainte de studiu.

Stresul cu dobutamina pentru a induce hiperemia coronariană. La unii pacienți, stresul farmacologic vasodilatator este contraindicat din cauza bolii bronhospastice reactive a căilor respiratorii sau a metilxantinelor de fond. În astfel de cazuri, clorhidratul de dobutamina intravenos poate fi utilizat pentru a induce hiperemie coronariană.^{2,7} Dobutamina are un debut relativ rapid de acțiune, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2 minute. Acest agent se administrează începând cu o doză de 5 pg/kg/min și crescută treptat cu 5 pg/kg/min la fiecare 3 minute, până la o doză maximă de 40 pg/kg/min (vezi capitolul 14). Dobutamina este un agonist larg al receptorilor adrenergici, la doze diferite, stimulând receptorii beta, beta₂ și alfa. La doze relativ mici, efectul predominant este o creștere a contractilității mediată prin receptorii adrenergici. Pe măsură ce doza este crescută peste 10 pg/kg/min, ritmul cardiac crește constant, iar creșterea cererii de oxigen stimulează o creștere a fluxului sanguin miocardic.

Răspunsul hemodinamic la dobutamina implică, în general, o creștere modestă a tensiunii arteriale sistolice cu o scădere modestă a tensiunii arteriale diastolice prin doze de până la 20 pg/kg/min, cu doar mici modificări ulterioare după acel moment. Deoarece creșterea fluxului sanguin miocardic este dependentă de creșterea cererii de oxigen, sensibilitatea optimă pentru MPI bazată pe optimizarea eterogenității fluxului depinde de obținerea unui răspuns adecvat al ritmului cardiac, necesitând adesea o doză mare de dobutamina.

Creșterea fluxului sanguin miocardic în timpul dozelor maxime de dobutamina pare a fi mai mică decât cea atinsă în timpul stresului farmacologic vasodilatator, astfel încât gradul de eterogenitate al fluxului coronarian cu o stenoză coronariană este, de asemenea, mai mic. Astfel, stresul vasodilatator este modalitatea farmacologică preferată pentru MPI la pacienții care nu pot exercita în mod adecvat. Stresul cu dobutamina este rezervat cazurilor în care stresul vasodilatator este contraindicat sau nu poate fi efectuat din cauza medicamentelor de bază.^{2,7,25.}

Efectele secundare ale dobutaminei sunt frecvente și pot fi deranjante.² Cele mai frecvente efecte secundare includ palpitații și dureri toracice și pot fi întâlnite aritmii inclusiv PVC și tahicardie ventriculară nesustținută. Hipotensiunea arterială apare la aproximativ 10% dintre pacienți, posibil ca urmare a stimulării mecanoreceptorilor miocardici în timpul contractilității crescute, cu retragerea tonusului constrictor periferic. Hipotensiunea arterială în timpul stresului cu dobutamina nu are aceleași implicații prognostice ca hipotensiunea indusă de efort. Din cauza timpului de înjumătățire relativ scurt, reacțiile adverse se rezolvă în general în câteva minute de la oprirea perfuziei și pot fi întrerupte mai rapid cu blocarea beta-adrenergică intravenoasă.^{2,7,25.}

Evaluarea metabolismului și fiziologiei celulare miocardice

Ischemia miocardică și viabilitatea

Supraviețuirea celulară programată

Dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen are ca rezultat ischemia miocardică. Dacă dezechilibrul este tranzitoriu (adică declanșat de efort), acesta reprezintă ischemie reversibilă. Cu toate acestea, dacă dezechilibrul dintre cerere și ofertă este prelungit, fosfații de înaltă energie sunt epuizați, iar funcția contractilă regională se deteriorează progresiv. Dacă echilibrul cererii de oferta este suficient de prelungit, urmează ruptura membranei celulare cu moartea celulei.

Miocardul are mai multe mecanisme de adaptare acută și cronică la o reducere temporară sau susținută a fluxului sanguin coronarian (Fig. 16-27), cunoscut sub numele de asomare, hibernare și preconditionare ischemică (vezi capitolul 49). Aceste răspunsuri la ischemie păstrează suficientă energie pentru a proteja integritatea structurală și funcțională a miocitului cardiac. Spre deosebire de moartea celulară programată sau apoptoza, termenul de supraviețuire programată a celulelor a fost folosit pentru a descrie comunitatea dintre asomarea miocardică, hibernarea și preconditionarea ischemică în ciuda patofiziologiei lor distincte.²⁹

Miocard uluit și hibernant

În miocardul uluit și hibernant, funcția miocardică este deprimată în repaus, dar miocitele rămân viabile. Deși disfuncția VS poate fi reversibilă atât în timpul asomării, cât și în hibernare, aceste stări diferă în relația dintre perfuzia și funcție miocardică. Miocardul uluit este observat cel mai frecvent după o perioadă tranzitorie de ischemie urmată de reperfuzie (funcție deprimată în repaus, dar perfuzie păstrată). Episoadele ischemice pot fi unice sau multiple, scurte sau prelungite, dar niciodată suficient de severe pentru a provoca leziuni. Miocardul hibernat se referă la răspunsurile adaptative ale miocardului la episoade repetitive de ischemie care au ca rezultat hipoperfuzie miocardică în repaus³⁰ (funcție deprimată și perfuzie în repaus). În practica clinică, este probabil ca răspunsurile adaptive ale hibernării și asomării să coexiste (vezi capitolul 49).

Viabilitatea miocardică

Cerințele pentru viabilitatea celulară includ (1) flux sanguin miocardic suficient, (2) integritatea membranei celulare și (3) conservarea

MIOCARD ULUI

0

100

1 Funcție normală

Anormalitate regională a mișcării peretelui în timpul

Anormalitate persistentă a mișcării peretelui regional

Reveniți la funcția normală

Restabilirea fluxului sanguin coronarian

Episod ischemic acut

funcționare normală

ischemie repetitivă și hipoperfuzie cronică fără leziune acută

- Funcția regională

■ Fluxul regional

Flux sanguin anormal din cauza îngustării aterosclerotice progresive și ischemiei repetitive

Flux sanguin coronarian normal

Restaurarea fluxului sanguin coronarian prin revascularizare

FIGURA 16-27 Fiziopatologia asomării (A) și hibernării (B), reprezentând diferite mecanisme ale disfuncției ventriculare stângi reversibile acute și cronice. (Modificat din Dilsizian V: Myocardial viability: Reversible left ventricular dysfunction. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E [eds]: Atlas of Nuclear Cardiology. Philadelphia, Current Medicine, 2006.)

Cardiologie nucleară

activitate metabolică. Fluxul sanguin miocardic trebuie să fie adecvat pentru a furniza substrat miocit pentru procesele metabolice și pentru a elimina produșii finali ai metabolismului. Dacă fluxul sanguin este redus sever, metaboliții se acumulează, provocând inhibarea enzimelor căii metabolice, epuizarea fosfaților cu energie înaltă, distrugerea membranei celulare și moartea celulei. Astfel, cu o reducere severă a fluxului sanguin, trasorii de perfuzie singuri oferă informații despre viabilitatea miocardică.⁶ Cu toate acestea, în regiunile în care reducerea fluxului sanguin este mai puțin severă, informațiile de perfuzie singure pot fi un semnal insuficient pentru a identifica viabilitatea relevantă din punct de vedere clinic, iar date suplimentare, cum ar fi indicii metabolici, ar fi importante.⁶

III

Evaluarea Pacientului

Deoarece integritatea membranei celulare, o altă cerință pentru supraviețuirea celulară, depinde de activitatea metabolică intracelulară păstrată pentru a genera fosfați de mare energie, trasorii care reflectă fluxul de cationi (²⁰¹Tl), gradientii electrochimici (sestamibi sau tetrofosmină) sau procesele metabolice (FDG) oferă o perspectivă asupra viabilității miocardice^{6,30} (Fig. 16-28).

Vas de sânge

²⁰¹Tl

Na⁺

K⁺

Combustibili miocardici majori și energie în miocardul normal și ischemic

Fosfații de înaltă energie, cum ar fi adenosin trifosfat (ATP), furnizează combustibilul care alimentează proteinele contractile miocitelor (vezi capitolul 22). ATP este generat în miocard prin două procese metabolice diferite, dar integrate: fosforilarea oxidativă și

MIOCIT

Intracelular

Absorbția miocitelor
reprezintă integritatea membranei sarcolemale
și
fluxul de cationi

Tc-99m
sestamibi
si

Tc-99m
tetrofosmină

MIBI Tetro

-80 mV

Captarea miocitelor
reprezintă
integritatea membranei mitocondriale și
gradientul electrochimic al membranei miocitelor

-100 mV

O membrană celulară miocitară

Acizi grași

miocit

Glicogen $\longleftrightarrow$ Glucoză-6-P

Glicoliza

ATP

Mitocondru

Acetat (acetat 11C)

201tl

82Rb

Glucoză

(18F-deoxiglucoză)

(11C-palmitat)

Tricarboxilic

ciclul acidului

Oxidativ

fosforilare

FA-AcilCoA

eu

p-Oxidarea $\longrightarrow$ AcetilCoA

ADP

FIGURA 16-28 A, Mecanisme de captare și reținere a trasorilor de perfuzie ^{201}Tl și $^{99\text{m}}\text{Tc}$. B, Mecanismul de absorbție și reținere a agenților PET care urmăresc perfuzia (^{82}Rb) și metabolismul oxidativ și anaerob (^{11}C -acetat, ^{11}C -palmitat și ^{18}F -deoxiglucroză). ADP = adenzin difosfat; ATP = adenzin trifosfat; CoA = coenzima A; FA = acid gras; Glucoză-6-P = glucoză-6-fosfat. (Modificat din Dilsizian V: tehnici SPECT și PET. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E [eds]: Atlas of Nuclear Cardiology. Philadelphia, Current Medicine, 2006.)

FA-AcilCoA $\longleftrightarrow$ Trigliceride

Carnitina

lactat

Piruvat $\longrightarrow$ Lactat

descompunerea acizilor grași suprimă oxidarea glucozei. Când aportul de oxigen este scăzut, nivelurile de ATP și citrat scad, iar rata de glicoliză este accelerată. Glicoliza anaerobă poate fi menținută numai dacă lactatul și ionul de hidrogen (produsele secundare ale glicolizei) sunt îndepărtate și nu se acumulează. În situația de hipoperfuzie severă, acești produși finali ai căii glicolitice se acumulează, determinând inhibarea enzimelor glicolitice și epuizarea fosfaților cu energie înaltă, ducând la distrugerea membranei celulare și moartea celulei.²⁹ Astfel, chiar și pentru a menține glicoliza anaerobă, este necesar un flux sanguin minim suficient.

Imagistica alterărilor în metabolismul miocardic

Imagistica metabolismului acizilor grași. Deoarece acizii grași sunt sursa primară de producere a energiei miocardice în starea de post, studiile PET timpurii s-au concentrat pe caracterizarea cineticii acizilor grași cu lanț lung, cum ar fi „C-palmitatul”.

„C-palmitat: Măsurarea prin imagistica PET dinamică permite determinarea fluxului de trăsor (prin perfuzie regională), acumularea de vârf și eliberarea într-o regiune de interes. Odată ce trăsorul este în celulă, fie (1) intră în bazinul lipidic endogen, fie (2) se deplasează în mitocondrii, unde degradarea rapidă prin oxidarea beta are ca rezultat generarea de dioxid de carbon. În funcție de cerere, aproximativ 80% din „palmitatul C extras este activat pentru transportul din rezervorul de lipide în mitocondrii pentru descompunerea prin beta oxidare. Din cauza modelării sale cinetice complicate și a numeroaselor efecte de confuzie, imagistica cu palmitatul C nu a câștigat o acceptare clinică largă.

„23I-BMIPP: Imagistica acizilor grași cu analogi de acizi grași marcați cu iod radioactiv, cum ar fi acidul beta-metiliiodopentadecanoic marcat cu iod-123 (BmIPP) cu SPECT, este o zonă de investigație pentru evaluarea memoriei ischemice. defect metabolic regional chiar dacă perfuzia a revenit la normal. Acest semnal metabolic al ischemiei recente a fost denumit memorie ischemică și poate fi util din punct de vedere clinic, de exemplu, la pacienții care se prezintă la un departament de urgență (ED) cu dureri toracice care s-au rezolvat cu câteva ore mai devreme. Deși BMIPP este aprobat pentru utilizare clinică în Japonia, nu a primit încă aprobarea de la FDA.

Imagistica metabolismului glucozei. Deși acizii grași sunt sursa primară de combustibil în starea de post, concentrația crescută de glucoză arterială în starea de hrănire are ca rezultat o creștere a nivelului de insulină, stimulând metabolismul glucozei în timp ce inhibă lipoliza.^{6,15,29} Rezultatul este o trecere a metabolismului miocardic de la utilizarea predominantă a acizilor grași la glucoză.

Principiul utilizării unui trăsor metabolic care urmărește glicoliza se bazează pe conceptul că utilizarea glucozei poate fi păstrată sau crescută în raport cu fluxul în miocardul hipoperfuzat, dar viabil (hibernant), denumit nepotrivire metabolism-perfuzie.^{6,15,29} Utilizarea glucozei miocardice este absentă în țesutul cicatrizat sau fibrotic, reprezentat de metabolismul-perfuzie (Fig.29-16). Deși cantitatea de energie produsă prin glicoliză poate fi adecvată pentru a menține viabilitatea miocitelor și pentru a păstra gradientul

electrochimic de-a lungul membranei celulare, poate să nu fie suficientă pentru a susține funcția contractilă.²⁹ FDG schimbă rapid prin membranele capilare și celulare. Este fosforilat de hexokinază la FDG-6-fosfat (vezi Fig. 16-28B) și nu este metabolizat în continuare sau utilizat în sinteza glicogenului. Deoarece rata de defosforilare a FDG este lentă, aceasta devine prinsă în miocard, permițând imagistica PET sau SPECT a utilizării regionale a glucozei. Captarea FDG poate fi crescută în miocardul disfuncțional, dar viabil, iar captarea FDG în regiunile miocardice asinergice cu flux sanguin redus în repaus a devenit un marker scintigrafic al hibernării.

Calitatea diagnosticului imagistică FDG depinde în mod critic de mediul hormonal și disponibilitatea substratului. Cele mai multe studii clinice FDG sunt efectuate după 50 până la 75 g de încărcare cu glucoză sub formă de dextroză orală cu aproximativ 1 până la 2 ore înainte de injectarea FDG pentru a crește metabolismul glucozei, pentru a maximiza absorbția de FDG și pentru a îmbunătăți calitatea imaginii.^{6,15,29} diabet clinic sau subclinic, deoarece creșterea nivelului de insulină plasmatică poate fi atenuată, lipoliza tisulară poate să nu fie inhibată, iar nivelurile de acizi grași liberi pot rămâne ridicate. Schemele de standardizare pentru optimizarea calității imaginii FDG la pacienții diabetici includ (1) injecții intravenoase de insulină după încărcarea cu glucoză, (2) clamping hiperinsulinemic-euglicemic și (3) utilizarea derivatului de acid nicotinic.^{6,15}

Imagistica metabolismului oxidativ și funcției mitocondriale. „C-acetat: Toți combustibilii oxidativi sunt metabolizați în ciclul acidului tricarboxilic după conversia în acetil coenzima A. „C-acetatul este extras cu aviditate de către miocard și metabolizat predominant prin conversia în „C-acetil coenzima A în citosol și prin oxidare prin ciclul acidului tricarboxilic în dioxidul de apă și mitocarbon”. turnover-ul miocardic rapid și clearance-ul „C-acetatului sub formă de „C-dioxid de carbon” pot reflecta metabolismul oxidativ miocardic și pot oferi o perspectivă asupra funcției mitocondriale.⁶ La pacienții cu MI recent și angină cronică stabilă, ratele de clearance ale „C-acetatului prezic viabilitatea miocardică și recuperarea funcțională după revascularizare. În ciuda datelor încurajatoare din literatură, „C-acetatul rămâne un trasor investigațional.

Evaluarea funcției ventriculare

Funcția sistolică a ventriculului stâng

FE ca indice al performanței VS sistolice globale este influențată de mulți factori, inclusiv starea intrinsecă de contractilitate, preîncărcare și postîncărcare, precum și influențele neurohormonale și inotrope (vezi capitolul 21). În ciuda dependenței sale de sarcină, EF s-a dovedit a fi util din punct de vedere clinic ca marker al performanței VS. După IM acut, FE postinfarct este printre cei mai puternici indici predictivi ai morții ulterioare.^{7,32} Tehnicile cu radionuclizi utilizate pentru imaginea funcției ventriculare, inclusiv RVG, gated SPECT și gated PET imaging, au oferit o perspectivă substanțială asupra fiziologiei funcției VS și a răspunsului la stările de boală (Video și 116-2).

VIDEO 16-1

Imagistica FDG PET. Imaginile PET FDG cu gated arată hipokineză globală severă cu fracțiune de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) de numai 11%.

VIDEO 16-2

Imagistica PET cu Rubidium. Imaginile PET cu rubidiu de odihnă și stres farmacologic arată hipertrofie ventriculară stângă concentrică fără defect regional de perfuzie pentru a sugera ischemie miocardică sau infarct anterior. FEVS este de 70% în repaus și 74% în timpul dobândirii stresului de adenozină.

Evaluarea răspunsului ventricularului stâng la efort

RVG în funcție de echilibru și RVG de prim pasaj sunt printre puținele tehnici imagistice neinvazive care pot evalua performanța ventriculară în timpul efortului.¹⁴ Cel mai adesea, acest lucru se realizează prin imagistica pacientului în timpul exercițiului cu bicicleta, în decubit dorsal sau semisupin pentru RVG de echilibru și vertical pentru RVG de prim pasaj. Măsurătorile EF în timpul efortului pot fi apoi comparate cu valorile EF în repaus.¹⁴

Această tehnică a fost folosită pentru a studia răspunsul funcției VS și al volumelor la efort. De exemplu, la subiecții normali mai tineri, creșterea normală a FE și a debitului cardiac este realizată prin scăderea volumului final-sistolic. În schimb, la subiecții normali mai în vârstă, creșterea FE și a debitului cardiac în timpul efortului este realizată prin creșterea volumului diastolic final (folosind rezerva de preîncărcare). La subiecții sănătoși, răspunsul normal EF la efort este o creștere cu mai mult de cinci unități EF. Fiziologia de bază a acestei creșteri se modifică pe măsură ce subiecții normali îmbătrânesc.¹⁴

Ușurința relativă cu care răspunsul EF la exerciții poate fi studiat prin tehnici RVG a condus la multe rapoarte la sfârșitul anilor 1970 și pe tot parcursul anilor 1980. Cu toate acestea, evaluarea funcției VS în timpul efortului de către RVG a fost acum în mare măsură înlocuită de ecocardiografia de efort (vezi capitolul 14).

Evaluarea volumelor ventriculare stângi

Cu tehnica RVG, numărările detectate din regiunea de interes VS sunt proporționale cu volumul VS. Relația proporțională poate fi estimată dintr-o probă de sânge de volum cunoscut, în care relația cantitativă dintre numărări și volum poate fi determinată după corecția pentru atenuare.^{2,7,14}.

Avantajul major al tehnicii RVG pentru evaluarea volumelor (și a funcției) ventriculare față de metodele de contrast ventriculografice și ecocardiografice este că tehnicile cu radionuclizi nu necesită presupuneri despre geometria ventriculară. Cu utilizarea tehnicilor RVG, volumele sunt calculate din ratele de numărare pe o regiune de interes care implică ventriculul stâng sau drept sau ambele și se bazează pe emisiile de fotoni din regiunea de

interes.¹⁴ Astfel, tehnicile radionuclizilor nu depind de nicio presupunere a geometriei ventriculare și sunt potrivite pentru studiul volumelor ventriculare atunci când geometria ventriculară este anormală.

Studiile în serie ale volumelor VS au fost utile în evaluarea procesului de remodelare VS după IM și în insuficiența cardiacă cronică,³³ în care apare o creștere progresivă a volumului VS în absența blocajului neurohormonal. De exemplu, studiile RVG în serie au arătat că efectul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) este o reducere precoce a volumului VS, care este menținută în timpul urmăririi.³³

De asemenea, volumele VS pot fi calculate utilizând imagistica de perfuzie SPECT cu blocare, iar datele volumetrice au fost validate în comparație cu cele obținute prin alte tehnici cantitative.³⁴ În prezent, experiența acumulată cu imagistica de perfuzie SPECT cu blocare pentru evaluarea în serie a volumelor VS este mai mică decât cea cu tehnicile volumetrice RVG de echilibru. Cu toate acestea, abilitatea de a evalua simultan funcția VS, perfuzia și volumele demonstrează versatilitatea clinică a SPECT MPI gated.

Evaluarea în serie a funcției ventriculare stângi

Natura cantitativă a analizei radionuclizilor a funcției ventriculare și reproductibilitatea ridicată a măsurării fac ca imagistica RVG bazată pe ECG sau SPECT cu funcție ECG să fie potrivită pentru evaluarea în serie a modificărilor performanței sistolice VS. Există multe situații clinice în care modificările în serie ale funcției VS sunt relevante clinic, cum ar fi la pacienții cu insuficiență cardiacă³³, cei observați cu boală valvulară³⁵ și cei care primesc chimioterapie cardiotoxică (vezi capitolele 25, 63 și 69). curs clinic cu risc mai mare care dirija deciziile de management clinic.

Precizia și reproductibilitatea tehnicii RVG pentru evaluarea funcției VS fac ca această tehnică să fie deosebit de potrivită pentru evaluarea în serie a pacienților cu boală valvulară regurgitante. În studiile care utilizează RVG pentru monitorizare continuă, pacienții cu insuficiență aortică cronică severă asimptomatică care au demonstrat debutul disfuncției VS, chiar și atunci când au rămas asimptomatici, s-au dovedit a fi expuși unui risc mai mare de rezultate clinice adverse decât cei cu performanță VS păstrată. regurgitarea aortică este considerată a fi o indicație pentru intervenție chirurgicală. În mod similar, evaluarea de urmărire RVG în serie a pacienților supuși chimioterapiei cardiotoxice³⁶ a demonstrat că o scădere a FE, așa cum este detectată de RVG, de 10% până la un nivel final mai mic de 50% indică un risc ridicat pentru dezvoltarea insuficienței cardiace ulterioare.

Evaluarea funcției diastolice. Deși cea mai importantă variabilă cantitativă derivată din evaluarea RVG a funcției VS într-o majoritate a bolilor cardiace este EF, pot fi, de asemenea, derivate numeroase alte variabile cantitative, inclusiv indici care descriu performanța diastolică VS.

Umplerea diastolică a ventriculului stâng. Evaluarea cu radionuclizi a proprietăților de umplere a VS se bazează pe analiza curbei timp-activitate a VS, obținută de obicei prin tehnici RVG de echilibru,² care reprezintă modificări ale volumului relativ de-a lungul ciclului cardiac

(Fig. e16-6). Cu metode adecvate de achiziție a datelor și atenție la considerente tehnice, mai mulți parametri ai funcției diastolice pot fi calculați din curba timp-activitate, inclusiv rata maximă de umplere rapidă diastolică, timpul până la rata maximă de umplere și contribuțiile relative ale perioadei de umplere rapidă și ale sistolei atriale la volumul total al VS. Mai multe studii au arătat o corelație bună între diferitele măsurători ecocardiografice de umplere cu radionuclizi și Doppler, deoarece ambele tehnici evaluează evenimentele fiziologice din perioada de umplere.^{2,7}

Evaluarea umplerii diastolice prin RVG de echilibru în stările de boală

Cardiomiopatie hipertrofică. Proprietățile diastolice anormale ale ventriculului hipertrofiat sunt o trăsătură caracteristică a cardiomiopatiei hipertrofice (vezi capitolul 66), contribuind în mod semnificativ la manifestările clinice.³⁷ Studiile care utilizează RVG au demonstrat că rata și gradul de umplere rapidă sunt reduse în HCM, că timpul până la vârful ratei de umplere este prelungit, iar contribuția systole la volumul total este crescută³⁷.

Insuficiență cardiacă. Studiile cu radionuclizi au furnizat dovezi ale unui răspuns anormal al volumului diastolic la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și performanță sistolică păstrată (vezi capitolul 27), susținând conceptul de disfuncție diastolică ca cauză de bază a simptomelor. Pacienții cu insuficiență cardiacă, dar performanțe sistolice păstrate nu reușesc să crească volumul telediastolic în timpul efortului, asociat cu o creștere substanțială a presiunii în pană (Fig. e16-7). În contrast, subiecții normali demonstrează o creștere a volumului diastolic final asociată cu nicio modificare a presiunii în pană, recrutând preîncărcare în ciuda lipsei modificării presiunii de conducere atriale stângi. Pacienții cu insuficiență cardiacă și performanțe sistolice normale necesită presiuni de umplere mai mari pentru a menține volumul stroke, cu prețul unei presiuni pulmonare crescute, contribuind la dispnee. Astfel, performanța diastolică anormală, manifestată printr-o capacitate afectată de a recruta volumul telediastolic (rezerva de preîncărcare), așa cum este demonstrată de RVG de echilibru, are ca rezultat anomalii fiziologice care conduc la insuficiență cardiacă la acești pacienți cu funcție sistolică normală.

DETECȚIA BOLII, STRATIFICAREA RISCURILOR ȘI LUAREA DECIZIILOR CLINICE

Sindroame de durere toracică stabilă

Aplicarea imagistică cu radionuclizi: răspunsul la întrebările clinice

Pentru pacienții cu simptome stabile de suspectare a bolii coronariene (vezi capitolul 54) care sunt trimiși pentru testare neinvazivă, cele două obiective majore ale testării sunt de a determina dacă CAD este prezentă sau absentă – constructul diagnostic – și de a determina prognosticul pe termen lung sau riscul pentru un rezultat advers în timp – constructul de prognostic. Aceste obiective ale testării sunt legate de cele două obiective principale ale tratamentului pentru pacienții cu CAD suspectat sau cunoscut: (1) ameliorarea simptomelor în viața de zi cu zi și (2) îmbunătățirea rezultatului.

Stabilirea prezenței sau absenței CAD este un obiectiv important al testării. Caracteristicile de performanță ale imagistică cu radionuclizi în acest scop se bazează adesea pe o definiție angiografică a stenozei de 50% sau mai mare sau de 70% stenoză la un individ.

FIGURA e16-6 Analiza cantitativă a evenimentelor sistolice și diastolice prin ventriculografie cu radionuclizi. Axa x reprezintă timpul de-a lungul unui ciclu cardiac mediu, iar axa y reprezintă activitatea de numărare în regiunea de interes ventriculară stângă, care este exprimată ca procent din volumul diastolic (EDV %). Curba timp-activitate reprezintă modificarea relativă a volumului în interiorul ventriculului în timpul ciclului cardiac. În acest exemplu de înaltă rezoluție temporală, fiecare punct reprezintă 20 de milisecunde. Indicii funcției diastolice pot fi calculați din analiza porțiunii de umplere a curbei, incluzând rata maximă de umplere rapidă (PFR), timpul de la finalul sistolei la care are loc umplerea maximă (TPFR) și contribuția relativă a umplerii rapide diastolice (RDF) și a sistolei atriale (AS) la volumul vascular cerebral total. (Modificat din Udelson JE, Bonow RO: Radionuclide ventriculography in left ventricular diastolic dysfunction. În Gaasch WH, LeWinter M [eds]: Heart Failure and Diastolic Dysfunction. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, pp 167-191).

VOLUM TEM-DIASTOLIC VENTRICULAR STÂNG (mL)

FIGURA e16-7 Utilizarea ventriculografiei cu radionuclizi pentru a evalua modificările volumului telediastolic (EDV) în timpul efortului. La subiecții normali (simboluri închise), există o creștere a EDV în timpul efortului (recrutarea rezervei de preîncărcare) cu doar o modificare minoră a presiunii capilare pulmonare. În schimb, pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică păstrată (simboluri deschise) nu manifestă nicio modificare a EDV în timpul efortului, în ciuda creșterii substanțiale a presiunii capilare pulmonare, la niveluri care ar fi asociate cu simptome precum dificultăți de respirație. (Modificat din Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, et al.: Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. J Am Coll Cardiol 17:1065, 1991.)

vas epicardic. Această definiție a CAD se bazează parțial pe studii seminale pe modele animale care arată că o stenoză de 50% începe să reducă rezerva de flux coronarian (vezi Fig. 49-12). De-a lungul timpului, totuși, a apărut o viziune conform căreia CAD este un proces mai complex decât poate fi definit pur și simplu dihotomic printr-o stenoză luminală de 50% sau chiar 70%. Pe parcursul progresiei creșterii plăcii, există riscul transformării dintr-o placă stabilă într-o placă instabilă, cu potențialul pentru un sindrom coronarian acut (SCA) care modifică brusc istoria naturală a procesului bolii (vezi capitolele 41 și 51). ischemie.

Rezultatele legate de pacient ca „standard de aur”

Evoluția terapiilor preventive (vezi capitolul 42), cum ar fi inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimei A reductază (statine) pentru a reduce riscul cardiovascular, a concentrat atenția asupra capacității scorurilor globale de risc sau a testelor neinvazive de a evalua riscul de evenimente viitoare, astfel încât strategiile de prevenire a evenimentelor cardiace viitoare să poată fi instituite, din perspectiva naturală a cunoștințelor,³⁹. mai mult de 50% este prezent la un pacient cu simptome anginoase stabile devine mai puțin importantă decât cunoașterea riscului pacientului pentru un eveniment cardiovascular (de exemplu, moarte cardiacă sau IM non-fatal). După investigațiile inițiale ale performanței imagistice cu radionuclizi pentru a detecta sau a exclude CAD (sensibilitate și specificitate), traiectoria literaturii de specialitate a fost spre o mai bună înțelegere a modului în care rezultatele imagistice neinvazive evaluează prognosticul și stratifică riscul de evenimente cardiace viitoare. În același mod, stratificarea riscului și evaluarea prognosticului prin imagistică non-invazivă vor informa deciziile de management clinic orientate spre reducerea riscului de IM și deces cardiac și optimizarea selecției pacienților pentru revascularizare și terapii medicale.

Stratificarea riscului în sindroamele durerii toracice stabile

Definiții pentru înțelegerea literaturii

Pentru evaluarea prognosticului, un obiectiv important este detectarea pacienților cu risc de evenimente cardiace „dure”. Această definiție include IM nonfatal, precum și decesul cardiac sau mortalitatea de orice cauză, evenimente ireversibile importante de prevenit.⁴⁰ Evenimentele cardiace „soft” includ revascularizarea și internarea la spital pentru managementul SCA sau insuficiența cardiacă. Astfel de evenimente apar mai des decât evenimentele cardiace dure și astfel contribuie la un număr mai mare de obiective pentru analiza datelor. Aceste evenimente, însă, nu sunt la fel de importante din punct de vedere al istoriei naturale și pot fi determinate de modificări subiective ale simptomelor și, în cazul revascularizării, de rezultatele testelor imagistice în sine.

Categoriile de risc, așa cum sunt descrise în ghidurile privind angina pectorală stabilă ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) sunt

risc scăzut, definit ca un risc mai mic de 1%/an de evenimente cardiace dure;

risc intermediar, definit ca un risc de 1% până la 3%/an; și (3) risc ridicat, definit ca un risc mai mare de 3%/an.⁴⁰ Aceste definiții sunt legate conceptual de strategiile de tratament implicite. Pacienții cu risc mai mare de 3%/an ar fi cel mai probabil să beneficieze de o strategie de revascularizare, în timp ce cei cu risc scăzut ar fi cel mai puțin probabil să beneficieze de revascularizare, din punct de vedere al istoriei naturale, și astfel ar putea fi tratați medical, cu tratament îndreptat împotriva simptomelor, precum și modificarea factorilor de risc.

Relația dintre extinderea defectului de perfuzie și rezultate. Studiile seminale din anii 1980 au demonstrat că amplitudinea anomaliei de perfuzie prin stres MPI are o relație importantă cu probabilitatea ulterioară a unui rezultat advers (moarte cardiacă sau IM nonfatal). La

pacienții care se prezintă cu durere toracică și suspectează CAD (fără antecedente cunoscute legate de CAD, cum ar fi IM sau revascularizare), riscul de deces cardiac sau IM a crescut pe măsură ce numărul defectelor reversibile de perfuzie (adică amplexarea ischemiei inductibile) crește (Fig. 16-30).

Acest concept a fost confirmat de multe ori de anchetatorii din întreaga lume. Mai mult, acest concept robust nu se aplică doar pentru stresul MPI, ci se extinde și pe spectrul variabilelor procedurale din cardiologia nucleară, incluzând diferiți factori de stres (stres farmacologic vasodilatator, stres dobutamina), izotopi (agenți ^{201}Tl și $^{99\text{m}}\text{Tc}$) și protocoale de imagistică (inclusiv izotopi duali, strategii de gestionare a riscului prin imagistica stratificată). imaginile prezentate în Figura 16-30A și B: La doi bărbați mai în vârstă cu angină tipică de efort, s-ar fi prezis că probabilitatea de CAD este foarte mare, conform ghidurilor stabilite. Ceea ce nu este stabilit din informațiile clinice, însă, este riscul de evenimente cardiace. Acest exemplu demonstrează că pacienții care prezintă simptome similare ar putea fi identificați ca având istorii naturale specifice pe baza datelor imagistice de perfuzie, cu implicații distincte pentru managementul ulterior.

Valoarea incrementală a imagistică de perfuzie. Termenul valoare incrementală implică faptul că datele MPI furnizează informații despre riscul istoriei naturale și rezultatele care se adaugă (incrementale la) informații din teste mai disponibile sau mai puțin costisitoare, cum ar fi datele clinice și rezultatele ECG de stres.

S-a demonstrat că datele MPI de stres au valoare prognostică incrementală atunci când sunt adăugate instrumentelor ECG de stres, cum ar fi Scorul Duke Treadmill, un instrument bine validat care încorporează simptome, performanța benzii de alergare și constatările ECG de stres pentru a prezice rezultatele istoriei naturale (vezi Capitolul 13). Într-un grup de 2200 de pacienți cu suspectare de CAD îndrumați pentru testare nucleară, Scorul Duke Treadmill a fost utilizat pentru a plasa pacienții în subgrupe în funcție de riscul unui eveniment greu (Fig. 16-31). Când au fost încorporate informații din studiile MPI de stres, valoarea incrementală pentru a prezice rezultatul a fost demonstrată în cadrul fiecăreia dintre cele trei categorii de risc Duke Treadmill Score.

Importanța acestor informații în luarea deciziilor de management pentru pacienți poate fi ilustrată luând în considerare modul în care clinicienii ar gestiona pacienții pe baza anumitor cantități de informații. Cu utilizarea exclusivă a informațiilor Duke Treadmill Score, gestionarea pacienților cu risc scăzut ar fi probabil conservatoare,

Evaluarea Pacientului

Stratificarea riscului cu scorul Duke Treadmill

SPECT

MPI

CAD suspectat

N = 2200

4% Risc ridicat

(7,7%/an)

42% Risc scăzut

(0,9%/an)

54% Risc intermediar (2,5%/an)

Implicat

strategie de management

SPECT

14% Sever
anormal
(8,9%/an)

16% Uşor
anormal

70% Normal
(0,4%/an)

mo_i

0

10-1

P < .01

P = NS

P < .01

20 —

P = NS

0

SEX

SEX +
FXN CAP

SEX +
FXN CAP +

CATH

SEX +
FXN CAP +
SPECT

SEX +
FXN CAP +
SPECT +

CATH

FIGURA 16-31 Valoarea incrementală a imagistică de perfuzie SPECT. A, Comparatie cu Scorul Duke Treadmill (DTS). Un grup mare de pacienți cu suspectare de CAD au fost inițial stratificati în funcție de risc folosind DTS bine validat. Cifrele dintre paranteze sunt ratele anuale de evenimente observate. Majoritatea populației este clasificată ca risc intermediar de către DTS, iar strategia de management nu este clară. Pacienții cu risc ridicat pot fi tratați în mod agresiv, iar pacienții cu risc scăzut pot fi tratați conservator. Dintre pacienții inițial determinați a fi în categoria cu risc intermediar de către DTS, aproape 70% au demonstrat rezultate normale în studiul de perfuzie SPECT, asociate cu o rată de evenimente foarte scăzută. După SPECT MPI, mai mulți pacienți sunt clasificați la „extremele” de risc (scăzut sau ridicat), pentru care managementul este mai clar implicat de predicția riscului. Astfel, datele imagistice au permis o stratificare ulterioară și au avut o valoare progresiv mai bună în comparație cu informațiile DTS. La pacienții cu CAD cunoscute care au fost supuși cateterismului (cateterism), informațiile clinice sunt adăugate pe axa x, cu valoarea chi-pătratului globală asociată cu informațiile reprezentate pe axa y, cu atât este mai puternică relația dintre combinația de factori de pe axa x și rezultatul istoriei naturale a bolii cardiace sau chiar dacă informațiile anatomice sunt disponibile SPECT MPI contribuie semnificativ la capacitatea de predicție a riscurilor. FXN CAP = capacitate funcțională. (A, Modificat de la Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, și colab.: Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation 93:905, 1996; B, modified from Iskandrian AS, Chae SC, Heo J,

Independent and prognostic value of promission e al. tomografie computerizată (SPECT) imagistica cu taliiu în boala coronariană J Am Coll Cardiol 22:665, 1993.)

iar managementul pacienților cu risc ridicat ar putea implica revascularizare. Managementul optim al pacienților cu risc intermediar este neclar, dar probabil că mulți vor fi trimiși pentru cateterizare. La aproape 70% dintre pacienții din categoria intermediară Duke Treadmill Score, totuși, rezultatele studiului de perfuzie a stresului au fost normale (Fig. 16-31A), asociate cu o istorie naturală cu risc foarte scăzut, ceea ce implică faptul că managementul conservator ar fi o strategie sigură și eficientă.

O altă metodă utilizată pentru a demonstra valoarea incrementală a datelor MPI față de cea a datelor clinice, de stres și chiar angiografice implică crearea unui model multivariabil pentru a măsura puterea asocierii factorilor individuali cu rezultatele istoriei naturale.⁴¹ Acest lucru este adesea ilustrat prin evaluarea valorii incrementale de chi-pătrat care măsoară puterea asocierii factorului cu moartea cardiacă ulterioară (fig. 1 B16).

Identificarea beneficiului tratamentului după stratificarea riscului. Deși numeroase studii sugerează că amploarea și severitatea anomaliei de perfuzie sunt legate de riscul ulterior de istorie naturală, puține studii au documentat reducerea riscului asociat cu o anumită terapie. Informațiile actuale sugerează că ischemia mai extinsă determinată de MPI identifică pacienții la care revascularizarea poate duce la o îmbunătățire a rezultatului. Într-un grup de peste 10.000 de pacienți cu suspiciune de CAD studiat prin MPI de stres, amploarea miocardului ischemic a prezis o reducere a riscului de deces cu revascularizare în comparație cu terapia medicală (Fig. 16-32), începând cu puțin peste 10% din miocardul ischemic.⁴² Pe măsură ce procentul de ischemic a crescut, beneficiul miocardului ischemic a crescut cu mult beneficiul revascularizării. Astfel, datele MPI pot prezice amploarea unui potențial beneficiu de tratament din revascularizare, ajutând la ghidarea deciziilor de management.

Valoarea prognostică a imagistică a perfuziei miocardice normale. O constatare consistentă în studiile care evaluează prognosticul a fost rezultatul benign asociat cu un studiu MPI de stres normal. După cum este rezumat în Ghidurile ASNC pentru imagistică,⁷ datele privind rezultatele asociate cu constatările normale ale unui studiu SPECT MPI de stres implică aproape 21.000 de pacienți. La pacienții cu un rezultat normal al studiului, rata evenimentelor dure (adică rata decesului cardiac sau IM non-fatal) care apare pe o perioadă medie de urmărire de 2 ani este de 0,7%/an. Acest concept se aplică într-un spectru larg de izotopi, protocoale și factori de stres.^{7,43} Predicția unui rezultat cu risc scăzut după un studiu MPI normal se extinde la aproximativ 2 ani după testare (adică, „perioada de garanție”).⁴⁴ Pacienții care la momentul inițial reprezintă subgrupuri cu risc mai mare (adică cei cu diabet zaharat) sunt expuși unui risc ușor mai mare după un studiu MPI advers, cu rezultate adverse consecvente pentru un studiu de stres normal⁴⁵. teoremă, adică, pentru o anumită constatare MPI, probabilitatea posttest (risc de rezultat) este legată parțial de riscul pretest.

Chiar și atunci când CAD angiografică este prezentă cu un complex simptomatic stabil, rezultatul unui studiu MPI de stres normal este asociat cu un rezultat cu risc scăzut (aproximativ 0,9%/an).⁷ Mecanismul pentru un rezultat normal al studiului MPI, în ciuda

CAD stabilite, nu a fost demonstrat în mod concludent, dar poate implica menținerea funcției endoteliale, permițând impactul corespunzătoare mediat de flux asupra stresului miocardic în aval, reducând impactul vasodilatației miocardice în aval. perfuzie. Dacă acest lucru este adevărat, o astfel de funcție endotelială păstrată poate identifica o susceptibilitate scăzută la fisura plăcii

sau ruptură și o probabilitate mai mare a unui curs clinic stabil. Un alt mecanism poate implica prezența unor garanții solide,

MIOCARD ISCHEMIC TOTAL (%)

*P <.001

FIGURA 16-32 Prezicerea mărimii beneficiului tratamentului prin revascularizare. Riscul de deces este reprezentat grafic în funcție de procentul de miocard ischemic prin imagistica de perfuzie SPECT. Liniile reprezintă pacienți tratați cu terapie medicală (Medical Rx) sau revascularizare. Când magnitudinea ischemiei depășește aproximativ 12%, un potențial beneficiu de supraviețuire se acumulează revascularizării. (Modificat din Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, și colab.: Comparatie a beneficiului de supraviețuire pe termen scurt asociat cu revascularizarea în comparație cu terapia medicală la pacienții fără boală

coronariană anterioară supuși tomografiei computerizate cu perfuzie miocardică cu emisie unică de foton de stres. Circulation 107:2900, 2003).

care permite perfuzia normală de stres în cadrul unei stenoze și protejează împotriva infarctului în cazul în care stenoza devine complet oclusă.

Evaluarea dinamică a prognosticului prin studii scintigrafice în serie

Deși există o corelație importantă între amploarea ischemiei și rezultatul ulterior, specificitatea unor astfel de determinări este scăzută. Adică, printre pacienții cu semne scintigrafice cu risc ridicat, doar o minoritate suferă un eveniment cardiac important în timpul urmăririi, iar majoritatea pacienților cu „risc ridicat” rămân fără evenimente. Deoarece majoritatea acestor pacienți cu risc ridicat sunt supuși cateterismului și intervenției, mulți pacienți care nu vor avea un eveniment primesc intervenții pentru a preveni aceste evenimente în minoritate. Clinicienii acceptă acest compromis, dar datele în evoluție sugerează că răspunsul ischemiei scintigrafice la terapia medicală poate permite estimări mai precise ale prognosticului.

În studiul Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), pacienții cu CAD stabilă care au fost desemnați aleatoriu pentru a fi supuși unei intervenții coronariene percutanate (ICP), în plus față de tratamentul medical optim, au arătat o reducere mai mare a ischemiei scintigrafice în comparație cu acei pacienți desemnați aleatoriu pentru a primi terapie medicală optimă numai la capitolul⁵⁴ (46 și pacienți medicali optimi). terapia cu ischemie reziduală la teste în serie ar beneficia de o terapie intervențională mai agresivă este un concept pentru studii viitoare. Până când aceste date sunt disponibile, beneficiul testării în serie pentru a evalua prezența ischemiei reziduale este incert.

Studiile care utilizează fie evaluarea PET, fie SPECT a perfuziei au demonstrat în mod concordant îmbunătățirea perfuziei de stres după terapia cu statine (Fig. e16-8).⁴⁷ Deoarece este puțin probabil ca o astfel de terapie să afecteze în mod semnificativ gradul de invadare luminală de către o leziune a plăcii, aceste date sugerează că îmbunătățirea perfuziei poate fi rezultatul îmbunătățirii funcției endoteliale mediate de statine. Modificările favorabile ale perfuziei pot identifica cohortele de pacienți care beneficiază cel mai mult de terapia cu statine în ceea ce privește stabilitatea vasculară, un concept care necesită o evaluare pe termen mai lung a acestor pacienți.

Detectarea prezenței și extinderii coronariene

Boala arterială

Testarea neinvazivă la pacienții cu suspiciune de CAD este de obicei efectuată pentru a determina prezența sau absența CAD angiografică. În această paradigmă, angiografia este standardul de aur pentru a defini prezența sau absența CAD, iar performanța testului neinvaziv este măsurată prin sensibilitatea acestuia (procentul rezultatelor testului adevărat pozitiv în rândul celor cu CAD, așa cum este definit de angiografie), precum și prin

specificitatea sa (procentul rezultatelor testelor adevărat-negative în rândul subiecților fără CAD).^{7,48} aprecierea numeroșilor factori care pot influența potențial aceste caracteristici de performanță este necesară pentru ca datele imagistice să fie încorporate corespunzător în luarea deciziilor clinice. Astfel de factori includ fie factori metodologici, fie fiziologici.

Influențe metodologice asupra sensibilității și specificității

Prejudecăți de trimitere. Acuratețea aparentă a oricărui test neinvaziv pentru a detecta CAD depinde de indicațiile pentru angiografia coronariană. Precizia unui nou test de diagnostic este de obicei determinată inițial la pacienții care sunt supuși angiografiei coronariene. Pe măsură ce testul devine implementat în strategiile de diagnostic de rutină, rezultatele sale determină ce pacienți urmează să fie trimiși pentru angiografie coronariană (Fig. 16-33). De exemplu, pacienții cu constatări MPI anormale sunt mai susceptibili de a fi supuși angiografiei coronariene decât cei cu constatări MPI normale. Acest proces de selecție inerent are ca rezultat un fenomen numit prejudecată de trimitere posttest, în care specificitatea unui test de diagnostic scade în timp pe măsură ce este acceptat în practica clinică și joacă un rol de control în determinarea pacienților supuși angiografiei.⁷ (toți pacienții cu arteriograme coronariene normale au rezultate MPI fals pozitive și nu există negative adevărate). Același fenomen crește în mod artificial sensibilitatea testului și, în extremă, duce sensibilitatea la 100% (toți pacienții cu anomalii la arteriogramele coronariene au rezultate adevărate pozitive la MPI, fără fals negativ). Acest concept este valabil nu numai pentru MPI, ci și pentru orice test de diagnostic care ar putea determina indicațiile pentru angiografie.

Conceptul de „rata de normalitate” a fost dezvoltat în încercarea de a compensa această prejudecată de trimitere.⁷ Normalitatea este calculată în același mod ca și pentru specificitate, dar include doar rezultatele testelor imagistice ale pacienților cu o probabilitate pretest clinic scăzută sau foarte scăzută de a avea CAD, indiferent dacă sunt sau nu trimiși pentru cateterism cardiac. Ratele de normalitate tind să fie mai mari decât specificitatea.

Angiografia ca standard de aur. La om, ateroscleroza coronariană este o boală complexă care implică cel mai adesea arterele coronare difuz și nu doar focal. Mai mult, dacă o anumită leziune stenotică discretă, fotografiată în repaus în timpul angiografiei coronariene, are ca rezultat o anomalie de perfuzie în timpul stresului, depinde de un număr de factori în afară de gradul procentual de stenoză. Acești factori includ răspunsul dilatator sau constrictor al vasului în timpul stresului (mediat de funcția endotelială) și prezența sau absența colateralelor.⁴⁸ De exemplu, un vas cu stenoză de 70% dar cu funcție endotelială păstrată și o aport colateral bine dezvoltat poate să nu fie asociat cu o anomalie a MPI de stres. Într-un construct de diagnostic, un astfel de rezultat ar fi clasificat ca o constatare fals-negativă, reducând sensibilitatea MPI. Cu toate acestea, datele MPI pot oferi informații fiziologice corecte despre semnificația funcțională a descoperirii angiografice, demonstrând că fluxul colateral în timpul efortului sau funcția endotelială normală sau ambele sunt asociate cu rezerva de flux sanguin coronarian conservat în ciuda stenozei coronariene. Acest exemplu ilustrează limitarea utilizării angiografiei ca standard de aur în evaluarea unei modalități fiziologice.

Multe studii publicate definesc CAD ca stenoză de 50% sau mai mare, în timp ce altele folosesc un prag de stenoză de 70% sau mai mare.^{6,7} Utilizarea primei ar scădea sensibilitatea (deoarece 50% până la 70% stenoze nu sunt semnificative hemodinamic) și ar crește specificitatea. Prin contrast, utilizarea celui din urmă prag ar crește sensibilitatea (deoarece este posibil ca mai multe astfel de stenoze să fie asociate cu o anomalie de perfuzie), dar scăderea specificității, deoarece orice rezultat pozitiv al scanării cu stenoză de 50% până la 70% ar fi considerat fals pozitiv.

Influențe fiziologice asupra sensibilității și specificității. O serie de procese de boală care implică vascularizația coronariană sau miocardul pot duce la anomalii ale perfuziei miocardice în absența unei stenoze coronariene discrete. Într-un construct de diagnostic pentru CAD, astfel de anomalii ar fi etichetate fals pozitive, reducând specificitatea (adică, rezultatul testului este pozitiv în absența CAD epicardică). Cu toate acestea, MPI poate furniza de fapt informații corecte despre fiziologia perfuziei.

Blocul de ramură a pachetului din stânga. Defecte izolate reversibile de perfuzie ale septului la pacienții cu LBBB pot fi observate în absența

26% 20% 5%

FIGURA e16-8 Îmbunătățirea perfuziei după terapie cu statine. Modele tridimensionale ale perfuziei miocardice înainte de terapie cu statine (stânga) și după 6 săptămâni (mijloc) și 6 luni (dreapta) de terapie, văzute de pe suprafața inferioară a inimii. Zonele albe reprezintă perfuzia normală, cu roșu, albastru și negru reprezentând grade din ce în ce mai severe de ischemie. Etichetele de sub fiecare imagine arată gradul de ischemie, exprimat ca procent din miocardul total. Reducerea substanțială a gradului de ischemie a peretelui inferior are loc pe parcursul tratamentului cu statine. (Modificat din Schwartz RG, Pearson TA, Kalaria VG și colab.: Evaluare în serie prospectivă a perfuziei miocardice și a lipidelor în timpul primelor șase luni de terapie cu pravastatina: Studiu de monitorizare a tomografiei computerizate cu emisie de fotoni cu regresie a bolii coronariene. J Am Coll Cardiol 42:600, 2003).

Specificitatea = $\frac{TN}{TN + FP}$

FIGURA 16-33 Efectul distorsiunii de trimitere asupra calculului specificității. În cazul în care testul evaluat este folosit ca „gardian” pentru angiografia coronariană, mulți pacienți la care testul dă rezultate negative adevărate (adică cei cu un rezultat normal al testului și nu au CAD) nu vor fi supuși angiografiei, deci datele lor nu vor fi incluse în calculele de specificitate (dreapta). Acest lucru are ca efect reducerea artificială a specificității aparente a testului neinvaziv în cauză. FN = fals-negativ; FP = fals-pozitiv; TN = adevărat negativ; TP = adevărat-pozitiv. (Modificat din Rozanski A, Diamond GA, Berman D, et al: The declining specificity of exercise radionuclide ventriculography. N Engl J Med 309:518, 1983.)

stenoză a arterei coronare descendente anterioare stângi (LAD).^{2,7} Acest fenomen poate reprezenta o adevărată eterogenitate a fluxului între LAD și teritoriile arteriale circumflexe stângi, legată de relaxarea întârziată a septului în LBBB care duce la scăderea rezervei de flux coronarian în diastola precoce sau reducerea necesarului de oxigen ca urmare a contracției tardive a peretelui septal, când stresul septal tardiv scade. În consecință, specificitatea și valoarea predictivă a unui defect de perfuzie septală cu LBBB sunt scăzute. Cu toate acestea, implicarea apicală sau anterioară în defectele de perfuzie septală crește specificitatea pentru CAD.⁷ Deoarece un defect septal în LBBB este observat cel mai frecvent la frecvența cardiacă ridicată, stresul farmacologic îmbunătățește specificitatea, iar stresul vasodilatator este recomandat în cazul LBBB.⁷

Cardiomiopatie hipertrofică. Hipertrofia septală asimetrică la mulți pacienți cu HCM (vezi capitolul 66) poate duce la apariția unei cantități mai mari de captare a traserului în septul hipertrofiat față de peretele lateral, creând impresia unui defect ușor de perfuzie a peretelui lateral, în special atunci când sunt folosite hărți polare.

Multe rapoarte au demonstrat anomalii de perfuzie miocardică la pacienții cu HCM în absența CAD epicardică.⁴⁹ Astfel de constatări au o relevanță fiziopatologică importantă: pacienții cu defecte de perfuzie fixate sunt susceptibili să aibă pereții acinetici subțiri la ecocardiografie și EF diminuată (Fig. 16-34). Dintre pacienții asimptomatici cu HCM, aproximativ 50% au anomalii de perfuzie inductibile, reversibile în absența CAD, implicând de obicei septul. Astfel, defectele de perfuzie inductibile în HCM care reprezintă ischemie miocardică inductibilă, posibil legate de anomalii microvasculare (vezi capitolul 66), au specificitate scăzută pentru CAD la pacienții cu HCM. Rezerva de flux coronarian tocită la pacienții cu HCM este asociată cu o istorie naturală mai nefavorabilă.⁴⁹

Hipertrofie ventriculară stângă. Ca și în experiența în HCM, anomaliile inductibile de perfuzie se pot dezvolta la pacienții cu hipertrofie VS (HVS) de supraîncărcare de presiune legată fie de hipertensiune arterială, fie de stenoză aortică.⁷ În absența CAD, se presupune că aceste anomalii reprezintă ischemie miocardică regională bazată pe microcirculație anormală și rezervă limitată de vasodilatator la pacienții cu LVH. În general, totuși, studiile efectuate la pacienții cu LVH după criteriile ECG au demonstrat o acuratețe a MPI pentru detectarea CAD care este comparabilă cu cea la pacienții fără LVH. Pe baza acestor date, MPI este o indicație de clasa I a Ghidurilor ACC/AHA pentru detectarea CAD atunci când LVH este prezentă pe ECG.⁷ Datele imagistice SPECT la pacienții cu LVH au, de asemenea, o valoare de stratificare a riscului similară cu cea la pacienții fără LVH.⁵⁰

Cardiomiopatie dilatată. Anomaliile perfuziei miocardice sunt frecvente la pacienții cu cardiomiopatie dilatată (DCM) în ciuda arterelor coronare epicardice normale.⁷ Mai multe studii au demonstrat rezerve anormale de flux coronarian la acești pacienți (vezi capitolul 65), iar ca și în cazul hCm, rezerva de flux tocită identifică o cohortă de pacienți cu DCM cu o relevanță mai degrabă nefavorabilă a istoricului natural decât afecțiunile. clasificându-le drept fals-pozitive dacă nu este prezentă CAD epicardică.

O considerație importantă de diagnostic la pacienții cu disfuncție sistolică VS implică distingerea celor a căror cardiomiopatie se poate datora în primul rând CAD (mulți dintre ei au disfuncție VS potențial reversibilă) de cei cu DCM idiopatică. Deși mulți pacienți cu DCM pot avea anomalii de perfuzie detectate pe MPI, absența anomaliilor de perfuzie exclude practic CAD ca

cauza cardiomiopatiei⁵¹ (Fig. 16-35). Anomaliile extinse de perfuzie în cadrul disfuncției VS sunt practic întotdeauna asociate cu CAD mai degrabă decât cu DCM, mai ales când defectele de perfuzie sunt segmentare.

Disfuncția endotelială. Anomalii ale perfuziei miocardice detectate prin SPECT MPI au fost demonstrate la pacienții cu disfuncție endotelială coronariană, în absența stenozei vaselor epicardice „semnificative”. Faptul că aceste constatări de perfuzie reprezintă adevărate anomalii ale rezervei de flux coronarian este susținut de studii care arată îmbunătățirea perfuziei la MPI de urmărire după tratamentul cu terapii medicale îndreptate spre îmbunătățirea funcției endoteliale.⁵² Un sprijin suplimentar pentru acest concept vine din studiile CMR care demonstrează o reducere a rezervei de flux coronarian subendocardic la pacienții cu angină și artere coronare normale (1753).

Sensibilitatea și specificitatea imagistică de perfuzie miocardică

Ghidurile imagistice ASNC rezumă datele de sensibilitate și specificitate din 33 de studii care au implicat 4480 de pacienți supuși imagistică SPECT de efort.⁷ Sensibilitatea pentru detectarea CAD a fost de 87% (interval, 71% până la 97%) în această analiză combinată, iar

specificitatea pentru a exclude CAD a fost de 73% (interval, 36% până la 100%). Puține, dacă vreunul dintre aceste studii au încorporat imagistica SPECT ECG a funcției regionale sau corecția atenuării, tehnici care par să sporească specificitatea. De exemplu, într-un studiu asupra femeilor supuse angiografiei coronariene, specificitatea a fost îmbunătățită de la 76% la 96% atunci când s-a utilizat imagistica SPECT cu ^{99m}Tc -sestamibi cu gamă, comparativ cu SPECT ^{201}Tl negated.⁷

Influența trasorului de perfuzie asupra detectării bolii coronariene

În ciuda așteptării unei acuratețe a diagnosticului îmbunătățit cu utilizarea agenților pe bază de ^{99m}Tc , pe baza atributelor mai favorabile ca radioizotop pentru imagistica cu camera gamma în comparație cu ^{201}Tl , studiile care compară agenții utilizați pe scară largă nu au arătat o îmbunătățire semnificativă a sensibilității sau specificității. O excepție este demonstrarea specificității îmbunătățite la femei cu utilizarea ^{99m}Tc -sestamibi în comparație cu ^{201}Tl , așa cum sa menționat mai devreme. Astfel, alegerea radiotrasorului pentru MPI nu afectează în mod semnificativ discriminarea dintre prezența și absența CAD. Studiile publicate includ adesea subiecte care ar putea să nu-i reprezinte pe deplin pe cei la care imagistica reprezintă cele mai mari provocări. Ar fi de așteptat ca agenții pe bază de ^{99m}Tc , cu energia lor fonică mai mare, să ofere performanțe îmbunătățite la pacienții obezi și cei cu sânii mari, precum și să permită opțiunea de imagini de înaltă calitate.

Influența cuantificării automate a imaginilor de perfuzie miocardică asupra detectării bolii coronariene

Atât variabilitatea intraobservator, cât și interobservator în analiza vizuală a imaginilor de perfuzie miocardică poate fi semnificativă. Au fost dezvoltate mai multe metode de analiză cantitativă a MPI^{1,7} pentru a reduce variabilitatea citirii prin analiza imaginii „obiectivând”, prin compararea valorilor de absorbție regională cu o bază de date de valori normale.

Sistemele automate de analiză cantitativă sunt încorporate în majoritatea echipamentelor computerizate cu camere SPECT. Unele dintre cele mai comune sunt Emory Toolbox, Cedars QPS și 4D-MSPECT1 (Fig. 16-36). Deși datele publicate nu demonstrează în mod clar o sensibilitate sau specificitate îmbunătățită a acestor programe față de analiza vizuală pentru detectarea CAD, astfel de date provin de la centrele de experți, de multe ori unde a fost dezvoltat software-ul cantitativ, iar datele de analiză vizuală sunt derivate de la cititori experimentați în laboratoare cu un control excelent al calității.

În practică, utilizarea programelor cantitative contemporane poate îmbunătăți calitatea achiziției imaginilor, precum și interpretarea. Unele programe încorporează algoritmi de detectare a mișcării care interoghează datele brute și avertizează tehnologul că poate fi necesară corectarea mișcării.

Testarea farmacologică de stres pentru detectarea bolii coronariene

Rapoartele care examinează sensibilitatea și specificitatea stresului farmacologic vasodilatator combinat cu MPI pentru detectarea CAD au obținut rezultate similare cu cele

raportate cu stresul la efort. O analiză grupată care a implicat 2465 de pacienți cateterizați în 17 studii⁷ a demonstrat o sensibilitate de 89% și o specificitate de 75%, similare cu valorile din studiile SPECT MPI la efort.

Răspunsul la stres hiperemic mai puternic obținut cu stresul vasodilatator în comparație cu exercițiul ar putea duce la o sensibilitate îmbunătățită la detectarea CAD, în special stenoze mai moderate. O astfel de îmbunătățire nu a fost demonstrată, posibil din cauza proprietății de „roll-off” a trasoarelor de perfuzie obișnuite, cauzată de limitarea difuziei la niveluri hiperemice ale fluxului sanguin (vezi Fig. 16-22).⁶ Astfel, stresul hiperemic mai favorabil obținut cu stresul farmacologic este compensat de lipsa de absorbție a traserului liniar în zonele cu cel mai mare flux.

Capacitatea de diagnosticare a imagistică a stresului cu dobutamina pare a fi în general similară cu cea a altor modalități de stres farmacologic și de efort pentru detectarea CAD. boala căilor respiratorii.

Efectul performanței submaximale la efort asupra detectării bolii coronariene

Sensibilitatea MPI la detectarea CAD este optimizată prin atingerea celui mai ridicat nivel posibil de cerere de oxigen pentru a stimula cea mai mare creștere a rezervei de flux coronarian. În testarea ECG de efort, sensibilitatea la detectarea CAD scade semnificativ dacă nu este atinsă mai mult de 85% din ritmul cardiac maxim estimat pentru vârstă (vezi capitolul 13).⁴⁰ Deoarece eterogenitatea perfuziei se dezvoltă de obicei la un grad mai scăzut de nepotrivire cerere-oferta decât modificările ECG, sensibilitatea MPI pentru detectarea CAD este menținută la o sarcină de lucru oarecum mai mică și perfuzie poate fi reversabilă. diminuat la submaximal în comparație cu sarcinile maxime, ceea ce poate afecta valoarea prognostică a testului.

Astfel, selecția unui protocol de stres poate fi rezumată după cum urmează^{2,7}: Exercițiul este factorul de stres preferat, deoarece permite asocierea potențială optimă a simptomelor cu anomaliile de perfuzie. Utilizarea exercițiului permite, de asemenea, încorporarea criteriilor validate ale testelor de stres, cum ar fi Scorul Duke Treadmill, rezerva ritmului cardiac sau recuperarea ritmului cardiac cu datele MPI.²⁴ Pentru pacienții care nu pot exercita în mod adecvat, stresul vasodilatator cu adenozină, dipiridamol sau regadenoson este procedura de elecție; dobutamina este utilizată la pacienții cu contraindicație la vasodilatatoare.²⁵ Pentru pacienții care încep efortul, dar nu ating 85% din ritmul cardiac maxim prevăzut pentru vârstă sau care nu ating un simptomat adecvat.

punct final, injecția cu izotop poate fi reținută, partea de efort a testului poate fi încheiată și stresul vasodilatator poate fi efectuat pentru a optimiza informațiile de diagnostic și stratificarea riscului.

Definirea extinderii bolii coronariene. În formularea unei strategii de management pentru pacienți, este important să se determine amploarea bolii și nu doar prezența sau absența bolii. Termenul CAD extins se referă la modelele angiografice ale CAD care au semnificație

prognostică și sugerează beneficii ale tratamentului în urma revascularizării, cum ar fi CAD principală stângă sau severă cu trei vase care implică artera coronară LAD proximală.

Detectarea bolii coronariene multivasale. SPECT MPI este limitat de natura relativă a informațiilor de perfuzie: dacă toate zonele sunt hipoperfuzate în prezența CAD cu trei vase, zona cel mai puțin hipoperfuzată pare normală și adevărata extindere a CAD poate fi subestimată. Cu toate acestea, încorporarea altor constatări, inclusiv a anomaliilor funcționale regionale, poate fi utilizată pentru a estima mai corect probabilitatea extinderii bolii.

Anomaliile de mișcare a peretelui pe imaginile SPECT post-stres pot fi benefice în detectarea CAD extinsă. Într-un studiu⁵⁴, încorporând descoperirea anomaliilor de mișcare a peretelui post-stres pe imagistica SPECT cu gradul de anomalie de perfuzie a permis o sensibilitate îmbunătățită (85% până la 91%) pentru detectarea stenozelor LAD proximale de 90% sau a bolii multivasale legate de stenoze proximale de 90% sau mai mult. S-au raportat rezultate similare care îmbunătățesc detectarea CAD cu trei vase.⁵⁵ Numeroase rapoarte sugerează că semnele de non-perfuzie, cum ar fi absorbția pulmonară a ²⁰¹Tl după stres, sau dilatarea ischemică tranzitorie, cresc probabilitatea CAD cu mai multe vase pentru orice grad dat de anomalie de perfuzie.^{2,7}

O altă abordare care a suferit o validare din ce în ce mai mare este măsurarea rezervei de flux miocardic (MFR) (raportul dintre stres și fluxul sanguin miocardic de repaus) folosind tehnologia imagistică PET. Acest lucru se poate face folosind trasori de perfuzie disponibili, cum ar fi ⁸²Rb. Într-un studiu pe 120 de pacienți supuși imagistică de perfuzie cu ⁸²Rb de stres și angiografie coronariană, datele MFR au fost mai puternice decât modelul de perfuzie la stres în discriminarea prezenței de absența CAD cu trei vase, iar această măsură a fost un predictor independent al prezenței CAD cu trei vase.⁵⁶

Descoperirile care nu au legătură cu imagistica sunt, de asemenea, utile în îmbunătățirea diagnosticului de CAD principală stângă sau cu trei vase. Dezvoltarea unei depresiuni ST mai mare de 2 mm sau a hipotensiunii arteriale la testarea ECG pe bandă de alergare crește probabilitatea de CAD principală stângă sau a trei vase²⁴.

Detectarea bolii coronariene la femei. Detectarea CAD prin testarea ECG de efort este problematică la femei (vezi capitolul 77).⁴⁰ Utilizarea ²⁰¹Tl pentru detectarea CAD la femei este limitată de potențiale artefacte asociate cu atenuarea sânilor, rezultând fals pozitive și specificitate redusă. Utilizarea trasoarelor marcate cu ^{99m}Tc ar trebui să îmbunătățească specificitatea deoarece acești agenți sunt asociați cu o atenuare a țesuturilor puțin mai mică, așa cum s-a demonstrat într-un studiu care compară ²⁰¹Tl SPECT cu ^{99m}Tc-sestamibi-gated SPECT pentru detectarea CAD angiografică. cu 67% cu ²⁰¹Tl (vezi Fig. 16-12).

Detectarea bolii coronariene în bolile cardiace valvulare. Mai multe studii au evaluat utilizarea MPI în evaluarea CAD concomitentă la pacienții cu boală valvulară cardiacă; majoritatea studiilor publicate au implicat pacienți cu stenoza aortică. Sensibilitatea MPI a variat de la 61% la 100%, cu o specificitate de la 64% la 77%.⁷ Deși este potențial util în

cazuri selectate pentru a ajuta la evaluarea simptomelor, aceste caracteristici de performanță nu sunt suficiente pentru a exclude utilizarea angiografiei coronariene pentru a defini prezența CAD la pacienții luați în considerare pentru intervenție chirurgicală (vezi capitolul 63).³⁵

Ventriculografia cu radionuclizi pentru detectarea bolii coronariene. Rapoartele timpurii ale RVG de efort pentru a detecta CAD au inclus predominant pacienți cu CAD extinsă, rezultând o sensibilitate ridicată. Deoarece testul a fost aplicat mai pe scară largă la populațiile cu boală mai puțin extinsă, valorile sensibilității au fost mai mici. Cu toate acestea, deși răspunsul EF la efort poate fi un marker relativ insensibil al CAD, este un marker prognostic puternic.

Deoarece răspunsul FEVS la efort poate fi normal la mulți pacienți cu CAD mai puțin extinsă, o anomalie regională a mișcării peretelui în timpul efortului poate fi mai sensibilă pentru identificarea CAD. Datele RVG în timpul efortului sunt de obicei obținute într-o singură vedere, vederea oblică anterioară stângă „cel mai bun sept”¹⁴. Vizualizarea peretelui inferior este, prin urmare, limitată, iar anomaliile regionale ale mișcării peretelui sunt markeri insensibili ai bolii arterei coronare drepte.

Intervalul normal pentru un răspuns EF la efort a fost definit inițial prin valori pentru un grup de voluntari tineri normali, o populație care diferă de cei cu dureri toracice și arteriogramă coronariene normale. De asemenea, a fost invocată părtinirea de trimitere posttest pentru a explica scăderea specificității pentru exercițiul RVG. Ca și în cazul unui studiu MPI normal, totuși, un răspuns ventricular păstrat la efort este asociat cu un prognostic bun,¹⁴ în ciuda prezenței CAD. Spre deosebire de studiile MPI care demonstrează puține schimbări în capacitatea de a detecta CAD la sarcini de lucru ușor submaximale, sensibilitatea pentru detectarea CAD prin exercițiu RVG este afectată la sarcini de lucru submaximale.¹⁴

Deși RVG la efort este rar utilizat în practica contemporană, răspunsul EF la efort sau valoarea absolută a EF la efort este un indicator de prognostic puternic în CAD suspectată sau cunoscută, iar aceste date au informat utilizarea contemporană a imagisticii SPECT post-stres, precum și a ecocardiografiei de stres (vezi capitolul 14).

Pacienți cu boală coronariană stabilită

Sunt recunoscute mai multe roluri potențiale pentru SPECT MPI la pacienții cu CAD stabilită. După angiografie pot rămâne întrebări clinice cu privire la „semnificația fiziologică” a leziunilor stenotice. Rezultatele SPECT MPI de stres-repaus corelează în general cu măsurile invazive ale rezervei de flux coronarian. Mai mult decât atât, îmbunătățirea ischemiei la imagistica SPECT este o descoperire comună după PCI de succes, sugerând că SPECT MPI poate identifica leziunea ischemică „vinovată”.⁷

Imagistica după operația de bypass coronarian

La pacienții la care se dezvoltă simptome recurente după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare, SPECT MPI poate detecta cu precizie prezența și localizarea stenozelor de grefă, chiar dacă simptomele sunt atipice pentru ischemie.

O serie de studii au demonstrat în mod concordant valoarea SPECT MPI în stratificarea riscului pacienților după bypass coronarian (CABG), mai ales târziu după CABG, chiar și în absența simptomelor.⁷ Amploarea anomaliei de perfuzie este legată de riscul ulterior de deces cardiac și IM nonfatal, iar informațiile SPECT au o valoare incrementală a datelor de stres și predictiv. Deoarece riscul de evenimente cardiace este în general scăzut în primii ani după CABG, stresul MPI de rutină pentru detectarea ischemiei la un pacient asimptomatic este considerat o indicație „incertă” pentru testarea după criterii de utilizare adecvate. evenimente (cum a fost afectată capacitatea de exercițiu), chiar și atunci când controlați pentru timpul după CABG. La pacienții simptomatici post-CABG, astfel de informații pot ghida nevoia de cateterizare și intervenție. La pacienții asimptomatici, la care ar trebui să existe strategii agresive de prevenire secundară, implicațiile pentru luarea deciziilor clinice sunt mai puțin clare. În astfel de cazuri, amploarea anomaliei SPECT este importantă, deoarece o anomalie de perfuzie mai extinsă este asociată cu un risc progresiv mai mare de moarte cardiacă ulterioară sau MI58 și la un anumit prag poate justifica o abordare invazivă.

Imagistica după intervenția coronariană percutanată

Exercițiul MPI este superior pentru detectarea prezenței și localizarea restenozei după PCI în comparație cu ECG de efort, iar ghidurile actuale consideră ca fiind adecvată imagistica de stres la pacienții simptomatici după PCI.⁵⁷ Amploarea anomaliei SPECT MPI la pacienții studiați după PCI este asociată cu riscul ulterior de deces cardiac sau IM la urmărirea pe termen lung, chiar și târziu după PCI, și acest lucru este valabil chiar și în absența simptomelor la pacienții. Astfel, deși evaluarea de rutină a pacienților asimptomatici după PCI cu SPECT MPI este considerată inadecvată (în decurs de 2 ani) sau incertă (după 2 ani),⁵⁷ informații importante pot fi obținute prin imagistică la pacienții simptomatici pentru a ghida deciziile pentru reintervenție și la pacienții asimptomatici selecționați cu risc ridicat târziu după PCI pentru a evalua riscul ulterior.

Foarte devreme după PCI, SPECT MPI poate demonstra un defect ușor reversibil pe teritoriul vasului tratat (deși mai puțin sever decât înainte de PCI).⁷ Acest defect se poate datora revenirii întârziate a rezervei de flux coronarian complet după PCI, reprezentând un adevărat fenomen fiziologic.

Funcția ventriculară stângă în timpul exercițiilor fizice la pacienții cu boală coronariană

Răspunsul EF la efort (determinat de exercițiul RVG) este o reflectare a impactului ischemiei regionale asupra performanței globale VS. Chiar și la pacienții cu CAD cu trei vase prin angiografie, răspunsul EF la efort poate fi menținut. Această constatare poate reflecta posibilitatea ca doar zone mici ale ventriculului stâng să devină ischemice dacă unele dintre leziunile stenotice nu sunt semnificative din punct de vedere fiziologic sau dacă vasele

distale sunt bine colateralizate. Pacienții cu boală a trei vase care prezintă un răspuns EF anormal la efort sunt expuși unui risc crescut de evenimente adverse în timpul urmăririi și, în consecință, au mai multe șanse de a beneficia de revascularizare.⁷ În schimb, pacienții care manifestă un răspuns FE mai normal la efort au o istorie naturală mai favorabilă și, prin urmare, sunt mai puțin probabil să beneficieze de revascularizare.¹⁴

Detectarea bolii coronariene preclinice și stratificarea riscului la subiecții asimptomatici

Deoarece moartea subită cardiacă este prea adesea prima manifestare a CAD, interesul pentru screeningul populațiilor pentru CAD sau pentru riscul CAD este considerabil. Pe baza principiilor bayesiene, prevalența scăzută a CAD în populația generală asimptomatică are ca rezultat o valoare predictivă scăzută pentru un rezultat pozitiv al testului, deși valoarea predictivă negativă este mare. Ghidurile actuale și criteriile de utilizare adecvate nu recomandă MPI de rutină pentru stres la populațiile asimptomatice.^{7,57}

În unele circumstanțe, totuși, riscul inițial al unei anumite populații asimptomatice poate justifica testarea cu MPI. Într-un studiu al fraților asimptomatici ai pacienților cu CAD cunoscut, SPECT MPI anormal a fost asociat cu o creștere de cinci ori a riscului de evenimente cardiace, cu un risc relativ mai mare dacă rezultatele atât la MPI de stres, cât și la ECG au fost anormale. Ghidurile actuale sugerează o terapie agresivă de reducere a factorilor de risc la cei cu risc clinic ridicat pentru dezvoltarea bolii vasculare.³⁹ Indiferent dacă intensificarea suplimentară a reducerii factorilor de risc în cadrul unui test imagistic anormal sau reducerea agresivității reducerii factorilor de risc în cadrul unui studiu MPI normal, rezultatele la rezultate îmbunătățite nu sunt dovedite și merită studiate.

Pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc semnificativ de dezvoltare a CAD și evenimente cardiace. Un corp de literatură în curs de dezvoltare sugerează că a

o proporție substanțială a pacienților diabetici asimptomatici au studii SPECT MPI anormale și că astfel de pacienți pot prezenta un risc și mai mare de evenimente în timp. Studiile sugerează că rezultatele studiilor SPECT MPI sunt anormale la 20% până la 40% dintre pacienții diabetici asimptomatici, adesea cu dovezi de ischemie inductibilă, silențioasă.⁶¹ SPECT MPI demonstrează o valoare substanțială a riscului în stratificare la pacienții cu diabet, riscul fiind mai mare pentru orice anomalie de perfuzie dată decât la pacienții nediabetici. Cu toate acestea, un studiu randomizat de screening a pacienților diabetici asimptomatici cu SPECT MPI de stres nu a arătat diferențe în rezultatele în timpul urmăririi pe termen lung între cei care au fost supuși screening-ului și cei nedepistați, cu rate de evenimente scăzute în ambele grupuri.⁶¹ Astfel, criteriile de utilizare adecvate în prezent nu sugerează necesitatea screening-ului de rutină la pacienții diabetici asimptomatici cu SPECT MPI de stres⁵⁷.

Imagistica de perfuzie miocardică după Imagistica CT cu calciu coronarian sau angiografia CT. Odată cu disponibilitatea și utilizarea tot mai mare a imagistică cardiacă CT neinvazivă (vezi capitolul 18), clinicienii se confruntă acum în mod obișnuit cu pacienți cu calciu arterial coronarian substanțial (CAC), crescând posibilitatea apariției bolii coronariene

multivasale (vezi Fig. 18-12) sau cu stenoze aparent moderate sau chiar severe observate pe angiografia coronariană CT cu întrebări de angiografie coronariană și stratificare semnificativă a riscului.

SPECT MPI și imagistica coronariană de calciu. Deși CAC extins și un scor CAC ridicat indică ateroscleroza, studiile până în prezent au sugerat că chiar și CAC extins este asociat cu anomalii importante de perfuzie miocardică doar la o minoritate de pacienți. Într-un studiu pe mai mult de 1000 de pacienți (dintre care aproximativ 50% erau asimptomatici)⁶², doar aproximativ 10% dintre cei cu cele mai mari scoruri CAC (scor Agatston > 400) au avut perfuzie anormală la SPECT MPI de stres și doar 5% au avut "risc ridicat" SPECT MPI de modele de perfuzie care justifică potențialul beneficiu de luare în considerare a revascularizării (figura 96). Astfel, deși CAC extins pe imagistica CT este bine validat pentru a reprezenta ateroscleroza subclinică care merită modificarea agresivă a factorului de risc, nu indică întotdeauna stenoze obstructive care au ca rezultat reducerea rezervei de flux coronarian. Pe baza acestui concept, SPECT MPI de stres este considerat a fi un test adecvat pentru a determina necesitatea și beneficiul potențial al cateterizării și revascularizării potențiale după demonstrarea imagistică CT a CAC, atunci când riscul inițial de boală coronariană este mare și scorul Agatston este mai mare de 100,57.

Rafinarea stratificării riscurilor prin încorporarea atât a imagisticii CT cu calciu, cât și a SPECT MPI. Literatura substanțială documentează acum că pacienții cu CAC, mai ales dacă sunt extinse, prezintă un risc mai mare de evenimente cardiace în timp, comparativ cu cei fără CAC. Cu toate acestea, mulți cu CAC extins prezintă perfuzie normală de stres pe MPI, o constatare pe care datele publicate extinse sugerează că este asociată cu un risc scăzut. Cum pot fi reconciliate aceste corpuri aparent contradictorii ale literaturii? Este important să înțelegem că „risc ridicat” este un termen relativ, adică pacienții cu CAC extins sunt expuși unui risc mai mare decât cei fără CAC, dar dintre cei cu CAC extins, cei mai mulți încă nu vor experimenta evenimente cardiace. De exemplu, în studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), a existat un gradient clar de risc pe măsură ce scorurile CAC au crescut, dar riscul absolut de evenimente a fost scăzut (aproximativ 1%/an chiar și în rândul persoanelor cu scoruri ridicate de calciu) (vezi Fig. 18-12). Constatările CAC și SPECT MPI normale ar trebui să aibă cel mai scăzut risc, iar acei pacienți cu atât dovezi ale CAC, cât și constatări anormale ale SPECT MPI cel mai mare risc. Pacienții cu anomalii CAC sau SPECT MPI ar trebui să aibă un risc intermediar. Astfel, informațiile din cele două modalități de testare pot fi complementare în perfecționarea evaluării riscului de evenimente coronariene viitoare, reducând astfel agresivitatea prevenției primare. Studiile sunt în desfășurare în acest sens.

SPECT MPI și angiografie CT. Odată cu disponibilitatea tot mai mare și evoluția tehnică a angiografiei CT multidetector (vezi capitolul 18), clinicienii se confruntă din ce în ce mai mult cu întrebări cu privire la semnificația fiziologică a stenozelor coronariene detectate neinvaziv. În timp ce datele actuale de angiografie CT demonstrează sensibilitate ridicată și specificitate moderată pentru detectarea sau excluderea stenozelor obstructive, rezoluția spațială este încă insuficientă pentru determinarea precisă a severității unei leziuni stenotice individuale în mod constant și fiabil, în special atunci când severitatea stenozei este în intervalul intermediar. Mai

mult, stenozele sunt deosebit de dificil de detectat, de exclus sau de cuantificat atunci când un segment coronarian este puternic calcificat. SPECT MPI poate evalua semnificația fiziologică a unei stenoze și, la pacienții simptomatici, poate lega anomalia de perfuzie de simptomele pacientului și poate identifica stenoza coronariană vinovată. Într-un studiu reprezentativ pentru literatura de specialitate până în prezent⁶⁵, multe stenoze considerate obstructive (adică >50% stenoză) prin angiografia CT au fost asociate cu constatări normale ale SPECT MPI de stres (Fig. e16-9B). Aceste date importante dau o pauză conceptului de trecere directă la angiografia invazivă (și potențiala PCI) după angiografia CT și sugerează că evaluarea semnificației fiziologice a stenzelor coronariene identificate prin angiografia CT poate fi importantă pentru luarea deciziilor clinice.

Sindroame coronariene acute

Aplicarea imagistică cu radionuclizi: răspunsul la întrebările clinice

Pentru pacienții cu suspiciune de SCA, tehnicile imagistice cu radionuclizi pot juca atât un rol de diagnostic (prezentarea clinică se datorează ischemiei și CAD?), cât și să ofere informații de prognostic. Printre pacienții care prezintă SCA și depresiune sau supradenivelare a segmentului ST (vezi capitolele 52 și 53), rolul tipic al imagistică este în pacientul stabilizat după angiografie și PCI pentru a oferi informații de stratificare a riscului pentru a conduce strategiile de management care vizează îmbunătățirea istoriei naturale.

Sindroame coronariene acute suspectate în secția de urgențe

Mulți pacienți care se prezintă la ED cu simptome care sugerează SCA, dar cu constatări nedidiagnostice la testele inițiale ECG și biomarkeri sunt admiși într-o unitate de observație pentru studii seriale de biomarkeri și posibile teste de stres. Agenții de perfuzie pe bază de ^{99m}Tc pot fi administrați unui pacient în UR în repaus, cu imagini obținute 45 până la 60 de minute mai târziu⁶⁶ și deoarece redistribuirea este minimă, imaginile reflectă fluxul sanguin miocardic în momentul injectării.

În acest context, valoarea predictivă negativă pentru excluderea IM este ridicată în toate seriile observaționale.⁶⁶ Pacienții cu MPI pozitiv au un risc mai mare de evenimente cardiace în timpul spitalizării index, precum și în timpul urmăririi (Fig. 16-37). Astfel restul SPECT MPI poate oferi informații care să ajute la luarea deciziilor de triaj pentru sau împotriva internării în spital de la UR.

Studiul Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain)⁶⁷ la 2475 de pacienți cu simptome care sugerează SCA subiecți desemnați aleatoriu pentru a primi o strategie MPI sau îngrijiri obișnuite de urgență și a raportat o reducere relativă semnificativă de 20% a internărilor inutile la spital ale pacienților care în cele din urmă nu au fost alocați la MCSPI. Datele imagistice au fost printre cei mai puternici factori asociați cu decizia de a externa pacientul în mod corespunzător din ED.

Astfel, dovezile din studiile controlate, randomizate sugerează că încorporarea SPECT MPI în evaluarea ED a pacienților cu suspiciune de SCA, dar fără modificări ECG definitive, poate

îmbunătăți deciziile de triaj. Restul MPI în această setare este considerat a fi un test adecvat pentru această indicație.⁵⁷

Infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST și angină instabilă

Ghidurile recomandă ca pacienții cu caracteristici clinice de risc ridicat în contextul anginei instabile să fie supuși cateterismului direct (vezi capitolul 53).³⁸ Studiile clinice contemporane sugerează că pacienții cu teste de biomarkeri pozitivi, sau cei cu un risc ridicat de tromboliza în infarctul miocardic (TIMI), beneficiază în termeni de risc intermediar sau de o strategie clinică scăzută.³⁸ (adică, cu angină instabilă „stabilizată medical”), stresul MPI s-a dovedit a avea o valoare substanțială de stratificare a riscului și este considerat un test adecvat.⁵⁷ Pacienții fără ischemie sau infarct, în special în prezența funcției VS conservate, au un rezultat cu risc scăzut, sugerând că acești pacienți pot fi gestionați conservator fără cateterism, în timp ce pacienții cu risc semnificativ sunt selectați pentru intervenție inductibilă și, astfel, sunt selectați pentru o intervenție mare. 16-38).

Cardiologie nucleară

CAD

FIGURA e16-9 A, Într-un studiu pe 1195 de pacienți fără CAD cunoscut, care au suferit atât imagistica de perfuzie SPECT, cât și evaluarea calciului coronarian prin tomografie computerizată (CT), axa x clasifică pacienții în funcție de percentila de calciu coronariană corectată în funcție de vârstă. Chiar și atunci când este prezent calciu coronarian la un nivel mai mare de 90% pentru vârstă, doar 11% dintre brevete au prezentat ischemie care implică mai mult de 5% din ventriculul stâng pe SPECT și doar aproximativ 5% dintre astfel de pacienți au avut ischemie care implică mai mult de 10% din ventriculul stâng. B, Prevalența unui studiu de perfuzie SPECT anormală bazat pe rezultatele angiografiei CT multislice (MSCT). Chiar și atunci când CAD „obstructivă” (stenoză > 50%) este confirmată prin angiografia CT, perfuzia anormală este prezentă doar la aproximativ 50% dintre pacienți. (A, Modificat din Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al: Relația dintre ischemia miocardică indusă de stres și ateroscleroza măsurată prin tomografie coronariană cu calciu. J Am Coll Cardiol 44:923, 2004; B, modificat din Schuijff JD, Wijns W, et al. tomografie computerizată în mai multe feluri și imagistică de perfuzie miocardică J Am Coll Cardiol 48:2508, 2006.)

Deși rezultatele studiilor clinice randomizate, cum ar fi Tratarea anginei cu Aggrastat și Determinarea costului terapiei cu o strategie invazivă sau conservatoare (TACTICS)-TIMI 18 și altele, sugerează o ușoară superioritate a unei abordări invazive la pacienții cu angină instabilă sau cu IM cu supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI), o analiză importantă a riscului de subgrup poate fi bine gestionată de pacienți. stratificare prin MPI urmată de cateterizare și intervenție mai selectivă. Mai mult, un studiu randomizat amplu de pacienți cu SCA și troponină T pozitivă nu a raportat nicio diferență între rezultatele unei strategii invazive și o strategie invazivă mai selectivă, în care pacienții au fost examinați pentru ischemie înainte de a continua cu cateterizarea în timp ce primeau o terapie medicală agresivă contemporană⁶⁸. tehnici.^{38,57}

Infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST

Variabilele clinice cum ar fi ischemia recurentă, insuficiența cardiacă și aritmiile neacute în timpul spitalizării pentru IM acut cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) identifică un subgrup de pacienți cu risc crescut la care sunt indicate cateterizarea și intervenția precoce (vezi capitolul 52). adecvat.^{7,69} sensibilitate la aritmii ventriculare. Gated SPECT MPI poate furniza o mare parte din aceste informații în mod cuprinzător și, prin urmare, are potențialul de a fi cel mai important test la pacientul stabil după STEMI.

În studiile timpurii care examinează relația MPI cu rezultatele la pacienții stabili după IM, datele scintigrafice 201Tl au conținut cele mai solide informații despre stratificarea riscului post-IM. O imagine cu 201Tl „cu risc scăzut” (fără defecte reversibile și fără absorbție pulmonară) a fost asociată cu un rezultat cu risc scăzut după MI.⁴¹

O proporție importantă dintre pacienții care au suferit un IM necomplicat nu sunt capabili să facă mișcare, chiar și la un volum de muncă submaximal. Cu utilizarea MPI de stres farmacologic în contextul post-IM, prezența defectelor reversibile a fost raportată ca singurul predictor semnificativ al evenimentelor cardiace pe analiza multivariabilă,⁴¹ în timp ce absența defectelor reversibile a identificat o cohortă cu risc scăzut.

Studiile din era reperfuziei au raportat rezultate în general similare în ceea ce privește relația dintre ischemia indusă de stres și rezultatele post-IM. Într-un studiu pe 134 de pacienți consecutivi testați în decurs de 14 zile de la un IM necomplicat, amplitudinea ischemiei la SPECT MPI a fost singura variabilă semnificativă asociată cu un eveniment cardiac viitor în analiza regresiei Cox (Fig. e16-10). Amplitudinea ischemiei SPECT a rămas puternic corelată cu evenimentele cardiace la cei care au primit terapie trombolitică. S-a dovedit, de asemenea, că amplitudinea cuantificată a ischemiei la adenozină SPECT MPI este un predictor important al evenimentelor cardiace în stratificarea riscului post-IM. Pacienții post-IM cu ischemie inductibilă extinsă prezintă un risc ridicat de evenimente cardiace viitoare, iar managementul intervențional este probabil să aibă ca rezultat îmbunătățirea rezultatului.

Stratificarea foarte precoce a riscului post-infarct miocardic Deoarece factorii de stres farmacologic vasodilatator induc hiperemie coronariană cu doar creșteri minime ale cererii de oxigen, stresul farmacologic MPI poate fi efectuat în siguranță chiar și foarte devreme după IM. Acest concept a fost examinat într-un studiu pe 451 de pacienți repartizați aleatoriu la o strategie standard de evaluare post-IM sau la o strategie care încorporează dipiridamol SPECT MPI la 2 până la 3 zile după IM necomplicat. Testarea a fost sigură, iar MPI a furnizat un risc mai bun

Cardiologie nucleară

B SA VLA HLA

FIGURA e16-10 A, Riscul de eveniment cardiac în timpul urmăririi pe termen lung după IM este prezis de combinația dintre dimensiunea infarctului (reprezentată de FEVS) și amploarea ischemiei reversibile. Pe măsură ce amploarea ischemiei inductibile crește (axa x) și FEVS scade (axa y), riscul de rezultat crește. Liniile albastre reprezintă izobarele de risc de 10%, 25%, 50% și 75% pentru un eveniment advers în timpul urmăririi post-IM. (Cercul roșu mare se referă la imaginile din B.) B, Imagini SPECT obținute la un pacient studiat la câteva zile după IM acut cu supradenivelare a segmentului ST și stabilizare medicală. Pe lângă defectul fix reprezentând infarctul în peretele anterior și apex (săgeți), ischemia inductibilă extinsă este evidentă atât în interiorul, cât și la distanță de teritoriul infarctului (sept și pereții inferiori, săgeți), implicând 25% din ventricul. Gated SPECT EF a fost de 38%. Pe baza datelor din A, există un risc de aproximativ 25% pentru un eveniment advers post-IM (cerc roșu mare în A). HLA = axa lungă orizontală; SA = axa scurtă; VLA = axa lungă verticală. (Modificat din Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF și colab.: Rolul tomografiei cu adenozină taliu-201 pentru definirea riscului pe termen lung la pacienții după infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 25:1333, 1995.)

datele de stratificare care prezic rezultate decât datele MPI de stres submaximal.²⁵ Astfel, stresul farmacologic poate permite în siguranță luarea deciziilor de management mai devreme în cursul post-IM.

Studii care examinează atât imagistica de perfuzie, cât și funcția ventriculară stângă după infarctul miocardic acut FEVS după IM este invers legată de mortalitatea ulterioară pe termen scurt și lung. Disponibilitatea imagisticii SPECT gated pentru a evalua perfuzia miocardică și funcția VS ridică simultan o întrebare importantă cu privire la informațiile incrementale furnizate prin combinarea analizei perfuziei și a informațiilor funcționale într-un singur test.

Un studiu a evaluat cuprinzător funcția VS și adenozină SPECT MPI la pacienți în raport cu evenimentele cardiace pe termen lung (vezi Fig. e16-10). Atât amploarea defectului de perfuzie, cât și FEVS au oferit o clasificare superioară a riscului față de cea care se poate

realiza numai cu oricare dintre variabile. Aceste constatări sugerează cu tărie că anomaliile de perfuzie și FEVS după IM au roluri complementare, iar măsurarea lor împreună clasifică puternic riscul pacienților în setarea post-IM.

Imagistica cu radionuclizi în sindroamele coronariene acute: direcții de cercetare

Imagistica memoriei ischemice. O posibilă abordare viitoare a stratificării riscului la pacienții cu suspiciune de SCA implică imagistica metabolismului acizilor grași. După cum sa menționat mai devreme, după o insultă ischemică regională, anomaliile în metabolismul acizilor grași pot persista mult timp după ce perfuzia a revenit la normal, o constatare numită memorie ischemică. Prin urmare, imagistica metabolismului acizilor grași poate permite evaluarea ischemiei recente. Absorbția analogului de acid gras radiomarcant BMIPP a fost observată cu SPECT la 1 până la 5 zile după prezentare la pacienții cu suspiciune de SCA. Într-un studiu timpuriu, imagistica BMIPP a arătat o sensibilitate mai mare decât MPI-ul de repaus în identificarea prezenței și a locului stenozei coronariene vinovate⁷⁰ (Fig. 16-39). Date multicentre recente au arătat că imagistica SPECT a metabolismului acizilor grași la pacienții care se prezintă la ED cu suspiciune de SCA adaugă o valoare incrementală informațiilor clinice inițiale pentru evaluarea prezenței sau absenței unui SCA.⁷¹ Studiile viitoare vor determina dacă astfel de tehnici pot ajuta la ghidarea deciziilor de management.

Imagistica în insuficiența cardiacă

Este boala coronariană cauza insuficienței cardiace?

Determinarea dacă disfuncția VS reprezintă consecințele CAD sau este cauzată de una dintre multele alte tulburări ale tulburărilor de etiologie nonischemică este un pas critic timpuriu în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă. Deoarece CAD este cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace în țările dezvoltate⁷², evaluarea neinvazivă a ischemiei și viabilității miocardice ar identifica subgrupul de pacienți cu insuficiență cardiacă care au un grad potențial reversibil de disfuncție VS și ar putea beneficia de revascularizare. Intervențiile terapeutice care îmbunătățesc miocardul disfuncțional, dar viabil, pot afecta semnificativ FEVS globală, remodelarea VS și supraviețuirea. Identificarea CAD la pacienții cu insuficiență cardiacă are implicații și în strategiile de prevenire secundară, întrucât IM recurent este un mecanism comun de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Stresul normal MPI la un pacient cu insuficiență cardiacă și disfuncție VS este foarte predictiv pentru absența CAD. Studiile MPI pentru detectarea CAD la pacienții cu disfuncție VS au arătat o sensibilitate ridicată, dar o specificitate modestă (Fig. 16-40; vezi și Fig. 16-35).⁵¹ Specificitatea modestă a MPI pentru a exclude CAD este explicată parțial prin studii patologice și CMR⁷³ care demonstrează teritorii neregulate sau mai mari confluențe¹, fibroză sau cicatrizare a teritoriilor confluențe¹⁷ manifestate (capitul de fibroză fixată⁷) pe SPECT MPI, la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică. Studiile invazive, precum și imagistica PET au demonstrat atenuarea fluxului sanguin coronarian în repaus și în timpul stresului hiperemic în cardiomiopatia nonischemică,¹⁸ care s-ar putea manifesta ca defecte reversibile.

Deși prezența oricărei anomalii de perfuzie nu este specifică pentru excluderea CAD, modelul anomaliei de perfuzie poate ajuta la diferențierea dintre CAD și etiologia non-ischemică a insuficienței cardiace. Defectele de perfuzie mai extinse sau mai severe, sau ambele, sunt mai probabil să reprezinte CAD, în timp ce defecte mai mici și mai ușoare sunt mai probabile la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică.⁵¹

Evaluarea viabilității miocardice și beneficiul potențial al revascularizării

Un obiectiv în evaluarea viabilității este de a optimiza selecția pacienților cu insuficiență cardiacă ale căror simptome și istoric natural se pot îmbunătăți după revascularizare. Datele sugerează că hibernarea și ischemia indusă de stres sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă, chiar și în absența anginei.⁷⁴ Într-un studiu clinic pe pacienți stabili din comunitate cu insuficiență cardiacă, dintre care doar o minoritate au avut angină, hibernare sau ischemie indusă de stres sau ambele, au fost demonstrate prin imagistică SPECT la aproximativ 50% dintre subiecții cu insuficiență cardiacă, sugerând că pacienții cu insuficiență cardiacă pot beneficia de o căutare importantă a subpopulației. pentru viabilitate și ischemie.

Potențialul pentru scăderea simptomelor de insuficiență cardiacă după revascularizare se corelează cu amplitudinea modelului de nepotrivire PET (adică, absorbția crescută a FDG în raport cu perfuzia).⁷ Într-o meta-analiză a studiilor de rezultat după imagistica de viabilitate, pacienții cu dovezi de viabilitate miocardică păstrată⁷⁵ care au suferit revascularizare au avut o reducere substanțială a riscului de deces cardiac în timpul

SA VLA HLA

FIGURA 16-40 Imaginea de perfuzie SPECT care demonstrează defecte fixe extinse și severe ale septului, apexului și peretelui inferior (săgeți) sugerând un infarct miocardic anterior extins, precum și ischemie extinsă inductibilă a peretelui lateral (vârfuri de săgeată). Acest set de constatări sugerează cu tărie că CAD este cauza sindromului de insuficiență cardiacă observată la pacientul afectat. HLA = axa lungă orizontală; SA = axa scurtă; VLA = axa lungă verticală.

FIGURA 16-41 Date derivate dintr-o meta-analiză care evaluează rezultatele la pacienții cu disfuncție ischemică ventriculară stângă după testarea viabilității.

Printre pacienții determinați a avea un miocard predominant viabil, tratamentul cu terapie medicală este asociat cu un risc anual de deces cardiac de 16%. Pacienții similari tratați cu revascularizare au doar un risc anual de deces cardiac de 3,2%, reprezentând o reducere cu 80% a riscului cu revascularizare. În schimb, pacienții cu miocard predominant neviabil nu prezintă nicio diferență în ceea ce privește rezultatul, indiferent dacă sunt tratați cu terapie medicală sau cu revascularizare. Aceste date sugerează că interogarea neinvazivă a viabilității miocardice poate identifica strategii de tratament asociate cu rezultate mai favorabile pe termen lung. (Modificat din Allman K, Shaw L, Hachamovitch R, Udelson JE: Testarea viabilității miocardice și impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă: O meta-analiză. J Am Coll Cardiol 39:1151, 2002.)

urmărire pe termen lung comparativ cu acei pacienți tratați medical (Fig. 16-41). Revascularizarea nu a conferit niciun avantaj la pacienții fără viabilitate miocardică substanțială. Aceste date sugerează că imagistica neinvazivă a viabilității și ischemiei poate juca un rol potențial în selectarea pacienților pentru revascularizare, cu așteptarea ameliorării simptomelor și a istoriei naturale. Cu toate acestea, această analiză s-a bazat pe 24 de studii retrospective în care ar fi putut exista o ajustare inadecvată pentru comorbiditate și în care managementul medical nu ar fi considerat adecvat în ceea ce privește recomandările ghidurilor actuale. De exemplu, puțini sau chiar niciunul dintre pacienți au primit beta-blocante în aceste studii de cohortă. Acest factor a creat echilibrul pentru substudiul de viabilitate prospectiv STICH (Tratamentul chirurgical al bolii cardiace ischemice), care examinează influența viabilității (determinată prin SPECT sau ecocardiografie cu dobutamina) asupra rezultatelor asociate cu randomizarea la terapie chirurgicală sau medicală.⁷⁶ În acest studiu pe mai mult de 600 de pacienți, starea efectului intervenției nu a influențat rezultatul. Acest lucru se poate datora unor terapii medicale de bază mai bune pentru pacienții cu insuficiență cardiacă în comparație cu cele utilizate în literatura mai veche. Pe baza tuturor acestor date, ghidurile actuale privind insuficiența cardiacă consideră revascularizarea ca o indicație de clasă IIa (nivel de evidență B) pentru a îmbunătăți supraviețuirea la pacienții cu disfuncție sistolică LV ușoară până la moderată și CAD multivasală semnificativă sau stenoză LAD proximală atunci când este prezent miocard viabil.⁷⁷

Principii de evaluare a viabilității miocardice prin tehnici cu radionuclizi. Trăsorii radionuclizilor și tehnicile cel mai des utilizate pentru a evalua viabilitatea au fost evaluate pentru relația lor cu viabilitatea țesuturilor conservate prin corelarea absorbției trăsorului cu gradul confirmat histologic a viabilității tisulare. magnitudinea viabilității tisulare conservate. Pentru un segment sau un teritoriu disfuncțional, probabilitatea de recuperare funcțională după revascularizare este legată de mărimea captării trăsorului, reprezentând gradul de viabilitate miocardică păstrată (gradul de hibernare sau de asomare) în acel teritoriu. Un teritoriu disfuncțional cu captarea trăsorului normală sau doar ușor redusă are astfel o

probabilitate mare de îmbunătățire a funcției după revascularizare. În schimb, un teritoriu cu o reducere severă a captării traserului ar reprezenta un infarct predominant, iar probabilitatea de îmbunătățire a funcției după revascularizare ar fi scăzută (Fig. 16-42). Amploarea îmbunătățirii potențiale a funcției globale a VS după revascularizare este, la rândul său, determinată de amploarea miocardului disfuncțional viabil.

Protocoale imagistice pentru evaluarea viabilității miocardice. 201Tl: Prezența 201Tl după redistribuire implică păstrarea viabilității celulare a miocitelor. Deoarece absența captării 201Tl pe imaginile de redistribuire nu este un semn suficient al absenței viabilității regionale, totuși, au fost investigate iterații ale protocolului standard 201Tl6 pentru a optimiza evaluarea viabilității regionale (Fig. 16-43). După reinjectarea 201Tl, aproximativ 50% din regiunile cu defecte fixe la imagistica de redistribuire a stresului prezintă o îmbunătățire semnificativă a captării 201Tl, predictivă pentru îmbunătățirea funcției regionale VS.78 Prezența unui defect sever de 201Tl după reinjectare identifică zone cu o probabilitate foarte scăzută de îmbunătățire a funcției.

Imagistica de redistribuție târzie, la 24 până la 48 de ore după injecția inițială de stres 201Tl, permite mai mult timp pentru ca redistribuirea să apară și are o bună valoare predictivă pozitivă pentru îmbunătățirea funcției. Chiar și cu imagistica cu redistribuție tardivă, valoarea predictivă negativă este suboptimă, deoarece redistribuția nu apare la unii pacienți chiar și după o perioadă prelungită și, în plus, calitatea imaginii poate fi slabă.^{6,7} La astfel de pacienți, reinjectarea cu 201Tl după imagistica cu redistribuție tardivă poate oferi o perspectivă suplimentară asupra reversibilității defectului și, prin urmare, a viabilității.

Cu imagistica 201Tl cu redistribuire de repaus, imaginile sunt obținute la 15 până la 20 de minute după injectarea traserului în repaus, reflectând fluxul sanguin regional în repaus, iar imaginile obținute la 3 până la 4 ore după redistribuire reflectă viabilitatea păstrată. Constatarea unui defect reversibil în repaus poate identifica zone de hibernare miocardică (vezi Fig. 16-43). Această constatare pare a fi un semn insensibil, deși specific, de îmbunătățire potențială a funcției regionale.^{6,79}

99mTc Sestamibi și Tetrofosmin: Performanța agenților 99mTc în prezicerea îmbunătățirii funcției regionale după revascularizare este similară cu cea a 201Tl.7 Administrarea de nitrați pentru a îmbunătăți fluxul sanguin în repaus înainte de injectarea de sestamibi pare să îmbunătățească ușor capacitatea acestor trasori de a detecta viabilitatea miocardică.

Nepotrivirea fluxului sanguin-metabolism PET: amploarea modelului de nepotrivire PET (absorbție crescută de FDG în raport cu fluxul sanguin; vezi Fig. 16-29) se corelează cu îmbunătățirea funcției VS după revascularizare, precum și cu evoluția clinică, amploarea ameliorării simptomelor insuficienței cardiace și supraviețuirea după revascularizare. fluxul și reducerea severă a captării FDG), reprezentând infarctul predominant, este puțin probabil să beneficieze clinic de pe urma revascularizării.

Comparația tehnicilor imagistice pentru evaluarea viabilității. Pe baza unei meta-analize care evaluează capacitatea diferitelor tehnici cu radionuclizi de a prezice îmbunătățiri ale

funcției regionale și ale FE, toate tehnicile cu radionuclizi (precum și ecocardiografia cu dobutamină în doză mică; vezi capitolul 14) funcționează într-o manieră relativ similară în ceea ce privește valorile predictive pozitive și negative.

Evaluarea Pacientului

UTILIZARE TRACER (% vârf)

FIGURA 16-42 Relația dintre captarea traserului într-un teritoriu disfuncțional și probabilitatea ulterioară de recuperare funcțională după revascularizare. Probabilitatea de îmbunătățire a funcției ventriculare stângi regionale după revascularizare este semnificativ legată de gradul cantitativ de captare a traserului. Dreapta sus, imagine SPECT de la un pacient cu un defect mare și sever în pereții anteriori și apicali. Severitatea defectului sugerează că o recuperare funcțională semnificativă nu ar fi de așteptat cu revascularizare. Stânga sus, imagine SPECT care arată o viabilitate miocardică extinsă la un pacient cu disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejeție 30%) și boală coronariană severă cu trei vase. Captarea substanțială a traserului este evidentă pe tot peretele anterior și apex (săgeată), teritorii cu disfuncție regională semnificativă. Captarea semnificativă a traserului

sugerează o viabilitate extinsă a miocardului (miocitelor) și o probabilitate mare de recuperare funcțională după revascularizare. (Modificat de la Bonow RO: Assessment of myocardial viability with thalium-201. În Zaret BL, Beller GA [eds]: Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. St. Louis, Mosby, 1999, pp 503-512; and Udelson JE: Assessment of myocardial viability of myocardial tracer agents. În Zaret BL, Beller GA [eds]: Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions St. Louis, Mosby, 1999, pp 513-533.)

FIGURA 16-43 Imagistica cu taliu cu redistribuție de repaus efectuată ca parte a unui protocol de imagistică de stres cu dublu izotop tehneciu-taliu la un pacient de 55 de ani cu insuficiență cardiacă severă și disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejeecție 30%). Imaginile inițiale cu taliu în repaus demonstrează mai multe zone de flux sanguin redus în repaus, care implică septul, peretele anteroapical și peretele inferior. Imagistica de redistribuire a taliului 4 ore mai târziu demonstrează o redistribuție substanțială a taliului în regiunile septale, anteroapicale și inferioare ale ventriculului stâng, indicând viabilitatea miocardică, doar porțiunea bazală a peretelui inferolateral reprezentând miocard deteriorat ireversibil. După achiziția imaginii de redistribuire a taliului, imagistica de stres cu ^{99m}Tc-sestamibi demonstrează ischemie inductibilă în sept și peretele anterior. Cu toate acestea, fără imaginile de redistribuire, imagistica de rutină stres-repaus ar fi oferit informații înșelătoare despre viabilitate din cauza defectelor aparent ireversibile ale pereților inferiori și anteroapicali. (Din Holly TA, Bonow RO: Assessment of myocardial viability with thalium-201 and technetium-based agents. În Zaret BL, Beller GA [eds]: Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. Ed. 4. Philadelphia, Mosby, 2010, pp 594)-607.)

pentru îmbunătățirea funcției regionale.⁷⁵ Tehnicile SPECT par a fi puțin mai sensibile, ecocardiografia cu dobutamină pare să fie puțin mai specifică, iar tehnicile PET par să aibă o acuratețe mai bună. Un studiu randomizat de pacienți cu disfuncție moderată a VS, luați în considerare pentru revascularizare alocată aleatoriu pentru a avea informații de viabilitate furnizate fie prin imagistica PET, fie prin imagistica SPECT de stres sestamibi, nu a găsit nicio diferență în rezultate în timpul urmăririi pe termen lung.⁸⁰

Într-un studiu randomizat de PET versus îngrijirea standard în ghidarea managementului la pacienții cu disfuncție VS, a fost observată o tendință către rezultate îmbunătățite cu managementul ghidat de PET.⁸¹ Pentru acei pacienți din studiul ai căror clinicieni au aderat la recomandările de management direcționate de PET, rezultatele au fost semnificativ mai bune. După cum sa menționat anterior, o meta-analiză a studiilor observaționale privind rezultatele legate de viabilitatea miocardică nu a demonstrat nicio diferență între tehnicile utilizate în mod obișnuit pentru a evalua viabilitatea (PET versus SPECT versus ecocardiografie cu dobutamina) în ceea ce privește reducerea mortalității după revascularizare (vezi Fig. 16-41).⁷⁵

Toate aceste date sugerează că diferențele dintre abordările imagistice pentru a evalua viabilitatea sunt mici și că alegerea modalității ar trebui să fie determinată de expertiza și experiența disponibilă. Pentru pacienții cu disfuncție VS mai severă, la care se observă adesea pereții miocardici mai subțiri, un avantaj teoretic al PET și CMR este rezoluția lor spațială mai bună pentru imaginea obiectelor mai subțiri.

Selectarea pacienților cu insuficiență cardiacă pentru evaluarea viabilității

Ghidurile recomandă ca pacienții cu insuficiență cardiacă și angină activă să beneficieze de revascularizare și, prin urmare, ar trebui îndrumați direct pentru angiografie.⁷⁷ În unele situații, definirea ulterioară neinvazivă a viabilității regionale și a ischemiei poate fi importantă pentru a planifica strategia de revascularizare atunci când anatomia este cunoscută.

Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și fără angină pectorală, studiile sugerează că ischemia și viabilitatea pot fi prezente la o proporție semnificativă dintre astfel de pacienți⁷⁴, care beneficiază potențial de revascularizare. Pentru majoritatea acestor pacienți cu insuficiență cardiacă, o căutare a ischemiei și viabilității subiacente ar fi o strategie clinică adecvată la un moment dat în evaluarea lor.⁵⁷ Datele imagistice pot fi utilizate în luarea deciziilor pentru a ajuta la echilibrarea riscurilor și beneficiilor revascularizării la un pacient cu insuficiență cardiacă și disfuncție VS prin furnizarea de informații despre beneficiul potențial al unei strategii de revascularizare.

Evaluarea funcției ventriculare stângi în insuficiența cardiacă

Pentru pacienții cu sindrom clinic de insuficiență cardiacă, distincția dintre cei cu funcție sistolică conservată și cei cu afectare a funcției sistolice are o relevanță clinică importantă. Studiile clinice care evaluează utilizarea unor astfel de agenți terapeutici precum inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină și beta-blocantele s-au concentrat pe subpopulația de pacienți cu insuficiență cardiacă cu funcție sistolică afectată (vezi capitolul 25).⁷⁷ Astfel, determinarea precisă a funcției VS la un pacient cu insuficiență cardiacă definește abordarea terapeutică bazată pe dovezi care ar trebui întreprinsă.

Pe baza naturii cantitative și reproductibile a rezultatelor EF, tehnicile RVG de echilibru au fost utilizate în studii clinice mari pentru a identifica disfuncția sistolică.^{7,79} În practica contemporană, SPECT-ul ECG este adesea utilizat pentru determinarea funcției sistolice. Evaluarea simultană a funcției sistolice VS, precum și a perfuziei de stres și repaus prin SPECT MPI gated poate oferi o serie de informații relevante pentru îngrijirea și luarea deciziilor clinice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, inclusiv starea funcției VS, probabilitatea de CAD ca cauză a insuficienței cardiace și prezența și amploarea viabilității și ischemiei.

Imagistica în cardiomiopatiile inflamatorii și infiltrative Miocardite

Leziunile inflamatorii ale miocardului de către agenți infecțioși, procesele imune postinfecțioase (de exemplu, boala Chagas, cardita reumatică), hipersensibilitatea și afecțiunile autoimune pot cauza disfuncție miocardică. Manifestarea clinică a unui astfel de proces inflamator este miocardita acută și respingerea alogrefei cardiace (vezi capitolele 28 și 67). Deoarece necroza miocitelor este o componentă obligatorie a miocarditei (infiltrate celulare, predominant limfocite și macrofage, grupate în jurul miocitelor necrotice), anticorpul antimiozină marcat cu mIn, care vizează în mod specific lanțul greu al miozinei, a fost utilizat pentru detectarea necrozei asociate cu miocardita și respingerea transplantului cardiac. La pacienții cu miocardită cu biopsie pozitivă, sensibilitatea unei scanări antimiozină este de aproximativ 95%, cu o valoare predictivă negativă de aproximativ 95%. Cu toate acestea, specificitatea și valoarea predictivă pozitivă a imagistică cu antimiozină sunt modeste, în intervalul de 50%.⁸²

Boala cardiacă sarcoidă

Afectarea cardiacă apare la aproximativ 20% dintre pacienții cu sarcoidoză (vezi capitolul 65). La pacienții care prezintă bloc AV avansat, imagistica SPECT MPI sau galiu-67 (un indicator nespecific al inflamației) împreună cu CMR sau CT pot localiza afectarea miocardică a sarcoidozei.⁷ Displazia fibromusculară focală găsită în arterele coronare mici poate oferi o explicație pentru leziunile ischemice focale și defectele miocardice reversibile descrise pe SPECT. Defectele de perfuzie VS au fost asociate cu bloc AV și insuficiență cardiacă, iar defectele VD au fost asociate cu tahicardie ventriculară de origine VD.⁸³

Imagistica FDG PET (cu sau fără colocalizare anatomică cu CT sau CMR) a câștigat interes pentru diagnosticul și urmărirea potențială a sarcoidozei cardiace.⁸⁴ Deoarece celulele inflamatorii, cum ar fi macrofagele, conțin transportatori membranari de glucoză crescuți și prezintă o activitate semnificativ ridicată a căii de șunt al hexozei monofosfatului, FDG nu se poate acumula în zonele de metabolizare și nu poate fi difuzat în afara inflamației granulomatoase. Pe măsură ce un granulom se maturizează, numărul de macrofage și celule inflamatorii scade, cu înlocuire fibroasă ulterioară. Deși CMR prezintă în mod obișnuit o intensificare miocardică cu creșterea întârziată cu gadolinu în regiunile fibrozei de înlocuire a miocitelor (vezi capitolul 17), semnalul CMR singur poate să nu fie capabil să diferențieze zonele de sarcoidoză cardiacă acută de cronică sau mixtă. În sarcoidoza cardiacă și pentru depistarea recidivelor.

Amiloidoza cardiacă

Amiloidoza cardiacă (vezi capitolul 65) implică depunerea de fibrile de amiloid în miocard, ceea ce duce la relaxarea afectată. Pacienții cu amiloidoză pot demonstra o umplere diastolică a VS anormal de prelungită și o contribuție atrială crescută la umplerea diastolică totală. Scintigrafia cu ^{99m}Tc-pirofosfat poate fi utilă pentru identificarea pacienților cu amiloidoză cardiacă, care demonstrează captarea difuză în întregul miocard și poate ajuta la diferențierea neinvazivă a depunerilor datorate amiloidului lanțului ușor de varianta legată de transtiretină.⁸⁶

Evaluarea inervației simpatice cardiace în insuficiența cardiacă. O zonă emergentă de stratificare a riscului implică utilizarea imagistică cu ¹²³I-meta-iodiobenzilguanidină (¹²³I-MIBG) a inervației simpatice cardiace în insuficiența cardiacă. ¹²³I-MIBG își împărtășește mecanismul de recaptare și stocarea presinaptică endogenă cu norepinefrina. ¹²³I-MIBG este preluat în terminalul presinaptic prin captarea-1, dar ca neurotransmițător fals ¹²³I-MIBG nu este catabolizat, localizându-se astfel în concentrație mare în terminalele nervoase permițând imagistica externă. Cea mai mare densitate a nervilor simpatici este în miocardul VD și VS, care poate fi fotografiat cu radiotrasor ¹²³I-MIBG cu emițător de un singur foton sau radiotrasori care emit pozitroni, cum ar fi hidroxiefedrina ¹¹C și ¹⁸F - fluorobenzilguanidina, oferind imagini cu rezoluție mai mare decât planar PET sau SPECT.¹⁸⁷ MIBG, permițând analiza regională a semnalului de inervație și modelarea cinetică pentru cuantificare adevărată.

În situația post-IM, teritoriul captării anormale de ¹²³I-MIBG depășește adesea dimensiunea finală a infarctului, iar acești pacienți prezintă un risc mai mare pentru aritmii ventriculare ulterioare. păstrat ¹²³I-MIBG

captarea decât la pacienții care au prezentat dovezi de denervare funcțională mai avansată la imagistica ¹²³I-MIBG.⁸⁹ Captarea ¹²³I-MIBG a fost cuantificată utilizând raportul numărători/pixel în regiunile întregii inimi (H) și mediastinului superior (M) în imaginile planare anterioare întârziate cu 4 ore (Fig.16-44). Evenimentele adverse au fost definite ca progresie simptomatică, eveniment aritmic care poate pune viața în pericol sau moarte cardiacă. Supraviețuirea fără evenimente la doi ani a fost de 85% la subiecții cu absorbție mai păstrată a ¹²³I-MIBG (raport H/M > 1,6), comparativ cu 63% la subiecții cu un rezultat imagistic anormal (H/M <1,6; hazard ratio [HR]: 0,40; P < 0,001). Aceste descoperiri au contribuit la aprobarea FDA a ¹²³I-MIBG pentru imagistica inervației simpatice a miocardului la pacienții cu insuficiență cardiacă, pentru a evalua riscul de rezultate adverse. Studii clinice suplimentare pot defini rolul acestui agent în optimizarea selecției pacienților post-IM sau a celor cu insuficiență cardiacă care pot (sau nu) beneficia de un defibrilator, precum și în predicția inducibilității aritmiilor ventriculare (vezi capitolele 26 și 36).⁹⁰

Imagistica pentru a evalua riscul înainte

Chirurgie noncardiacă

Rolul clinic al MPI pentru evaluarea pacienților înainte de intervenția chirurgicală electivă noncardică (vezi capitolul 80) este important în cazuri selectate, deoarece CAD constituie un risc perioperator major și pe termen lung la astfel de pacienți. Povara ischemică din cauza stresului intervenției chirurgicale și a recuperării postoperatorii poate duce la IM sau deces cardiovascular. Identificarea prospectivă a unor astfel de pacienți are implicații importante prognostice și preventive.

Evaluarea cardiacă inițială a pacienților supuși unei intervenții chirurgicale noncardice ar trebui să se bazeze pe (1) urgența intervenției chirurgicale (2) prezența/absența oricăror afecțiuni cardiace active, cum ar fi insuficiența cardiacă decompensată, (3) tipul de procedură chirurgicală (risc scăzut, intermediar sau mare) și rata evenimentelor instituționale și (4) procedurile chirurgicale cu risc funcțional ridicat al pacientului (proceduri chirurgicale cu risc crescut⁹¹). peste 5%) includ chirurgie vasculară majoră.

Pentru pacienții care au o intervenție chirurgicală fără risc scăzut și care au, de asemenea, capacitate funcțională limitată sau necunoscută, ghidurile actuale recomandă imagistica pentru stratificarea riscului pe baza „indiciului de risc cardiac revizuit”, care includ antecedente de CAD, insuficiență cardiacă anterioară, diabet, insuficiență renală și boală cerebrovasculară. Pacienții asimptomatici cu BC cunoscute care au avut revascularizare în ultimii 5 ani, în general, nu necesită o evaluare suplimentară.⁹¹

MPI normal folosind stresul farmacologic prezice uniform o probabilitate scăzută (aproximativ 1%) pentru evenimente cardiace perioperatorii sau postoperatorii pe termen lung.⁹¹ Defectele reversibile de perfuzie prezic un risc crescut de evenimente cardiace, iar

magnitudinea riscului este legată de amploarea ischemiei. Deși defectele fixe de perfuzie (infarct) prezintă un risc mai mic decât ischemia pentru evenimente cardiace perioperatorii, riscul este mai mare decât cel cu o scanare normală, iar pacienții cu infarct sau disfuncție VS prezintă un risc mai mare pe termen lung de deces sau insuficiență cardiacă.⁹¹

În practica clinică, majoritatea pacienților la care este demonstrată ischemia extinsă preoperator sunt supuși cateterismului cu așteptarea revascularizării. Dovezile din studiile clinice care susțin această practică oferă dovezi contradictorii,^{92,93} totuși, iar pragul de amploare a ischemiei peste care revascularizarea ar putea reduce riscul cardiac pe termen scurt sau lung nu este cunoscut. În epoca contemporană a PCI, nevoia potențială a terapiei antiplachetare duble prelungite după stentarea trebuie, de asemenea, luată în considerare în raportul complex beneficiu-risc în luarea în considerare dacă trebuie urmată testele de stres și potențialul cateterism cu revascularizare ulterioară.

FIGURA 16-44 Exemple și cuantificare de imagistică I-123 mIBG a inervației simpatice cardiace. În aceste imagini planare anterioare, zona inimii este indicată de săgeți. A, Captarea cardiacă normală a mIBG, cu captarea în inimă net mai mare decât în plămâni și mediastin. B, Captarea anormală, similară cu cea din plămâni sau mediastin, C, Absența aparentă a captării cardiace, în concordanță cu denervarea funcțională severă. D, Metoda de cuantificare a absorbției mIBG este demonstrată. O regiune de interes (ROI) este trasată în jurul graniței epicardice cardiace și o regiune în interiorul mediastinului, și se calculează un raport dintre numărările/pixel din ROI inimii și ROI mediastinal (raportul H/M). (Modificat din AdreView Prescribing Information. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=c89d3ecc-4f4c-4566-8808-79152344194d>. 13 decembrie 2013.)

Mediastinul

inima

IMAGINIREA MOLECULARĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

În ultimele decenii, imagistica cardiacă cu radionuclizi s-a concentrat în primul rând pe evaluarea „la nivel de organ” a fiziologiei și fiziopatologiei, cum ar fi perfuzia miocardică și funcția ventriculară. Cu toate acestea, progresele în radiochimie și tehnologia imagistică au permis interogarea multor mai multe procese la nivel celular și molecular. Astfel de tehnici au potențialul de a rafina înțelegerea actuală a mecanismelor implicate în bolile cardiovasculare, cum ar fi instabilitatea plăcii aterosclerotice la un individ, cu promisiunea unei terapii individualizate mai țintite.

Imagistica plăcilor aterosclerotice potențial instabile și activării trombocitelor

Plăcile aterosclerotice vulnerabile au de obicei un miez lipidic necrotic cu un capac fibros subțire și o cantitate mare de macrofage (vezi capitolul 41). Atunci când astfel de plăci vulnerabile se rup, ele provoacă IM, moarte subită sau accident vascular cerebral. Astfel, compoziția biologică și starea inflamatorie a unei plăci de ateroscleroză, mai degrabă decât dimensiunea sau gradul acesteia de stenoză luminală, pot fi determinanții majori ai evenimentelor clinice acute.⁹⁴ Prin urmare, dezvoltarea unor tehnici imagistice neinvazive care vizează inflamația plăcii și alte procese care conduc la vulnerabilitatea plăcii este un domeniu de investigare intensă.⁹⁵

Studiile au demonstrat fezabilitatea clinică a vizualizării directe și a caracterizării plăcilor de artere coronare și carotide cu imagistica PET. Leziunile coronariene care sunt vulnerabile la ruptură prezintă caracteristici patologice, cum ar fi inflamația, neovascularizarea intraplacă, microcalcificarea, apoptoza și hemoragia intraplacă, care pot fi vizate cu agenți de imagistică moleculară. Mai mult, microcalcificările din calotele fibroase subțiri cresc riscul de rupere a plăcii legat de microfracturile induse de stres în jurul calcifiărilor, ceea ce poate duce la tromboză coronariană acută.

În consecință, studiile recente s-au concentrat pe sonde de imagistică moleculară neinvazivă care vizează compoziția plăcii, cum ar fi inflamația și/sau microcalcificarea, folosind tehnologia PET-CT. 18F-FDG este o sondă excelentă pentru a viza infiltrarea macrofagelor ca marker al inflamației plăcilor, iar o altă sondă moleculară, 18F-fluorura de sodiu (18F-NaF), vizează microcalcificările active în plăcile aterosclerotice. În arterele majore (aorta și ramurile sale majore, inclusiv carotida) au demonstrat capacitatea acestor două sonde moleculare de a vizualiza aceste procese biologice distincte într-o placă de ateroscleroză.⁹⁷ Fezabilitatea PET 18F-NaF pentru detectarea microcalcificării coronariene la om a fost demonstrată într-o cohortă prospectivă de voluntari sănătoși și pacienți cu steroză coronariană⁹⁸. Absorbția 18F-NaF a fost mai mare la pacienții cu ateroscleroză coronariană decât subiecții de control și s-a corelat cu scorul CAC. În mod similar, într-un studiu efectuat pe pacienții cu IM recent și pe cei cu angină stabilă, cea mai mare captare coronariană de 18F-NaF a fost observată în placa vinovată în comparație cu placa nonculprit la pacienții cu MI⁹⁹ recent (Fig. 16-45). Dintre cei cu angină pectorală stabilă, aproape jumătate dintre pacienți aveau plăci cu dovezi focale de absorbție crescută de 18F-NaF, iar aceste plăci aveau mai multe caracteristici cu risc ridicat de vulnerabilitate a plăcii la ecografie intravasculară (vezi capitolul 20) decât plăcile fără captarea 18F-NaF. Aceste date sugerează potențialul imagisticii de a identifica plăcile și pacienții cu risc de SCA în viitor, deschizând calea pentru studiile de prevenire.

Integrina $\alpha_v\beta_3$, care a fost investigată pentru neovascularizarea tumorii, joacă, de asemenea, un rol important în neoangiogeneza plăcii *vasa vasorum*. Un radiotrasor PET marcat cu 18F care imaginează expresia integrinei $\alpha_v\beta_3$ (18F-galacto-RGD) vizează atât macrofagele, cât și neovasculatura intraplacă (ambele implicate în progresia și ruperea leziunilor aterosclerotice) care pot fi direct implicate în degradarea capacului fibros protector al plăcilor aterosclerotice, care poate fi utilizat în cele din urmă pentru a evalua plăcile aterosclerotice. Leziunile aterosclerotice la pacienți rămân netestate.

Este important să recunoaștem că majoritatea studiilor care utilizează aceste sonde de imagistică moleculară pentru ateroscleroză sunt limitate la paturi arteriale mai mari, cum ar fi cele pentru arterele carotide și aortă, mai degrabă decât la arterele coronare. Datorită limitărilor efectului de volum parțial al plăcilor mici, raportului scăzut țintă-fond al captării traserului și mișcării cardiace, vizualizarea directă a plăcilor aterosclerotice din arterele coronare cu tehnologia actuală PET-CT este o provocare.^{95,96} Dacă imagistica moleculară a paturilor vasculare noncoronare este utilă în prezicerea unei rupturi acute a plăcii coronariene nu a fost. Dacă au succes, astfel de sonde moleculare ar putea oferi noi perspective asupra dezvoltării complexe și progresiei aterosclerozei, ar facilita înțelegerea actuală a mecanismelor de ruptură a plăcii, ar stimula dezvoltarea de noi medicamente pentru prevenirea și/sau regresia aterosclerozei și să ofere un instrument neinvaziv pentru a monitoriza efectul tratamentului.

Imagistica apoptozei

O abordare a evaluării pacienților cu disfuncție VS după infarct miocardic este vizualizarea apoptozei sau a morții celulare programate, utilizând anexina V marcată cu ^{99m}Tc , care se localizează la celulele apoptotice.¹⁰¹ Într-un studiu, absorbția pozitivă a acestui agent a fost observată la șase din șapte pacienți post-IM, localizate în zonele de repaus cu deficiențe de perfuzie pentru aceste defecte de perfuzie. Capacitatea de a urmări acest proces în mod neinvaziv în sindroame precum insuficiența cardiacă și de a studia abordări pentru a atenua patofiziologia nefavorabilă a apoptozei.

Imagistica terapiei regenerative bazate pe celule sau gene

Celulele stem și celulele progenitoare au capacitatea de a se auto-reînnoi și potențialul de diferențiere pe mai multe linii (a se vedea capitolul 30). Livrarea locală țintită a genelor sau implantarea mioblastelor scheletice, celulele stem derivate din măduva osoasă, celulele stem mezenchimale, celulele progenitoare circulante, celulele stem embrionare sau celulele rezidente cardiace pot revitaliza funcțional regiunile miocardice necontractile cu cicatrici. Aceste proprietăți oferă potențialul de utilizare în terapii regenerative și reparații cardiace. Totuși, studiile clinice de până acum au demonstrat doar beneficii marginale ale terapiei celulare în cardiomiopatia ischemică și insuficiența cardiacă cronică și după IM acut.^{103,104}

Instrumentele de imagistică moleculară care pot identifica tipul optim de celulă, calea de livrare, regimul de dozare și momentul livrării celulare pot fi cheia pentru înțelegerea și promovarea terapiei cu celule stem cardiace.¹⁰⁵ Acest dublu obiectiv poate fi atins prin etichetarea directă a celulelor terapeutice (cum ar fi radionuclizi ^{99m}Tc sau ^{111}In) sau care permite observarea genomică a reporterului, a evenimentului intracelular. SPECT, PET-CT sau imagistica optică. O abordare alternativă este etichetarea celulelor cu nanoparticule de oxid de fier pentru CMR. Evaluarea neinvazivă a soartei grefelor de celule miogenice și a genelor terapeutice in vivo poate oferi o perspectivă asupra mecanismului prin care acestea îmbunătățesc funcția cardiacă sau previn remodelarea. În studiile pe animale, cardiomioblastele transplantate care exprimă o genă reporter PET au fost fotografiate

longitudinal pentru a obține o perspectivă asupra modelului de supraviețuire celulară.¹⁰⁵ Cu utilizarea microdegradării cardiace de către metaloproteinazele matricei. În plus, sinteza tisulară locală a aldosteronului pare să fie determinată în principal de angiotensina II (AII) și poate participa la o buclă de feedback pozitiv, deoarece aldosteronul reglează în sens pozitiv receptorul angiotensinei de tip 1 (AT1R) și expresia ACE în celulele cardiace.

Investigațiile pe modele animale și, de asemenea, la subiecți umani au arătat că imagistica cu radionuclizi a RAAS poate oferi o evaluare mai directă a activării RAAS. O astfel de abordare a fost utilizată în sistemele experimentale pentru a studia țesutul uman ACE și AT1R direct. Utilizarea 18F-fluorobenzil-lisinopril în inimile umane explantate a arătat o relație între ACE și înlocuirea collagenului, deoarece ACE a fost absent în zonele colorate cu collagen și a fost crescut în zonele juxtapuse de fibroză de substituție.¹⁰⁷ Aceste date sugerează că creșterea ACE poate fi un stimul pentru înlocuirea și remodelarea collagenului. Un studiu ulterior cu 99mTc-lizinopril la șobolani transgenici care supraexprimă ACE-1 uman a stabilit specificitatea sondei radioizotopului față de ACE-1 miocardic și a demonstrat o corelație strânsă între absorbția cantitativă a 99mTc-lizinopril și activitatea enzimatică. 16-48). Recent, receptorul AT1R a fost, de asemenea, vizat pentru imagistica inimii umane.¹⁰⁹ Această primă aplicare în om a ligandului receptor 11C-KR31173 combinată cu PET-CT a confirmat prezența RAAS de țesut local în inimile umane, s-a dovedit a fi sigură și a arătat că semnalul a fost suficient de ridicat pentru a permite imagistica externă cu PET. Cu toate acestea, retenția miocardică a KR31173 a fost semnificativ mai mică la acești subiecți umani sănătoși decât cea observată la porcii normali sănătoși, cu o specificitate limitată: doar 54% din semnal a vizat receptorul AT-1.^{109,110}

În viitor, imagistica neinvazivă cu radionuclizi la pacienții cu insuficiență cardiacă poate permite monitorizarea modificărilor tiparelor de exprimare a ACE in vivo, reflectând posibil progresia bolii și efectul terapiilor înainte de înlocuirea collagenului.

Imagistica inflamației și calcificării valvulare cardiace

Dincolo de imagistica aterosclerozei vasculare, tehnicile FDG și 18F-NaF pot identifica, de asemenea, pacienții cu inflamație valvulară precoce și microcalcificare, înainte ca progresia către stenoza calcificată severă să fie detectabilă prin ecocardiografie și imagistica CT (vezi capitolul 63). La pacienții oncologici cu stenoză aortică degenerativă definită prin ecocardiografie, care au suferit FDG PET-CT, relația dintre inflamația valvei aortice și stenoză a fost investigată la punctul de coaptare a prospectului.¹¹¹ Pacienții cu stenoză aortică ușoară și moderată prin ecocardiografie sau calcifiere pe CT au avut semnalul FDG semnificativ crescut în comparație cu controlul valvei aortice. Pacienții cu stenoză aortică severă sau calcifiere nu au prezentat semnal FDG crescut, sugerând un stadiu final al procesului inflamator. Într-un subgrup de pacienți cu studii ecocardiografice în serie pe o perioadă de 1 până la 2 ani, 82% dintre subiecții care au prezentat intensitate mare a semnalului valvei FDG au demonstrat progresia aortică.

activitatea enzimatică (ACE)-1. Rândul de sus, imagistica Micro-SPECT-CT asigură localizarea scintigrafică și morfologică simultană a captării lisinoprilului marcat cu ^{99m}Tc , la 60 de minute după administrarea traserului, la un animal martor (stânga) și la un animal transgenic cu supraexprimare a ACE-1 (dreapta). Vârful de săgeată albă demonstrează absorbție pulmonară intensă, iar săgețile galbene indică activitatea miocardică a ACE-1. Modelul de supraexprimare a ACE-1 arată o absorbție de intensitate mult mai mare în regiunea miocardică. Rândul de jos, datele micro-SPECT sunt suprapuse pe datele CT pentru o mai bună localizare a miocardului în modelul de supraexprimare. (Modificat din Dilsizian V, Zynda TK, Petrov A, et al: Molecular imaging of human ACE-1 expression in transgenic rats. J Am Coll Cardiol Img 5:409, 2012.)

stenoza, comparativ cu doar 22% dintre subiecții cu intensitate scăzută a semnalului FDG.¹¹¹ Acest studiu observațional sugerează un rol potențial al FDG PET-CT în identificarea pacienților cu risc de progresie mai rapidă a stenozei aortice.

Într-un studiu ulterior, în care s-au administrat atât FDG, cât și ^{18}F -NaF pentru a evalua inflamația valvulară și calcifierea, 91% dintre pacienții cu stenoză aortică au prezentat o absorbție crescută de ^{18}F -NaF.¹¹² Corelația dintre gradul de stenoză aortică și semnalul PET a fost semnificativ mai mare, sugerând procese inflamatorii diferite cu FDG-Na, cu diferite procese biologice de FDG-Na. și microcalcificare în timpul progresiei stenozei valvulare.

Imagistica infecțiilor cu dispozitive cardiace și valvulare protetice

Infecția dispozitivului cardiac

A existat o creștere semnificativă a implantării dispozitivelor cardiace la nivel mondial, care a fost însoțită de o creștere a numărului absolut de infecții cu dispozitive (vezi capitolul 64). S-a raportat că rata mortalității de toate cauzele la 12 săptămâni ar putea fi de până la 35% în cazul infecției cu dispozitive cardiace, în special pentru cei cu infecție cu *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină.¹¹³ Mortalitatea la 1 an după îndepărtarea unui dispozitiv infectat a fost raportată ca 12% la pacienții cu infecții de buzunar și diagnosticați cu 17% infecții vasculare. a infecției cu dispozitive cardiace este, prin urmare, critică pentru luarea deciziilor clinice, cum ar fi utilizarea terapiei cu antibiotice în monoterapie sau extragerea dispozitivului, dar reprezintă o provocare cu metodele disponibile în prezent. Printre pacienții cu infecții suspectate de stimulator cardiac implantabil sau de defibrilator, FDG PET-CT poate localiza cu exactitate locul și amploarea infecției.¹¹⁴ Un avantaj potențial al FDG PET-CT este în detectarea celulelor inflamatorii la începutul procesului de infecție, înainte ca leziunile morfologice să apară. mai puțin fiabile pentru infecția cu plumb sau evaluarea vegetației, ceea ce poate fi atribuit dimensiunii mici a plumbului și a vegetației și/sau tratamentului cu antibiotice în curs.¹¹⁶

Infecția valvei protetice cardiace

Aproape jumătate din cazurile de endocardită de valvă protetică sunt complicate de extensii perianulare și necesită intervenție chirurgicală urgentă (vezi capitolul 64).¹¹⁷

Ecocardiografia transesofagiană (TEE) poate să nu recunoască această complicație potențial fatală. Deși angiografia CT bazată pe ECG poate îmbunătăți acuratețea diagnosticului în unele cazuri (vezi Fig. 64-4), este, de asemenea, o tehnică pur anatomică. Valoarea incrementală a FDG PET-CT în raport cu rezultatele angiografiei TEE sau CT a fost demonstrată în serii de cazuri observaționale (Fig. 16-49).¹¹⁸ Deși

aceste rezultate sunt încurajatoare, FDG PET-CT nu este susținut ca un studiu imagistic „de primă linie” sau de confirmare pentru detectarea endocarditei valvulare protetice.¹¹⁹ Mai degrabă, ar trebui rezervat pacienților cu suspiciune clinică și microbiologică de endocardită, dar cu constatări ETE nedeterminate sau negative.

Referințe

Aspecte tehnice ale achiziției, afișajului și interpretării imaginilor

Garcia EV, Galt JR, Faber TL, Chen J: Principiile imagistică de cardiologie nucleară. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp 1-54.

Nichols KJ, Bacharach SL, Bergmann SR, et al: Instrumentation quality assurance and performance. J Nucl Cardiol 14:e61, 2007.

Erlandsson K, Kacperski K, van Gramberg D, Hutton BF: Evaluarea performanței D-SPECT: Un nou sistem SpECT pentru cardiologie nucleară. Phys Med Biol 54:2635, 2009.

Garcia EV, Faber TL, Esteves FP: Camere SPECT ultrarapide dedicate cardiace: noi modele și implicații clinice. J Nucl Med 52:210, 2011.

Bonow RO: Imagistica de perfuzie miocardică de mare viteză: Zorii unei noi ere în cardiologia nucleară? J Am Coll Cardiol Img 1:164, 2008.

Dilsizian V: Imagistica de perfuzie miocardică SPECT și PET: trasoare și tehnici. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp. 55-94.

Ficaro EP, Hansen CL, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară: Ghid de imagistică pentru procedurile de cardiologie nucleară. (<http://www.asnc.org/imageuploads/ImagingGuidelinesComplete070709.pdf>).

Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ și colab: Stratificarea riscului și managementul pacientului. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp. 247-288.

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al: Segmentarea miocardică standardizată și nomenclatura pentru imagistica tomografică a inimii: o declarație pentru profesioniștii din

domeniul sănătății de la Comitetul de imagistică cardiacă al Consiliului pentru Cardiologie Clinică al Asociației Americane a Inimii. *Circulation* 105:539, 2002.

Tilkemeier PL, Cooke CD, Grossman GB, et al: Ghidurile de imagistică ASNC pentru procedurile de cardiologie nucleară: Raportarea standardizată a perfuziei și funcției miocardice cu radionuclizi.

(<http://www.asnc.org/imageuploads/imagingguidelinesreportingjuly2009.pdf>).

McLaughlin MG, Danias PG: Dilatarea ischemică tranzitorie: o constatare puternică de diagnostic și prognostic a imagistică de perfuzie miocardică de stres. *J Nucl Cardiol* 9:663, 2002.

Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, et al: Valoarea și practica corectării atenuării pentru imagistica SPECT de perfuzie miocardică: O declarație comună de poziție a Societății Americane de Cardiologie Nucleară și a Societății de Medicină Nucleară. *J Nucl Cardiol* 9:135, 2002.

Germano G, Berman DS: Cuantificarea funcției ventriculare. În Germano G, Berman DS (eds): *Clinical Gated Cardiac SPECT*. Armonk, NY, Blackwell Futura, 2006, pp. 93-138.

Botvinick E: Evaluarea funcției cardiace: primul pasaj, bazin de sânge de echilibru și SPECT miocardic cu blocare. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): *Atlas of Nuclear Cardiology*. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp 195-245.

Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands SR, et al: PET perfuzie miocardică și imagistica clinică metabolism. *J Nucl Cardiol* 16:651, 2009.

Madar I, Ravert HT, Du Y și colab.: Caracterizarea absorbției noului compus imagistic PET 18F-fluorobenzil trifenil fosfoniu în miocardul câinilor. *J Nucl Med* 47:1359, 2006.

Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, și colab: Faza II de siguranță și comparație clinică cu tomografia computerizată cu emisie de un singur foton, imagistica de perfuzie miocardică pentru detectarea bolii coronariene: tomografia cu emisie de pozitroni Flurpiridaz F 18. *J Am Coll Cardiol* 61:469, 2013.

Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG și colab: Rolul prognostic al deteriorării fluxului sanguin miocardic în disfuncția ventriculară stângă idiopatică. *Circulation* 105:186, 2002.

Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, et al: Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 349:1027, 2003.

Laskey WK, Feinendegen LE, Neumann RD, Dilsizian V: Radiații ionizante de nivel scăzut din imagistica cardiacă neinvazivă: putem extrapola riscurile estimate din datele epidemiologice în cadrul clinic? *J Am Coll Cardiol Img* 3:517, 2010.

Fluxul sanguin miocardic, metabolismul miocardic și funcția ventriculară

Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS: Cuantificarea dimensiunii infarctului. J Am Coll Cardiol 44:1533, 2004.

Kern MJ, Samady H: Concepte actuale de fiziologie coronariană integrată în laboratorul de cateterism. J Am Coll Cardiol 55:173, 2010.

Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, și colab: Frecvența și implicațiile clinice ale bolii coronariene difuze semnificative din punct de vedere dinamic al fluidului se manifestă ca anomalii gradate, longitudinale, de la bază la apex de perfuzie miocardică prin tomografia neinvazivă cu emisie de pozitroni. Tiraj 101:1931, 2000.

Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al: Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 128:873, 2013.

Miller DD: Factori de stres fiziologici și farmacologici. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp. 111-144.

Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, et al: Evaluare comparativă adenosină versus regadenoson în imagistica de perfuzie miocardică: Rezultatele studiului internațional multicentric de fază 3 ADVANCE. J Nucl Cardiol 14:645, 2007.

Prenner BM, Bukofzer S, Behm S, et al: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează siguranța și tolerabilitatea regadenosonului la subiecții cu astm bronic sau boală pulmonară obstructivă cronică. J Nucl Cardiol 19:681, 2012.

Mahmorian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, et al: O strategie inițială a terapiei medicale intensive este comparabilă cu cea a revascularizării coronariene pentru suprimarea ischemiei scintigrafice la supraviețuitorii cu risc ridicat, dar stabili, ai infarctului miocardic acut. J Am Coll Cardiol 48:2458, 2006.

Taegtmeyer H, Dilsizian V: Imagistica metabolismului cardiac. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp. 289-322.

Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I și colab.: Fluxul sanguin miocardic în repaus este afectat în miocardul hibernant: un studiu de rezonanță magnetică a evaluării cantitative a perfuziei. Circulation 112:3289, 2005.

Dilsizian V, Bateman TM, Bergmann SR și colab.: Imagistica metabolică cu acid p-metil-p-[123I]-iodofenil-pentadecanoic identifică memoria ischemică după ischemia la cerere. Circulation 112:2169, 2005.

Jafary F, Udelson JE: Evaluarea perfuziei miocardice și a funcției ventriculare stângi în sindroamele coronariene acute: Implicații pentru imagistica SPECT cu închidere. În Germano G, Berman DS, (eds): Clinical Gated Cardiac SPECT. Armonk, NY, Blackwell Futura, 2006, pp. 259-306.

Konstam MA, Kramer DG, Patel AR și colab: Remodelarea ventriculară stângă în insuficiența cardiacă: Concepte actuale în semnificația și evaluarea clinică. J Am Coll Cardiol Img 4:98, 2011.

Germano G, Berman DS: SPECT de perfuzie cu control cantitativ. În Germano G, Berman DS, (eds): Clinical Gated Cardiac SPECT. Armonk, NY, Blackwell Futura, 2006, pp. 115-146.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: actualizare concentrată din 2008 încorporată în ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta ghiduri pentru managementul pacienților cu valvulopatii cardiace). J Am Coll Cardiol 52:e1, 2008.

Gillespie HS, McGann CJ, Wilson BD: Diagnosticul neinvaziv al cardiotoxicității asociate chimioterapiei. Curr Cardiol Rev 7:234, 2011.

Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ și colab.: Recomandări clinice ale Societății Americane de Ecocardiografie pentru imagistica cardiovasculară multimodală a pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică: aprobat de Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Soc Echocardiogr 24:473, 2011.

Detectarea bolilor, stratificarea riscurilor și luarea deciziilor clinice

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST (actualizarea ghidului din 2007 și înlocuirea actualizării concentrate din 2011): Un raport al Fundației Americane de Cardiologie a Ghidurilor de Practică a Colegiului American de Cardiologie/American Force. Circulație 126:875, 2012.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2013 Nov 12. [Epub înainte de tipărire].

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie, Medicină Preventivă și Colegiul American de Chirurgie, Medicină Preventivă. Asociația, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Circulație 126:e354,

2012.

Beller GA: First Annual Mario S. Verani, MD, Memorial Lecture: Clinical value of myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. J Nucl Cardiol 10:529, 2003.

Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, și colab: Comparație a beneficiului de supraviețuire pe termen scurt asociat cu revascularizare în comparație cu terapia medicală la pacienții fără boală coronariană anterioară supuși tomografiei computerizate cu perfuzie miocardică cu emisie unică de fotoni. Circulație 107:2900, 2003.

Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, și colab: Valoarea prognostică a efortului normal și imagistica SPECT cu adenozină 99mTc-tetrofosmin: Rezultate din registrul multicentric de 4728 de pacienți. J Nucl Med 44:134, 2003.

Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD și colab: Determinanți ai riscului și variația sa temporală la pacienții cu scanări de perfuzie miocardică de stres normal. Care este perioada de garanție a unei scanări normale? J Am Coll Cardiol 41:1329, 2003.

Giri S, Shaw LJ, Murthy DR și colab: Impactul diabetului zaharat asupra stratificării riscului utilizând imagistica de perfuzie miocardică computerizată cu tomografie computerizată cu emisie de fotoni de stres la pacienții cu simptome sugestive de boală coronariană. Circulation 105:32, 2002.

Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: Rezultatele rezultatelor clinice utilizând revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE) substudiu nuclear. Circulație 117:1283, 2008.

Schwartz RG, Pearson TA, Kalaria VG și colab.: Evaluare în serie prospectivă a perfuziei miocardice și a lipidelor în timpul primelor șase luni de terapie cu pravastatina: studiu de monitorizare a tomografiei computerizate cu emisie de fotoni cu regresie a bolii coronariene. J Am Coll Cardiol 42:600, 2003.

Beller GA, Zaret BL: Contribuțiile cardiologiei nucleare la diagnosticul și prognosticul pacienților cu boală coronariană. Circulation 101:1465, 2000.

Maron BJ, Maron MS: Cardiomiopatie hipertrofică. Lancet 381:242, 2013.

Amanullah AM, Berman DS, Kang X și colab.: Stratificare prognostică îmbunătățită a pacienților cu hipertrofie ventriculară stângă cu utilizarea tomografiei computerizate cu emisie de foton unic. Am Heart J 140:3456, 2000.

Soman P, Lahiri A, Mieres JH și colab.: Etiologia și patofiziologia insuficienței cardiace cu debut nou: Evaluare prin imagistica de perfuzie miocardică. J Nucl Cardiol 16:82, 2009.

Masoli O, Perez Baliho N, Sabate D și colab.: Efectul disfuncției endoteliale asupra perfuziei regionale în teritoriile miocardice furnizate de vasele normale și bolnave la pacienții cu boală coronariană. J Nucl Cardiol 7:199, 2000.

Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ și colab.: Perfuzie subendocardică anormală în sindromul cardiac X detectat prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară. *N Engl J Med* 346:1948, 2002.

Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S și colab.: Identificarea bolii coronariene severe și extinse prin anomalii de mișcare regională a peretelui post-exercițiu în tomografia computerizată cu emisie de un singur foton cu sestamibi Tc-99m. *Am J Cardiol* 86:1171, 2000.

Lima RSL, Watson DD, Goode AR și colab.: Valoarea incrementală a perfuziei combinate și a funcției în comparație cu perfuzia singură prin imagistica de perfuzie miocardică SPECT închisă pentru detectarea bolii coronariene severe cu trei vase. *J Am Coll Cardiol* 42:64, 2003.

Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, et al: Cuantificarea rezervei de flux miocardic folosind tomografia cu emisie de pozitroni cu rubidiu-82 facilitează detectarea bolii coronariene multivasale? *J Nucl Cardiol* 19:670, 2012.

Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al: ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 criterii de utilizare adecvate pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci: un raport al Grupului de lucru privind criteriile de utilizare adecvate al Fundației Americane de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Radiografie, Societatea Americană de Radiologie, Colegiul American de Radiologie, Tomografia computerizată cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea de Medicină Nucleară. *J Am Coll Cardiol* 53:2201, 2009.

Zellweger M, Lewin H, Shenghan L și colab.: Când să stresăm pacienții după operația de bypass coronarian? Stratificarea riscului la pacienți precoce și târziu post-CABG folosind SPECT de perfuzie miocardică de stres: implicații ale strategiilor clinice adecvate. *J Am Coll Cardiol* 37:144, 2001.

Acampa W, Petretta M, Florimonte L și colab.: Valoarea prognostică a tomografiei cardiace de efort efectuată târziu după intervenția coronariană percutanată la pacienții simptomatici și fără simptome. *Am J Cardiol* 9:259, 2003.

Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR și colab.: Comparație a imagistică a perfuziei miocardice a calciului coronarian și a stresului la frații aparent sănătoși ai persoanelor cu boală coronariană prematură. *Am J Cardiol* 97:328, 2006.

Young LH, Wackers FJ, Chyun DA și colab.: Rezultate cardiace după screening-ul pentru boala coronariană asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: Studiul DIAD: Un studiu controlat randomizat. *JAMA* 301:1547, 2009.

Berman DS, Wong ND, Gransar H și colab.: Relația dintre ischemia miocardică indusă de stres și ateroscleroza măsurată prin tomografia coronariană cu calciu. *J Am Coll Cardiol* 44:923, 2004.

Detrano RC, Guerci AD, Carr JJ și colab.: Calciul coronarian ca predictor al evenimentelor coronariene în patru grupuri rasiale sau etnice. *N Engl J Med* 358:1336, 2008.

Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ și colab.: Rolurile cardiologiei nucleare, tomografia computerizată cardiacă și rezonanța magnetică cardiacă: stratificarea riscului noninvaziv și un cadru conceptual pentru selecția testelor imagistice neinvazive la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. *J Nucl Med* 47:1107, 2006.

Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, și colab.: Relația dintre angiografia coronariană neinvazivă cu tomografie computerizată multi-slice și imagistica de perfuzie miocardică. *J Am Coll Cardiol* 48:2508, 2006.

Sindroame coronariene acute

Wackers FJ, Brown KA, Heller GV, et al: Declarația de poziție a Societății Americane de Cardiologie Nucleară privind imagistica cu radionuclizi la pacienții cu suspiciune de sindroame ischemice acute în departamentul de urgență sau în centrul de dureri toracice. *J Nucl Cardiol* 9:246, 2002.

Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS și colab.: Imagistica perfuziei miocardice pentru evaluarea și triajul pacienților cu suspiciune de ischemie cardiacă acută: un studiu controlat randomizat. *JAMA* 288:2693, 2002.

de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH și colab.: Managementul invaziv timpuriu versus managementul selectiv invaziv pentru sindroamele coronariene acute. *N Engl J Med* 353:1095, 2005.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim Dd, et al: Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru managementul infarctului miocardic cu supradenivelare ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y și colab.: Semnificația absorbției reduse a analogilor acizilor grași iodați pentru evaluarea pacienților cu durere toracică acută. *J Am Coll Cardiol* 38:1888, 2001.

Kontos MC, Dilsizian V, Weiland F și colab.: Imagistica acidului gras cu acid iodofiltic I 123 (BMIPP) îmbunătățește diagnosticul inițial la pacienții din departamentul de urgență cu suspectare de sindroame coronariene acute: un studiu multicentric. *J Am Coll Cardiol* 56:290, 2010.

Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, et al: Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulație* 114:1202, 2006.

McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, și colab.: Diferențierea insuficienței cardiace legate de cardiomiopatia dilatată și boala arterei coronariene folosind rezonanța magnetică cardiovasculară îmbunătățită cu gadolinu. *Circulation* 108:54, 2003.

Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG și colab.: Viabilitatea miocardică ca factor determinant al răspunsului fracției de ejeție la carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă (trial CHRISTMAS): studiu controlat randomizat. *Lancet* 362:14, 2003.

Allman K, Shaw L, Hachamovitch R, Udelson JE: Testarea viabilității miocardice și impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă: o meta-analiză. *J Am Coll Cardiol* 39:1151, 2002.

Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 364:1617, 2011.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA ghid pentru managementul insuficienței cardiace: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 62:e147, 2013.

Udelson JE, Bonow RO, Dilsizian V: Evoluția istorică și conceptuală a evaluării radionuclidelor a viabilității miocardice. *J Nucl Cardiol* 11:318, 2004.

Dilsizian V, Narula J: Investigație nucleară în insuficiența cardiacă și viabilitatea miocardică. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): *Atlas of Nuclear Cardiology*. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp. 323-360.

Siebelink HM, Blanksma P, Crijns H și colab.: Nicio diferență în supraviețuirea fără evenimente cardiace între tomografia cu emisie de pozitroni și managementul pacientului ghidat de tomografie computerizată cu emisie de un singur foton. *J Am Coll Cardiol* 37:81, 2001.

Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al: F-18-fluorodeoxiglucoză cu emisie de pozitroni tomografie asistată de management al pacienților cu disfuncție ventriculară stângă severă și suspectare de boală coronariană: un studiu randomizat, controlat (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 50:2002, 2007.

Margazi ZJ, Anastasiou-Nana MI, Terrovitis J și colab.: Scintigrafie cardiacă antimiozină monoclonală cu indiu-111 în miocardita acută suspectată: evoluție și impact diagnostic. *Int J Cardiol* 90:239, 2003.

Eguchi M, Tsuchihashi K, Hotta D și colab.: Technetium-99m sestamibi/tetrofosmin myocardial perfusion scanning in cardiac and noncardiac sarcoidosis. *Cardiologie* 94:193, 2000.

Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al: Captarea focală a imaginilor cu tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluoro-2-deoxiglucoză indică implicarea cardiacă a sarcoidozei. *Eur Heart J* 26:1538, 2005.

Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF și colab.: Detectarea leziunilor miocardice la pacienții cu sarcoidoză. *Tiraj* 120:1969, 2009.

Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T și colab.: Scintigrafie (99m) Tc-pirofosfat pentru diferențierea amiloidozei cardiace cu lanț ușor de amiloidozele cardiace familiale și senile legate de transtiretină. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:195, 2013.

Schwaiger M, Saraste A, Bengel FM: Inervația miocardică. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): *Atlas of Nuclear Cardiology*. a 4-a ed. New York, Springer, 2013, pp 401-424.

Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, et al: Imagistica simpatică cardiacă cu mIBG în insuficiența cardiacă. *J Am Coll Cardiol Img* 3:92, 2010.

Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD și colab.: Imagistica Myocardial iod-123 metaiodobenzilguanidine și evenimente cardiace în insuficiența cardiacă: Rezultatele studiului prospectiv ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 55:2222, 2010.

Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, et al: scintigrafia 123I-mIBG pentru a prezice inductibilitatea aritmiilor ventriculare la testarea electrofiziologiei cardiace: un studiu pilot prospectiv multicentric. *Circ Cardiovasc Imaging* 1:131, 2008.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Cardiooperative Guidelines on Noncardiac Evaluation on Perivascularisation Guidelines). *Tiraj* 116:1971, 2007.

Landesberg G, Mosseri M, Wolf YG și colab: Scanarea preoperatorie cu taliu, revascularizare coronariană selectivă și supraviețuire pe termen lung după o intervenție chirurgicală vasculară majoră. *Circulație* 108:177, 2003.

McFalls EO, Ward HB, Moritz TE și colab: Revascularizarea arterei coronare înainte de chirurgia vasculară majoră electivă. *N Engl J Med* 351:2795, 2004.

Imagistica moleculară a sistemului cardiovascular

Chen W, Dilsizian V: Imagistica PET cu 18F-fluorodeoxiglucoză a aterosclerozei coronariene și a inflamației plăcilor. *Curr Cardiol Rep* 12:179, 2010.

Buxton DB, Antman M, Danthi N și colab.: Raport al grupului de lucru al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge privind traducerea imaginilor moleculare cardiovasculare. *Circulație* 123:2157, 2011.

Chen W, Dilsizian V: Imagistica PET/CT ținută a plăcilor aterosclerotice vulnerabile: Microcalcificare cu fluorură de sodiu și inflamație cu fluorodeoxiglucoză. *Curr Cardiol Rep* 15:364, 2013.

Derlin T, Toth Z, Papp L și colab.: Corelația inflamației evaluată prin PET 18 F-FDG, depunerea minerală activă evaluată prin PET cu fluorură de 18 F și calcificarea vasculară în placa aterosclerotică: un studiu PET/CT cu dublă trasare. J Nucl Med 52:1020, 2011.

Dweck MR, Chow MW, Joshi NV și colab.: Absorbția de fluorură de sodiu 18F arterială coronară: un marker nou al biologiei plăcii. J Am Coll Cardiol 59:1539, 2012.

Joshi NV, Vesey AT, Williams MC și colab.: tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorură 18F pentru identificarea plăcilor aterosclerotice coronariene rupte și cu risc ridicat: un studiu clinic prospectiv. Lancet 383:705, 2014.

Laitinen I, Saraste A, Weidl E: Evaluarea trasorului de tomografie cu emisie de pozitroni 18Fgalacto-RGD țintit pe integrine alphavbeta3 pentru imagistica inflamației vasculare la șoarecii aterosclerotici. Circ Cardiovasc Imaging 2:331, 2009.

Narula J, Kietselaer B, Hofstra L: Rolul imaginii moleculare în definirea și negarea morții. J Nucl Cardiol 11:349, 2004.

Hofstra L, Liem IH, Dumont EA și colab: Vizualizarea morții celulare in vivo la pacienții cu infarct miocardic acut. Lancet 356:209, 2000.

Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ și colab.: Efectul eliberării transendocardice a celulelor mononucleare autologe de măduvă osoasă asupra capacității funcționale, funcției ventriculare stângi și perfuzia în insuficiența cardiacă cronică: studiul FOCUS-CCTRN. JAMA 307:1717, 2012.

Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ și colab.: Efectul utilizării și calendarului eliberării celulelor mononucleare din măduva osoasă asupra funcției ventriculare stângi după infarct miocardic acut: studiul randomizat TIME. JAMA 308:2380, 2012.

Chen IY, Wu JC: Imagistica moleculară: cheia progresului terapiei cu celule stem cardiace. Trends Cardiovasc Med 23:201, 2013.

Liu J, Narsinh KH, Lan F, et al: grefarea timpurie a celulelor stem prezice recuperarea funcțională cardiacă tardivă: perspective preclinice din imagistica moleculară. Circ Cardiovasc Imaging 5:481, 2012.

Dilsizian V, Eckelman WC, Loreda ML și colab.: Dovezi pentru enzima de conversie a angiotensinei tisulare în inimile explantate ale pacienților cu cardiomiopatie ischemică folosind tehnica radiotracer țintită. J Nucl Med 48:1, 2007.

Dilsizian V, Zynda TK, Petrov A și colab.: Imagistica moleculară a expresiei umane ACE-1 la șobolani transgenici. J Am Coll Cardiol Img 5:409, 2012.

Fukushima K, Bravo PE, Higuchi T și colab.: Tomografie cu emisie de pozitroni hibride moleculare/tomografie computerizată imagistică a receptorilor cardiaci de angiotensină II de tip 1. J Am Coll Cardiol 60:2527, 2012.

Schindler TH, Dilsizian V: Tomografia cu emisie de pozitroni cardiace/imagistica tomografică computerizată a sistemului renină-angiotensină la om este promițătoare pentru abordarea ghidată de imagine a terapiei insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol 60:2535, 2012.

Marincheva-Savcheva G, Subramanian S, Qadir S, et al: Imagistica valvei aortice folosind tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucroză a crescut absorbția valvulară a fluorodeoxiglucosei în stenoza aortică. J Am Coll Cardiol 57:2507, 2011.

Dweck MR, Jones C, Joshi NV, și colab: Evaluarea calcificării valvulare și a inflamației prin tomografie cu emisie de pozitroni la pacienții cu stenoză aortică. Circulație 125:76, 2012.

Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ și colab: Infecții cu dispozitive electronice implantabile cardiace: prezentare, management și rezultate ale pacientului. Ritmul inimii 7:1043, 2010.

Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, et al: Utilitatea tomografiei cu emisie de pozitroni de fluor-18/tomografie computerizată pentru identificarea infecțiilor cu dispozitive electronice implantabile cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 59:1616, 2012.

Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V: potențialul FDG PET/CT pentru diagnosticul precoce al dispozitivului cardiac și al infecției valvulare protetice înainte de apariția leziunilor morfologice. Curr Cardiol Rep 16:459, 2014.

Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F și colab.: Imagistica tomografică cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucroză pentru întregul corp [(18) F] pentru diagnosticarea infecției cu stimulator cardiac sau defibrilator cardioverter implantabil: un studiu prospectiv preliminar. Clin Micro Biol Infect 17:836, 2011.

Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al: Abscess in infective endocarditis: The value of transesophageal echocardiography and outcome: A 5-year study. Am Heart J 154:923, 2007.

Tanis W, Scholtens A, Habets J, și colab.: Fuziunea angiografiei cu tomografie computerizată cardiacă și tomografie cu emisie de pozitroni cu 18F-fluorodezoxiglucroză pentru detectarea endocarditei protetice ale valvei cardiace. J Am Coll Cardiol Img 6:1008, 2013.

Dilsizian V, Achenbach S, Narula J: Adăugarea versus selectarea modalităților de imagistică pentru diagnosticul incremental: Un studiu de caz al PET/CT cu 18F-fluorodeoxiglucroză în endocardita valvei protetice. J Am Coll Cardiol Img 6:1020, 2013.

@ CRITERII DE UTILIZARE ADECVATE

Cardiologie nucleară

James E. Udelson, Vasken Dilsizian și Robert O. Bonow

Fundația American College of Cardiology, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și alte organizații au publicat criteriile de utilizare adecvate (AUC) pentru imagistica cu radionuclizi ca ghid pentru clinicieni cu privire la oportunitatea comandării unei proceduri

imagistice în diferite scenarii clinice. ASC inițial pentru imagistica cu radionuclizi au fost publicate în 2005¹ și actualizate în 2009.² AUC-urile sunt menite să completeze și să încorporeze recomandările ghidurilor „bazate pe boală” cât mai mult posibil, recunoscând, în același timp, că multe scenarii clinice cu care se confruntă clinicienii nu se încadrează perfect în baza de dovezi din literatura publicată, pe care se construiesc ghiduri mai formale. Această abordare a devenit mecanismul principal pentru evaluarea procedurilor și a testelor, cum ar fi imagistica cu radionuclizi și ecocardiografia, în timp ce liniile directoare continuă să fie dezvoltate pentru stările și sindroamele clinice ale bolii.

După elaborarea indicațiilor clinice care urmează să fie evaluate, un grup de profesioniști cu o gamă largă de expertiză (adică, nu doar experți în imagistică) evaluează „adecvarea” imagistică cu radionuclizi în fiecare scenariu, utilizând următoarea definiție: „Un studiu imagistic adecvat este acela în care informațiile incrementale așteptate, combinate cu raționamentul clinic, depășesc consecințele negative așteptate pentru o procedură suficient de largă și considerată ca o marjă de îngrijire specifică considerată suficient de largă. abordare rezonabilă pentru indicație.”¹ Scorurile de evaluare sunt făcute pe o scară de la 1 la 9, în care un scor de 9 indică o utilizare extrem de adecvată a testării. Folosind un proces iterativ de exercițiu Delphi modificat, cu reguli predefinite, se stabilește un punctaj final de evaluare pentru fiecare indicație, conform următoarelor categorii: A, scoruri 7 la 9, un test adecvat pentru indicația specifică (testul este în general acceptabil și este o abordare rezonabilă pentru indicație); U, scoruri de la 4 la 6, incert pentru indicația specifică (testul poate fi în general acceptabil și poate fi o abordare rezonabilă pentru indicație); și I, scoruri de la 1 la 3, un test nepotrivit pentru acea indicație (testul nu este în general acceptabil și nu este o abordare rezonabilă pentru indicație) (Tabelul 16G-1).¹

Insuficiență cardiacă cu debut sau nou diagnosticat cu disfuncție sistolică VS fără echivalent ischemic

Fără evaluare anterioară CAD și nicio angiografie coronariană A (8)

Fibrilație atrială cu debut nou

Parte a evaluării atunci când etiologia este neclară U (6)

Simptome asimptomatice sau stabile Normal Studiu imagistic de stres anterior

A continuat

TABELUL 16G-1 Criterii de utilizare adecvate pentru cardiologie nucleară—continuare

Evaluarea riscurilor cu rezultatele testelor anterioare și/sau CAD cronic stabil cunoscut

INDICAȚIE UTILIZARE CORECTĂ SCOR (1-9)

Evaluarea riscului: evaluare preoperatorie pentru chirurgia noncardiacă fără afecțiuni cardiace active

INDICAȚIE UTILIZARE CORECTĂ SCOR (1-9)

Chirurgie cu risc scăzut

Chirurgie cu risc intermediar

Chirurgie Vasculară

Evaluarea riscului: în decurs de 3 luni de la un sindrom coronarian acut

INDICAȚIE UTILIZARE CORECTĂ SCOR (1-9)

STEMI

UA/NSTEMI

ACS - Postrevascularizare asimptomatică (PCI sau CABG)

Reabilitare cardiacă

Evaluarea riscului: postrevascularizare (intervenție coronariană percutanată sau bypass coronarian)

INDICAȚIE UTILIZARE CORECTĂ SCOR (1-9)

Simptomatic

Asimptomatic

ATP III = Panelul III de tratament pentru adulți; CHD = boală coronariană; ERNA = angiografie cu radionuclizi de echilibru; IC = insuficiența cardiacă; MET = [estimate] echivalente metabolice ale exercițiului; ARN = angiografie cu radionuclizi; UA/NSTEMI = angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST.

De la Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al: ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 criterii de utilizare adecvate pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci: un raport al Grupului de lucru privind criteriile de utilizare adecvate al Fundației Americane de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Radiologie Nucleară, Societatea Americană de Radiologie Echo, Societatea Americană de Radiologie Echo Tomografia computerizată cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea de Medicină Nucleară. J Am Coll Cardiol 3:2201, 2009.

De exemplu, printre pacienții ambulatori stabili cu sindroame dureroase toracice, cei cu o probabilitate intermediară sau mare pretest de boală coronariană sunt considerați a fi candidați adecvați pentru imagistica nucleară împreună cu testele de stres, în timp ce cei cu o probabilitate scăzută înainte de testare care pot face exerciții nu sunt. Pacienții în decurs de 1 an de la intervenția coronariană percutanată (PCI) de succes care au prezentat simptome înainte de PCI și rămân asimptomatici după PCI sunt considerați a fi candidați nepotriviți pentru tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) (adică, imagistica de rutină „supraveghere” de stres). Este probabil ca terți plători să folosească aceste criterii ca bază pentru deciziile de rambursare la un moment dat în viitor.

Metodologia actuală³ a schimbat nomenclatura AUC, astfel încât termenul „nepotrivit” pentru evaluările de la 1 la 3 este acum „rareori adecvat”, iar ratingurile de la 4 la 6 sunt acum denumite „poate fi adecvate”. Evaluările de la 7 la 9 rămân „adecvate”. Cu toate acestea, ASC pentru cardiologie nucleară² nu au fost încă actualizate pentru a reflecta această schimbare a terminologiei. Documentele recente AUC pentru imagistica multimodală în boala cardiacă ischemică stabilă și insuficiența cardiacă^{4,5} sunt conforme cu terminologia actualizată și oferă criterii de utilizare a ecocardiografiei în aceste condiții în raport cu aplicațiile celorlalte modalități de imagistică (vezi Criterii de utilizare adecvate: Imagistica multimodală în boala cardiacă ischemică stabilă și insuficiența cardiacă în capitolul 20).

Referințe

Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC și colab.: criterii de adecvare ACCF/ASNC pentru imagistica de perfuzie miocardică computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT MPI). Un raport al Fundației American College of Cardiology Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group și al Societății Americane de Cardiologie Nucleară Aprobate de American Heart Association. J Am Coll Cardiol 46:1587, 2005.

Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al: ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/ SNM 2009 criterii de utilizare adecvate pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci: un raport al Fundației Americane de Cardiologie Criterii de utilizare adecvate Task Force, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Radiografie, Societatea Americană de Radiologie, Colegiul American de Radiologie, Tomografia computerizată cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea de Medicină Nucleară. J Am Coll Cardiol 3:2201, 2009.

Carr JJ, Hendel RC, White RD, et al: 2013 Utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare: O metodologie pentru dezvoltarea criteriilor comune pentru utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare de către Fundația American College of Cardiology și American College of Radiology. J Am Coll Cardiol 61:2199, 2013.

Patel MR, White RD, Abbara S, et al: 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare în insuficiența cardiacă: un raport comun al

Comitetului pentru criteriile de adecvare a Colegiului American de Radiologie și Grupul operativ pentru criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 61:2207, 2013.

Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, și colab.:

ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare adecvate multimodale pentru detectarea și evaluarea riscului de boala cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Utilizare Adecvată, Asociația Americană de Echocardiografie, Cardiologie nucleară, Societatea de insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 63:380, 2014.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară Raymond Y. Kwong

PRINCIPII DE BAZĂ ALE MAGNETICEI

IMAGINI DE REZONANȚĂ, 320

Câmpul magnetic și bobina de gradient

Sistem, 320

Generarea semnalului de rezonanță magnetică,

Contrastul semnalului și formarea imaginii, 320

AGENȚI DE CONTRAST ÎN CARDIAC

REZONANȚA MAGNETICĂ, 321 ASPECTE TEHNICE ALE CARDIACului

PULS DE REZONANȚA MAGNETICĂ

SECVENȚE, 321

SIGURANȚA PACIENTULUI ÎN CARDIAC

REZONAȚA MAGNETICĂ, 323

EVALUAREA REZONANȚEI MAGNETICE CARDIACĂ A TULBURĂRILOR ȘI A STĂRILOR SPECIFICE, 323

Boala coronariană, 324 Cardiomiopatie, 326

Disfuncție diastolică, 330

Boala pericardică, 330

Boli cardiace congenitale la adulți, 331

Boala cardiacă valvulară, 333

Trombul cardiac și masa, 333

REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIACĂ NOUA

TEHNICI DE IMAGINI, 334

Cartografierea T1 și T2, 334

Spectroscopie prin rezonanță magnetică, 335

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă la 3T, 336

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă moleculară, 336

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă pentru testarea unor terapii cardiovasculare noi, 336

PERSPECTIVE DE VIITOR, 336

REFERINȚE, 337

CRITERII DE UTILIZARE ADECVĂ, 338

Cu o rezoluție spațială și temporală excelentă, câmpuri tomografice nerestricționate și fără expunere la radiații ionizante, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) oferă informații morfologice și funcționale relevante pentru o gamă largă de boli cardiovasculare. Acest capitol trece în revistă dovezile actuale pentru utilizarea CMR în diagnosticarea și tratarea bolilor cardiovasculare.

PRINCIPIILE DE BAZĂ ALE IMAGINII DE REZONANȚĂ MAGNETICĂ

Câmpul magnetic și sistemul de bobine de gradient

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) se bazează pe imagistica protonilor din abundenții atomilor de hidrogen din corpul uman. Protonii de hidrogen se comportă ca niște magneți mici. Când un pacient este plasat în interiorul scannerului CMR într-un câmp magnetic static (numit B_0), rotiri fie se aliniază cu direcția principală a lui B_0 , fie opusă acesteia. Însumarea spinurilor aliniat și opuse formează un vector net de magnetizare care se aliniază de-a lungul axei longitudinale (axa z) a magnetului în stare statică înainte de depunerea oricărui impuls de radiofrecvență (RF). B_0 este proiectat să aibă aceeași rezistență de-a lungul fiecăreia dintre cele trei direcții ortogonale (desemnate x , y și z) în interiorul alezajului CMR; deci este un câmp magnetic omogen. B_0 omogen este reglat fin de ajustările controlate de computer ale curenților în bobine mici montate în magnet (cunoscut sub numele de *shimming* activ). În afară de alinierea cu B_0 , spinurile precesează (se clătină în jurul axei câmpului B_0) la o frecvență ω_0 (frecvența Larmor) proporțională cu B_0 așa cum este descris de următoarea ecuație: $\omega_0 = \gamma B_0$, unde γ este raportul giromagnetic (o constantă pentru hidrogen pentru o anumită intensitate a câmpului). Pentru a introduce un sistem de adresă spațială a frecvenței Larmor, trei seturi ortogonale de bobine de gradient sunt plasate astfel încât să poată fi creată o ușoară alterare liniară a rezistenței lui B_0 în fiecare dintre direcțiile x , y și z . Ca rezultat, spinurile magnetice precesează la frecvențe în funcție de locația lor de-a lungul fiecăreia dintre cele trei axe ortogonale și pot fi excitate selectiv de impulsuri specifice de radiofrecvență.¹

Generarea semnalului de rezonanță magnetică, contrastul semnalului și formarea imaginii

Pentru a crea o imagine de rezonanță magnetică, un impuls RF cu o frecvență potrivită cu frecvența Larmor a spinurilor magnetice va excita spinurile magnetice de interes la o stare de energie mai mare, care

320

conduce la tranziția vectorului net de magnetizare de pe axa z pe planul xy . Măsura în care vectorul de magnetizare este înclinat departe de direcția B_0 (axa z) definește unghiul de răsturnare, reflectă cantitatea de depunere de energie în țesut și este o funcție de puterea și durata impulsului RF. Mărimea vectorului pe planul xy va determina cantitatea de semnal generată, care este primită de un set de bobine de suprafață. În scopul imaginării unui anumit plan de tăiere prin corp, gradientul magnetic determină o răspândire a frecvențelor Larmor perpendiculare pe un plan de tăiere prescris. Pulsul RF va excita apoi doar planul de felie cu spinuri magnetice care precedă la frecvențe care se potrivesc cu lățimea de bandă de frecvență a impulsului RF.

Energia electromagnetică absorbită va fi eliberată prin două mecanisme coexistente, recuperarea magnetizării longitudinale și dezintegrarea magnetizării transversale.

Recuperarea magnetizării longitudinale corespunde ratei exponențiale de recuperare a componentei longitudinale (direcția z) a vectorului de magnetizare, caracterizată printr-o constantă de timp, T1, care este definită ca timpul de recuperare a 63% din vectorul de magnetizare longitudinal original. T1 este o caracteristică fizică a țesutului și este afectată de intensitatea câmpului scannerului, cu valori progresiv mai mari (timpuri mai mari) la intensități de câmp mai mari (în unități Tesla). Prin urmare, caracterizarea T1 permite generarea de imagini care reflectă diferențele de T1 între tipurile de țesut. O scanare ponderată T1 va menține scurt timp dintre livrarea a două unghiuri de flip succesive (timp de repetare), astfel încât țesuturile cu valori T1 diferite vor demonstra intensitatea semnalului diferită pe măsură ce urmează o recuperare T1. Dezintegrarea magnetizării transversale rezultă din interacțiunea dintre spini vecini (interacțiune spin-spin) care duce la pierderea exponențială a componentei transversale a vectorului net de magnetizare, definită de constanta de timp T2. T2 este, de asemenea, un parametru specific țesuturilor și este definit ca timpul de pierdere a 63% din magnetizarea transversală. Spre deosebire de valorile T1, valorile T2 sunt mai puțin legate de intensitatea câmpului scannerului. Alegerea ponderării contrastului semnalului a metodei de imagistică este dictată parțial de caracteristicile fiziologice ale țesutului studiat. Pentru interpretarea calitativă, îmbunătățirea semnalului (din efectele T1) este în general preferată față de efectele de întunecare (T2*) (vezi explicația mai jos), astfel încât cele mai multe secvențe de puls utilizate în CMR sunt tehnici de îmbunătățire a semnalului ponderate relativ T1. CMR ponderat T2 și ponderat T2* sunt utilizate în principal pentru imagistica edemului miocardic și, respectiv, conținutul de fier. Odată cu aplicarea gradientilor de câmp magnetic în oricare dintre cele trei direcții ortogonale, semnalul de rezonanță magnetică poate transporta informații de localizare spațială, produse prin codificare

pași cunoscuți sub denumirea de selectare a porțiunii, codare de fază și codare de frecvență. Toate informațiile relevante ale semnalului de rezonanță magnetică sunt stocate într-o matrice de date numită spațiu k, care va suferi o transformare Fourier bidimensională inversă pentru a forma o imagine.

AGENȚI DE CONTRAST ÎN REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIACĂ

În prezent, în practica clinică sunt utilizați numai agenți de contrast pe bază de gadoliniu (GBCA). Când este injectat ca bolus intravenos, un GBCA durează 15 până la 30 de secunde pentru a trece prin camerele cardiace și vasele de sânge (prima fază de trecere) înainte de a difuza în spațiul extracelular. La aproximativ 10 până la 15 minute după injectare, se atinge un echilibru tranzitoriu între spălarea contrastului în spațiul extracelular și spălarea în bazinul de sânge. CMR de perfuzie miocardică și cele mai multe examinări prin angiografie prin rezonanță magnetică (MRA) sunt efectuate în faza de primă trecere, în timp ce imaginile de intensificare tardivă cu gadoliniu (LGE) sunt obținute în timpul fazei de echilibru. Mai multe GBCA sunt disponibile comercial în Statele Unite; cu toate acestea, utilizarea lor în imagistica CMR este considerată off-label. Reacțiile ușoare de la GBCA apar la aproximativ 1% dintre pacienții care primesc acești agenți, dar reacțiile severe sau anafilactice sunt foarte rare. Toate GBCA sunt chelați pentru a face compuși netoxici și

pentru a permite excreția renală. Expunerea la componenta nechelată a GBCA (Gd3+) a fost asociată cu o afecțiune rară cunoscută sub numele de fibroză sistemică nefrogenă (NSF), care este o reacție inflamatorie interstițială care duce la indurarea severă a pielii, contractura extremităților, fibroza organelor interne și chiar moartea. Factorii de risc pentru dezvoltarea FSN includ regimuri GBCA cu doze mari ($>0,1$ mmol/kg) cu rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) mai mică de 30 ml/min/1,73 m², necesitatea hemodializei, un eGFR mai mică de 15 ml/min/1,73 m², utilizarea gadodiaminei, general St. Buckinghamshire, Regatul Unit), insuficiență renală acută și prezența evenimentelor proinflamatorii concomitente. Odată cu utilizarea dozării bazate pe greutate și a screening-ului pretest, datele recente sugerează că NSF este acum extrem de rară. Anterior, a fost observată o incidență de 0,02% la 83.121 de pacienți expuși la GBCA în decurs de 10 ani; cu toate acestea, cu ghidurile actuale de screening eGFR care au fost practicate pe scară largă din 2006, a fost raportată o incidență aproape de zero.²

ASPECTE TEHNICE ALE MAGNETICULUI CARDIAC

SECVENȚE DE PULS DE REZONANȚĂ

CMR folosește o serie de strategii pentru a depăși dificultățile tehnice cauzate de mișcarea cardiacă, respiratorie și a fluxului sanguin. Se efectuează în mod obișnuit trecerea sincronizată la electrocardiogramă (ECG). Gaterea cardiacă poate fi fie prospectivă (declanșare printr-o formă de undă ECG urmată de o perioadă fixă de achiziție în timpul tuturor ciclurilor cardiace) fie retrospectivă (achiziție continuă de date cu reconstrucție ulterioară bazată pe sincronizarea ECG). Pentru imagistica cinematografică, este preferată trecerea retrospectivă, deoarece acoperă întregul ciclu cardiac și este mai puțin predispusă la artefacte. Pentru a reduce neclaritatea cauzată de mișcarea cardiacă, multe tehnici CMR fracționează datele pentru ca o imagine să obțină date numai într-o fereastră îngustă a ciclului cardiac (abordare segmentată). În prezent, ținerea respirației pacientului rămâne cea mai comună metodă de a limita mișcarea respiratorie în timpul achiziției de date CMR, deși tehnicile bazate pe navigator (urmărirea mișcării diafragmatice pentru a controla mișcările respiratorii) și media mișcării respiratorii sunt opțiuni în unele secvențe de puls. În cele din urmă, prin achiziționarea rapidă a datelor unei întregi imagini în cadrul unui ciclu cardiac, imagistica cu o singură captură și imagistica cinematografică în timp real (achiziția continuă de imagini cu o singură fotografie) pot depăși atât mișcările respiratorii, cât și cele cardiace, dar în detrimentul rezoluției temporale și spațiale reduse. Tabelul e17-1 prezintă un rezumat al celor mai comune tehnici clinice de secvență a pulsului CMR la centrul nostru. Există variații minore în acești parametri între centre și furnizori. CMR folosește imagistica cu sânge strălucitor sau imagistica cu sânge întunecat cu eco spin rapid (FSE) pentru a evalua morfologia și structura cardiacă. Cine CMR este modalitatea care servește ca standard de referință pentru cuantificarea volumelor ventriculare. Dintre tehnicile cinematografice, cine este tehnica de alegere a precesiei libere în stare de echilibru (SSFP). Poate obține un film cinematografic la o rezoluție temporală mare de 30 până la 45 de milisecunde în timpul unei rețineri de mai puțin de 10 secunde, captând astfel întreaga inimă în mișcare volumetric în 3 până la 5 minute (Fig. 17-1; Video 17-1). Pentru tehnicile

cu sânge întunecat, FSE ponderat T1 este utilizat pentru evaluarea morfologiei camerelor cardiace, structurilor vasculare și pericardului și pentru imagistica grăsimii (Fig.

2). FSE ponderat T2 cu supresie de grăsime este utilizat pentru imagistica edemului miocardic care apare ca urmare a ischemiei, infecției sau infiltrației. Au fost dezvoltate trei tehnici principale pentru cuantificare

mișcarea intramiocardică: etichetarea grilei sau a liniilor miocardice, maparea vitezei de contrast de fază a mișcării miocardice și codificarea deplasării cu ecouri stimulate (DENSE). Etichetarea evaluează tensiunea miocardică prin marcarea miocardului cu linii întunecate paralele sau o grilă, astfel încât deformarea miocardică să poată fi vizualizată sau cuantificată. Deformarea circumferențială și radială pot fi, de asemenea, calculate și afișate cu o scară codificată cu culori. Deși etichetarea miocardică este cea mai larg disponibilă, cartografierea vitezei de contrast de fază și tehnicile DENSE pot fi finalizate la rezoluție spațială mai mare.

Tehnicile de imagistică ponderate T1, cum ar fi imagistica LGE, pot detecta acumularea de GBCA în compartimentul extracelular al miocardului secundar infarctului, infiltrației sau fibrozei. LGE este detectată la 5 până la 15 minute după o injecție intravenoasă de GBCA (0,1 până la 0,2 mmol/kg) (de unde denumirea „târzie”). Datele LGE pot fi capturate în reprezentare bidimensională sau tridimensională. Au apărut mai multe îmbunătățiri tehnice în imagistica LGE. Imagistica de referință de recuperare a inversării sensibile la fază (PSIR) încorporează informațiile de polaritate de fază care îmbunătățesc contrastul țesutului miocardic. Imagistica Singleshot LGE oferă o opțiune de a depăși mișcarea atunci când oprirea cardiacă sau ținerea respirației pacientului nu este posibilă. LGE ghidat de navigator elimină necesitatea reținerii respirației și permite achiziția tridimensională cu rezoluție în plan sub 1 mm (Fig. 17-3, Video 17-2). Imagistica de perfuzie CMR examinează tranzitul de primă trecere al unui bolus intravenos de GBCA în timp ce se deplasează prin circulația coronariană. Sunt disponibile mai multe tehnici de perfuzie, care sunt secvențe de imagistică rapide cu gradient de sânge și eco în care trei până la cinci bucăți de inimă cu axa scurtă sunt achiziționate în fiecare ciclu cardiac, în timpul injectării unui bolus GBCA. Gadoliniul oferă o îmbunătățire puternică a semnalului în regiunile bine perfuzate, în comparație cu hipoenhancement (regiuni întunecate) în miocardul slab perfuzat. La o rezoluție spațială de aproximativ 2 mm în plan, imagistica de perfuzie CMR poate furniza informații despre fluxul sanguin miocardic la nivel endocardic/epicardic sau la nivel segmentar (Fig. 17-4; Video 17-3). Imagistica dinamică de perfuzie tridimensională poate oferi o acoperire miocardică mai mare și o calitate îmbunătățită a imaginii și a arătat rezultate clinice preliminare promițătoare.³ Imagistica ponderată în T2 detectează edem miocardic, din leziuni ischemice sau inflamație și s-a demonstrat că are o corelație ridicată cu zona cu risc după infarct miocardic acut (IM). De asemenea, completează imagistica LGE în determinarea cronicității unui IM și permițând măsurarea precisă a miocardului recuperabil. Opțiunile de secvență de puls pentru imagistica ponderată în T2 includ FSE de recuperare a inversării T1 scurte cu sânge negru (STIR) și metodele mai noi de tip SSFP4, iar meritele acestora sunt enumerate în Tabelul e17-1. T2* este un parametru de relaxare

transversal sensibil la conținutul de fier din țesut. Imagistica T2* este o metodă bine validată pentru măsurarea conținutului de fier din țesut. Un T2* mai mic de 20 milisecunde (valoare pentru miocard normal, aproximativ 40 până la 50 milisecunde) este diagnosticul de supraîncărcare cu fier miocardic, iar un T2* mai mic de 10 milisecunde este dovada supraîncărcării severe cu fier 5 (Fig. 17-5; Video 17-4). În ciuda provocărilor reprezentate de dimensiunile luminale mici și de mișcările cardiace și respiratorii,

TABELUL e17-1 Rezumatul tehnicilor clinice comune de secvență a pulsului de rezonanță magnetică cardiacă la Brigham and Women's Hospital

REZOLUȚII SPATIALE/TEMPORALE TIPICE IN PLAN

Cine structura cardiacă și funcția ventriculară

Cine SSFP*

Cine FGRE

Cine în timp real

SSFP

Luminos

T2W/T1W pentru cine SSFP și cine în timp real SSFP; T1W pentru FGRE

1,5-2,5 mm/30-

45 msec pe fază

- Ajustați numărul de linii de k-spațiu per ciclu cardiac (segmente) pentru a echilibra rezoluția temporală cu durata respirației pacientului

Da pentru ECGgated cine SSFP și FGRE

Nu pentru filmul în timp real

Distanța etichetelor

5-10 mm

Rezoluție temporală -50 msec

Da Nu

Cine SSFP are SNR și CNR mai mari (între endomiocard și sânge) decât FGRE, dar este sensibil la neomogenitatea câmpului (în special la 3T), dând naștere la artefact de banding

FGRE are o definiție endocardică mai slabă decât cine SSFP, dar este o alternativă cu artefact sever în cine SSFP

Cine în timp real SSFP: utilizarea la pacienții cu aritmie semnificativă sau dificultăți în ținerea respirației; are cele mai mici rezoluții spațiale și temporale

Cuantificarea urmăririi țesuturilor a mișcării intramiocardice

Dezavantaje: estomparea liniilor de etichetă aproape de sfârșitul ciclului cardiac și analiza deformării consumatoare de timp (postprocesare)

Cine SSFP

Structura, morfologia și imagistica grăsimilor

FSE standard*

O singură lovitură (SS)

FSE (sau GRABĂ)

Întuneric

T1W ± grăsime

suprimare

0,8-1,5 mm la fiecare
ciclu cardiac

Da pentru standard

FSE

Nu pentru SS

FSE

Nu

FSE standard are o calitate mai bună a imaginii, dar un timp de scanare relativ lung

Suprimarea grăsimilor poate fi realizată prin puls de saturație a grăsimilor (mai specific) sau prin suprimarea țesuturilor cu T1 scurt (o tehnică cunoscută sub numele de STIR, care este mai puțin specifică pentru grăsime).

SS FSE acoperă rapid întreaga inimă și este util la pacienții cu aritmie sau cu ținere limitată a respirației

A continuat

321.e1

6ui6eiu| a:>ueuosaa 3pau6e[/\| jeimseA0ipjej

TABEL e17-1 Rezumatul tehnicilor clinice comune de secvență a pulsului de rezonanță magnetică cardiacă la Brigham and Women's Hospital—continuare

REZOLUȚII SPATIALE/TEMPORALE TIPICE IN PLAN

Luminos

Cicatrice miocardică prin
imagistica LGE

Tehnica standard 2D segmentată FGRE* 2D SS SSFP Tehnici 3D pentru toată inima (reține respirația sau ghidate de navigator)

PSIR (reconstrucție de imagine sensibilă la fază)

Tehnica 2D standard are rezoluții spațiale și temporale mai mari decât tehnica SS

Tehnica 2D SS acoperă rapid întreaga inimă și este utilă la pacienții cu aritmie sau dificultăți în ținerea respirației

PSIR este insensibil la inversare la timp și este mai robust în anularea semnalului miocardului normal

Noua aplicație 3D care utilizează ghidarea navigatorului oferă SNR mai mare decât 2D și poate atinge o rezoluție spațială de <1 mm fără a fi nevoie de ținerea respirației

Consultați Tabelul 17-e3 pentru modelele de LGE în diferite cardiomiopatii

LGE segmentat 2D

Miocardic

imagistica de perfuzie

Saturație

tehnici 2D pregătite bazate pe ecou de gradient:

FGRE*

hibrid

GE-echoplanar (EPI)

SSFP

Luminos

2,0-3,0 mm

130-180 msec pe felie

3-4 locații la fiecare ciclu cardiac sau 6-8 locații la fiecare 2 cicluri cardiace în timpul stresului vasodilatator și repaus.

0,05-0,1 mmol/kg GBCA IV injectat la 4 sau 5 ml/sec (numai evaluare calitativă)

Nu, dar reținerea respirației este de preferat

Da

Ținerea respirației utilă pentru a urmări îmbunătățirea contrastului în anumite segmente.

Accelerarea imaginilor paralele și eşantionarea rară pentru a reduce timpul de achiziție pe felie și a extinde acoperirea feliei a inimii

Edemul miocardic apare ca o zonă transmurală de SI mare pe imaginile T2W

În tehnicile FSE, ferțiți-vă de artefactele de la fluxul lent, în special adiacente anomaliilor de mișcare a peretelui regional sau a apexului VS, care pot imita edemul. Variația regională a semnalului miocardic de la bobinele matricei de fază poate imita edemul.

În absența LGE, edemul T2W reflectă leziuni miocardice reversibile

Folosind tehnicile T2W FSE, s-a raportat că raportul SI dintre miocard și mușchiul scheletic $> 1,9$ este anormal în miocardită.

Un raport EGE între miocard și mușchiul scheletic de >4 sau o creștere absolută a SI miocardică de 45% după contrast este considerat anormal în miocardită

Tehnica bazată pe SSFP cu sânge strălucitor a îmbunătățit CNR și este mai puțin susceptibilă la artefacte cu flux lent.

Harta T2 este insensibilă la neomogenitatea semnalului legat de bobina de suprafață și la artefactul care curge lent legat de sânge

A continuat

321.e3

TABEL e17-1 Rezumatul tehnicilor clinice comune de secvență a pulsului de rezonanță magnetică cardiacă la Brigham and Women's Hospital—continuare

EXEMPLU DE IMAGINE

321 .e4

Anatomie pentru cartografierea electrofiziologică a venei pulmonare

3D FGRE MRA a volumului atriului stâng și a venelor pulmonare

Luminos

T1W FGRE

Volum izotrop de 1,5 până la 2,5 mm Bolusul de sincronizare este necesar pentru a obține o sincronizare adecvată a imaginii în timpul tranzitului de primă trecere a bolusului de contrast.

Da

Scanarea cu mască de scădere este necesară pentru a îmbunătăți imaginile MRA

Este generată MRA coronală (mai frecventă) sau axială 3D a întregului atriu stâng și a venei pulmonare pentru cartografierea electrofiziologică; utilizați aceiași parametri ca în scanarea măștii de scădere

CNR = raport contrast-zgomot; EGE = intensificare precoce cu gadolinu; EPI = imagistica echoplanara; FGRE = eco rapid rememorat de gradient; GE = gradient-echo imaging; HASTE = eco turbo spin single-shot de achiziție semi-Fourier; SE = imagistica spin ecou; SI = intensitatea semnalului; SNR = raport semnal-zgomot; SS = o singură lovitură; T = Tesla; 3D = tridimensional; 2D = bidimensional; T1W = ponderat T1; T2*W = T2*-ponderat.

(Notă: Tehnicile de sânge întunecat și determinarea conținutului de fier miocardic prin imagistică T2* trebuie efectuate înainte de administrarea de contrast cu gadolinu.)

*Opțiune utilizată mai frecvent.

321.e5

VIDEO 17-1

Imagistica Cine CMR a complicațiilor infarctului miocardic (IM). O femeie de 67 de ani s-a prezentat la 2 luni în urma unui IM inferior complicat de un defect septal ventricular. Imagistica cinematografică demonstrează akinezia inferioară, trombul intracavitar și fluxul rezidual prin defectul septal ventricular.

VIDEO 17-2

Imagistica de înaltă rezoluție simultană a infarctului miocardic și a stenozei coronariene la un bărbat de 48 de ani cu boală coronariană cu trei vase. A, Stenoza arterei coronare drepte proximale. B, cicatrice ventriculară stângă. Imaginile sunt achiziționate folosind o secvență de imagistică combinată tridimensională de îmbunătățire coronariană/gadolinu tardiv cu rezoluție spațială izotropă de 1,3 mm cubi.

VIDEO 17-3

Imagistica CMR a ischemiei și extinderii infarctului. Afișare film a perfuziei de stres (stânga) și imagistica de îmbunătățire cu gadolinu tardiv a infarctului (dreapta). Pacientul era un bărbat obez în vârstă de 59 de ani, cu dispnee la efort. Stânga, prima trecere de perfuzie în repaus relevă un defect sever al peretelui inferolateral (săgeata). Corect, Imagistica cu gadolinu tardiv demonstrează două focare de miocard infarct nerecunoscut anterior. Angiografia coronariană ulterioară a evidențiat stenoze severe în arterele circumflexe stângi și coronare drepte. Imaginile de ischemie și infarct pot fi suprapuse și comparate calitativ și cantitativ.

VIDEO 17-4

Cuantificarea conținutului de fier miocardic. Imagini eco cu gradient rapid T2* pe axa scurtă ale unui bărbat de 41 de ani cu hemocromatoză sistemică prezentată cu dispnee de efort. Imaginile T2* prezentate aici reprezintă o serie de 8 imagini cu timp de eco progresiv mai lung (A). Pe măsură ce timpul de eco al imaginilor a crescut, a existat o reducere rapidă a semnalului miocardului (miocardul s-a întunecat rapid), ceea ce sugerează un conținut ridicat de fier în miocard. Măsurarea cantitativă a dus la un T2* de 6,6 msec (T2* de <20

msec la un pacient cu cardiomiopatie inexplicabilă este în concordanță cu supraîncărcarea cu fier).

III

Evaluarea Pacientului

FIGURA 17-2 Hipertrofia lipomatoasă a septului interatrial. Pacienta a fost o femeie de 78 de ani care a fost trimisă pentru evaluarea unei mase atriale drepte. O imagine cu ecou turbo spin ponderat T1 în plan axial arată o îngroșare extinsă a părții drepte a septului interatrial și a peretelui liber atrial drept (săgeți), scutind fosa ovale (cap săgeată). Intensitatea ridicată a semnalului sugerează un lipom atrial drept sau hipertrofie lipomatoasă a septului atrial. B, După aplicarea saturației de grăsime în aceeași orientare plană, semnalul din masa atrială dreaptă este complet anulat (asterisc), confirmând caracterul lipomatos al acesteia și diagnosticul de hipertrofie lipomatoasă a septului atrial. LA = atriul stâng; RA = atriul drept. (Cu amabilitatea Francois-Pierre Mongeon, MD, SM, FRCPC, Montreal Heart Institute, Universite de Montreal, Montreal, Quebec, Canada.)

FIGURA 17-3 Imagistica simultană de înaltă rezoluție a IM și stenoză coronariană la un bărbat de 48 de ani cu boală coronariană cu trei vase. A, Stenoza arterei coronare drepte proximale (săgeată). B, cicatrice ventriculară stângă (săgeți). Imaginile au fost obținute utilizând o secvență de imagistică tridimensională combinată de îmbunătățire coronariană/gadolinu tardiv cu rezoluție spațială izotropă de 1,3 mm³. (Cu amabilitatea Reza Nezafat, PhD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston.)

FIGURA 17-4 Imagistica CMR a ischemiei și extinderii infarctului la un bărbat obez de 59 de ani cu dispnee la efort. A, Imaginea de perfuzie în repaus la prima trecere relevă un defect sever al peretelui inferolateral (săgeata). B, intensificarea tardivă cu gadolinu demonstrează două focare de miocard infarct nerecunoscut anterior (săgeți). Angiografia coronariană ulterioară a evidențiat stenoze severe în arterele circumflexe stângi și coronare drepte. Imaginile de ischemie și infarct pot fi suprapuse și comparate calitativ și cantitativ.

FIGURA 17-5 Cuantificarea conținutului de fier miocardic la un bărbat de 41 de ani cu hemocromatoză sistemică și dispnee de efort. Imagistica T2* (A) a demonstrat o relaxare anormală a T2 (B), sugerând supraîncărcarea cardiacă cu fier.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară

FIGURA 17-6 ARM coronarian. Anatomia coronariană normală este demonstrată pe imagini bidimensionale (A, B) și pe reconstrucție tridimensională (C). LAD = artera coronară descendentă anterioară stângă; LCX = artera coronară circumflexă stângă, RCA = artera coronară dreaptă.

progresele tehnice în imagistica MRA coronariană au favorizat utilizarea achiziției tridimensionale a întregii inimi (cu sau fără ghidare de navigator), cu rezultate clinice preliminare promițătoare⁶ (Fig. 17-6). Similar cu ecocardiografia Doppler (vezi capitolul 14), imagistica cu contrast de fază permite cuantificarea vitezelor fluxului sanguin și mișcării miocardice și a debitelor intravasculare. Imagistica paralelă este o familie de tehnici care accelerează achiziția de date CMR (k-space) prin combinarea informațiilor obținute separat de la fiecare element al bobinelor receptorului de suprafață. Încorporarea imaginilor paralele poate reduce timpul de achiziție, poate îmbunătăți rezoluția temporală sau chiar poate elimina anumite artefacte. Principalul dezavantaj al imaginilor paralele este o reducere a raportului semnal-zgomot rezultat din subeșantionarea datelor k-spațiu.

SIGURANȚA PACIENTULUI ÎN REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIACĂ

Scanerile clinice CMR generează câmpuri magnetice puternice. Componenta câmpului magnetic poate fi dezactivată cu dificultate prin evaporarea heliului lichid de răcire în mediul exterior, dar această acțiune prezintă un risc semnificativ și este asociată cu costuri ridicate de restaurare. Implanturile comune periculoase în scanarea CMR includ implanturile cohleare, neurostimulatoarele, șunturile hidrocefaliei, implanturile oculare care conțin metal, firele de stimulare și clipurile metalice pentru anevrism cerebral. O listă completă este disponibilă la www.mrisafety.com (site-ul oficial al Institutului pentru Siguranță, Educație și Cercetare prin rezonanță magnetică). Firele sternale, valvele cardiace mecanice, inelele de anuloplastie, stenturile coronariene, cateterele nemetalice și implanturile ortopedice sau dentare sunt sigure. Majoritatea pacienților claustrofobi pot fi tratați numai cu sedare orală sau cu ajutorul unui scanner cu orificii mari.

Riscurile asociate cu efectuarea RMN la pacienții cu un stimulator cardiac sau un cardioverter-defibrilator (ICD) implantabil (a se vedea capitolul 36) includ generarea unui curent electric din hardware-ul metalic, mișcarea dispozitivului indusă de câmpul magnetic, descărcarea și detectarea inadecvate și încălzirea ca urmare a „efectului de antenă”. Cu toate acestea, un număr de centre cu experiență au raportat siguranța efectuării CMR într-un cadru controlat la pacienții care au modele recente de stimulatoare cardiace și nu sunt dependenți de stimulator cardiac. Primul stimulator cardiac conceput pentru a permite scanarea RMN a fost aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA), dar imagistica pe zona pieptului și a gâtului nu este în prezent recomandată.

EVALUAREA REZONANȚEI MAGNETICE CARDIACĂ A TULBURĂRILOR ȘI A STĂRILOR SPECIFICE

În această secțiune sunt discutate aplicațiile clinice ale CMR. Tabelul e17-2 rezumă protocoalele CMR, pe indicații de studiu, utilizate la centrul nostru. O descriere detaliată a protocoalelor CMR aprobate de Societatea de Rezonanță Magnetică Cardiovasculară (SCMR) poate fi găsită

TABELUL e17-2 Protocoale tipice de rezonanță magnetică cardiacă la Brigham and Women's Hospital

SCA = sindrom coronarian acut; CMP = cardiomiopatie; EGE = intensificare precoce cu gadoliniu; FGRE = eco gradient rapid rechemat; HCM = cardiomiopatie obstructivă hipertrofică; 3D = tridimensional; T1W = T1-ponderat; T2W = T2 ponderat.

la www.scmr.org.⁷ În plus, SCMR a stabilit linii directoare de raportare pentru a oferi un cadru pentru îmbunătățirea comunicării cu medicii de trimitere.⁸

Boala coronariană

Protocolul actual CMR pentru boala coronariană (CAD) integrează imagistica cinematografică, imagistica edem ponderată T2, perfuzia miocardică în repaus și stres și imagistica LGE a MI și oferă o evaluare cuprinzătoare a anatomiei și fiziologiei miocardice. MRA coronariană se face ca parte a examinării în centre mai experimentate. După cum sa menționat, Tabelul e17-2 rezumă protocoalele CMR utilizate în centrul nostru; constatările tipice ale CMR sunt descrise în Tabelul e17-3.

Infarctul miocardic

Imagistica LGE este în prezent cea mai precisă metodă neinvazivă pentru cuantificarea dimensiunii și morfologiei infarctului. Dimensiunea infarctului estimată prin imagistica LGE a fost bine validată în raport cu modelul histologic și sunt disponibile sisteme software comerciale pentru a efectua cuantificarea dimensiunii infarctului. Cu o rezoluție spațială excelentă de 1,5 până la 2 mm și un raport contrast-zgomot ridicat, imagistica LGE oferă detectarea infarctului subendocardic dincolo fie de tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) fie de tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (vezi capitolul 16). Robustețea imagisticii LGE în modelele RMN a fost demonstrată printr-un studiu clinic multicentric randomizat dublu-orb în care sa demonstrat că LGE detectează infarctele acute și cronice cu o sensibilitate de 99% și respectiv 94%.⁹ Zonă densă hipoamplificată înconjurată de o regiune luminoasă reprezentând infarctul (Fig. 17-7). Această metodă neinvazivă de cuantificare a obstrucției microvasculare a fost validată în raport cu parametrii angiografici ai fluxului microcirculator. Rapoarte recente au demonstrat chiar detectarea hemoragiei miocardice ca urmare a leziunii de reperfuzie (Fig. 17-8; Video 17-5). Leziunea acută a ventriculului drept (VD) poate fi detectată și la sensibilitate ridicată (vezi Fig. 17-7). Unele dovezi sugerează că

FIGURA 17-7 Obstrucție microvasculară după infarct miocardic acut la un bărbat diabetic de 63 de ani care se prezintă la 18 ore de la debutul durerii toracice cu tromb în artera coronară dreaptă. Imagistica LGE demonstrează infarct în peretele

inferior și în ventriculul drept (vârfuri de săgeată), precum și obstrucție microvasculară în peretele inferior (săgeată).

rezoluția spațială ridicată și raportul contrast-zgomot al imagisticii LGE se traduc în informații utile de prognostic pentru pacient. Pentru pacienții cu IM acut, prezența fie a obstrucției microvasculare, fie a leziunii acute a VD are implicații prognostice independente de dimensiunea infarctului ventricular stâng (LV) și de fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEF). Imagistica LGE în detectarea IM nerecunoscut clinic a fost extinsă la nivelul populației. Un studiu de cohortă amplu, recent, bazat pe comunitate, a demonstrat că imagistica LGE a detectat o prevalență foarte mare a IM nerecunoscut (și, prin urmare, netratat) la persoanele în vârstă, care a fost ratată de ECG. Acest grup de pacienți a prezentat un risc de mortalitate remarcabil crescut.¹²

Mai multe studii pilot au demonstrat că eterogenitatea țesutului infarctului cuantificată din imaginile LGE poate descrie substraturi aritmogene care se dezvoltă ca rezultat al unui IM. Schmidt și colegii au raportat că tahicardia ventriculară monomorfă în timpul studiilor electrofiziologice a fost asociată mai puternic cu eterogenitatea infarctului decât cu FEVS. Eterogenitatea și mortalitatea pacienților într-un alt studiu.¹⁵

Evaluarea viabilității miocardice și a beneficiului revascularizării coronariene

CMR permite evaluarea cu mai multe fațete a structurii și fiziologiei asociate cu viabilitatea miocardică. Numai grosimea peretelui diastolic terminal are o acuratețe limitată în prezicerea recuperării funcției segmentare, deoarece țesutul peretelui poate include miocard deteriorat ireversibil și o margine epicardică subțire a miocardului viabil. Din studiile cinematografice CMR timpurii, s-a demonstrat că grosimea peretelui final diastolică de 5,5 mm sau mai mare și îngroșarea peretelui sistolic indusă de dobutamina de 2 mm sau mai mare au specificitate și sensibilitate excelente în predicția recuperării contractile segmentare după revascularizare (sensibilitate, 89%; specificitate, 94%). Într-o lucrare de referință a lui Kim și colegii, s-a demonstrat că extinderea transmurală a cicatricii miocardice detectată prin imagistica LGE prezice cu acuratețe o scădere progresivă treptată a recuperării funcționale în ciuda revascularizării coronariene reușite. În comparație cu dobutamina cine CMR, imagistica LGE este ușor de realizat și interpretat și un punct limită de transmuralitate de 50%

FIGURA 17-8 Ruptura miocardică după infarct miocardic inferior acut la un bărbat de 56 de ani care a prezentat fibrilație ventriculară. Dischinezia focală a peretelui inferolateral și intensitatea scăzută a semnalului la imagistica LGE sugerează hemoragie intramiocardică (săgeată). Pseudoaneurism cu ruptură miocardică limitată a fost diagnosticat prin CMR și confirmat chirurgical.

TABELUL e17-3 Constatări imagistice prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) care diferențiază între cauzele cardiomiopatiei

17

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară

A continuat

III

Evaluarea Pacientului

TABELUL e17-3 Constatări imagistice prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) care diferențiază între cauzele cardiomiopatiei—continuare

TABELUL e17-3 Constatări imagistice prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) care diferențiază între cauzele cardiomiopatiei—continuare

INDICAȚIE DE STUDIU

CINE CARDIAC MIOCARDIC

STRUCTURA/FUNCTIA EDEM

PERFUZIA MIOCARDICA

LGE IMAGING

CONSTATĂRI CMR ASOCIATE

boala Chagas

Se manifestă adesea ca ventricul stâng hipocontractil dilatat și sever în perioada de latentă a bolii

Negativ în perioada latentă, pozitiv dacă este prezentat acut

Normal

Se aseamănă cu tiparul miocarditei virale vindecate, cu LGE epicardică care implică peretele inferolateral comun Au fost descrise modificări anevrismale apicale

Pericardită acută

Adesea normal; revărsat pericardic

Pozitiv cu afectare miocardică

Normal

Adesea normal, dar poate observa o intensificare pericardică difuză

Grosimea pericardică adesea normală

CMR mai bună decât ecocardiografia în aprecierea extinderii și loculării revărsatului pericardic

Normal

Amplificare pericardică difuză Este posibilă implicarea miocardică

Îngroșarea difuză (>3 mm) a pericardului văzută de T1W FSE

Flux tricuspidian constrictiv prin contrast de fază Revărsate pleurale bilaterale Veni cave mărite și ventricul drept tubular

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară

Masa cardiaca

Apropierea de un RWMA sau un cateter, fibrilația atrială, procedura endovasculară recentă sunt asociate cu tromb

Trombul este întunecat pe imaginile T2W

SI mare poate indica edem cu masa tumorală

Trombul este întunecat la imagistica de perfuzie de prim pasaj Tumorile cardiace au un grad variabil de amplificare la perfuzia de prim pasaj

Trombul mural poate avea un aspect „gravat” pe imagistica LGE

Poate vedea LGE în masa tumorală de la fibroză

Majoritatea bolilor maligne sunt mai degrabă metastatice decât primare

Recunoașteți structurile normale comune: valva eustachiană, rețeaua Chiari, crista sagittalis sau terminalis, banda de moderare a VD și anevrism septal interatrial

Atenție la „pseudotumori”, de exemplu, anevrism coronarian sau aortic, hipertrofie lipomatoasă a septului interatrial, hernie hiatală sau catetere

RWMA = anomalie regională de mișcare a peretelui.

VIDEO 17-5

Ruptura miocardică după infarct miocardic acut inferior la un bărbat de 56 de ani care a prezentat fibrilație ventriculară. CMR demonstrează dischineza focală a peretelui inferolateral și intensitatea scăzută a semnalului la imagistica tardivă de intensificare cu gadolinu care sugerează hemoragie intramiocardică (săgeată). Pseudoaneurism și o ruptură miocardică limitată au fost diagnosticate prin CMR și confirmate chirurgical.

este sensibil în prezicerea recuperării contractile segmentare. Chiar și regiunile miocardice foarte subțiri fără LGE au potențialul de creștere a grosimii și refacerea funcției după revascularizare.¹⁷ Pe de altă parte, specificitatea ridicată a imagisticii cinematografice cu doze mici de dobutamina oferă o evaluare fiziologică a rezervei contractile midmiocardice și subepicardice, în special în segmentele cu IM subendocardic care implică o extensie mai mică de 50% transmurală. La centrul nostru, se pare că imagistica LGE singură este suficientă pentru a răspunde la majoritatea întrebărilor ridicate în imagistica pentru viabilitatea miocardică. Cu toate acestea, dobutamină cine CMR în doză mică poate fi complementară în evaluarea viabilității miocardice devreme după infarct miocardic acut atunci când edemul tisular este proeminent sau când este necesară o specificitate ridicată a testului pentru a justifica intervenția chirurgicală de bypass la pacienții cu risc preoperator ridicat.

Multe studii anterioare de viabilitate bazate pe imagistică au fost limitate de proiectarea retrospectivă, lipsa atribuirii tratamentului și utilizarea recuperării funcției segmentare ca obiectiv final care oferă puține informații despre rezultatele pe termen lung ale pacientului. Studiul Tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH) a depășit limitările studiilor anterioare prin evaluarea prospectivă a rolului imagisticii viabilității în luarea deciziilor privind intervenția chirurgicală de bypass cardiac sau terapia medicală agresivă la pacienții cu CAD și FEVS sub 35%. pentru a identifica pacienții care vor obține cel mai mare beneficiu de supraviețuire din adăugarea grefei de bypass coronarian (CABG) la terapia medicală agresivă. Se poate postula că, deoarece CMR poate interoga mai multe ținte ale viabilității miocardice, poate oferi o evaluare mai precisă a viabilității decât SPECT sau ecocardiografia cu dobutamina și poate fi mai utilă în ghidarea luării deciziilor la pacienți, cum ar fi cei studiați în studiul STICH. Sunt necesare studii prospective asupra acestei probleme.

Detectarea sindroamelor coronariene acute și diferențierea cauzelor noncoronare. Un număr de studii prospective unic-centru au combinat utilitatea diagnostică a imagisticii în mișcare a peretelui cinematografic, perfuzia miocardică și imagistica LGE folosind CMR în evaluarea sindroamelor durere toracică acută. Dovezile colective din aceste studii au indicat că CMR are sensibilitate și specificitate ridicate pentru detectarea sindroamelor coronariene acute și la pacienții cu stratificare a riscului care prezintă durere toracică acută (Fig. 17-9). Adăugarea imaginilor ponderate T2 care caracterizează zona acută cu risc la mișcarea peretelui și imagistica LGE poate crește specificitatea diagnosticării sindromului coronarian acut la pacienții care prezintă durere toracică, dar cu rezultate negative la ECG și testele troponinei serice. În cele din urmă, CMR surprinde o serie de anomalii care sunt utile în diferențierea sindromului coronarian acut de cauzele noncoronare ale durerii toracice.^{20,21}

Detectarea și cuantificarea ischemiei miocardice. Pe baza dovezilor actuale din mai mult de 30 de studii cu un singur centru, 2 studii multicentrice și un studiu clinic randomizat, însumând o experiență clinică care a implicat mai mult de 7000 de pacienți, un ghid recent

susține că imagistica de perfuzie miocardică CMR de stres farmacologic (MPI) este un instrument clinic rezonabil pentru utilizarea în diagnosticarea CAD și evaluarea riscului la pacienții cu suspiciune de ischemie miocardică.²² Interpretarea combinată a datelor de perfuzie, LGE și cine CMR pare să producă cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru detectarea stenozei coronariene cu durere coronariană la pacienții cu durere în piept. În comparație cu imagistica SPECT cardiacă (vezi capitolul 16), CMR MPI are câteva avantaje tehnice: nu este limitată de artefacte de atenuare, este lipsită de radiații ionizante și are o rezoluție spațială de trei până la patru ori mai mare decât SPECT (Video 17-6). Un studiu CMR de stres care include imagistica de perfuzie de stres și repaus, funcția cardiacă cinematografică și viabilitatea durează 35 până la 45 de minute (comparativ cu mai mult de 2 ore pentru SPECT cu dualizotop). CMR MPI poate caracteriza, de asemenea, intervalul dinamic al fluxului sanguin miocardic, fără a fi limitat de efectul de platou al numărărilor la debite mari, așa cum se observă la unii trasori nucleari. În două rapoarte separate dintr-un studiu multicentric, multivendor (MR-IMPACT), CMR MPI a avut rezultate mai bune decât SPECT în detectarea stenozei coronariene (aria sub curbă, 86% față de 67%), în special în grupul de pacienți cu stenoză multivasală (aria sub curbă, 89% pentru CMR față de 70% pentru SPECT). Într-un studiu clinic randomizat recent, Greenwood și asociații au raportat o sensibilitate superioară a CMR MPI atunci când CMR și tehnicile nucleare au fost comparate într-un studiu prospectiv folosind angiografia coronariană ca standard de referință.²³ Evaluarea fracționării rezervei de flux în timpul angiografiei asigură evaluarea funcțională a stenozei coronariene și s-a demonstrat că îmbunătățește managementul pacientului (vezi capitolele 49, 54 și 55). Watkins și colaboratorii au demonstrat că CMR MPI are o sensibilitate de 91% și o specificitate de 94% în detectarea stenozei coronariene semnificative funcțional, definită de rezerva fracțională de flux.²⁴ După cum a rezumat recent American Heart Association/American College of

VIDEO 17-6

Perfuzie CMR anormală de prim pasaj dintr-o stenoză arterială descendentă anterioară stângă severă.

Ghidurile Fundației de Cardiologie pentru boala cardiacă ischemică stabilă, CMR MPI este un instrument clinic extrem de eficient pentru evaluarea riscului pacientului. După cum s-a arătat în mod constant într-un număr de studii cu un singur centru, pacienții cu o probabilitate intermediară pretest de CAD, dar cu CMR MPI negativă au rate anualizate ale evenimentelor cardiace mai mici de 1%. Mai exact, Steel și co-investigatorii au raportat roluri de prognostic complementare din perfuzia de stres și imagistica LGE pentru MI.²⁵ CMR MPI nerecunoscut, de asemenea, sa dovedit că oferă o evaluare eficientă a riscului la femei.²⁶ Combinând multitudinea de informații de diagnostic din perfuzia de stres, funcție și imagistica LGE, CMR oferă adesea clinicienilor diagnostice alternative la pacienții suspecți de a avea CAD. Recentul registru EuroCMR de 11.040 de pacienți a raportat că

CMR a identificat un diagnostic nou sau nebănuț anterior la 19,6% dintre pacienți și că noul diagnostic a influențat managementul la 70% dintre pacienți.²⁷

În afară de raportarea calitativă, CMR MPI poate fi analizată cantitativ utilizând curbele intensității semnalului în funcție de timp măsurate din segmentele miocardice. Luarea în considerare a funcției de intrare arterială în diferite stări hemodinamice și utilizarea unei doze mici de injecție de contrast sunt condiții prealabile în metodele cantitative. Parametrii semicantitativi obișnuiți includ panta în sus a semnalului (rata de creștere a curbei ascendente), integrala pantei ascendente (zona de sub panta ascendentă) și raportul de îmbunătățire a contrastului (raportul dintre intensitatea semnalului vârf și linia de bază). Analiza complet cantitativă a perfuziei CMR produce fluxul sanguin miocardic absolut (în mililitri pe minut per gram de țesut) folosind metode de deconvoluție și analiză compartimentală modelată. Analizele cantitative au avantaje potențiale, inclusiv reducerea la minimum a părtinirii cititorului și detectarea îmbunătățită a anomaliilor în cazurile de reducere echilibrată a perfuziei sau vasodilatație inadecvată.²⁸

S-a demonstrat că CMR de stres cu dobutamina are o sensibilitate excelentă (83% până la 86%) și o specificitate (83% până la 86%) în detectarea CAD și este superioară ecocardiografiei de stres cu dobutamina (vezi capitolul 14). Astfel de rezultate favorabile au fost consistente și menținute în ciuda prezenței unei anomalii subiacente a mișcării peretelui de repaus. Mai multe studii clinice au arătat că dobutamina cine CMR oferă o valoare prognostică puternică în evaluarea riscului la pacienți.²⁹⁻³¹ Adăugarea de perfuzie miocardică de stres și codificare a tulpinii miocardice în timpul stresului cu dobutamina poate fi un adjuvant util la cine CMR în detectarea ischemiei miocardice. testul de stres cu dobutamina, a dat rezultate preliminare încurajatoare.³³ Exercițiul pe banda de alergare CMR este investigat în prezent, dar s-a dovedit a fi fezabil în centre cu înaltă experiență.³⁴

Imagistica plăcilor aterosclerotice. Structura și activitatea plăcii sunt factori cheie care conduc la ruperea plăcii. RMN-ul arterei carotide și al aortei descendente rămâne cea mai cuprinzătoare metodă neinvazivă pentru a caracteriza structura și activitatea plăcii. Bifurcația carotidiană este relativ imobilă, mare și superficială pe suprafața pielii și prezintă întregul spectru de tipuri de leziuni aterosclerotice. Cele mai multe studii au folosit un protocol standardizat care constă din mai multe secvențe imagistice ponderate cu contrast pentru a identifica capacul fibros al plăcii carotide, hemoragia, calcificările și matricea liberă. Imagistica ponderată T1 cu gadolinu ajută la discriminarea capacului fibros de miezul necrotic sau lipidic.³⁵ Neovascularizarea plăcii carotide poate fi evaluată prin RMN dinamic cu contrast prin măsurarea constantei de transfer între sânge și spațiul extracelular și poate oferi informații de prognostic. Particulele superparamagnetice ultramice de oxid de fier (USPIO) pot viza activitatea macrofagelor pe baza analizelor histologice și microscopice electronice ale plăcilor de ateroscleroză, iar o astfel de activitate poate fi vizualizată folosind RMN ponderat T2*. ARM tridimensional pe un volum toracic mare. Comun tuturor modalităților de imagistică, imagistica plăcii coronare este provocată atât de mișcarea cardiacă, cât și de cea respiratorie și de dimensiunea mică a vasului, dar îmbunătățirile tehnologice viitoare cu utilizarea agenților de contrast țintiți exogeni, bobine intravasculare

și CMR cu câmp înalt pot fi promițătoare. S-a demonstrat că utilizarea unui agent de contrast care leagă fibrina îmbunătățește detectarea prin RMN a trombului mai bine decât a unei plăci aterosclerotice.

Cardiomiopatie

Abordare generală

Un rezumat al protocoalelor CMR în evaluarea cardiomiopatiilor este prezentat în Tabelul e17-2. CMR este un instrument puternic în acest sens, datorită evaluării sale multiple a structurii ventriculare și a fiziologiei miocardice, în potrivirea planurilor de scanare arbitrare. CMR este efectuată în mod obișnuit în centre cu experiență pentru a completa ecocardiografia în evaluarea noilor cardiomiopatii. Tabelul e17-3 rezumă caracteristicile CMR utilizând perfuzia miocardică de repaus și stres, funcția regională, LGE și imagistica ponderată T2 în diferențierea între viabilitatea miocardică, ischemie, infarct și cauze noncoronare ale cardiomiopatiei. La pacienții cu boală valvulară, imagistica CMR cu cine volumetric poate evalua impactul încărcării asupra inimii și compensarea ventriculară rezultată, care determină oportunitatea intervenției chirurgicale. Marcarea tisulară poate ajuta la rezolvarea oricărei anomalii suspectate de mișcare a peretelui regional în repaus sau stres sau atunci când aderența miocardică din bolile pericardice devine parte a problemei de interes. De importanță, toate aceste tehnici majore de CMR nu sunt doar precise, ci și foarte reproductibile.³⁷ Deși experiența încă se acumulează, CMR oferă o oportunitate unică de a evalua disincronia VS, extinderea cicatricii și anatomia venoasă coronară într-un singur studiu. Atât asincronia VS, cât și localizarea cicatricii sunt predictori importanți ai răspunsului ecocardiografic la terapia de resincronizare cardiacă (vezi capitolele 25 și 26).³⁸

Cardiomiopatie hipertrofică

Imagistica cinematografică CMR a structurii și funcției VS și caracterizarea țesuturilor sunt utile pentru a distinge formele fiziologice de cele patologice de hipertrofie VS (LVH). Olivetto și colegii au raportat o suprapunere substanțială a valorilor indicelui de masă VS între pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (HCM) (vezi capitolul 66) și subiecții control normali din Framingham Heart Study, în care cel puțin 20% dintre pacienții cu HCM au un indice de masă VS normal³⁹. mm/mL/m² și lipsa LGE anormală a miocardului pot diferenția LVH fiziologică de cea patologică. Ferestrele ecocardiografice limitate duc la oblicitate și erori în măsurătorile geometrice. S-a demonstrat că ecocardiografia ratează segmentele hipertrofice și subestimează mărimea hipertrofiei în peretele anterolateral bazal cu până la 33% în comparație cu CMR. În plus, 40% din anevrismele apicale la pacienții cu HCM sunt omise de ecocardiografie⁴⁰ (Fig. 17-10). Toate aceste constatări au implicații prognostice importante. La pacienții cu HCM asociată cu hipertrofie septală severă și obstrucție dinamică simptomatică a tractului de ieșire VS, CMR are un avantaj față de ecocardiografie în evaluarea reducerii grosimii septului din mioectomia chirurgicală sau ablația septului cu alcool (Fig. 17-11; Video 17-7). Indicele de masă VS variază foarte mult în funcție de grosimea maximă a peretelui VS

FIGURA 17-10 Anevrism apical în HCM. Un anevrism apical (săgeată), care nu a fost vizualizat pe ecocardiografie, este văzut pe imaginea CMR. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng.

VIDEO 17-7

Anomalia valvei mitrale în cardiomiopatia hipertrofică. O femeie de 31 de ani cu hipertrofie concentrică severă a ventriculului stâng și obstrucție severă a tractului de ieșire, în parte ca urmare a inserției directe a unui mușchi papilar în foița mitrală anterioară (săgeată). Ea a suferit cu succes miectomie septală chirurgicală cu reconstrucție și debulking a mușchiului papilar anterior, iar obstrucția ei a fost complet ameliorată. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng.

la eterogenitatea fenotipului HCM. Indicele de masă VS semnificativ crescut (>91 g/m² la bărbați și >69 g/m² la femei) a fost sensibil (sensibilitate de 100%), iar grosimea maximă a peretelui mai mare de 30 mm a fost specifică (specificitate 91%), pentru moartea cardiacă. Această abordare poate oferi nu numai un diagnostic precis al HCM, ci și o elucidare suplimentară a fiziopatologiei miocardice. Petersen și asociații au descoperit că fluxul sanguin miocardic endocardic tocit și fibroza miocardică ambele au fost legate de gradul de hipertrofie, ridicând posibilitatea intrigantă ca disfuncția microvasculară să joace un rol important în dezvoltarea hipertrofiei și fibroza miocardică ca substrat al morții subite cardiace.⁴¹ La pacienții cu HCM, LGE și aritmie ventriculară a fost asociată cu aritmia ventriculară

FIGURA 17-11 Anomalia valvei mitrale la o femeie de 31 de ani cu HCM și hipertrofie concentrică severă a ventriculului stâng. Obstrucția severă a tractului de ieșire s-a datorat parțial inserției directe a unui mușchi papilar în foița mitrală anterioară (săgeată). Ea a suferit cu succes miectomie septală chirurgicală cu reconstrucție și debulking a mușchiului papilar anterior, iar obstrucția ei a fost complet ameliorată. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng.

dilatația ventriculară progresivă și serii mici au sugerat o relație între prezența LGE, evaluată vizual, și evenimentele clinice adverse.^{42,43} Prin evaluarea sa concomitentă a fiziologiei modificate secundare disfuncției microvasculare coronariene (Video 17-8), fibroză și hipertrofie, CMR va declanșa înțelegerea atât a pacienților cu miocardiopatie relevante pentru selecția HCM, cât și a pacienților cu ICD.

Cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept Cardiomiopatia aritmogenă a VD (ARVC) (vezi capitolul 65) se distinge de alte cardiomiopatii prin (1) o predispoziție la aritmia ventriculară care precede anomaliile morfologice evidente și chiar substratul histologic și (2) în ciuda manifestărilor cauzale succesomale diverse, în ciuda izolării diverselor desomice. mutatii. CMR oferă avantaje față de ecocardiografie în evaluarea sa cantitativă și volumetrică a funcției VD și caracterizarea sa a țesutului miocardic fibrogras. Dovezi recente indică faptul că boala VS precoce și predominantă există în grupurile de variante.⁴⁴ Entuziasmul pentru CMR a fost oarecum redus de lipsa unui protocol imagistic standardizat în trecut și de subiectivitatea inerentă în interpretarea grăsimii miocardice și a anomaliilor de mișcare a peretelui ventriculului drept în formă de semilună cu pereți subțiri.⁴⁰ o componentă integrală în elaborarea ARVC. În prezent, anevrismele localizate, dilatarea globală severă cu disfuncție sistolică și dilatarea segmentară severă a ventriculului drept sunt considerate criterii majore, așa cum a raportat grupul de lucru⁴⁵ (Fig. 17-13; Video 17-9). Imagistica LGE suprimată cu grăsime a fibrozei VD a arătat o corelație ridicată cu constatările biopsiei endomiocardice și inducibilitatea aritmiilor ventriculare. Infiltrarea de grăsime a ventriculului drept ca descoperire izolată are o specificitate limitată pentru diagnosticarea ARVC. La pacienții suspectați a avea ARVC, CMR are o sensibilitate de 96% și o specificitate de 78% în detectarea ARVC conform criteriilor de diagnostic care include genotipul. Această abordare sugerează că CMR identifică potențial pacienții cu boală precoce care nu sunt caracterizate de ghidul grupului de lucru. Sunt necesare studii viitoare pentru a determina rolul diagnostic și prognostic al CMR în raport cu evaluarea clinică, analizele genetice și noua analiză imunohistochimică a semnalelor plakoglobinei. CMR va fi crucială pentru a dobândi noi cunoștințe, împreună cu extinderea recentă a înțelegerii genetice a imagisticii ARVC.⁴⁵ hiperemia regională și scurgerea capilară prin raportul de intensificare precoce a gadoliniului (EGEr) și necroza sau fibroza miocardică prin imagistica LGE (Fig. 17-14). Tabelul e17-1 și un consens publicat de experți rezumă criteriile de diagnostic ale acestor tehnici pentru miocardita acută.⁴⁶ Din datele cumulate ale studiilor unicecentrale, imagistica ponderată T2, EGER și LGE au sensibilități și specificități individuale de 70% și 71%, 74% și 83% și, respectiv, 59% și 86%. O abordare combinată folosind imagini ponderate T2 și LGE oferă o acuratețe ridicată a diagnosticului pentru miocardita acută⁴² (vezi Tabelul e17-3). De obicei, subepicardul și miocardul mediu al pereților inferolaterali sunt implicați, iar parvovirusul a fost implicat, dar afectarea septului este asociată cu herpesvirusul uman 6, cu sechele potențial mai grave.

VIDEO 17-8

Disfuncție microvasculară la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Imagistica de perfuzie miocardică CMR de primă trecere în timpul stresului vasodilatator la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Rețineți că există hipoperfuzie difuză în toate segmentele

miocardice în această tăietură pe axa scurtă a ventriculului stâng. Există un gradient transmural al severității deficitului de perfuzie (endocardul fiind cel mai sever). Amploarea difuză și circumferențială a acestui deficit de perfuzie nu sunt în concordanță cu boala coronariană epicardică; mai degrabă, boala coronariană a vaselor mici este mai probabilă. Prin angiografia cu raze X pacientul nu prezintă stenoză coronariană epicardică.

VIDEO 17-9

Cine CMR a unui bărbat de 50 de ani care prezintă tahicardie ventriculară recurentă și sincopă. Observați anevrismul peretelui liber bazal RV, care este în concordanță cu un diagnostic de ARVC.

Evaluarea Pacientului

FIGURA 17-13 ARVC. Pacientul era un tânăr de 24 de ani care a fost îndrumat pentru evaluarea palpitațiilor și dispneea. A, imaginea CMR relevă o regiune subtricuspidiană îngroșată și anevrismală (săgeată) a ventriculului drept (RV). B, Dovezile de intensitate mare a semnalului LGE (săgeți) și (C) observate pe secvența FSE sunt în concordanță cu modificările fibrotice și, respectiv, infiltrarea grasă, sugerând diagnosticul de ARVC.

12% dintre pacienți conform ghidurilor modificate ale Ministerului Sănătății din Japonia. În rândul pacienților LGE-pozitivi, s-a observat o creștere de nouă ori a riscului de deces sau a evenimentelor disritmice majore.⁴⁷ CMR poate fi, de asemenea, utilizată pentru a ghida prelevarea în timpul biopsiei endomiocardice și pentru a crește randamentul tisular.

Amiloidoza cardiacă. Trăsăturile caracteristice ale tehnicilor CMR în amiloidoza cardiacă (vezi Capitolul 65) sunt rezumate în Tabelul e17-3 și Figura 17-16. S-a raportat că un model circumferențial caracteristic cu dungi de zebură de LGE care implică VS și chiar subendocardul VD are o sensibilitate de 80% și o specificitate de 94%.⁴⁸ Cantitativ, s-a documentat o relație inversă între T1 endocardic și încărcarea amiloidă sistemică și miocardică. Acest gradient transmural T1 de-a lungul miocardului la câteva minute după injectarea GBCA s-a dovedit a fi asociat cu moartea cardiacă.⁴⁹

Cardiomiopatie dilatată idiopatică

Avantajele majore ale CMR în evaluarea suspectului de cardiomiopatie dilatată idiopatică (vezi capitolul 65) includ excluderea cardiomiopatiei ischemice, caracterizarea modelului de LGE, care are implicații diagnostice și prognostice și monitorizarea răspunsului la tratament și a progresiei bolii. LGE subendocardică sau transmurală în concordanță cu

Sarcoidoza cardiacă. Tehnicile CMR și constatările corespunzătoare în sarcoidoza cardiacă (vezi capitolul 84) sunt enumerate în tabelele e17-2 și e17-3. CMR poate îmbunătăți detectarea bolii prin etapele histologice succesive ale bolii: edem tisular, infiltrație granulomatoasă necazeizantă și fibroză miocardică neregulată (Fig. 17-15). Patel și asociații au descoperit că imagistica LGE a identificat anomalii în concordanță cu sarcoidoza cardiacă la 26% dintre pacienți, comparativ cu infarctul, apare la până la 13% dintre pacienții diagnosticați cu cardiomiopatie dilatată nonischemică pe baza angiografiei coronariene neobstructive. (Fig. 17-17). Într-un studiu prospectiv randomizat, CMR folosind o combinație de LGE și MRA coronariană a avut o sensibilitate de 100% și o specificitate de 96% în diagnosticarea unei cauze ischemice de insuficiență cardiacă cu debut și a oferit economii substanțiale de costuri atunci când a fost utilizată ca element de control împotriva investigațiilor invazive⁵⁰.

strii liniare ale peretelui median LGE, cel mai adesea observate în septul bazal. Extinderea crescută a LGE este asociată cu o lipsă de răspuns la terapia medicală⁵¹ și, de asemenea, cu moartea subită și tahicardia ventriculară inductibilă, independent de dimensiunea și funcția VS.³⁷

Cardiomiopatie cu supraîncărcare cu fier

Cardiomiopatia cu supraîncărcare cu fier (vezi capitolul 65) este fie moștenită, fie dobândită. La pacienții cu talasemie majoră dependentă de transfuzie, moartea cardiacă secundară toxicității miocardice a fierului apare la 50% dintre pacienți. Feritină serică și nivelurile de fier hepatic nu reflectă supraîncărcarea cardiacă cu fier

din cauza unui mecanism de transport diferit de cel din inimă, iar terapia de chelare elimină cu ușurință fierul din ficat. Funcția globală sistolică a VS este de obicei păstrată, în special la pacienții anemici talasemici, până când toxicitatea cardiacă severă s-a dezvoltat și, astfel, oferă puține îndrumare sau deloc pentru terapia de chelare. Tehnica CMR T2* pentru cuantificarea fierului miocardic este rezumată în Tabelul e17-1. S-a demonstrat că cuantificarea CMR T2* îmbunătățește administrarea terapiei de chelare a fierului și, în consecință, a condus la o reducere substanțială a mortalității la pacienții cu talasemie majoră.⁵² La pacienții cu funcție ventriculară redusă, un T2* mai mic de 20 milisecunde este în concordanță cu supraîncărcarea cu fier (vezi Fig. 17-5). Pacienții cu un T2* miocardic mai mic de 10 milisecunde prezintă cel mai mare risc de a dezvolta insuficiență cardiacă în decurs de 1 an.

Alte cardiomiopatii

Boala Chagas este o miocardită cauzată de infecția cu protozoarele Trypanosoma cruzi endemică în țările din America Centrală și de Sud. Deși majoritatea pacienților se confruntă cu un curs autolimitat, aproximativ 30% vor avea parazitemie persistentă și infecție latentă care se manifestă ani mai târziu ca o cardiomiopatie dilatată asociată adesea cu aritmii ventriculare. CMR este utilă în diagnosticarea (vezi Tabelul e17-3) și monitorizarea pacienților infectați cu această boală în perioada de latentă. Necompactarea VS este o cardiomiopatie caracterizată prin eșecul compactării stratului trabecular (Fig. 17-18; vezi și Tabelul e17-3), cu un model familial raportat la aproximativ 40% dintre pacienți. Un raport de grosime diastolică necompactat-compactat mai mare de 2:3 măsurat pe o axă lungă a fost 86% sensibil și 99% specific pentru diagnosticarea acestei afecțiuni. Sindromul de balonare apical LV tranzitoriu (sau cardiomiopatia takotsubo) este caracterizat printr-o

Evaluarea Pacientului

FIGURA 17-18 Necompacție ventriculară stângă. A, B, Observați trabeculațiile grele în ventriculul stâng (LV) și ventriculul drept (RV) (asteriscuri), cu un raport dintre miocardul trabeculat și miocardul netrabeculat de 5:1. LA = atriul stâng; RA = atriul drept.

FIGURA 17-19 Cardiomiopatie Takotsubo. Pacienta a fost o femeie de 58 de ani care a fost trimisă pentru CMR după ce o angiografie coronariană nu a evidențiat nicio boală obstructivă, în ciuda prezenței creșterilor de segment ST pe ECG și testele biomarkerilor pozitive. Un diagnostic de cardiomiopatie takotsubo a fost pus pe baza imaginii cMr, care arată akinezia apicală și balonarea VS (săgeată) LV = ventriculul stâng.

FIGURA 17-20 Sindrom hipereozinofil. LGE subendocardică difuză (săgeți), într-o distribuție noncoronară, este în concordanță cu fibroza endomiocardică. LV = ventriculul stâng.

disfuncție contractilă tranzitorie a apexului, datorată cateholaminelor crescute din cauza stresului emoțional sau fizic sever (Fig. 17-19; Video 17-10). CMR poate fi utilă în diferențierea sindromului de balonare apical de un eveniment coronarian acut (vezi Tabelul e17-3). Boala endomiocardică este o cardiomiopatie restrictivă care constă din două variante: fibroza endomiocardică și endocardita Löffler; ambele au fost considerate

rezultatul efectelor toxice directe ale eozinofilelor asupra miocardului. S-a sugerat că hipereozinofilia, indiferent de cauză, duce la cardiomiopatie în trei etape: necroză, tromboză și fibroză. Hipereozinofilia este semnul distinctiv al endocarditei Löffler, în timp ce este prezentă variabil în fibroza endomiocardică, care are trăsături caracteristice imagistică CMR (Fig. 17-20; vezi și Tabelul e17-3).

Disfuncție diastolică

Ca și în cazul altor modalități, cuantificarea CMR a ratelor de umplere diastolică și timpul până la umplerea maximă sunt influențate de starea cronotropă cardiacă și presiunea atrială stângă. S-a demonstrat că imagistica cu viteză de contrast de fază măsoară cu acuratețe fluxul mitral și vitezele venoase pulmonare (validând față de rezultatele ecocardiografiei Doppler) pe un timp practic de scanare de câteva minute. Având avantajul planurilor de scanare nerestricționate, viteza de intrare mitrală timpurie (E) normalizată la viteza țesutului septal mitral (Ea) in vivo măsurată folosind CMR cu contrast de fază poate estima presiunea medie a capilarului pulmonar. Marcarea cu grilă de țesut specifică CMR poate determina mișcarea de rotație și translație a miocardului VS prin caracterizarea rotației în sensul acelor de ceasornic și în sens invers acelor de ceasornic la bază și, respectiv, la vârf, în timpul sistolei. Cu o rezoluție temporală adecvată (mai puțin de 35 de milisecunde), cuantificarea distorsiunii grilei permite evaluarea directă a deformării intramiocardice diastolice măsurate în deformare și rata de deformare.

Boala pericardică

O evaluare tipică CMR a bolii pericardice (vezi capitolul 71) include imagistica cine SSFP, secvențe FSE cu sânge negru cu dublă inversie ponderate T1 și T2 (achiziție semi-Fourier single-shot turbo spin-echo, HASTE) și imagistica LGE a întregii inimi pentru a evalua modificările pericardice (Fig. 21). Cine SSFP în timp real și fluxul de contrast de fază prin valva tricuspida sunt adesea adăugate la examen, pentru a îmbunătăți detectarea constricției cardiace (Fig. 17-22; Video 17-11). De asemenea, pot fi necesare tehnici de perfuzie de prim pasaj și tehnici ponderate T1 pre și postcontrast pentru a determina vascularitatea unei mase pericardice (de exemplu, pentru a diferenția tumora de tromb). Imagistica cu etichete miocardice Cine (folosind linii întunecate sau grile) poate fi utilă pentru a identifica orice concordanță regională datorată aderențelor perimiodice. Metodele cu o singură injecție și în timp real cresc randamentul diagnostic al studiului la pacienții cu ritm cardiac neregulat. O descriere a protocolului CMR este rezumată în Tabelul e17-2. Cu imagistica FSE ponderată T1, este acceptată o grosime de până la 3 mm

VIDEO 17-10

Cardiomiopatia Takotsubo. O femeie de 58 de ani a fost trimisă la CMR după ce angiografia coronariană nu a evidențiat nicio boală obstructivă, în ciuda prezenței denivelărilor ST pe

ECG și a biomarkerilor pozitivi. Un diagnostic de cardiomiopatie Takotsubo a fost pus pe baza CMR, care arată akinezia apicală a ventriculului stâng (LV) și balonarea (săgeată).

VIDEO 17-11

Pericardită cronică constrictivă cu Aderențe pericardice post radiații. O femeie în vârstă de 62 de ani cu antecedente de cancer de sân și radioterapie a prezentat oboseală și dispnee. Observați prezența aderențelor (săgeți roșii) în spațiul pericardic. Un diagnostic de constricție pericardică a fost pus prin CMR.

normal. Sinusurile pericardice sunt adesea confundate cu procese sau leziuni patologice. Sinusul transvers (se află dorsal pe aorta ascendentă) și recesul pericardic superior (un spațiu curbiliniu în dreapta aortei ascendente) pot fi confundate cu o disecție aortică sau o masă mediastinală. Sinusul oblic, în spatele atrului stâng, poate fi interpretat greșit ca o leziune esofagiană sau chisturi bronhogenice. Amplificarea pericardului îngroșat după administrarea GBCA sugerează inflamație activă sau fibroză pericardică (Fig. 17-23). CMR este testul actual de elecție pentru diferențierea pericarditei constrictive de cardiomiopatia restrictivă, nu numai prin evaluarea grosimii pericardice, ci și prin detectarea semnelor de fiziologie constrictivă. Tomografia computerizată poate demonstra calcificări pericardice (vezi capitolul 18), dar este inferioară CMR în ceea ce privește datele hemodinamice limitate și caracterizarea țesuturilor.

Chisturile pericardice au de obicei pereți netezi și subțiri, fără septuri interne. Conținutul lor transudativ omogen apare întunecat pe imaginile ponderate T1 și strălucitor pe imaginile ponderate T2, fără îmbunătățiri din partea GBCA. Chisturile proteice apar foarte strălucitoare pe imaginile ponderate T1. Metastazele pericardice sunt mult mai frecvente (de la cancerul pulmonar și de sân și limfoame) decât tumorile pericardice primare. Invazia malignă a pericardului arată adesea focală

FIGURA 17-21 Pericardită cronică constrictivă cu aderențe pericardice. Pacienta era o femeie de 62 de ani cu antecedente de cancer mamar și radioterapie anterioară, care a prezentat oboseală și dificultăți de respirație. Observați prezența aderențelor (săgeți roșii) în spațiul pericardic. Un diagnostic de constricție pericardică a fost pus prin CMR.

obliterarea liniei pericardice cu revărsat pericardic. Majoritatea neoplasmelor apar întunecate sau gri pe imaginile ponderate T1 fără contrast, cu excepția melanomului metastatic, datorită metalelor sale paramagnetice legate de melanină (Fig. 17-24).

Absența parțială a pericardului este de obicei pe partea stângă și poate fi asociată cu alte defecte congenitale. Absența pericardului este suspectată atunci când se vede țesut pulmonar interpus între aortă și artera pulmonară sau între inimă și diafragmă.

Boli cardiace congenitale la adulți

CMR poate furniza date aditive cheie dincolo de informațiile obținute cu alte metode imagistice în evaluarea bolilor cardiace congenitale pe baza următorilor factori: lipsa de radiații ionizante, imagistica tomografică tridimensională a structurilor toracice și corelarea anatomiei complexe cu fluxul sanguin și fiziologia. În continuare, este discutată aplicarea CMR în bolile cardiace congenitale comune la adulți (vezi capitolul 62).

Defecte septale atriale și ventriculare

CMR poate oferi o alternativă neinvazivă la ecocardiografia transesofagiană și chiar la cateterismul diagnostic în evaluarea pacienților care prezintă supraîncărcare de volum pe partea dreaptă de la un șunt suspectat de la stânga la dreapta. Un studiu CMR poate detecta prezența unui defect septal atrial (ASD), poate evalua adecvarea pentru închiderea transcateterului ASD (vezi capitolul 56), poate cuantifica dimensiunea și funcția inimii drepte prin cine SSFP, poate determina raportul de șunt pulmonar-sistemic (Q_p/Q_s) utilizând contrastul de fază codificat în funcție de viteză și poate identifica orice întoarcere venoasă anormală MRA tridimensională coexistentă. Imagistica cu contrast de fază poziționată într-un plan paralel cu septul atrial și stabilită la un interval de viteză scăzută (100 cm/sec) poate vizualiza ASD în față cu o bună corelație cu dimensiunea defectului măsurată invaziv. Imagistica cu contrast de fază a insuficienței tricuspidiene poate estima presiunea sistolică arterială pulmonară. Deoarece majoritatea dispozitivelor de închidere sunt compatibile cu RMN, CMR poate fi utilizat pentru a evalua șunturile reziduale și implementarea corectă a dispozitivului. Pacienții cu un defect septal ventricular (VSD) pot fi evaluați folosind tehnici similare CMR. În plus, imagistica LGE poate ajuta la determinarea dacă un VSD s-a dezvoltat ca o complicație a MI.

Conexiune venoasă pulmonară anormală

Folosind un câmp vizual mare, MRA tridimensională poate surprinde structuri intratoracice anormale și dinamica vasculară în întoarcerea venoasă pulmonară anormală. Rezoluția în plan aproape izotropă poate fi atinsă, permițând reformatarea în orice plan pentru a detecta anomalii de 1 mm (Fig. 17-25). Mărimea evaluată fie prin măsurători directe ale fluxului sanguin în vena pulmonară anormală, fie prin determinarea raportului Q_p/Q_s descris anterior, care este în general mai precis decât măsurătorile oximetriei invazive, datorită erorilor de la întoarcerea venoasă mixtă în atriul drept.

Coarctația aortei

În cazul coarctației aortei (vezi capitolul 57), MRA tridimensională cu gadoliniu este suficientă pentru a defini locul îngustării aortei în majoritatea cazurilor. Cine SSFP folosind o vizualizare pe axa lungă „bastonet de bomboane” poate delimita în continuare anatomia

aortei, gradul de obstrucție, disfuncția valvulară aortică (deoarece valva aortică bicuspidă coexistă adesea la pacienții cu coarctare a aortei) și efectele hipertensiunii arteriale. Cine SSFP este standardul de aur pentru evaluarea dimensiunii VS, funcției LV,

Evaluarea Pacientului

FIGURA 17-23 Inflamația pericardică prin CMR. Pacienta a fost o femeie de 43 de ani cu lupus sistemic și antecedente de pericardită la care imagistica CMR a evidențiat constricție pericardică. A, Pericardul este îngroșat și îmbunătățit pe imaginile ponderate T2 (săgeată), precum și pe secvențele LGE (asteriscuri) în mai multe planuri imagistice (BD). AO = aorta; LA = atriu stâng; LV = ventricul stâng; RV = ventricul drept.

FIGURA 17-24 Metastaze la nivelul miocardului. Pacientul era un bărbat în vârstă de 71 de ani cu antecedente de melanom care a fost îndrumat pentru evaluarea unei mase pericardice (săgeată). Ambele secvențe de sânge strălucitor (A) și de sânge negru (B) sugerează un melanom metastatic care invadează miocardul. LV = ventricul stâng; RV = ventricul drept.

FIGURA 17-25 Sindromul scimitar cu întoarcere venoasă anormală din plămânul drept este demonstrat pe această angiografie venoasă pulmonară cu rezonanță magnetică tridimensională redată la suprafață. IVC = vena cavă inferioară; SV = „venă scimitară”.

și masa miocardică. FSE cu sânge negru este util pentru evaluarea întregii aorte, în special pentru că este mai puțin afectată de artefactele metalice de la stenturile endovasculare implantate decât tehnicile cu eco gradient. Imagistica cu contrast de fază poate caracteriza raportul de curgere a aortei descendent-ascendente și poate estima gradientul de presiune în coarctatie, precum și formarea colaterală.

Anomalii conotruncale

Tetralogia Fallot (TOF) este un motiv de diagnostic din ce în ce mai frecvent pentru trimiterea pentru investigația CMR. La pacienții supuși evaluării pentru repararea chirurgicală planificată, elementele cheie furnizate de CMR includ descrierea tuturor surselor de flux sanguin pulmonar (inclusiv sursele arteriale pulmonare, colaterale aortopulmonare și sursele canalului-arterial) în prezența obstrucției fluxului ventricular, cuantificarea severității stenozei infundibulare sau pulmonare, evaluarea funcției coronare anormale și eliminarea coexistenței unei artere anormale. La pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală pentru TOF, CMR oferă o evaluare relevantă pentru orice anevrism de ieșire a VD, fracțiune de regurgitare pulmonară (pacienți care au suferit plasturi ale valvei pulmonare cu insuficiență pulmonară postoperatorie), dimensiunea și funcția biventriculară și orice șunt rezidual⁵³. intoleranță și aritmii (Fig. 17-26).

Principala anomalie fiziologică în transpunerea buclei D a arterelor mari (TGA) (bucula D fiind cel mai comun tip de TGA) este hipoxemia profundă secundară conexiunii discordante ventriculo-arteriale prin care sângele venos sistemic merge în aortă și sângele venos pulmonar oxigenat se întoarce în plămân. Supraviețuirea depinde de amestecul circulator sistemic-pulmonar prin intermediul unui canal arterial, un ASD sau un VSD. O operație de comutare arterială este acum cea mai comună intervenție chirurgicală corectivă, dar mulți pacienți adulți au fost supuși unei proceduri de comutare atrială. CMR este utilă în monitorizarea acestor pacienți după corecția chirurgicală prin evaluarea în serie a dimensiunii și funcției ventriculare, a fluxului prin căile de evacuare postoperatorii VS și RV și colateralele aortopulmonare.

Boala cardiacă valvulară

Cu capacitatea de a evalua structura și funcția cardiacă, hemodinamica valvulară și a fluxului vaselor mari și angiografia tridimensională, CMR oferă informații complementare celor obținute prin evaluarea ecocardiografică a bolii valvulare cardiace (vezi capitolul 63). În comparație cu ecocardiografia, CMR este astfel mai sensibilă în detectarea modificărilor tridimensionale ale dimensiunii, funcției și masei miocardice ventriculare. Pentru stenoza aortică, CMR poate vizualiza și realiza planimetria directă a orificiului valvei aortice la rezoluție spațială mare (Fig. 17-27). Zona valvei aortice pe CMR se corelează bine cu cea observată prin ecocardiografia transesofagiană (vezi capitolul 14), deși fiabilitatea CMR scade atunci când valva aortică este puternic calcifiată. Deoarece imagistica CMR cu contrast de fază are o rezoluție temporală mai mică decât ecocardiografia, poate subestima viteza maximă a fluxului sanguin printr-o valvă aortică stenotică în comparație cu Doppler. Cuantificarea CMR a insuficienței aortice are o precizie ridicată (vezi Fig. 63-14) și

completează volumele VS în caracterizarea progresiei bolii regurgitante către necesitatea clinică de intervenție chirurgicală.⁵⁴ Capacitatea tehnicilor CMR de a oferi imagini de înaltă calitate a structurii și fiziologiei marilor vase completează evaluarea funcției valvulare (fig.17-2). S-a demonstrat că o nouă aplicație a CMR în identificarea fluxului sanguin vortic în artera pulmonară estimează presiunile arteriale pulmonare medii și diferențiază pacienții cu hipertensiune pulmonară.⁵⁵ A fost dezvoltată imagistica tridimensională cu contrast de fază volumetrică care permite vizualizarea fluxului „vector” vascular pentru evaluarea stresului de forfecare a peretelui vascular sau a dinamicii fluxului cavitărilor. progresia disfuncției ventriculare rezultate (Fig. 17-29; Videoclipurile 17-12 și 17-13).

Trombul cardiac și masa

Considerațiile în diagnosticul diferențial al unei mase intracardiacă includ un tromb, tumoră sau vegetație. Imagistica LGE poate detecta

FIGURA 17-26 Pacientul era un bărbat de 28 de ani cu tetralogie reparată a lui Fallot. Patch-ul care închide VSD-ul este văzut pe această imagine LGE în orientarea cu trei camere (săgeată). Plasturele este dens fibrotic, așa cum indică intensitatea ridicată a semnalului. Aplatizarea septului interventricular este secundară supraîncărcării de volum a ventriculului drept din insuficiență pulmonară reziduală severă. Ao = aorta; LV = ventriculul stâng; RV = ventricul drept. (Cu amabilitatea François-Pierre Mongeon, MD, SM, FRCPC, Montreal Heart Institute, Université de Montreal, Montreal, Quebec, Canada.)

FIGURA 17-27 Imagistica CMR a structurii anormale a valvei aortice. Sângele negru (stânga) și imagistica cu axul scurt (dreapta) a valvei aortice confirmă o valvă cvadricuspidă. (Cu amabilitatea Andrew Arai, MD, și Patricia Bandettini, MD, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)

VIDEO 17-12

Imagistica de contrast de fază 3D a liniilor de flux vectoriale ale aortei la un pacient normal. (Cu amabilitatea Michael Markl, PhD.)

VIDEO 17-13

Imagistica de contrast de fază 3D a modelelor de flux anormale la un pacienți cu coarctăție a aortei și bypass aortic. Observați fluxul accelerat în grefa aortică și fluxul elicoidal în aorta descendentă distal de punctul de inserare a grefei. (Cu amabilitatea Michael Markl, PhD)

Evaluarea Pacientului

FIGURA 17-28 Aortita acută. Observați peretele aortic îngroșat (A, B) corelat cu LG E intens (C), în concordanță cu inflamația aortei. (Cu amabilitatea Patricia Bandettini, MD, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)

tromb la o sensibilitate mai mare decât ecocardiografia prin reprezentarea unui contrast mare între trombul întunecat și structurile adiacente și prin imagistica în modul tridimensional. Trombul mural nu se intensifică la prima trecere a perfuziei și are adesea un aspect caracteristic „gravat” la imagistica LGE, oferind astfel o specificitate diagnostică mai mare decât cea posibilă numai cu informații anatomice (Fig. 17-30). Secvențe de puls

multiple pot fi utilizate pentru a detecta vascularitatea tumorii după injectarea de contrast, permițând diferențierea de tromb (Fig. 17-31; Video 17-14). Setarea timpului de inversare a imaginii LGE la 600 de milisecunde permite totuși recuperarea semnalului în țesuturi, cu excepția trombului, care rămâne întunecat, oferind astfel un mijloc sensibil și specific de detectare a trombului mural.

Tumorile cardiace benigne comune includ mixomul atrial, rabdomiomul, fibromul și fibroelastomul endocardic. Mixoamele atriale sunt adesea văzute ca o masă rotundă sau multilobară în atriul stâng (75%), atriul drept (20%) sau ventricule sau camere mixte (5%). Ele arată de obicei luminozitate neomogenă în centrul imaginii SSFP cine, reflectând conținutul lor gelatinos și pot avea un atașament pedunculat la fosa ovală. Malignitatea cardiacă metastatică este mult mai frecventă decât malignitatea cardiacă primară; leziunile maligne includ implicarea cardiacă prin invazie directă (cancerle pulmonare și mamare), răspândirea limfatică (limfoame și melanoame); și răspândirea hematogenă (carcinom cu celule renale). Tumorile maligne cardiace primare apar mai des la copii sau adulți tineri. Aceste leziuni includ angiosarcom, fibrosarcom, rabdomiosarcom și liposarcom. CMR într-un studiu multicentric a diagnosticat corect 97% dintre aceste cazuri, deși investigații suplimentare pentru a rezolva un diagnostic diferențial a fost necesară în 42%.⁵⁷

NOI TEHNICI DE IMAGINIE DE REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIACĂ

Folosind atât măsurătorile T1 pre- și post-contrast, se poate determina modificarea R1 ($= 1/T1$) între stările pre- și post-contrast în miocard în raport cu modificarea R1 în sânge. Acest raport estimează fracția de volum de țesut umplută cu GBCA extracelular. În comparație cu tehnicile de imagistică ponderate T1, cum ar fi imagistica LGE, motivele importante pentru utilizarea cartografierei T1 includ cuantificarea sensibilă a modificărilor subtile ale volumului extracelular ca urmare a fibrozei sau infiltrației și corecția pentru variațiile spațiale ale intensității semnalului miocardic în raport cu distanța de la bobina de suprafață. Tehnicile de cartografiere T1 în studiile clinice timpurii au caracterizat modificări semnificative ale miocardului care nu sunt vizibile de imagistica LGE.^{59,60}

Cartografierea miocardică T2 a fost introdusă pentru a detecta edemul miocardic. Maparea T2, care implică achiziția unei serii de imagini cu ponderare T2 diferită, oferă o măsurare cantitativă a

VIDEO 17-14

Imagistica cinematografică a unui pacient cu o masă mare atașată la valva mitrală înainte (stânga) și după injectarea de contrast (dreapta). Acest videoclip ilustrează caracterizarea vascularizației tisulare a masei cardiace. Masa a demonstrat o îmbunătățire substanțială a semnalului după injectarea de contrast, ceea ce indică vascularitatea sa ridicată. Această leziune de masă a fost un carcinom cu celule fusiforme mari al inimii care afectează în primul rând valva mitrală.

FIGURA 17-30 Detectarea CMR a trombului intracardiac. Pacientul a fost un bărbat de 60 de ani, cu akineză apicală după un infarct de perete anterior, care a fost îndrumat pentru imagistica CMR după un eveniment de atac ischemic tranzitoriu. Secvența LGE cu un timp lung de inversare demonstrează un tromb apical mare (săgeată). LA = atriul stâng; VS = ventriculul stâng RA = atriul drept; RV = ventriculul drept.

FIGURA 17-31 Caracterizarea tisulară a masei cardiace. Pacientul avea un carcinom cu celule fusiforme mari al inimii care afectează în primul rând valva mitrală (săgeată). Masa a demonstrat o îmbunătățire substanțială a semnalului după injectarea de contrast, ceea ce indică gradul său ridicat de vascularizare. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară

FIGURA 17-32 Harta T1 a miocardului. Maparea T1 implică o serie de imagini după un impuls de inversare a magnetizării, așa cum este ilustrat de imaginile de la 1 la 4 din acest exemplu (panoul A). Se poate deriva apoi constanta de viteză (T1) pentru recuperarea semnalului după inversare, punând o regiune de interes pe toate imaginile dobândite după impulsul de inversare (panoul B). Prin derivarea raportului de modificare a constantelor ratei în miocard față de fondul de sânge (adică, panta liniei drepte a panoului C) și corectând pentru hematocritul pacientului, se poate obține o estimare a volumului extracelular al miocardului. R1 și R2 sunt reciproce ale lui T1 și respectiv T2. (Cu amabilitatea Michael Jerosch-Herold, PhD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

fracția regională a apei libere din miocard. În comparație cu imagistica ponderată T2, maparea T2 face detectarea edemului mai fiabilă, corectează variația sensibilității bobinei a intensității semnalului și este mai puțin predispusă la artefacte fie din mișcare, fie din aritmie. Studiile clinice pilot au raportat utilitatea cartografierii T2 în respingerea transplantului cardiac, cardiomiopatiile inflamatorii și ischemia acută.⁶¹⁻⁶³.

Spectroscopie prin rezonanță magnetică

Spectroscopia de rezonanță magnetică (MRS) oferă informații despre metabolismul celular. Energia liberă în adenosin trifosfat (ATP) este produsă și stocată în primul rând în mitocondrii și transportată către locurile de consum de energie (de exemplu, miofibrile sau canale ionice) sub formă de fosfocreatină (PCr) prin difuzie. Fosfor-31 MRS evaluează metabolismul energetic și, prin urmare, integritatea celulară

funcționează prin cuantificarea raportului dintre PCr și ATP. În prezent, MRS este limitată de raportul semnal-zgomot scăzut din cauza concentrației scăzute a moleculelor de fosfat de înaltă energie, ceea ce duce la o sensibilitate limitată pentru detectarea miocardului viabil dincolo de LV anterior. Cu toate acestea, protonul (^1H) MRS are o sensibilitate îmbunătățită de până la 20 de ori față de cea pentru ^{31}P MRS și, astfel, poate cuantifica atât creatina fosforilată, cât și nefosforilată în orice parte a ventriculului stâng. Folosind ^1H MRS, suprastocarea lipidelor a fost observată în miocitele umane la diabetici în absența disfuncției sistolice, care poate avea implicații pentru dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice.⁶⁴

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă la 3T

Creșterea intensității câmpului oferă promisiunea unui raport semnal-zgomot mai ridicat, ceea ce duce la o calitate mai mare a imaginii, viteză de imagine și rezoluție spațială. În comparație cu tehnicile 1.5T, secvențele de puls precum imagistica de perfuzie miocardică și imagistica LGE sunt ușor îmbunătățite de la raportul semnal-zgomot mai mare la 3T. La 3T, beneficiul imaginii paralele poate fi utilizat în mai multe aplicații, sporind astfel eficiența secvenței cu o pierdere acceptabilă a raportului semnal-zgomot. Deoarece frecvențele de rezonanță ale rotațiilor în apă și grăsime sunt mai larg separate la 3T, imagistica de suprimare a grăsimii poate fi, de asemenea, mai precisă. Atât T_2 , cât și T_2^* sunt mai scurte, astfel încât structurile cu intensitate scăzută a semnalului, cum ar fi cheagurile de sânge, sunt mai ușor văzute ca structuri întunecate în 3T. Raportul ridicat semnal-zgomot a facilitat avansarea unor aplicații noi, cum ar fi perfuzia de deoxigenare a nivelului de oxigen din sânge (BOLD) și MRS. Cu toate acestea, sunt recunoscute mai multe probleme tehnice pentru imagistica CMR la 3T, inclusiv șansa mai mare de încălzire a țesuturilor pacientului, deplasarea chimică și artefactele în afara rezonanței cu utilizarea imaginii SSFP și provocări în gating cardiac.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă moleculară

Imagistica CMR moleculară poate oferi teoretic o îmbunătățire dramatică a sensibilității și specificității detectării bolii prin caracterizarea procesului celular și, de asemenea, permite detectarea preclinice a bolii. S-a demonstrat că utilizarea chelaților de gadolinium combinată cu un ligand peptidic specific fibrinei detectează trombi în atriul stâng și stenturile coronariene în condiții experimentale. Alte exemple sunt utilizarea nanoparticulelor pentru a ținti molecula de adeziune avp3-integrină ca marker al angiogenezei în ateroscleroză și a particulelor USPIO pentru a detecta macrofage în plăcile carotide inflamate și urmărirea celulelor stem mezenchimale transplantate intramiocardic în infarctul experimental.⁶⁵

implantare (vezi capitolele 56 și 63), măsurarea inelului aortic prin CMR a fost mai bună decât cea prin ecocardiografie pentru a prezice prezența și severitatea insuficienței aortice postprocedurale.⁷⁰

PERSPECTIVE DE VIITOR

Progresele tehnologice în CMR în următorii ani se vor concentra probabil pe îmbunătățirea procesului de studiu, a consistenței protocolului și a tolerabilității pacientului. Colectarea mai rapidă a datelor, obținută prin combinarea unor algoritmi eficienți de imagistică paralelă și a elementelor de bobină de suprafață îmbunătățite, poate reduce sau elimina nevoia de a ține respirația pacientului și poate reduce timpul de scanare CMR. Cu metode mai eficiente de colectare a datelor, tehnicile rezolvate în timp, cum ar fi imagistica cinematografică, pot fi înlocuite cu imagini în timp real. Utilizarea secvențelor de impulsuri tridimensionale sau efectuarea imaginilor CMR la 3T poate compensa reducerea raportului semnal-zgomot secundar subeșantionării datelor prin imagistica paralelă. Prin urmare, este de conceput ca aceste combinații de metode să înlocuiască metodele standard bidimensionale actuale. Se vor dezvolta algoritmi de localizare și scanare cardiacă semi-automatizată pentru a reduce timpul necesar pregătirii medicilor și tehnologilor.

Noile substanțe de contrast sunt promițătoare în îmbunătățirea evaluării fiziologiei miocardice sau vasculare. De exemplu, un agent de contrast cu legare reversibilă dependentă de perfuzie de collagenul miocardic are potențialul de a îmbunătăți substanțial calitatea imagistică a perfuziei miocardice CMR și de a permite opțiunea de a efectua stres de efort înainte de imagistica CMR.

Deși este nevoie de o dezvoltare suplimentară în instrumentația intervențională și hardware-ul RMN, intervențiile ghidate de CMR, în special pentru aplicațiile electrofiziologice, sunt promițătoare în îmbunătățirea procedurilor ablativă (Fig. 17-33).

Rolul CMR este probabil să se extindă atât în luarea deciziilor clinice, cât și în aplicațiile de cercetare. Prima aplicație este susținută de capacitatea CMR de a combina informații despre structura și fiziologia cardiacă, o înțelegere tot mai mare a tehnologiei CMR și acceptarea în comunitatea de cardiologie clinică și o conștientizare tot mai mare a riscului expunerii la radiații medicale. Aplicațiile extinse de cercetare sunt evidențiate de reproductibilitatea ridicată a rezultatelor CMR cantitative în reducerea dimensiunilor eșantionului de studiu și a costurilor cerute pentru testarea terapiilor noi în studiile clinice. Studiile în curs care evaluează orice îmbunătățire cost-beneficiu prin CMR vor defini în continuare direcțiile viitoare ale acestei modalități ca instrument de diagnostic.

Referințe

Principii și aspecte tehnice

Ridgway JP: Fizica rezonanței magnetice cardiovasculare pentru clinicieni: Partea I. J Cardiovasc Magn Reson 12:71, 2010.

Agenți de contrast în rezonanța magnetică cardiacă

Prince MR, Zhang H, Morris M, et al: Incidența fibrozei sistemice nefrogenice la două centre medicale mari. *Radiologie* 248:807, 2008.

Aspecte tehnice ale secvențelor de puls de rezonanță magnetică cardiacă

Manka R, Paetsch I, Kozerke S, și colab.: Imagistica de perfuzie prin rezonanță magnetică tridimensională dinamică a întregii inimi pentru detectarea bolii coronariene definită de rezerva de flux fracționară: Determinarea sarcinii ischemice miocardice volumetrice și a locației leziunii coronariene. *Eur Heart J* 33:2016, 2012.

Aletras AH, Kellman P, Derbyshire JA, Arai AE: ACUT2E TSE-SSFP: O metodă hibridă pentru imagistica ponderată T2 a edemului în inimă. *Magn Reson Med* 59:229, 2008.

Pennell D: RMN și cardiomiopatie cu supraîncărcare cu fier în talasemie. *Circulație* 21:113, 2006.

Yang Q, Li K, Liu X și colab.: 3.0T Angiografie prin rezonanță magnetică coronariană pentru întreaga inimă efectuată cu bobine cardiace cu 32 de canale: o experiență cu un singur centru. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:573, 2012.

Evaluarea prin rezonanță magnetică cardiacă a tulburărilor și afecțiunilor specifice

Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD și colab: Protocoale standardizate de imagistică prin rezonanță magnetică cardiovasculară (CMR), Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 10:35, 2008.

Hundley WG, Bluemke D, Bogaert JG, et al: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance ghiduri pentru raportarea examinărilor de rezonanță magnetică cardiovasculară. *J Cardiovasc Magn Reson* 11:5, 2009.

Kim RJ, Albert TS, Wible JH și colab.: Performanța imagistică prin rezonanță magnetică cu îmbunătățire întârziată cu contrast de gadoversetamidă pentru detectarea și evaluarea infarctului miocardic: un studiu internațional, multicentric, dublu-orb, randomizat. *Circulație* 117:629, 2008.

Grothoff M, Elpert C, Hoffmann J, et al: Leziunea ventriculară dreaptă în infarctul miocardic cu supradenivelare ST: stratificarea riscului prin vizualizarea mișcării peretelui, a edemului și a rezonanței magnetice cardiace cu întârziere. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:60, 2012.

Kwong RY, Korlakunta H: Valoarea diagnostică și prognostică a imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă în evaluarea viabilității miocardice. *Top Magn Reson Imaging* 19:15, 2008.

Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, et al: Prevalența și prognosticul infarctului miocardic nerecunoscut determinat de rezonanța magnetică cardiacă la adulții în vârstă. JAMA 308:890, 2012.

Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al: eterogenitatea țesutului infarctului prin imagistica prin rezonanță magnetică identifică o susceptibilitate îmbunătățită la aritmia cardiacă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Tiraj 115:2006, 2007.

Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, et al: eterogenitatea țesutului infarctului evaluat cu RMN îmbunătățit cu contrast prezice aritmia ventriculară spontană la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și defibrilator cardioverter implantabil. Circ Cardiovasc Imaging 2:183, 2009.

Yan AT, Gibson CM, Larose E, și colab: Caracterizarea disfuncției microvasculare după infarctul miocardic acut prin perfuzie de prim pasaj prin rezonanță magnetică cardiovasculară și imagistica de îmbunătățire cu gadoliniu tardiv. J Cardiovasc Magn Reson 8:831, 2006.

Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al: Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă. N Engl J Med 343:1445, 2000.

Shah DJ, Kim HW, James O, et al: Prevalența și natura potențial reversibilă a subțierii miocardice regionale la pacienții cu boală coronariană. JAMA 309:909, 2013.

Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med 364:1617, 2011.

Cury RC, Feutchner G, Pena CS, et al: Imagistica acută a durerii toracice în departamentul de urgență cu angiografie tomografică computerizată cardiacă. J Nucl Cardiol 15:564, 2008.

Codreanu A, Djaballah W, Angioi M, et al: Detection of myocarditis by contrast-enhanced IRM in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. J Magn Reson Imaging 25:957, 2007.

Assomull RG, Lyne JC, Keenan N și colab.: Rolul rezonanței magnetice cardiovasculare la pacienții care se prezintă cu dureri toracice, troponine crescute și artere coronare neobstructive. Eur Heart J 28:1242, 2007.

Fihn D, Gardin M, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians Cardiovascular Association for Nulative Cardiovasculars, Asociația, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj 126:e354, 2012.

Greenwood JP, Maredia N, Younger JF și colab.: Rezonanță magnetică cardiovasculară și tomografie computerizată cu emisie de un singur foton pentru diagnosticul bolii coronariene (CE-MARC): Un studiu prospectiv. *Lancet* 379:453, 2011.

Watkins S, McGeoch R, Lyne J și colab.: Validarea imagistică de perfuzie miocardică prin rezonanță magnetică cu rezervă de flux fracționat pentru detectarea bolii coronariene semnificative. *Tiraj* 120:2207, 2009.

Steel K, Broderick B, Gandia V și colab.: Valori prognostice complementare ale perfuziei miocardice de stres și imagistica de îmbunătățire a gadoliniului tardiv prin rezonanță magnetică cardiacă la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. *Tiraj* 120:1309, 2009.

Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP și colab.: Imagistica de perfuzie miocardică de stres prin CMR oferă o valoare prognostică puternică evenimentelor cardiace, indiferent de sexul pacientului. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:850, 2011.

Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, et al: EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: Results of the German phase pilot. *J Am Coll Cardiol* 54:1457, 2009.

Patel MR, Worthley SG, Stebbins A, et al: Pexelizumab și dimensiunea infarctului la pacienții cu infarct miocardic acut supuși intervenției coronariene percutanate primare: un substudiu de rezonanță magnetică cardiacă cu îmbunătățire întârziată din studiul APEX-AMI. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:52, 2010.

Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H și colab.: Valoarea prognostică a imagistică prin rezonanță magnetică a stresului cu dobutamina în doze mari la 1493 de pacienți consecutivi: Evaluarea mișcării și perfuziei peretelui miocardic. *J Am Coll Cardiol* 56:1225, 2010.

Dall'Armellina E, Morgan TM, Mandapaka S, și colab.: Predicția evenimentelor cardiace la pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă cu evaluarea rezonanței magnetice cardiovasculare cu dobutamina a indicelui scorului de mișcare a peretelui. *J Am Coll Cardiol* 52:279, 2008.

Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF și colab.: Rezultatele rezonanței magnetice cardiace cu dobutamina prezic prognosticul cardiac la femeile cu boală cardiacă ischemică cunoscută sau suspectată. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:299, 2009.

Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, și colab.: Funcția diastolică a ventriculului stâng în diabetul zaharat de tip 2 este asociată cu conținutul de trigliceride miocardice, dar nu și cu o rezervă de perfuzie miocardică afectată. *J Magn Reson Imaging* 35:804, 2012.

Kramer CM, Hundley WG: Tendarea constantă către utilitatea clinică: CMR cantitativă în timp real a deformării miocardice în timpul stresului. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:372, 2010.

Raman SV, Dickerson JA, Jekic M, și colab.: Cine în timp real și perfuzie miocardică cu rezonanță magnetică cardiovasculară a stresului pe banda de alergare la pacienții trimiși pentru SPECT de stres. *J Cardiovasc Magn Reson* 12:41, 2010.

Boussel L, Arora S, Rapp J și colab.: Progresia plăcii aterosclerotice în arterele carotide: monitorizare cu imagistica RM cu rezoluție spațială înaltă - studiu multicentric. *Radiologie* 252:789, 2009.

Trivedi RA, Mallawarachi C, U-King-Im JM și colab: Identificarea plăcilor carotide inflamate folosind imagistica RM îmbunătățită cu USPIO in vivo pentru a marca macrofagele plăcii. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1601, 2006.

Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, et al: Rolul imagistică prin rezonanță magnetică cardiovasculară în insuficiența cardiacă. *J Am Coll Cardiol* 54:1407, 2009.

Marsan NA, Westenberg JJ, Ypenburg C și colab.: Cuantificarea insuficienței mitrale funcționale prin ecocardiografie 3D în timp real: comparație cu rezonanța magnetică cardiacă codificată cu viteza 3D. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:1245, 2009.

Olivotto I, Maron MS, Autore C și colab: Evaluarea și semnificația masei ventriculare stângi prin rezonanță magnetică cardiovasculară în cardiomiopatia hipertrofică. *J Am Coll Cardiol* 12:52, 2008.

Maron M, Finley J, Bos J și colab: Prevalența, semnificația clinică și istoria naturală a anevrismelor apicale ventriculare stângi în cardiomiopatia hipertrofică. *Circulație* 118:1541, 2008.

Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE și colab: Dovezi pentru disfuncția microvasculară în cardiomiopatia hipertrofică: noi perspective din imagistica prin rezonanță magnetică multiparametrică. *Circulație* 115:2418, 2007.

O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al: Semnificația prognostică a fibrozei miocardice în cardiomiopatia hipertrofică. *J Am Coll Cardiol* 56:867, 2010.

Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al: Cicatricea miocardică vizualizată prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă prezice evenimente cardiace adverse majore la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. *J Am Coll Cardiol* 56:875, 2010.

Sen-Chowdhry S, McKenna WJ: Utilitatea imagistică prin rezonanță magnetică în evaluarea cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene. *Curr Opin Cardiol* 23:38, 2008.

Jain SK, Jain A, Gupta Y, Kharya A: Proiectarea și dezvoltarea unei pelicule bucale mucoadezive care poartă progesteron. *Pharmazie* 63:129, 2008.

Friedrich MG, Sechtem UP, Schulz-Menger J, et al: Rezonanța magnetică cardiovasculară în miocardită: O lucrare albă JACC. *J Am Coll Cardiol* 53:1475, 2009.

Patel M, Cawley P, Heitner J și colab.: Detectarea leziunilor miocardice la pacienții cu sarcoidoză. Tiraj 120:1969, 2009.

Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC și colab: Rezonanța magnetică cardiovasculară în amiloidoza cardiacă suspectată clinic: imagistica noninvazivă în comparație cu biopsia endomiocardică. J Am Coll Cardiol 51:1022, 2008.

Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN și colab: Rezonanța magnetică cardiovasculară și prognostic în amiloidoza cardiacă. J Cardiovasc Magn Reson 10:54, 2008.

Assomull RG, Shakespeare C, Kalra PR și colab: Rolul rezonanței magnetice cardiovasculare ca gardian al angiografiei coronariene invazive la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă de etiologie necunoscută. Circulație 124:1351, 2011.

Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N și colab: Efectele fibrozei miocardice și ale disincroniei ventriculare asupra răspunsului la terapie în cardiomiopatia dilatată idiopatică de nouă prezentare: Perspective din rezonanța magnetică cardiovasculară și ecocardiografie. Eur Heart J 33:640, 2012.

Modell B, Khan M, Darlison M și colab.: Supraviețuirea îmbunătățită a talasemiei majore în Marea Britanie și relația cu rezonanța magnetică cardiovasculară T2*. J Cardiovasc Magn Reson 10:42, 2008.

Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ și colab.: Dimensiunea și funcția ventriculară evaluate prin RMN cardiac prezic rezultate clinice adverse majore târziu după tetralogia reparației Fallot. Inima 94:211,

2008.

Myerson SG, d'Arcy J, Mohiaddin R, et al: Cuantificarea regurgitării aortice folosind rezonanța magnetică cardiovasculară: asociere cu rezultatul clinic. Circulație 126:1452, 2012.

Reiter G, Reiter U, Kovacs G, et al: Modele tridimensionale de flux sanguin derivate de rezonanță magnetică în artera pulmonară principală ca marker al hipertensiunii pulmonare și o măsură a presiunii arteriale pulmonare medii crescute. Circ Cardiovasc Imaging 1:23, 2008.

Frydrychowicz A, Stalder AF, Russe MF și colab: Analiza tridimensională a tensiunii de forfecare a peretelui segmentar în aortă prin RMN cu patru dimensiuni sensibile la flux. J Magn Reson Imaging 30:77,

2009.

Beroukhim RS, Prakash A, Buechel ER și colab.: Caracterizarea tumorilor cardiace la copii prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară: o experiență multicentrică. J Am Coll Cardiol 58:1044, 2011.

Tehnici noi de imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă

Messroghli DR, Nordmeyer S, Dietrich T și colab.: Evaluarea fibrozei miocardice difuze la șobolani folosind cartografierea T1 de recuperare a inversării Look-Locker pentru animale mici. *Circ Cardiovasc Imaging* 4:636, 2011.

Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR și colab.: Cuantificarea expansiunii matricei extracelulare prin CMR în boala cardiacă infiltrativă. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:897, 2012.

Ugander M, Oki AJ, Hsu LY și colab.: Imagistica de volum extracelular prin imagistica prin rezonanță magnetică oferă perspective asupra patologiei miocardice deschise și subclinice. *Eur Heart J* 33:1268, 2012.

Usman AA, Taimen K, Wasielewski M și colab.: Cartografierea rezonanței magnetice cardiace T2 în monitorizarea și urmărirea respingerii transplantului cardiac acut: un studiu pilot. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:782, 2012.

Thavendiranathan P, Liu S, Verhaert D și colab.: Fezabilitatea, acuratețea și reproductibilitatea ecocardiografiei transtoracice 3D cu volum întreg în timp real pentru măsurarea volumelor VS și a funcției sistolice: un algoritm de conturare endocardică complet automatizat în ritmul sinusal și fibrilația atrială. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:239, 2012.

Zia MI, Ghugre NR, Connelly KA, et al: Caracterizarea edemului miocardic și a hemoragiei utilizând cartografierea cantitativă T2 și T2* la intervale de timp multiple după infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:566, 2012.

McGavock JM, Lingvay I, Zib I și colab.: Steatoza cardiacă în diabetul zaharat: un studiu de spectroscopie de rezonanță magnetică 1H. *Circulație* 116:1170, 2007.

Kraitchman DL, Gilson WD, Lorenz CH: Terapia cu celule stem: ghidare și monitorizare RMN. *J Magn Reson Imaging* 27:299, 2008.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă pentru testarea romanului

Terapii cardiovasculare

Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, și colab.: Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST supuși intervenției coronariene percutanate primare: The Leipzig randomized percutane immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC myocardial infarction. *Circulație* 118:49, 2008.

Lonborg J, Kelbæk H, Vejlstrup N, et al: Exenatide reduce dimensiunea finală a infarctului la pacienții cu infarct miocardic cu denivelarea segmentului ST și ischemie de scurtă durată. *Circ Cardiovasc Interv* 5:288, 2012.

Ly HQ, Frangioni JV, Hajjar RJ: Imagistica în terapia bazată pe celule cardiace: Urmărirea in vivo a destinului biologic al celulelor terapeutice. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 5(Suppl 2):S96,

2008.

Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, și colab: Administrarea celulelor stem cardiace la pacienții cu cardiomiopatie ischemică: Studiul SCIPIO: Aspecte chirurgicale și analiza intermediară a funcției miocardice și a viabilității prin rezonanță magnetică. Circulație 126(Suppl 1):S54, 2012.

@ CRITERII DE UTILIZARE ADECVATE

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară

Raymond Y. Kwong

Creșterea explozivă în imagistica cardiovasculară a depășit uneori dovezile pe care ar trebui să se bazeze utilizarea noilor tehnologii. Într-un efort de a ghida utilizarea rațională a acestor tehnologii, opt organizații științifice — Fundația Colegiul American de Cardiologie, Colegiul American de Radiologie, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie Cardiovasculară.

Jabbour A, Ismail TF, Moat N și colab.: Imagistica multimodală în implantarea valvei aortice transcater și regurgitarea aortică post-procedurală: comparație între rezonanța magnetică cardiovasculară, tomografia computerizată cardiacă și ecocardiografia. J Am Coll Cardiol 58:2165, 2011.

Spuentrup E, Ruhl K, Botnar R și colab.: Imagistica prin rezonanță magnetică moleculară a perfuziei miocardice cu EP-3600, un agent de contrast specific colagenului: studiu inițial de fezabilitate într-un model de porc. Circulație 119:1768, 2009.

Tang L, Merkle N, Schar M și colab.: Angiografie prin rezonanță magnetică coronariană țintită în funcție de volum și pentru întreaga inimă folosind un agent de contrast intravascular. J Magn Reson Imaging 30:1191,

2009.

și Intervenții și Societatea de Radiologie Intervențională - au început un proces pentru a determina caracterul adecvat al indicațiilor selectate pentru procedurile imagistice cardiovasculare.

Experții au evaluat 33 de indicații pentru rezonanța magnetică cardiacă (CMR) ca fiind adecvate (7 până la 9 puncte), incerte (4 până la 6 puncte) și inadecvate (1 până la 3 puncte), pe baza următoarei definiții a adecvării:1

Un studiu imagistic adecvat este unul în care valoarea informațiilor incrementale așteptate, combinată cu raționamentul clinic, depășește consecințele negative așteptate cu o marjă suficient de largă pentru o indicație specifică, astfel încât procedura să fie considerată în general îngrijire acceptabilă și o abordare rezonabilă pentru indicație. (Consecințele negative includ riscurile asociate procedurii [de exemplu, expunerea la radiații sau contrast] și impactul în aval al performanței slabe a testului, cum ar fi întârzierea diagnosticului [negative false] sau diagnosticul inadecvat [pozitive false].)

Din cele 33 de indicații CMR, 20 au fost considerate adecvate, 4 au fost incerte și 9 au fost evaluate ca neadecvate (Tabelul 17G-1).

TABELUL 17G-1 Joint Professional Society* Evaluarea indicațiilor adecvate pentru imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

INDICĂȚIILOR (SCOR MEDIAN)

Detectarea CAD: simptomatică

Evaluarea sindromului de durere toracică (utilizarea CMR de perfuzie vasodilatatoare sau CMR a funcției de stres cu dobutamina)

Probabilitate intermediară de pretest pentru CAD A (8)

ECG neinterpretabil sau incapabil să facă efort

Probabilitate mare de pretest pentru CAD A (7)

Probabilitate intermediară de pretest de CAD U (4)

ECG interpretabil și capabil să exercite

Probabilitate scăzută de pretest pentru CAD I (2)

ECG interpretabil și capabil să exercite

Evaluarea sindromului durerii toracice (utilizarea angiografiei coronariene MR)

Probabilitate intermediară pretest pentru CAD I (2)

ECG interpretabil și capabil să exercite

Probabilitate intermediară pretest pentru CAD I (2)

ECG neinterpretabil sau incapabil să facă efort

Probabilitate mare pretest pentru CAD I (1)

Evaluarea structurilor intracardiace (utilizarea angiografiei coronariene RM)

Evaluarea anomaliilor coronariene suspectate A (8)

Durere toracică acută (utilizarea perfuziei vasodilatatoare CMR sau a funcției de stres cu dobutamina CMR)

Probabilitate intermediară de pretest de CAD A (7)

Fără modificări la ECG și teste negative ale enzimelor cardiace în serie

Probabilitate mare pretest pentru CAD I (1)

ECG - supradenivelare de segment ST și/sau enzime cardiace pozitive

Evaluarea riscului cu rezultatele testelor anterioare (utilizarea CMR de perfuzie vasodilatatoare sau CMR a funcției de stres cu dobutamina)

Angiografie coronariană (cateterism sau CT) A (7)

Stenoză de semnificație neclară

Rezultate echivoce la testele de stres (exercițiu, SPECT de stres sau ecocardiografie de stres) U (6)

Risc de CHD intermediar (Framingham)

Constatări normale la testele anterioare de stres (exercitare, imagistică nucleară, ecocardiografie, RMN) I (2)

Risc ridicat de CHD (Framingham)

În termen de 1 an de la testul de stres anterior

A = adecvat; CABG = bypass coronarian; CAD = boala coronariană; CHD = boală cardiacă congenitală; CMR = rezonanță magnetică cardiovasculară [imagistica]; CT = tomografie computerizată; ECG = electrocardiograma; HCM = cardiomiopatie hipertrofică; I = nepotrivit; LV = ventricul stâng; RMN = imagistica prin rezonanță magnetică; PCI = intervenție coronariană percutanată; RV = ventricul drept; SPECT = tomografie computerizată cu emisie de foton unic; TEE = ecocardiografie transesofagiană; U = incert.

* Joint Professional Society cuprinde Fundația American College of Cardiology, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North

American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology.

+Procedurile pot include masa și volumele VS și RV, angiografia RM, cuantificarea bolii valvulare și îmbunătățirea întârziată a contrastului.

De la Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al:

ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criteriile de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: un raport al Fundației American College of Cardiology Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria de adecvare al Colegiului American de Radiografie, Societatea Americană de Radiografie, Grupul de lucru Tom, Societatea Americană de Radiografie Rezonanța Magnetică Cardiovasculară, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Radiologie Intervențională. J Am Coll Cardiol 48:1475, 2006.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară

Grupul a subliniat că criteriile de utilizare adecvate (AUC) nu înlocuiesc raționamentul clinic solid și experiența practică. Motivele medicale pot împiedica aplicarea acestor criterii anumitor pacienți, iar raționamentul clinicianului trebuie utilizat în orice moment în aplicarea criteriilor. De exemplu, evaluarea unei indicații ca fiind inadecvată nu ar trebui să descurajeze un furnizor de a efectua imagistica CMR atunci când datele specifice pacientului și afecțiunii susțin acea decizie, iar neefectuarea unui studiu evaluat ca fiind adecvat poate fi

decizia corectă în lumina informațiilor unice despre pacient, clinice și alte informații relevante.

Metodologia actuală AUC2 a schimbat nomenclatura, astfel încât evaluările de la 1 la 3 sunt acum denumite „rar adecvate”, mai degrabă decât „nepotrivite”, iar evaluările de la 4 la 6 sunt acum denumite „poate fi adecvate”. Evaluările de la 7 la 9 rămân „adecvate”. Cu toate acestea, AUC pentru CMR nu au fost încă actualizate pentru a reflecta această schimbare a terminologiei. Documentele recente AUC pentru imagistica multimodală în boala cardiacă ischemică stabilă și insuficiența cardiacă^{3,4} sunt conforme cu terminologia actualizată și oferă criterii de utilizare a CMR în aceste condiții în raport cu aplicațiile celorlalte modalități de imagistică (vezi Capitolul 20, Ghid).

Referințe

Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al: ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criterii de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: un raport al Colegiului American de Cardiologie, Comitetului de direcții strategice pentru calitatea Comitetului de direcții strategice pentru calitatea Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Radiografie, Grupul de lucru al Societății Americane de Radiografie, Rezonanța Magnetică Cardiovasculară, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Radiologie Intervențională. J Am Coll Cardiol 48:1475, 2006.

Carr JJ, Hendel RC, White RD, et al: 2013 utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare: O metodologie pentru dezvoltarea criteriilor comune pentru utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare de către Fundația American College of Cardiology și American College of Radiology. J Am Coll Cardiol 61:2199, 2013.

Patel MR, White RD, Abbara S, et al: 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare în insuficiența cardiacă: un raport comun al Comitetului pentru criteriile de adecvare a Colegiului American de Radiologie și Grupul operativ pentru criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 61:2207, 2013.

Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, și colab.:

ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare adecvate multimodale pentru detectarea și evaluarea riscului de boala cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Utilizare Adecvată, Asociația Americană de Echocardiografie, Cardiologie nucleară, Societatea de insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea Chirurghilor Toracici. J Am Coll Cardiol 63:380, 2014.

Tomografia computerizată cardiacă

Allen J. Taylor

MODURI DE SCANARE, 341

EXPUNERE LA RADIAȚII, 342

PREGĂTIREA PACIENTULUI ȘI

SECVENȚA DE SCANARE, 343

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ CARDIACĂ

ANATOMIE, 344

INDICAȚII CLINICE, 344

Scanarea calciului arterei coronare, 345

Tomografia computerizată coronariană

Angiografie, 348

Morfologie și funcție ventriculară și valvulară, 354

Sindroame aortice acute și embolie pulmonară, 354

Fluxul sanguin coronarian, fiziologie și

Cicatrice miocardică, 356

CONSTATĂRILE SCANĂRII INCIDENTAL, 357

FORMARE ȘI CERTIFICARE, 357

REFERINȚE, 357

CRITERII DE UTILIZARE ADECVĂ, 359

Progresul în capacitățile clinice ale tomografiei computerizate cardiovasculare (CT) oferă o serie de aplicații pentru evaluarea neinvazivă a arterelor cardiace și coronare. Angiografia CT cardiacă oferă acum o calitate excelentă a imaginii la doze eficiente de radiații scăzute până la extrem de scăzute, care, împreună cu progresele continue în tehnologia scanerelor și acumularea de dovezi din studiile clinice, stabilește CT ca tehnologie de bază pentru îngrijirea pacientului cardiovascular. Dincolo de angiografia CT, tehnica oferă acum o evaluare detaliată a peretelui arterial, a funcției sistolice a ventriculului stâng (LV) și a ventriculului drept (RV) și a morfologiei valvei cardiace. De asemenea, permite caracterizarea țesutului miocardic și evaluarea fiziologiei coronariene cu imagistica de perfuzie. Împreună, aceste capacități oferă o evaluare completă a structurii și funcției cardiace la pacienții selectați corespunzător (Videoclipurile 18-1, 18-2 și 18-3).

Principiul de bază al tehnologiei CT valorifică radiațiile ionizante dintr-un portal care se rotește în jurul pacientului, în care raze X sunt detectate pe o matrice de detectoare (Fig. 18-1) și convertite prin algoritmi de reconstrucție în imagini. Limitele fizice ale rezoluției spațiale și temporale sunt recunoscute, pe baza lățimii minime a detectorului pentru detectarea semnalelor de radiație și a vitezei la care portalul se poate roti fizic. Aceste limite fizice sunt acum depășite prin îmbunătățiri software care permit păstrarea sau chiar îmbunătățirea calității imaginii de diagnostic la expuneri mai mici la radiații. Cronologia progresului tehnic în CT între 1991 și aproximativ 2011, prezentată în Figura e18-1, rezumă progresele tehnice majore, inclusiv creșterea în creștere a numărului de rânduri de detectoare (sau „slices”). Fiecare rând este un canal îngust, de aproximativ 0,625 mm lățime pentru detectoarele de lățime „standard”, prin care sunt detectate raze X pe cristalele de scintilație. Numărul de rânduri de detectoare aliniate într-o matrice a crescut de la unul în unitățile cu un singur detector la 4, 16, 64 și, în cele din urmă, de la 256 la 320 de rânduri în detectoare cu „zonă largă”. Creșterea numărului de rânduri duce la o acoperire mai largă, cu o mai mare parte a inimii văzută simultan - până la 16 cm într-o singură rotație a portalului pentru 320 de rânduri de detectoare la o lățime de 0,625 mm fiecare (Tabelul 18-1) - ducând la timpi mai scurți de achiziție a scanării și, în consecință, la expunerea la radiații și cerințele de contrast reduse. Rezoluția spațială în planul imaginii (axa xy) este determinată în general de lățimea detectorului și de capacitatea de a crea volume de date de imagine (voxeli) de laturi egale pe toate dimensiunile sau izotropism. În prezent, cea mai îngustă lățime a detectorului comercial este de 0,32 mm, pentru CT „de înaltă definiție”. Cealaltă constrângere majoră cu imagistica cardiacă este rezoluția temporală, un factor crucial în obținerea de imagini cardiace fără mișcare. Pentru a realiza acest lucru este nevoie de o rotație rapidă a portalului (în prezent, timpii maximi de rotație a portalului sunt de aproximativ 270 până la 330 de milisecunde) și realizarea de achiziție sau reconstrucție a imaginii în perioadele de mișcare cardiacă limitată (sistolă finală până la diastola mijlocie-tardivă). În prezent, rezoluția spațială CT prin reconstrucția seturilor de date suprapuse

este de aproximativ 0,5 mm³, iar rezoluția temporală este de aproximativ 83 până la 165 milisecunde, obținută prin utilizarea tehnicilor de reconstrucție semi-scanare, în care datele de la 50% din revoluția portalului sunt utilizate pentru reconstrucția imaginii. Sunt posibile îmbunătățiri suplimentare ale rezoluției spațiale prin utilizarea unor lățimi mai înguste ale detectorului (sub 0,625 mm - CT de înaltă definiție) și prin adăugarea de tehnici iterative de reconstrucție a imaginii. Îmbunătățiri ale rezoluției temporale au fost obținute prin modele noi de scanare (de exemplu, CT cu dublă sursă, în care imagistica simultană cu matrice de detectoare cu două surse duce la rezoluții temporale de 70 de milisecunde prin reconstrucție cu un sfert de scanare), dar forțele fizice din greutatea portalului rotativ vor face dificile îmbunătățirile importante din punct de vedere clinic. Deși rezoluția temporală și spațială a CT cardiac (aproximativ 0,23 până la 0,4 mm) rămâne mai mică decât cea a angiografiei coronariene invazive (<0,1 mm), aceasta este suficientă pentru imagistica coronariană de mare precizie, diagnostică.

MODURI DE SCANARE

Cele două moduri de scanare de bază în CT cardiac, scanarea elicoidală și axială (Fig. 18-2), sunt acum disponibile într-o varietate de combinații care permit un grad înalt de flexibilitate clinică (Tabelul 18-2).¹ Scanarea elicoidală implică expunerea continuă la radiații și mișcarea mesei (pacientul este deplasat prin fascicul rotativ de raze X) în timpul căreia recepția de detectoare de date de proiectare de la mai multe rețele de pacienți contigue. Acest mod de scanare se bazează pe colectarea unui set de date redundant sau suprapus, astfel încât datele complete ale imaginii să poată fi reconstruite după achiziția datelor CT (reconstrucție „retrospectivă”). Reconstituirea datelor CT la imagini se bazează pe alinierea datelor la electrocardiogramă (ECG) și apoi pe includerea selectivă numai a datelor CT din momentul dorit al ECG (de obicei când mișcarea cardiacă este la minimum, astfel încât structurile cardiace să fie într-o poziție consecventă în piept). Un mod de scanare mai nou, CT elicoidal cu pas înalt,² utilizează o rată foarte rapidă de alimentare pe masă (pentru mișcarea pacientului prin fascicul de raze X) într-un singur ciclu cardiac, permițând achiziții cu doze ultra-scăzute în virtutea timpilor de expunere foarte scurți (aproximativ 250 de milisecunde). Acest mod de scanare trebuie efectuat numai la pacienții pregătiți optim, cu ritm cardiac controlat și necesită tehnologie specifică (CT dual-source).

În schimb, imagistica axială implică „instantanee” secvențiale ale scannerului, între care tubul cu raze X este oprit și masa este mutată într-o poziție diferită pentru următoarea imagine care urmează să fie achiziționată. Datele CT sunt apoi reconstruite într-o serie de felii, asemănătoare cu feliile de pâine.

Meritul relativ major al achiziției CT elicoidale este capacitatea de a reconstrui datele pe parcursul ciclului cardiac, permițând o mare flexibilitate pentru evaluarea cinematografică a funcției ventriculare și editarea datelor în cazul aritmiilor cardiace. Meritul relativ major al achiziției CT axiale este expunerea la raze X „pornit/oprit”, cu reduceri semnificative (68%) ale expunerii la radiații, dar cu limitări în reconstrucția datelor, inclusiv incapacitatea relativă de a evalua funcția ventriculară, cu excepția cazului în care studiul este efectuat folosind o fereastră de achiziție extinsă în timpul sistolei. Ambele moduri produc imagini de

rezoluție spațială și temporală similară (determinată de limitele fizice ale tehnologiei scannerului) și astfel asigură aceeași calitate a imaginii de diagnostic, așa cum s-a demonstrat în studiul clinic PROTECTION I.3

CT cu fascicul de electroni

CT cu două felii

1990

1991

Angiografie CT cu fascicul de electroni

CT cu 16 felii

CT 64-slice

Modulație curentului tubului ECG Tensiune tubului de 100 kVp CT dublă sursă 64-slice

CT declanșat prospectiv de ECG Detectoare cu suprafață largă (256-slice) CT elicoidal cu pas înalt Reconstrucție iterativă CT cu dublă sursă 128-slice

2000

2004

2005

2006

2008

2009

2011

VIDEO 18-1

Ventriculograma CT normală. Ventriculograma CT normală la o femeie de 54 de ani. A, vedere cu trei camere. B, vedere cu patru camere.

VIDEO 18-2

Ventriculograma CT la o femeie de 60 de ani cu prolaps de valvă mitrală și calcifiere inelară mitrală. A, vedere cu două camere demonstrează prolapsul biliarului cu calcificarea inelului mitral posterior. B, Calcificarea inelară este, de asemenea, evidentă în vederea cu trei camere. C, este deosebit de proeminentă în vederea pe axa scurtă.

VIDEO 18-3

Ventriculograma CT la un bărbat de 58 de ani cu insuficiență aortică și insuficiență mitrală combinate. A, vedere cu trei camere. B, vedere cu patru camere. Nu există dovezi de calcificare valvulară importantă; cu toate acestea, există dovezi de coaptare incompletă a foițelor mitrale în vederea cu patru camere. C, Valva aortică este de asemenea bine vizualizată, demonstrând închiderea incompletă a foilor. D, Valva mitrală este de asemenea bine vizualizată în vederea pe axa scurtă.

Tomografia computerizată cardiacă

FIGURA e18-1 Cronologia progresului tehnic în CT cardiac din 1990 până în aproximativ 2011.

TABELUL 18-2 Moduri de scanare pentru tomografia computerizată cardiacă

FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng.

După achiziționarea datelor, imaginile sunt reconstruite în câmpul vizual dorit (cuprinzând structuri cardiace), inclusiv bucăți subțiri (pentru evaluarea arterelor coronare și detalii cardiace mai fine), date în diferite momente ale ciclului cardiac (pentru a oferi flexibilitate pentru rezoluția artefactelor de mișcare) și felii mai groase (pentru evaluarea camerelor cardiace și a anatomiei noncardiace). Reconstrucțiile pot fi efectuate folosind „nuclee” de reconstrucție selectate, care sunt algoritmi matematici pentru amestecarea datelor de la voxelii adiacenți, rezultând imagini cu detalii clare sau netede (Fig. 18-3). Un progres major

recent a fost apariția tehnicilor de reconstrucție iterativă statistică adaptivă ca alternativă la abordarea tradițională a retroproiecției filtrate. Deși diferite tehnici sunt utilizate de diferiți producători de CT, principiul de bază este reconstrucția imaginilor prin modelarea completă a statisticilor sistemului într-un mod iterativ, permițând proprietăți îmbunătățite de zgomot fără a sacrifica calitatea imaginii. Această abordare iterativă permite scanarea la o expunere la radiații mai scăzută (30% până la 40%), fără nicio degradare a calității imaginii. 4 Oportunitățile includ aplicarea tehnicilor de reconstrucție iterativă pentru a reduce și mai mult expunerea la radiații și pentru a optimiza evaluarea scanărilor provocatoare, cum ar fi cele care arată niveluri ridicate de calciu coronarian, în care a fost raportată o precizie îmbunătățită, crescând de la 92% cu proiecție inversă filtrată la 92% reconstrucție.

EXPUNEREA LA RADIAȚII

Dozarea radiațiilor este măsurată folosind indicele dozei CT (CTDI) și produsul doză-lungime (mGy • cm). Determinarea dozei efective de radiație (în unități sievert [Sv]) presupune aplicarea unei constante determinate de sensibilitatea relativă la radiații a țesutului. Factorul de ponderare pentru piept este 0,14. Expunerea la radiații trebuie menținută la minimum posibil, care păstrează calitatea imaginii de diagnostic. Factori

TABELUL 18-3 Metode de limitare a expunerii la radiații

Selectați pacienții corespunzători pentru imagistică. Evitați indicațiile de testare inadecvate.

Luați în considerare necesitatea scanării calciului coronarian - omiteți dacă este puțin probabil ca informațiile obținute să se adauge la evaluarea pacientului. Dacă scorul de calciu este foarte mare, reconsiderați oportunitatea angiografiei CT coronariene.

Limitați lungimea scanării (axa z) la structurile cardiace/structurile esențiale de inclus în scanare.

Personalizați setările scannerului:

Curentul tubului: mA (bazat pe greutate) - se poate reduce cu utilizarea reconstrucției iterative statistice adaptive

Ieșire tub: kVp (100 kVp pentru pacienții <80 kg)

Parametrii de achiziție

Metoda de scanare:

Utilizați scanarea axială atunci când informațiile funcționale ventriculare nu sunt necesare.

Scanări elicoidale: utilizați modularea curentului tubului, minimizând proporția timpului de scanare la curentul tubului complet.

determinarea expunerii la radiații (Tabelul 18-3) include volumul de țesut scanat (lungimea scanării pe axa z a pacientului), setările scannerului, inclusiv curentul tubului (mA) și tensiunea de ieșire a tubului (tensiune maximă a tubului, sau kVp) și cantitatea de suprapunere a datelor obținute (pas). Programarea scannerului, inclusiv scanarea elicoidală sau axială, este de asemenea foarte importantă. Scanarea elicoidală include în mod optim utilizarea modulării în sus a curentului tubului (Fig. 18-4) în timpul perioadelor de imagistică dorite (de exemplu, diastola mijlocie-tardivă) și modularea în jos a curentului tubului în perioadele de mișcare cardiacă (de exemplu, sistolă și diastola precoce). Utilizarea „modulării curentului tubului” poate elimina 25% până la 40% din doza de radiație.⁵ Expunerea la radiații crește direct cu curentul tubului și în conformitate cu pătratul tensiunii de vârf a tubului. Prin urmare, tensiunea redusă a tubului este deosebit de importantă pentru limitarea expunerii la radiații. Deoarece imagistica de 100 kVp duce la o economisire a radiațiilor de 40%, fără nicio degradare, pacienții ar trebui să fie scanate în mod nedegradat. Protocoalele de scanare axială la 100 kVp pot fi efectuate la doze de radiație efective sub 4 mSv, o cantitate echivalentă cu aproximativ 1 an de radiație de fond normală. Imagistica angiografică la 80 kVp utilizând un mod de scanare cu ton înalt, declanșat prospectiv de ECG la pacienții cu indice de masă corporală normal, arată expuneri medii la radiații de 0,4 mSv sau echivalentul a patru examinări cu raze X toracice.⁸ În total, aceasta reprezintă o reducere de 20 până la 50 de ori a expunerii CT la radiații potențiale într-o decadă tehnică mai mică decât de CT cardiacă. Eforturile viitoare trebuie să se concentreze pe o mai mare aplicare a potențialelor tehnici de economisire a dozei, deoarece datele actuale indică un grad mare de variație regională a expunerii la radiații, care apare în parte pe măsură ce centrele modernizează treptat echipamentele CT, dar reflectă și răspunsul la educația medicului. Registrul CT din Michigan a arătat reduceri de doze mai mari de 50% în decurs de 1 an în Michigan printr-o combinație de stimulente educaționale și de plată.⁹

1000. Fiecare dintre aceste condiții poate degrada calitatea scanării sau interpretabilitatea. Aceste contraindicații relative continuă să fie parțial depășite de progresele tehnice în domeniu. Frecvența cardiacă ridicată (abordată folosind scanere cu sursă dublă sau tehnici de reconstrucție multisegment), frecvența cardiacă neregulată (software de respingere a aritmiei), fibrilația atrială (achiziții posibile declanșate de ECG), obezitatea morbidă și CAC (tehnici de reconstrucție iterativă) fiecare pot fi depășite parțial prin progresele recente ale tehnologiei CT. Instrucțiunile pacientului includ considerații pretest, la fața locului și post-test (rezumate în Tabelul e18-1). Majoritatea centrelor controlează frecvența cardiacă folosind beta-blocante administrate fie oral (de exemplu, metoprolol 25 până la 100 mg cu 1 oră înainte de scanare) sau intravenos (de exemplu, metoprolol 5 mg în doze repetate) pentru a obține o frecvență cardiacă în repaus mai mică decât

Pas

<0,4

100% Curentul tubului mAs 20%

FIGURA 18-4 Achiziție CT elicoidal cu modularea dozei în care sincronizarea curentului tubului crescut de la 20% la 100% din puterea maximă este sincronizată cu electrocardiograma (diastolă). Această corelație limitează perioada de expunere la curentul maxim al tubului (250 milisecunde) și are ca rezultat o expunere mai mică la radiații a pacientului, fără pierderea calității imaginii pentru reconstrucția imaginii diastolice.

TABELUL e18-1 Instrucțiuni pentru pacient și pregătire pentru tomografia computerizată cardiacă

18

Tomografia computerizată cardiacă

65 bătăi/min. Unele scanere cu rotații mai rapide ale portalului sau configurații cu două surse pot obține o calitate a imaginii de diagnostic la frecvențe cardiace mai mari, dar, în general, calitatea scanării este mai scăzută la frecvențe cardiace mai mari.10 Nitroglicerina (400 până la 800 pg sublingual) este de obicei administrată chiar înainte de angiografia CT, pentru a crește diametrul arterei coronare și a îmbunătăți raportul semnal-zgomot. Screeningul subiecților pentru contraindicații la nitrați, cum ar fi inhibitorii de fosfodiesteraza (de exemplu, sildenafil) ar trebui să fie de rutină.

Contrastul intravenos este necesar pentru efectuarea angiografiei CT cardiace. Principiul este de a obține un platou de concentrare a contrastului în arterele coronare care este susținut prin achiziția imaginii pentru a asigura opacificarea uniformă a contrastului. Un protocol standard de injectare în trei faze constă în administrarea de contrast nediluat, 40 până la 60 ml, la o rată de aproximativ 5 ml/sec printr-o linie intravenoasă antecubitală de 18 până la 20 gauge, urmată de un volum mai mic de contrast diluat (raport contrast-salin

de 50:50, pentru un total de 10 ml și apoi 20 ml bolus de ml). Intenția este de a maximiza îmbunătățirea contrastului din partea stângă a inimii și a structurilor arteriale, cu o îmbunătățire ușoară a contrastului din partea dreaptă a inimii și a arterei pulmonare. Creșterea excesivă a contrastului pe partea dreaptă poate interfera cu evaluarea arterei coronare drepte și este inutilă pentru majoritatea indicațiilor de scanare (cu excepția cazului în care intensificarea inimii pe partea dreaptă este considerată necesară pentru indicația clinică particulară) (Fig. 18-5). Momentul scanării în raport cu bolusul de contrast este efectuat în mod obișnuit folosind metoda bolusului declanșat, în care este monitorizată atenuarea contrastului în artera pulmonară sau aortă, urmată de inițierea scanării automate odată ce este atinsă o valoare adecvată de atenuare CT (110 până la 180 unități Hounsfield [HU]). O metodă alternativă este de a adapta timpul de scanare determinat folosind un bolus de test de contrast pentru a determina timpul până la atenuarea maximă a contrastului, cu programarea ulterioară a scanării bazată pe timpul de tranzit al pacientului individual (care poate varia de la pacient la pacient în funcție de starea volumului, debitul cardiac și funcția ventriculară/valvulară). După atingerea opacificării de contrast maxim, o întârziere suplimentară, care include o reținere a respirației pacientului, este programată să dureze în mod obișnuit 6 până la 10 secunde, pentru a permite opacificarea uniformă a contrastului a circulației coronariene și stabilizarea ritmului cardiac. Timpul de scanare este determinat de scanner, modul de achiziție, ritmul cardiac și lungimea scanării pe axa Z, dar pentru CT cu multidetector cu 64 de rânduri este de aproximativ 6 secunde. O secvență tipică de achiziție de scanare și un algoritm de postprocesare sunt prezentate în Tabelul 18-4 și, respectiv, în Tabelul e18-2. Aplicațiile noi, cum ar fi evaluarea creșterii miocardice tardive sau perfuzia miocardică în timpul stresului vasodilatator, necesită modificări specifice protocolului imagistic.

TABELUL 18-4 Secvență tipică de scanare a tomografiei computerizate cardiace

Determinați localizarea cardiacă

Limitați intervalul de scanare la cardiac și la alte structuri relevante de interes

Dacă este indicat: utilizați scanarea cu calciu pentru a rafina intervalul de scanare a angiografiei CT

400-800 pg sublingual

Injectarea de contrast pentru a determina timpul de tranzit sau urmărirea bolusului până când scanarea este inițiată cu atingerea pragului de atenuare

Permite opacificarea contrastului să devină uniformă, iar ritmul cardiac să se stabilizeze; întârzierile prelungite ale scanării pot duce la o opacificare venoasă coronariană crescută

Verificați semnele vitale după procedură

Se recomandă utilizarea standardelor de interpretare și raportare

ANATOMIA TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ CARDIACĂ

Reconstrucțiile CT cardiace subțiri cu voxelii izotropi pot fi afișate în orice plan imagistic cu distorsiuni minime sau deloc ale imaginii. Camerele cardiace, vasele coronare, vasele mari și alte structuri cardiace și mediastinale din jur pot fi vizualizate într-un mod multiplanar (Fig. 18-6). Imaginile pot fi afișate în planuri ortogonale (axial, coronal, sagital) sau planuri nestandard (formate oblice planare) (Fig. 18-7). Imaginile sunt evaluate atât în proiecții subțiri, cât și în felii groase, cel mai frecvent utilizând o proiecție de intensitate maximă în care este vizualizat pixelul din volumul plăcii cu cel mai mare număr Hounsfield. Proiecțiile de intensitate maximă oferă posibilitatea de a vizualiza mai multe structuri într-o singură vedere plană, dar pot ascunde detaliile, în special atunci când sunt prezente structuri foarte atenuante (cum ar fi CAC). Precizia optimă pentru CT cardiac presupune utilizarea unei tehnici de evaluare interactivă în care planurile imagistice optime sunt selectate de către interpret.¹¹ Structurile curbe pot fi vizualizate în plan plan prin intermediul reformelor multiplanare curbate (vezi Fig. 18-7), construite cu utilizarea liniei centrale.

tehnici. Reconstrucțiile în volum sunt utile pentru dezvoltarea relațiilor structurale generale, dar nu pentru vizualizarea detaliilor anatomiei coronariene. În plus față de planurile de imagine pentru evaluarea arterelor coronare, care pot fi clasificate folosind modele de segmentare coronariană (Fig.

8), analiza camerelor cardiace se realizează folosind proiecții standard pe axa scurtă și proiecții pe axa lungă orizontală și verticală (Fig. 18-9). O evaluare completă include inspecția imaginilor pentru procese patologice noncardiace în plămâni, mediastin și vasele mari.

Indicațiile clinice pentru CT cardiovascular cuprind o gamă largă de potențiale ținte imagistice anatomice

TABELUL e18-2 Parametri tipici de reconstrucție pentru CT cardiac

și scenarii clinice. Acestea pot fi împărțite în șapte categorii: detectarea bolii coronariene (CAD) la pacienții simptomatici fără boală cardiacă cunoscută, evaluarea riscului de CAD la pacienții asimptomatici, detectarea CAD în alte afecțiuni cardiace, utilizarea angiografiei CT după alte rezultate ale testelor, evaluarea după revascularizare, evaluarea structurii și funcției cardiace și evaluarea structurilor intracardiace și extracardiace. În general, angiografia CT coronariană este considerată cea mai potrivită în cazul în care probabilitatea de apariție a CAD pretest este scăzută sau intermediară și în care rezultatele testelor ar contribui la îmbunătățirea managementului pacientului. Paralel cu dezvoltarea tehnică rapidă a tehnologiei CT cardiace în ultimul deceniu, un număr tot mai mare de studii clinice ghidează utilizarea optimă a CT cardiac, în special în stabilirea durerii toracice în departamentul de urgență. Utilizarea CT cardiacă este, de asemenea, ghidată de datele disponibile și de opinia experților prin criterii de utilizare adecvate pentru multisocetate, elaborate inițial în

FIGURA 18-6 Prezentare generală a anatomiei CT cardiace în secțiune transversală din imaginile axiale. A, Proiecție axială subțire la nivelul venei cave superioare (SVC) și tractului de ieșire RV (RVOT) care arată relațiile structurilor de la baza inimii. B, Proiecție axială de maximă intensitate în felie groasă care arată originea arterei coronare principale stângi (LMCA) și a arterei coronare descendente anterioare stângi (LAD) (săgeată). C, Vedere ventriculară cu patru camere de nivel mediu care arată RA, RV, LA și LV și pericardul normal (Pc) (săgeată). D, Proiecție de maximă intensitate în felie groasă care arată artera coronară dreaptă distală (RCA) și sinusul coronar din apropiere (săgeata). Ao = aorta; LA = atriu stâng; LV = ventricul stâng; PV = vena pulmonară; RA = atriu drept; RAA = apendice atrial drept.

2006¹² și revizuită în 2010.¹³ Utilizarea CT cardiacă este considerată adecvată atunci când valoarea informațiilor incrementale așteptate, combinată cu raționamentul clinic, depășește consecințele negative așteptate cu o marjă suficient de largă pentru o indicație specifică că procedura este în general considerată îngrijire acceptabilă și o abordare rezonabilă pentru indicație. Indicațiile CT cardiace adecvate din actualizarea din 2010 sunt discutate în detaliu la sfârșitul acestui capitol. Sunt necesare studii clinice atât pentru a evalua performanța clinică a CT cardiacă în raport cu alte tehnici, cât și pentru a demonstra efectul său general asupra rezultatelor nete de sănătate. Așa cum este tipic pentru alte modalități de imagistică cardiacă neinvazivă, datele arată că selectarea pacienților adecvați pentru CT cardiac poate fi direcționată prin educația medicului. Studiul Advanced Cardiovascular Imaging Consortium realizat la 47 de spitale din Michigan a arătat o reducere a ratei de performanță

a studiilor CT cardiace inadecvate de la 14,6% la 5,8% cu educația furnizorului și stimulente de rambursare.¹⁴ În această experiență, actualele criterii de utilizare adecvate a CT cardiac au condus la clasificarea în 92% din potențialele indicații, deși sunt esențiale actualizarea periodică a criteriilor.

Scanarea calciului arterelor coronare

Testarea CAC este utilizată la pacienții asimptomatici pentru a-și rafina riscul prezis clinic de apariție a bolii coronariene incidente (CHD) dincolo de cel prezis de factorii de risc cardiac standard. CAC este prezent în mod obișnuit în cantități direct proporționale cu extinderea totală a aterosclerozei, deși în mod tipic doar aproximativ 20% din placă conține regiuni calcificate. Calcificarea arterială este un proces activ care implică depunerea de hidroxiapatită, cel mai tipic în zonele cu ruptură a plăcii vindecate. Rupturile acute ale plăcii și plăcile vulnerabile conțin în principal calciu pete sau fragmentat, în timp ce rupturile plăcii vindecate sunt cel mai frecvent compuse din calciu difuz (Fig. 18-10). Deși majoritatea datelor clinice privind CAC au fost obținute folosind CT cu fascicul de electroni, CT cu multidetector a înlocuit scanarea cu fascicul de electroni, având în vedere comparabilitatea punctajului clinic și disponibilitatea mai răspândită a tehnologiei. CAC este detectat folosind un protocol standardizat care implică scanarea axială prospectivă declanșată de ECG, cu o grosime a feliei de 2,5 mm.¹⁵ Tensiunea standard a tubului este de 120 kVp, cu curentul tubului setat la 120 până la 150 miliamperi-secunde (mAs), ceea ce ar trebui să conducă la niveluri acceptabil de scăzute de expunere la radiații (1 până la 2 mS). Cuantificarea CT CAC implică în primul rând măsurarea ariei și a densității tuturor focarelor de calcificare, definite folosind un prag Hounsfield de 130 HU (Fig. 18-11). Suma ponderilor ariei și densității de-a lungul arterelor coronare este „scorul CAC” fără unitate. Pe baza naturii de screening a scanării CAC pentru subiecții asimptomatici, utilizarea tehnicilor de economisire a radiațiilor este esențială pentru siguranța pacientului. Protocoalele revizuite propuse includ utilizarea unui curent de vârf al tubului de 100 kVp, care a redus expunerea la radiații până la aproximativ 1 mSv, dar astfel de protocoale ar necesita modificarea pragului HU pentru calciu.

FIGURA 18-7 Trei moduri de afișare comune pentru CT cardiac. A, Reformat multiplanar cu unghi oblic afișat ca o proiecție de intensitate maximă cu diapozitiv gros util pentru alinierea planului imaginii la structurile cardiace. B, Reformat multiplanar curbat de linie centrală afișat ca un reformat multiplanar util pentru afișarea structurilor curbe într-un plan de imagine bidimensional. C, Un format tridimensional redat în volum util pentru a descrie o imagine generală anatomică.

0 Normal: absența plăcii și lipsa stenozei luminale

Minim: Placă cu <25% stenoză

Ușoară: 23%-49% stenoză

Moderat: 50%-69% stenoză

Severă: 70%-99% stenoză

Oclus

marginal 2

(OM2)

FIGURA 18-8 Model anatomic coronarian axial al segmentelor coronare descrise pe CT cardiac. LAD = artera coronară descendentă anterioară stângă; L-PDA = artera descendentă posterioară stângă; L-PLB = ramura posterolaterală stângă; RCA = artera coronară principală dreaptă; R-PDA = artera descendentă posterioară dreaptă; R-PLB = ramura posterolaterală dreaptă.

Pătat

Fragmentat

Difuz

Nici unul

Spectată Fragmentată Difuză

FIGURA 18-10 Elementele calcificate difuze sunt prezente cel mai frecvent în plăcile cu zone de ruptură vindecate și mai puțin frecvent în eroziunile plăcii. Focarele mici de calcificare (elemente pete) sunt forma dominantă de element de placă în plăcile vulnerabile și rupturile acute ale plăcii. (Din Burke AP, Taylor A, Farb A, et al.: Calcificarea coronariană: Perspective de la victimele morții coronariene subite. Z Kardiol 89[supl 2]:49, 2000.)

1-Noj

R-Ar: 20,12 R-Av: 223,47 R-SD: 95,8 R-ED: 5,06 R-Mx: 469 C-Av: 231,62 LAD

R-Ar: 29,54 R-Av: 260,34 R-SD: 96,2 R-ED: 6,13 R-Mx: 521 C-Av: 261,21 LCX

FIGURA 18-11 Exemplu de notare a calciului arterei coronare dintr-un CT fără contrast (panoul din stânga) în care sunt identificate focare calcificate (panoul din dreapta) în arterele coronare descendente anterioare stângi (portocaliu) și circumflexe stângi (roz conturat în albastru). Aria regiunii (R-Ar) și densitatea medie în HU (R-Av) sunt afișate și utilizate în calculul punctajului de calciu al densității zonei.

Tomografia computerizată cardiacă

reduceri ale expunerii la radiații, dar fără a fi necesară modificarea pragului de calciu HU. Reproducibilitatea scorului CAC este modestă, cu variabilitate interscanare de 10% până la 20%, fiind mai reproductibilă la frecvențe cardiace scăzute și pentru scoruri CAC mai mari.

Prezența și amploarea CAC depind de vârstă, sex, etnie și factori standard de risc cardiac. Scorurile CAC sunt mai mari pentru vârstă și sex în rândul albilor (Fig. 18-12).¹⁷ Este bine stabilit că detectarea CAC indică un risc crescut de CHD incident față de cel prezis de factorii de risc standard, variind de la 2 ori pentru scoruri de până la 100 până la 11 ori pentru scoruri de peste 1000. Constatări similare au fost demonstrate în studiile de sex și multiethnicitate. Ateroscleroza (MESA) (vezi Fig. 18-12),¹⁸ și atât la populațiile de pacienți tineri (cu vârste cuprinse între 40 și 50 de ani)¹⁹, cât și la cei mai în vârstă²⁰. Femeile de vârstă mijlocie cu orice CAC detectabil au un risc incident de eveniment CHD de peste 2% pe an.²¹ Date recente indică faptul că distribuția spațială a CAC poate oferi o stratificare suplimentară a riscului dincolo de scorul total de calciu. Un „scor de acoperire CAC coronarian” a fost conceput din MESA și a arătat o mai mare acuratețe predictivă pentru viitoarele evenimente coronariene decât sistemul de scorare a densității zonei.²² Această constatare este în concordanță cu alte observații conform cărora riscul clinic mai mare este asociat cu CAC multivasale (pentru un scor echivalent, CAC coronarian cu trei vase are un prognostic mai rău decât numărul CAC cu două sau mai multe vase). leziuni, cu cât

prognosticul este mai rău)²⁴ și leziuni calcificate difuze pete (focare mici <3 mm în dimensiune)²⁵ (Fig. 18-13). În schimb, datele din 13 studii care au implicat 75.000 de pacienți pe 4 ani arată că un scor CAC de 0 este asociat cu o probabilitate foarte mare fără evenimente (99,9%/an).²⁶

Pe baza consecvenței studiilor care arată predicția independentă a riscului de CHD, criteriile actuale de utilizare adecvate susțin utilizarea scanării CAC ca instrument de stratificare a riscului atunci când o evaluare inițială a riscului clinic folosind instrumente de predicție a riscului indică un nivel intermediar al riscului de CHD (10% până la 20% peste 10 ani sau la pacienții tineri cu risc scăzut până la intermediar, 6% până la 10% în familie cu risc scăzut). CHD prematură.¹³ Sunt necesare comparații ale CAC coronarian cu estimările riscului pe parcursul vieții. Programul Național de Educație pentru Colesterol²⁷, ghidul din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici al Fundației American College of Cardiology (ACCF)²⁸ și ghidurile ACCF/American Heart Association 2013 privind evaluarea riscului cardiovascular²⁹ indică faptul că scanarea CAC este o opțiune rezonabilă de testare (recomandare de clasa 2A) printre astfel de pacienți, pe baza posibilității ca astfel de pacienți să fie posibil.

1200

1000

800 o

< 600

400

200

0

Alb (n = 1308)

Chineză (n = 371)

90%

75%

50%

Negru (n = 903)

Hispanic (n = 669)

ANI LA EVENIMENT

FIGURA 18-12 A, Date din MESA pentru distribuția scorurilor CAC în rândul bărbaților în funcție de vârstă și etnie. B, Rezultate cardiovasculare majore observate în MESA în asociere cu praguri mai mari ale scorurilor de calciu coronarian. (Din

McClelland RL, Chung H, Detrano R, și colab.: Distribuția calciului arterei coronare în funcție de rasă, sex și vârstă: rezultate din studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). Circulation 113:30, 2006; și Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, și colab. grupuri etnice. N Engl J Med 358:1336, 2008.)

reclasificat la o stare de risc mai mare pe baza scorului CAC ridicat, cu modificarea ulterioară a managementului pacientului.

Instrumentele online oferă posibilitatea de a ajusta valorile CAC în funcție de vârstă/sex/etnie, comparând datele pacienților cu normele populației stabilite în MESA (www.mesa-nhlbi.org). În plus, datele din MESA integrează valorile CAC cu scorurile de risc Framingham, ceea ce duce la estimări ajustate pentru CHD incident. Estimările de risc sunt, în general, revizuite în jos pentru scorurile CAC scăzute și în sus pentru scorurile CAC ridicate. Datele din studiul MESA arată o îmbunătățire netă semnificativă a reclasificării, atât cu clasificarea descendentă cât și ascendentă a riscului cardiovascular pe baza rezultatelor CAC.³⁰ În cadrul straturilor inițiale de risc, intervalul de risc a variat de la 2,5 la 20 de ori în funcție de prezența sau absența condiționată a CAC (vezi exemplul de caz din Fig. e18-2).

Cohortele de screening la nivel comunitar^{31,32} au arătat o utilizare de până la trei ori mai mare a medicamentelor cu aspirina și statine pentru colesterol și alte intervenții dovedite de reducere a riscului cardiovascular în cadrul CAC. Un singur studiu randomizat a abordat relația dintre screening-ul CAC care ghidează terapia preventivă cu statine.³³ Printre participanții la St. Francis Heart Study cu un scor CAC peste percentila 80 (n = 1005), repartizarea aleatorie la tratamentul cu atorvastatina (20 mg/zi) a fost asociată cu o reducere a riscului absolut de 3% (p = 0,3% și un eveniment cardiovascular absolut

semnificativ). reducerea riscului la cei cu un scor inițial CAC peste 400. Dincolo de recomandările pentru furnizarea și aderarea la terapii de reducere a riscului, o scanare CAC anormală la un pacient asimptomatic poate fi asociată cu o probabilitate crescută de ischemie silențioasă la imagistica de perfuzie miocardică de stres (vezi capitolul 16),^{34,35} și un risc moderat de AC asociat cu absența unui eveniment miocardic foarte ridicat este asociat cu o absență moderată de AC. scor.³⁶ Cu toate acestea, o astfel de testare nu este recomandată în absența dovezilor din studiile clinice care să arate că pacientul beneficiază de o astfel de abordare.

Platformele CT cardiace, cum ar fi CT cu sursă dublă sau detectoarele cu zonă largă, confirmă acuratețea CT cardiacă, împreună cu performanțe îmbunătățite, inclusiv segmente coronariene neevaluabile și artefacte de imagine reduse. Progresele recente includ aplicarea CT cardiacă la populații dificile de pacienți, cum ar fi cei cu fibrilație atrială⁴⁸, folosind fie CT elicoidal cu porțiuni ECG retrospectivă cu o fereastră largă de modulare a curentului tubului (în detrimentul expunerii mari la radiații) sau achiziție axială prospectivă declanșată de ECG folosind un declanșator temporal de obicei 250 de milisecunde de la unda R prealabilă, fie colectarea de date prealabilă, fie cu sursa de sfârșit de sursă stolic. CT cu detector larg. Deși fibrilația atrială rămâne o contraindicație relativă pentru CT cardiacă, cu ajutorul tehnologiei și abordării adecvate se poate obține o acuratețe rezonabilă și o calitate a imaginii de diagnosticare.

Efectuarea precisă a CT cardiac necesită o atenție adecvată la metodele tehnice și pregătirea pacientului. Chiar și în condiții optime, totuși, unele segmente coronariene (apropiindu-se de 4%) vor fi neinterpretabile din cauza factorilor pacienți sau tehnici. Specificitatea va fi redusă, în special în rândul pacienților cu CAC severă (care poate face angiografia CT neinterpretabilă în special cu scoruri CAC peste 400 până la 1000) sau obezitate (peste aproximativ 40 kg/m², din cauza zgomotului în exces al imaginii). De remarcat, majoritatea studiilor privind acuratețea angiografiei CT sunt limitate de selecția pacienților optimizați pentru CT cardiac, iar analiza implică de obicei doar segmentele coronare mai proximale, cu o dimensiune de aproximativ 1,5 mm.

Precizia angiografiei CT cardiace trebuie de asemenea luată în considerare în contextul metodei de evaluare a stenozei. Literatura existentă a evaluat în primul rând prezența stenozei pentru detectarea unui punct de tăiere binar de 50%. Pentru aplicarea clinică de rutină, totuși, au fost propuse scheme de gradare calitativă în care normalul se distinge de arterele cu placă evidentă cu mai puțin de 25% (minimal), 25% până la 49% (ușoară), 50% până la 69% (moderată), 70% sau mai mare (severă) stenoză (Fig. 18-14).

Tomografia computerizată cardiacă

FIGURA e18-2 Pacientul a fost un bărbat de 59 de ani care s-a prezentat la examen fizic periodic. Era activ și asimptomatic. Avea antecedente de dislipidemie și glucoză a jeun limită. Tensiunea arterială este de 135/89 mm Hg. Examenul fizic a fost normal. Un panou de lipide a arătat colesterol total 179 mg/dL, LDL 83 mg/dL și HDL 21 mg/dL. Glicemia a jeun a fost de 101 mg/dL. Scorul de risc Framingham pentru incidența CHD la 10 ani a fost de 12%, plasându-l în intervalul de risc intermediar. Având în vedere nivelul său intermediar de risc cardiovascular, o scanare a calciului coronarian a fost efectuată în mod corespunzător, arătând un scor de calciu de 1101. După distribuțiile MESA, acest lucru l-a plasat peste percentila 90 pentru vârstă, sex și etnie. Scorul său de risc Framingham ajustat folosind calculatorul MESA Arterial Age a fost de 30%. Deși LDL se afla în prezent în intervalul optim, scorul său de risc Framingham ajustat l-a reclasificat în categoria cu risc înalt (>20%), iar atorvastatina 10 mg pe zi și aspirina 81 mg pe zi au fost începute. S-a recomandat un program de dietă și exerciții fizice pentru a aborda scăderea glicemiei a jeun. Pacientul a fost sfătuit să fie conștient de durerea toracică sau dispneea ca simptome potențiale echivalente cu angina pectorală; cu toate acestea, nu au fost efectuate evaluări suplimentare.

TABELUL 18-5 Studii multicentrice care evaluează acuratețea diagnosticului angiografiei CT cardiace pentru detectarea stenozei arterei coronare

Date de la Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, și colab.: Performanța diagnostică a angiografiei coronariene computerizate cu 64 de rânduri pentru evaluarea stenozei arterei coronare la persoanele fără boală coronariană cunoscută: rezultate din prospectul multicentric ACCURACY (Evaluare prin coronariografie computerizată a coronariografiei individuale anghiografice individuale) proces. J Am Coll Cardiol 52:1724, 2008; Meijboom WB, Meijis MFL, Schuijff JD și colab.: Precizia diagnostică a angiografiei coronariene cu tomografie computerizată cu 64 de secțiuni: un studiu prospectiv, multicentric, multivendor. J Am Coll Cardiol 52:2135, 2008; și Miller JM, Rochitte CE, Dewey M și colab: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. N Engl J Med 359:2324, 2008.

FIGURA 18-14 Leziuni ale arterei coronare de diferite severitate și grad, așa cum sunt prezentate pe CT cardiac. A, Placă mare mixtă fără stenoză semnificativă în artera

coronară descendentă anterioară stângă proximală (reformat multiplanar curbat), cu remodelare arterială spre exterior (săgeată), așa cum se arată în imaginea în secțiune transversală (insert). B, Placă mare necalcificată cu remodelare arterială exterioară în artera coronară dreaptă cu stenoză luminală ușoară (<25%). C, Stenoză moderată (50%) în artera coronară circumflexă stângă proximală cu o placă mixtă (săgeată). D, Stenoză de grad înalt (>70%) a arterei coronare descendente anterioare mijlocii stângi cu o placă necalcificată (săgeată). E, Ocluzia totală (săgeată) a arterei coronare circumflexe distale stângi.

Tomografia computerizată cardiacă

angiografia coronariană invazivă, severitatea stenozei angiografice CT tinde să fie oarecum mai proastă, cu doar o corelație modestă ($r = 0,5$ la $0,6$), dar studiul CT se corelează foarte bine cu ecografia intravasculară (IVUS), probabil ca urmare a unei mai bune vizualizări a peretelui arterial. de ischemie inductibilă. O stenoză de 50% sau mai mare pe CT cardiac este asociată cu o probabilitate de 30% până la 50% de ischemie demonstrabilă la imagistica de perfuzie miocardică (vezi capitolul 16),^{51,52} subliniind necesitatea unei abordări multimodale a imagistică pentru a ghida tratamentul ulterior al pacientului. Noile metode care combină angiografia CT coronariană cu imagistica de perfuzie de stres vasodilatator sau măsurători computaționale ale rezervei de flux fracționat (FFR) (vezi mai departe) pot oferi o evaluare CT anatomică și fiziologică combinată.

Prognosticul bolii coronariene

Studiile angiografice invazive ale CAD au stabilit că severitatea crescândă a afectării coronariene este asociată cu un prognostic mai puțin favorabil. Au fost studiate două abordări, inclusiv calculul unui scor de implicare a segmentului și, mai simplu, în funcție de numărul de vase implicate. Scorul de stenoză segmentară ia în considerare implicarea segmentară a aterosclerozei în funcție de numărul de segmente coronare care prezintă placă și de severitatea acesteia. O abordare mai simplă determină implicarea ca număr de artere coronare implicate (una până la trei și principalul stâng). Prin oricare abordare, severitatea mai mare a implicării arterelor coronare este asociată cu un rezultat cardiovascular mai rău, chiar și excluzând procedurile precoce de revascularizare care pot fi precipitate de rezultatul testului. În registrul CONFIRM53, raportul anual de hazard ajustat în funcție de risc, relativ la

aceea pentru arterele coronare normale a fost de 1,62 pentru CAD neobstructivă, 2,00 pentru CAD cu un vas, 2,92 pentru CAD cu două vase și 3,70 pentru CAD cu trei vase sau CAD principală stângă (Fig. 18-15). Extinzându-se din aceste rezultate, persoanele studiate cu angiografie CT coronariană par mai probabil să primească terapii preventive cu aspirină și statine.⁵⁴

Aplicații clinice ale angiografiei coronariene computerizate

Tomografie computerizată în secția de urgențe. Datorită valorii predictive negative ridicate a CT cardiacă, testul a fost studiat ca metodă de excludere a CAD în rândul pacienților care prezintă durere toracică acută. Trei studii clinice randomizate au examinat CT cardiac în rândul pacienților care s-au prezentat la departamentul de urgență cu durere toracică sau simptome echivalente ischemice.⁵⁵⁻⁵⁷ Aceste studii (Tabelul 18-6) au înrolat de obicei pacienți cu probabilitate scăzută de apariție a sindromului coronarian acut (SCA) pe baza rezultatelor ECG și a biomarkerului. În comparație cu abordările standard de îngrijire cu biomarkeri în serie și protocol sau testări selectate clinic, angiografia CT a condus în mod uniform la timpi de triaj sau de descărcare mai rapid, cu rezultate cardiovasculare echivalente nete. Criteriile CT cardiace pentru admiterea în spital au variat în studii, admiterea fiind recomandată pentru detectarea stenozei mai mari de 25%. Majoritatea pacienților au normal

FIGURA 18-15 Date din registrul CONFIRM care arată un prognostic cardiovascular mai prost bazat pe creșterea severității CAD, așa cum este definit de angiografia CT cardiacă. S-a observat un prognostic advers pentru CAD neobstructiv, în plus față de CAD cu unul, două sau trei vase. (Din Min JK, Dunning A, Lin FY, și colab.: diferențe legate de vârstă și sex în riscul de mortalitate pentru toate cauzele pe baza rezultatelor angiografiei coronariene computerizate: Results from the International Multicenter CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry] of 23, 8 Am Cardiol 2011;108:849, 2011.)

descoperirile angiografiilor CT și pot fi descărcate în siguranță, în timp ce aproximativ 20% până la 50% pot avea o anumită placă identificată și necesită o evaluare suplimentară (vezi studiul de caz în Fig. e18-3).⁵⁸ O abordare care include CT cardiac duce la diagnostice mai corecte de CAD și la mai puține teste ulterioare în general, dar cu costul unei teste clinice mai frecvente, invazive. Angiografia CT a primit o recomandare ca fiind „adekvată” pentru pacienții cu probabilitate scăzută și medie de a avea CAD.¹³

Detectarea plăcii necalcificate. Dincolo de detectarea stenozei coronariene sau CAC, detectarea plăcii necalcificate este o abordare atrăgătoare, dar nevalidată a evaluării riscului. Definită ca orice leziune a peretelui arterial coronarian cu o atenuare cu raze X detectabil mai mică decât pentru mediul de contrast cu iod, dar mai mare decât pentru țesutul înconjurător, placa necalcificată este dificil de cuantificat, cu acuratețe și reproductibilitate limitate pentru

tehnicele utilizate. Detectarea necesită rezoluție spațială și temporală maximă și zgomot minim al imaginii prin expuneri mai mari la radiații. Comparativ cu cel pentru IVUS (vezi capitolul 20), coeficientul de corelație pentru angiografia CT în determinarea volumelor plăcii este de aproximativ 0,69, cu o sensibilitate de aproximativ 80%.⁶⁰ În general, severitatea plăcii necalcificate tinde să fie subestimată, în special pentru plăcile mici. În rândul pacienților asimptomatici, placa necalcificată se găsește frecvent împreună cu CAC, dar este prezentă doar la 5% până la 10% dintre pacienți ca unică constatare și foarte rar într-un model obstructiv.^{60,61} Din acest motiv, screening-ul angiografia CT nu este recomandată la pacienții asimptomatici în scopul detectării plăcii necalcificate.

Printre pacienții simptomatici, placa necalcificată tinde să fie o constatare comună. Pe baza corelațiilor cu IVUS, plăcile cu valori scăzute de atenuare (15 până la 50 HU) tind să fie clasificate morfologic drept bogate în lipide, iar cele cu valori de atenuare de aproximativ 100 HU tind să fie plăci fibroase. Această descoperire a generat interes pentru caracterizarea plăcii neinvazive și cuantificarea ca metodă de identificare a pacienților cu risc mai mare pentru SCA ulterioară. Caracteristicile plăcii propuse a fi asociate cu un risc mai mare de ruptură a plăcii sau SCA includ placa cu atenuare scăzută (placă cu valori de atenuare <30 HU), remodelarea arterială exterioară (raportul diametrului arterei segmentului implicat la o referință proximală de 1,1 sau mai mare) și un model pete (<3 mm în dimensiune) de calcifiere. 18-14) au fost asociate cu risc crescut (raportul de risc [HR], 23) al SCA.⁶² Problemele cu această evaluare includ natura nefrecventă a acestor constatări, precum și suprapunerea substanțială și impactul tehnicii de scanare asupra valorilor de atenuare. Sunt necesare mai multe lucrări de validare pentru a elucida în continuare valoarea prognostică a caracterizării plăcii. Printre pacienții cu infarct miocardic (IM) fără supradenivelare a segmentului ST, evaluările cantitative CT ale volumului plăcii angiografice folosind tehnici IVUS virtuale demonstrează o creștere cu 18% a riscului pentru evenimente ulterioare, cu fiecare 100 mm³ de încărcare a plăcii. 18-16).

Evaluare după operația de bypass coronarian. În general, pacienții cu CAD cunoscute nu sunt candidații optimi pentru angiografia CT

TABELUL 18-6 Studii controlate randomizate care evaluează rezultatele clinice cu utilizarea angiografiei coronariene computerizate în departamentul de urgență pentru evaluarea pacienților cu posibile SCA

*MACE de 30 de zile: nu este semnificativ statistic.

*Cost: semnificativ statistic.

* Studiul CT-STAT a raportat timpul până la diagnostic, spre deosebire de durata totală a șederii.

LOS = durata șederii; MACE = evenimente cardiovasculare adverse majore; N/A = date nu sunt disponibile; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarct [trial] (scor).

Date de la Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, și colab.: Studiul CT-STAT (Angiografie coronariană computerizată pentru triajul sistematic al pacienților cu durere toracică acută la tratament). J Am Coll Cardiol 58:1414, 2011; Litt HI, Gatsonis C, Snyder B și colab.: Angiografia CT pentru evacuarea în siguranță a pacienților cu posibile sindroame coronariene acute. N Engl J Med 366:1393, 2012; și Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA și colab.: Angiografia CT coronariană versus evaluarea standard în durerea toracică acută. N Engl J Med 367:299, 2012.

Tomografia computerizată cardiacă

FIGURA e18-3 Angiografia CT coronariană a arterei coronare drepte care arată placa necalcificată remodelată în exterior. Pacienta era o femeie în vârstă de 47 de ani care s-a prezentat la urgență cu un singur episod de durere toracică apărută în repaus. Nu avea factori de risc cunoscuți, dar fuma o jumătate de pachet de țigări pe zi. Constatările la examenul fizic, ECG și un test inițial al troponinei au fost normale. Probabilitatea ei pretest de CAD a fost evaluată a fi scăzută pe baza vârstei și a prezenței unui factor de risc cardiovascular. O angiogramă CT coronariană axială declanșată prospectiv de ECG a fost efectuată pe un scanner cu 256 secțiuni la 100 kVp. Doza eficientă de radiație a fost de 2,4 mSv. Imaginile arată o placă moderată, necalcificată, cu remodelare exterioară în artera coronară dreaptă (material gri, intermediar în atenuare între lumenul coronar și țesutul înconjurător), cu densități CT variind de la 92 la 135 HU. Remodelarea exterioară este evidențiată de dimensiunea generală mai mare a peretelui coronarian exterior (bombă) la locul leziunii. Pacientul a fost internat la spital pentru evaluare ulterioară.

din cauza probabilității ridicate pretest de ateroscleroză coronariană. Cu toate acestea, evaluarea permeabilității grefei de bypass coronarian este foarte precisă, cu sensibilități și

specificități apropiindu-se de 100%⁶⁴ datorită dimensiunii mari și mobilității limitate a acestor structuri (Fig. 18-17). O limitare notabilă a tehnicii după bypass coronarian (CABG) este observată în evaluarea CAD nativă, în care prezența clemelor metalice și a CAC severă duce la o sensibilitate redusă și

FIGURA 18-16 Secțiune transversală subțire a plăcii de artere coronare, așa cum se vede cu CT cu definiție standard (lățimea detectorului de 0,625 mm) (A) și CT de înaltă definiție (lățimea detectorului de 0,312 mm) (B). CT de înaltă definiție poate permite detectarea mai precisă a plăcii și gradarea stenozei coronariene, dar este investigațional în prezent.

specificitate, cu o rată mare de segmente coronariene neevaluabile. Înainte de reoperatorie CABG, CT cardiac este considerată o indicație adecvată, definind relația firelor sternale cu structurile cardiace și grefele în scopul planificării tehnicilor chirurgicale de reintrare. Aceste studii necesită CT cu contrast pentru opacificarea grefelor și a ventriculului drept și o achiziție elicoială retrospectivă pentru imagistica cine angiografică pentru a evalua aderența structurilor la stern. Pacienții care sunt supuși angiografiei CT cardiace preoperatorii au rezultate chirurgicale îmbunătățite, inclusiv risc redus de IM perioperator și perioade mai scurte de îngrijiri critice postoperatorii necesare.⁶⁵ Constatările cu risc ridicat la CT cardiac includ structuri cardiace adiacente sau aderente la stern și grefele de bypass coronarian care se extind în linia mediană⁶⁵ (Fig. 18). Imaginile CT ghidează, de asemenea, echipa chirurgicală în locațiile optime pentru clampingul încrucișat aortic, pentru a evita regiunile cu CAC extins sau aterom (Fig. 18-19).

Imagistica stenturi coronariene. Artefactul de imagine de la stenturile metalice limitează aplicarea la pacienții cu proceduri anterioare de stent coronarian, în măsura în care stenturile mici sunt dificil de evaluat și predispuse la noninterpretabilitate. Cu toate acestea, o precizie moderată spre mare (apropiindu-se de 90%)⁶⁶ poate fi obținută cu stenturi cu diametrul de 3 mm sau mai mare, cu o anumită dependență de proiectarea stentului după optimizarea tehnicilor de reconstrucție (sharp kernel) și a caracteristicilor de afișare (fereastră de afișare largă) (Fig. 18-20). Stenturile din artera coronariană principală stângă, aplicând CT de înaltă definiție cu matrice de detectoare mai subțiri și tehnici de reconstrucție iterativă și folosind cartografierea cantitativă a atenuării, pot permite detectarea mai precisă a restenozei în stent.⁶⁸

Evitarea artefactelor de scanare. În ciuda selecției și pregătirii optime a pacientului, pot apărea artefacte de scanare (Fig. 18-21). Frecvența cardiacă ridicată (>65 bătăi/min pentru scanerile cu o singură sursă) poate duce la artefact de mișcare coronariană, în special în artera coronară mijlocie dreaptă (Fig. 18-22). În unele cazuri, fazele end-sistolice (versus fazele diastolice) pot rezolva această problemă. Scanerile mai noi cu rezoluție temporală îmbunătățită sau surse de raze X ortogonale (CT cu sursă duală) pot obține o calitate

adekvată a imaginii la frecvență cardiacă mai mare. Alinierea greșită a secțiunilor axiale de imagine apare din schimbările de poziție ale inimii cu mișcarea pacientului (în special mișcarea respiratorie), bătăile inimii ectopice sau modificările bruște ale ritmului cardiac în timpul scanării. Seturile de date de scanare elicoidală permit, în general, editarea etichetelor ECG pentru a șterge datele pentru bătăile ectopice în timpul scanării

FIGURA 18-18 Anatomie reoperatorie substernală cu risc ridicat la un pacient cu o intervenție chirurgicală anterioară de bypass coronarian, inclusiv o grefă de bypass coronarian (săgeată) imediat sub stern, prezentată în vederi axiale (A) și sagitale (B). Ventriculul drept este imediat adiacent și aderent de firul sternal (C, săgeată).

III

Evaluarea Pacientului

FIGURA 18-19 CT fără contrast care arată calcificarea aortică extinsă („aortă de porțelan”). A, În plan coronal, calcificarea se extinde de la joncțiunea sinotubulară aortică până la arcul aortic. B, C, Imaginile în secțiune transversală (la nivelurile indicate prin săgeți care se extind din A) din aorta ascendentă superioară (B) și inferioară (C) arată natura circumferențială a calcifierii.

Miez mediu-moale

Miez ascuțit

Miez ascuțit, fereastră largă

FIGURA 18-20 Imagistica stent cu CT cardiac. A, Un stent mare cu atenuare uniformă a contrastului în lumen, indicând permeabilitatea. B, Un mic stent în artera descendentă anterioară stângă cu un alt stent în ramura diagonală proximală. Sunt afișate trei setări de reconstrucție/afișare: un nucleu mediu-moale, un nucleu ascuțit și reconstrucția nucleului ascuțit afișat cu o fereastră largă. Vizualizarea restenozelor în stent în ramura diagonală este optimizată cu a treia abordare (adică miez ascuțit, lățime de afișare a ferestrei late). (Imagini prin amabilitatea Dr. John Lesser, Minneapolis Heart Institute, Minneapolis.)

Tomografia computerizată cardiacă

FIGURA 18-21 Artefacte imagistice obișnuite sau imagistică nediagnostică pe CT cardiac. A, Eroare de înregistrare văzută ca linii orizontale (săgeată) în imagine. B, Mișcarea respiratorie văzută ca discontinuitate a sternului. C, Opacificare de contrast slabă a arterei coronare. D, Artefact de duplicare coronariană cauzat de o bătaie ectopică. E, raport semnal-zgomot slab (imagine granulată) cauzat de obezitate. F, Calcificare coronariană severă. G, Artefact de striată de la un stimulator cardiac biventricular implantat. (Imagini prin amabilitatea doctorului John Lesser, Minneapolis Heart Institute, Minneapolis.)

10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90%

FIGURA 18-22 Imagini axiale multifazate ale arterei coronare drepte care prezintă artefact de mișcare pe tot parcursul ciclului cardiac, inclusiv sistolă (faze de la 0 la 40%) și diastola (50% la 90%). Imaginile cele mai lipsite de mișcare ale arterei coronare drepte (săgeata) sunt la 40% (sistolă finală) și 70% (diastolă mijlocie), când mișcarea cardiacă este redusă la minimum.

reconstrucție. Obiectele foarte atenuante (obiecte metalice sau CAC) pot produce un artefact numit întărire a fasciculului, creat prin modificarea spectrului energetic al fasciculului de raze X. Acest artefact poate împiedica în mod deosebit interpretarea plăcilor coronare cu ateroscleroză calcifiată foarte densă. În cele din urmă, imaginile cu raport semnal-zgomot slab pot fi rezultatul unei subpenetrări secundare fie parametrilor de

achiziție a scanării, fie dimensiunii corpului pacientului. Reconstrucțiile cu felii mai groase pot îmbunătăți raportul semnal-zgomot, dar în detrimentul rezoluției spațiale.

Morfologie și funcție ventriculară și valvulară

Achizițiile scanării elicoidale, cu sau fără modularea curentului tubului, permit reconstrucția datelor CT cardiace din faza sistolică și diastolică, permițând evaluarea funcției sistolice ventriculare. Astfel de date pot fi afișate în format de buclă cinematografică pentru estimarea fracției de ejeție și a mișcării peretelui regional sau pot fi evaluate folosind software-ul de segmentare cantitativă pentru analiza volumetrică (Fig. 18-23). Parametrii de reconstrucție permit reconstrucții de felii mai groase (2 până la 3 mm) cu suficientă rezoluție spațială pentru detalii structurale adecvate. Folosind astfel de metode, determinarea fracției de ejeție și a volumelor LV69 și RV70,71 este foarte precisă ($\pm 2\%$) în comparație cu alte metode, cum ar fi rezonanța magnetică cardiacă (CMR) (vezi capitolul 17). Morfologia miocardului poate fi, de asemenea, evaluată în mod fiabil pentru descoperirile de IM anterior, cum ar fi subțierea peretelui, calcificarea sau înlocuirea miocardică grasă (indicată prin densități negative de HU în miocard). Morfologia atrială și volumul pot fi, de asemenea, evaluate. Cheagul din apendicele atriului stâng poate fi identificat cu o valoare predictivă negativă ridicată, deși amestecarea întârziată în cazul unui flux slab poate duce la un diagnostic de pseudotromb. CT cardiac

FIGURA 18-23 Segmentarea ventriculară pe axa lungă verticală (A), pe axa lungă orizontală (B) și pe axa scurtă (C), ducând la determinarea volumului ventricular (D). O abordare similară de segmentare a ventriculului drept pe axa scurtă este prezentată în E.

oferă, de asemenea, detectarea foarte precisă a trombilor murale VS. Trombii murali au de obicei o valoare de atenuare cuprinsă între 25 și 80 HU (în medie, aproximativ 40 HU) care este sub cea a miocardului înconjurător (de obicei, 70 până la 200 HU)⁷² (Fig. 18-24).

Evaluarea anatomică a valvelor cardiace și a mișcării lor este, de asemenea, fezabilă atât pentru valvele native⁷³, cât și pentru protetice⁷⁴ (Fig. 18-25 și 18-26). Stenoza aortică este caracterizată prin CT atât în ceea ce privește extinderea calcificării valvulare, cât și a ariei orificiului prin planimetrie (vezi capitolul 63).^{75,76} Calcificarea valvulară aortică este direct legată de aria valvulară și poate fi cuantificată folosind metode de densitate ariei.⁷⁷ Planimetria ariei valvulare este strâns legată de alte determinări stenozive invazive și non-invazive. CT cardiac efectuată înainte de înlocuirea valvei aortice transcater (vezi capitolul

56) reprezintă o nouă aplicare a tehnicii descrise în ghidurile recente de la Society of Cardiovascular CT (vezi Fig. 18-26).⁷⁸ În comparație cu ecocardiografia transesofagiană (vezi capitolul 14), CT cardiac oferă o evaluare mai precisă a zonei a sau oblice, a caracterului anuluiografic și determinării optime a zonei oblice. angulații și detectarea pericolelor potențiale, cum ar fi calcificarea severă a rădăcinii aortice.

În insuficiența aortică, malcoaptarea foilor valvulare cu mai mult de 0,75 cm² este asociată cu insuficiență aortică severă (Fig. 18-27; vezi și Fig. 18-26).⁷⁹ Disfuncția valvei protetice, inclusiv nepotrivirea dimensiunilor, creșterea țesuturilor sau tromboza valvei pot fi identificate în mod imagistic la pacienții cu CT cardiacă. Endocardita valvulară protetică identifică scurgerile paravalvulare (vezi Fig. 64-4) și poate oferi o evaluare arteriografică coronariană preoperatorie atunci când este anticipată o intervenție chirurgicală cardiacă. Slăbiciunea CT cardiacă pentru evaluarea tulburărilor valvulare este incapacitatea de a evalua hemodinamica, astfel încât imagistica complementară ar trebui să includă ecocardiografia Doppler.

CT cardiac descrie caracteristicile structurale ale bolilor cardiace congenitale (vezi capitolul 62) și anomaliilor arterelor coronare, în special ca alternativă la CMR la pacienții cu stimulatori cardiace implantate. Cu toate acestea, preocupările legate de expunerea la radiații la tineri impun o atenție strictă parametrilor de achiziție a scanării, inclusiv utilizarea imaginilor de 80 kVp pentru a limita expunerea la radiații.

Sindroame aortice acute și embolie pulmonară

CT multidetector oferă un diagnostic precis al altor cauze grave de durere toracică acută sau simptome echivalente ischemice, inclusiv acute

FIGURA 18-24 CT cardiac cu contrast care arată un tromb mural, valoare de atenuare 35 HU, în septul apical distal, afișat într-o vedere cu patru camere.

sindroame aortice (disecție aortică) (Fig. 18-28A) și hematom intramural aortic (Fig. 18-28B) și embolie pulmonară (Fig. 18-28C). CT helicoidal are o sensibilitate de 100% și o specificitate de 98% pentru diagnosticul de disecție aortică în rândul pacienților cu probabilitate pretest scăzută de disecție.⁸¹ În mod similar, acuratețea diagnosticului de embolie pulmonară folosind CT multidetector este mare, cu o valoare predictivă negativă de 99% în rândul pacienților cu probabilitate scăzută până la moderată de disecție pulmonară, deși pretestare, deși probabilitate subtestare a emboliei pulmonare. poate fi limitată.⁸² În ciuda acurateței CT multidetector dedicat pentru aceste afecțiuni și a recomandării generale ca astfel de anomalii accidentale non-cardiace să fie detectate pe CT cardiac, adaptarea de rutină a protocoalelor CT cardiace (cum ar fi în „protocolul de excludere triplă”) pentru detectarea optimă a unor astfel de diagnostice noncoronare este complicată și în prezent nu este complicată.

recomandat. Raza de scanare mai lungă crește expunerea la radiații, subliniind nevoia de tehnici de reducere a radiațiilor și crește potențialul de descoperiri accidentale de scanare. În general, colimația subțire care este necesară pentru evaluările coronariene nu este necesară pentru evaluările aortice sau ale arterelor pulmonare, dar este necesară trecerea ECG pentru a evita artefactul de mișcare a aortei care imită disecția aortică. Volumul contrastului și sincronizarea sunt factori cruciali în asigurarea unei îmbunătățiri optime a contrastului tuturor celor trei vasculare (pulmonar, coronarian și aortic). În cele din urmă, probabilitățile diferite de pretest pentru patologia arterei aortice sau pulmonare vor afecta valoarea predictivă negativă și pozitivă în sensul că sensibilitatea și specificitatea tehnicii sunt imperfecte.

Fluxul sanguin coronarian, fiziologie și cicatrice miocardică

Atenuarea miocardică reflectă fluxul sanguin coronarian relativ la imagistica de primă trecere. Pe această bază și bazată pe relația dintre rezerva de flux miocardic și stenoza arterială, este în curs de dezvoltare imagistica de perfuzie de stres CT de prim pasaj. Protocolul imagistic (Fig. 18-29) include angiografia CT cu contrast atât în repaus, cât și în timpul administrării de agoniști de adenosină.⁸³ Mai multe studii au raportat fezabilitatea și acuratețea acestei abordări, cel mai frecvent utilizând CT cu 320 de secțiuni sau CT cu sursă dublă de 128 secțiuni. Sensibilitatea pentru detectarea stenozei coronariene semnificative variază de la 72% la 98%, cu specificitatea variind de la 71% la 92%, cu doze de radiații de până la 2,5 mSv utilizând CT elicoidal cu pitch înalt.⁸⁴ O meta-analiză a constatat o sensibilitate globală combinată de 81% și specificitatea pentru această metodă primară a acestei tehnici este limitarea de 985%. expunerea, dar scanerile actuale cu suprafața largă sau achizițiile elicoidale cu pitch înalt, cuplate cu alte tehnici de economisire a dozei, permit acum imagistica de perfuzie de stres CT cu o expunere la radiații la sau semnificativ sub cea a imagisticii de perfuzie miocardică nucleară.

O altă tehnică mai nouă este aplicarea FFR computațională (vezi capitolele 49 și 54) din imaginile angiografice CT coronariene în repaus. Măsurată din angiografia CT coronariană standard de prim pasaj (fig. 18-30), acuratețea sa a fost comparată cu cea pentru măsurarea invazivă a FFR de 0,80 sau mai puțin. Într-un studiu multicentric pe 252 de pacienți, acuratețea globală a fost limitată la 73%, cu sensibilitate de 90% și specificitate de 54%.⁸⁶ Tehnica, încă în dezvoltare, necesită în prezent analize în afara locului, dar are potențialul avantaj al evaluării din angiografiile CT coronariene de rutină dobândite cu pacientul în repaus.

Detectarea cicatricii miocardice și a viabilității este o măsurătoare relevantă la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute. CT cardiac detectează

dimensionarea comparabilă a infarctului bazată pe imagistica de intensificare tardivă.⁸⁸ Imagistica de intensificare tardivă a miocardului implică achiziția CT cardiacă specifică atât

cu perfuzia de mediu de contrast suplimentar, cât și cu o întârziere de aproximativ 10 minute. Cinetica contrastului iodat este similară cu cea a gadoliniului, cu acumulare în spațiul interstițial al miocardului fibrotic. În cazul imagistică întârziată, contrastul se acumulează de preferință în zonele de cicatrizare și poate fi detectat la imagistica întârziată⁸⁹ (Fig. e18-4). Această imagistică poate fi realizată cu o expunere la radiații mai mică decât cu CT cardiacă de primă trecere prin imagistică cu colimație mai largă, scanare axială și ieșire și tensiune tubului mai mici. Cu toate acestea, protocoalele optime de imagistică nu sunt încă stabilite. Caracteristicile de afișare care favorizează detectarea cicatricii miocardice includ utilizarea unei ferestre înguste (200) și a unui centru de afișare inferior (100) și utilizarea proiecției de intensitate minimă. Amplificarea întârziată pe CT cardiac indică regiuni ale miocardului cu probabilitate redusă de recuperare funcțională și identifică pacienții a căror fracțiune de ejeție va rămâne deprimată după IM, în special atunci când este prezent un model transmural de intensificare întârziată.⁹⁰

FIGURA 18-31 Spectrul IM cronic observat pe CT cardiac. A, subțierea miocardului ca urmare a IM anteroseptal (săgeată). B, Hipoatenuarea ($HU < 0$) a septului ventricular care indică infarct miocardic cronic și modificări fibrograse (săgeată). C, Calcificarea apexului VS (săgeată). D, Imagistica de îmbunătățire întârziată (la 10 minute) care arată o îmbunătățire tardivă a anteroapexului, indicând cicatrici cronice și miocard neviabil.

regiuni de hipoatenuare miocardică la imagistica de primă trecere, care atunci când este observată cu grosimea miocardică mai mică de 5 mm sugerează IM anterior și miocard neviabil (Fig. 18-31). Astfel de defecte de primă trecere au de obicei un nivel de atenuare a miocardului mai mic de 50% din miocardul înconjurător; aceasta poate fi chiar zero în cazul înlocuirii miocitelor fibrograse din infarct miocardic cronic, deși o valoare zero poate fi prezentă și la persoanele normale.⁸⁷ Mărimea infarctului pe CT cardiac se corelează strâns cu cea obținută pe RMC (vezi capitolul 17), cu o ușoară subestimare a dimensiunii infarctului la imagistica de prim pasaj și

CONSTATĂRI INCIDENTALE DE LA SCANARE

Rezultatele scanării accidentale în timpul CT cardiac acoperă un spectru larg de la structuri vasculare noncardiace (aortă, arteră pulmonară și vene pulmonare), pulmonare, mediastinale, musculo-scheletice, țesuturi moi și gastrointestinale. Într-o serie de subiecți studiați cu CT multidetector, rezultatele scanării accidentale au fost frecvente (40% până la 50%). Deși majoritatea pacienților nu necesită o evaluare suplimentară, o minoritate (5% până la 10%) va necesita teste imagistice secundare sau urmărire clinică. Ghidurile de urmărire a nodulilor pulmonari nu includ nicio investigație ulterioară a nodulilor mici (<4 mm) (Tabelul e18-3), deși nodulii mai mari necesită o evaluare suplimentară.⁹¹ În ciuda

absenței datelor care să arate o îmbunătățire generală a rezultatelor sau a managementului, practica actuală necesită evaluarea rezultatelor scanării accidentale utilizând alte reconstrucții imagistice pe câmpul vizual complet, cu expertiză în reconstrucții cardio-vasculare cu expertiză în reconstrucții cardio-vasculare. caracteristici.⁹²

FORMARE ȘI CERTIFICARE

CT cardiac reprezintă o nouă modalitate de imagistică pentru mulți specialiști cardiovasculari. Standardele de competență⁹³ și instruire⁹² pentru CT cardiac au fost publicate pentru specialiștii cardiovasculari, care necesită o bază largă de cunoștințe în metodele CT și experiență de caz dintr-un minim de 150 de cazuri de angiografie CT cardiacă, care pot fi obținute atât din experiența în direct (50 de cazuri) cât și din experiența de revizuire a stațiilor de lucru. Certificarea profesională este guvernată de Consiliul de Certificare în Tomografie Computerizată Cardiovasculară⁹⁴ al Consiliului pentru Certificare în Imagistica CardioVasculară și acreditarea laboratorului CT de către Comisia Intersocietăală pentru Acreditarea Laboratoarelor de Tomografie Computerizată sau Colegiul American de Radiologie.

Referințe

Moduri de scanare

Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al: Ghidurile SCCT pentru performanța angiografiei tomografice computerizate coronariene: Un raport al Comitetului Ghid al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Cardiovasc Comput Tomogr 3:190, 2009.

Achenbach S, Goroll T, Seltmann M, și colab.: Detectarea stenozelor arterei coronare prin angiografie CT coronariană cu doză mică, declanșată prospectiv de ECG, cu tonaj înalt. J Am Coll Cardiol Img 4:328, 2011. © 2011 de către Fundația Colegiului American de Cardiologie.

Bischoff B, Hein F, Meyer T, și colab.: Comparatie a scanării secvențiale și elicoidale pentru doza de radiație și calitatea imaginii: Rezultatele studiului prospectiv multicentric privind estimările dozei de radiații ale angiografiei Ct cardiace (PROTECȚIE) I. AJR Am J Roentgenol 194:1495, 2010.

TABELUL e18-3 Recomandări pentru urmărirea și gestionarea nodulilor <8 mm detectați întâmplător la tomografia computerizată fără screening

Notă: Nodul nedeterminat nou detectat la persoanele cu vârsta de 35 de ani sau mai mult.

*Media lungimii și lățimii.

+Fără antecedente de fumat (sau fumat minim) și de alți factori de risc cunoscuți.

*Istoric de fumat sau alți factori de risc cunoscuți.

§ Riscul de malignitate în această categorie (<1%) este substanțial mai mic decât cel cu o scanare CT inițială pentru un fumător asimptomatic. „Nodulii nesolidi (aspect de sticlă șlefuită) sau parțial solizi pot necesita o urmărire mai lungă pentru a exclude adenocarcinomul indolent.

18

Tomografia computerizată cardiacă

Imagistica de perfuzie Imagistica

Infarct miocardic Normal

Obstrucție microvasculară

FIGURA e18-4 A, Protocolul CT cardiac pentru imagistica de intensificare întârziată cu contrast intravenos suplimentar și scanare întârziată, efectuată de obicei la 10 până la 15 minute după scanarea de primă trecere. B, Cinetica de contrast a MI arată o creștere treptată a intensității semnalului în regiunile MI din acumularea întârziată a contrastului în regiunile fibrotice.

Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B și colab.: Reducerea dozei de radiații estimată folosind reconstrucția iterativă statistică adaptivă în angiografia CT coronariană: studiul ERASIR. *AJR Am J Roentgenol* 195:655, 2010.

Expunerea la radiații

Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, și colab: Estimări ale dozei de radiații din tomografia computerizată cardiacă multislice în practica zilnică: Impactul diferitelor protocoale de scanare asupra estimărilor eficiente ale dozei. *Circulație* 113:1305, 2006.

Hausleiter J, Meyer T, Hermann F și colab: Doza estimată de radiații asociată cu angiografia CT cardiacă. JAMA 301:500, 2009.

Jun BR, Yong HS, Kang EY și colab.: Angiografie cu tomografie computerizată coronariană cu 64 de secțiuni folosind tensiune joasă a tubului de 80 kV la subiecții cu indici normali de masă corporală: studiu comparativ folosind 120 kV. Acta Radiol 53:1099, 2012.

Wang D, Hu XH, Zhang SZ, și colab.: Calitatea imaginii și performanța dozei de protocol de scanare cu doză mică de 80 kV în angiografia CT coronariană în spirală cu pas înalt: studiu de fezabilitate. Int J Cardiovasc Imaging 28:415, 2012.

Raff GL, Chinnaiyan KM, Share DA, et al: Doza de radiații din tomografia computerizată cardiacă înainte și după implementarea tehnicilor de reducere a dozei de radiații. JAMA 301:2340, 2009.

Pregătirea pacientului și secvența de scanare

Dewey M, Vavere AL, Arbab-Zadeh A, și colab: Caracteristicile pacientului ca predictor ai calității imaginii și acurateței diagnostice a MDCT în comparație cu angiografia coronariană convențională pentru detectarea stenozelor arterei coronare: CORE-64 Multicenter International Trial. AJR Am J Roentgenol 194:93, 2010.

Ferencik M, Ropers D, Abbara S și colab.: Precizia diagnostică a metodelor de postprocesare a imaginii pentru detectarea stenozelor arterei coronare prin utilizarea CT cu multidetector. Radiologie 243:696, 2007.

Indicatii clinice

Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al: ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criterii de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Comitetului de direcții strategice pentru calitatea Comitetului de direcții strategice de calitate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Radiografie, Grupul de lucru al Societății Americane de Radiografie Rezonanța Magnetică Cardiovasculară, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Radiologie Intervențională. J Am Coll Cardiol 48:1475, 2006.

Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al: ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 criterii de utilizare adecvate pentru tomografia computerizată cardiacă. Un raport al Grupului operativ de criterii de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, al Colegiului American de Radiologie, al Asociației Americane a Inimii, al Societății Americane de Ecocardiografie, al Societății Americane de Cardiologie Nucleară, al Societății Nord-Americane pentru Imagistica Cardiovasculară, al

Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și al Societății Magnetice pentru Remediație Cardiovasculară. J Cardiovasc Comput Tomogr 4:407, 2010.

Chinnaiyan KM, Peyser P, Goraya T, et al: Impactul unei inițiative de îmbunătățire continuă a calității asupra utilizării adecvate a angiografiei coronariene computerizate: Rezultatele unui registru multicentric, la nivel de stat, Consorțiul avansat de imagistică cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 60:1185, 2012.

Voros S, Rivera JJ, Berman DS, et al: Ghid pentru minimizarea expunerii la radiații în timpul achiziției de scanări de calciu arterelor coronare cu utilizarea tomografiei computerizate multidetector: un raport al Societății pentru imagistica și prevenirea aterosclerozei, consiliile tomografice și de prevenire a prevenției, în colaborare cu Societatea de tomografie computerizată cardiovasculară. J Cardiovasc Comput Tomogr 5:75, 2011.

Nakazato R, Dey D, Gutstein A, și colab.: Scorul de calciu din artera coronară utilizând o tensiune redusă a tubului și un protocol de doză de radiații cu tomografie computerizată cu dublă sursă. J Cardiovasc Comput Tomogr 3:394, 2009.

Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al: documentul de consens de experți clinici ACCF/AHA 2007 privind scorul calciului în arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea globală a riscului cardiovascular și în evaluarea pacienților cu durere toracică: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA pentru a actualiza documentul de consens al Comitetului de experți pentru a actualiza Computed Tomography) dezvoltat în colaborare cu Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention și Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol 49:378, 2007.

Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al: Calciul coronarian ca predictor al evenimentelor coronariene în patru grupuri rasiale sau etnice. N Engl J Med 358:1336, 2008.

Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al: Calciul coronarian prezice independent boala coronariană prematură incidentă peste factorii de risc cardiovascular măsurați: rezultate medii pe trei ani în proiectul Prospective Army Coronary Calcium (PACC). J Am Coll Cardiol 46:807, 2005.

Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A și colab.: Calcificarea coronariană îmbunătățește predicția riscului cardiovascular la vârstnici. Circulație 112:572, 2005.

Lakoski SG, Greenland P, Wong ND și colab.: Scorurile de calciu în arterele coronare și riscul de evenimente cardiovasculare la femei clasificate ca „risc scăzut” pe baza scorului de risc Framingham: Studiul multi-etnic al aterosclerozei (MESA). Arch Intern Med 167:2437, 2007.

Brown ER, Kronmal RA, Bluemke DA și colab.: Scorul de acoperire a calciului coronarian: determinarea, corelațiile și acuratețea predictivă în studiul multi-etnic al aterosclerozei. Radiologie 247:669, 2008.

Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST și colab.: Prognostic pe termen lung asociat cu calcificarea coronariană: Observații dintr-un registru de 25.253 de pacienți. J Am Coll Cardiol 49:1860, 2007.

Williams M, Shaw LJ, Raggi P, et al: Valoarea prognostică a numărului și a locului de leziuni coronariene calcificate în comparație cu scorul total. J Am Coll Cardiol Img 1:61, 2008.

Motoyama S, Kondo T, Sarai M și colab.: Caracteristicile tomografice computerizate multislice ale leziunilor coronariene în sindroamele coronariene acute. J Am Coll Cardiol 50:319, 2007.

Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD și colab.: Valoarea diagnostică și prognostică a absenței calcificării arterei coronare. J Am Coll Cardiol Img 2:675, 2009.

Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al grupului de experți al Programului Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (Comisionul III de tratament pentru adulți). JAMA 285:2486, 2001.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al: 2010 ACCF/AHA ghid pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 56:e50, 2010.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2013 Nov 12. [Epub înainte de tipărire].

Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW și colab: Scorul de calciu al arterei coronare și clasificarea riscului pentru predicția bolilor coronariene. JAMA 303:1610, 2010.

Nasir K, McClelland RL, Blumenthal RS și colab.: Calciul arterei coronare în legătură cu inițierea și continuarea medicamentelor preventive cardiovasculare: Studiul multi-etnic al aterosclerozei (MESA). Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:228, 2010.

Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al: Furnizarea de statine și aspirină pe bază de comunitate după detectarea calciului arterei coronare într-o cohortă de screening la nivel comunitar. J Am Coll Cardiol 51:1337, 2008.

Arad Y, Spadaro LA, Roth M, et al: Tratamentul adulților asimptomatici cu scoruri crescute de calciu coronarian cu atorvastatina, vitamina C și vitamina E: studiu clinic randomizat St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol 46:166, 2005.

Anand DV, Lim E, Raval U, și colab: Prevalența ischemiei miocardice silențioase la indivizii asimptomatici cu ateroscleroză subclinică detectată prin tomografie cu fascicul de electroni. J Nucl Cardiol 11:450, 2004.

He ZX, Hedrick TD, Pratt CM și colab.: Severitatea calcificării arterei coronare prin tomografia computerizată cu fascicul de electroni prezice ischemia miocardică tăcută. *Circulație* 101:244, 2000.

Rozanski A, Gransar H, Wong ND și colab.: Rezultate clinice după scanarea calciului coronarian și scintigrafia de perfuzie miocardică de efort. *J Am Coll Cardiol* 49:1352, 2007.

Taylor AJ, Bindeman J, Le TP, et al: Progresia aterosclerozei coronariene calcificate: Relație cu factorii de risc coronarieni și grosimea intima-media carotidiană. *Ateroscleroza* 197:339, 2008.

Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R și colab.: Factori de risc pentru progresia calcificării arterei coronare la subiecții asimptomatici: Rezultatele studiului multiethnic al aterosclerozei (MESA). *Circulație* 115:2722, 2007.

Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ: Progresia calciului arterei coronare și riscul primului infarct miocardic la pacienții care primesc terapie pentru scăderea colesterolului. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1272, 2004.

Raggi P, Cooil B, Ratti C și colab: Progresia calciului arterei coronare și apariția infarctului miocardic la pacienții cu și fără diabet zaharat. *Hipertensiune arterială* 46:238, 2005.

Kiramijyan S, Ahmadi N, Isma'eel H, și colab: Impactul progresiei calciului arterei coronare și al terapiei cu statine asupra rezultatului clinic la subiecții cu și fără diabet zaharat. *Am J Cardiol* 111:356, 2013.

Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K și colab.: Progresia calciului arterei coronare prezice mortalitatea pentru toate cauzele. *J Am Coll Cardiol Img* 3:1229, 2010.

Burke AP, Taylor A, Farb A și colab: Calcificare coronariană: Perspective de la victimele morții coronariene subite. *Z Kardiol* 89(Suppl 2):49, 2000.

Mowatt G, Cook JA, Hillis GS și colab.: Angiografia tomografică computerizată 64-slice în diagnosticul și evaluarea bolii coronariene: revizuire sistematică și meta-analiză. *Heart* 94:1386, 2008.

Miller JM, Rochitte CE, Dewey M și colab.: Performanța diagnostică a angiografiei coronariene prin CT cu 64 de rânduri. *N Engl J Med* 359:2324, 2008.

Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG și colab.: Performanța diagnostică a angiografiei coronariene computerizate pe rând cu 64 de detectoare pentru evaluarea stenozei arterei coronare la indivizi fără boală coronariană cunoscută: rezultate din prospectul multicentric ACCURACY (Evaluare prin coronariană computerizată a angiografiei triunghiografice individuale) *J Am Coll Cardiol* 52:1724, 2008.

Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD și colab.: Precizia diagnostică a angiografiei coronariene cu tomografie computerizată cu 64 de secțiuni: un studiu prospectiv, multicentric, multivendor. J Am Coll Cardiol 52:2135, 2008.

Vorre MM, Abdulla J: Acuratețea diagnosticului și doza de radiație a angiografiei coronariene CT în fibrilația atrială: revizuire sistematică și meta-analiză. Radiologie 267:376, 2013.

Raff GL, Abidov A, Achenbach S, et al: Ghidurile SCCT pentru interpretarea și raportarea angiografiei coronariene computer-tomografice. J Cardiovasc Comput Tomogr 3:122, 2009.

Okabe T, Weigold WG, Mintz GS și colab.: Comparație între ecografia intravasculară și tomografia computerizată cu 64 de secțiuni îmbunătățită cu contrast pentru a evalua semnificația îngustărilor coronariene ambigue din punct de vedere angiografic. Am J Cardiol 102:994, 2008.

Tamarappoo BK, Gutstein A, Cheng VY și colab.: Evaluarea relației dintre severitatea stenozei și distribuția stenozelor arterei coronare pe angiografia tomografică computerizată multislice și ischemia miocardică detectată prin tomografie computerizată cu emisie de foton unic. J Nucl Cardiol 17:791, 2010.

Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z, et al: Relația dintre angiografia coronariană CT și imagistica de perfuzie de stres la pacienții cu suspiciune de boală cardiacă ischemică evaluată prin imagistica PET-CT integrată. J Nucl Cardiol 14:799, 2007.

Min JK, Dunning A, Lin FY, și colab: Diferențele legate de vârstă și sex în riscul de mortalitate pentru toate cauzele, bazate pe rezultatele angiografiei coronariene computerizate, rezultate din International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) a 23.854 de pacienți cu boală coronariană cunoscută. J Am Coll Cardiol 58:849, 2011.

Min JK, Koduru S, Dunning AM și colab.: Angiografia CT coronariană versus imagistica de perfuzie miocardică pentru calitatea vieții, costul și expunerea la radiații pe termen scurt: un studiu pilot prospectiv multicentric randomizat. J Cardiovasc Comput Tomogr 6:274, 2012.

Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA și colab: Angiografia CT coronariană versus evaluarea standard în durerea toracică acută. N Engl J Med 367:299, 2012.

Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A și colab.: Studiul CT-STAT (Angiografie coronariană computerizată pentru triajul sistematic al pacienților cu durere toracică acută la tratament). J Am Coll Cardiol 58:1414, 2011.

Litt HI, Gatsonis C, Snyder B și colab.: Angiografia CT pentru evacuarea în siguranță a pacienților cu posibile sindroame coronariene acute. N Engl J Med 366:1393, 2012.

Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F și colab.: Tomografia computerizată cu multidetector coronarian în evaluarea pacienților cu durere toracică acută. *Circulație* 114:2251, 2006.

Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW și colab.: Un studiu controlat randomizat de tomografie computerizată coronariană cu mai multe feluri pentru evaluarea durerii toracice acute. *J Am Coll Cardiol* 49:863, 2007.

Leber AW, Becker A, Knez A și colab.: Precizia tomografiei computerizate cu 64 de secțiuni pentru a clasifica și cuantifica volumele plăcii în sistemul coronarian proximal: un studiu comparativ folosind ultrasunete intravasculare. *J Am Coll Cardiol* 47:672, 2006.

Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, et al: Prevalența plăcilor coronare necalcificate prin tomografie computerizată cu 64 de secțiuni la pacienții cu risc intermediar de boală coronariană semnificativă. *J Am Coll Cardiol* 48:312, 2006.

Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, și colab.: Caracteristicile angiografiei tomografice computerizate ale plăcilor aterosclerotice care duc ulterior la sindromul coronarian acut. *J Am Coll Cardiol* 54:49, 2009.

Kristensen TS, Kofoed KF, Kuhl JT și colab.: Implicațiile prognostice ale plăcilor coronare neobstructive la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: un studiu de tomografie computerizată cu multidetector. *J Am Coll Cardiol* 58:502, 2011.

Hamon M, Lepage O, Malagutti P și colab.: Performanța diagnostică a CT spirală cu 16 și 64 de secțiuni pentru evaluarea grefei de bypass coronarian: Meta-analiză. *Radiologie* 247:679, 2008.

Maluenda G, Goldstein MA, Lemesle G și colab.: Rezultate perioperatorii în chirurgia cardiacă reoperatorie ghidată de angiografia tomografică computerizată cu multidetector cardiac. *Am Heart J* 159:301, 2010.

Sun Z, Almutairi AM: acuratețea diagnosticului a angiografiei CT cu 64 de secțiuni în evaluarea restenozei coronariene în stent: o meta-analiză. *Eur J Radiol* 73:266, 2010.

Abdelkarim MJ, Ahmadi N, Gopal A și colab.: Evaluare cantitativă neinvazivă a permeabilității stentului arterei coronare folosind tomografie computerizată cu multidetector pe 64 de rânduri. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 4:29, 2010.

Min JK, Swaminathan RV, Vass M, et al: tomografie computerizată multidetector de înaltă definiție pentru evaluarea stenturilor arterei coronare: comparație cu tomografia computerizată cu 64 de detectoare cu definiție standard. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 3:246, 2009.

Morfologie și funcție ventriculară și valvulară

van der Vleuten PA, Willems TP, Gotte MJ și colab.: Cuantificarea funcției ventriculare stângi globale: comparație între tomografie computerizată multidetector și imagistica prin rezonanță magnetică: o meta-analiză și o revizuire a literaturii actuale. *Acta Radiol* 47:1049, 2006.

Guo YK, Gao HL, Zhang XC și colab.: Precizia și reproductibilitatea evaluării funcției ventriculare drepte cu CT cu 64 de secțiuni cu mai multe detectoare: comparație cu imagistica prin rezonanță magnetică. *Int J Cardiol* 139:254, 2008.

Plumhans C, Muhlenbruch G, Rapae A și colab.: Evaluarea funcției ventriculare drepte globale pe 64-MDCT în comparație cu RMN. *AJR Am J Roentgenol* 190:1358, 2008.

Bittencourt MS, Achenbach S, Marwan M și colab.: Caracterizarea atenuării trombului ventricular stâng în angiografia tomografică computerizată cardiacă. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 6:121, 2012.

LaBounty TM, Glasofer S, Devereux RB și colab.: Comparație între angiografia tomografică computerizată cardiacă cu ecocardiografia transesofagiană pentru evaluarea pacienților cu boală valvulară nativă. *Am J Cardiol* 104:1421, 2009.

LaBounty TM, Agarwal PP, Chughtai A și colab.: Evaluarea dimensiunii și funcției valvei cardiace mecanice cu 64-MDCT ECG. *AJR Am J Roentgenol* 193W389, 2009.

LaBounty TM, Sundaram B, Agarwal P, et al: Aria valvei aortice pe 64-MDCT se corelează cu ecocardiografia transesofagiană în stenoza aortică. *AJR Am J Roentgenol* 191:1652, 2008.

Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P și colab.: Natura complexă a gradării discordante a bolii valvei aortice calcificate severe: noi perspective din studiul combinat Doppler-ecocardiografic și tomografic computerizat. *J Am Coll Cardiol* 62:2329, 2013.

Shavelle DM, Budoff MJ, Buljubasic N și colab.: Utilitatea scorurilor de calciu ale valvei aortice prin tomografia computerizată cu fascicul de electroni ca marker pentru stenoza aortică. *Am J Cardiol* 92:349, 2003.

Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, și colab.: document de consens al experților SCCT privind imagistica tomografică computerizată înainte de implantarea valvei aortice transcater (TAVI) / înlocuirea valvei aortice transcater (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 6:366, 2012.

Feuchtner GM, Dichtl W, Muller S, și colab.: 64-MDCT pentru diagnosticul de insuficiență aortică la pacienții trimiși la angiografia coronariană CT. *AJR Am J Roentgenol* 191:W1, 2008.

LaBounty TM, Agarwal PP, Chughtai A și colab.: Evaluarea hemodinamică și funcțională a valvelor aortice mecanice folosind ecocardiografie combinată și tomografie computerizată multidetector. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 3:161, 2009.

Shiga T, Wajima Z, Apfel CC și colab.: Precizia diagnostică a ecocardiografiei transesofagiene, tomografiei computerizate elicoidale și imagistică prin rezonanță magnetică pentru disecția aortică toracică suspectată: revizuire sistematică și meta-analiză. Arch Intern Med 166:1350, 2006.

Quiroz R, Kucher N, Zou KH și colab.: Validitatea clinică a unei scanări computerizate negative la pacienții cu suspiciune de embolie pulmonară: o revizuire sistematică. JAMA 293:2012, 2005.

George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM și colab.: Imagistica de perfuzie miocardică tomografică computerizată cu tomografia computerizată cu detector de 320 de rânduri detectează cu acuratețe ischemia miocardică la pacienții cu boală coronariană obstructivă. Circ Cardiovasc Imaging 5:333, 2012.

Feuchtner G, Goetti R, Plass A și colab.: Perfuzia tomografiei computerizate miocardice cu sursă dublă de 128 de feluri de stres cu adenozină pentru imagistica ischemiei miocardice reversibile: comparație cu imagistica prin rezonanță magnetică. Circ Cardiovasc Imaging 4:540, 2011.

Tashakkor AY, Nicolaou S, Leipsic J, et al: Rolul emergent al tomografiei computerizate cardiace pentru evaluarea perfuziei coronariene: o revizuire sistematică și meta-analiză. Can J Cardiol 28:413, 2012.

Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al: Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. JAMA 308:1237, 2012.

Raney AR, Saremi F, Kenchaiah S, et al: Tomografia computerizată cu multidetector arată depunerea de grăsime intramiocardică. J Cardiovasc Comput Tomogr 2:152, 2008.

Nieman K, Shapiro MD, Ferencik M și colab.: Infarct miocardic reperfuzat: CT cu 64 de secțiuni îmbunătățit cu contrast în comparație cu imagistica RM. Radiologie 247:49, 2008.

Lardo AC, Cordeiro MA, Silva C și colab.: Imagistica viabilității tomografiei computerizate cu multidetector cu contrast după infarctul miocardic: Caracterizarea morții miocitelor, obstrucția microvasculară și cicatricea cronică. Circulație 113:394, 2006.

Sato A, Hiroe M, Nozato T și colab.: Studiu de validare timpurie a tomografiei computerizate multidetectoare cu 64 de secțiuni pentru evaluarea viabilității miocardice și predicția remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic acut. Eur Heart J 29:490, 2008.

Rezultatele scanării accidentale

MacMahon H, Austin JH, Gamsu G și colab.: Orientări pentru managementul nodulilor pulmonari mici detectați pe scanări CT: o declarație a Societății Fleischner. Radiologie 237:395, 2005.

Instruire și Certificare

Budoff MJ, Achenbach S, Berman DS, et al: Grupul operativ 13: Formare în imagistica cardiovasculară avansată (tomografie computerizată) aprobat de Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Imagistica și Prevenirea Aterosclerozei, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 51:409, 2008.

Budoff MJ, Cohen MC, Garcia MJ și colab.: Declarație de competență clinică ACCF/AHA privind imagistica cardiacă cu tomografie computerizată și rezonanță magnetică: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training. J Am Coll Cardiol 46:383, 2005.

Min JK, Abbata S, Berman DS și colab: Planul examenului de certificare în tomografia computerizată cardiovasculară. J Cardiovasc Comput Tomogr 2:263, 2008.

® CRITERII ADECVATE DE UTILIZARE

Tomografia computerizată cardiacă

Allen J. Taylor

Criteriile de utilizare adecvate (AUC) pentru CT cardiac au fost dezvoltate pentru prima dată în 2006 de către Colegiul American de Cardiologie într-un efort comun al societății. Evoluția rapidă a tehnologiei CT și datele privind aplicarea sa clinică au condus la o actualizare a AUC în 2010 (Tabelul 18G-1).² AUC-urile sunt dezvoltate prin intermediul unui proces reglat din exercițiul Delphi modificat al metodologiei Rand. Ei aderă la aplicarea conceptuală a riscului pretest sau determinării probabilității înainte de testarea diagnostică. Un test imagistic adecvat este definit ca unul în care valoarea informațiilor incrementale așteptate, combinată cu raționamentul clinic, depășește consecințele negative așteptate cu o marjă suficient de largă pentru o indicație specifică că procedura este, în general, considerată a reprezenta îngrijire acceptabilă și a constitui o abordare rezonabilă pentru indicație. Consecințele negative includ riscurile asociate procedurii (expunerea la radiații sau la contrast) și impactul în aval al performanței slabe a testului, cum ar fi întârzierea diagnosticului (negative false) sau diagnosticul inadecvat (pozitive false). CT cardiac este efectuat în conformitate cu standardele de bune practici, așa cum sunt definite în ghidurile de imagistică ale Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară^{3,4} de către medici competenți și acreditați corespunzător. Aceste standarde includ optimizarea protocolului de scanare pentru a limita expunerea la radiații. În plus, criteriile presupun factori tehnici specifici, inclusiv următorii:

Este disponibil un echipament de imagistică CT cardiacă care are capabilitățile tehnice minime necesare pentru indicație. Parametrii tehnici tipici pentru studiile efectuate pe scanere cu mai multe detectoare includ echipamente CT care permit 64 sau mai multe felii, rezoluție spațială submilimetrică și timpul de rotație al portalului nu mai mare de 420 milisecunde. Trebuie să fie disponibil un software de calculator adecvat pentru analiza imaginilor.

Pacienții sunt candidații optimi pentru CT cardiac în următoarele condiții:

Ritmul și ritmul cardiac regulat, inclusiv o frecvență cardiacă la un nivel proporțional cu rezoluția temporală a scannerului disponibil

Indicele de masă corporală sub 40 kg/m²

Funcția renală normală

Pentru angiografia CT, cerințele pacientului pot include capacitatea de a rămâne nemișcat și de a urma instrucțiunile de respirație, de a tolera beta-blocante, de a tolera nitroglicerina sublinguală și de a ridica ambele brațe deasupra umerilor.

Toate indicațiile pentru CT cardiac au fost luate în considerare cu următoarele ipoteze importante:

Toate indicațiile trebuie mai întâi evaluate pe baza literaturii medicale disponibile.

În multe cazuri, studiile publicate în literatura medicală sunt reflectări ale capacităților și limitărilor testului, dar oferă informații minime despre rolul testului în luarea deciziilor clinice.

Dezvoltarea AUC necesită determinarea unui curs rezonabil de acțiune pentru luarea deciziilor clinice pe baza unui compromis risc-beneficiu determinat de indicațiile individuale ale pacientului.

Pentru toate imaginile de stres la care se face referire în indicații, s-a presupus că modul de testare a stresului este exercițiul pentru pacienții capabili să facă efort. Pentru pacienții care nu pot face exerciții fizice, s-a presupus a fi utilizată testarea farmacologică de stres.

Aceste criterii au fost elaborate pentru a fi luate în considerare atât în furnizarea acestor servicii, cât și în pozițiile relevante de politică, inclusiv rambursarea. În schimb, serviciile efectuate pentru indicații neadecvate sunt susceptibile să necesite documente suplimentare pentru a justifica rambursarea din cauza circumstanțelor unice sau clinice.

Evaluarea Pacientului

Estimarea globală a riscului CHD

Tomografia computerizată cardiacă

Proceduri de imagistică de stres

46.

47.

48.

49.

Exerciții ECG și rezultate imagistice discordante

Rezultate imagistice de stres: echivoc

Rezultate imagistice de stres: ischemie ușoară

Rezultate imagistice de stres: ischemie moderată sau severă

Impactul diagnostic al calciului coronarian asupra deciziei de a efectua angiografie CT cu contrast la pacienții simptomatici

50.

51.

52.

53.

Calciul coronarian

Calciul coronarian

Calciul coronarian

Calciul coronarian

Scor

<100

Scor

Scor

Scor

100-400

401-1000

>1000

Testări periodice repetate, simptome asimptomatice sau stabile la imagistica anterioară de stres sau angiografia coronariană

54.

55.

56.

57.

Fără CAD cunoscut, cu ultimul studiu efectuat în urmă cu <2 ani Fără CAD cunoscut, cu ultimul studiu efectuat în urmă cu >2 ani CAD cunoscut, cu ultimul studiu efectuat în urmă cu <2 ani CAD cunoscut, cu ultimul studiu efectuat acum >2 ani

Evaluarea simptomelor noi sau care se agravează în cadrul studiului imagistic de stres din trecut

Studiu imagistic de stres anterior cu constatări normale

Studiu imagistic de stres anterior cu anomalii

Evaluarea riscului/evaluarea preoperatorie a intervenției chirurgicale noncardiace la pacienții fără afecțiuni cardiace active

Scor de utilizare adecvat

Chirurgie cu risc scăzut

60. Evaluare preoperatorie pentru evaluarea riscului de chirurgie noncardiaca, indiferent de capacitatea functionala

Chirurgie cu risc intermediar

61.

62.

63.

64.

Capacitate funcțională >4 MET

Fără predictor de risc clinic

Capacitate funcțională <4 MET cu unul sau mai mulți predictor de risc clinic

Asimptomatic la mai puțin de 1 an după rezultatele normale la angiografia coronariană, testul de stres sau procedura de revascularizare coronariană

A continuat

Evaluarea Pacientului

METs = echivalenți metabolici estimați [de exerciții]; PCI = intervenție coronariană percutanată.

Modificat din Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson J, et al:

AcCf/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCMR 2010 criterii de utilizare adecvate pentru tomografia computerizată cardiacă. J Am Coll Cardiol 56:1864, 2010.

profil pentru un astfel de pacient. Evaluările incerte sunt acelea pentru care opinia experților sau datele disponibile variază sau evoluează rapid. Aceste criterii sunt menite să ofere un ghid practic și o perspectivă clinicienilor și pacienților în luarea în considerare a imagisticii CT cardiace și să promoveze utilizarea mai adecvată a testelor, inclusiv evitarea utilizării insuficiente sau excesive.

Un total de 31 de indicații au fost reportate din documentul din 2006, inclusiv evaluările anterioare de adecvate (10 indicații), nesigure (10) sau inadecvate (11). Dintre acestea, 8 au schimbat o categorie fie de la incert la adecvat, fie de la inadecvat la incert. Celelalte 23 de indicații au avut cote de adecvare neschimbate.

O zonă de extindere față de criteriile din 2006 a implicat pacienți simptomatici fără boli de inimă cunoscute. CT cardiac este considerat a fi potrivit în primul rând pentru situațiile care implică o probabilitate scăzută sau intermediară de CAD pretest. Scenariile care implică pacienți cu o probabilitate mare de CAD sunt evaluate ca nesigure, cu excepția unui pacient cu o electrocardiogramă interpretabilă, care este capabil să facă mișcare și pentru IM definit.

Scorul de calciu CT fără contrast este considerat adecvat pentru pacienții cu risc intermediar de CHD și pentru subgrupul specific de pacienți cu risc scăzut la care este prezent un istoric familial de CHD prematură. Riscul intermediar este definit ca un risc pe 10 ani, cuprins între 10% și 20%, deși excepții individuale de la un interval de risc intermediar extins de 6% până la 20% sunt recunoscute pentru anumite subgrupuri de pacienți cu risc absolut scăzut în general, dar risc relativ ridicat (bărbați și femei mai tineri). Screeningul pacienților asimptomatici prin angiografie CT coronariană este considerat inadecvat, la fel ca testarea repetată a calciului coronarian. Angiografia CT repetată la pacienții asimptomatici sau la pacienții cu simptome stabile cu rezultate ale testelor anterioare este în general considerată inadecvată.

În categoria generală a insuficienței cardiace, angiografia CT este adecvată cu fracție de ejeție redusă a VS cu probabilitate CAD pretestare scăzută sau intermediară.

Ca parte a evaluării preoperatorii, angiografia CT este privită ca o opțiune potențială în rândul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale pe inimă pentru indicații non-coronare (de exemplu, intervenție chirurgicală de înlocuire a valvei sau închiderea defectului septului atrial) atunci când riscul de CAD pretest este fie intermediar (adecvat) fie scăzut (incert). Prin comparație, nu sunt recunoscute indicații adecvate pentru angiografia CT coronariană ca parte a evaluării preoperatorii pentru chirurgia noncardică.

Evaluarea stenturilor coronariene este considerată în funcție de starea simptomelor pacientului, timpul de la revascularizare și dimensiunea stentului. Numai cu stenturi mai mari (> 3 mm în diametru) după perioade lungi de timp (> 2 ani) imagistica stentului este considerată nesigură, și numai cu stenturile principale din stânga este considerată adecvată imagistica stenturilor.

Un punct forte al imagistică CT cardiacă este capacitatea de evaluare a structurii și funcției cardiace. Indicațiile adecvate includ anomalii coronariene, boli congenitale ale inimii, evaluarea funcției VD, evaluarea fracției de ejeție VS atunci când imaginile din alte tehnici sunt inadecvate și evaluarea valvelor cardiace protetice. Nou în acest document este utilizarea CT cardiacă pentru evaluarea viabilității miocardice atunci când alte modalități sunt inadecvate sau contraindicate (nesigure) și în displazia VD aritmogenă suspectată (adecvată).

- Utilizarea CT cardiacă este adecvată înaintea procedurilor electrofiziologice pentru cartografierea anatomică sau înaintea sternotomiei repetate în chirurgia cardiacă reoperatorie.

Metodologia actuală AUC5 a schimbat nomenclatura, astfel încât evaluările de la 1 la 3 sunt acum denumite „rar adecvate”, în loc de „nepotrivite”, iar evaluările de la 4 la 6 sunt denumite acum „poate fi adecvate”. Evaluările de la 7 la 9 rămân „adecvate”. Cu toate acestea, ASC pentru CT2 cardiac nu au fost încă actualizate pentru a reflecta această schimbare a terminologiei. Documentele recente AUC pentru imagistica multimodală în boala cardiacă ischemică stabilă și insuficiența cardiacă^{6,7} sunt conforme cu terminologia actualizată și oferă criterii de utilizare a CT în aceste condiții în raport cu aplicațiile celorlalte modalități imagistice (vezi Ghid: Imagistica multimodală în capitolul 20).

Referințe

Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al: ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criterii de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: un raport al Colegiului American de Cardiologie, Comitetului de direcții strategice pentru calitatea Comitetului de direcții strategice de calitate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Radiografie, Grupul de lucru al Societății Americane de Radiografie Rezonanță Magnetică Cardiovasculară, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Radiologie Intervențională. J Am Coll Cardiol 48:1475, 2006.

Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson J, et al: ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCMR 2010 criterii de utilizare adecvate pentru tomografia computerizată cardiacă. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate al Colegiului American de Cardiologie, al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, al Colegiului American de Radiologie, al Asociației Americane a Inimii, al Societății Americane de Ecocardiografie, al Societății Americane de Cardiologie Nucleară, al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și al Societății pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 56:1864, 2010.

Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al: Ghidurile SCCT pentru performanța angiografiei tomografice computerizate coronariene: Un raport al Comitetului Ghid al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Cardiovasc Comput Tomogr 3:190, 2009.

Raff GL, Abidov A, Achenbach S, et al: Ghidurile SCCT pentru interpretarea și raportarea angiografiei coronariene computer-tomografice. J Cardiovasc Comput Tomogr 3:122, 2009.

Carr JJ, Hendel RC, White RD, et al: 2013 Utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare: O metodologie pentru dezvoltarea criteriilor comune pentru utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare de către Fundația American College of Cardiology și American College of Radiology. J Am Coll Cardiol 61:2199, 2013.

Patel MR, White RD, Abbara S, et al: 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare în insuficiența cardiacă: un raport comun al Comitetului pentru criteriile de adecvare a Colegiului American de Radiologie și Grupul

operativ pentru criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 61:2207, 2013.

Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al:

ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare adecvate multimodale pentru detectarea și evaluarea riscului de boala cardiacă ischemică stabilă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Appropriate Use, Societatea Americană de Utilizare a Forței Americane a Asociației Inimii, Cardiologie nucleară, Societatea de insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea Chirurghilor Toracici. J Am Coll Cardiol 63:380, 2014.

Cateterismul cardiac

Charles J. Davidson și Robert O. Bonow

INDICAȚII PENTRU CATETERIZARE CARDIACĂ DIAGNOSTIC, 364

ASPECTE TEHNICE ALE CARDIACULUI

CATETERIZARE, 365

Facilități de laborator de cateterism, 365

Protocolul laboratorului de cateterism, 366

Cateterismul inimii drepte, 367

Cateterismul cordului stâng și coronarian

Arteriografie, 368

DATE HEMODINAMICE, 373

Măsurători de presiune, 373

Măsurătorile debitului cardiac, 377

Evaluarea stenozei valvulare, 379

Măsurarea presiunii intraventriculare

Gradienți, 381

Evaluarea insuficienței valvulare, 381 Determinarea șunturilor, 381

FIZIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

MANEVRE, 382

Exercițiu dinamic, 382

Tahicardie de stimulare, 383

Stresul fiziologic, 383

Manevre farmacologice, 383

TEHNICI DE DIAGNOSTIC ADJUNCTIV, 384

Cartografie electromecanică a ventriculului stâng, 384

Ecocardiografie intracardiacă, 384

COMPLICATII ASOCIATE CU

CATETERIZARE CARDIACĂ, 385

PERSPECTIVE DE VIITOR, 385

REFERINȚE, 385

CRITERII DE UTILIZARE ADECVĂ, 386

INDICAȚII PENTRU CATETERIZARE CARDIACĂ DIAGNOSTIC

Decizia de a recomanda cateterismul cardiac se bazează pe un raport risc-beneficiu adecvat. În general, cateterismul cardiac diagnostic este recomandat ori de câte ori este important din punct de vedere clinic să se definească prezența sau severitatea unei leziuni cardiace suspectate care nu poate fi evaluată în mod adecvat prin tehnici neinvazive. Deoarece riscul pentru o complicație majoră în urma cateterismului cardiac este mai mic de 0,5% și mortalitatea este mai mică de 0,08%, sunt puțini pacienți care nu pot fi supuși procedurii în siguranță într-un laborator activ. Măsurătorile presiunii intracardiacă și arteriografia coronariană sunt proceduri care pot fi efectuate cel mai bine cu acuratețe reproductibilă

prin cateterizare invazivă. Alternativ, presiunile intracardiace pot fi estimate neinvaziv cu ecocardiografie (vezi capitolul 14). Angiografia tomografie computerizată coronariană (CT) poate fi utilizată și pentru evaluarea anatomiei coronariene (vezi capitolul 18) și oferă informații suplimentare despre distribuția și compoziția plăcii. Cu toate acestea, limitările rezoluției spațiale, variabilitatea ritmului cardiac, cooperarea pacientului și dozarea radiațiilor limitează capacitatea CT de a înlocui cateterismul cardiac pentru definirea stenozei arterei coronare.

Pentru a înțelege diferitele indicații pentru diagnosticarea cateterismului cardiac, este necesară integrarea cunoștințelor din mai multe ghiduri ale Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA). bypass coronarian (CABG),⁵ angină instabilă sau non-STEMI,⁶ și boli cardiace congenitale.⁷

Cateterismul cardiac este indicat la diverse populații. La o extremă, mulți pacienți grav bolnavi și instabili hemodinamic sunt evaluați în timpul sindroamelor coronariene acute, insuficienței cardiace severe sau șocului cardiogen. La celălalt capăt al spectrului, multe proceduri sunt efectuate în ambulatoriu. Astfel de setări includ spitale cu sau fara capacitate de chirurgie cardiaca si laboratoare independente sau mobile.⁹

Cateterismul cardiac trebuie considerat un studiu de diagnostic utilizat în combinație cu teste neinvazive complementare. De exemplu, cateterizarea cardiacă la pacienții cu boală cardiacă valvulară sau congenitală este cel mai bine efectuată cu cunoștințe anterioare complete despre orice imagistică neinvazivă și informații funcționale. Acest lucru permite direcționarea și simplificarea cateterismului fără a obține informații anatomice redundante care sunt disponibile în mod fiabil prin ecocardiografie, rezonanță magnetică cardiacă (CMR) (vezi capitolul 17) sau CT.

Identificarea bolii coronariene și evaluarea întinderii și severității acesteia sunt cele mai frecvente indicații pentru cateterismul cardiac la adulți. Informațiile obținute sunt cruciale pentru optimizarea selecției terapiei mecanice sau medicale. În plus, pot fi identificate leziuni vasculare coronariene dinamice, cum ar fi spasmul, puntea miocardică și ruptura plăcii cu tromboză. Consecințele bolii coronariene, cum ar fi insuficiența mitrală ischemică și disfuncția ventriculului stâng (LV), pot fi, de asemenea, definite. În timpul PCI pentru sindroamele coronariene acute, pacienții sunt studiați în timpul evoluției infarctului miocardic acut, cu angină instabilă sau în perioada incipientă după leziunea miocardică acută. Momentul optim pentru cateterizare și revascularizare a fost descris în diferite ghiduri^{3,4,6} (vezi capitolele 52 și 53).

La pacienții cu boală miocardică și disfuncție VS, cateterismul cardiac oferă informații importante hemodinamice și arterelor coronare. Poate fi utilizat pentru a evalua severitatea bolii coronariene și pentru a cuantifica hemodinamica și funcția VS și ventriculului drept (VD). La pacienții cu angină și funcția VS afectată, testarea neinvazivă are limitări și angiografia coronariană este adesea indicată pentru a diferenția cardiomiopatia ischemică de cea neischemică.² Cateterismul cardiac permite, de asemenea, cuantificarea severității

disfuncției diastolice și sistolice și diferențierea restricției miocardice de constricția pericardică.

La pacienții cu boală valvulară cardiacă, cateterizarea cardiacă este atât confirmatoare, cât și complementară constatărilor ecocardiografice și CMR (vezi capitolul 63). Cateterismul cardiac poate defini severitatea stenozei sau regurgitației valvulare, în special atunci când studiile neinvazive sunt neconcludente sau rezultatele sunt diferite de constatările clinice. Cunoașterea anatomiei arterei coronare este necesară la majoritatea adulților cu vârsta peste 35 de ani când este planificată o intervenție chirurgicală de valvă.¹ Cu toate acestea, cateterismul poate fi inutil în unele situații preoperatorii, cum ar fi pacienții mai tineri (<55 ani) cu mixom atrial, endocardită sau insuficiență valvulară acută. Identificarea anomaliilor congenitale, cuantificarea consecințelor hemodinamice ale leziunilor valvulare (cum ar fi hipertensiunea pulmonară) și răspunsul hemodinamic acut la terapia farmacologică pot oferi informații preoperatorii utile care ajută la definirea riscului și răspunsului la intervenție chirurgicală și permit o abordare chirurgicală mai direcționată.¹

Rolul actual al cateterismului cardiac în anumite stări de boală congenitală a fost abordat în ghidurile pentru adulții cu boală cardiacă congenitală⁷ (vezi capitolul 62). Ecocardiografie cu

TABELUL 19-1 Contraindicații relative la cateterismul cardiac diagnostic

Sângerare gastrointestinală acută

Hipokaliemie severă

Toxicitate necorectă a digoxinei

Anticoagulare cu INR >1,8 sau coagulopatie severă

Reacție anafilactoidă anterioară la substanțele de contrast

Accident vascular cerebral acut

Insuficiență renală acută sau boală renală cronică severă, nedependentă de dializă

Febră inexplicabilă sau infecție activă netratată

Anemie severă

Pacient necooperant

Doppler și CMR oferă adesea informații adecvate. Deoarece anatomia cardiacă macroscopică poate fi, în general, bine definită prin aceste metode, cateterizarea este necesară numai dacă anumite informații hemodinamice (de exemplu, cuantificarea severității șuntului, rezistența vasculară pulmonară [PVR] și reversibilitatea hipertensiunii arteriale pulmonare cu un vasodilatator) sunt necesare pentru confirmarea în determinarea

indicațiilor pentru proceduri chirurgicale sau dacă sunt luate în considerare intervenții percutane.

Nu există o contraindicație absolută adevărată pentru cateterismul cardiac, în afară de refuzul unui pacient competent. Procedura poate fi efectuată cu succes cu risc relativ scăzut chiar și la cei mai grav bolnavi. Contraindicațiile relative ale cateterismului cardiac sunt rezumate în Tabelul 19-1.

ASPECTE TEHNICE ALE CATETERIZĂRII CARDIACE

Unități de laborator de cateterism

Facilitățile de cateterism cardiac au mai multe locuri, inclusiv laboratoare tradiționale din spitale cu programe interne de chirurgie cardiotoracică, laboratoare din spitale fără programe chirurgicale la fața locului, laboratoare independente și laboratoare mobile. Din cele 5099 de spitale din Statele Unite, 4345 (85%) au acum laboratoare de cateterism cardiac și 1061 (21%) oferă servicii de chirurgie cardiacă. În prezent, aproximativ 75% din laboratoarele de cateterism cardiac au rezervă chirurgicală la fața locului. Potrivit unui document comun de poziție recent⁹, un laborator de cateterism cardiac cu servicii de asistență chirurgicală la fața locului permite efectuarea în siguranță a cateterismului cardiac oricărui pacient cu boală cardiacă. Un spital cu toate aceste servicii este considerat o facilitate „full-service”. Capacitatea chirurgicală cardiacă, precum și alte servicii auxiliare, inclusiv anestezia cardiacă, este un serviciu critic. Cu un astfel de sprijin un spital este complet echipat pentru studii și intervenții complexe. Deși intervenția chirurgicală directă este rareori necesară, o astfel de expertiză, inclusiv echipamente, personal, anesteziști cardiaci, perfuzionisti și chirurghi cardiaci și vasculari, ajută la sprijinirea pacienților cu risc ridicat și la gestionarea complicațiilor care pot apărea. Studiile de diagnostic cu risc ridicat și toate intervențiile percutanate electiv trebuie efectuate în laboratoare cu facilități chirurgicale la fața locului. Serviciile de asistență la fața locului recomandate pentru o unitate cu servicii complete includ chirurgie cardiacă, anestezie cardiacă, unitate de îngrijiri critice, servicii vasculare, consultații hematologice și servicii de bancă de sânge, servicii avansate de imagistică (ecocardiografie/Doppler, CMR, CT), servicii de suport mecanic circulator și chirurgie/intervenții endovasculare.⁹

Scopul instalațiilor mobile de cateterism cardiac este de a reduce costurile, oferind în același timp servicii într-o locație convenabilă pentru pacienții cu risc scăzut. Siguranța cateterismului mobil la pacienții cu risc scăzut selectați în mod corespunzător pare să fie comparabilă cu cea din alte setări.

Ca rezultat al siguranței și rentabilității documentate a cateterismului cardiac diagnostic în ambulatoriu, aproximativ 50% din procedurile din spitale sunt efectuate în prezent în ambulatoriu. În general, pacienții care necesită spitalizare preprocedurală pentru cateterism diagnostic sunt mai puțin frecvenți. Astfel de pacienți includ pe cei cu insuficiență cardiacă congestivă severă și pe cei cu boală renală cronică în stadiul 4 care necesită prehidratare suplimentară. Necesitatea spitalizării pentru a asigura trecerea de la

warfarină la heparină a fost eliminată în principal prin utilizarea heparinei cu greutate moleculară mică ca strategie ambulatorie pentru anticoagulare, cu excepția pacienților cu valve cardiace mecanice.¹

Testarea neinvazivă poate identifica pacienții care ar fi evaluați mai adecvat într-un cadru în care este disponibilă intervenția chirurgicală cardiacă, inclusiv cei cu ischemie severă descoperită în timpul testelor de stres, ischemie în repaus, boala severă a trei vase principale sau proximală stângă foarte suspectată, stenoză aortică critică și boală comorbidă severă. Majoritatea pacienților pot fi externați în aceeași zi în decurs de 2 până la 6 ore după procedură.

Cel mai frecvent motiv pentru spitalizare post-procedurală este hematoamele, care necesită repaus suplimentar la pat și observație. În plus, rezultatele diagnosticului din procedură pot necesita spitalizare, inclusiv boala severă principală stângă sau a trei vase. Alte indicații potențiale pentru spitalizarea după procedură includ insuficiența cardiacă decompensată, simptomele ischemice instabile, stenoza aortică severă cu disfuncție VS, insuficiența renală care necesită hidratare suplimentară și necesitatea de anticoagulare continuă.

Laboratorul hibrid de cateterism cardiac a câștigat recent popularitate odată cu apariția intervențiilor valvulare și structurale cardiace transcateter. De asemenea, chirurgia combinată valvulară sau coronariană cu PCI este potrivită pentru suitele hibride. Impulsul principal este de a oferi imagini de înaltă rezoluție cu sterilitatea și capacitățile unei săli de operație chirurgicale cardiovasculare. Iluminatul și schimbul de aer trebuie să respecte standardele sălii de operație. Cerințele de spațiu sunt în general mai mari decât cele necesare pentru sala de operație standard sau laboratoarele de cateterism pentru a găzdui echipa și echipamentul multidisciplinar. Aceste facilitati pot fi amplasate fie în laboratorul de cateterism cardiac, fie în sala de operație. Personalul de laborator dedicat cateterului și/sau sala de operație este esențial pentru a asigura rezultate consistente de înaltă calitate după aceste proceduri complexe.

Volum procedural de laborator. Pentru ca competența să fie menținută, laboratoarele pentru adulți ar trebui să efectueze cel puțin 300 de proceduri pe an. Conform ghidurilor Consiliului de Acreditare pentru Educația Medicală Absolventă pentru cateterizarea diagnostică, medicii în pregătire trebuie să petreacă un total de 8 luni și să efectueze peste 300 de cazuri, inclusiv mai mult de 200 ca operator principal, pentru a fi autorizați pentru procedurile de cateterism cardiac diagnostic de nivel II în practică. performanța și rezultatele asistentei medicale și tehnologului sunt obligatorii. Directorul de laborator trebuie să aibă cel puțin 5 ani de experiență în cateterizare. Într-un laborator care efectuează PCI, directorul ar trebui să fie certificat de consiliu în cardiologie intervențională. Directorul este responsabil pentru acreditarea medicilor; revizuirea performanței laboratorului, medicului și personalului auxiliar; și asigurarea pregătirii necesare.

Echipamente. Echipamentul pentru cateterismul cardiac include sistemul radiografic și monitorizarea datelor fiziologice, materiale sterile, imagistică pentru acces vascular și un cărucior de urgență și un defibrilator. De asemenea, este necesar un echipament de suport

format dintr-un injector de putere, procesare a imaginii cu arhivare digitală, stații de vizualizare și o metodă uniformă de generare a rapoartelor care permite analiza datelor rezultatelor și tehnica procedurală.

Echipament radiografic. Imagistica cu raze X de înaltă rezoluție este necesară pentru efectuarea optimă a procedurilor de cateterizare. Echipamentul necesar include un generator, tub de raze X, detector cu ecran plat, modulație expansivă, captură de imagini video, afișare a imaginilor și arhivare digitală.¹⁰ Detectorul cu ecran plat produce un semnal video digital direct din fluorescența luminii vizibile inițiale fără stadiul intermediar de lumină vizibilă.

Revizuirea imediată, analiza cantitativă pe computer, manipularea imaginilor, hărțile rutiere și imaginile fără pâlpâire la rate scăzute de cadre minimizează expunerea pacienților și a personalului la radiații. Transferul de imagini între laboratoare, rețele de spitale și cabinete medicale se realizează prin utilizarea accesului la internet securizat de la distanță. Dezvoltarea imaginilor digitale și a standardelor de comunicare pentru angiografia cardiacă a permis compatibilitatea între diferiți furnizori.

Monitoare fiziologice. Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale și a electrocardiogramei (ECG) este necesară în timpul cateterismului cardiac. Presiunea sistemică, pulmonară și intracardiacă este în general înregistrată cu ajutorul cateterelor umplute cu lichid conectate la traductoare de presiune cu manometru și apoi transmisă la un monitor. Este necesar un echipament pentru determinarea debitului cardiac prin termodiluție și determinarea gazelor din sânge, precum și un ECG standard cu 12 derivații. Măsurarea consumului de oxigen pentru determinarea debitului cardiac cu metoda Fick ar trebui să fie disponibilă în laboratoarele care efectuează proceduri de diagnostic valvular și congenital.

Siguranța la radiații. Principiul călăuzitor principal al expunerii la raze X este ALARA (cât mai scăzut posibil). Aceasta înseamnă că niciun nivel de radiații nu este complet sigur pentru pacienți sau furnizori. Efectele radiațiilor pot fi clasificate fie deterministe, fie stocastice. Ambele sunt caracterizate de o întârziere între radiație și efect. Întârzierea poate fi de la ore la ani. Exemple de efecte deterministe includ eritemul pielii, descumarea, cataracta, căderea părului și necroza pielii. Leziunea cutanată este cel mai frecvent efect determinist al radiațiilor. Eritemul tranzitoriu precoce se poate dezvolta în câteva ore, dar cele mai multe leziuni ale pielii nu apar timp de 2 până la 3 săptămâni după expunere. Efectele stocastice sunt legate de probabilitate și nu sunt proporționale cu doza, deși probabilitatea unui efect este legată de doză. Exemple ale acestui efect includ neoplasmale și defecte genetice. Produsul doză-zonă este doza absorbită în aer (kerma aerului) înmulțită cu aria secțiunii transversale a fasciculului de raze X în punctul de măsurare. Este o aproximare a energiei totale de raze X furnizate pacientului și este o măsură a riscului pacientului pentru efecte stocastice.¹⁰

Efectele deterministe sunt legate de doză, ceea ce înseamnă că sub o anumită doză nu există niciun efect. Cu toate acestea, atunci când un prag este depășit, severitatea crește odată cu doza. Intervalul de doză estimat pentru cateterismul cardiac este de 1 până la 10 milisievert (mSv), care este echivalentul a 2 până la 3 ani de radiație naturală de fond. Doza tipică este

de 3 până la 5 mSv.¹⁰ O altă măsură a dozei pe piele este punctul de referință intervențional, care este situat la 15 cm de izocentrul tubului cu raze X și este o estimare a punctului de intrare cutanat al fasciculului.

Principiile de bază ale minimizării expunerii la radiații includ minimizarea timpului fasciculului fluoroscopic pentru fluoroscopie, utilizarea colimării fasciculului, poziționarea optimă a sursei de raze X și a recepției imaginii, folosind cea mai mică mărire posibilă, rotirea proiecției radiografice în timpul procedurilor lungi pentru a minimiza expunerea pielii la portul de intrare și înregistrarea dozei estimate pentru pacient.

Pentru personalul de laborator, cei mai importanți factori sunt maximizarea distanței față de sursa de raze X și utilizarea protecției adecvate, inclusiv șorțuri de plumb, gulere tiroidiene, ochelari de vedere cu plumb și bariere mobile cu plumb. Vederile angulate sever, în special vederea oblică anterioară stângă (LAO), măresc substanțial expunerea la radiații a operatorilor din cauza dispersării de la pacienți.

Este necesară o metodă de măsurare a expunerii la radiații a personalului. Se recomandă purtarea a cel puțin două insigne de film. Unul trebuie purtat pe exteriorul șorțului la gât și altul sub șorț în talie. Acesta din urmă monitorizează eficacitatea șorțului de plumb. Doza maximă admisibilă de radiații pentru întregul corp pe an pentru cei care lucrează cu radiații este de 5 roentgen-echivalent-man (rem = 50 mSv) sau maximum 50 rem într-o viață.¹⁰

Protocolul laboratorului de cateterism

Pregătirea pacientului pentru cateterismul cardiac

Înainte de sosirea în laboratorul de cateterism, cardiologul responsabil de procedură trebuie să explice pe deplin procedura, inclusiv riscurile și beneficiile, și să răspundă la întrebările pacientului și familiei. Evaluarea precateterismului include istoricul pacientului, examenul fizic și ECG. Studiile de laborator de rutină includ o hemoleucogramă completă cu trombocite, determinări ale electrolitilor serici cu creatinina și rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR), timpul de protrombină cu raport internațional normalizat (INR) (la pacienții care primesc warfarină sau cu boală hepatică) și timpul parțial de tromboplastină (la pacienții cărora li se administrează heparină). Componentele importante ale anamnezei care trebuie abordate includ diabetul zaharat (care necesită insulină sau fără insulină), boala renală, starea anticoagulantei, boala arterială periferică și alergia anterioară la substanțe de contrast sau latex. Este necesară cunoașterea completă a oricăror proceduri anterioare, inclusiv cateterizări cardiace, PCI, intervenții sau intervenții chirurgicale arteriale periferice și chirurgie cardiacă.

Pacienții trebuie să țină post cel puțin 6 ore și trebuie stabilită o linie intravenoasă. Deseori se administrează sedare orală sau intravenoasă (de exemplu, benzodiazepină).

Pulsoximetria trebuie utilizată pentru a monitoriza starea respiratorie. Warfarina trebuie întreruptă cu aproximativ 3 zile înainte, iar INR-ul trebuie să fie mai mic de 1,8 pentru a minimiza riscul de sângerare. Un INR mai mic de 2,2 este acceptabil pentru accesul pe artera radială.⁹ La pacienții cărora li se administrează dabigatran, utilizarea

medicamentului trebuie întreruptă cu 24 de ore înainte de cateterizare la pacienții cu funcție renală normală și cu 48 de ore înainte la cei cu eGFR mai mare de 30 și mai mic de 50 ml/min. Un eGFR mai scăzut va necesita câteva zile de încetare. Aspirina și/sau alți agenți antiplachetari orali sunt continuate înainte de procedură. Pacienții cu diabet zaharat care primesc metformină ar trebui să fie întreruptă în dimineața procedurii și să nu fie reluată până când funcția renală este stabilă timp de cel puțin 48 de ore după procedură.¹¹ Pentru a minimiza riscul de nefropatie indusă de contrast, toți pacienții trebuie să primească hidratare înainte și după procedură. Cantitatea de hidratare depinde de funcția VS și de starea lichidului de bază. Cu toate acestea, dacă este tolerat, se recomandă un total de 1 litru de soluție salină normală administrat între inițierea și finalizarea procedurii. Un alt regim de hidratare care a fost studiat pentru a preveni nefropatia indusă de contrast la pacienții cu boală cronică de rinichi este utilizarea bicarbonatului de sodiu la 3 ml/kg timp de 1 oră înainte de procedură și 1 ml/kg timp de 6 ore după. În ciuda acestei lipse de superioritate, este un regim simplu și rapid de prevenire a nefropatiei induse de contrast.

Cei cu antecedente de alergie la substanțele de contrast au nevoie de profilaxie înainte de procedură.¹³ Un regim recomandat este administrarea fie de prednison (50 mg pe cale orală), fie de hidrocortizon (100 mg prin împingere intravenoasă) cu 12 ore și imediat înainte de procedură. De asemenea, pot fi administrate cimetidină (300 mg prin împingere intravenoasă sau pe gură), un antagonist neselectiv al histaminei și difenhidramină (25 până la 50 mg prin împingere intravenoasă). O concepție greșită obișnuită este că antecedentele de alergie la crustacee predispune pacienții la reacții medii de contrast. Tropomiozina, nu iodul din crustacee, pare a fi alergenul.

Protocol de cateterism

O rutină generală pentru efectuarea cateterismului de diagnostic va asigura achiziția eficientă a tuturor datelor pertinente. În general, măsurătorile hemodinamice și determinarea debitului cardiac trebuie făcute înainte de angiografie pentru a reflecta cu cea mai mare acuratețe condițiile bazale. Cu toate acestea, într-un caz cu risc ridicat, abordarea este de a obține mai întâi cele mai importante informații din cauza posibilității de instabilitate a pacientului.

Cateterizarea inimii drepte nu trebuie efectuată la toți pacienții supuși angiografiei coronariene de rutină, din cauza randamentului scăzut la cei cu suspiciune de boală coronariană fără altă boală cardiacă cunoscută. Cateterismul inimii drepte ar trebui să includă o analiză oximetrică de screening, măsurarea presiunii intracardiacă și determinarea debitului cardiac. Cateterismul inimii drepte este indicat atunci când un pacient are disfuncție VS, insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut complicat, boală valvulară cardiacă, hipertensiune pulmonară suspectată, boală cardiacă congenitală, șunturi intracardiacă sau boală pericardică.

Deși utilizarea unui stimulator cardiac temporar nu este indicată pentru cateterismul cardiac de rutină, operatorii ar trebui să înțeleagă tehnicile de inserare corectă. Chiar și la pacienții cu bloc de ramură stângă izolat, cateterizarea inimii drepte poate fi efectuată în

general în siguranță cu catetere de flotajie cu balon, fără a provoca nicio tulburare suplimentară de conducere. Un exemplu de cateter de flotare cu balon (Swan-Ganz) este prezentat în Figura 19-1.

Catetere și echipamente asociate

Cateterele utilizate pentru cateterizarea cardiacă sunt disponibile în diferite lungimi, dimensiuni și configurații. Lungimile tipice ale cateterului variază între 50 și 125 cm, 100 cm fiind utilizate cel mai frecvent pentru cateterizarea inimii stângi la adulți prin abord femural. La pacienții cu aortă ascendentă dilatată sau cu aortă ascendentă sau descendentă tortuoasă, este adesea utilizat un cateter mai lung de 125 cm. Diametrul exterior al cateterului este specificat în unități franceze, cu 1F echivalent cu 0,33 mm. Diametrul luminal interior al cateterului este mai mic decât diametrul exterior din cauza grosimii materialului cateterului. Firele de ghidare utilizate în timpul procedurii trebuie să fie de calibrul adecvat pentru a trece prin diametrele interioare atât ale acului de introducere, cât și ale cateterului. Firele de ghidare sunt descrise prin lungimea lor în centimetri, diametrul în inci și conformarea vârfului. Un fir utilizat în mod obișnuit este un fir cu vârf în J de 150 cm, 0,035 inci. Tecile de introducere sunt specificate de numărul francez al celui mai mare cateter care poate trece liber

mai degrabă diametrul interior al tecii decât diametrul exterior. Prin urmare, o teacă de introducere 7F acceptă un cateter 7F (7F = 2,31 mm), dar are un diametru exterior mai mare de 7F

Selectarea dimensiunii cateterelor care urmează să fie utilizate este determinată prin echilibrarea necesității de a opacifica în mod adecvat arterele coronare și camerele cardiace și de a permite manipularea suficientă a

FIGURA 19-1 Cateter Swan-Ganz tipic. Porturile proximale, de la stânga la dreapta, sunt butucul de injecție proximal, conectorul termistorului, butucul lumenului distal și supapa de umflare a balonului cu seringă. Capătul distal al cateterului are un balon și un orificiu de capăt distal. Portul de injectare proximal iese la 30 cm de capătul distal al lumenului (săgeata). Termistorul se află chiar în apropierea balonului.

cateter limitând în același timp complicațiile vasculare și permițând deambularea mai devreme. Cele mai frecvent utilizate catetere sunt 4F până la 6F, care permit deambularea timpurie după accesul arterei femurale și oferă în general o vizualizare adecvată. Cateterele mai mici necesită abilități tehnice mai mari pentru manipulare și au debite mai mici. Astfel, utilizarea lor la pacienții cu anatomie sinuoasă, habitus corporal mare sau stări de flux coronarian ridicat (de exemplu, regurgitare aortică) poate fi o provocare. Relația dintre dimensiunea tecii și complicațiile vasculare nu este clară în intervalul utilizat pentru cateterismul diagnostic de rutină. Mai degrabă, tehnica puncției arteriale, starea anticoagulării, inclusiv utilizarea de tienopiridine și inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa și prezența coagulopatiilor sunt factori mai importanți legați de complicațiile vasculare.¹⁴

Cateterismul cardiac

Subclavia dreapta

Axilara dreapta

Carotida internă dreaptă

Carotida externă dreaptă

Mamar intern drept

Artera și vena brahială

Vena bazilică dreaptă

Vena bazilică mediană dreaptă

Radiala dreapta

Cubital drept

Coloana vertebrală anterior-superioară

Femural superficial drept

Artera și vena femurală

Ligamentul inghinal

Cateterismul inimii drepte

Cateterizarea inimii drepte permite măsurarea și analiza presiunii atriale drepte, VD, arterei pulmonare și capilarului pulmonar; determinarea debitului cardiac; și screening pentru șunturi intracardiace. Probele de sânge de screening pentru oximetrie trebuie obținute din vena cavă superioară (SVC) și artera pulmonară. Cateterizarea inimii drepte se efectuează anterograd prin vena cavă inferioară (IVC) sau SVC. Intrarea percutanată se realizează prin vene femurală, jugulară internă (Video 19-1), subclavie sau antecubitale. Anatomia arterelor și venelor majore utilizate pentru cateterizarea cardiacă este prezentată în Figura 19-2.

Când cateterizarea inimii stângi este efectuată prin tehnica Judkins (artera femurală) (vezi mai târziu), vena femurală este folosită cel mai adesea pentru accesul în partea dreaptă a inimii. Cu toate acestea, atunci când cateterul inimii drepte este lăsat pe loc după procedură, este de preferat abordul jugular intern. Această abordare îmbunătățește confortul pacientului și îi permite pacientului să stea în pat. Abordul jugular intern este preferat în detrimentul subclaviei pentru a reduce riscul de pneu-

Carotida comună stângă

Subclavia stângă

Mamar intern stâng

Aorta descendentă

Aorta ascendentă

Renal

Aorta abdominală

Iliacul comun stâng

iliaca internă dreaptă

Pubis

FIGURA 19-2 Arterele principale utilizate pentru acces în timpul cateterismului cardiac. Pe antebraț sunt prezentate doar venele superficiale. (Modificat din Thibodeau GA, Patton KT [eds]: Anthony's Textbook of Anatomy and Physiology. Ed. 17. St. Louis, CV Mosby, 2002.)

motorax. Utilizarea unui kit de micropunctură cu un ac de calibrul 21 și un introducător poate minimiza potențialul traumatism cauzat de puncția accidentală a arterei carotide sau a plămânului. Când vena jugulară a fost introdusă, ansamblul de micropunctură poate fi schimbat cu teaca mai mare (de exemplu, 7F) adesea folosită pentru cateterizarea inimii drepte. În plus, utilizarea adjuvantă de rutină a sondelor portabile cu ultrasunete vasculare poate ajuta la localizarea și stabilirea permeabilității venei jugulare.

Catetere de flotație cu balon. Cateterele de flotație cu balon sunt cele mai simple și mai utilizate catetere pentru inima dreaptă. Dacă trebuie determinat debitul cardiac cu termodiluție, se folosesc catetere care conțin termistori, cum ar fi cateterele Swan-Ganz (vezi Fig. 19-1). Pot fi, de asemenea, obținute presiunea intracardiacă în inima dreaptă și saturația de oxigen pentru a evalua șunturile intracardiac. Ambele sunt flexibile și direcționate pe flux. Cu toate acestea, atunci când se folosește abordul femural, ghidarea fluoroscopică este de obicei necesară pentru a canula artera pulmonară și a obține poziția paniei capilare pulmonare. Cateterele inimii drepte au fie o curbă în formă de J, fie în formă de S distal pentru a facilita trecerea de la SVC la artera pulmonară sau un capăt distal în formă de S pentru inserția femorală. Sunt disponibile și alte catetere cu orificiu terminal de flotație cu balon pentru inima dreaptă care sunt mai rigide și

VIDEO 19-1

Cateterizarea arterei radiale folosind tehnica Seldinger. Intrarea arterială se obține cu un ac de micropunctură la un unghi de 30 până la 45 de grade în artera radială la 2-3 cm proximal de pliul flexor al încheieturii mâinii. Se introduce o sârmă scurtă de 0,025, se îndepărtează acul și micropunctura și se introduce o manta de 7 cm 5F peste fir.

FIGURA 19-3 Cateterizarea inimii drepte din vena femurală, prezentată sub formă de desene animate. Rândul de sus, cateterul inimii drepte este plasat inițial în atricul drept (AR) îndreptat spre peretele atrial lateral. Rotația în sens invers acelor de ceasornic îndreaptă cateterul în spate și permite avansarea în SVC. Deși nu este evident în figură, rotația cateterului în sensul acelor de ceasornic într-o orientare anterioară ar duce la avansarea în apendicele atrial drept (RAA) și, prin urmare, ar împiedica cateterizarea SVC. Rândul central, cateterul este apoi retras înapoi în atricul drept și îndreptat lateral. Rotația în sensul acelor de ceasornic face ca vârful cateterului să măture anteromedial și să traverseze valva tricuspidiană. Cu vârful cateterului într-o orientare orizontală chiar dincolo de coloană vertebrală, acesta este poziționat sub tractul de evacuare RV (RVO). Rotația suplimentară în sensul acelor de ceasornic face ca cateterul să fie îndreptat drept în sus și permite avansarea în artera pulmonară principală și de acolo în artera pulmonară dreaptă (RPA). Rândul de jos, două manevre utile în cateterizarea unei inimii drepte dilatate. Poate fi necesară o ansă mai mare cu un vârf îndreptat în jos pentru a ajunge la valva tricuspidă și poate fi formată prin prinderea vârfului cateterului în vena hepatică (HV) și avansarea rapidă a cateterului în atricul drept. Tehnica buclei inverse (dreapta jos) oferă vârfului cateterului o direcție în sus, îndreptată către tractul de ieșire. PA = artera pulmonară. (Din Baim DS, Grossman W: Abordare percutanată, inclusiv

puncția transseptală și apicală. În Baim DS, Grossman W [eds]: Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Ed. a 7-a Philadelphia, Lea & Febiger, 2006, p. 86.)

cuplu și permite trecerea firelor de ghidare convenționale de 0,035 sau 0,038 inchi. Deși aceste catetere nu au capacitatea de a determina debitul cardiac prin termodiluție, ele oferă o fidelitate mai bună a presiunii din cauza artefactului mai mic al biciului cateterului și a unei găuri de capăt mai mare.

Două metode pot fi utilizate pentru a avansa un cateter de flotație cu balon din vena femurală. Frecvent, cateterul poate fi avansat direct prin atriul drept și prin valva tricuspidă. Odată ajuns în ventriculul drept, cateterul este rotit în sensul acelor de ceasornic, astfel încât să fie îndreptat superior și direct în tractul de evacuare al VD. Odată ajuns în tractul de ieșire, vârful balonului permite de obicei flotarea în artera pulmonară și pozițiile de pană (Fig. 19-3). Atunci când este necesar, inspirația profundă sau tusea pot facilita această manevră și pot ajuta la traversarea valvei pulmonare. La pacienții cu presiune mare în artera pulmonară, un fir de ghidare poate fi utilizat pentru a rigidiza cateterul și pentru a permite avansarea în poziția de pană. Cu toate acestea, operatorul trebuie să fie precaut pentru a preveni perforarea arterei pulmonare. Dacă cateterul continuă să îndrepte în jos spre apexul VD, ar trebui utilizată o altă tehnică, deoarece avansarea ulterioară poate risca perforarea apexului VD.

O altă tehnică pentru efectuarea cateterizării inimii drepte cu un cateter de flotare cu balon este prezentată în Figura 19-3. Se formează o ansă în atriul drept, cu vârful cateterului îndreptat lateral. Ansa poate fi creată prin agățarea vârfului cateterului pe vena hepatică sau prin avansarea cateterului în timp ce acesta este direcționat lateral în atriul drept. Odată ce ansa este formată, cateterul trebuie avansat mai departe, ceea ce direcționează vârful în jos și apoi medial peste valva tricuspidiană. Fluxul sanguin anterograd ar trebui să direcționeze apoi cateterul în artera pulmonară. După ce cateterul este plasat în poziție de pană, bucla redundantă poate fi îndepărtată și balonul poate fi umflat prin retragerea lentă a cateterului.

Patent Foramen Oval Canulation. La 20% până la 30% dintre pacienții adulți este prezentă o sonda-foramen oval permeabil care permite accesul în atriul stâng. Se poate introduce prin utilizarea unui cateter multifuncțional cu vârful îndreptat medial și ușor posterior. Această tehnică poate fi utilizată la pacienții supuși închiderii unui foramen oval permeabil. Cateterul este retras lent din SVC sau din atriul drept înalt până când se observă o mișcare ușoară înainte și medială. Cateterul prolapsează apoi în atriul stâng cu o presiune ușoară împotriva septului interatrial la pacienții cu un foramen oval permeabil sonda. Poziția atrială stângă poate fi verificată prin forma de undă de presiune, prin probe de sânge care demonstrează saturația arterială sau prin injectarea manuală a substanței de contrast. Dacă este necesar accesul atrial stâng și nu poate fi obținut cu această tehnică, trebuie efectuată cateterismul transseptal (vezi Cateterismul transseptal).

Cateterismul inimii stângi și arteriografia coronariană

Tehnica Judkins

Datorită ușurinței sale relative, vitezei, fiabilității și ratei scăzute de complicații⁹, tehnica Judkins a devenit cea mai utilizată metodă pentru cateterizarea inimii stângi și arteriografia coronariană. După anestezie locală cu 1% lidocaină (Xylocaină), intrarea percutanată în artera femurală se realizează prin perforarea vasului la 1 până la 3 cm (sau la una până la două lățimi de degete) sub ligamentul inghinal (Fig. 19-4). Ligamentul poate fi adesea palpat pe măsură ce se întinde de la coloana iliacă antero-superioară la ramul pubian superior. Acest ligament, nu pliul inghinal, ar trebui folosit ca reper. Pliul inghinal poate induce în eroare, în special la pacienții obezi. O altă metodă este de a folosi o clemă hemostatică plasată sub fluoroscopie pentru a verifica dacă tăietura este făcută peste marginea inferioară a capului femural. Se face o mică incizie transversală a pielii peste artera femurală cu un bisturiu. În tehnica Seldinger modificată (Fig. 19-5), un ac cu pereți subțiri de calibrul 18 (Fig. 19-6) este introdus într-un unghi de 30 până la 45 de grade în artera femurală și un 0,035 sau 0,038 inch este introdus în politetrafluoretilenă cu vârf în J în ghidat de politetrafluoretilenă (tetrafluoretilenă). artera. Firul ar trebui să treacă liber în sus pe aortă, fără rezistență tactilă și să se simtă ca un cuțit fierbinte care trece prin unt.

După obținerea accesului arterial, în artera femurală este introdusă o teacă cel puțin egală ca dimensiune cu cateterul coronarian. Utilizarea de rutină a heparinei pentru cateterismul cardiac de diagnostic nu a fost stabilită. Cu toate acestea, în procedurile prelungite, cum ar fi la pacienții cu grefe by-pass sau boală de valvă stenotică, 2000 până la 3000 de unități pot fi administrate prin împingere intravenoasă. Administrarea de rutină a protaminei după procedura pentru a inversa efectul heparinei nu este recomandată. Deși rare, reacțiile hipotensive la protamină pot fi severe și sunt mai frecvente la pacienții cu diabet. La pacienții cărora li se administrează heparină înainte de sosirea în laborator, trebuie obținut un timp de coagulare activat după acces. Îndepărtarea tecii nu este de obicei recomandată până când timpul de coagulare activat este mai mic de 180 de secunde, cu excepția cazului în care se utilizează un dispozitiv de închidere vasculară.

Presiunea sistolică și diastolică a VS poate fi determinată prin avansarea unui cateter cu coadă de porc în ventriculul stâng (Fig. 19-7). La evaluarea stenozei valvulare aortice, VS și presiunea arterei aortice sau femurale trebuie înregistrate simultan cu două traductoare. Cateterul aortic trebuie plasat cel puțin în aorta abdominală și nu în artera femurală. Atenuarea presiunii poate fi severă la adulții în vârstă cu boală arterială periferică, iar estimarea presiunii aortice din presiunea arterei femurale va fi inexactă.

Coloana vertebrală anterioară -

Ligamentul inghinal

Pliul pielii

3 cm

Artera femurală comună

Profunda

Artera femurală superficială

Vena safenă

Vena femurală

Cateterismul cardiac

FIGURA 19-4 Anatomie regională relevantă pentru cateterismul arterial și venos femural percutan. A, Diagrama schematică care arată artera femurală dreaptă și vena care curge sub ligamentul inghinal, care merge de la coloana iliacă anterioară superioară până la tuberculul pubian. Crematura cutanată arterială trebuie plasată la aproximativ 3 cm sub ligament și direct peste pulsația arterială femurală; picatura pielii venoase trebuie plasată la același nivel, dar cu aproximativ o lățime de deget mai medial. Deși acest nivel corespunde aproximativ cutei pielii la majoritatea pacienților, localizarea anatomică în raport cu ligamentul inghinal oferă un reper mai constant. B, Localizarea fluoroscopică a picaturii cutanate (marcată de vârful clemei) la marginea inferioară a capului femural (ibfh). C, Un cateter (săgeată deschisă) introdus prin această tăietură a pielii a intrat în artera femurală comună (cf), deasupra bifurcării acesteia în ramurile arterei femurale superficiale (sfa) și profunde (p). (Din Baim DS, Grossman W: Abordare percutanată, inclusiv puncție transseptală și apicală. În Baim DS, Grossman W [eds]: Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Ed. a 7-a Philadelphia, Lea & Febiger, 2006, p. 81.)

FIGURA 19-5 Tehnica Seldinger modificată pentru introducerea percutanată a tecii cateterului. A, Vas perforat de ac. B, sârmă de ghidare flexibilă plasată în vas prin ac. C, Acul scos, firul de ghidare lăsat pe loc și orificiul din piele din jurul firului mărit cu un bisturiu. D, teaca si dilatatorul plasate peste firul de ghidare. E, Teaca și

dilatatorul au avansat peste firul de ghidare și în vas. F, Dilatatorul și sârma de ghidare îndepărtate în timp ce teaca rămâne în vas. (Din Hill JA, Lambert CR, Vlietstra RE, Pepine CJ: Revizuirea tehnicilor generale de cateterizare. În Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR [eds]: Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. Ed. a 3-a Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p. 107.)

pentru determinarea severității valvulare. De preferință, ar trebui utilizate catetere cu coadă de porc cu lumen distal și proximal. Aceste catetere special concepute măsoară presiunea aortică supravalvulară și presiunea VS simultan atunci când se folosesc două traductoare. La pacienții cu suspiciune de stenoză mitrală, VS și presiunea atrială sau atrială stângă trebuie obținute simultan cu două traductoare.

Ventriculografia stângă se efectuează în vederea oblicului anterior drept (RAO) de 30 de grade și LAO de 45 până la 50 de grade. Un cateter tip coadă este cel mai frecvent utilizat în acest scop. Injectarea puternică a 30 până la 40 ml de mediu de contrast în ventricul la 12 până la 15 ml/sec este utilizată pentru a evalua funcția VS și severitatea insuficienței

mitrale. După ventriculografie, măsurătorile presiunii sistolice și telediastolice ale VS pot fi repetate și se pot înregistra presiunea sistolică pe măsură ce cateterul este retras din ventriculul stâng în aortă. Obținerea ambelor presiuni poate verifica dacă este prezent un gradient transvalvular aortic. Pentru măsurarea suspectării fluxului intraventricular sau VS

FIGURA 19-7 Tehnica de trecere retrogradă a unei valve aortice cu un cateter tip coadă. Rândul superior prezintă tehnica de traversare a unei valve aortice normale. În rândul de jos (stânga), este prezentată utilizarea în combinație a unui fir de ghidare drept și a cateterului tip coadă. Creșterea lungimii firului de ghidare proeminent îndreptează curba cateterului și face ca firul să îndrepte mai mult spre ostiul coronar drept; reducerea lungimii firului proeminent restabilește conturul coadă de porc și deviază vârful firului de ghidare spre artera coronară stângă. Când lungimea corectă a firului și orientarea corectă de rotație a cateterului au fost determinate, avansarea și retragerea repetată a cateterului și a firului de ghidare împreună permit trecerea retrogradă prin valvă. Într-o rădăcină aortică dilatată (rândul de jos, mijloc), este de preferat un cateter tip coadă în unghi. Într-o rădăcină aortică mică (rândul de jos, dreapta), un cateter Judkins coronar drept poate avea avantaje. La pacienții cu valve bicuspidale, un cateter stâng Amplatz este adesea folosit pentru că direcționează firul mai superior. (Din Baim DS, Grossman W: Abordare percutanată, inclusiv puncția transseptală și apicală. În Baim DS, Grossman W [eds]: Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Ed. a 6-a Philadelphia, Lea & Febiger, 2006, p. 93.)

gradientii tractului, un cateter multifuncțional cu o gaură de capăt este de dorit pentru a localiza gradientul în ventriculul stâng. Cateterele tip coadă conțin găuri laterale, ceea ce ascunde capacitatea de a defini dacă gradientul este intraventricular, subvalvular și/sau transvalvular.

Îngrijire după procedură

După ce arteriografia coronariană și cateterizarea inimii stângi au fost finalizate, cateterele sunt îndepărtate; dacă se utilizează compresia manuală, se aplică o presiune fermă pe zona femurală timp de 10 minute. Pacientul trebuie instruit să stea în pat timp de câteva ore cu piciorul drept pentru a preveni formarea hematomului. Cu cateterele 4F până la 6F, 2 ore de repaus la pat sunt de obicei suficiente, în timp ce utilizarea cateterelor mai mari de 6F necesită, în general, cel puțin 3 până la 4 ore.

Alternativ, pot fi utilizate dispozitive de închidere vasculară. În prezent, sunt disponibile în comerț patru tipuri: dopuri de collagen, închidere cu sutură, cleme metalice și plasturi hemostatici. Fiecare permite deambularea precoce a pacienților, în decurs de 1 până la 2 ore după procedură, și un timp mai scurt până la hemostază decât în cazul compresiei manuale. Deși o meta-analiză a ridicat îngrijorări cu privire la riscul crescut de pseudoanevrism și hematom cu dispozitivele de închidere a puncției arteriale²⁰, un alt studiu a demonstrat o

incidență mai mică a complicațiilor vasculare decât în cazul compresiei manuale.²¹ Succesul final al oricărui mijloc de realizare a hemostazei se bazează adesea pe o singură puncție a peretelui frontal al arterei femurale comune în segmentul de sub capul femural inghinal și peste ligamentul inghinal.

Principalul avantaj al tehnicii Judkins este viteza și ușurința cateterizării selective. Aceste attribute nu exclud totuși importanța unei experiențe extinse de operator pentru a asigura studii de calitate cu siguranță acceptabilă. Principalul dezavantaj al acestei tehnici este complexitatea ei la pacienții cu boală aterosclerotică iliofemurală severă, la care trecerea retrogradă a cateterelor prin zone de îngustare extremă sau tortuozitate poate fi dificilă sau imposibilă. Cu toate acestea, cu o tehnică atentă, ghidare fluoroscopică și fire torsionabile cu vârf de dischetă (de exemplu, Wholey, Glidewire), trecerea prin anatomie dificilă sau grefe aortofemorale sintetice poate fi realizată cu rate scăzute de complicații.

Tehnica arterei radiale percutanate

Cateterizarea inimii stângi prin abordarea arterei radiale a fost dezvoltată ca alternativă la abordul transbrahial percutan, în încercarea de a limita complicațiile vasculare. Avantajele inerente ale abordării transradiale sunt că mâna are o dublă alimentare arterială conectată prin arcadele palmare și că nu există nervi sau vene la locul puncției. În plus, repausul la pat este inutil după procedură, permițând astfel angiografia în ambulatoriu mai eficientă.

Procedura necesită un rezultat normal al testului Allen. Testul Allen constă în compresia manuală a arterelor radiale și ulnare în timpul strângerii pumnului până când mâna este albită. Culoarea normală revine la mâna deschisă în 10 secunde după eliberarea presiunii peste artera ulnară, iar hiperemia reactivă semnificativă este absentă la eliberarea presiunii peste artera radială. Utilizarea pulsioximetriei (testul Barbeau) poate îmbunătăți acuratețea și reproductibilitatea stabilirii unui flux sanguin adecvat cu dublă alimentare.

În tehnica radială (Video 19-2), brațul este abduș și încheietura mâinii hiperextinsă peste o rolă de tifon. Se folosește anestezie cutanată de rutină. Un ac de micropuncură (tehnica peretelui anterior) sau un Angiocath de calibrul 20 (tehnica peretelui posterior) este introdus la un unghi de 30 până la 45 de grade în artera radială la 2 până la 3 cm proximal de pliul flexor al încheieturii mâinii. O înveliș de 7 până la 16 cm lungime 4F sau 5F este apoi introdus pe un fir scurt de 0,025 inchi. Apoi, aproximativ 10 ml de sânge sunt extrași într-o seringă care conține heparină (3000 până la 5000 de unități) și vasodilatatoare (de exemplu, 200 μg nicardipină plus 100 μg nitroglicerină) sunt adăugate și administrate intra-arterial pentru a preveni spasmul arterei radiale. Cocktailul este amestecat cu sânge pentru a minimiza senzația de arsură și apoi injectat prin brațul lateral al tecii. Cateterele coronariene sunt apoi avansate peste un fir standard de schimb cu vârf J de 0,035 inchi în aorta ascendentă. Arterele coronare stângă și dreaptă sunt canulate într-un mod similar cu abordul brahial. Hemostaza se realizează la sfârșitul procedurii după îndepărtarea tecii cu ajutorul presiunii directe sau a unei manșete cu balon gonflabil. Se recomandă ca locul puncției arteriale să fie lăsat să sângereze câteva bătăi înainte de a menține presiunea directă. Pulsul radial trebuie monitorizat în mod regulat timp de câteva ore după procedură.

Potențialele limitări ale acestui acces includ incapacitatea de a canula artera radială din cauza dimensiunii mai mici și predispoziției sale pentru dezvoltarea spasmului, vizualizarea proastă a arterelor coronare ca urmare a cateterelor de calibru mic, potențialul limitat de manipulare și riscul de ocluzie arterială radială secundar disecției sau formării de tromb. Dacă se are în vedere intervenția, selecția dispozitivului poate fi limitată de dimensiunea cateterului de ghidare. Abordarea transradială pentru cateterizarea inimii stângi a câștigat în popularitate.²²⁻²⁴ Un studiu randomizat recent pe 7021 de pacienți cu sindroame coronariene acute supuși angiografiei coronariene și procedurilor intervenționale nu a demonstrat nicio diferență în sângerarea majoră non-CABG la 30 de zile, dar o reducere a hematoamelor mari și în analiza psmseu. 294.769 de pacienți supuși ICP pentru STEMI la 1204 spitale din Registrul NCDR CathPCI între 2007 și 2011, pacienții au fost grupați în funcție de site-ul de acces utilizat pentru ICP. A fost determinată tendința temporală a ratei de utilizare a abordului radial versus femural. Pe o perioadă de 5 ani, utilizarea accesului transradial versus femural la pacienții cu STEMI a crescut de la 0,9% la 6,4% ($P < 0,0001$). Accesul transradial a fost asociat cu un timp median mai lung de la ușă la balon (78 față de 74 de minute; $P < 0,0001$), dar un risc ajustat de sângerare mai mic (odds ratio [OR], 0,62; interval de încredere [IC] 95%, 0,53 până la 0,72; $P < 0,0001$, risc de mortalitate ajustat pentru spital, 6,70) 95% CI, 0,57 până la 0,99 $P = 0,0455$).²⁴

Tehnica arterei brahiale percutanate. Tehnica brahială a fost în mare măsură înlocuită de tehnica radială. Această tehnică folosește metoda Seidinger de intrare percutanată în artera brahială. O teacă 4F până la 6F este plasată în artera brahială și 3000 până la 5000 de unități de heparină sunt perfuzate în portul lateral. Un fir de ghidare este apoi avansat la aorta ascendentă sub control fluoroscopic. Ocazional, firul de ghidare poate fi necesar pentru a direcționa coronarul stâng

VIDEO 19-2

Cateterizarea inimii drepte se realizează printr-o teacă 7F în vena jugulară internă dreaptă. Un cateter de flotație cu vârf de balon 7F este avansat din vena cavă superioară, atriul drept, ventriculul drept, artera pulmonară principală și artera pulmonară dreaptă în poziția de până a capilarului pulmonar.

cateter în sinusul Valsalva stâng și în ostium al arterei coronare principale stângi. După îndepărtarea tecii, brațul trebuie menținut drept cu o placă de braț timp de 4 până la 6 ore, împreună cu observarea pulsurilor radiale și brahiale.

Principalul avantaj al tehnicii brahiale percutanate este că evită tăierea arterei brahiale, iar artera brahială este în general mai mare decât artera radială. În comparație cu tehnica femurală, confortul pacienților, timpul de hemostază și timpul până la deambulare favorizează tehnica radială față de cea brahială. Eficiența procedurii, expunerea la radiații și calitatea imaginii de diagnosticare sunt mai favorabile cu abordarea femurală.

Tehnica arterei brahiale: Tehnica Sones. Sones și colegii au introdus prima tehnică de cateterizare a arterei coronare prin intermediul unei tăieturi a arterei brahiale. Tehnica Sones, pretențioasă din punct de vedere tehnic, este încă utilizată în unele centre și este descrisă în Capitolul 20.

Cateterismul transseptal. Cateterismul transseptal al inimii stângi a devenit mai răspândit ca urmare a comisurotomiei mitrale percutanate cu balon ca opțiune preferențială față de comisurotomia chirurgicală (vezi capitolul 63), a procedurilor electrofiziologice care necesită acces la venele pulmonare (vezi capitolul 38) și a utilizării reparației percutanate a valvei mitrale (vezi capitolul 56). Cateterismul transseptal poate fi efectuat cu o rată a complicațiilor mai mică de 1 % în centrele cu experiență.²⁵⁻²⁷

Se folosește o combinație de teaca transseptală și dilatator 8F Mullins sau SL. Acul Brockenbrough este un ac de calibrul 18 care se micșorează până la calibrul 21 la vârful distal (Fig. 19-8). Acul este plasat în teaca transseptală. O abordare folosită în mod obișnuit este plasarea unui fir de ghidare de 0,032 inci prin vena femurală și atriul drept în

FIGURA 19-8 Catetere transseptale. A, cateter distal. B, cateter proximal. Corect, teaca transseptală Mullins. Mijloc, introducător (dilatator) plasat în interiorul tecii pentru a adăuga rigiditate cateterului. Stânga, ac transseptal Brockenbrough care este plasat în interiorul tecii și folosit pentru a pătrunde în sept.

SVC. Mullins sau teaca transseptală și dilatatorul sunt apoi avansate peste fir în SVC. Sârma de ghidare este îndepărtată și înlocuită cu un ac Brockenbrough. Portul distal este conectat la un distribuitor de presiune. Cu vârful acului imediat proximal de vârful tecii Mullins, întregul sistem de cateter este retras. Cateterul este rotit simultan de la ora 12 la cea de la 5. Operatorul observă două mișcări bruște spre dreapta. Prima apare pe măsură ce cateterul coboară din SVC în atriul drept. Al doilea are loc când vârful dilatatorului transseptal trece peste marginea limbică în fosa ovală. Dilatatorul și acul sunt apoi avansate ușor ca o unitate. Presiunea moderată constantă este uneori adecvată pentru a avansa sistemul prin fosa ovală în atriul stâng. În caz contrar, acul trebuie să fie înaintat peste septul interatrial în timp ce teaca este ținută la loc. În cazurile în care puncția transseptală este dificilă din punct de vedere tehnic din cauza atriului drept mare, a stării post-chirurgicale sau a variantei anatomice, ecocardiografia intracardiacă sau transesofagiană poate fi utilă pentru localizarea fosei ovale și a septului interatrial^{26,28} (vezi Ecocardiografia intracardiacă).

Poziția atrială stângă poate fi confirmată prin creșterea generală a presiunii cu formele de undă a și v atriale stângi, injectarea manuală a substanței de contrast sau măsurarea saturației arteriale în oxigen. Când poziția sa este confirmată, cateterul trebuie rotit spre poziția de la ora 3, iar dilatatorul și teaca trebuie avansate în siguranță cu 2 până la 3 cm în atriul stâng. Teaca este ținută ferm, iar dilatatorul și acul sunt îndepărtate. Măsurătorile presiunii atriale stângi trebuie apoi repetate. Dacă este necesară măsurarea presiunii VS sau

ventriculografia stângă, cateterul poate fi de obicei avansat cu ușurință în ventriculul stâng după o ușoară rotație în sens invers acelor de ceasornic. Riscul major asociat cu cateterismul transseptal constă în puncția accidentală a structurilor atriale, cum ar fi peretele liber atrial, apendicele atrial stâng, sinusul coronarian, rădăcina aortică sau artera pulmonară.

Puncția ventriculară stângă transtoracică directă. Singura indicație diagnostică pentru puncția directă a VS este măsurarea presiunii VS și efectuarea ventriculografiei la pacienții cu valve protetice mecanice atât în poziția mitrală, cât și în cea aortică, care împiedică atât cateterizarea arterială retrogradă, cât și cea transseptală. Încrucișarea supapelor discului basculant cu un cateter trebuie evitată din cauza riscului de blocare a cateterului, de ocluzie a supapei sau de posibila dislocare și embolizare a discului.

Procedura se efectuează după localizarea apexului VS prin palpare sau, de preferință, prin ecocardiografie.²⁹ După administrarea anesteziei locale, se introduce un sistem de cateter teflon de 6 inci de calibrul 18 sau 21 de inch și se îndreaptă ușor posterior și spre cel de-al doilea spațiu intercostal drept până când se întâlnește al doilea impuls intercostal. Acul și teaca sunt avansate în ventriculul stâng. Stiletul și acul sunt îndepărtate, iar teaca este conectată pentru măsurarea presiunii.

Riscurile legate de această procedură includ tamponada cardiacă, hemotoraxul, pneumotoraxul, lacerarea arterei coronare descendente anterioare stângi, embolia trombului VS, reacțiile vagale și aritmiile ventriculare. Riscul de tamponare pericardică este însă limitat la pacienții care au suferit anterior intervenții chirurgicale cardiace, deoarece este prezentă fibroza mediastinală. Cu multiplele tehnici imagistice neinvazive disponibile, inclusiv ecocardiografia transesofagiană și CMR, această procedură este rareori indicată.

Abordarea transapicală a implantării valvei aortice folosește o tehnică similară, cu excepția expunerii deschise a apexului VS. Acesta este utilizat ca acces alternativ atunci când dimensiunile arterei femurale sunt inadecvate pentru a acomoda teaca mai mare (vezi capitolul 56). Vizualizarea directă a apexului VS se realizează cu o incizie intercostală urmată de puncție apicală folosind tehnica Seldinger.

Biopsie endomiocardică

Biopsia endomiocardică se efectuează cel mai frecvent cu diverși bioptomi de unică folosință sau, mai rar, cu bioptomi reutilizabili. Cele mai populare dispozitive utilizate pentru abordarea venei jugulare interne includ bioptomi preformați de 50 cm. Biopsia VD poate fi efectuată cu utilizarea venei jugulare interne (vezi Cateterismul inimii drepte pentru tehnica jugulară internă), a venei subclaviei sau a venei femurale. Biopsia VS nu este efectuată în mod obișnuit și folosește abordul arterial femural.

Când biopsia VD este efectuată prin vena jugulară internă dreaptă, o teacă dreaptă scurtă 7F sau o teacă curbă lungă este introdusă prin tehnica Seldinger obișnuită. Dacă se folosește o teacă scurtă, un bioptom 7F este avansat sub ghidaj fluoroscopic către peretele lateral al atriului drept. Cu rotire în sens invers acelor de ceasornic, dispozitivul este

avansat prin valva tricuspidiană și spre septul interventricular. Atunci când se folosește o teacă preformată lungă, aceasta este poziționată pe septul VD. Presiunea RV trebuie monitorizată continuu. Biotomul este trecut prin teacă și se obțin probe. Alternativ, ecocardiografia bidimensională mai degrabă decât fluoroscopia a fost utilizată pentru a ghida poziția biotomului.

Contactul cu miocardul este confirmat de prezența contracțiilor ventriculare premature, rezistența la avansarea ulterioară și transmiterea impulsului ventricular către operator. Biotomul este apoi retras ușor din sept, fâlcile penselor sunt deschise, biotomul este readansat pentru a intra în contact cu miocardul, iar forcepsul este închis. La scoaterea dispozitivului se simte o ușoară remorcher. De obicei, sunt necesare patru până la șase mostre de miocard pentru o analiză patologică adecvată. Ar trebui să se obțină o consultare înainte de procedură cu un patolog sau cardiolog de transplant pentru a asigura colectarea și prelucrarea corespunzătoare a probelor.

Biopsia VD din vena femurală necesită inserarea unei teci lungi 7F îndreptată către porțiunea ventriculului care urmează să fie prelevată. Pentru biopsia RV sunt utilizate diferite configurații de teacă. Teaca convențională are un unghi de 45 de grade la capătul distal pentru a permite accesul la ventriculul drept. Cu toate acestea, tecile proiectate special au curbe duble. Aceste catetere posedă curba obișnuită de 180 de grade și o curbă suplimentară în planul septal perpendicular distal de 90 de grade, care permit o manipulare și o poziționare îmbunătățite spre septul interventricular. Această configurație a tecii poate fi utilizată și din abordarea jugulară internă.

Indiferent de accesul utilizat, biotomul este avansat prin teacă și ar trebui să fie vizualizat atât pe vizualizările RAO de 30 de grade, cât și pe cele de 40 de grade LAO. Vederea RAO asigură că cateterul se află în ventriculul mijlociu, departe de apex. Vederea LAO verifică că vârful tecii este orientat spre septul interventricular. Infuzia de material de contrast prin portul lateral al tecii poate ajuta la confirmarea poziției. Se prelevează probe de miocard într-un mod similar cu cel descris mai devreme.

Dacă se efectuează biopsia VS, teaca de biopsie este în general introdusă prin artera femurală și poziționată peste un cateter multifuncțional sau coadă de porc care a fost plasat în ventricul. Teaca este avansată sub aparatul mitral și departe de peretele posterobazal. Cateterul este apoi retras și este introdus un biotom LV lung. Trebuie avut grijă când se efectuează biopsia VS pentru a preveni embolia gazoasă în timp ce biotomul este introdus în teacă. O perfuzie constantă de soluție de spălare prin teacă minimizează riscul de embolism aerian sau trombi.

Complicațiile biopsiei endomiocardice includ perforație cardiacă cu tamponare, embolii (aer, țesut sau tromboembolie), aritmii, tulburări de conducere electrică, leziuni ale valvei tricuspide, reacții vasovagale și pneumotorax. Rata globală a complicațiilor este între 1% și 3%; riscul de perforare cardiacă cu tamponada este raportat în general a fi mai mic de 0,05%.³⁰⁻³² Biopsia endomiocardică este cea mai frecventă cauză de regurgitare

tricuspidiană severă după transplantul cardiac.³³ Utilizarea tecilor mai lungi scade dramatic incidența perturbării anatomice a valvei în timpul biopsiei.

Embolizarea sistemică și aritmiile ventriculare sunt mai frecvente în cazul biopsiei VS. Biopsia VS trebuie evitată în general la pacienții cu bloc de ramură dreaptă din cauza potențialului de dezvoltare a blocului atrioventricular complet, precum și la pacienții cu tromb VS cunoscut.

A fost definit rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare.³² Sunt recunoscute două indicații de clasa I pentru biopsia endomiocardică (Tabelul 19-2). Prima este insuficiența cardiacă cu debut nou, cu o durată mai mică de 2 săptămâni, asociată cu dimensiunea VS normală sau mărită și cu compromis hemodinamic (vezi capitolul 67). Al doilea este insuficiența cardiacă cu debut nou, cu o durată de până la 3 luni, complicată de dilatarea VS, aritmii ventriculare noi, bloc cardiac avansat sau incapacitatea de a răspunde la îngrijirea obișnuită în decurs de 2 săptămâni. Utilizarea biopsiei pentru suspectarea toxicității antraciclinei sau a bolii restrictive este considerată o indicație de clasă IIa.³² Monitorizarea transplantului cardiac pentru respingere este cea mai frecventă indicație pentru biopsie (vezi capitolul 28).

Inserarea pompei cu balon intraaortic percutanat Dispozitivele de contrapulsare cu balon intraaortic sunt poziționate în aorta toracică descendentă. Au un volum de balon de 30 până la 50 ml, folosesc heliu ca gaz de umflare și sunt cronometrați să se umfle în timpul diastolei și să se dezumfle în timpul sistolei. Dimensiunea balonului se bazează pe înălțimea pacientului. Dispozitivul este introdus prin artera femurală prin tehnica standard Seldinger cu utilizarea sistemelor 7F până la 8F, astfel încât vârful să fie cu 2 până la 3 cm sub nivelul arterei subclaviei stângi. Poziționarea optimă necesită ghidare fluoroscopică. Timpul balonului folosind ECG sau urmărirea presiunii este ajustat în timpul pompei 1: 2 (o umflare pentru fiecare două bătăi), astfel încât umflarea balonului să aibă loc la creșterea dicrotică aortică și dezumflarea are loc imediat înainte de sistolă. O astfel de sincronizare asigură creșterea maximă a fluxului diastolic și descărcarea maximă sistolică. Figura 19-9 afișează momentul optim al pompei cu balon intra-aortic (IABP).³⁴

Efectele hemodinamice favorabile includ reducerea postîncălcării VS și îmbunătățirea oxigenării miocardice.³⁵ Inserarea IABP este indicată la pacienții cu angină refractară la terapia medicală, șoc cardiogen sau complicații mecanice ale infarctului miocardic (inclusiv insuficiență mitrală severă și defect septal ventricular) sau pentru cei care au artera principală stângă severă. O IABP poate fi, de asemenea, valoroasă la pacienții supuși PCI cu risc ridicat sau după angioplastie primară în cadrul infarctului miocardic acut.³⁶ Inserarea IABP este contraindicată la pacienții cu insuficiență aortică moderată sau severă, disecție aortică, anevrism de aortă, conduct arteriosus permeabil, boli periferice severe, boli vasculare periferice sau sepsis severe.

Complicațiile inserției IABP includ ischemia membrelor care necesită îndepărtarea precoce a balonului sau intervenția chirurgicală vasculară, ruptura balonului, blocarea balonului, hematoamele și sepsisul.^{35,36} Incidența complicațiilor vasculare variază de la 12% la mai

mult de 40%. Majoritatea pacienților la care ischemia membrelor se dezvoltă după inserarea unui IABP au rezolvarea ischemiei la îndepărtarea balonului și nu necesită intervenție chirurgicală (trombectomie, reparație vasculară, fasciotomie sau amputație). Riscul de ischemie a membrelor este crescut la pacienții cu diabet zaharat sau boală arterială periferică, la femei și la pacienții cu un indice glezna-brahial postinserție mai mic de 0,8. Cu toate acestea, cu utilizarea de catetere mai mici (7F), complicațiile vasculare sunt reduse semnificativ.

DATE HEMODINAMICE

Componenta hemodinamică a procedurii de cateterizare cardiacă se concentrează pe măsurătorile presiunii, măsurarea fluxului (de exemplu, debitul cardiac, fluxul de șunt, fluxul prin orificiul stenotic, fluxul regurgitant și fluxul sanguin coronarian) și determinarea rezistenței vasculare. Simplu spus, fluxul printr-un vas de sânge este determinat de diferența de presiune din interiorul vasului și de rezistența vasculară, așa cum este descrisă de legea lui Ohm: $Q = AP/R$.

Măsurători de presiune

Înregistrarea precisă a formelor de undă de presiune și interpretarea corectă a datelor fiziologice derivate din aceste forme de undă sunt obiectivele majore ale cateterismului cardiac. Unda de presiune este forța ciclică generată de contracția mușchiului cardiac, iar amplitudinea și durata acesteia sunt influențate de diverși parametri mecanici și fiziologici. Forma de undă de presiune dintr-o cameră cardiacă particulară este influențată de forța camerei contractante și a structurilor ei înconjurătoare, inclusiv camerele contigue ale inimii, pericardului, plămânilor și sistemului vascular. Variabilele fiziologice ale ritmului cardiac și ale ciclului respirator influențează, de asemenea, forma de undă a presiunii. O înțelegere a componentelor ciclului cardiac este esențială pentru interpretarea corectă a datelor hemodinamice obținute în laboratorul de cateterism.

Sisteme de măsurare a presiunii

Sisteme umplute cu fluid. Presiunea intravasculară este de obicei măsurată cu ajutorul unui cateter umplut cu lichid atașat la un traductor de presiune. Unda de presiune este transmisă de la vârful cateterului la traductor prin coloana de fluid din interiorul cateterului. Majoritatea traductoarelor de presiune sunt tensiometre electrice de unică folosință. Unda de presiune distorsionează diafragma sau firul din interiorul traductorului. Această energie este apoi convertită într-un semnal electric proporțional cu presiunea aplicată prin utilizarea principiului punții Wheatstone. Acest semnal este apoi amplificat și înregistrat ca semnal analogic.³⁷

Există o serie de surse de eroare atunci când presiunea este măsurată cu un sistem cateter-transductor umplut cu lichid. Distorsiunea semnalului de ieșire are loc ca urmare a caracteristicilor de răspuns în frecvență și a caracteristicilor de amortizare ale sistemului. Răspunsul în frecvență al sistemului este raportul dintre amplitudinea de ieșire și amplitudinea de intrare pe o gamă de frecvențe ale unde de presiune de intrare. Frecvența

naturală este frecvența la care sistemul oscilează atunci când este excitat de șoc în absența frecării. Disiparea energiei sistemului, cum ar fi prin frecare, se numește amortizare. Pentru a asigura un interval de răspuns de înaltă frecvență, sistemul de măsurare a presiunii ar trebui să aibă cea mai mare frecvență naturală posibilă și o amortizare optimă. Cu amortizarea optimă, energia este disipată treptat, menținând astfel curba răspunsului în frecvență cât mai aproape posibil de un raport de intrare de ieșire de 1 pe măsură ce se apropie de frecvența naturală a sistemului. Amortizarea optimă este obținută prin utilizarea unui sistem de tuburi cateter scurt, cu orificiu larg, neconform, care este conectat direct la traductor, împreună cu utilizarea unui lichid cu densitate scăzută din care au fost îndepărtate toate bulele de aer.

Traductorul de presiune trebuie calibrat față de o presiune cunoscută și stabilirea unei referințe zero trebuie efectuată la începutul procedurii de cateterizare. Pentru a „zero” traductorul, traductorul este plasat la nivelul atriilor, care este aproximativ la mijlocul pieptului. Dacă traductorul este atașat la galerie și la poziții variabile în timpul procedurii, un al doilea sistem de cateter umplut cu lichid trebuie atașat la traductor și poziționat la nivelul mijlocului pieptului. Toate traductoarele utilizate în timpul procedurii trebuie puse la zero și calibrate simultan. Datorită posibilității de derive variabilă în timpul procedurii, toate traductoarele trebuie reechilibrate imediat înainte de a se obține înregistrări simultane ale gradientului transvalvular sau determinări simultane de presiune.

Sursele potențiale de eroare includ artefactul bici al cateterului (mișcarea vârfului cateterului în camera măsurată), artefactul de presiune finală (un cateter cu gaură de capăt măsoară o presiune artificială crescută din cauza curgerii sau vitezei mari a undei de presiune), artefactul de impact al cateterului (când cateterul este lovit de pereții sau valvele), și a obstrucției în cavitatea vasului sau a vasului mic. orificii valvulare sau pe peretele vasului. Operatorul trebuie să fie conștient de numeroasele surse potențiale de eroare, iar atunci când există o discrepanță între datele observate și scenariul clinic, toate componentele sistemului trebuie examinate pentru erori sau artefacte.

Catetere micromanometru. Utilizarea cateterelor micromanometre, care au traductorul de presiune montat la vârf, reduce foarte mult multe dintre erorile inerente sistemelor umplute cu lichid. Cu toate acestea, utilitatea lor este limitată de costul suplimentar și timpul necesar pentru calibrarea și utilizarea corectă a sistemului. Aceste catetere au frecvențe naturale mai mari și caracteristici mai optime de amortizare deoarece coloana de fluid interpusă este eliminată. În plus, incidența artefactului biciului cateterului este scăzută. Forma de undă de presiune este mai puțin distorsionată și nu are întârzierea de 30 până la 40 de milisecunde observată cu sistemul cateter-transductor umplut cu lichid. Sistemele de micromanometre de înaltă fidelitate disponibile comercial au atât o gaură de capăt, cât și găuri laterale pentru a permite introducerea peste fir în circulație, permițând în același timp angiografia. Cateterele care au două traductoare separate de o distanță scurtă sunt utile pentru măsurarea precisă a gradientilor în structurile valvulare și în camerele ventriculare. Sistemul de micromanometru a fost folosit pentru a evalua rata de creștere a presiunii ventriculare (dP/dt), tensiunea pe

perete, rata de decădere a presiunii ventriculare ($-dP/dt$), constanta de timp a relaxării (t) și relațiile presiune-volum ventriculară (vezi capitolul 27).

Forme de undă de presiune normale

O înțelegere a morfologiilor normale a formei de undă a presiunii este necesară pentru a înțelege anomaliile care caracterizează anumite condiții patologice. Presiunile normale din camerele cardiace și vasele mari sunt enumerate în Tabelul 19-3. Simplu spus, ori de câte ori fluidul este adăugat într-o cameră sau comprimat într-o cameră, presiunea crește de obicei. În schimb, ori de câte ori iese lichid dintr-o cameră sau camera se relaxează, presiunea scade de obicei. O excepție de la această regulă este faza incipientă a umplerii VS diastolice, când volumul VS crește după deschiderea valvei mitrale, dar presiunea VS continuă să scadă din cauza relaxării active. Exemple de forme de undă de presiune normale sunt prezentate în Figura 19-10.

III

Evaluarea Pacientului

mm

Hg

mm

Hg

140 -|

120 -

100

80 -

B 60-

Diastolic

Augmentarea diastolică

presiunea finală diastolică

mm

Hg

140

Augmentarea diastolică

120

100

80

diastolică

presiune

FIGURA 19-9 A, Timp optim și forme de undă arterială cu un IABP. O formă de undă sistemică a presiunii arteriale este prezentată de la un pacient cu un dispozitiv IABP care funcționează normal, care este programat să se umfle în timpul fiecărui ciclu cardiac (denumit în mod obișnuit inflație 1: 2). La prima bătaie, presiunile aortice sistolice și telediastolice sunt afișate fără suport IABP și, prin urmare, sunt neasistate. Odată cu a doua bătaie, balonul se umflă cu aspectul creșterii dicrotice și este înscrisă presiunea diastolică crescută. La dezumflarea balonului se observă presiunea telediastolice asistată și presiunea sistolică asistată. Pentru a confirma că IABP produce beneficii hemodinamice maxime, creșterea diastolică maximă ar trebui să fie mai mare decât presiunea sistolică neasistată, iar cele două presiuni asistate ar trebui să fie mai mici decât valorile neasistate. B, Forma de undă sistemică a presiunii arteriale de la un subiect la care umflarea balonului are loc prea devreme, înainte de închiderea valvei aortice. În consecință, ventriculul stâng este forțat să se golească împotriva unui balon umflat; creșterea corespunzătoare a postîncărcării poate crește necesarul de oxigen al miocardului și poate înrăutăți funcția sistolică. C, Forma de undă a presiunii arteriale sistemice de la un pacient la care umflarea balonului are loc prea târziu, mult după începutul diastolei, minimizând astfel creșterea presiunii diastolice. D, Forma de undă sistemică a presiunii arteriale de la un pacient la care deflația balonului are loc prea devreme, înainte de sfârșitul diastolei. Acest lucru poate scurta perioada de creștere a presiunii diastolice. O scădere tranzitorie corespunzătoare a presiunii aortice poate promova fluxul arterial retrograd din arterele carotide sau coronare și poate induce ischemie cerebrală sau miocardică. E, Forma de undă a presiunii arteriale sistemice de la un subiect la care deflația balonului apare prea târziu, după terminarea diastolei, producând astfel aceleași consecințe dăunătoare ca și umflarea precoce a balonului (postîncărcare crescută a

VS cu o creștere a cererii miocardice de oxigen și înrăutățirea funcției sistolice). (Din Trost JC, Hillis LD: Intra-aortic balloon counterpulsation. Am J Cardiol 97:1391, 2006.)

Presiunea atrială

Forma de undă de presiune atrială dreaptă are trei deviații pozitive, undele a, c și v. Unda a se datorează sistolei atriale și urmează unda P pe ECG. Înălțimea valului a depinde de contractilitatea atrială și de rezistența la umplerea VD. Coborârea x urmează valul a și reprezintă relaxarea atriului și tragerea în jos a inelului tricuspidian prin contracția VD. Coborârea x este întreruptă de unda c, care este o mică deviație pozitivă cauzată de proeminența valvei tricuspide închise în atriul drept. Presiunea în atrium crește după coborârea x ca urmare a umplerii atriale pasive. Presiunea atrială atinge apoi vârful ca unda v, care reprezintă sistola VD. Înălțimea undei v este legată de complianța atrială și de

TABELUL 19-3 Valorile normale ale presiunii și rezistenței vasculare

20

Cantitatea de sânge din ventriculul stâng care se întoarce în atriu de la periferie. Unda v atrială dreaptă este în general mai mică decât unda a. Coborârea y are loc după unda v și reflectă deschiderea valvei tricuspide și golirea atriului drept în ventriculul drept. În timpul respirației spontane, presiunea atrială dreaptă scade în timpul inhalării pe măsură ce scade presiunea intratoracică. Presiunea atrială dreaptă crește în timpul expirației pe măsură ce crește presiunea intratoracică. Efectul opus se observă atunci când pacienții sunt ventilați mecanic.

Forma de undă a presiunii atriului stâng este similară cu cea a atriului drept, deși presiunea normală a atriului stâng este mai mare din cauza sistemului de înaltă presiune din partea stângă a inimii. În atriul stâng, spre deosebire de atriul drept, unda v este în general mai mare decât unda a. Această diferență se datorează faptului că atriul stâng este constrâns posterior de venele pulmonare, în timp ce atriul drept se poate decompresa cu ușurință în IVC și SVC. Înălțimea undei v atriale stângi reflectă cel mai precis complianța atrială stângă.

Presiune capilară pulmonară

Forma de undă de presiune capilară pulmonară este similară cu forma de undă de presiune atrială stângă, dar este ușor amortizată și întârziată ca urmare a transmiterii prin plămâni. Undele a și v cu ambele coborâri x și y sunt vizibile, dar undele c pot să nu fie văzute. În stare normală, presiunea diastolică a arterei pulmonare este similară cu presiunea medie a capilarului pulmonar, deoarece circulația pulmonară are rezistență scăzută. În anumite stări de boală asociate cu PVR crescut (hipoxemie, embolism pulmonar și hipertensiune pulmonară cronică) și ocazional după intervenția chirurgicală a valvei mitrale, presiunea

capilară pulmonară poate supraestima presiunea reală a atriului stâng. În această situație, măsurarea precisă a gradientului valvei mitrale poate necesita obținerea presiunii directe a atriului stâng.

Presiunea ventriculară

Formele de undă RV și LV sunt similare ca morfologie. Ele diferă în principal în ceea ce privește mărimea lor. Duratele sistolei și contracției și relaxării izovolumice sunt mai lungi, iar perioada de ejecție este mai scurtă în ventriculul stâng decât în cel drept. Poate exista un gradient sistolic mic (5 mm Hg) între ventriculul drept și artera pulmonară. Presiunea diastolică ventriculară este caracterizată printr-o undă de umplere rapidă timpurie, în timpul căreia cea mai mare parte a ventriculului se umple; o fază de umplere lentă; și valul a, care denotă activitate sistolică atrială. Presiunea diastolică finală este măsurată în general în punctul C, care este creșterea presiunii ventriculare la debutul contracției izovolumice. Când punctul C nu este bine văzut, o linie trasată de la unda R de pe ECG simultan la forma de undă de presiune ventriculară este utilizată ca presiune finală diastolică.

Presiune mare a vasului

Trasarea presiunii aortice centrale și a presiunii arterei pulmonare constă dintr-o undă sistolică, incisura (care indică închiderea valvelor semilunare) și o scădere treptată a presiunii până la următoarea sistolă. Presiunea pulsului reflectă volumul vascular cerebral și complianța sistemului arterial. Presiunea medie aortică reflectă mai precis rezistența periferică. Pe măsură ce unda de presiune sistemică este transmisă prin lungimea aortei, unda sistolică crește în amplitudine și devine mai triunghiulară, iar unda diastolică scade până ajunge în aorta mijlocie toracică și apoi crește. Presiunile medii aortice, cu toate acestea, sunt de obicei similare; presiunea arterială periferică medie este de obicei mai mică decât presiunea medie aortică centrală cu 5 mm Hg sau mai puțin.

Diferența de presiune sistolică dintre aorta centrală și periferie (artere femurale, brahiale sau radiale) este cea mai mare la pacienții mai tineri datorită complianței vasculare crescute. Aceste diferențe potențiale dintre aorta proximală și artera periferică trebuie să fie luate în considerare pentru măsurarea și interpretarea precisă a gradientului de presiune sistolică de vârf între ventriculul stâng și sistemul arterial sistemic la pacienții cu suspiciune de stenoză aortică. Când este prezent un gradient transvalvular, măsura cea mai precisă a presiunii aortice se obține la nivelul arterelor coronare. Această măsurătoare evită efectul de recuperare a presiunii, care este definit ca creșterea variabilă a presiunii laterale în aval de un orificiu stenotic (vezi capitolul 14). Această abordare

TABELUL 19-4 Forme de undă patologice

Forme de undă de presiune atrială dreaptă

Presiune atrială medie scăzută

Hipovolemie

Punerea la zero necorespunzătoare a traductorului

Presiune atrială medie crescută

Stări de suprasolicitare a volumului intravascular

Insuficiență VD cauzată de o boală valvulară (stenoză sau regurgitare tricuspidă sau pulmonară)

Insuficiență VD cauzată de boli miocardice (ischemie VD, cardiomiopatie)

Insuficiență VD cauzată de insuficiență cardiacă stângă (stenoză sau regurgitare mitrală, stenoză sau regurgitare aortică, cardiomiopatie, ischemie)

Insuficiență VD cauzată de creșterea PVR (embolie pulmonară, boală pulmonară obstructivă cronică, hipertensiune pulmonară primară)

Revărsat pericardic cu fiziologie tamponadă

Mixom atrial obstructiv

O undă crescută (orice creștere a umplerii ventriculare)

Stenoza tricuspidiană

Scăderea complianței ventriculare ca urmare a insuficienței ventriculare, stenozei valvei pulmonare sau hipertensiunii pulmonare

Tunează un val

Asincronia atrio-ventriculară (atriul se contractă cu o valvă tricuspidă închisă, ca în timpul blocului cardiac complet, în urma contracției ventriculare premature, în timpul tahicardiei ventriculare, cu un stimulator cardiac ventricular)

Lipsa unui val

Fibrilație atrială sau oprire atrială

Flutter atrial

Unda v ridicată

Regurgitarea tricuspidiană

insuficiență cardiacă RV

Compatibilitate atrială redusă (miopatie restrictivă)

o undă egală cu unda v

tamponada

Boala pericardică constrictivă

Hipervolemie

Proeminent x descendentă

tamponada

Constricție subacută și posibil constricție cronică

Ischemie ventriculară dreaptă cu păstrarea contractilității atriale

Proeminentă și descendență

Pericardită constrictivă

Miopatii restrictive

Regurgitarea tricuspidiană

Tocită x coborâre

Fibrilația atrială

Ischemie atrială dreaptă

Coborâre tocită

tamponada

ischemie VD

Stenoza tricuspidiană

Anomalii diverse

Semnul Kussmaul (creștere inspiratorie sau lipsă de scădere a presiunii atriale drepte):
pericardită constrictivă, ischemie ventriculară dreaptă

Egalizarea (<5 mm Hg) a presiunilor medii ale ventriculului atrial drept diastolică, diastolică
a arterei pulmonare, capului capilar pulmonar și presiunilor pericardice în tamponada

Modele M sau W: ischemia VD, constricția pericardică, insuficiența cardiacă congestivă pot
deveni importante din punct de vedere clinic la pacienții cu stenoză aortică ușoară până la
moderată, în special atunci când aorta este mică. Gradientul transvalvular va fi subestimat și
aria valvei aortice supraestimată din cauza presiunii mai mari în artera femurală la pacienții
mai tineri când nu se obține presiunea supraventriculară. Acest lucru poate fi evitat cu un

cateter tip coadă cu două lumen, care măsoară simultan presiunea în ventriculul stâng și aorta ascendentă.

Caracteristici anormale ale presiunii

Formele de undă anormale de presiune pot fi diagnostice ale unor afecțiuni patologice specifice. Tabelul 19-4 rezumă formele de undă mai frecvent întâlnite.

Ventricularizarea presiunii atriale drepte: regurgitare tricuspidiană severă

Model cu dinți de ferăstrău: flutter atrial

Disocierea dintre înregistrarea presiunii și ECG intracardiac: anomalie Ebstein

Presiunea atrială stângă-forme de undă de presiune capilară pulmonară

Presiune medie scăzută

Hipovolemie

Punerea la zero necorespunzătoare a traductorului

Presiune medie crescută

Stări de suprasolicitare a volumului intravascular

Insuficiență VS cauzată de o boală valvulară (stenoză sau regurgitare mitrală sau aortică)

Insuficiență VS cauzată de boală miocardică (ischemie sau cardiomiopatie)

Insuficiență VS cauzată de hipertensiune arterială sistemică

Revărsat pericardic cu fiziologie tamponadă

Mixom atrial obstructiv

O undă crescută (orice rezistență crescută la umplerea ventriculară)

Stenoza mitrală

Scăderea complianței ventriculare din cauza insuficienței VS, stenozei valvei aortice sau hipertensiunii arteriale sistemice

Tunează un val

Asincronia atrio-ventriculară (atriile se contractă împotriva unei valve mitrale închise, ca în timpul blocului cardiac complet, în urma contracției ventriculare premature, în timpul tahicardiei ventriculare sau cu un stimulator cardiac ventricular)

Lipsa unui val

Fibrilație atrială sau oprire atrială

Flutter atrial

Unda v ridicată

Insuficiență mitrală

insuficiență cardiacă VS

Defectul septului ventricular

o undă egală cu unda v

tamponada

Boala pericardică constrictivă

Hipervolemie

Proeminent x descendentă

tamponada

Constricție subacută și posibil constricție cronică

Proeminentă și descendență

Pericardită constrictivă

Miopatii restrictive

Insuficiență mitrală

Tocită x coborâre

Fibrilația atrială

Ischemie atrială

Coborâre tocită

tamponada

Ischemie ventriculară

Stenoza mitrală

Presiunea în pană capilară pulmonară nu este egală cu presiunea diastolică a VS

Stenoza mitrală

Mixom atrial stâng

Cor triatriatum

Obstrucție venoasă pulmonară

Scăderea complianței ventriculare

Creșterea presiunii pleurale

TABEL 19-4 Forme de undă patologice—continuare

Formele de undă de presiune a arterei pulmonare

Presiune sistolică crescută

Hipertensiunea pulmonară primară

Stenoză sau regurgitare mitrală

Insuficiență cardiacă congestivă

Miopatii restrictive

Șunt semnificativ de la stânga la dreapta

Boli pulmonare (embolie pulmonară, hipoxemie, boală pulmonară obstructivă cronică)

Reducerea presiunii sistolice

Hipovolemie

Stenoza arterei pulmonare

Stenoză subvalvulară sau supralvulară

anomalie Ebstein

Stenoza tricuspidiană

Atrezie tricuspidiană

Presiunea pulsului redusă

Ischemia inimii drepte

infarct RV

Embolie pulmonară

tamponada

Forma de undă a arterei pulmonare bifidă

Unda v atrială stângă mare transmisă înapoi (adică, insuficiență mitrală)

Presiune diastolică în artera pulmonară mai mare decât presiunea în pană a capilarului pulmonar

Boala pulmonară

Embolul pulmonar

tahicardie

Forme de undă de presiune ventriculară

Presiune sistolică crescută

Hipertensiune arterială pulmonară sau sistemică

Valva pulmonară sau stenoza aortică

Obstrucția tractului de ieșire ventriculară

Obstrucție supravulvulară

Creșterea presiunii VD cu semnificativă

Defect septal atrial

Defectul septului ventricular

Creșterea presiunii VD din cauza factorilor care cresc PVR (vezi factorii care cresc presiunea atrială dreaptă)

Presiune sistolică redusă

Hipovolemie

Șoc cardiogen

tamponada

Creșterea presiunii telediastolice

Hipervolemie

Insuficiență cardiacă congestivă

Conformitate diminuată

Hipertrofie

tamponada

Boala valvulară regurgitante

Constricția pericardică

Reducerea presiunii telediastolice

Hipovolemie

Stenoza tricuspidiană sau mitrală

Un val diminuat sau absent

Fibrilație atrială sau flutter

Stenoza tricuspidiană sau mitrală

Insuficiență tricuspidiană sau mitrală când complianța ventriculară este crescută

Dip și platou în val de presiune diastolică

Pericardită constrictivă

Miopatii restrictive

Ischemie ventriculară dreaptă

Dilatarea acută asociată cu

Regurgitarea tricuspidiană

Insuficiență mitrală

Presiunea diastolică VS mai mare decât presiunea diastolică RV

Miopatii restrictive

Formele de undă ale presiunii aortice

Presiune sistolică crescută

Hipertensiune arterială sistemică

Arterioscleroză

Insuficiență aortică

Presiune sistolică redusă

Stenoza aortică

Insuficiență cardiacă

Hipovolemie

Presiunea pulsului lărgit

Hipertensiune arterială sistemică

Insuficiență aortică

Ductus arteriosus permeabil semnificativ

Ruptură semnificativă a anevrismului sinusului Valsalva

Presiunea pulsului redusă

tamponada

Insuficiență cardiacă congestivă

Șoc cardiogen

Stenoza aortică

Pulsus bisferiens

Insuficiență aortică

Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Pulsus paradoxus

tamponada

Boala obstructivă a căilor respiratorii

Embolie pulmonară

Pulsus alternans

Insuficiență cardiacă congestivă

Cardiomiopatie

Pulsus parvus et tardus

Stenoza aortică

Configurație cu vârf și cupolă

1. Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Măsurătorile debitului cardiac

Nicio metodă de măsurare a debitului cardiac nu este complet exactă la toți pacienții, dar poate fi estimată pe baza diferitelor ipoteze. Cele două tehnici cel mai frecvent utilizate sunt metodele de termodiluție și Fick. Pentru comparație între pacienți, debitul cardiac este adesea corectat pentru dimensiunea pacientului pe baza suprafeței corporale și exprimat ca indice cardiac.

Tehnici de termodiluare. Procedura de termodiluare necesită injectarea unui bolus de lichid (de obicei ser fiziologic normal) în portul proximal al cateterului. Schimbarea rezultată a temperaturii lichidului este măsurată de un termistor montat în capătul distal al cateterului. Schimbarea temperaturii în funcție de timp este reprezentată grafic. Debitul cardiac este apoi calculat cu o ecuație care ia în considerare temperatura și greutatea specifică a injectatului și temperatura și greutatea specifică a sângelui împreună cu volumul injectat. Se folosește și un factor de calibrare. Debitul cardiac este invers legat de aria de sub curba de termodiluție, prezentată în funcție de temperatură în funcție de timp, o zonă mai mică de sub curbă indicând un debit cardiac mai mare (Fig. 19-11). Fluctuația de temperatură în circuit poate afecta precizia, totuși, astfel încât utilizarea a doi termistori poate îmbunătăți semnificativ acuratețea acestei tehnici.³⁸

Metoda de termodiluare are mai multe avantaje. Evită nevoia de retragere a sângelui dintr-un loc arterial și este mai puțin afectat de recirculare. Poate cel mai mare avantaj al său este afișarea rapidă a rezultatelor cu metode computerizate. Cu toate acestea, o eroare semnificativă apare la pacienții cu insuficiență tricuspidiană sau pulmonară severă. De asemenea, la pacienții cu debit scăzut (în special <2,5 litri/min), termodilutia tinde să supraestimeze debitul cardiac.

Metoda Fick. Principiul Fick estimează debitul cardiac utilizând ipoteza că fluxul sanguin pulmonar (PBF) este egal cu fluxul sanguin sistemic (SBF) în absența unui șunt intracardiac. Principiul de bază este că fluxul de sânge este proporțional cu diferența de concentrație de oxigen dintre sângele arterial și cel venos și cu rata absorbției de oxigen de către globulele roșii din plămâni (Fig. 19-12). Același număr de globule roșii care intră în plămân trebuie să părăsească plămânul dacă nu este prezent un șunt intracardiac. Astfel, dacă se cunosc anumiți parametri (numărul de molecule de oxigen atașate globulelor roșii care intră în plămân, numărul de molecule de oxigen atașate la

Rata de ieșire a indicatorului =
rata de intrare + rata adăugată

Când O₂ este utilizat ca indicator:

V_{O2}

$Q = \frac{V_{O_2}}{C_{ao_2} - C_{vo_2}}$

C_{ao2} — C_{vo2}

FIGURA 19-12 Ilustrație schematică care arată măsurarea debitului prin principiul Fick. Fluidul care conține o concentrație cunoscută a unui indicator (C_{in}) intră într-un sistem cu debitul Q. Pe măsură ce fluidul trece prin sistem, indicatorul este adăugat continuu la rata V, crescând astfel concentrația din fluxul de ieșire către C_{out}. Într-o stare staționară, rata de ieșire a indicatorului din sistem (Q C_{o,t}) trebuie să fie egală cu rata la care intră (Q C_{in}) plus rata la care este adăugat (V). Când oxigenul este utilizat ca indicator, debitul cardiac poate fi determinat prin măsurarea consumului de oxigen (V_{O2}), a conținutului de oxigen arterial (C_{ao2}) și a conținutului de oxigen venos mixt (C_{vo2}). (Din Winniford MD, Kern MJ, Lambert CR: Măsurarea fluxului sanguin. În Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR [eds]: Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. Ed. a 3-a Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p. 400.)

celulele roșii din sânge care părăsesc plămânul și numărul de molecule de oxigen consumate în timpul călătoriei prin plămân), poate fi determinată viteza de flux a acestor globule roșii pe măsură ce trec prin plămân. Aceasta poate fi exprimată în următorii termeni:

Consumul de oxigen (ml/min)

Debitul cardiac Fick (litri/min) =

$H \times (A - V)_{O_2} \times 1,36 \times Hgb \times 10$

unde A-V_{O2} este diferența de saturație a oxigenului arterial-venos, Hgb este concentrația hemoglobinei (mg/dL), iar constanta 1,36 este capacitatea de transport a oxigenului a hemoglobinei (exprimată în ml O₂/g Hgb).

Măsurătorile trebuie făcute în stare staționară. Metodele automate pot determina cu exactitate conținutul de oxigen din probele de sânge. Astfel, cea mai mare sursă de variabilitate în măsurare este consumul de oxigen. În determinările originale Fick, probele de gaz expirator au fost colectate într-o pungă de plastic într-o perioadă specificată. Măsurând concentrația de oxigen expirator și cunoscând concentrația de oxigen din aerul camerei, s-a putut determina cantitatea de oxigen consumată în timp. În prezent, măsurarea concentrației de oxigen expirat este cuantificată prin utilizarea unui polarograf. Acest dispozitiv poate fi conectat la pacient printr-o glugă din plastic sau printr-un muștiuc și tub.

Avantajul metodei Fick este că este cea mai precisă metodă la pacienții cu debit cardiac scăzut și regurgitare tricuspidiană. De asemenea, este independent de factorii care afectează forma curbei și provoacă erori în debitul cardiac de termodiluție (de exemplu, regurgitarea

tricuspidiană). Metoda Fick suferă în primul rând din cauza dificultății de a obține măsurători precise ale consumului de oxigen și a incapacității de a obține o stare de echilibru în anumite condiții. Deoarece metoda presupune debitul mediu în timp, nu este potrivită în timpul schimbărilor rapide ale debitului. De asemenea, pacientul nu poate primi oxigen suplimentar în timpul recoltării unei probe de sânge. La pacienții cu insuficiență mitrală sau aortică semnificativă, debitul cardiac Fick nu trebuie utilizat.

Multe laboratoare folosesc o metodă Fick „asumată” în care indicele de consum de oxigen este presupus pe baza vârstei, sexului și suprafeței corporale a pacientului sau se face o estimare (125 ml/m²) pe baza suprafeței corporale. Cu toate acestea, atunci când se utilizează consumul presupus de oxigen mai degrabă decât consumul măsurat de oxigen, pot apărea erori mari.³⁹

Debitul cardiac angiografic. Volumul vascular este cantitatea de sânge ejectată la fiecare bătaie. Volumul telediastolic este volumul maxim al VS și apare imediat înainte de debutul sistolei. Apare direct după contracția atrială la pacienții în ritm sinusal. Volumul telesistolic este volumul minim VS în timpul ciclului cardiac. Volumul stroke angiografic poate fi calculat prin urmărirea imaginilor telediastolice și telesistolice ale VS. Calibrarea imaginilor cu grile sau fantome VS este necesară pentru a obține volume LV precise. Debitul cardiac angiografic și volumul stroke sunt derivate din următoarele ecuații:

Volumul cursei = EDV - ESV

Debitul cardiac = (EDV - ESV) x Frecvența cardiacă

unde EDV este volumul telediastolic și ESV este volumul telesistolic.

Inexactitățile inerente ale calibrării volumelor angiografice fac adesea ca această metodă de măsurare să nu fie fiabilă. În cazurile de regurgitare valvulară sau de fibrilație atrială, debitul cardiac angiografic nu măsoară cu exactitate debitul sistemic real. Cu toate acestea, debitul cardiac angiografic este preferat față de debitul Fick sau prin termodiluție pentru calcularea ariilor valvulare stenotice la pacienții cu insuficiență aortică sau mitrală semnificativă.

Determinarea rezistenței vasculare. Calculele rezistenței vasculare se bazează pe principiile hidraulice ale curgerii fluidului, în care rezistența este definită ca raportul dintre scăderea presiunii între două puncte dintr-un segment vascular și fluxul sanguin prin segment. Deși această analogie simplă cu legea lui Ohm reprezintă o simplificare excesivă a comportamentului complex al fluxului pulsatil în paturi vasculare dinamice și diverse, calculul rezistenței vasculare bazat pe aceste principii s-a dovedit a fi de valoare în mai multe situații clinice.

Determinarea rezistenței într-un pat vascular necesită măsurarea presiunii medii a capetelor proximale și distale ale patului vascular și măsurarea precisă a debitului cardiac. Rezistența vasculară (R) este definită de obicei în unități absolute (dyne-sec • cm⁻⁵) și este

definită ca $R = \text{gradient de presiune mediu (dina/cm}^2\text{) / debit mediu (cm}^3\text{/sec)}$. Unitățile hibride (unitățile de lemn) sunt mai rar utilizate.⁴⁰

Rezistența vasculară sistemică (SVR) în unități absolute se calculează cu următoarea ecuație: unde A_{om} și R_{Am} sunt presiunea medie (în mm Hg) în aortă și, respectiv, în atrul drept, iar Q_s este debitul cardiac sistemic (în litri/min). Constanta 80 este folosită pentru a converti unitățile de la mm Hg/litru/min (unități de lemn) în unitățile de rezistență absolută dyne-sec • cm⁻⁵.

PVR este derivat din următoarea ecuație: unde P_{Am} și L_{Am} sunt artera pulmonară medie și respectiv presiunea atrială stângă, iar Q_p este PBF. Dacă presiunea medie atrială stângă nu a fost măsurată direct, presiunea medie capilară pulmonară este de obicei înlocuită cu aceasta, deși pot apărea erori din cauza acestei substituții. În absența unui șunt intracardiac, Q_p este egal cu debitul cardiac sistemic. PVR descrie presiunea peste vasele pulmonare majore și arteriolele precapilare și pulmonare

circulație capilară. Este o evaluare mai precisă a severității bolii vasculare pulmonare decât este rezistența pulmonară totală.

Cu toate acestea, dacă presiunea în pană atrială stângă sau capilară pulmonară nu este cunoscută, termenul L_{Am} poate fi renunțat la numărător, iar valoarea rezultată se numește rezistență pulmonară totală (TPR):

Acest calcul nu este adesea folosit deoarece neglijează presiunea diastolică VS. Este rezervată circumstanțelor în care nu se obține măsurarea presiunii în pană atrială stângă sau capilară pulmonară.

Valorile normale sunt listate în Tabelul 19-3.

Rezistența crescută în circuitele sistemice și pulmonare poate reprezenta anomalii reversibile sau poate fi permanentă din cauza modificărilor anatomice ireversibile. În mai multe situații clinice, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala valvulară cardiacă, hipertensiunea pulmonară primară și bolile cardiace congenitale cu șunt intracardiac, determinarea dacă RVS sau RVP crescută poate fi scăzută temporar în laboratorul de cateterism poate oferi o perspectivă importantă asupra potențialelor strategii de management. Intervențiile care pot fi utilizate în laborator includ administrarea de medicamente vasodilatatoare (de exemplu, nitroprusiatul de sodiu), exercițiile fizice și (la pacienții cu hipertensiune pulmonară) inhalarea de oxid nitric sau epoprostenolul intravenos, un vasodilatator pulmonar și sistemic (vezi capitolul 74).

Măsurătorile impedanței vasculare iau în considerare vâscozitatea sângelui, fluxul pulsatil, undele reflectate și complianța arterială. Prin urmare, impedanța vasculară are potențialul de a descrie relația dinamică dintre presiune și flux mai cuprinzător decât este posibil cu calculele mai simple ale rezistenței vasculare. Cu toate acestea, deoarece datele de presiune și debit simultane necesare pentru calculul impedanței sunt complexe și greu de obținut,

conceptul de impedanță nu a reușit să câștige acceptare pe scară largă, iar impedanța vasculară nu a fost adoptată ca indice clinic de rutină.

Evaluarea stenozei valvulare

Determinarea severității stenozei valvulare pe baza gradientului de presiune și a fluxului prin valvă este unul dintre cele mai importante aspecte ale evaluării pacienților cu boală valvulară (vezi capitolul 63). La mulți pacienți, mărimea gradientului de presiune este suficientă pentru a distinge stenoza valvulară semnificativă clinic de cea nesemnificativă.

Determinarea gradientelor de presiune

Stenoza aortică

La pacienții cu stenoză aortică, gradientul de presiune transvalvular este cel mai bine măsurat cu un cateter micromanometru și înregistrări simultane în ventriculul stâng și aorta supravavulară. Un cateter coadă de porc cu dublu lumen este cel mai frecvent utilizat și preferat cateter care poate măsura cu precizie gradientul transvalvular aortic.

Deși este convenabil să se măsoare gradientul dintre ventriculul stâng și artera femorală prin teacă, creșterea în aval a semnalului de presiune și întârzierea transmiterii presiunii între aorta proximală și artera femorală pot modifica substanțial forma de undă de presiune și pot introduce erori în gradientul măsurat. Este posibil să nu se bazeze întotdeauna pe gradientul de presiune arterială VS-femorală în calculul ariei orificiului valvei la pacienții cu gradienți valvulari moderati. Dacă portul lateral al tecii de introducere arterială este utilizat pentru a monitoriza presiunea femorală, diametrul interior al tecii trebuie să fie cu cel puțin 1F mai mare decât diametrul exterior al cateterului VS. O retragere atentă a cateterului unic de la ventriculul stâng la aortă poate fi preferabilă măsurării simultane a presiunii VS și a arterei femurale.

Un singur cateter cu un lumen distal și unul proximal sau un cateter micromanometru cu traductoare distale și proximale este cea mai bună metodă pentru măsurarea simultană a presiunii VS și a aortei centrale.

Gradientul mediu de presiune de-a lungul valvei aortice este determinat de planimetria zonei care separă VS de presiunea aortică în timpul mai multor bătăi (Fig. 19-13), iar acest gradient este aplicat la calculul ariei orificiului valvei. Gradientul de la vârf la vârf, măsurat ca diferență între presiunea LV de vârf și

presiunea aortică de vârf, este folosită în mod obișnuit pentru a cuantifica gradientul valvei deoarece această măsurătoare poate fi obținută rapid și estimată vizual. Cu toate acestea, nu există o bază fiziologică pentru gradientul de la vârf la vârf, deoarece presiunea maximă a VS și aortică apar rareori simultan. Gradientul de vârf la vârf măsurat în laboratorul de cateterism este în general mai mic decât gradientul instantaneu de vârf măsurat în laboratorul de ecocardiografie deoarece gradientul instantaneu de vârf reprezintă diferența maximă de presiune între ventriculul stâng și aortă atunci când presiunile sunt măsurate

simultan. Această diferență de presiune maximă apare pe panta ascendentă a trasării presiunii aortice (Fig. 19-13). Gradientul transvalvular aortic mediu și aria valvei aortice sunt bine corelate cu ambele tehnici.⁴¹ La pacienții cu stenoză aortică cu gradient scăzut și debit scăzut, manevrele farmacologice pot fi utile (vezi secțiunea Manevre fiziologice și farmacologice).

Stenoza mitrală

La pacienții cu stenoză mitrală, cel mai precis mijloc de determinare a gradientului valvei mitrale este măsurarea directă a presiunii atriale stângi prin tehnica transseptală cu măsurarea simultană a presiunii VS și planimetria zonei delimitate de VS și presiunea atrială stângă în diastola pe parcursul mai multor cicluri cardiace (Fig. 19-14). Presiunea capilară pulmonară este de obicei înlocuită cu presiunea atrială stângă, deoarece este mai ușor de obținut. Urmărirea presiunii în pană pulmonară trebuie realiniată cu trasarea VS pentru determinarea precisă a gradientului mediu. Deși s-a acceptat în general că presiunea capilară pulmonară este o estimare satisfăcătoare a presiunii atriale stângi, studiile indică faptul că presiunea în pană pulmonară poate supraestima în mod sistematic presiunea atrială stângă cu 2 până la 3 mm Hg, crescând astfel gradientul valvei mitrale măsurate. Cateterele încastrate incorect, care au ca rezultat înregistrări amortizate ale presiunii arterei pulmonare, supraestimează și mai mult severitatea stenozei mitrale. Dacă poziționarea exactă a cateterului în poziția pană este îndoielnică, poziția poate fi confirmată prin retragerea lentă a sângelui pentru analiza oximetrică. Saturația de oxigen egală cu cea din circulația sistemică confirmă poziția panăi.

Stenoza valvulară dreaptă

În stenoza pulmonară, gradientul valvei se obține prin retragerea cateterului din artera pulmonară în ventriculul drept sau prin plasarea de catetere separate în ventriculul drept și artera pulmonară. Cateterele multilumen pot fi utilizate și pentru presiune simultană

înregistrări. Gradientii valvei tricuspide trebuie evaluați cu înregistrarea simultană a presiunii atriale drepte și VD.

Calculul suprafețelor orificiilor valvei stenotice

Aria orificiului stenotic este determinată din gradientul de presiune și debitul cardiac cu formula dezvoltată de Gorlin și Gorlin, care implică relațiile hidraulice fundamentale care leagă zona unui orificiu de debitul și căderea de presiune prin orificiu. Debitul (F) și aria orificiului (A) sunt legate prin formula fundamentală

$$F = cAV$$

unde V este viteza curgerii și c este o constantă care ține cont de curgerea centrală a fluidului printr-un orificiu, care tinde să reducă dimensiunea efectivă a orificiului. Prin urmare,

$$A = F/cV$$

Viteza este legată de gradientul de presiune prin relația $V = k(2g\Delta P)^{1/2}$, unde k este o constantă care ține cont de pierderea de energie prin frecare, g este accelerația ca urmare a gravitației (980 cm/sec^2), iar ΔP este gradientul mediu de presiune (mm Hg). Înlocuind V în ecuația ariei orificiului și combinând k și g într-o constantă C ,

$A =$

$44,3 \frac{C \sqrt{\Delta P}}{V}$

Gorlin și Gorlin au determinat valoarea constantei C prin compararea ariei valvei calculate cu aria valvei reale măsurată la autopsie sau la intervenția chirurgicală în 11 valve mitrale. Discrepanța maximă dintre suprafața actuală a valvei mitrale și valorile calculate a fost de doar $0,2 \text{ cm}^2$ când a fost utilizată constanta $0,85$. Nu s-au obținut date pentru valvele aortice, o limitare remarcată de Gorlin și a fost presupusă o constantă de $1,0$.

Deoarece fluxul prin valva aortică are loc numai în timpul sistolei, valoarea debitului pentru calcularea ariei valvei aortice este debitul cardiac în mililitri pe minut împărțit la perioada de ejeecție sistolică (SEP) în secunde pe bătaie înmulțit cu ritmul cardiac (HR) în bătăi pe minut. SEP este definit de la deschiderea valvei aortice până la închidere. Prin urmare, aria valvei aortice (AVA) este calculată din formula Gorlin prin următoarea ecuație:

2. Debitul cardiac (litri/min) $\times 1000$

$AVA (\text{cm}^2) = \frac{\text{Debitul cardiac (litri/min)} \times 1000}{44,3 \times \text{HR} \times \text{SEP}}$

$(44,3)(\text{HR})(\text{SEP}) / \text{gradient mediu}$

În mod similar, deoarece fluxul mitral are loc numai în timpul diastolei, debitul cardiac este corectat pentru perioada de umplere diastolică (DFP) în secunde per bătaie în ecuația pentru zona valvei mitrale (MVA), unde perioada de umplere diastolică este definită de la deschiderea valvei mitrale până la închiderea valvei mitrale:

Debitul cardiac (litri/min) $\times 1000$

$MVA (\text{cm}^2) = \frac{\text{Debitul cardiac (litri/min)} \times 1000}{37,7 \times \text{HR} \times \text{DFP}}$

$(37,7)(\text{HR})(\text{DFP}) / \text{gradient mediu}$

Suprafața normală a valvei aortice este de $2,6$ până la $3,5 \text{ cm}^2$ la adulți. Zonele valvulare mai mici de $1,0 \text{ cm}^2$ reprezintă stenoză aortică severă (vezi capitolul 63). Suprafața normală a valvei mitrale este de 4 până la 6 cm^2 , iar stenoza mitrală severă este prezentă cu suprafețe valvulare mai mici de $1,0 \text{ cm}^2$.

Aria valvulară calculată este adesea crucială în deciziile de management pentru pacienții cu stenoză aortică sau stenoză mitrală. Prin urmare, este esențial să se facă determinări precise și simultane ale gradientului de presiune și ale debitului cardiac, în special la pacienții cu gradienti de presiune limită sau joasă.

Zona orificiului derivată din Gorlin are limitări. Deoarece rădăcina pătrată a gradientului mediu este utilizată în formula Gorlin, calculul ariei valvei este mai puternic influențat de debitul cardiac decât de gradientul de presiune. Astfel, erorile în măsurarea debitului cardiac pot avea efecte profunde asupra ariei valvei calculate, în special la pacienții cu debit cardiac scăzut, la care aria valvei calculate este adesea de cea mai mare importanță.

După cum s-a menționat anterior, tehnica de termodiluție poate furniza date inexacte de debit cardiac atunci când debitul cardiac este redus sau când este prezentă insuficiență aortică, mitrală sau tricuspidiană concomitentă. Astfel, metoda Fick de determinare a debitului cardiac este cea mai precisă în evaluarea debitului cardiac, în special în stările cu debit scăzut. La pacienții cu boală valvulară mixtă (stenoză și regurgitare) a aceleiași valve, utilizarea fluxului înainte determinat prin metoda Fick sau tehnica de termodiluție supraestimează severitatea stenozei valvulare. Această supraestimare se datorează faptului că formula Gorlin depinde de debitul total înainte prin valva stenotică, nu de debitul net înainte. Dacă este prezentă regurgitarea valvulară, debitul cardiac angiografic este cea mai adecvată măsură a debitului. Dacă sunt prezente atât regurgitarea aortică, cât și cea mitrală, fluxul printr-o singură valvă nu poate fi determinat și nici aria valvei aortice, nici aria valvei mitrale nu pot fi evaluate cu precizie.

Alte erori și limitări potențiale, de asemenea, inerente utilizării formulei Gorlin sunt legate atât de inexactitățile în măsurarea gradientilor valvei, cât și de probleme mai fundamentale privind validitatea ipotezelor care stau la baza formulei. În stările cu randament scăzut, formula Gorlin poate prezice sistematic suprafețe de supape mai mici decât sunt prezente de fapt. Mai multe linii de dovezi indică faptul că aria valvei aortice din formula Gorlin crește odată cu creșterea debitului cardiac. Deși aceasta poate reprezenta o deschidere reală mai mare a valvelor stenotice prin presiunile de deschidere proximale mai mari care rezultă din creșterea debitului transvalvular, dependența ariei supapei calculate de debit poate reflecta, de asemenea, erori inerente în ipotezele care stau la baza formulei Gorlin, în special în ceea ce privește valva aortică.

Creșterea ariei valvei Gorlin cu creșteri ale fluxului transvalvular nu este asociată cu modificări în planimetria directă a ariei valvei aortice prin ecocardiografia transesofagiană. Acest fenomen sugerează că variația legată de flux în zona valvei aortice Gorlin se datorează dependenței disproporționate a formulei de debit și nu unei modificări adevărate în zona valvei.^{42,43}

A fost propusă o formulă alternativă simplificată pentru a determina zonele supapelor. Efectele perioadei de ejecție sistolice și ale perioadei de umplere diastolică sunt relativ constante la frecvența cardiacă normală, iar acești termeni pot fi eliminați din ecuație. Aceasta presupune că $(44,3 \times \text{HR} \times \text{SEP})$ este aproximativ egal cu 1000 în majoritatea circumstanțelor. În această abordare modificată, aria valvei aortice poate fi estimată rapid din următoarea formulă:

Debitul cardiac (litri/min)

AVA (cm²) = .

V_{pic} la vârf sau gradient mediu (mm Hg)

Utilizarea fie a gradientului transvalvular aortic mediu, fie a gradientului vârf la vârf produce o corelație similară cu formula Gorlin.

Pacienții cu stenoză aortică cu debit scăzut, cu gradient scăzut rămân o provocare în determinarea cu precizie a ariei valvei fie prin cateterism cardiac, fie prin ecocardiografie (vezi capitolele 14 și 63). Dacă nepotrivirea postsarcină sau disfuncția intrinsecă a contractilității este problema principală în afectarea VS poate fi dificil de stabilit. Astfel, utilizarea stresului farmacologic cu perfuzie de dobutamina în doze mici a fost susținută pentru a distinge stenoza aortică moderată de cea severă.⁴⁴⁻⁴⁹ Conceptul este că pacienții fără stenoză aortică severă anatomică adevărată vor avea o creștere a zonelor valvulare cu o mică modificare a gradientului transvalvular. evaluarea a supraestimat severitatea stenozei aortice.¹ De asemenea, s-a demonstrat că pacienții al căror volum sistolic crește cu mai puțin de 20% nu au rezervă contractilă și au un prognostic prost fie cu terapie medicală, fie cu terapie chirurgicală.⁴⁸ În ciuda limitărilor teoretice, formula Gorlin s-a dovedit a fi o determinare clinică de încredere pentru evaluarea pacienților suspectați sau suspectați de stenoză.

Măsurarea gradientelor de presiune intraventriculară

Demonstrarea unui gradient de presiune intracavitar este printre cele mai interesante, dar mai dificile aspecte ale cateterismului diagnostic (vezi capitolul 66). Măsurătorile simultane ale presiunii sunt obținute fie în aorta centrală, fie în artera femurală și din interiorul cavității VS. Pentru a demonstra un gradient intracavitar, se folosește tragerea înapoi a unui cateter cu orificiu terminal multifuncțional de la apexul VS într-o poziție posterioară chiar sub valva aortică. Un gradient intracavitar eronat poate fi observat dacă cateterul este prins de miocardul hipertrofic.

Gradientul intracavitar se distinge de stenoza valvulară aortică prin pierderea gradientului aortic-LV atunci când cateterul este încă în ventriculul stâng, dar proximal de obstrucția miocardică. În plus, analiza atentă a cursului ascendent al formei de undă a presiunii aortice distinge stenoza valvulară de cea subvalvulară, forma de undă a presiunii aortice demonstrând o creștere lentă în stenoza aortică. Alte metode de localizare a gradientelor intracavitari includ utilizarea unui cateter cu dublu lumen, utilizarea unui cateter micromanometru cu senzor dublu sau plasarea unui cateter cu gaură de capăt în tractul de evacuare VS în timp ce un cateter transeptal este avansat în ventriculul stâng, presiunea fiind măsurată simultan. Un gradient intracavitar poate fi crescut prin diferite manevre provocatoare, inclusiv manevra Valsalva, inhalarea nitrului de amil, introducerea unei băți ventriculare premature sau perfuzia de dobutamina (vezi Manevre fiziologice și farmacologice).

Evaluarea insuficienței valvulare

Severitatea insuficienței valvulare este în general gradată prin evaluare vizuală, deși calculul fracției de regurgitare este folosit ocazional. Conform ghidurilor ACC/AHA, evaluarea hemodinamică a leziunilor regurgitante fie aortice, fie mitrale este recomandată ca indicație de clasa I atunci când presiunea arterei pulmonare este disproporționată cu severitatea regurgitării evaluată neinvaziv sau când se observă o discrepanță între constatările clinice și cele neinvazive. și debitul cardiac, poate oferi, de asemenea, informații utile.

Evaluarea vizuală a regurgitației. Regurgitarea valvulară poate fi evaluată vizual prin determinarea cantității relative de mediu de contrast radiografic care opacifică camera proximală de injectare. Estimarea regurgitării depinde de volumul regurgitantului, precum și de dimensiunea și contractilitatea camerei proximale. Schema de clasificare originală concepută de vânzători și colegi rămâne standardul în majoritatea laboratoarelor de cateterism:

+ Jet regurgitant minim văzut. Se curăță rapid din proximal

camera cu fiecare bataie.

++ Opacificarea moderată a camerei proximale și limpezirea cu

bătăile ulterioare.

+++ Opacificarea intensă a camerei proximale care devine egală cu cea a camerei distale.

Illi Opacificarea intensă a camerei proximale care devine mai densă decât cea a camerei distale. Opacificarea persistă adesea pe întreaga serie de imagini obținute.

Fracția regurgitante. O estimare brută a gradului de regurgitare valvulară poate fi obținută prin determinarea fracției de regurgitare (RF). Diferența dintre volumul stroke angiografic și volumul stroke înainte poate fi definită ca volumul stroke regurgitant.

$$\text{Volumul stroke regurgitant} = \text{Volumul stroke angiografic}$$

- Volumul cursei înainte

RF este porțiunea volumului stroke angiografic care nu contribuie la debitul cardiac net. Volumul inițial este debitul cardiac determinat prin metoda Fick sau termodiluare împărțit la ritmul cardiac. Debitul cardiac de termodiluție nu poate fi utilizat dacă este prezentă insuficiență tricuspidiană concomitentă semnificativă.

În comparație cu interpretarea vizuală, regurgitarea 1+ este aproximativ echivalentă cu un RF de 20% sau mai puțin, 2+ cu un RF de 21% până la 40%, 3+ cu un RF de 41% până la 60% și 4+ cu un RF mai mare de 60%.

Ipoteza care stă la baza determinării RF este că debitul cardiac angiografic și debitul cardiac înainte sunt precise și comparabile, o stare care necesită frecvențe cardiace similare, stări

hemodinamice stabile între măsurători și doar o singură valvă regurgitantă. Având în vedere aceste condiții, ecuația dă doar o aproximare brută a fluxului regurgitant.

Determinări de șunt

În mod normal, PBF și SBF sunt egale. Cu o comunicare anormală între camerele intracardiace sau vasele mari, fluxul de sânge este șuntat de la circulația sistemică la circulația pulmonară (șunt de la stânga la dreapta), de la circulația pulmonară la circulația sistemică (șunt de la dreapta la stânga) sau în ambele direcții (șunt bidirecțional). Metoda cea mai des folosită pentru determinarea șunturilor în laboratorul de cateterism cardiac este metoda oximetrică. Deși multe șunturi sunt suspectate înainte de cateterismul cardiac, medicii care efectuează procedura ar trebui să fie vigilenți în determinarea cauzei constatărilor neașteptate. De exemplu, o saturație inexplicabilă de oxigen a arterei pulmonare care depășește 80% ar trebui să ridice suspiciunea operatorului pentru un șunt de la stânga la dreapta, în timp ce desaturarea arterială inexplicabilă (<93%) poate indica un șunt de la dreapta la stânga. Premedicație, boli pulmonare, congestie venoasă pulmonară, edem pulmonar și șoc cardiogen. Dacă desaturarea arterială persistă după ce pacientul face mai multe respirații adânci sau după administrarea de oxigen 100%, este probabil un șunt de la dreapta la stânga.

Metoda oximetrică

Metoda oximetrică se bazează pe prelevarea de sânge din diferite camere cardiace pentru determinarea saturației de oxigen. O

șuntul de la stânga la dreapta este detectat atunci când se găsește o creștere semnificativă a saturației de oxigen din sânge între două vase sau camere din partea dreaptă.

O măsurătoare de screening a saturației de oxigen pentru orice șunt stânga-dreapta este adesea efectuată cu cateterism inimii drepte prin prelevarea de probe de sânge în SVC și artera pulmonară. Dacă diferența de saturație a oxigenului dintre aceste probe este de 8% sau mai mare, poate fi prezentă o șuntare de la stânga la dreapta și ar trebui efectuată o „execuție” de oximetrie. Această rulare obține mostre de sânge din toate locațiile din partea dreaptă, inclusiv SVC, IVC, atriul drept, ventriculul drept și artera pulmonară. În cazurile de șunturi interatriale sau interventriculare, se recomandă obținerea mai multor probe din atriul drept înalt, mediu și inferior sau din tractul de intrare, apex și ieșire al RV pentru a localiza nivelul șuntului. Se poate pierde un mic șunt stânga-dreapta dacă atriul drept este folosit în scopuri de screening, mai degrabă decât SVC, din cauza amestecării incomplete a sângelui în atriul drept, care primește sânge din IVC, SVC și sinusul coronar. Saturația de oxigen în IVC este mai mare decât în SVC, deoarece rinichii au o extracție mai mică de oxigen în raport cu fluxul lor de sânge decât o fac alte organe. În schimb, sângele sinusului coronar are o extracție mai mare de oxigen și, ulterior, o saturație foarte scăzută de oxigen. Saturația venoasă mixtă este măsurată cel mai precis în artera pulmonară după ce a avut loc amestecarea completă sau poate fi calculată prin probe IVC plus SVC (vezi Cuantificarea șunturilor).

Un ciclu de saturație completă obține mostre de la IVC ridicat și scăzut; SVC ridicat și scăzut; atriul drept înalt, mediu și inferior; tracturile de intrare și ieșire ale RV și cavitatea medie; artera pulmonară principală; artera pulmonară stângă sau dreaptă; vena pulmonară și atriul stâng, dacă este posibil; ventriculul stâng; și aorta distală. Când un șunt de la dreapta la stânga trebuie localizat, probe pentru determinarea saturației de oxigen trebuie prelevate din venele pulmonare, atriul stâng, ventriculul stâng și aortă. Deși principala slăbiciune a metodei de creștere a oxigenului este lipsa de sensibilitate, șunturile semnificative clinic sunt în general detectate prin această tehnică. Obținerea mai multor probe din fiecare cameră poate îmbunătăți eroarea de eșantionare și variabilitatea. O altă metodă de determinare oximetrică a șunturilor intracardiac folosește un cateter cu fibre optice cu vârf de balon care permite înregistrarea continuă a saturației de oxigen pe măsură ce cateterul este retras din artera pulmonară prin camerele inimii drepte în SVC și IVC.

Cuantificare shunt

Principiile utilizate pentru determinarea debitului cardiac Fick sunt, de asemenea, utilizate pentru a cuantifica șunturile intracardiac. Pentru a determina dimensiunea unui șunt de la stânga la dreapta, sunt necesare determinări PBF și SBF. PBF este pur și simplu consumul de oxigen împărțit la diferența de conținut de oxigen din patul pulmonar, în timp ce SBF este consumul de oxigen împărțit la diferența de conținut de oxigen din patul sistemic. Fluxul sanguin efectiv (EBF) este fracțiunea returului venos mixt primit de plămâni fără contaminare cu fluxul de șunt. În absența unui șunt, PBF, SBF și EBF sunt toate egale. Aceste ecuații sunt după cum urmează:

Consumul de O₂ (mL/min)
(PvO₂ — PaO₂)

Consumul de O₂ (mL/min)
(SaO₂ — MvO₂)

unde PvO₂, PaO₂, SaO₂ și MvO₂ sunt conținutul de oxigen (în mililitri de oxigen pe litru de sânge) al sângelui venos pulmonar, arterial pulmonar, arterial sistemic și, respectiv, venos mixt. Conținutul de oxigen este determinat așa cum este subliniat în secțiunea privind debitul cardiac Fick.

Dacă o venă pulmonară nu este prelevată, saturația arterială sistemică de oxigen poate fi înlocuită, presupunând că aceasta este de 95% sau mai mare. După cum sa discutat mai devreme, dacă saturația arterială sistemică este mai mică de 93%, poate fi prezent un șunt de la dreapta la stânga. Dacă desaturarea arterială este prezentă, dar nu secundară unui șunt de la dreapta la stânga, se utilizează conținutul arterial sistemic de oxigen. Dacă este prezent un șunt de la dreapta la stânga, conținutul de oxigen venos pulmonar este calculat ca 98% din capacitatea de oxigen.

Conținutul de oxigen venos mixt este conținutul mediu de oxigen al sângelui în camera proximală de șunt. Când se evaluează un șunt stânga-dreapta la nivelul atriului drept,

trebuie să se calculeze conținutul de oxigen venos mixt pe baza fluxului sanguin care contribuie la IVC, SVC și sinusul coronar. Cea mai des folosită metodă este formula Flamm:

$$M O_2 - 3 (\text{conținut SVC } O_2) + 1 (\text{conținut IVC } O_2)$$

Presupunând conservarea masei, dimensiunea unui șunt de la stânga la dreapta, atunci când nu este prezentă nicio șuntare de la dreapta la stânga asociată, este pur și simplu

$$LR \text{ shunt} = PBF - SBF$$

Atunci când există dovezi ale unui șunt de la dreapta la stânga în plus față de un șunt de la stânga la dreapta (numit și șunt bidirecțional), dimensiunea aproximativă a șuntului de la stânga la dreapta este

$$LR \text{ shunt} = PBF - EBF$$

iar dimensiunea aproximativă a șuntului de la dreapta la stânga este

$$RL \text{ shunt} = SBF - EBF$$

Raportul de curgere PBF/SBF (sau Qp/Qs) este utilizat clinic pentru a determina semnificația șuntului. Un raport mai mic de 1,5 indică un șunt mic de la stânga la dreapta, iar un raport de 1,5 la 2,0, un șunt de dimensiuni moderate. Un raport de 2,0 sau mai mare indică un șunt mare de la stânga la dreapta și, în general, necesită reparație percutanată sau chirurgicală pentru a preveni viitoarele complicații cardiace. Un raport de debit mai mic de 1,0 indică un șunt net de la dreapta la stânga. Dacă consumul de oxigen nu este măsurat, raportul PBF/SBF poate fi calculat după cum urmează:

$$Qp/Qs = PBF/SBF = \frac{SaO_2 - MvO_2}{PvO_2 - PaO_2}$$

$$PvO_2 - PaO_2$$

unde SaO₂, MvO₂, PvO₂ și PaO₂ sunt saturația de oxigen arterială sistemică, venoasă mixtă, venoasă pulmonară și, respectiv, arterială pulmonară.

MANEVRE FIZIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

Anomaliile cardiace potențial semnificative pot fi absente în starea de repaus, dar pot fi demascate de stres. Prin urmare, dacă medicul care efectuează o procedură de cateterism cardiac nu poate elucidă cauza simptomelor pacientului în repaus, pot fi luate în considerare diverse manevre fiziologice și farmacologice.

Exercițiu dinamic

Exercițiul dinamic în laboratorul de cateterism se realizează prin ergometrie cu bicicleta în decubit dorsal sau exercițiu cu bicicleta verticală. Exercițiul pe banda de alergare poate fi efectuat în afara laboratorului de cateterism prin introducerea unui cateter de flotație cu balon printr-o venă antecubitală sau jugulară internă pentru a măsura presiunea în artera

pulmonară și în pană și debitul cardiac. Modificările asociate ale frecvenței cardiace, debitului cardiac, consumului de oxigen și presiunii intracardiace sunt monitorizate în repaus și în timpul etapelor progresive ale efortului. În mod normal, cerințele crescute de oxigen ale efortului sunt îndeplinite printr-o creștere a debitului cardiac și o creștere a extracției de oxigen din sângele arterial. Pacienții cu disfuncție cardiacă nu pot crește debitul cardiac în mod corespunzător ca răspuns la efort și trebuie să îndeplinească cerințele grupelor de mușchi care se antrenează prin creșterea extracției de oxigen din sângele arterial, crescând astfel diferența de oxigen arteriovenos. Relația dintre debitul cardiac și consumul de oxigen este liniară, iar o formulă de regresie poate fi utilizată pentru a calcula indicele cardiac prezis la un anumit nivel de consum de oxigen. Indicele cardiac real

împărțit la indicele cardiac prezis este definit ca indice de efort (vezi capitolul 13). O valoare de 0,8 sau mai mare indică un răspuns normal al debitului cardiac la efort. Factorul exercițiului este o altă metodă de descriere a aceleiași relații dintre debitul cardiac și consumul de oxigen. Factorul de efort este creșterea debitului cardiac împărțit la creșterea consumului de oxigen. În mod normal, pentru fiecare creștere cu 100 ml/min a consumului de oxigen în timpul efortului, debitul cardiac ar trebui să crească cu cel puțin 600 ml/min. Prin urmare, un factor normal de exercițiu ar trebui să fie de 6 sau mai mare.⁵¹

Exercițiile în decubit dorsal determină de obicei o creștere a presiunii arteriale sistemice și pulmonare medii. Există o scădere proporțional mai mare a SVR decât a PVR și o creștere a frecvenței cardiace. Contractilitatea miocardului crește atât ca urmare a creșterii tonusului simpatic, cât și a creșterii ritmului cardiac. Frația de ejeție VS crește. În timpul nivelurilor timpurii de efort, revenirea venoasă crescută mărește volumul diastolic final al VS, ducând astfel la o creștere a volumului stroke. La niveluri progresiv mai mari de efort, atât volumul VS sistolic cât și volumul VS scad astfel încât creșterea volumului stroke este neglijabilă. Astfel, creșterea debitului cardiac în timpul efortului de vârf în laboratorul de cateterism este în general cauzată de o creștere a frecvenței cardiace. Din acest motiv, utilizarea agenților care pot afecta răspunsul cronotrop trebuie întreruptă înainte de cateterizare dacă se are în vedere exercițiul fizic în timpul procedurii.

Exercițiile fizice pot provoca simptome la un pacient despre care s-a descoperit o boală valvulară cu semnificație limită în starea de repaus (vezi capitolul 63). Exercițiile fizice cresc gradientul mitral transvalvular și presiunea arterei pulmonare în stenoza mitrală.

Răspunsul hemodinamic la efort este de asemenea util în evaluarea leziunilor valvulare regurgitante. Regurgitația valvulară importantă din punct de vedere clinic există dacă apare o creștere a presiunii telediastolice VS, a presiunii capilare pulmonare și a RVS în combinație cu un indice de efort redus ($<0,8$) și un factor de efort anormal ($<0,6$). Evaluarea ecocardiografică simultană a insuficienței valvulare este utilă și în cazurile echivoce. Pacienții cu boală miocardică, ischemică sau de altă natură, pot avea creșteri pronunțate ale presiunii telediastolice VS în timpul efortului.

Tahicardie de stimulare

Stimularea rapidă atrială sau RV crește consumul de oxigen miocardic și fluxul sanguin miocardic. Odată cu stimularea, spre deosebire de exercițiul dinamic, volumul diastolic al VS scade și există puține modificări ale debitului cardiac. Această metodă poate fi utilizată pentru a determina semnificația bolii coronariene sau a anomaliilor valvulare. De exemplu, gradientul prin valva mitrală crește cu stimularea atrială rapidă din cauza creșterii ritmului cardiac. Stimularea are avantajul de a permite un control mai mare și încetarea rapidă a stresului indus.

Stresul fiziologic

Diverse stresuri fiziologice modifică severitatea obstrucției la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 66). Manevra Valsalva (expirație forțată împotriva unei glote închise) crește gradientul de presiune al tractului de ieșire sistolic VS în faza de deformare, timp în care are loc o scădere a întoarcerii venoase și scăderea volumului VS. Această manevră este anormală și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. O altă manevră utilă la pacienții cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică este introducerea unei batai ventriculare premature (manevra Brockenbrough). Contracțiile ventriculare premature cresc în mod normal presiunea pulsului bătăii ventriculare ulterioare. În cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, gradientul de ieșire este crescut în timpul bătăii post-prematuri împreună cu o scădere a presiunii pulsului conturului aortic după bătaie. O bătaie ventriculară prematură poate accentua, de asemenea, configurația vârf și dom a formei de undă de presiune aortică.

Încărcarea rapidă a volumului poate evidenția constricția pericardică ocultă (vezi capitolul 71), când presiunile de umplere atrială și ventriculară sunt relativ normale în condiții de bază, ca urmare a hipovolemiei, și poate ajuta la distingerea constricției pericardice de restricția miocardică. Semnul Kussmaul apare în constricția pericardică. Cu inspirație se demonstrează când presiunea medie atrială dreaptă nu reușește să scadă sau chiar crește în raport cu umplerea RV afectată. Raportul suprafață sistolică RV la VS în timpul inspirației versus expirație se numește indicele ariei sistolice. Aceasta este o măsură a creșterii interdependenței ventriculare^{52,53} (Fig. 19-15). Indicele este semnificativ mai mare la cei cu pericardită constrictivă dovedită decât la cei cu cardiomiopatie restrictivă ($1,4 \pm 0,2$ versus $0,92 \pm 0,019$; $P < 0,0001$), cu o sensibilitate de 97% și o precizie estimată de 100% pentru identificarea constricției.

Manevre farmacologice

Perfuzia de dobutamină în timpul cateterismului cardiac este indicată la pacienții cu stenoză aortică cu debit scăzut, gradient scăzut (vezi capitolele 14 și 63).^{1,49} La pacienții cu un gradient mediu sub 30 mm Hg, debit cardiac scăzut și fracție de ejeție scăzută ($<40\%$), formula Gorlin poate să nu reflecte zona adevărată a valvei. Provocarea cu perfuzie de dobutamina poate ajuta la distingerea disfuncției contractile intrinseci de nepotrivirea postsarcină ca urmare a stenozei valvulare. Până la o treime dintre pacienții cu stenoză aortică severă cu debit scăzut, calculată prin formula Gorlin, pot avea stenoză aortică pseudoseveră.⁵⁴

Trebuie determinată hemodinamica de repaus, inclusiv gradientul transvalvular, debitul cardiac și zona valvei aortice. Dobutamina este perfuzată la 5 pg/kg/min și crește cu 3 până la 10 pg/kg/min la fiecare 5 minute până la maximum 40 pg/kg/min, gradient mediu peste 40 mm Hg, creștere cu 50% a debitului cardiac sau ritm cardiac mai mare de 140 bătăi/min. Pacienții cu o zonă finală a valvei aortice mai mică de 1,2 cm² și gradient mediu mai mare de 30 mm Hg sunt considerați a avea stenoză aortică severă.⁴⁴⁻⁴⁷

Oxidul nitric este un vasodilatator derivat din endotelium cu proprietăți vasodilatatoare pulmonare selective, care este util în evaluarea pacienților cu hipertensiune pulmonară (vezi capitolul 74). Oxidul nitric inhalat este inactivat rapid, spre deosebire de vasodilatatoarele intravenoase, care pot provoca hipotensiune arterială sistemică severă.⁵⁵ Este bine stabilit că scăderea presiunii arteriale pulmonare cu vasodilatatoare prezice un rezultat clinic favorabil.

Oxidul nitric inhalat poate fi utilizat pentru a evalua sigur și eficient capacitatea unui pacient pentru un răspuns vasodilatator pulmonar fără a provoca hipotensiune arterială sistemică. Poate prezice cu exactitate un răspuns la terapia medicală ulterioară.^{56,57} Dozele de 10, 20, 40 sau 80 ppm pot fi testate la intervale de 5 până la 10 minute cu prelevare în serie de sânge pentru determinarea arterei pulmonare medii.

presiunea și calculul PVR și debitul cardiac. Definiția unui răspuns acut care poate justifica inițierea terapiei pe termen lung cu blocante orale ale canalelor de calciu este o scădere a presiunii medii în artera pulmonară de cel puțin 10 mm Hg până la o presiune medie absolută în artera pulmonară de mai puțin de 40 mm Hg, fără o scădere a debitului cardiac.

Perfuzia de nitroprusiat de sodiu poate îmbunătăți debitul cardiac și presiunea de umplere la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și la cei cu insuficiență mitrală prin scăderea RVS și RVP. Un răspuns favorabil la perfuzia de nitroprusiat de sodiu poate prezice un rezultat clinic bun.

Agentele care cresc SVR, cum ar fi fenilefrina, reduc gradientul în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Aceasta poate fi utilizată pentru a îmbunătăți hipotensiunea acută sistemică la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 66).

Infuzia de izoproterenol poate fi utilizată pentru a simula exercițiul dinamic în decubit dorsal, deși efectele secundare nefavorabile îi limitează aplicabilitatea. Efectele inotrope și cronotrope pozitive ale acestui medicament pot crește gradientul la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză mitrală. Nitroglicerina și nitratul de amil scad preîncărcarea și accentuează gradientul sistolic la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Azotatul de amil este în general inhalat, iar debutul și declanșarea acțiunii sale sunt rapide.

TEHNICI DE DIAGNOSTIC ADJUNCTIV

Cartografie electromecanică a ventriculului stâng

Progresele în proiectarea cateterelor și a tehnologiei de navigație au dus la sisteme de cartografiere tridimensională bazate pe cateter pentru evaluarea funcției regionale și globale a VS. Sistemul furnizează simultan informații electrice, mecanice și anatomice.⁵⁸

Hărțile electromecanice ale VS pot distinge miocardul viabil de cel neviabil și miocardul ischemic de cel neischemic și pot corela cu absorbția de taliu.⁵⁹

Sistemul de cartografiere poate prezice recuperarea funcției după revascularizare, oferind o evaluare on-line a viabilității.⁶⁰ Această tehnică este promițătoare pentru a ghida administrarea locală a terapiilor de regenerare a miocardului, cum ar fi injecția cu celule stem.⁶¹

Ecocardiografie intracardiacă

Ecocardiografia intracardiacă (ICE) este utilizată pentru imagistica transvenoasă în camerele cardiace. Constă dintr-un cateter de 8F sau 10F, 90 sau 110 cm care permite două planuri de direcție bidirecțională în direcția antero-posterior și stânga-dreapta. Traductorul are frecvențe variabile de 5 până la 10 MHz, cu multiple caracteristici de matrice fază, inclusiv imagini bidimensionale și analiză Doppler color și spectrală.

ICE oferă imagini ale septului interatrial sau interventricular și ale structurilor inimii din partea stângă, fie din atriul drept, fie din ventricul, cu penetrare de până la 15 cm. Aplicațiile includ îndrumări pentru închiderea percutanată a defectelor septului atrial și a foramenului oval permeabil, atenuând astfel nevoia de ecocardiografie transesofagiană și anestezie (Fig. 19-16). La pacienții care necesită puncție transseptală, ICE poate facilita localizarea fosei ovale. ICE este, de asemenea, utilizat pentru a ghida procedurile electrofiziologice prin identificarea structurilor anatomice dificil de vizualizat cu fluoroscopia (de exemplu, vene pulmonare sau fosa ovale pentru puncția transseptală).²⁸

TABELUL 19-5 Complicații diagnostice legate de cateterism la pacienții fără infarct miocardic cu supradenivelare de ST (N = 1.091.557)

Modificat de la Dehmer G, Weaver D, Roe M, et al: O viziune contemporană a cateterismului cardiac de diagnostic și a intervenției coronariene percutanate în Statele Unite. J Am Coll Cardiol 60:2017, 2012.

COMPLICATII ASOCIATE CU CATETERIZARE CARDIACA

Cateterismul cardiac este o procedură relativ sigură, dar are un risc bine definit de morbiditate și mortalitate⁹ (Tabelul 19-5). Riscul potențial pentru complicații majore în timpul cateterismului cardiac este adesea legat de boala comorbidă. Utilizarea mediilor de contrast cu osmolar scăzut și isomolar, catetere de diagnostic cu profil mai scăzut și anticoagulare redusă, precum și experiența vastă a operatorului, a redus incidența complicațiilor. Mai multe studii mari au oferit o perspectivă asupra incidenței evenimentelor majore și au delimitat cohorte de pacienți cu risc crescut.^{9,62,63.}

Decesul legat de cateterismul cardiac diagnostic apare la 0,08% până la 0,75% dintre pacienți, în funcție de populația studiată. Datele de la Society for Cardiac Angiography au identificat subgrupuri de pacienți cu o rată crescută a mortalității.⁶² Într-o analiză a 58.332 de pacienți, predictorii multivariați ai complicațiilor semnificative au fost starea moribundă, clasa funcțională avansată a New York Heart Association, hipotensiunea arterială, șoc, boala valvulară aortică, insuficiența renală, angina instabilă, boala valvei mitrale, insuficiența cardiacă acută în 2 ore și insuficiența miocardică mitrală în 4 ore, cardiomiopatie. Riscul pentru orice complicație în timpul cateterismului cardiac este crescut și mai mult la octogenari. Deși mortalitatea globală este de aproximativ 0,8% în această cohortă, riscul de complicații majore nefatale, care sunt în principal vasculare periferice, este de aproximativ 5%.

Riscul de infarct miocardic variază de la 0,03% la 0,06%, riscul de bradiaritmii sau tahiaritmii semnificative variază de la 0,56% la 1,3%⁶², iar riscul de complicații neurologice variază de la 0,03% la 0,2%. evenimente embolice cerebrale acute focale după traversarea retrogradă a valvelor aortice stenotice și 3% dintre pacienți au demonstrat deficite neurologice aparente clinic.⁶⁴ Cu toate acestea, acest studiu este în contradicție cu seria clinică mare publicată anterior și necesită validare suplimentară.

Accidentul vascular cerebral poate apărea periprocedural în laborator sau în câteva ore după procedură. Nu este clar dacă mecanismul este diferit. Accidentul vascular cerebral trebuie să fie distins de alte afecțiuni, inclusiv convulsii, migrene, hipoglicemie și encefalopatie. Managementul standard al AVC cu o echipă multidisciplinară este important pentru a îmbunătăți prognosticul. Predictorii de accident vascular cerebral includ diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral anterior și insuficiența renală. Se știe că lungimea procedurii, volumul substanței de contrast, indicațiile urgente și utilizarea IABP cresc riscul de accident vascular cerebral.⁶⁵

Cea mai frecventă complicație este sângerarea la nivelul locului de acces arterial, care se manifestă de obicei prin scurgeri minore sau hematoame mici. Incidența complicațiilor vasculare majore în majoritatea seriilor a sugerat o frecvență puțin mai mare atunci când este utilizat abordul brahial Sones. Incidența complicațiilor vasculare majore a scăzut în ultimul deceniu și este raportată în prezent a fi de aproximativ 0,20%.⁶³ Complicațiile vasculare majore includ ocluzia care necesită reparare arterială sau trombectomie, sângerare retroperitoneală, formarea hematomului, pseudoanevrism, formarea fistulei arteriovenoase și infecție. La un pacient cu hipotensiune arterială inexplicabilă sau dureri de spate, trebuie suspectat hematoma retroperitoneal. Evaluarea ar trebui să includă determinări în serie de hemoleucograme complete, evaluarea stării anticoagulante și fie CT, fie evaluare cu ultrasunete a inghinului, pelvisului și abdomenului. Riscul de a necesita reparații chirurgicale pentru leziuni vasculare este legat de vârsta înaintată, insuficiența cardiacă congestivă și suprafața corporală mai mare. Cu ghidare ecografică, multe pseudoanevrisme pot fi tratate cu succes percutanat cu perfuzie dirijată de trombină, iar repararea chirurgicală poate fi adesea evitată.

Managementul corect al tecii arteriale este important pentru evitarea complicațiilor. Deoarece timpii de repaus se corelează cu formarea hematomului, toate tecile trebuie îndepărtate cât mai curând posibil, cu un timp de coagulare activat sub 170. Monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale și a pulsului este esențială.

Complicațiile sistemice pot varia de la răspunsuri vasovagale ușoare până la reacții vagale severe care duc la hipotensiune arterială prelungită. Complicațiile minore apar la aproximativ 4% dintre pacienții supuși cateterismului cardiac de rutină.⁶⁶ Cele mai frecvente efecte adverse sunt hipotensiunea tranzitorie și episoadele scurte de angină care durează mai puțin de 10 minute.

Urticaria poate să apară, dar se observă mai rar cu substanțe de contrast cu osmolar scăzut și cu administrare intra-arterială. Sunt ușor tratați cu corticosteroizi intravenosi și difenhidramină. Rareori se observă complicații anafilactoidice. Acestea sunt, de asemenea, tratate cu corticosteroizi intravenosi și difenhidramină. Epinefrina se administrează în reacții severe; se administrează o diluție de 0,1 mg/mL la 1,4 pg/min pe o perioadă de 5 minute.

Cele mai frecvente complicații ale cateterismului inimii drepte sunt aritmiile atriale și ventriculare nesuținute. Complicațiile majore asociate cu cateterizarea inimii drepte sunt rare, dar includ infarctul pulmonar, perforația arterei pulmonare sau RV și infecția.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Extinderea tratamentului transcater al bolilor coronariene, valvulare și structurale a inimii a stimulat creșterea cateterismului cardiac în combinație cu procedurile terapeutice percutanate (vezi capitolele 56 și 63). Imagistica transcaterică și testarea provocatoare extind laboratorul de cateterism dincolo de imagistica radiografică convențională și evaluarea hemodinamică. Cunoașterea aprofundată a hemodinamicii bolilor cardiace valvulare și structurale este esențială pentru utilizarea adecvată a terapiei transcater.

Angiografia CT coronariană de înaltă rezoluție va înlocui probabil nevoia de cateterism cardiac la pacienții cu risc scăzut la care boala coronariană poate fi exclusă prin testare neinvazivă (vezi capitolul 18). Disponibilitatea mai multor modalități de screening neinvaziv va permite detectarea bolilor cardiovasculare, cateterismul cardiac fiind utilizat pentru a defini cu precizie amploarea și severitatea bolii coronariene și valvulare.

Referințe

Indicații pentru cateterismul cardiac diagnostic

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63:e57, 2014.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 Ghid ACCF/AHA pentru managementul insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol 62:e147, 2013.

O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct. J Am Coll Cardiol 61:e78, 2013.

Levine G, Bates E, Blankenship J, et al: ACCF/AHA/SCAI 2005 ghid pentru intervenția coronariană percutanată. J Am Coll Cardiol 58:e44, 2011.

Hillis D, Smith P, Anderson J, și colab.: 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery graft surgery. J Am Coll Cardiol 58:e123, 2011.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 2011 Actualizare concentrată ACCF/AHA încorporată în ghidurile ACC/AHA 2007 pentru gestionarea pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST. J Am Coll Cardiol 57:e215, 2011.

Warnes CA, William RG, Bashore TM și colab.: linii directoare ACC/AHA pentru managementul adulților cu boli cardiace congenitale. J Am Coll Cardiol 52:e143, 2008.

Aspecte tehnice

Jacobs AK, Babb JD, Hirshfeld JW, Holmes DR: Task Force 3: Training in diagnostic and interventional cardiology. J Am Coll Cardiol 51:355, 2008.

Bashore TM, Balter S, Barac A, et al: 2012 Colegiul American de Cardiologie Fundația/Societatea pentru Angiografie Cardiovasculară și Intervenții Document de consens al experților privind actualizarea standardelor de laborator de cateterism cardiac. J Am Coll Cardiol 59:2221, 2012.

Hirshfeld JW Jr, Balter S, Brinker JA, et al: ACCF/AHA/HRS/SCAI declarația de competență clinică a cunoștințelor medicului pentru a optimiza siguranța pacientului și calitatea imaginii în procedurile cardiovasculare invazive ghidate fluoroscopic. J Am Coll Cardiol 44:2259, 2004.

Khurana R, Malik IS: Metformin: Siguranța la pacienții cardiaci. Inima 96:99, 2010.

Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ și colab.: Prevenirea nefropatiei induse de contrast: Recomandări pentru pacienții cu risc înalt supuși procedurilor cardiovasculare. Catheter Cardiovasc Interv 69:135, 2007.

Nayak KR, White AA, Cavendish JJ și colab.: Reacții anafilactoide la agenții de radiocontrast: prevenire și tratament în laboratorul de cateterism cardiac. J Invasive Cardiol 21:548, 2010.

Feldman DN, Swaminathan RV, Kaltenbach LA, et al: Adoptarea accesului radial și compararea rezultatelor cu accesul femural în intervenția coronariană percutanată: un raport actualizat din registrul național de date cardiovasculare (2007-2012). Circulație 127:2295, 2013.

- Tavris DR, Wang Y, Jacobs S, et al: Sângerare și complicații vasculare la locul de acces femural după intervenția coronariană percutanată (PCI): O evaluare a strategiilor de hemostază. *J Invasive Cardiol* 24:328, 2012.
- Schwartz BG, Burstein S, Economides C, et al: Review of vascular closure devices. *J Invasive Cardiol* 22:599, 2010.
- Bangalore S, Arora N, Resnic FS: Eșecul dispozitivului de închidere vasculară: Frecvență și implicații: O analiză de potrivire a tendinței. *Circ Cardiovasc Interv* 2:549, 2009.
- Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA și colab.: Tendințe în complicațiile vasculare după cateterismul cardiac diagnostic și intervenția coronariană percutanată prin artera femurală, 1998 până în 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 1:317, 2008.
- Baim DS, Knopf WDD, Hinohara T și colab.: Închiderea mediată de sutură a site-ului de acces femural după cateterizarea cardiacă. *Am J Cardiol* 85:864, 2000.
- Koreny M, Riedmuller E, Nikfardjam M și colab: Dispozitive de închidere a puncției arteriale în comparație cu compresia manuală standard după cateterizarea cardiacă. *JAMA* 291:350, 2004.
- Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic F: O analiză de propensitate a riscului de complicații vasculare după procedurile de cateterism cardiac cu utilizarea dispozitivelor de închidere vasculară. *Am Heart J* 153:606, 2007.
- Archbold RA, Robinson NM, Schilling RJ: Accesul arterei radiale pentru angiografia coronariană și intervenția coronariană percutanată. *BMJ* 329:443, 2004.
- Jolly SS, Yusuf S, Niemeta K și colab.: Acces radial versus femural pentru angiografie coronariană și intervenție la pacienții cu sindroame coronariene acute (RIVAL): un grup paralel randomizat, studiu multicentric. *Lancet* 377:1409, 2011.
- Baklanov D, Kallenbach L, Marso S și colab.: Prevalența și rezultatele intervenției coronariene percutanate transradiale pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: Analiză din Registrul național de date cardiovasculare (2007-2011). *J Am Coll Cardiol* 61:420, 2013.
- Baim DS: Abord percutan, inclusiv puncție transseptală și apicală. În Baim DS, Grossman W (eds): *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. a 7-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 79.
- DePonti R, Cappato R, Curnis A, et al: Trans-septal cateterization in the electrophysiology laboratory. Date dintr-un sondaj multicentric care se întinde pe 12 ani. *J Am Coll Cardiol* 47:1037, 2006.

Liu TJ, Lai HC, Lee WL și colab.: Rezultatele imediate și tardive ale pacienților supuși cateterismului cardiac transseptal pe partea stângă pentru boli valvulare și aritmice simptomatice. *Am Heart J* 151:235, 2006.

Jongbloed MRM, Schaliş MJ, Zeppenfeld K și colab.: Aplicații clinice ale ecocardiografiei intracardice în procedurile intervenționale. *Heart* 91:981, 2005.

Walters DL, Sanchez PL, Rodriguez-Alemparte M, et al: Puncție ventriculară stângă transtoracică pentru evaluarea pacienților cu proteză de valvă aortică și mitrală. Experiența generală din Massachusetts 1989-2000. *Catheter Cardiovasc Interv* 58:539, 2003.

Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr: Miocardită. *Lancet* 379:738, 2012.

Bennett MK, Gilotra NA, Harrington C și colab.: Evaluarea rolului biopsiei endomiocardice la 851 de pacienți cu insuficiență cardiacă inexplicabilă din 2000-2009. *Circ Heart Fail* 6:676, 2013.

Cooper LT, Baughman K, Feldman AM și colab.: Rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare. *J Am Coll Cardiol* 50:1914, 2007.

Wong RC, Abrahams Z, Hanna M, et al: Regurgitarea tricuspidiană după transplantul cardiac: O problemă veche revizuită. *J Heart Lung Transplant* 27:247, 2008.

Trost JC, Hillis LD: Contrapulsatie cu balon intra-aortic. *Am J Cardiol* 97:1391, 2006.

Santa-Cruz RA, Cohen MG, Ohman EM: Contrapulsarea aortică: o revizuire a efectelor hemodinamice și a indicațiilor de utilizare. *Catheter Cardiovasc Interv* 67:68, 2006.

Stone GW, Ohman EM, Miller MF: Utilizarea contemporană și rezultatele contrapulsării balonului intra-aortic în infarctul miocardic acut: Registrul de referință. *J Am Coll Cardiol* 41:1940, 2003.

Date hemodinamice

Grossman W: Măsurarea presiunii. În Grossman W, Baim DS (eds): *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. a 7-a ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 2006, p. 13.

Walsh E, Adams S, Chernipeski J, et al: Iced vs injectate la temperatura camerei pentru măsurarea indicelui cardiac în timpul hipotermiei și normotermiei. *Am J Crit Care* 19:365, 2010.

Fakler U, Pauli C, Hennig M, et al: Consumul presupus de oxigen duce frecvent la erori mari în determinarea debitului cardiac. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:272, 2005.

McDonald DA, Nichols WW, O'Rourke MF (eds): *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. a 6-a ed. Londra, Hodder Arnold, 2011.

Otto CM, Bonow RO (eds): Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 4-a ed. Philadelphia, Elsevier Science, 2013.

Lauten J, Rost C, Breithardt OA, și colab: Caracteristici hemodinamice invazive ale stenozei aortice severe cu gradient scăzut, în ciuda fracțiunii de ejeție conservate. J Am Coll Cardiol 61:1799, 2013.

Saikrishnan N, Yap CH, Lerakis S, et al: Revizuirea ecuației Gorlin pentru stenoza aortică: este utilizată corect în practica clinică? Int J Cardiol 168:2881, 2013.

Pibarot P, Dumesnil JG: Stenoză aortică cu debit scăzut, cu gradient scăzut, cu fracțiune de ejeție a ventriculului stâng normal și deprimată. J Am Coll Cardiol 60:1845, 2012.

Awtry E, Davidoff R: Stenoză aortică cu debit scăzut/gradienț scăzut. Tiraj 124:e739, 2011.

Higgins JR, Arimie R, Currier J: Stenoza aortică cu gradient scăzut: evaluare, tratament și rezultat. Catheter Cardiovasc Interv 72:731, 2008.

Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G și colab: Low flow, low gradient severe aortic stenosis: Diagnostic, treatment and prognosis. EuroIntervention 10(Suppl 9):S38, 2013.

Rafique AM, Biner S, Ray I, et al: Meta-analiză a valorii prognostice a testării de stres la pacienții cu stenoză aortică severă asimptomatică. Am J Cardiol 104:972, 2009.

Burwash IG: Stenoză aortică cu debit scăzut, cu gradient scăzut: de la evaluare la tratament. Curr Opin Cardiol 22:84, 2007.

Grossman W: Detectarea și cuantificarea șunturilor. În Grossman W, Baim DS (eds): Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. a 7-a ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 2006, p. 163.

Manevre fiziologice și farmacologice

Grossman W: Testarea de stres în timpul cateterismului cardiac: tahicardie de efort și stimulare. În Grossman W, Baim DS (eds): Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. a 7-a ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 2006, p. 283.

Sengupta PP, Eleid MF, Khandheria BK: Pericardită constrictivă. Circ J 72:1555, 2008.

Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, Holmes DR: Pericardita constrictivă în epoca modernă: criterii noi de diagnostic în laboratorul de cateterism cardiac. J Am Coll Cardiol 51:315, 2008.

Blais C, Burwash IG, Mundigler G și colab: Suprafața proiectată la debit normal îmbunătățește evaluarea severității stenozei la pacienții cu stenoză aortică cu debit scăzut și gradient scăzut. Studiul multicentric TOPAS (Stenoza aortică cu adevărat sau pseudo-severă). Circulație 113:711, 2006.

Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM: oxid nitric inhalat: un vasodilatator pulmonar selectiv: utilizări curente și potențial terapeutic. *Circulație* 109:3106, 2004.

Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW: Revizuire de la bancă la noptieră: Terapia cu oxid nitric inhalat la adulți. *Crit Care* 13:221, 2009.

Hill KD, Lim DS, Everett AD și colab: Evaluarea hipertensiunii pulmonare în laboratorul de cateterism pediatric: Perspective actuale din Magic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 76:865, 2010.

Tehnici de diagnosticare adjuvante

Underwood SR, Bax JJ, Vom Dahl J, și colab.: Tehnici de imagistică pentru evaluarea hibernației miocardice. Raport al unui grup de studiu al Societății Europene de Cardiologie. *Eur Heart J* 25:815, 2004.

Gyongyosi M, Dib N: Valoarea diagnostică și prognostică a cartografierii 3D NOGA în boala cardiacă ischemică. *Nat Rev Cardiol* 8:393, 2011.

van der Vleuten PA, Nijveldt R, Tan ES și colab.: Valoarea și limitările cartografierii endocardice electromecanice în evaluarea funcției ventriculare stângi globale și regionale și a extinderii transmurale a infarctului: o comparație cu rezonanța magnetică cardiovasculară. *EuroIntervention* 6:616, 2010.

Renault MA, Losordo DW: Angiogeneza miocardică terapeutică. *Microvasc Res* 74:159, 2007.

Complicații asociate cateterismului cardiac

Davidson CJ, Stacul F, McCullough PA, et al: Contrast medium use. *Am J Cardiol* 98(Suppl):42K, 2006.

Dehmer G, Weaver D, Roe M, și colab.: O viziune contemporană a cateterismului cardiac de diagnostic și a intervenției coronariene percutanate în Statele Unite: un raport de la CathPCI Registry al National Cardiovascular Data Registry, 2010 până în iunie 2011. *J Am Coll Cardiol* 60:2017, 2012.

Hamon M, Lipiecki J, Carrie D și colab.: Infarcte cerebrale silențioase după cateterizarea cardiacă: O comparație randomizată a abordărilor radiale și femurale. *Am Heart J* 164:449, 2012.

Hamon M, Baron J, Viader F, Hamon M: Accident vascular cerebral periprocedural și cateterism cardiac. *Circulație* 118:678, 2008.

Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, et al: Prevenirea nefropatiei induse de contrast: Recomandări pentru pacientul cu risc ridicat care suferă proceduri cardiovasculare. *Catheter Cardiovasc Interv* 69:135, 2007.

@ CRITERII DE UTILIZARE ADECVATE

Cateterism cardiac diagnostic

Robert O. Bonow și Charles J. Davidson

Fundația Colegiul American de Cardiologie, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și alte organizații au publicat criterii de utilizare adecvate (AUC) pentru cateterismul cardiac de diagnosticare în diferite scenarii clinice.¹ AUC-urile sunt menite să completeze și să încorporeze recomandările ghidurilor bazate pe boli, cum ar fi boala cardiacă ischemică stabilă, insuficiența cardiacă și boala cardiacă valvulară, cât mai mult posibil, atunci când nu se confruntă cu multe scenarii clinice. clar în baza de dovezi din literatura publicată pe care sunt construite linii directe mai formale. Această abordare a devenit mecanismul principal pentru evaluarea procedurilor imagistice neinvazive, inclusiv ecocardiografia, cardiologia nucleară, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă și tomografia computerizată cardiacă (vezi liniile directe din capitolele 14G, 16G, 17G și 18G), în timp ce ghidurile continuă să fie dezvoltate pentru stările clinice de boală și sindroame.

După elaborarea indicațiilor clinice care urmează să fie evaluate, un grup cu o gamă largă de expertiză (adică, nu doar experți în cateterism și cardiologie intervențională) a evaluat „adecvarea” cateterismului de diagnostic în fiecare scenariu, utilizând următoarea definiție: „Un cateterism cardiac de diagnostic adecvat (inima stângă, inima dreaptă, ventriculografie și/sau informația incrementală combinată cu angiografia coronariană) este o informație incrementală combinată cu angiografia preconizată. consecințe cu o marjă suficient de largă pentru o indicație specifică că procedura este în general considerată îngrijire acceptabilă și o abordare rezonabilă pentru indicație” Scorurile de evaluare au fost făcute pe o scară de la 1 la 9, cu un scor de 9 indicând utilizarea extrem de adecvată a cateterismului. Folosind un proces iterativ de exercițiu Delphi modificat cu reguli predefinite, se stabilește un scor final de evaluare pentru fiecare indicație și este grupat ca A, scor de la 7 la 9, un test adecvat pentru indicația specifică (testul este în general acceptabil și este o abordare rezonabilă pentru indicație); U, scor de la 4 la 6, incert pentru indicația specifică (testul poate fi în general acceptabil și poate fi o abordare rezonabilă pentru indicație); și I, scor de la 1 la 3, un test inadecvat pentru acea indicație (testul nu este în general acceptabil și nu este o abordare rezonabilă pentru indicație) (Tabelul 19G-1).¹

Metodologia AUC actualizată în 2013² a schimbat nomenclatura AUC, astfel încât termenul „nepotrivit” pentru ratingurile de la 1 la 3 este acum denumit „rar adecvat”, iar evaluările de la 4 la 6 sunt denumite acum „poate fi adecvate”. Evaluările de la 7 la 9 rămân „adecvate”. ASC pentru cateterizarea diagnostică¹ nu au fost încă actualizate pentru a reflecta această schimbare a terminologiei. Cu toate acestea, documentele recente AUC pentru imagistica multimodală în boala cardiacă ischemică stabilă și inimă

TABELUL 19G-1 Criterii de utilizare adecvate pentru cateterismul de diagnostic

Scor de utilizare adecvată (1-9)

Sindrom coronarian acut suspectat sau cunoscut

Șoc cardiogen din cauza suspectării SCA A (9)

IM cu supradenivelare a segmentului ST sau suspiciune de STEMI A (9)

Scor de risc (de exemplu, TIMI, GRACE)

CAD suspectată: fără imagistică anterioară de stres neinvazivă (fără PCI, CABG sau angiografie anterioară care arată stenoză angiografică >50%)

Asimptomatic

CAD suspectat: testare neinvazivă anterioară (fără PCI, CABG sau angiografie anterior care arată stenoză angiografică >50%)

Testare diagnostică invazivă adjuvantă la pacienții cărora li se efectuează angiografie coronariană diagnostică adecvată

Cateterismul cardiac

Evaluarea Pacientului

* Scorul de calciu coronarian este evaluat numai pentru pacienții asimptomatici, deoarece acești pacienți sunt populațiile în care este utilizat.

**Adjuvant 1: descoperire angiografică neașteptată sau nicio testare neinvazivă anterioară

^ Adjuvant 2: Testele anterioare neinvazive nu arată nicio descoperire ischemică

^ Adjuvant 3: testare anterioară concordantă cu dovezi de perfuzie miocardică anormală care este în aceeași distribuție cu o stenoză coronariană

Concordanța se referă la gradul de boală valvulară care este similar cu impresia clinică.

A = adecvat; SCA = sindrom coronarian acut; AV = atrioventricular; CABG = chirurgie de grefare a arterei coronariene; CAD = boala coronariană; CHD = boală coronariană; CMR = rezonanță magnetică cardiacă; Cr = creatinina; ECG = electrocardiograma; FFR = rezerva fractionară de debit; GRACE = Registrul Global al evenimentelor coronariene acute; I = nepotrivit; IVUS = ecografie intravasculară; LBBB = bloc de ramură stângă a fasciculului; LV = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; METS = echivalenți metabolici; MI = infarct miocardic; MPI = imagistica de perfuzie miocardică; PCI = intervenție coronariană percutanată; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT = tomografie computerizată cu emisie de foton unic; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare ST; TID = dilatarea ischemică tranzitorie; TIMI = Tromboliza în infarctul miocardic; TTE = ecocardiografie transtoracică; UA/NSTEMI = angină instabilă I infarct miocardic fără supradenivelare; U = incert; FV = fibrilație ventriculară; VSD = defect septal ventricular; VT = tahicardie ventriculară.

De la Bailey SR, Patel MR, Bonow RO, et al:

ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 criterii de utilizare adecvate pentru cateterismul de diagnostic. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Insuficiență Cardiacă din America, Societatea de Ritm Inimă, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie și

*Cardiovasculară, Societatea de Cardiovasculară și Magnetică Chirurgii toracici. J Am Coll
Cardiol 59:1995, 2012.*

insuficiență^{3,4} care includ indicații pentru arteriografia coronariană diagnostică, se conformează terminologiei actualizate și oferă criterii pentru utilizarea angiografiei în aceste condiții în raport cu aplicațiile modalităților imagistice neinvazive (vezi capitolul 20G).

Referințe

Bailey SR, Patel MR, Bonow RO, et al:

ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 criterii de utilizare adecvate pentru cateterismul diagnostic. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Insuficiență Cardiacă din America, Societatea de Ritm Inimă, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie și Cardiovasculară, Societatea de Cardiovasculară și Magnetică Chirurgii toracici. J Am Coll Cardiol 59:1995, 2012.

Carr JJ, Hendel RC, White RD, et al: Utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare: O metodologie pentru dezvoltarea criteriilor comune pentru utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare de către Fundația American College of Cardiology și American College of Radiology. J Am Coll Cardiol 61:2199, 2013.

Patel MR, White RD, Abbara S, et al: 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare în insuficiența cardiacă: un raport comun al Comitetului pentru criteriile de adecvare a Colegiului American de Radiologie și Grupul

operativ pentru criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 61:2207, 2013.

Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al:

ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare adecvate multimodale pentru detectarea și evaluarea riscului de boala cardiacă ischemică stabilă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Appropriate Use, Societatea Americană de Utilizare a Forței Americane a Asociației Inimii, Cardiologie nucleară, Societatea de insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 63:380, 2014.

Arteriografia coronariană și imagistica intracoronariană

Jeffrey J. Popma, Scott Kinlay și Deepak L. Bhatt

PREZENTARE GENERALĂ ȘI CONTEXT, 392 INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU ARTERIOGRAFIA CORONARĂ, 392

Angina cronică stabilă, 393

Sindroame coronariene acute, 395

Alte afecțiuni care justifică arteriografia coronariană, 395

COMPLICAȚIILE CORONARIEI

ARTERIOGRAFIE, 395

Expunerea la radiații, 396

TEHNICA CORONARULUI

ARTERIOGRAFIE, 396

Pregătirea pacientului, 396

Acces vascular, 397

Capcanele arteriografiei coronariene, 417

IMAGISTICA INTRACORONARĂ, 418

Tehnologia imagistică, 418

Indicații pentru imagistica intravasculară, 419 Evaluarea unei imagini, 420

PERSPECTIVE DE VIITOR, 421

REFERINȚE, 422

CRITERII DE UTILIZARE ADECVĂ, 424

PREZENTARE GENERALĂ ȘI CONTEXT

Arteriografia coronariană rămâne standardul pentru identificarea prezenței sau absenței îngustărilor arteriale legate de boala coronariană aterosclerotică (CAD) și oferă cele mai fiabile informații anatomice pentru determinarea adecvării terapiei medicale, a intervenției coronariene percutanate (ICP) sau a bypass-ului coronarian (CABG) la pacienții cu CAD ischemic. Realizată pentru prima dată de Mason Sones în 1959, arteriografia coronariană a devenit ulterior una dintre cele mai utilizate proceduri invazive în medicina cardiovasculară. Se realizează prin injectarea directă de substanță de contrast radioopac în arterele coronare și înregistrarea angiogramelor digitale de înaltă rezoluție pe mediu radiografic exportabil.

Metodele utilizate pentru efectuarea arteriografiei coronariene s-au îmbunătățit substanțial din 1959. Cateterele de injecție mai mici (dimensiunile 4F și 5F), cu debit mare, le-au înlocuit pe cele mai mari (8F) cu pereți groși, iar dimensiunea redusă a tecii a permis arteriografia coronariană, deambularea și descărcarea în aceeași zi. Ratele de complicații au scăzut ca urmare a unei mai bune înțelegeri a managementului periprocedural al pacienților supuși cateterismului cardiac. Accesul transradial a redus și mai mult ratele de complicații vasculare și permite deambularea timpurie după procedură. Laboratoarele angiografice digitale permit acum achiziția de imagini de înaltă calitate, stocarea electronică și transferul și diseminarea rapidă a imaginilor.

Aproape 2 milioane de pacienți vor fi supuși arteriografiei coronariene în Statele Unite în acest an. Cateterismul cardiac este disponibil în mai mult de 80% din spitalele din SUA și aproximativ 20% dintre aceste centre oferă și servicii de chirurgie cardiacă. Deși numărul de pacienți supuși arteriografiei coronariene a crescut în Statele Unite, mai multe

cateterizări cardiace de rutină sunt efectuate în cadrul comunității, adesea fără servicii de chirurgie cardiacă la fața locului.²

Acest capitol trece în revistă indicațiile, riscurile, tehnicile și supravegherea programului pentru arteriografia coronariană; anatomia coronariană normală și variantele coronariene patologice; metodele angiografice calitative și cantitative pentru evaluarea severității stenozelor; și potențialele capcane tehnice ale angiografiei coronariene pentru evaluarea extinderii CAD. Acest capitol oferă, de asemenea, o privire de ansamblu asupra metodelor actuale și în evoluție pentru imagistica intracoronariană.

INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU ARTERIOGRAFIA CORONARĂ

este obligatoriu pentru toate instituțiile care oferă arteriografie coronariană, pentru a se asigura că ratele de complicații nu sunt excesive.²

Angina cronică stabilă

Arteriografia coronariană este recomandată ca test de diagnostic inițial pentru evaluarea CAD în două situații: pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă care au supraviețuit morții subite cardiace sau au

aritmii ventriculare potențial letale și pacienți care dezvoltă simptome care agravează insuficiența cardiacă congestivă atunci când testarea efortului nu este fezabilă.⁴ La alți pacienți cu boală cardiacă ischemică stabilă, testul de stres noninvasiv este recomandat ca instrument de evaluare inițială pentru detectarea CAD (vezi capitolele 14 și 16).⁴ boli de inimă și când se consideră că beneficiile depășesc riscurile⁴ (Tabelul 20-2).

20

TABELUL 20-1 Indicații pentru arteriografia coronariană*

Angina instabilă (UA) și infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI)

Arteriografia coronariană și imagistica intracoronariană

O strategie invazivă precoce (adică angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) este indicată la pacienții cu UA/NSTEMI care au angină refractară sau instabilitate hemodinamică sau electrică (fără comorbidități sau contraindicații grave la astfel de proceduri). (Nivel de dovezi: B)

O strategie invazivă precocă (adică, angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) este indicată la pacienții stabilizați inițial cu UA/NSTEMI (fără comorbidități sau contraindicații grave la astfel de proceduri) care au un risc crescut de evenimente clinice (Nivel de evidență: A)

Este rezonabil să se aleagă o strategie invazivă precocă (în termen de 12 până la 24 de ore de la internare) în locul unei strategii invazive întârziate pentru pacienții cu risc ridicat stabilizați inițial cu UA/ NSTEMI.

Pentru pacienții care nu prezintă un risc ridicat, o abordare invazivă întârziată este, de asemenea, rezonabilă. (Nivel de dovezi: B)

- La pacienții stabilizați inițial, o strategie inițial conservatoare (adică selectiv invazivă) poate fi considerată ca abordare de tratament pentru pacienții cu UA/NSTEMI (fără comorbidități grave sau contraindicații pentru astfel de proceduri) care au un risc crescut de evenimente clinice, inclusiv cei care sunt pozitivi pentru troponină. (Nivel de evidență: B) Decizia de a implementa o strategie inițială conservatoare (vs. invazivă inițială) la acești pacienți poate fi luată luând în considerare preferințele medicului și ale pacientului. (Nivel de dovezi: C)

O strategie invazivă precocă (adică, angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) nu este recomandată la pacienții cu comorbidități extinse (de exemplu, insuficiență hepatică sau pulmonară, cancer), la care riscurile de revascularizare și afecțiunile comorbide sunt probabil să depășească beneficiile revascularizării. (Nivel de dovezi: C)

O strategie invazivă precocă (adică angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) nu este recomandată la pacienții cu durere toracică acută și cu probabilitate scăzută de SCA. (Nivel de dovezi: C)

Intervenția pentru o strategie invazivă precocă (adică, angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) nu trebuie efectuată la pacienții care nu vor consimți la revascularizare, indiferent de constatări. (Nivel de dovezi: C)

III

Evaluarea Pacientului

TABELUL 20-1 Indicații pentru arteriografia coronariană—continuare

*Definiții de clasă: Clasa I: condiții pentru care există acord că procedura este utilă și eficientă. Clasa IIa: ponderea dovezilor este în favoarea utilității și eficacității. Clasa IIb: ponderea probelor este mai puțin bine stabilită prin dovezi și opinii. Clasa III: condiții pentru care există un acord general că procedura nu este utilă și eficientă și în unele cazuri poate fi dăunătoare.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; CHF = insuficiența cardiacă congestivă; EBCT = tomografie computerizată cu fascicul de electroni; IRA = artera legată de infarct; LV = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; MR = insuficiență mitrală; NQWMI = non-Q wave MI; QOL = calitatea vieții; VSD = defect septal ventricular; VT = tahicardie ventriculară.

De la Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Medicină Preventivă, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 60:e44, 2012; Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 2012 Actualizare concentrată ACCF/AHA încorporată în ghidurile ACCF/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013; și Scanlon P, Faxon D, Audet A, și colab: ACC/AHA Guidelines for coronarian angiography. J Am Coll Cardiol 33:1756, 1999.

TABELUL 20-2 Stratificarea riscului la pacienții cu boală coronariană ischemică stabilă

Risc ridicat (>3% risc anual de deces sau IM)

Disfuncția severă a VS în repaus (FEVS <35%) care nu este explicată de cauze noncoronare

Anomalii de perfuzie în repaus > 10% din miocard la pacienții fără antecedente de IM

Constatări ECG de stres, inclusiv depresie ST > 2 mm la sarcină de lucru scăzută sau care persistă în recuperare, supradenivelarea segmentului ST indusă de efort a VT/VF indusă de efort

Disfuncție severă a VS indusă de stres (vârful FEVS la efort <45% sau scădere a LVEF cu stres >10%)

Anomalii de perfuzie induse de stres >10% din miocard sau scoruri segmentare de stres indicând mai multe teritorii vasculare cu anomalii Dilatarea VS indusă de stres

Anomalii inductibile de mișcare a peretelui (care implică >2 segmente sau 2 paturi coronare)

Anomalii de mișcare a peretelui care se dezvoltă la doze mici de dobutamina (>10 mg/kg/min) sau la o frecvență cardiacă scăzută (<120 bătăi/min)

Calciul arterei coronare >400 unități Agatston

CAD obstructivă multivasală (>70% stenoză) sau stenoză principală stângă (>50% stenoză cu diametrul) a CCTA

Risc intermediar (1%-3% risc anual de deces sau IM)

Disfuncția VS în repaus ușoară/moderată (FEVS 35%-49%) nu este ușor explicată de cauze noncoronare

Anomalii de perfuzie în repaus în 5%-9,9% din miocard la pacienții fără antecedente de semne anterioare de IM

>1 mm de depresiune a segmentului ST care apare cu simptome de efort

Anomalii de perfuzie induse de stres care îngreunează 5%-9,9% din scorurile miocardului sau segmentele de stres (în mai multe segmente) indicând un teritoriu vascular cu anomalii, dar fără dilatare VS

Anomalii mici de mișcare a peretelui care implică 1 sau 2 segmente și un singur pat coronarian

Calciul arterei coronare 100 până la 299 unități Agatston

CAD cu un vas (>70% stenoză) sau stenoză CAD moderată (>50% până la 69% stenoză cu diametrul) de CCTA în >2 vase pe CCTA

Risc scăzut (< 1% deces anual sau IM)

Scor cu risc scăzut pe banda de alergare (scor > 5) sau fără noi modificări ale segmentului ST sau simptome de durere toracică induse de efort, cu niveluri maxime de efort

Defect normal sau mic de perfuzie miocardică în repaus sau cu stres care îngreunează <5% din miocard

Stresul normal sau nicio modificare a anomaliilor limitate ale mișcării peretelui de repaus în timpul stresului

Calciul arterei coronare <100 unități Agatston

Fără stenoză coronariană >50% pe CCTA

CCTA = angiografie CT coronariană; ECG = electrocardiograma; LV = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; MI = infarct miocardic; VT/VF = tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară.

Modificat de la Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012

ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Cardiovascular Association, Colegiul American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 60:e44, 2012.

Arteriografia coronariană este o strategie de investigație rezonabilă pentru a evalua în continuare riscul la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă (adică, fracțiunea de ejeție a ventriculului stâng <50%) la care testarea neinvazivă oferă dovezi de ischemie, la acei pacienți la care astfel de testare oferă dovezi neconcludente sau la pacienții pentru care testarea neinvazivă este contraindicată, de asemenea, o opțiune de evaluare coronariană inadecvată⁴. Cu cardiopatie ischemică stabilă, care raportează o calitate nesatisfăcătoare a vieții din cauza anginei pectorale, pe fond de conservare a funcției ventriculare și la care testarea neinvazivă relevă criterii de risc intermediare.⁴

Pe baza studiilor care nu au reușit să arate o reducere a decesului și a infarctului miocardic (IM) cu PCI în comparație cu terapia medicală maximă⁸, arteriografia coronariană nu este recomandată la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă care nu sunt candidați pentru revascularizare din cauza condițiilor comorbide sau a preferințelor personale. De asemenea, arteriografia coronariană nu este recomandată la pacienții cu funcție ventriculară normală și cu criterii de risc scăzut la testarea neinvazivă sau la cei cu criterii de risc scăzut în absența testelor neinvazive.⁴ Arteriografia coronariană nu este recomandată la pacienții asimptomatici fără semne de ischemie la testarea neinvazivă. scorul de calciu obținut cu ajutorul tomografiei computerizate cardiace (vezi capitolul 18) nu sunt indicații pentru arteriografia coronariană.

Discuțiile cu pacienții referitoare la riscurile și beneficiile arteriografiei coronariene ar trebui să fie cuplate cu o schiță a metodei de revascularizare în cazul în care este identificată CAD obstructivă. Deși efectuarea CABG în general poate fi amânată până după o discuție cu chirurgul cardiac, marea majoritate a ICP sunt efectuate „ad-hoc” sau în același timp cu arteriografia coronariană.²

Sindroame coronariene acute

O strategie invazivă precoce este definită ca angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare la pacienții care prezintă angină instabilă sau IM fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) (vezi Tabelul 20-1).⁹ O strategie invazivă precoce este indicată la acei pacienți care au angină refractară sau instabilitate hemodinamică și la cei care au inițial risc stabilizat de evenimente clinice recidivante, dar cu risc crescut de recidivă.²⁹⁻³ O strategie invazivă precoce este rezonabilă în primele 12 până la 24 de ore atât la pacienții cu risc crescut, cât și la cei care nu prezintă risc crescut pentru evenimente clinice.⁹ O strategie invazivă precoce nu este recomandată la pacienții cu boală comorbidă extinsă, la care riscurile sunt susceptibile să depășească beneficiile revascularizării și la pacienții cu durere toracică acută, dar cu probabilitate scăzută de apariție a sindromului acut și coronarian (capitolul acut și coronarian⁵²⁹⁵).

Pacienții care ar trebui supuși arteriografiei coronariene sunt pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI), NSTEMI sau angină instabilă care prezintă ischemie spontană; pacienții care suferă de ischemie la un volum minim de muncă; și pacienții la care infarctul miocardic este complicat de insuficiență cardiacă, instabilitate hemodinamică, stop cardiac, insuficiență mitrală sau ruptură de sept ventricular.¹⁰ Pacienții cu angină pectorală sau ischemie provocabilă după infarct miocardic ar trebui, de asemenea, să fie supuși arteriografiei coronariene, deoarece revascularizarea poate reduce riscul ridicat de reinfarct în astfel de cazuri.¹⁰

Alte afecțiuni care justifică arteriografia coronariană

Arteriografia coronariană trebuie efectuată la pacienții programați pentru a fi supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace care demonstrează criterii de risc ridicat la testele neinvazive, cei cu angină care nu răspunde la terapia medicală sau angină instabilă și cei cu rezultate echivoce la testele neinvazive combinate cu factori chirurgicali cu risc ridicat (vezi tabelul 20-1). boala cardiacă valvulară sau boala cardiacă congenitală, în special cei cu factori de risc cardiac multipli și cei cu endocardită infecțioasă și semne de embolizare coronariană (vezi capitolele 62 până la 64).¹¹

TABELUL 20-3 Stratificarea riscului la pacienții cu instabilitate

Angina și infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST

Se preferă o strategie invazivă

Angina pectorală recurentă sau ischemie în repaus cu activități de nivel scăzut în ciuda terapiei medicale

Biomarkeri cardiaci crescuți (TnT sau TNI)

Depresie nouă sau probabil nouă a segmentului ST

Semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă sau agravare a insuficienței mitrale

Constatări cu risc ridicat la testarea neinvazivă

Instabilitate hemodinamică

Tahicardie ventriculară susținută

PCI în decurs de 6 luni

Operație anterioară de grefă a arterei coronare

Scor de risc ridicat (de exemplu, TIMI sau GRACE)

Disfuncție renală ușoară până la moderată

Diabet zaharat

FEVS redusă <40%

Se preferă o strategie conservatoare

Scor de risc scăzut (de exemplu, TIMI, GRACE)

Prezența pacientului sau a medicului în absența caracteristicilor cu risc ridicat

GRACE = Registrul global al evenimentelor coronariene acute; PCI = intervenție coronariană percutanată; TIMI = Tromboliza în infarctul miocardic; TnI = troponina I; TnT = troponina T.

Modificat de la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 2012 ACCF/AHA actualizare concentrată încorporată în ghidurile ACCF/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Arteriografia coronariană trebuie efectuată anual la pacienții după transplant cardiac (vezi capitolul 28), chiar și în absența simptomelor clinice, din cauza naturii caracteristice difuze și asimptomatice a aterosclerozei grefei. Arteriografia coronariană este utilă la potențialii donatori pentru transplant cardiac a căror vârstă sau profil de risc cardiac crește probabilitatea de CAD.¹¹

Contraindicații la arteriografia coronariană. Deși nu există contraindicații absolute pentru arteriografia coronariană, contraindicațiile relative includ febră inexplicabilă, infecție netratată, anemie severă sau sângerare activă, dezechilibru electrolitic critic, hipertensiune arterială sistemică necontrolată, toxicitate digitalică și accident vascular cerebral în curs. Alte stări de boală care sunt contraindicații relative pentru procedură includ insuficiența renală acută, insuficiența cardiacă decompensată, coagulopatia intrinsecă sau iatrogenă severă (așa cum este definită de un raport internațional normalizat [INR]) și endocardita activă. Factorii de risc pentru complicații semnificative după cateterizare includ vârsta înaintată și câteva caracteristici generale medicale, vasculare și cardiace (Tabelul 20-4).

Întrucât majoritatea acestor afecțiuni sunt autolimitate, este de preferat amânarea arteriografiei coronariene până când afecțiunile comorbide importante au fost stabilizate, în general, cu excepția cazului în care există dovezi de necroză miocardică în curs de desfășurare. Este recunoscut faptul că arteriografia coronariană efectuată în condiții de urgență este asociată cu un risc mai mare de complicații procedurale. Riscurile și beneficiile procedurii și alternativele acesteia trebuie analizate cu atenție împreună cu pacientul și familia în toate circumstanțele înainte de efectuarea arteriografiei coronariene în prezența contraindicațiilor relative.

COMPLICAȚII ALE ARTERIOGRAFIEI CORONARIE

Complicațiile majore sunt mai puțin frecvente (<1%) după arteriografia coronariană^{12,13} (Tabelul 20-5) și includ deces, IM și accident vascular cerebral (fiecare cu o frecvență de aproximativ 1/1000), reacții la substanțe de contrast (mai puțin de 1/250) (vezi capitolul 19) și complicații vasculare locale (mai puțin de 1/14). la pacienți selecționați.¹⁵ Incidența decesului în timpul arteriografiei coronariene este mai mare în prezența CAD principală stângă, a unei fracțiuni de ejeție VS mai mică de 30% și a simptomelor de clasă IV New York Heart Association (NYHA). Accidentul vascular cerebral se poate dezvolta din embolizarea resturilor aterosclerotice în circulația cerebrală sau embolizarea cheagului care s-a format pe cateterele de injecție, în special la pacienții cu CABG anterioară, care

TABELUL 20-4 Pacienți cu risc crescut de complicații după arteriografia coronariană

Risc medical general crescut

Vârsta > 70 de ani

Boală cardiacă congenitală complexă

Obezitate morbidă

Debilitate generală sau cașexie

Intoleranță necontrolată la glucoză

Desaturarea oxigenului arterial

Boală pulmonară obstructivă cronică severă

Insuficiență renală cu concentrație de creatinine > 1,5 mg/dL

Risc cardiac crescut

CAD cu trei vase

CAD principal stânga

Clasa funcțională IV NYHA

Boală mitrală sau aortică semnificativă sau proteză mecanică

Fracția de ejeție <35%

Constatări cu risc ridicat la testarea pe bandă de alergare (hipotensiune arterială sau ischemie severă)

Hipertensiune pulmonară

Presiunea în pană a arterei pulmonare >25 mm Hg

Risc vascular crescut

Anticoagulare sau diateză hemoragică

Hipertensiune arterială sistemică necontrolată

Boală vasculară periferică severă

AVC recent

Insuficiență aortică severă

Modificat de la Scanlon P, Faxon D, Audet A, et al: ACC/AHA Guidelines for coronary angiography. J Am Coll Cardiol 33:1756, 1999.

TABELUL 20-5 Riscuri asociate cateterismului cardiac

SCAI = Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare.

Modificat de la Scanlon P, Faxon D, Audet A, et al: ACC/AHA Guidelines for coronary angiography. J Am Coll Cardiol 33:1756, 1999.

au aorta ascendentă bolnavă. Cateterismul de diagnostic al accidentului vascular cerebral acut a fost susceptibil de intervenție neurovasculară, iar modificările neurologice trebuie abordate imediat ce sunt recunoscute (vezi capitolul 59). Complicațiile minore sunt, de asemenea, mai puțin frecvente (<2%) după arteriografia coronariană. Embolul aerian este rar (mai puțin de 1 caz la 1000 de proceduri) în timpul arteriografiei coronariene de diagnostic și poate fi prevenit prin spălarea meticuloasă și eliminarea aerului în colector (vezi capitolul 19).¹⁶ Dacă apare un embol de aer și blocaj de aer, trebuie administrat oxigen 100%, ceea ce permite resorbția de aer în 2 cantități mai mici de 4 minute. Emboliile aeriene mai mari au fost tratate cu aspirarea directă a aerului din artera coronară.¹⁷ Aritmiile ventriculare asociate cu embolul aerian pot fi tratate cu lidocaină și cardioversie. Fluxul anterograd redus, numit și nereflux, apare în 0,17% din cazuri, atribuit în primul rând embolismului aerian, spasmului sau disecției.¹⁸⁻²⁰ Embolizarea colesterolului este, de asemenea, mai puțin frecventă, dar poate apărea la manipularea cateterului într-o aortă abdominală sau toracică difuză bolnavă²¹. Deși acidoza lactică se poate dezvolta după

angiografia coronariană la pacienții diabetici care iau metformină, această complicație a fost minimizată prin întreruperea metforminei înainte de administrarea substanței de contrast și suspendarea metforminei după arteriografia coronariană până la refacerea funcției renale.² Prezența bolii renale cronice este, de asemenea, un predictor important de prognostic la pacienții supuși angiografiei coronariene (22).

Precauții universale, inclusiv utilizarea halatelor, șepcilor, măștilor și ochelarilor de protecție, sunt recomandate în timpul cateterismului cardiac, cu recunoașterea faptului că purtătorii virusului imunodeficienței umane (HIV) sau ai hepatitei pot fi asimptomatici.² Riscul de infecție după arteriografia coronariană este scăzut.

Expunerea la radiații

Expunerea la radiații poate prezenta risc atât pentru pacient, cât și pentru operator și au fost descrise două forme de leziune prin radiații: leziunea deterministă și leziunea stocastică.^{2,23} Leziunea deterministă apare atunci când doza de radiații este suficientă pentru a duce la moartea celulelor și creează disfuncție de organ. Leziunea stocastică are ca rezultat mutații genetice și nu este dependentă de doză.^{2,23}

Doza de radiații este măsurată ca una din două entități: expunerea totală la radiații, determinată de la ieșirea tubului cu raze X și exprimată ca produs doză-zonă (DAP), și doza de referință intervențională (IRP), care este o estimare a dozei de radiații către pielea pacientului.^{2,23} Odată cu utilizarea extinsă a PCI complexe, pacienții pot reveni acum la riscul de radiații multiple pe parcursul vieții la care suferă mai multe proceduri. rănire. De exemplu, o procedură PCI medie transmite de 150 de ori expunerea la radiații primită cu o singură radiografie toracică și de 6 ori radiația anuală primită ca radiație ambientală de fond. Doza de radiații poate varia de până la 10 ori la pacienții supuși arteriografiei coronariene și procedurilor intervenționale. Expunerea la radiații poate fi redusă la minimum prin reducerea ratei cadrelor de achiziție, scăderea timpului de imagistică fluoroscopică, utilizarea fluoroscopiei cu puls, evitarea măririi mari, utilizarea colimatoarelor și filtrelor de imagine, scăderea detectorului de imagine cât mai scăzut posibil și evitarea vederilor foarte angulate.^{2,23,24}

Rapoartele de radiodermatită legate de expunerea prelungită la raze X au condus la recomandarea ca pacienții cărora li se efectuează fluoroscopie mai mult de 60 de minute sau care primesc mai mult de 7500 mGy să fie consiliați cu privire la efectele întârziate ale leziunii cutanate prin radiații. Se primesc proporțional mai multe radiații cu angiografia digitală decât numai cu fluoroscopia.²⁵ Leziunile induse de radiații sunt în general identificate prin localizarea lor în regiunea tubului cu raze X și se manifestă ca un eritem acut, telangiectazie pigmentată întârziată și plăci indurate sau ulcerate în partea superioară a spatelui sau sub axile²².

TEHNICA ARTERIOGRAFIEI CORONARIE

Pregătirea Pacientului

Arteriografia coronariană electivă trebuie efectuată singură sau împreună cu cateterismul inimii drepte sau ventriculografia stângă cu substanță de contrast atunci când condițiile comorbide precum insuficiența cardiacă, diabetul zaharat sau insuficiența renală sunt stabile. Examenle de laborator de rutină ar trebui să includă determinarea hemoglobinei, numărul de trombocite, panoul de electroliți și analiza creatininei serice efectuate cu mai puțin de 2 săptămâni înainte de procedură.² Dacă pacienții nu iau warfarină și nu au boală hepatică sau o coagulopatie cunoscută, nu mai este necesar un timp de protrombină.²

Arteriografia coronariană poate fi efectuată în siguranță la pacienții cu aspirină, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică și inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa fără întrerupere. valori mai mari ale INR (până la 2,5).^{2,26} Dabigatranul trebuie oprit cu 24 de ore înainte de procedură dacă rata de filtrare glomerulară (RFG) este mai mare de 50 ml/min și cu 48 de ore înainte de procedură dacă RFG este între 30 și 50 ml/min.² Metforminul trebuie oprit la pacienții cu diabet zaharat și nu trebuie reluat funcționarea renală după procedura normală², iar pacienții diabetici nu trebuie să fie reluați după procedura normală².

Pacienții cu risc crescut de tromboembolism sistemic la întreruperea warfarinei, cum ar fi cei cu fibrilație atrială, boală mitrală sau antecedente de tromboembolism sistemic, pot fi tratați cu heparină nefracționată intravenoasă sau heparină subcutanată cu greutate moleculară mică în perioada periprocedurală. La începutul procedurii, trebuie efectuată o verificare „timeout” pentru a verifica numele pacientului, procedura care urmează să fie efectuată, consimțământul semnat, alergiile, administrarea de antibiotice și alte informații clinice pertinente care vor spori siguranța pacientului.²

Acces vascular

Pentru arteriografia coronariană sunt disponibile o varietate de abordări vasculare. Selecția accesului vascular depinde de preferințele operatorului și ale pacientului, de starea anticoagulării și de prezența bolii vasculare periferice.

Abordarea arterei femurale

Arterele femurale drepte și stângi sunt locurile de acces cel mai frecvent utilizate pentru arteriografia coronariană (vezi capitolul 19). Artera femurală comună curge medial către capul femural, iar bifurcarea arterei femurale comune în ramurile sale este în general distală de treimea mijlocie a capului femural, care poate fi localizată prin fluoroscopie înainte de canularea arterială. Peretele anterior al arterei femurale comune trebuie perforat la câțiva centimetri sub ligamentul inghinal, dar proximal de bifurcația ramurilor femurale superficiale și arteriale profunde (vezi Fig. 19-4). Dacă locul puncției este proximal de ligamentul inghinal, hemostaza după procedură poate fi dificil de realizat prin compresie manuală, ceea ce duce la un risc crescut de hemoragie retroperitoneală. Dacă locul puncției este la sau distal de bifurcația femurală, procedura prezintă un risc mai mare de formare a pseudoanevrismului după îndepărtarea tecii. Canularea ipsilaterală a arterei femurale și a venei femurale este, de asemenea, asociată cu risc crescut de formare a fistulei

arteriovenoase. Canularea optimă a arterei femurale poate fi facilitată cu ghidaj ecografic vascular.

Tecile arterelor femurale pot fi îndepărtate atunci când timpul de coagulare activat este mai mic de 180 de secunde. Pacienții trebuie ținți la pat timp de 1 până la 2 ore după îndepărtarea unei teci 4F sau 5F și timp de 2 până la 4 ore după îndepărtarea unei teci 6F până la 8F, sau mai mult dacă există un risc mai mare de sângerare.

Abordarea arterei brahiale

Deși Sones a introdus pentru prima dată abordarea cutdown a arterei brahiale pentru arteriografia coronariană, accesul percutanat la arterele brahiale și radiale este acum cel mai des utilizat.²⁷ Aceste abordări sunt preferate abordului femural în prezența bolii vasculare periferice severe și a obezității morbide. Artera brahială găzduiește cu ușurință o teacă de 8F (1F = 0,33 mm diametru).²⁷ Un risc specific asociat abordării arterei brahiale este compromiterea aportului de sânge la antebraț și mână în cazul unei complicații vasculare.

Abordarea arterei radiale

Accesul la artera radială este, în general, preferat accesului brahial din cauza ușurinței sale de introducere și îndepărtare a cateterului și aportului dublu de sânge cu artera ulnară a mâinii.^{28,29} Artera radială este un loc de acces din ce în ce mai utilizat pentru arteriografia coronariană, utilizat acum în până la 20% din procedurile de diagnosticare din Statele Unite. Un test Allen este efectuat înainte de procedură pentru a determina adecvarea fluxului arterial ulnar, folosind pletismografie sau evaluarea culorii mâinii palmare în timpul compresiei manuale a arterei radiale. Anticoagularea sistemică cu heparină nefracționată (până la 5000 de unități) sau bivalirudină este utilizată atât pentru abordarea arterei brahiale, cât și a arterei radiale.³⁰ Utilizarea unei teci hidrofile și administrarea intra-arterială de verapamil și nitroglicerină va reduce apariția spasmului arterei radiale, deși au fost raportate rare episoade de traumatism și avulsione a arterei radiale. Rata de permeabilitate a arterei radiale pe termen lung poate fi, de asemenea, îmbunătățită prin utilizarea unui dispozitiv de compresie care permite perfuzia mâinii în timpul hemostazei.³¹ Mai mulți factori anatomici sunt asociați cu un acces transradial nereușit, inclusiv originea radială cu bifurcație mare, ansa radială completă și tortuozitatea extremă a arterei radiale.³²

Abordarea arterei radiale permite deambularea imediată după arteriografia coronariană cu un cost mai mic (comparativ cu dispozitivele de închidere femurală), vizualizare coronariană îmbunătățită (comparativ cu cateterul femural cu diametru mai mic [4F]) și complicații de sângerare reduse (comparativ cu accesul femural).³³ Artera (IMA) este cel mai bine efectuată din artera radială stângă. Angajarea IMA stângă din artera radială dreaptă este o provocare tehnică, dar poate fi realizată prin intermediul unui „headhunter” sau al unui alt cateter în formă pentru intrarea selectivă în artera subclavie stângă. Un

ghidaj hidrofil înclinat de 0,035 inci este cel mai util fir de sprijin pentru accesul la artera subclavie. Artera radială va găzdui în general catetere de 4F până la 6F.

Catetere

Cateterele de diagnostic dezvoltate pentru arteriografia coronariană sunt în general construite din polietilenă sau poliuretan cu o împletitură fină de sârmă în interiorul peretelui pentru a permite avansarea și controlul direcțional (cuplul) și pentru a preveni îndoirea. Dimensiunea diametrului exterior al catetelor variază de la 4F la 8F, dar cateterele 5F și 6F sunt utilizate cel mai frecvent pentru arteriografia de diagnostic.

Cateterele Judkins. Cateterul stâng Judkins este preformat pentru a permite intrarea în ostium coronar stâng din abord femural cu manipulare minimă a cateterului (Fig. 20-1 și 20-2). Un cateter stâng Judkins preformat poate fi utilizat și din artera brahială sau radială stângă sau dreaptă, dar un cateter cu o curbă cu 0,5 cm mai mică decât este necesar pentru abordul femural este, în general, mai potrivit pentru canularea coronariană. Cateterul drept Judkins este modelat pentru a permite intrarea în artera coronară dreaptă (RCA) cu o cantitate mică de manipulare a cateterului de rotație (în sensul acelor de ceasornic) de la orice abordare vasculară.

Selecția formei cateterului Judkins se bazează pe habitusul corpului pacientului și pe dimensiunea rădăcinii aortice. Artera coronară stângă (LCA) se angrenează cu ușurință cu cateterul Judkins stânga 4.0 din abord femural la majoritatea pacienților, în timp ce pacienții cu o aortă ascendentă dilatată (de exemplu, în cazul stenozei aortice congenitale și dilatarea rădăcinii aortice) pot necesita utilizarea unui cateter Judkins left 5.0 sau 6.0. La pacienții cu anevrisme mari de aortă ascendentă, poate fi necesară modificarea termică a catetelor pentru a obține forme Judkins lăsate de 7,0 până la 10,0 pentru arteriografia de succes. Utilizarea unei forme Judkins

FIGURA 20-1 Cateterele Judkins dreapta (R) și stânga (L). Sunt prezentate curbele primare (săgeata de sus) și secundare (săgeata inferioară) ale cateterului stâng Judkins.

Evaluarea Pacientului

MPA 2(I) MPA 2

MPB 1

MPB2 SK

PORC

PORC

PORC

Catetere cu balon direcționat pe flux

LUM

FIGURA 20-2 Configurații vârfuri pentru diverse catetere utile în arteriografia coronariană. AL = Amplatz stânga; AR = Amplatz dreapta; CAS = Castillo; CB = cateter de bypass coronarian; IM = mamar intern; JL = Judkins a plecat; JR = Judkins drept; LCB = bypass coronarian stâng; LUM = lumen; Mod = modificat; MP = polivalent; NIH = National Institutes of Health; PORC = coadă; RCB = grefa de bypass coronarian drept; SON = Sones.

FIGURA 20-3 Catetere Amplatz dreapta (R) și stânga (L).

FIGURA 20-4 Catetere multifuncționale (MP), mamare interne (IM) și bypass coronarian stâng (LCB).

care este prea mic pentru aorta ascendentă duce adesea la plierea cateterului în rădăcina aortică. Cea mai bună tehnică de îndepărtare a cateterului stâng Judkins pliat din corp implică retragerea cateterului pliat în aorta descendentă și avansarea unui ghidaj anterograd în artera iliacă comună contralaterală. La retragerea cateterului și a firului de ghidare împreună, cateterul se îndreaptă și poate fi îndepărtat în siguranță din corp, fără a perturba locul de acces arterial.

Catetere Amplatz. Cateterele Amplatz pot fi utilizate pentru abordul femural sau brahial al arteriografiei coronariene (Fig. 20-3). Cateterele Amplatz constituie o alternativă excelentă în cazurile în care cateterul Judkins nu are o formă adecvată pentru a intra în arterele coronare. Cateterul Amplatz L-1 sau L-2 poate fi utilizat pentru angiografia coronariană din abord brahial sau radial drept. Un cateter drept Amplatz modificat (AR-1 sau AR-2) poate fi utilizat pentru angajarea unui RCA sau SVG de decolare orizontal sau ascendent.

Alte catetere. Alte catetere utilizate pentru arteriografia coronariană includ cateterul stâng IMA cu un vârf angulat care permite angajarea IMA sau un RCA de decolare în sus. Formele de cateter care permit angrenarea SVG-urilor includ cateterul multifuncțional (Fig. 20-4) și cateterul Judkins din dreapta, Amplatz modificat și cateterele cu bastoane de hochei. De asemenea, au fost dezvoltate catetere special concepute pentru angajarea arterelor coronare din artera radială.

Medicamente utilizate în timpul arteriografiei coronariene

Analgezice

Scopul utilizării analgezicelor este de a obține o stare de sedare conștientă, definită de un nivel de conștiență minim deprimat, care să permită pacientului să răspundă în mod corespunzător la comenzile verbale și să mențină căile respiratorii permeabile.^{34,35} Sunt recomandate mai multe regimuri de sedare diferite, dar în funcție de condițiile comorbide ale pacientului, majoritatea operatorilor folosesc diazepam, 2,5 mg sau 2,5 mg sau 10 mg sau 50 mg sau 2,5 mg sau 10 mg sau 2,5 mg sau 2,5 mg sau 2,5 mg sau 2,5 mg sau diazepam. mg pe cale orală, cu 1 oră înainte de procedură. Midazolamul intravenos, 0,5 până la 2 mg, și fentanilul, 25 până la 50 pg, sunt agenți utili pentru a oferi sedare în timpul procedurii. Pacienții supuși sedării conștiente trebuie să aibă monitorizare hemodinamică, electrocardiografică și oximetrică continuă, precum și acces la orificiile de oxigen și de aspirație și un cărucior de resuscitare.

Anticoagulante

Heparina nefracționată intravenoasă nu mai este necesară în timpul arteriografiei coronariene de rutină. Pacienților cu risc crescut de complicații tromboembolice, inclusiv cei cu stenoză aortică severă, boală arterială periferică critică sau boală ateroembolică arterială și cei supuși procedurilor care necesită utilizarea prelungită (>1 până la 2 minute) a firelor de ghidare în circulația centrală pot primi intravenos heparină nefracționată, 2000 până la 5000 unități. Pacienții supuși cateterismului de arteră brahială sau radială ar trebui să primească, de asemenea, anticoagulare sistemică cu heparină nefracționată sau bivalirudină. Spălarea frecventă a tuturor cateterelor de diagnostic și ghidare cu soluție salină heparinizată va preveni formarea de microtrombi în vârful cateterului. O spălare continuă prin teaca de acces arterială poate reduce, de asemenea, apariția tromboembolismului distal.

Efectul anticoagulant al heparinei nefracționate poate fi inversat cu protamina, 1 mg pentru fiecare 100 de unități de heparină. Protamina provoacă anafilaxie sau episoade hipotensive grave la aproximativ 2% dintre pacienți și nu trebuie administrată la pacienții cu expunere anterioară la insulină NPH, la cei cu antecedente de angină instabilă sau de anatomie coronariană cu risc ridicat sau la cei care au suferit arteriografie coronariană folosind artera brahială sau radială.

Tratamentul ischemiei periprocedurale

Pacienții pot prezenta angină pectorală în timpul arteriografiei coronariene din cauza ischemiei induse de tahicardie, hipertensiune arterială, substanțe de contrast, microembolizare, spasm coronarian sau tonus vasomotor îmbunătățit sau agregare dinamică a trombocitelor. Nitroglicerina sublinguală (0,3 mg), intracoronară (50 până la 200 pg) sau intravenoasă (10 până la 25 pg/min) poate fi administrată pacienților cu o tensiune arterială sistolică mai mare de 100 mm Hg. Pacienților fără contraindicații la beta-blocante, cum ar fi bradicardia, bronhospasmul sau disfuncția VS, li se poate administra intravenos metoprolol, 2,5 până la 5,0 mg, sau propranolol, 1 până la 4 mg. Contrapulsarea

cu balon intraaortic este, de asemenea, un adjuvant util la pacienții cu ischemie coronariană și BC principal stâng, șoc cardiogen sau edem pulmonar refractar.

Agenți de contrast

Toți agenții de contrast radiografic conțin iod, care absoarbe eficient razele X în domeniul energetic al sistemului de imagistică angiografică. Agenții de contrast radiografic utilizați în prezent pentru arteriografia coronariană pot produce, de asemenea, o serie de efecte adverse hemodinamice, electrofiziologice și renale (vezi capitolul 19). Frecvența acestor efecte secundare variază între agenții de radiocontrast disponibili din cauza diferențelor de conținut ionic, osmolalitate și vâscozitate.

Proprietăți de contrast, inclusiv efecte secundare

Agenții de contrast ionic monomerici utilizați inițial pentru arteriografia coronariană au fost meglumina cu osmolalitate ridicată și sărurile de sodiu ale acidului diatrizoic. Aceste substanțe se disociază în cationi și anioni care conțin iod cu o osmolalitate serică mai mare (>1500 mOsm) decât cea a plasmei umane (300 mOsm). Ca urmare a hipertonicității lor, acești compuși au produs bradicardie sinusală, bloc cardiac, interval QT și prelungire QRS, deprimare a segmentului ST, inversare gigantică a undei T, scăderea contractilității VS, scăderea presiunii sistolice și creșterea presiunii end-diastolice VS, proprietățile de chelare a calciului ale acestor agenți contribuind și la efectele lor cardiace. Tahicardia ventriculară și fibrilația au apărut în 0,5% din cazuri și s-au dezvoltat mai des atunci când agenții de contrast ionic au fost injectați într-un cateter coronarian umezit (ventricularizat), au fost administrați prea rapid sau au fost administrați într-un volum prea mare. Datorită disponibilității altor agenți de contrast mai puțin toxici, agenții de contrast ionic sunt acum rar utilizați pentru arteriografia coronariană. Agenții neionici (vezi capitolul 19) nu ionizează în soluție și furnizează mai multe particule care conțin iod per mililitru de substanță de contrast decât agenții ionici. Osmolalitatea lor este redusă substanțial (<850 mOsm) deoarece acești agenți există în soluție ca molecule neutre unice și nu chelați calciul, ceea ce poate duce la mai puține efecte secundare.

După cum sa menționat, reacțiile adverse pot apărea și după utilizarea agenților de radiocontrast neionici, legate parțial de hiperosmolalitatea acestor agenți. Astfel de reacții nedorite includ bufeuri, greață, vărsături și aritmii. Hipotensiunea arterială după administrarea mediului de contrast se poate datora unei reacții anafilactoide, unui efect toxic direct sau unei reacții vasovagale. Nu s-a demonstrat niciun avantaj selectiv în prevenirea nefropatiei induse de contrast cu niciunul din clasa de agenți neionici.

Nefropatie indusă de contrast

Înrăutățirea funcției renale poate apărea după administrarea de contrast la 10% până la 20% dintre pacienți, în special la cei cu insuficiență renală anterioară, diabet zaharat, deshidratare înainte de procedură, insuficiență cardiacă, volume mai mari de substanță de contrast și expunere recentă (în 48 de ore) la substanța de contrast. Administrarea de lichide cu ser fiziologic intravenos sau bicarbonat de sodiu la 1,0 ml/kg/min până la 1,5

ml/kg/min timp de 3 până la 12 ore înainte de procedură și 6 până la 12 ore după procedură este recomandată pentru a reduce riscul de nefropatie de contrast. utilizat în mod judicios, cu un raport volum de contrast la clearance-ul creatininei mai mare de 3,7 ca plafon pentru încărcarea de contrast.²

Profilaxia reacției de contrast

Reacțiile la agenții de radiocontrast sunt clasificate ca ușoare – grad I: episod unic de vomă, greață, strănut sau vertij; moderat— gradul II: urticarie sau episoade multiple de vomă/febre/frisoane; sau sever – gradul III: șoc clinic, bronhospasm, laringospasm sau edem laringian, pierderea conștienței, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, angioedem sau edem pulmonar. Deși reacțiile ușoare sau moderate apar la aproximativ 9% dintre pacienți, reacțiile severe sunt mai puțin frecvente (0,2% până la 1,6%).⁴⁰ Reacțiile la substanțele de contrast pot fi mai dificil de gestionat la pacienții care primesc terapie cu beta-blocante. Ratele de recurență se pot apropia de 50% la expunerea repetată la substanțe de contrast, iar utilizarea profilactică a agenților de blocare a receptorilor de histamină H1 și H2 și terapia cu aspirină a fost recomandată.² Într-o meta-analiză a nouă studii care abordează valoarea premedicației la pacienții cu antecedente de reacții la substanțe de contrast, o reducere de 70% a apariției reacțiilor corticosteroizilor de gradul III a fost asociată cu apariția reacțiilor de gradul III. (de la 0,9% la 0,2% la pacienții premedicați).⁴⁰ În ciuda numărului mare necesar de tratat (NNT) pentru a preveni o alergie la contrast, pretratamentul este încă recomandat, iar pacienții cu o reacție anterioară severă suspectată la un agent de contrast trebuie să primească două doze de prednison, 60 mg (sau echivalentul acestuia), cu o noapte înainte și din nou cu 2 ore înainte de procedură. Difenhidramină, 50 mg și cimetidină, 300 mg, pot fi, de asemenea, administrate înainte de procedură. O alergie la crustacee nu mai este considerată un factor de risc pentru reacțiile de contrast.²

Anatomia și variațiile arterelor coronare

Principiul istoric al imagisticii coronariene radiografice este că radiația produsă de tubul cu raze X este atenuată pe măsură ce trece prin

corp și este detectat de intensificatorul de imagine. Mediul de contrast iodat injectat în arterele coronare îmbunătățește absorbția razelor X și produce un contrast puternic cu țesuturile cardiace din jur. Umbra cu raze X este apoi convertită într-o imagine de lumină vizibilă de către un intensificator de imagine, afișată pe monitoare fluoroscopice și stocată pe un sistem de stocare digitală. Imagistica digitală este preferată utilizării cinefilmului de 35 mm pentru angiografia coronariană datorită versatilității sale în ceea ce privește transferul de imagini, achiziția și stocarea la costuri reduse și capacitatea de îmbunătățire a imaginii după achiziția imaginii, deși la rezoluție ușor mai mică. Detectoarele cu ecran plat au înlocuit intensificatoarele de imagine și au eliminat convertoarele analog-digitale ale intensificatoarelor de imagine convenționale. Acest progres a avut ca rezultat o expunere redusă la radiații și o calitate îmbunătățită a imaginii.

Ramurile epicardice majore și ramurile lor de ordinul doi și trei pot fi vizualizate prin arteriografie coronariană. Rețeaua de ramuri intramiocardice mai mici, în general, nu este văzută din cauza dimensiunii, mișcării cardiace și limitărilor în rezoluția sistemelor angiografice. Aceste vase de „rezistență” de ordinul al patrulea și dincolo de acestea joacă un rol major în autoreglare a fluxului sanguin coronarian, pot limita perfuzia miocardică în timpul stresului și pot contribui la ischemie la pacienții cu hipertrofie VS sau hipertensiune sistemică (vezi capitolul 49). Perfuzia coronariană în aceste vase ramificate mai mici poate fi evaluată cantitativ prin utilizarea scorului de blush miocardic, care are o semnificație prognostică importantă la pacienții cu STEMI și cei supuși ICP.⁴¹

Nomenclatura arterială și extinderea bolii. Investigatorii Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS) au stabilit nomenclatura cel mai frecvent utilizată pentru a descrie anatomia coronariană, definind 27 de segmente în trei artere coronare majore (Tabelul 20-6). Investigatorii de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI) au modificat aceste criterii prin adăugarea a două segmente pentru ramul intermediu și a treia ramură diagonală. În acest sistem, cele trei artere coronare majore includ artera descendentă anterioară stângă (LAD), artera circumflexă stângă (LCx) și RCA cu o circulație dominantă dreapta, echilibrată sau dominantă stânga, definită de prezența ramului posterolateral posterior descendent și adiacent. CAD este definită ca o stenoză cu diametrul de 50% sau mai mare în unul sau mai multe dintre aceste vase, deși este clar că stenoze mai mici de 50% au implicații prognostice majore, deoarece aceste leziuni conduc cel mai frecvent la ruperea plăcii și sindroamele coronariene acute. Stenozele subcritice mai mici de 50% sunt cel mai bine caracterizate ca CAD neobstructive; CAD obstructivă este clasificată ca boală cu unul, două sau trei vase.⁴²

Au fost dezvoltate un număr de „scoruri de risc” pentru a cuantifica încărcarea plăcii, pentru a prezice rezultatele clinice bazate pe pacient și pentru a identifica factorii de risc pentru prezența aterosclerozei și progresia acesteia. Sistemul de scor Califf a împărțit circulația coronariană în șase segmente, cu două puncte alocate pentru fiecare stenoză coronariană de 75% sau mai mult (interval de scor, 0 la sistemul de scoring ordinar, utilizat pe un sistem de scoring de la 0 la sterline). severitatea în 11 segmente coronariene (interval de scor, de la 0 la 72). 80% din informațiile de prognostic diferențele dintre diferitele sisteme de scor sunt legate de definițiile lor, mai degrabă decât de capacitatea lor de a furniza informații unice.

Proiecții angiografice. Arterele coronare majore traversează șanțurile interventriculare și atrioventriculare, aliniată cu axele lungi și, respectiv, scurte ale inimii. Deoarece inima este orientată oblic în cavitatea toracică, circulația coronariană este în general vizualizată în proiecțiile oblicului anterior drept (RAO) și oblicului anterior stâng (LAO) pentru a oferi vederi posteroanterioare și laterale adevărate ale inimii, dar aceste vederi sunt limitate de scurtarea vaselor și suprapunerea ramurilor. Rotația simultană a fasciculului de raze X în plan sagital oferă o vedere mai bună a arterelor coronare majore și a ramurilor lor. A evoluat o nomenclatură simplă pentru descrierea acestor vederi sagitale care caracterizează relația dintre intensificatorul de imagine și pacient. Presupunând că sursa de raze X se află sub masa pacientului și detectorul de imagine este deasupra mesei pacientului, proiecția

este denumită vedere craniană dacă detectorul de imagine este înclinat spre capul pacientului. Proiecția este denumită vedere caudal dacă detectorul de imagine este înclinat în jos spre picioarele pacientului.

Este dificil de prezis care vederi angulate vor fi cele mai utile pentru un anumit pacient, deoarece proiecția angiografică „optimă” depinde în mare măsură de obiceiul corpului, de variația anatomiei coronare și de localizarea leziunii. Se recomandă ca arterele coronare să fie vizualizate atât în proiecția LAO, cât și în RAO, atât cu angulația craniană, cât și cea caudală. 20-6) se recomandă arterele coronare.

Artera coronară stângă

Cateterul coronarian stâng Judkins 4.0 este utilizat cel mai des pentru a angaja LCA (Fig. 20-7). Dacă cateterul stâng Judkins începe să devină din profil (astfel încât una sau ambele curbe ale cateterului să nu mai fie vizualizate în față), acesta poate fi rotit foarte ușor în sensul acelor de ceasornic și avansat încet pentru a intra în sinusul stâng al Valsalva, permițând vârfului cateterului să se angajeze în ostium-ul LCA. Când aorta ascendentă este dilatată sau arcul aortic este desfășurat, avansarea Judkins la stânga 4,0

TABELUL 20-6 Sistemul de clasificare a segmentelor coronariene

Din Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS): Un studiu randomizat de chirurgie a arterei coronare. Date de supraviețuire. Circulation 68:939, 1983.

LAO cranian

AP caudal

LCx

LAD -

LMCA

FIGURA 20-5 Vederi angiografice ale LCA. Pozițiile aproximative ale tubului cu raze X și ale intensificatorului de imagine sunt afișate pentru fiecare dintre vizualizările angiografice utilizate în mod obișnuit. LAO cranial, Vederea LAO de 60 de grade cu 20 de grade de angulație craniană arată ostium și porțiunea distală a LMCA, porțiunile mijlocii și distale ale arterei LAD, perforatoare septale, ramuri diagonale și artera

LCx proximală și OMB superioară. LAO caudal, Vederea LAO de 60 de grade cu 25 de grade de angulație caudală arată LMCA proximal și segmentele proximale ale arterelor LAD și LCx. AP caudal, Proiecția AP cu 20 de grade de angulație caudală arată LMCA distal și segmentele proximale ale arterelor LAD și LCx. AP cranian, Proiecția AP cu 20 de grade de angulație craniană arată și porțiunea mediană a arterei LAD și ramurile sale septale. RAO cranian, Proiecția RAO de 30 de grade cu 20 de grade de angulație craniană arată cursul arterei LAD și ramurile sale septale și diagonale. RAO caudal, Proiecția RAO de 30 de grade cu 25 de grade de angulație caudală arată LCx și OMB. D = ramuri diagonale; OMB = ramură marginală obtuză; S = perforator(i) septal(i).

RAO drept

20

PDA

FIGURA 20-6 Vederi angiografice ale RCA. Pozițiile aproximative ale tubului cu raze X și ale intensificatorului de imagine sunt afișate pentru fiecare dintre vizualizările angiografice utilizate în mod obișnuit. LAO drept, Vederea LAO de 60 de grade arată porțiunile proximale și mijlocii ale RCA, precum și ramurile marginale acute (AMB) și terminarea RCA în ramurile ventriculare posterioare stângi (PLV). LAO cranial, Vederea LAO de 60 de grade cu 25 de grade de angulație craniană arată porțiunea mediană a RCA și originea și cursul PDA. RAO drept, Vederea RAO de 30 de grade arată porțiunea mediană a RCA, ramura conusului și cursul PDA.

Ramura conusului

Arteriografia coronariană și imagistica intracoronariană

cateterul coronarian poate duce la formarea unui unghi secundar acut al cateterului, îndreptând vârful cateterului în sus, departe de ostium coronar stâng. Avansarea suplimentară a cateterului stâng Judkins în această poziție ar trebui evitată deoarece cateterul se va prolapsa apoi pe sine și se va plia în arcul aortic ascendent. În cazul acestui accident, un fir de ghidare poate fi reintrodus temporar în cateter pentru a îndrepta cotul secundar, permițând ca cateterul să fie avansat spre sinusul Valsalva stâng. Dacă aorta ascendentă este dilatată semnificativ, ar trebui utilizat un Judkins mare lasat 5,0 sau 6,0. Dacă vârful cateterului stâng Judkins avansează dincolo de ostium al LCA fără angajare, îndoirea primară a cateterului poate fi remodelată printr-o avansare atentă suplimentară și retragerea promptă a cateterului, permițând vârfului să „pop” în ostium al LCA. Această manevră, împreună cu rotația ușoară în sensul acelor de ceasornic sau în sens invers acelor de ceasornic, permite frecvent angajarea selectivă a LCA atunci când încercarea inițială a eșuat. Dacă vârful cateterului este situat sub originea LCA, ca în cazul unei rădăcini aortice mai mici, un cateter Judkins stânga 3,5 mai scurt poate fi utilizat pentru a permite angajarea coaxială a LCA.

Utilizarea cateterelor stângi Amplatz pentru canularea LCA necesită mai multă manipulare a cateterului decât în cazul cateterului stâng Judkins standard. În această circumstanță, curba secundară largă a cateterului Amplatz stânga 1 sau 2 este poziționată astfel încât să se sprijine pe cuspidul aortic drept, cu vârful îndreptat către cuspidul aortic stâng. Avansarea și retragerea alternantă a cateterului cu o ușoară rotație în sensul acelor de ceasornic permite vârfului cateterului să avanseze lent și superior de-a lungul sinusului stâng al Valsalva pentru a intra în ostium LCA. Când vârful intră în ostium, poziția cateterului poate fi de obicei stabilizată cu o ușoară retragere a cateterului. După ce ostium LCA a fost

canulat, presiunea la vârful cateterului trebuie verificată imediat pentru a se asigura că nu există amortizare sau ventricularizare a conturului de presiune. Dacă se obține o urmărire a presiunii amortizate sau ventricularizate, cateterul trebuie scos imediat din LCA și trebuie făcută o încercare de re poziționare. Dacă înregistrarea presiunii anormale persistă, cateterul trebuie retras din LCA și trebuie efectuată o injecție neselectivă de mediu de contrast în LCA, folosind proiecția anteroposterioară (AP) pentru a evalua LMCA. Dacă presiunea măsurată la vârful cateterului este normală și o injecție de test cu agent de contrast sugerează absența bolii LMCA, se efectuează apoi arteriografia coronariană stângă folosind tehnici standard. Pentru a scoate cateterul stâng Amplatz din LCA, cateterul trebuie avansat înainte în vas pentru a-și decupla vârful superior de ostiul coronar. Simpla retragere a cateterului stâng Amplatz are ca rezultat o așezare adâncă a vârfului cateterului în LCA, ceea ce poate duce la disecția arterială indusă de cateter.

Artera coronariană principală stângă

LMCA apare din porțiunea superioară a sinusului aortic stâng, chiar sub creasta sinotubulară a aortei, care definește granița care separă sinusul stâng al Valsalva de porțiunea netedă (tubulară) a aortei. LMCA are diametrul de la 3 la 6 mm și poate avea o lungime de până la 10 la 15 mm. LMCA curge în spatele tractului de ieșire al ventriculului drept și de obicei se bifurcă în artera LAD și ramurile LCx. Rareori, LMCA este absent, iar arterele LAD și LCx au ostii separate. LMCA este cel mai bine vizualizat în proiecția AP cu o angulare caudală ușoară (0 până la 20 de grade), dar ar trebui văzut în mai multe proiecții cu vasul în afara coloanei vertebrale pentru a exclude stenoza LMCA (Fig. 20-8 și 20-9).

Artera descendentă anterioară stângă

Artera LAD curge de-a lungul suprafeței epicardice a șanțului interventricular anterior către apexul cardiac. În proiecția RAO, se extinde de-a lungul aspectului anterior al inimii; în proiecția LAO, trece pe linia mediană cardiacă, între ventriculii drept și stâng (vezi Fig. 20-5).

Ramurile majore ale arterei LAD sunt ramurile septale și diagonale. Ramurile septale iau naștere din acest vas la unghiuri de aproximativ 90 de grade și trec în septul interventricular, variind ca dimensiune, număr și distribuție. În unele cazuri, o primă ramură septală mare, care este orientată vertical, se împarte într-un număr de ramuri secundare care se ramifică în tot sept. În alte cazuri, este prezentă o primă ramură septală mare, mai orientată orizontal, care trece paralel cu LAD în sine în miocard. În alte cazuri, sunt prezente un număr de artere septale aproximativ comparabile ca mărime. Aceste ramuri septale se interconectează cu ramuri septale similare care trec în sus din ramura descendentă posterioară a RCA pentru a produce o rețea de canale colaterale potențiale. Septul interventricular este zona cea mai dens vascularizată a inimii.

Ramurile diagonale ale arterei LAD trec peste aspectul anterolateral al inimii. Deși practic toți pacienții au un singur LAD în șanțul interventricular anterior, a fost documentată o mare variabilitate în numărul și dimensiunea ramurilor diagonale. Majoritatea pacienților (90%) au una până la trei ramuri diagonale, iar ocluzia aterosclerotică dobândită a ramurilor diagonale trebuie suspectată dacă nu se observă ramuri diagonale, în special cu anomalii de contracție inexplicabile ale ventriculului stâng anterolateral. Vizualizarea originii ramurilor diagonale necesită adesea înclinări LAO foarte abrupte (50 până la 60 de grade) și înclinații craniene angulate (20 până la 40 de grade).

La unii pacienți, LMCA se trifurcă în arterele LAD și LCx și în ramusul intermediar. Când este prezent, intermediul ramului apare între arterele LAD și LCx. Acest vas este analog fie cu o ramură diagonală, fie cu o ramură marginală obtuză, în funcție de cursul său anterior sau posterior de-a lungul aspectului lateral al ventriculului stâng. La majoritatea pacienților (80%), LAD curge în jurul apexului VS și se termină de-a lungul aspectului diafragmatic al ventriculului stâng. La restul pacienților, LAD nu reușește să ajungă la suprafața diafragmatică, terminând în schimb fie la sau înaintea apexului cardiac. În această

împrejurare, ramura descendentă posterioară (artera descendentă posterioară [PDA]) a arterei RCA sau LCx este mai mare și mai lungă decât de obicei și alimentează porțiunea apicală a ventriculului.

Cele mai bune proiecții angiografice pentru vizualizarea cursului arterei LAD sunt vizualizările LAO, AP și RAO angulate cranial. Vederea craniană LAO afișează porțiunea mediană a LAD și separă ramurile diagonale și septale. Vederea craniană RAO afișează segmentele proximale, mijlocii și distale ale LAD și permite separarea ramurilor diagonale în sus și a ramurilor septale în jos. Vizualizarea AP, care necesită o înclinare craniană (20 până la 40 de grade), proiectează adesea porțiunea mediană a LAD, separând vasul de ramurile sale diagonale și septale. Vederea caudală LAO afișează, de asemenea, originea LAD într-o inimă orientată orizontal, iar vederea caudală AP sau RAO superficială vizualizează LAD proximal așa cum apare din LMCA. Proiecția caudală RAO este, de asemenea, utilă pentru vizualizarea LAD distală și a terminației sale apicale.

La unii pacienți fără LMCA, dar ostii separate pentru arterele LAD și LCx, LAD are în general o origine mai anterioară decât LCx. LAD poate fi angajat cu cateterul stâng Judkins în această setare cu rotație paradoxală în sens invers acelor de ceasornic, care rotește îndoirea secundară a cateterului într-o poziție posterioară a aortei și întoarce îndoirea primară și vârful cateterului într-o poziție anterioară. Manevra opusă poate fi utilizată pentru a angaja LCx selectiv în setarea LAD și LCx ostia separate. Un cateter Judkins cu o curbă mai mare, cum ar fi un Judkins stânga 5.0, angajează selectiv LCx cu cursă în jos, iar un cateter cu o curbă mai scurtă, cum ar fi un Judkins stânga 3.5, tinde să angajeze selectiv LAD mai anterior și superior.

Artera circumflexă stângă

Artera LCx provine din LMCA și curge în interiorul șanțului atrioventricular posterior (stânga) către șanțul interventricular inferior (vezi Fig. 20-5). Artera LCx este vasul dominant la 15% dintre pacienți, furnizând PDA stânga din continuarea distală a LCx. La pacienții rămași, LCx distal variază ca mărime și lungime, în funcție de numărul de ramuri posterolaterale furnizate de RCA distal. LCx emite de obicei una până la trei ramuri marginale obtuze mari pe măsură ce trece prin șanțul atrioventricular. Acestea sunt ramurile principale ale LCx, deoarece alimentează peretele liber lateral al ventriculului stâng. Dincolo de originile ramurilor marginale obtuse, LCx distal tinde să fie mic. Poziția reală a LCx poate fi determinată în faza târzie a unei injecții coronare stângi, când sinusul coronar devine opacificat cu material de contrast diluat.

Proiecțiile caudale RAO și LAO caudale sunt cele mai bune pentru vizualizarea segmentelor proximale și mijlocii ale LCx și a ramurilor marginale obtuse. Proiecțiile caudale AP (sau RAO de 5 până la 15 grade) arată, de asemenea, originile ramurilor marginale obtuse. O angulație mai severă spre dreapta suprapune adesea originile ramurilor marginale obtuse pe LCx. Dacă LCA este dominantă, proiecția optimă pentru PDA din stânga este vederea

craniană LAO. Artera LCx dă, de asemenea, naștere la una sau două ramuri circumflexe atriale stângi. Aceste ramuri furnizează părțile laterale și posterioare ale atriului stâng.

Artera coronară dreaptă

Canularea originii RCA se realizează și în poziția LAO dar necesită manevre diferite de cele pentru canularea LCA. În timp ce cateterul stâng Judkins caută în mod natural ostium-ul LCA, cateterul Amplatz drept sau modificat trebuie rotit pentru a angaja vasul. Această manevră de intrare se realizează de obicei prin trecerea mai întâi a cateterului într-un punct imediat superior valvei aortice în sinusul Valsalva stâng, cu vârful cateterului îndreptat spre dreapta, și apoi rotirea cateterului în sensul acelor de ceasornic în timp ce este ușor retras, ceea ce forțează vârful să se deplaseze anterior de la sinusul Valsalva stâng spre sub sinusul Valsalva drept (fig.020). Mișcarea bruscă spre dreapta și în jos a vârfului cateterului semnifică intrarea în ostium RCA. Dacă ostium de

RCA nu este ușor de localizat, motivul cel mai frecvent este că ostium-ul are o origine mai superioară și anterioară decât se anticipa. Încercările repetate de angajare a RCA trebuie făcute la un nivel puțin mai distal de valva aortică. Injecțiile neselective de agent de contrast în sinusul drept al lui Valsalva pot dezvălui locul de origine a RCA. Poziționarea unui cateter stâng Amplatz în ostium al RCA necesită o tehnică similară cu cea utilizată cu cateterul drept Judkins. Dacă o încercare blândă de a retrage cateterul Amplatz are ca rezultat o intrare profundă paradoxală în RCA, îndepărtarea cateterului poate fi realizată prin rotație în sensul acelor de ceasornic sau în sens invers acelor de ceasornic și avansare pentru a prolapsa cateterul în sinusul aortic.

O urmărire anormală a presiunii care arată amortizare sau ventricularizare poate sugera prezența unei stenoze sau spasm ostial, angajarea selectivă a ramului conusului sau intubarea profundă a RCA. Dacă a fost întâlnită o urmărire anormală a presiunii, vârful cateterului trebuie rotit ușor în sens invers acelor de ceasornic și cateterul trebuie retras ușor în efortul de a-și elibera vârful. Cu amortizare persistentă, o cantitate foarte mică de substanță de contrast (<1 ml) poate fi injectată cu atenție și cateterul poate fi retras imediat printr-o manevră de „trage și alergă”, ceea ce poate permite identificarea cauzei amortizării. Frecvența fibrilației ventriculare și a disecției coronariene iatrogene este mai mare atunci când RCA este injectată în prezența unui traseu de presiune amortizat. Dacă trasarea presiunii este normală la intrarea în RCA, vasul ar trebui să fie fotografiat în cel puțin două proiecții. Injecția inițială trebuie să fie blândă din cauza posibilității ca injecția forțată printr-un cateter al cărui vârf este imediat adiacent peretelui vasului poate duce și la disecție. Spasmul coronarian al ostiumului RCA poate apărea și ca urmare a intubării cateterului. Când se observă o stenoză ostială a RCA, nitroglicerina intracoronară sau antagoniștii canalelor de calciu pot fi utili pentru a exclude spasmul indus de cateter ca cauză a îngustării arterei coronare.

RCA provine din sinusul aortic anterior drept oarecum inferior originii LCA (vezi Fig. 20-6). Trece de-a lungul șanțului atrio-ventricular drept spre crux (un punct de pe suprafața diafragmatică a inimii unde se unesc șanțul atrioventricular anterior, șanțul atrioventricular posterior și șanțul interventricular inferior). Prima ramură a RCA este în general artera conus, care ia naștere la ostium RCA sau în primii milimetri ai RCA la aproximativ 50% dintre pacienți. La pacienții rămași, artera conului ia naștere dintr-un ostium separat în sinusul aortic drept, chiar deasupra ostiului RCA. A doua ramură a RCA este de obicei artera nodulului sinoatrial. S-a constatat că acest vas provine din RCA la puțin sub 60% dintre pacienți, din artera LCx în puțin sub 40% și din ambele artere cu aport de sânge dublă în cazurile rămase. Porțiunea mediană a RCA dă de obicei naștere la una sau mai multe ramuri marginale acute de mărime medie. Aceste ramuri alimentează peretele anterior al ventriculului drept și pot asigura circulație colaterală la pacienții cu ocluzie LAD. RCA se termină într-un PDA și una sau mai multe ramuri posterolaterale drepte.

Deoarece RCA traversează atât șanțurile atrioventriculare, cât și cele interventriculare, sunt necesare mai multe proiecții angiografice pentru a vizualiza fiecare segment al RCA. Ostium-ul RCA este cel mai bine evaluat în vederile LAO, cu sau fără angulație craniană sau caudală. Vederea laterală stângă este utilă și pentru vizualizarea ostiului RCA în cazuri dificile. Ostiul este identificat prin refluxul de substanță de contrast din RCA, care delimitează, de asemenea, rădăcina aortică cu turbionare de contrast în regiunea ostiului. RCA proximală este, în general, evaluată în proiecția cranială LAO sau caudală LAO, dar este prescurtată marcat în proiecțiile RAO. Porțiunea mediană a RCA este cel mai bine văzută în proiecțiile craniale LAO, RAO și lateral stâng. Originea PDA și ramurile posterolaterale sunt cel mai bine evaluate în vedere cranială LAO sau AP craniană, în timp ce porțiunea mediană a PDA poate fi arătată în proiecția craniană AP sau RAO.

Dominanța arterei coronare drepte

RCA este dominantă la 85% dintre pacienți (fig. 20-11 până la 20-13), furnizând PDA și cel puțin o ramură posterolaterală (dominantă dreapta). PDA curge în șanțul interventricular inferior și dă naștere unui număr de ramuri septale inferioare mici, care trec în sus pentru a alimenta porțiunea inferioară a septului interventricular și se interdigitează cu ramuri septale superioare care trec în jos din artera LAD. După ce a dat naștere PDA, RCA dominantă continuă dincolo de crux cordis (joncțiunea șanțurilor atrioventriculare și interventriculare) ca ramură atrioventriculară posterioară dreaptă de-a lungul porțiunii distale a șanțului atrioventricular posterior (stânga), care se termină în una sau mai multe ramuri posterolaterale care alimentează suprafața diafragmatică a ventriculului stâng. RCA este nedominantă la 15% dintre pacienți. Jumătate dintre acești pacienți au un PDA stâng și ramuri posterolaterale stângi care sunt furnizate de artera LCx distală (circulația dominantă stângă). În astfel de cazuri, RCA este foarte mică, se termină înainte de a ajunge la punctul central și nu furnizează sânge miocardului VS. Pacienții rămași au un RCA care dă naștere PDA, artera LCx furnizând toate ramurile posterolaterale (circulația echilibrată sau codominantă). La aproximativ 25% dintre pacienții cu dominanță RCA, au fost documentate variații anatomice semnificative ale originii PDA. Asemenea variații includ furnizarea

parțială a teritoriului PDA prin ramuri marginale acute, PDA dublu și originea timpurie a PDA proximală de crux. La sau în apropierea punctului central, artera dominantă dă naștere unei mici artere nodul atrioventricular, care trece în sus pentru a alimenta nodul atrioventricular.

Grefe de bypass coronarian. Canularea selectivă a grefelor by-pass poate fi mai dificilă decât canularea arterelor coronare native, deoarece locațiile ostiilor grefei sunt mai variabile, chiar și atunci când sunt utilizate clipuri chirurgicale sau markeri de ostie. Cunoașterea numărului, cursului și tipului de grefe bypass obținute din raportul operator este neprețuită pentru identificarea locației grefelor bypass în timpul arteriografiei.

Grefe de venă safenă. SVG-urile de la aortă la RCA distal sau PDA provin din aspectul anterolateral drept al aortei cu aproximativ 5 cm mai sus de creasta sinotubulară. SVG-urile către artera LAD (sau ramurile diagonale) provin din porțiunea anterioară a

FIGURA 20-11 RCA puternic dominant. Vederile A, B, LAO și RAO ale RCA arată că segmentul distal (săgeata neagră) se extinde până la șanțul atrioventricular stâng. După ce a dat naștere PDA (P), RCA dă naștere la mai multe ramuri posterioare ventriculare stângi. C, O variație a originii PDA, care provine precoce din RCA, merge paralel cu acesta și intră în șanțul interventricular posterior. D, arteriograma coronară dreaptă RAO care arată PDA care provine dintr-o ramură ventriculară dreaptă a RCA. E, arteriograma coronară dreaptă LAO care arată artere descendente posterioare duplicate (săgeți albe). (Din Levin DC, Baltaxe HA: Demonstrație angiografică a variațiilor anatomice importante ale arterei descendente posterioare. AJR Am J Roentgenol 116:41, 1972.)

FIGURA 20-12 RCA slab dominant. Vederi A, B, LAO și RAO ale RCA. Atât artera conus, cât și nodul sinoatrial provin din RCA. Porțiunea distală a RCA dincolo de originea PDA (P) este scurtă și dă naștere unei singure mici ramuri ventriculare posterioare stângi (săgeata indică atriul stâng). CE, LCA văzute în RAO, LAO și proiecțiile laterale stângi. Rețineți că artera circumflexă dă naștere la patru ramuri marginale obtuze, dintre care cea mai distală (săgeata albă în C și D; săgeata neagră în E) furnizează o parte din suprafața diafragmatică a ventriculului stâng. Artera LAD (L) dă naștere la două ramuri diagonale mici și una mijlocie. C = ramură conus; S = artera ganglionară sinoatrială.

aorta cu aproximativ 7 cm deasupra crestei sinotubulare. SVG-urile la ramurile marginale obtuze apar din partea anterolaterală stângă a aortei cu 9 până la 10 cm deasupra crestei sinotubulare. La majoritatea pacienților, toate SVG-urile pot fi angrenate cu un singur cateter, cum ar fi un Judkins right 4.0 sau un Amplatz right 1 sau 2 modificat. Alte catetere utile pentru angajarea SVG-urilor includ cateterele de grefă bypass dreapta și stânga. Cateterele Amplatz stânga 1 și 2 sunt utile pentru SVG-uri orientate superior. Un cateter multifuncțional poate fi, de asemenea, util pentru canularea SVG de decolare în jos către RCA sau PDA.

Privit în proiecția LAO, cateterul Judkins dreapta 4 sau Amplatz dreapta 2 se rotește anterior din poziția stângă în timp ce este rotit în sensul acelor de ceasornic. Observarea relației dintre mișcarea diafului cateterului la artera femurală și răspunsul vârfului cateterului la fluoroscopie va indica imediat dacă vârful cateterului este poziționat anterior în aortă și este posibil să intre într-un ostium SVG sau poziționat posterior și este puțin probabil să angajeze un SVG. Avansarea și retragerea constantă a vârfului cateterului proximal și distal în aorta ascendentă, la 5 până la 10 cm deasupra creastei sinotubulare, cu diferite grade de rotație, duc de obicei la intrarea în SVG. Intrarea în SVG este asociată cu mișcarea bruscă spre exterior a vârfului cateterului. Când se întâmplă acest lucru, o mică injecție de test de substanță de contrast va verifica dacă cateterul este în SVG. Un „ciot” bine circumscris este aproape întotdeauna prezent dacă SVG este oclus. Fiecare SVG sau ciot trebuie vizualizat în vederi aproape ortogonale. Observarea relației dintre originea SVG-urilor și clipurile chirurgicale va confirma dacă toate SVG-urile vizate au fost vizualizate. Dacă nu poate fi localizat nici un SVG brevetat, nici un bont, poate fi necesar să se efectueze o aortogramă ascendentă (de preferință în biplan) în încercarea de a vizualiza toate SVG-urile și cursul lor către arterele coronare.

Scopul angiografiei SVG este de a evalua ostium-ul SVG, întregul curs al acestuia și locul de inserție distal ("aterizare") la anastomoza dintre SVG de bypass și vasul coronar nativ. Ostium-ul SVG trebuie evaluat prin realizarea unei angajări coaxiale a vârfului cateterului și originea SVG. Corpul SVG trebuie evaluat cu umplerea completă a SVG cu material de contrast; opacificarea inadecvată produce un artefact angiografic sugerând defecte de umplere friabile. Este esențial să se evalueze inserția SVG sau locul anastomotice în profil complet, fără nicio suprapunere a SVG distal sau a vasului nativ. Evaluarea angiografică a vaselor native dincolo de locurile anastomotice SVG necesită vederi care sunt utilizate în mod convențional pentru segmentele native în sine. Grefele secvențiale sunt cele care furnizează două ramuri epicardice diferite într-o manieră laterală (pentru artera epicardică mai proximală) și se termină într-o anastomoză de la capăt la lateral (pentru artera epicardică mai distală). Grefa AY este caracterizată printr-o anastomoză proximală într-o manieră de la capăt la o altă venă safenă sau grefă arterială cu două anastomoze distale cap la lateral la cele două grefe epicardice de la aceste două grefe.

Grefe de artere mamare interne. IMA stângă apare inferior din artera subclavie stângă la aproximativ 10 cm de la origine. Cateterizarea IMA stângă se realizează utilizând un cateter IMA cu vârf J special conceput (vezi Fig. 20-2, rândul de jos). Cateterul este avansat în arc aortic distal de originea arterei subclaviei stângi în proiecția LAO și apoi rotit în sens invers acelor de ceasornic și este retras ușor cu vârful îndreptat în direcția craniană, permițând intrarea în artera subclaviei stângi (Fig. 20-14). Un ghidaj Terumo cu vârf în J de 0,035 sau unghiular este avansat în artera subclaviară stângă sub ghidaj fluoroscopic, iar cateterul este avansat în artera subclavie. Proiecția RAO sau AP poate fi utilizată pentru a canula selectiv IMA prin retragerea și rotirea ușor a cateterului anterior (în sens invers acelor de ceasornic) cu vârful în jos. IMA drept poate fi, de asemenea, canulat cu cateterul IMA. Artera innominată este introdusă așa cum este vizualizat în proiecția LAO, iar firul de ghidare este avansat cu precauție pentru a evita intrarea în artera carotidă comună dreaptă. Când firul de ghidare este poziționat în artera subclaviană dreaptă distală, cateterul IMA este avansat până la un punct distal de originea așteptată a IMA drept. Cateterul este retras în vederea LAO și rotit pentru a canula IMA drept.

IMA în sine este rareori afectată de ateroscleroză. Studiile angiografice ale IMA ar trebui să evalueze nu numai permeabilitatea grefei în sine, ci și anastomoza distală, unde apare majoritatea compromisurilor grefei IMA. Deși imaginea craniană LAO poate fi limitată în capacitatea sa de a demonstra anastomoza IMA și a arterei LAD din cauza suprapunerii vaselor, proiecția craniană laterală stângă sau AP oferă de obicei o vizualizare adecvată a locului anastomotice al arterei IMA-LAD stângă. Riscul de disecție indusă de cateter a originii IMA poate fi redus prin manipularea atentă a vârfului cateterului și evitarea avansării forțate fără protecția firului de ghidare. Dacă IMA nu poate fi angajat selectiv din cauza tortuozității arterei subclaviei, arteriografia neselectivă poate fi îmbunătățită prin plasarea unei manșete de tensiune arterială pe brațul ipsilateral și umflarea acesteia la o presiune peste presiunea arterială sistolică. Alternativ, artera brahială sau radială ipsilaterală poate fi utilizată pentru a facilita angajarea coaxială a IMA. Spasmul IMA poate fi tratat cu 50 până la 200 pg de nitroglicerină intra-arterială sau 50 până la 100 pg de verapamil intra-arterial.

Pacientul poate simți căldură sau disconfort în piept la administrarea substanței de contrast din cauza injectării în ramuri mici de IMA care alimentează peretele toracic.

Artera gastroepiploică. Artera gastroepiploică dreaptă (GEA) este cea mai mare arteră terminală a arterei gastroduodenale și a fost utilizată pe scurt ca o conductă arterială alternativă in situ la PDA la pacienții supuși CABG. Artera gastroduodenală provine din artera hepatică comună în 75% din cazuri, dar poate apărea și din artera hepatică dreaptă sau stângă sau din trunchiul celiac. Cateterizarea GEA dreaptă se realizează prin intrarea mai întâi în artera hepatică comună cu un cateter cobra (Fig. 20-15). Un sârmă de ghidare torsionabilă, acoperită cu hidrofil, este avansată spre artera gastroduodenală și apoi spre GEA dreaptă. Cateterul cobra este apoi schimbat cu un cateter coronar drept Judkins sau polivalent, care permite apoi arteriografia selectivă a GEA drept.

Achiziție de proiecție standardizată

Deși se pot face recomandări generale pentru secvențele de achiziție de imagini angiografice care sunt aplicabile la majoritatea pacienților, pot fi necesare vederi personalizate pentru a se adapta variațiilor individuale ale anatomiei. Ca regulă generală, fiecare arteră coronară trebuie vizualizată folosind un număr de proiecții diferite care reduc la minimum scurtarea și suprapunerea vaselor (Fig. 20-16). O vedere AP cu angulație caudală superficială este adesea obținută mai întâi, pentru a evalua posibilitatea bolii LMCA. Alte vederi importante includ vederea craniană LAO pentru a evalua porțiunile mijlocii și distale ale arterei LAD, pentru care poziționarea spre stânga a intensificatorului de imagine ar trebui să fie suficientă pentru

permite separarea LAD, ramura diagonală și ramura septală; vedere caudal LAO pentru a evalua LMCA, originea LAD și segmentul proximal al LCx; vederea caudală RAO pentru a evalua LCx și ramurile marginale; și o vedere craniană RAO sau AP superficială pentru a evalua porțiunea mediană și porțiunea distală a LAD. RCA ar trebui să fie vizualizată în cel puțin două vederi, inclusiv o vedere craniană LAO care demonstrează RCA și originea PDA și ramurile posterolaterale și o vedere RAO care demonstrează RCA mijlocie și terminarea proximală, medie și distală a PDA. O proiecție craniană AP poate fi, de asemenea, utilă pentru demonstrarea terminației distale a RCA, iar o vedere laterală stângă este utilă pentru a vizualiza ostium-ul RCA și porțiunea mediană a RCA cu separarea RCA și a ramurilor sale ventriculare drepte.

Anomalii congenitale ale circulației coronariene

Anomaliile arterelor coronare sunt definite ca acele constatări angiografice în care numărul, originea, cursul și terminarea acestor artere sunt rar întâlnite în populația generală.

Anomaliile coronariene pot apărea la 1% până la 5% dintre pacienții supuși arteriografiei coronariene, în funcție de pragul de definire a unei variante anatomice^{43,44} (Tabelul 20-7).

TABELUL 20-7 Incidența anomaliilor coronariene în angiogramele din 1950

De la Angelini P (ed.): Anomalii ale arterei coronare: O abordare cuprinzătoare. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p. 42.

Motivul major pentru identificarea și clasificarea adecvată a anomaliilor coronariene este acela de a determina tendința acestora de a dezvolta ischemie miocardică fixă sau dinamică și moarte subită cardiacă, în special la persoanele tinere și altfel sănătoase.⁴⁵

Documentarea riscului precis de ischemie pentru unele dintre aceste anomalii prin teste de efort convenționale sau studiile de flux Doppler intravascular este slab predictivă, iar aceste anomalii anatomice pot eșua în detectarea coronariană. anomaliile arterelor sunt împărțite în cele care provoacă și cele care nu provoacă ischemie miocardică (Tabelul 20-8).

Caracteristicile maligne ale coronarelor anormale includ un ostium ca fante, un unghi acut de decolare, un curs intramural și compresie semnificativă între aortă și trunchiul pulmonar.⁴⁷

Originea pulmonară anormală a arterelor coronare Cu originea pulmonară anormală a arterelor coronare (APOCA), aceste vase provin din artera pulmonară. Cea mai comună variantă a acestui sindrom este o origine anormală a LCA din artera pulmonară (ALCAPA),⁴⁸ deși au fost raportate și origini cu un singur vas ale RCA, LCx sau LAD din artera pulmonară. Netratați și în absența unei rețele colaterale adecvate, majoritatea sugarilor cu APOCA (95%) mor în primul an. În prezența unei rețele colaterale extinse, pacienții pot supraviețui până la vârsta adultă. Aortografia arată de obicei un RCA mare cu absența unui ostium coronarian stâng în sinusul aortic stâng. În faza târzie a aortogramei, ramurile LAD și LCx patuloase se umplu prin intermediul circulației colaterale din ramurile RCA. Încă mai târziu în secvența de filmare, fluxul retrograd din arterele LAD și LCx opacifică LMCA și originea sa din artera pulmonară principală (Fig. 20-17). Odată detectat, CABG este recomandat din cauza

TABELUL 20-8 Ischemia care apare în anomaliile coronariene

Modificat de la Angelini P (ed): Coronary Artery Anomalies: A Comprehensive Approach. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p. 42.

incidența ridicată a morții subite, a cardiomiopatiei și a aritmiilor asociate cu APOCA.

Arteră coronară anormală din sinusul opus

Cu entitatea numită arteră coronară anomală din sinusul opus (ACAOS), originea LCA din RCA proximal sau sinusul aortic drept cu trecere ulterioară între aortă și tractul de ieșire ventricular drept a fost asociată cu moartea subită în timpul sau la scurt timp după efort la tineri⁴⁹⁻⁵¹ (Fig. 20-180-20-180). Riscul crescut de moarte subită se poate datora unui ostium sub formă de fante, unei curbe cu unghiuri acute de decolare a arterelor coronare aberante sau compresiei arteriale între trunchiul pulmonar și aortă atunci când fluxul

sanguin prin aceste vase crește odată cu efortul și stresul. Originea RCA din LCA sau sinusul aortic stâng cu trecere între aortă și tractul de ieșire ventricular drept este, de asemenea, asociată cu ischemia miocardică și moartea subită. În cazuri rare de origine anormală a LCA din sinusul drept, ischemia miocardică poate apărea chiar dacă LCA trece anterior de tractul de ieșire al ventriculului drept sau posterior de aortă (adică nu printr-un tunel între cele două mari vase). Deși CABG a fost abordarea tradițională de revascularizare la pacienții cu ACAOS, stent coronarian, de asemenea, s-a raportat că produce un succes acceptabil pe termen mediu.

Cursul arterelor coronare anormale este ușor de evaluat prin angiografie în vederea RAO. Cele patru cursuri comune pentru LCA anormală care decurge din sinusul drept al lui Valsalva sunt septale, anterioare, interarteriale și posterioare. Cursul posterior al LCA anormală care provine din sinusul drept al Valsalva este similar cu cursul arterei anormale LCx care provine din sinusul drept al Valsalva (vezi Fig. 20-19), în timp ce cursul interarterial comun al ACR anomal din sinusul Valsalva stâng este similar cu cursul interarterial al ariei anormale din sinusul Valsalva drept.

Atunci când artera LCA sau LAD iese anormal din sinusul drept, o altă metodă angiografică pentru a identifica cursul vasului anormal este trecerea unui cateter în artera pulmonară principală și apoi efectuarea unei arteriogramme a arterei coronare aberante în proiecția caudală AP abruptă. Această vedere plasează artera coronară aberantă, valva pulmonară din dreapta și anterioară și valva aortică din stânga și posterioară, toate într-un singur plan. Din această aortogramă „laid-back”, care poate fi utilizată chiar și în cartografierea cursului arterelor coronare anormale în transpunerea marilor vase, este de obicei posibil să se confirme dacă cursul arterei coronare aberante se află între marile vase. Deși angiografia este utilă pentru a stabili prezența arterelor coronare anormale, angiografia coronariană computer-tomografie

Evaluarea Pacientului

FIGURA 20-19 Originea anormală a arterei LCx din sinusul coronar drept. A, Artera LAD iese din sinusul coronar stâng în locația obișnuită, dar artera LCx este absentă. B, O ventriculogramă stângă în proiecția RAO arată „semnul butonului” (săgeata) al arterei anormale LCx care curge în spatele aortei. C, Imaginea angiografică tomografică computerizată arată originea arterei LCx din sinusul coronar drept și care trece în spatele aortei (A, săgeată). D, E, Demonstrarea angiografică a arterei LCx anormale (săgeți) din sinusul coronar drept prezentată în proiecțiile LAO (D) și RAO (E). PA = artera pulmonară.

FIGURA 20-20 Originea anormală a RCA din sinusul coronar stâng. A, O aortogramă în proiecție oblică stângă arată absența arterei coronare drepte din sinusul coronar drept. B, Injectarea selectivă a RCA din sinusul coronar stâng. C, Imaginea angiografică tomografică computerizată arată originea sub formă de fante a RCA (săgeata dreaptă) din sinusul coronar stâng și originea normală a LCA (săgeata curbată). Cursa RCA între aortă (A) și artera pulmonară (PA). D, Stânga: Anatomia normală a RCA și LCA. Dreapta: Originea anormală a RCA este prezentată curgând între aortă și artera pulmonară. (De la Kim SY, Seo JB, Do KH, et al: Coronary artery anomalies: Classification and ECG-gated multi-detector row CT findings with angiographic correlation. Radiographics 26:317, 2006; and Qayyum U, Leya F Steen L, et al: New catheter design of left coronary artery the anomal aris of right coronary the anomal artery the anomal sinus coronary the anomal artery the anomal sinus art. Valsalva. Catheter Cardiovasc Interv 60:382, 2003.)

Arteră coronară dreaptă anormală
care provine din sinusul stâng al lui Valsalva

Arteriografia coronariană și imagistica intracoronariană

(vezi capitolul 18) poate fi, de asemenea, un instrument important de diagnosticare adjuvantă pentru a stabili cursul vaselor.⁵²

Fistulele arterei coronare

Fistula arterei coronare este definită ca o comunicare anormală între o arteră coronară și o cameră cardiacă sau un vas major, cum ar fi vena cavă, ventriculul drept sau stâng, vena pulmonară sau artera pulmonară. (Figurile 20-21 până la 20-23). Arteriografia coronariană este cea mai bună metodă pentru demonstrarea originii acestor fistule.

Prezentarea clinică asociată cu fistula arterei coronare este dependentă de tipul de fistulă, volumul șuntului, locul șuntului și prezența altor afecțiuni cardiace, deși pacienții (50%) rămân adesea asimptomatici.⁵³ Dispneea la efort, oboseala, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea pulmonară, endocardita bacteriană și prezentările simptomatice sunt frecvente la pacienții cu aritmii. Poate apărea și ischemia miocardică, dar mecanismul rămâne speculativ.⁵³ Pacienții simptomatici sau cei cu șunturi severe pot fi tratați cu închiderea șuntului chirurgical, deși se poate încerca și închiderea percutanată cu embolizare spirală.

Stenoza coronariană congenitală a atreziei

Stenoza congenitală sau atrezia unei artere coronare poate apărea ca leziune izolată sau în asociere cu alte boli congenitale, cum ar fi scleroza coronariană calcificată, stenoza aortică supralvulară, homocistinuria, ataxia Friedreich, sindromul Hurler, progeria și sindromul rubeolă. În astfel de cazuri, vasul atretic se umple de obicei prin intermediul circulației colaterale din partea contralaterală.

Puntea miocardică

Cele trei artere coronare majore parcurg în general de-a lungul suprafeței epicardice a inimii. Uneori, totuși, segmente scurte de artere coronare coboară în miocard pe o distanță variabilă. Această anomalie, denumită punte miocardică, apare la 5% până la 12% dintre pacienți și, de obicei, este limitată la artera LAD⁵⁵ (Fig. 20-24). Deoarece o „punte” de fibre miocardice trece peste segmentul implicat al LAD, fiecare contracție sistolică a acestor fibre poate provoca îngustarea arterei. Punerea miocardică are un aspect caracteristic pe angiografie; segmentul cu punte este de calibru normal în timpul diastolei și se îngustează brusc la fiecare sistolă. Deși în majoritatea cazurilor se crede că pontul nu are nicio semnificație hemodinamică, puntea miocardică a fost asociată cu angina pectorală, aritmie, funcția VS deprimată, asomare miocardică, moarte timpurie după transplant cardiac și moarte subită.^{55,56} blocante, deși nitrații trebuie evitați deoarece pot agrava simptomele. La pacienți selecționați s-au încercat stent și intervenții chirurgicale ale arterei intracoronare, dar rezultatele au fost mixte.⁵⁵

Originea anterioară înaltă a arterei coronare drepte

Originea anterioară înaltă a arterei coronare drepte este o anomalie frecvent întâlnită, care nu are semnificație hemodinamică. Incapacitatea de a angaja ostium-ul RCA în mod selectiv prin manipularea convențională a cateterului ridică posibilitatea acestei origini superioare a RCA deasupra crestei sinotubulare. Injectarea forțată, neselectivă de substanță de contrast în sinusul drept al Valsalva poate evidenția decolarea anormală a RCA, care poate fi apoi angajat selectiv cu un cateter Judkins dreapta 5.0 sau un cateter Amplatz stânga 1.0 sau 2.0.

Spasm coronarian

Spasmul arterei coronare este definit ca o ocluzie dinamică și reversibilă a unei artere coronare epicardice cauzată de constricția focală a celulelor musculare netede din peretele

arterial (vezi capitolul 49). Descrisă inițial de Prinzmetal și colegii (Prinzmetal sau varianta de angină) în 1959, această formă de angină nu a fost provocată de factorii obișnuiți, cum ar fi exercițiile fizice, supărarea emoțională, răceala sau ingestia unei mese. Fumatul de țigară, consumul de cocaină, alcoolul, iradierea intracoronară și administrarea de catecolamine pot induce spasm arterelor coronare în timpul anesteziei generale (vezi capitolele 53 și 54). Deși supradenivelarea segmentului ST este adesea izbitoare, această caracteristică ECG revine rapid la normal atunci când durerea dispare spontan sau este terminată prin administrarea de nitroglicerină (Fig. 20-25 și 20-26). Spasmul arterei coronare poate fi însoțit de bloc atrioventricular, activitate ectopică ventriculară, tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară. IM și moartea sunt manifestări rare ale spasmului arterei coronare. Spasmul arterei coronare poate fi de asemenea suprapus prezenței unei punți intramiocardice. În rare ocazii, viteza fluxului coronarian poate fi redusă în absența unei obstrucții coronariene fixe sau a unui vasospasm coronarian.

Arteriografia coronariană este utilă la pacienții cu suspiciune de spasm coronarian pentru a exclude prezența CAD concomitentă și pentru a documenta un episod de spasm coronarian prin utilizarea de medicamente sau manevre provocatoare intravenoase. Pot fi efectuate trei teste provocatoare pentru a detecta prezența spasmului arterei coronare. Maleatul de ergonovină intravenos poate provoca două tipuri de răspunsuri: O vasoconstricție coronariană difuză care apare în toate arterele epicardice este un răspuns fiziologic la ergonovină care nu este diagnosticarea spasmului arterei coronare. Al doilea răspuns la ergonovină este un spasm focal, ocluziv al arterei epicardice, care este asociat cu durere toracică și supradenivelare a segmentului ST. Nitroglicerina trebuie administrată direct în artera coronară pentru a ameliora spasmul coronarian. Un al doilea test provocator este utilizarea acetilcolinei intravenoase. Deși acest test este mai sensibil decât provocarea cu ergonovine, poate fi mai puțin specific din cauza răspunsului pozitiv la pacienții cu CAD aterosclerotic. Ultimul test provocator este ca pacientul să efectueze hiperventilația în timpul arteriografiei coronariene, care este mai puțin sensibilă, dar foarte specifică pentru prezența spasmului arterei coronare.

În absența unui rezultat pozitiv al testului de stimulare, diagnosticul spasmului arterei coronare trebuie să se bazeze în schimb pe caracteristicile clinice și pe răspunsul la tratamentul cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu. Terapia unică cu beta-blocante ar trebui evitată deoarece poate agrava apariția spasmului arterei coronare. Spasmul arterei coronare care este refractar la terapia convențională cu blocați ai canalelor de calciu cu acțiune lungă și nitrați poate fi tratat cu stenting coronarian.

Evaluarea complexității leziunii

Eterogeneitatea compoziției, distribuției și locației plăcii aterosclerotice în artera coronară nativă are ca rezultat modele unice de morfologie a stenozei la pacienții cu CAD. Criteriile stabilite de un grup de lucru comun al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) în anii 1980 au sugerat că succesul procedurii și ratele de

complicații au fost legate de o serie de caracteristici ale leziunilor (Tabelul 20-9). Timp de două decenii de la publicarea acestor criterii, cele mai complexe morfologii ale leziunilor (adică leziunile de tip C) au rămas asociate cu succes procedural redus la pacienții cu CAD57 (Tabelul 20-10).

Au fost dezvoltate două scoruri de risc suplimentare și comparate cu scorul de complexitate a leziunilor ACC/AHA: scorul de risc al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare (SCAI) și Scorul de risc al Clinicii Mayo.^{58,59} Scorul de risc SCAI a folosit o clasare ordinală a două criterii compozite, permeabilitatea vaselor și morfologia complexă, pentru a clasifica leziunile în patru grupuri de brevete de tip C, non-tip C,

FIGURA 20-24 Puntea intramiocardică. Artera LAD curge în miocardul prezentat în diastolă (A) și sistolă (B). Observați compresia calibrul lumen al arterei în timpul sistolei.

FIGURA 20-26 „Pleturi de sârmă”. A, O stenoză focală (săgeată) este prezentată în artera LAD. B, Un ghidaj coronarian de 0,014 inch a fost avansat peste stenoză, dar a îndreptat vasul, rezultând în plierea firului în aval, mimând o stenoză sau disecție a

arterei coronare (săgeata de jos). C, După ce un stent a fost plasat în artera LAD proximală (săgeata de sus), pseudostenoză nu a mai fost prezentă (săgeata de jos).

non-tip C oclused și tip C oclused — pentru a îmbunătăți predicția rezultatului.⁶⁰ Scorul de risc Mayo Clinic a adăugat scorurile întregi pentru prezența a opt variabile morfologice și a oferit o stratificare a riscului mai bună decât cea obținută cu clasificarea leziunilor ACC/AHA pentru predicția complicațiilor cardiovasculare.⁵⁹

Scorul SYNTAX (vezi capitolele 54 și 55) cuantifică complexitatea și amploarea CAD pentru a ajuta clinicienii să evalueze rezultatele precoc și tardive după PCI și CABG la pacienții cu CAD multivasale și a devenit instrumentul preferat de evaluare a riscului pentru gradarea complexității leziunilor. Stenoza cu diametrul vaselor cu diametrul mai mare de 1,5 mm, cu un factor de multiplicare de 2 pentru leziunile neocluzive și 5 pentru leziunile ocluzive și ponderea prin contribuția sa la patul miocardic pe care îl alimentează. Fiecare leziune este evaluată pentru severitatea ei, prezența unei ocluzii totale, ramurile laterale și colaterale, iar complexitatea leziunii este ponderată de leziuni multiple în tandem, localizarea aorto-ostială, boală difuză, tortuozitate severă, lungime mai mare de 20 mm, calcificare grea și tromb.

Scorul SYNTAX a fost folosit pentru a ghida recomandările pentru revascularizare cu PCI sau CABG⁶³ și a fost modificat pentru a include pacienții cu CABG anterioară. Revascularizarea incompletă folosind Scorul SYNTAX a fost corelată cu un rezultat mai rău pe termen lung.⁶⁵ Scorul SYNTAX II a adăugat variabile clinice pentru a îmbunătăți luarea deciziilor între CABG și PCI.⁶⁶ Scorul SYNTAX poate fi extins utilizând imagistica neinvazivă (vezi capitolul 18).^{67,68}

Lungimea leziunii

Lungimea leziunii poate fi măsurată printr-o serie de metode, inclusiv măsurarea extinderii „umăr la umăr” a aterosclerozei redusă cu mai mult de 20%, cuantificarea lungimii leziunii redusă cu peste 50% și estimarea distanței dintre segmentul angiografic „normal” proximal și distal; ultima metodă este folosită cel mai frecvent în practica clinică și oferă o lungime mai mare decât metodele mai cantitative. Leziunile difuze (>20 mm) sunt asociate cu succes procedural redus cu stenturile cu eluție de medicament.

Grefe de venă safenă degenerată

Un studiu angiografic în serie la pacienții supuși CABG a arătat că 25% dintre SVG suferă ocluzie în primul an.⁶⁹ Deși utilizarea

TABELUL 20-9 Caracteristicile leziunilor coronariene de tip A, B și C

De la Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW și colab.: Ghid pentru angioplastia coronariană percutanată. Un raport al Grupului de lucru AHA/ACC privind evaluarea procedurilor cardiovasculare diagnostice și terapeutice (Subcomitetul pentru angioplastia coronariană transluminală percutanată). Circulation 88:2987, 1993.

a unui stent cu eluție medicamentoasă poate reduce rata de recidivă cauzată de restenoză, doar dispozitivele de protecție embolică au redus frecvența complicațiilor procedurale⁷⁰ (vezi capitolul 55). Gradul degenerării grefei și volumul estimat al plăcii în leziunea țintă sunt corelate independente ale ratelor crescute ale evenimentelor cardiace adverse majore la 30 de zile.⁷¹

Calcificarea coronariană

Depunerea de calciu este un marker pentru CAD aterosclerotic (vezi capitolul 18). Calcificarea coronariană este un proces difuz și eterogen care are loc în arterele coronare bolnave, iar în regiunile în care calcificarea coronariană este intraluminală și distribuită concentric, stenozele coronariene devin rigide și nedilatabile cu utilizarea angioplastiei cu balon convențional. Angiografia convențională are o sensibilitate modestă în identificarea calcificării coronariene și este mai puțin utilă decât ecografia intravasculară (IVUS) în detectarea unor grade mai ușoare de calcifiere a leziunii. Expansiunea stentului poate fi compromisă în leziunile coronariene calcificate extins, predispunând pacienții afectați la tromboză, restenoză⁷³ și fractură de stent.^{74,75} Metodele adjuvante ateroablativ, cum ar fi aterectomia rotațională și angioplastia cu balon de tăiere sau scoring, sunt adesea utile pentru a facilita dilatarea leziunilor coronariene. (vezi capitolul 55).⁷⁶

Tromb

Angiografia cu contrast este o metodă relativ insensibilă pentru detectarea trombului coronarian. Prezența trombului coronarian identifică adesea locul rupturii acute a plăcii la pacienții cu sindrom coronarian acut, dar poate fi observată și la pacienții cu tromboembolism cauzat de tromb intracardiac, la cei cu calcifiere coronariană spiculată⁷⁷ și la cei cu stări protrombotice generalizate. Trombul coronarian este asociat cu un risc mai mare de complicații în timpul PCI, în principal legat de embolizarea resturilor trombotice în circulația distală. Cu trombi mari, intracoronari, se recomandă tratamentul cu o combinație de agenți farmacologici (de exemplu, inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa) și dispozitive mecanice (de exemplu, aspirație pasivă și trombectomie reolitică).⁷⁸

Ocluzie totală

Ocluzia coronariană totală este identificată ca o terminare bruscă a vasului epicardic; colateralele anterograde și retrograde pot fi prezente și sunt utile în cuantificarea lungimii segmentului total oclus. Succesul în trecerea unui ghid coronarian prin ocluzie depinde de durata ocluziei și de anumite caracteristici morfologice ale leziunii, cum ar fi colateralele de legătură, lungimea ocluziei de peste 15 mm și absența unui „mamelon” care să ghideze

avansarea firului de ghidare. Ocluzia totală rămâne un motiv major pentru trimiterea pacienților pentru CABG. Tehnica optimă de revascularizare coronariană se determină folosind patru parametri angiografici: localizarea calotei proximale; lungimea segmentului oclus; prezența ramurilor, precum și dimensiunea și calitatea vasului țintă la capatul distal; și adecvarea colateralelor pentru tehnicile retrograde.⁷⁹ Pe baza acestor patru caracteristici, s-a realizat o îmbunătățire substanțială în asigurarea accesului la vasul coronarian.^{80,81}

Perfuzia coronariană

Perfuzia distală de o stenoză coronariană poate să apară în distribuție anterogradă prin intermediul vasului nativ, în mod retrograd prin colaterale, sau printr-o grefă de bypass coronarian cu debitul influențat de severitatea și complexitatea stenozei și de starea microvasculaturii. Grupul de studiu Thrombolysis in Myocardial Infarct (TIMI) a stabilit criterii pentru a evalua gradul de reperfuzie coronariană anterogradă la pacienții cu IM acut și a constatat că restabilirea completă a perfuziei anterograde prin fluxul TIMI 3 a fost asociată cu cea mai scăzută rată a mortalității (Tabelul 20-11), iar acești indici au fost corelați cu prognosticul cadru, MI41 și MI41 la pacienții acut. Gradul de perfuzie miocardică TIMI permite cuantificarea suplimentară a fluxului anterograd și evaluarea perfuziei microvasculare distale.⁸³

Circulația colaterală coronariană

Rețelele de ramuri anastomotice mici interconectează arterele coronare majore și servesc drept precursori pentru circulația colaterală care menține perfuzia miocardică în ciuda dezvoltării îngustărilor aterosclerotice proximale severe. Canalele colaterale pot să nu fie observate la pacienții cu artere coronare normale sau ușor bolnave din cauza calibrului lor mic (<200 pm), dar pe măsură ce boala coronariană progresează și devine mai severă (>90% stenoză), se generează un gradient de presiune între canalele anastomotice și vasul distal care este hipoperfuzat. Gradientul de presiune transstenotic facilitează fluxul sanguin prin canalele anastomotice, care se dilată progresiv și în cele din urmă devin vizibile ca vase colaterale (Fig. 20-27).

Canalele colaterale vizibile iau naștere din artera coronară contralaterală, din artera coronară ipsilaterală prin canalele colaterale intracoronare sau prin canale de „punte” care au un curs serpiginos de la artera coronară proximală la artera coronară distală de ocluzie. Aceste colaterale pot asigura până la 50% din fluxul coronarian anterograd în ocluzia totală cronică. Deși colateralele oferă o anumită protecție împotriva necrozei miocardice cu ocluzie coronariană totală, acest efect este incomplet, iar necroza miocardică poate apărea cu ocluzia totală colateralizată.⁸⁴ Gradul fluxului colateralelor poate fi realizată utilizând criteriile Rentrop: gradul Rentrop 0 (fără umplere), gradul Rentrop 1 (ramurile laterale mici umplute epicardic 2), umplerea parțială a ramurilor laterale. artera) și Rentrop grad 3 (umplerea epicardică completă a arterei ocluzate).

Angiografie cantitativă

Estimările vizuale ale severității stenozei coronariene sunt folosite de aproape toți clinicienii pentru a ghida practica clinică, deși aceste estimări „globul ocular” sunt limitate de variabilitatea substanțială a observatorului și de părtinire și de o supraestimare a severității stenozei cu aproape 10% în comparație cu măsurătorile cantitative. severitatea, cum ar fi măsurătorile directe ale rezervei de flux fracționar și coronarian în regiunile cu severitatea stenozei intermediare (40% până la 70%) (vezi capitolele 49 și 55).⁸⁶ Au fost dezvoltate o serie de măsuri angiografice pentru a evalua mai cantitativ rezultatul procedurii precoce și târzie după PCI pentru protocoalele de cercetare și rapoartele de registru (Tabelul 12).

Angiografia coronariană cantitativă a fost efectuată inițial de Greg Brown și colegii săi de la Universitatea din Washington acum mai bine de 30 de ani. Contururile arteriale desenate manual, corectate pentru distorsiunea pernuței, au fost reconstruite pentru a reprezenta un contur arterial tridimensional; au fost măsurate diametrele minime ale vasului de referință și ale lumenului. Aceste metode angiografice cantitative inițiale au fost

consumatoare de timp și greoaie și au fost acum în mare măsură înlocuite cu metode asistate de computer pentru detectarea automată a conturului arterial care au folosit viteza îmbunătățită a microprocesorului și capacitatea de stocare.

Analiza cantitativă a angiogramelor digitale este împărțită în două procese distincte: calibrarea imaginii și detectarea conturului arterial. Calibrarea imaginii se realizează folosind cateterul de diagnostic sau ghidaj umplut cu contrast ca dispozitiv de scalare, producând un factor de calibrare în milimetri per pixel. Cartografierea contururilor arteriale începe prin trasarea unei linii centrale prin segmentul de interes. Profilele de densitate liniare sunt apoi construite perpendicular pe linia centrală și o medie ponderată a funcțiilor derivate prima și a doua este utilizată pentru a defini cateterul sau marginile arteriale. Punctele de margine individuale sunt apoi conectate folosind un algoritm automat, iar valorile aberante sunt eliminate, iar marginile sunt netezite. Algoritmul automat este apoi aplicat unui segment arterial selectat și se obțin dimensiunile coronare absolute și stenoza procentuală de diametru. Au fost dezvoltați algoritmi cantitativi noi pentru măsurarea vaselor mai mici, pentru a evalua leziunile de bifurcație și pentru a facilita reconstrucția tridimensională.^{87,88}

Succesul angiografic este definit ca o stenoză cu diametrul rezidual mai mic de 50% după angioplastia cu balon sau stenoză cu diametrul mai mic de 20% după plasarea stentului coronarian (vezi capitolul 55). Rezultatele pe termen lung după PCI sunt descrise folosind restenoza angiografică binară, definită ca stenoză cu diametru de urmărire de 50% sau mai mare și pierderea tardivă a lumenului, definită ca pierderea diametrului lumenului în perioada intermediară (6 până la 9 luni). Identificarea diametrului maxim de referință prin angiografie cantitativă a fost, de asemenea, utilă în selectarea dimensiunii schelelor bioresorbabile pentru asigurarea apoziției la peretele vasului.^{89,90}

Capcane ale arteriografiei coronariene

Arteriografia coronariană are câteva limitări importante, inclusiv variabilitatea substanțială între observatori, lipsa corelației cu măsurile funcționale cu stenoze intermediare (40% până la 70%) și incapacitatea de a identifica leziunile vulnerabile ale plăcii care pot fi predispuse la ruptură. Anumiți factori tehnici pot fi, de asemenea, atenuați în momentul achiziției imaginii pentru a îmbunătăți interpretările arteriogramelor coronariene și pentru a ghida abordările terapeutice.⁴

Opacificarea inadecvată a vasului. Umplerea inadecvată a arterei coronare cu mediu de contrast are ca rezultat opacificarea incompletă a vasului sau „streaming”, care poate reprezenta greșit gradul de boală ostială și a ramurilor laterale și poate supraestima cantitatea de tromb sau severitatea stenozei. Cauzele fluxului de contrast includ creșterea fluxului sanguin coronarian nativ în contextul hipertrofiei VS, insuficienței aortice sau anemiei; umplere competitivă din ramuri colaterale sau conducte de grefa de ocolire; poziționarea cateterului de diagnostic care nu este coaxială (sau „în linie”) cu ostiul coronarian; utilizarea unui cateter de injecție mai mic (4F); și deplasarea cateterului de diagnostic în timpul injectării agentului de contrast. Fluxul de contrast poate fi depășit printr-o injecție mai puternică a agentului de contrast atâta timp cât poziția vârfului cateterului și înregistrarea presiunii confirmă siguranța unei astfel de manevre. Trecerea la un cateter de ghidare a angioplastiei cu un vârf moale, scurt și un lumen mai mare decât cel al unui cateter de diagnostic poate permite o opacificare mai completă a arterei coronare țintă sau a grefei de bypass. Injectarea supraselectivă de mediu de contrast în artera LCx (sau LAD) printr-un LMCA scurt poate da impresia de ocluzie totală a LAD (sau LCx).

Stenoze excentrice. Prin natura sa, ateroscleroza coronariană este un proces omniprezent care duce la distribuția asimetrică a plăcii în artera coronară. Deși majoritatea segmentelor peretelui arterei sunt implicate în procesul aterosclerotic, leziunile excentrice sau sub formă de fante pot fi observate prin angiografie în regiunile cu acumulare mai focală a plăcii. Semnificația hemodinamică a leziunilor excentrice depinde mai degrabă de stenoza ariei procentuale decât de stenoza procentuală cu diametrul „cel mai rău”. O problemă înrudită este cea a stenozei în formă de bandă neclară sau membranoasă, care poate fi extrem de dificil de caracterizat prin vederi angiografice standard. Aceste leziuni unice pot reprezenta pur și simplu ateroscleroză sau pot fi cauzate de benzi membranoase congenitale. Din cauza dificultății de a determina semnificația hemodinamică a acestor leziuni excentrice și tip bandă, măsurarea unei rezerve de flux fracționat (FFR) cu un ghidaj cu vârf de micromanometru în regiunea anomaliilor în timpul administrării intravenoase de adenzină poate fi utilă în identificarea acelor pacienți cu îngustări semnificative hemodinamice (vezi capitolele 49 și 55).

Suprapunerea Sucursalelor. Suprapunerea ramurilor majore ale LCA și RCA poate duce la eșecul de a detecta stenoze semnificative sau ocluzii totale ale acestor ramuri. Deși această problemă afectează cel mai frecvent LAD și ramurile diagonale paralele, suprapunerea ramurilor laterale poate apărea și cu ostium-ul leziunii obtuze ale ramurilor marginale a LCx și originea ramului ventricular drept al RCA. Mai mult, atunci când LAD-ul este ocluzat dincolo de origine

a primei ramuri septale, această ramură devine adesea destul de mărită în încercarea de a asigura circulație colaterală patului vascular al LAD distal. Este important să se obțină o angulare suficientă pentru aceste vederi pentru a identifica anatomia exactă la originea ramului lateral, cum ar fi proiecțiile craniene pentru artera LAD, proiecțiile caudale pentru artera LCx și proiecția laterală stângă pentru RCA.

Recanalizare microcanal. Este uneori dificil de diferențiat stenozele coronariene foarte severe (90%) (cu lumen anterograd) de ocluziile totale (fără lumen anterograd) care au fost recanalizate cu microcanale și colaterale de punte. Studiile patologice sugerează că aproximativ o treime din arterele coronare total ocluse se recanalizează în cele din urmă, ducând la dezvoltarea mai multor canale sinuoase care sunt destul de mici și apropiate unul de celălalt și creând impresia pe angiografie a unui singur canal ușor neregulat. Deoarece angiografia nu are o rezoluție spațială suficientă pentru a demonstra acest grad de detaliu la majoritatea pacienților cu ocluzii totale recanalizate, încrucișarea firelor poate să nu fie posibilă în unele cazuri, cu excepția cazului în care sunt utilizate tehnici avansate de fir.

IMAGISTICA INTRACORONARĂ

Imagistica intravasculară oferă informații suplimentare față de cele obținute cu angiografia pentru luarea deciziilor clinice și perspective asupra patologiei aterosclerozei și a tratamentelor acesteia. Modalitățile de imagistică stabilite în prezent includ IVUS (vezi Fig. 20-8), IVUS de histologie virtuală, tomografie cu coerență optică (OCT) și spectroscopie în infraroșu apropiat (NIRS).

IVUS și OCT sunt cel mai bine utilizate pentru a răspunde întrebărilor anatomice despre structura arterelor și a plăcii, mai degrabă decât consecințele fiziologice sau funcționale ale acumulării plăcii, care sunt cel mai bine abordate prin măsurarea FFR (vezi capitolele 49 și 54). Histologia virtuală IVUS și NIRS oferă informații despre conținutul plăcii și pot ajuta la identificarea leziunilor mai instabile ale plăcii. Cu aceste modalități, modificările conținutului de lipide al plăcii din studiile în serie ar putea reflecta în mod util stabilitatea plăcii.

Tehnologia imagistică

Structura vasculară

IVUS și OCT folosesc elemente de imagistică furnizate de catetere de 2,9F până la 3,2F (aproximativ 1 mm diametru) introduse într-o arteră. Aceste tehnologii oferă o vedere în secțiune transversală sau tomografică a structurilor vasculare (Fig. 20-28A, B). IVUS folosește ultrasunete, iar OCT folosește lumină în infraroșu apropiat (aproximativ 1300 nm lungime de undă), care sunt emise perpendicular pe axa lungă a cateterului. Imaginile bidimensionale sunt generate din ecourile ultrasunetelor sau ale luminii retroîmprăștiată folosind întârzieri de timp pentru a codifica distanța de la sursa de energie. Ambele tehnologii produc o imagine monocromă folosind variații în scară de gri (IVUS) sau sepia (OCT).

IVUS folosește două sisteme tehnologice principale pentru a furniza ultrasunete: (1) o sondă mecanică cu un cristal de ultrasunete care este rotit la 30 rpm în interiorul unui cateter și (2) o sondă cu mai multe cristale fixe dispuse în jurul capătului unui cateter de livrare. Frecvențele ultrasunetelor sunt mai mari pentru sondele mecanice (30 până la 45 MHz) decât pentru cateterele cu matrice fază (20 MHz sau mai puțin). Dispozitivele cu frecvență mai mare generează o imagine cu o rezoluție spațială puțin mai bună, care se referă la capacitatea de a discrimina obiectele mici din imagine. Cateterele de înaltă frecvență, totuși, au o penetrare mai mică în adâncime și o distanță de imagistică (câmp apropiat), ceea ce le face nepotrivite pentru utilizare cu vase cu diametru mare. Rezoluția pentru vizualizările axiale IVUS (la 20 până la 45 MHz) (paralel cu raza arterei) este de aproximativ 100 pm și pentru vederile laterale (perpendiculare pe rază) se apropie de 200 pm.

Cateterele cu matrice în faze pot detecta sângele în mișcare printr-o funcție „chromaflo” (de exemplu, imagistica ChromaFlo IVUS, Volcano Corp., San Diego), care este analogă cu Power Doppler. Această funcție nu este afișată

direcția fluxului, dar detectează celulele sanguine în mișcare pentru a ajuta la identificarea marginii lumenului și a disecțiilor. Un cateter de joasă frecvență de 10 MHz este utilizat pentru aplicații la aortă și la vase mari (de exemplu, intervenții aortice).

Sistemele tehnologice OCT dispun de un cateter mecanic și un dispozitiv de retragere. Deoarece OCT folosește lumină, care are o lungime de undă mult mai mică decât cea a ultrasunetelor, rezoluția spațială a OCT este mult mai fină decât cea oferită de IVUS. Cu OCT, rezoluția axială este de aproximativ 10 până la 15 pm și rezoluția laterală este de aproximativ 20 până la 40 pm. Rezoluția îmbunătățită, totuși, vine în detrimentul unei adâncimi mai mici de imagistică, cu penetrarea tisulară de aproximativ 2 până la 3,5 mm.⁹¹ Deoarece celulele roșii împrăstie lumina, artera este spălată cu contrast sau soluție salină în timpul imagistică cu o retragere mecanică rapidă a cateterului.

Toate cateterele de imagistică coronariană sunt livrate prin catetere de ghidare de 5F până la 6F pe un fir de ghidare de 0,014 inch, utilizând tehnici intervenționale standard. Anticoagularea este necesară pentru a preveni tromboza echipamentului. Prezența unui cateter imagistic poate provoca spasm arterial, care poate crește riscul de leziuni legate de cateter și poate duce la măsurători invalide ale dimensiunilor arterelor. Prin urmare, o doză în bolus de 100 până la 200 pg de nitroglicerină este administrată în arteră prin cateterul de ghidare înainte de introducerea cateterului imagistic. Este important să manevrezi ușor cateterul imagistic și să eviți forța excesivă în avansarea lui în arteră. Serii mai vechi care utilizau catetere IVUS mai mari au raportat riscul de disecție și alte complicații majore la mai puțin de 1%.

Conținutul plăcii

Studiile de validare au comparat imaginile din tehnologiile IVUS de histologie virtuală și NIRS cu secțiuni histologice ale arterelor ex vivo cu diferite tipuri de plăci.⁹² Histologia

virtuală IVUS folosește analiza spectrală a retroîmprăștierii ultrasunetelor pentru a distinge componentele miezului fibroase, calcificate și necrotice din intima arterei. 20-29).

NIRS folosește un cateter mecanic cu componente duale de imagistică și dispozitiv de retragere. Cateterul emite o reflectanță difuză de lumină aproape infraroșie (lungime de undă 0,8 până la 2,5 μm). Diferențele în modelul de absorbție al luminii identifică lipidele din alți constituenți ai plăcii și sunt reprezentate ca o hartă a compoziției lipidice a arterei (sau chimiogramă).^{93,94} Sunt generate două hărți de chimiogramă. Unul arată conținutul de lipide din jurul razei arterei ca și cum ar fi

hematom intramural sau aterom care cauzează stenoză. Imagistica poate ajuta, de asemenea, PCI. De exemplu, prezentând stenturi inadecvat dilatate sau disecții de margine adiacente unui stent (Fig. 20-31). Imagistica poate ajuta, de asemenea, la măsurarea dimensiunii de referință a unei artere pentru a evita utilizarea baloanelor sau a stenturilor care sunt prea mari și susceptibile de a provoca disecții de margine sau alte complicații de la PCI. Mărimea de referință este de obicei aria lumenului (vezi Fig. 20-28D) sau diametrul de la un segment mai normal proximal și distal de o stenoză.

Deși în trecut, imagistica a fost folosită pentru a ajuta la stabilirea semnificației funcționale a stenozei (ca probabil să provoace angină), această indicație a fost în mare măsură înlocuită de măsurarea FFR. semnificația stenozei LMCA este mai puțin clară, criteriile IVUS pentru boala LMCA semnificativă variind de la mai puțin de 4,5 până la 7,5 mm^2 (vezi „Fig. 20-8”).⁹⁷

Indicații de cercetare. Imagistica intravasculară poate oferi perspective asupra mecanismelor de eșec sau succes al PCI și al terapiilor medicale îndreptate împotriva aterosclerozei.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Aplicațiile de cercetare folosesc tehnici mai detaliate pentru a cuantifica modificările în zona plăcii și a vaselor între grupuri sau în timp în cadrul indivizilor (vezi Fig. 20-28C, D). Deoarece diferențele dintre aceste măsurători sunt de obicei destul de mici, o astfel de cuantificare necesită analiza offline a imaginilor IVUS de către personalul instruit, care este orbit la intervenție sau alocarea grupului și are o reproductibilitate acceptabilă între persoane și în interiorul persoanei în măsurarea imaginilor. Comparațiile imaginilor de-a lungul timpului necesită reproducerea condițiilor originale ale studiului inițial prin potrivirea plasării cateterului cu reperele de pe angiogramă și începerea analizei IVUS la un vas de ramură laterală recunoscută pe parcursul IVUS (ramura fiduciară).

Exemple de aplicare a imagisticii intravasculare în cercetare sunt evaluarea contribuției remodelării vaselor și a creșterii neointimale la restenoză și restenoză în stent după PCI și identificarea diferențelor în progresia plăcii cu terapiile hipolipemiante.^{99,100}

Virtual-histologie IVUS și NIRS oferă capacitatea de a evalua modificările în compoziția plăcii cu intervenții. De exemplu, intervențiile hipolipemiante care scad dimensiunea miezului necrotic pe histologia virtuală sau dimensiunea plăcilor lipidice pe NIRS pot oferi mecanisme pentru terapii hipolipemiante sau posibil să identifice noi terapii pentru a

preveni evenimentele clinice, cum ar fi IM acut, care necesită o evaluare suplimentară în studii clinice mai mari.

Evaluarea unei imagini

Artere normale

Arterele musculare normale de dimensiuni medii, cum ar fi artera coronară, au trei straturi distincte. Din lumenul arterei spre exterior, acestea sunt intima, media și adventitia. Deoarece ultrasunetele și lumina sunt reflectate de structurile adiacente cu diferite calități de transmisie, un semnal intimal poate fi adesea identificat chiar și în arterele „normale” (vezi Fig. 20-28A, B). Semnalele intimale foarte subțiri supraestimează mai des

dar zonele echolucente de sub plăci pot reprezenta bazine de lipide sau miezuri lipidice necrotice ale plăcilor. În mod similar, colecțiile de lipide nu sunt ușor de identificat de către OCT. Ele sunt de obicei identificate ca regiuni cu semnal slab definite cu margini slab definite (vezi Fig. 20-32B). În unele cazuri, OCT poate discrimina un capac fibros subțire peste o placă lipidică, dar ghidurile recente sugerează că sunt necesare mai multe studii care corelează OCT cu descoperirile histologice pentru a rafina criteriile pentru aceste plăci.⁹¹ Alte caracteristici, cum ar fi cristalele de colesterol și acumularea de macrofage, sunt documentate, dar dovezile care susțin sensibilitatea acestor constatări nu sunt la fel de bune ca identificarea de calciu și țesut pentru tipurile fibroase și fibroase. lipide).⁹¹

Trombi și plăci rupte

Sindroamele coronariene acute sunt, în mod caracteristic, cauzate de plăcile distruse asociate cu trombul lumen (vezi capitolele 41 și 51). Trombul de deasupra este indicatorul cheie al rupturii sau eroziunii plăcii. Poate să nu fie prezentă în toate cazurile sau poate ascunde placa de bază dacă este mare (Fig. 20-32D). Trombul este slab vizualizat de IVUS, dar apare ca un obiect neregulat amorf, adesea cu o regiune slabă de semnal dincolo de suprafața sa, pe imaginile OCT. Ruptura plăcii este sugerată de prezența unei leziuni ulcerate în interiorul plăcii, adesea cu elemente reziduale ale calotei rupte (Fig. 20-32E, F). Aceste caracteristici se văd cel mai bine pe imaginile OCT, datorită apropierii de lumen și rezoluției spațiale mai bune (vezi Fig. 20-32F).

Intervenții percutanate

Două utilizări cheie ale imagistică intravasculară în timpul PCI (vezi capitolul 55) sunt evaluarea dimensiunii de referință a arterei și identificarea rezultatelor inadecvate sau adverse ale intervențiilor. Deși este tentant să se folosească lamina elastică externă la locul unei stenoze ca dimensiune de referință a arterei, aceasta nu ține cont de remodelarea arterială (vezi capitolul 41). Artera se poate remodela spre exterior pentru a acomoda placa într-o arteră sau se poate remodela spre interior, contribuind la stenoza lumenului. Studiile timpurii au descoperit o rată mai mare de disecție coronariană atunci când lamina elastică externă a fost folosită ca dimensiune de referință pentru baloane și stenturi. Au apărut mai

puține evenimente adverse atunci când diametrele lumenului unor situsuri mai normale proximale și distale față de stenoză au fost utilizate ca mărime de referință.

Imagistica intravasculară este deosebit de utilă în identificarea caracteristicilor asociate cu rezultate clinice mai slabe. Astfel de caracteristici includ expansiunea insuficientă a unui stent și montante de stent foarte neapuse (vezi Fig. 20-31A, B). Aceste defecte pot crește riscul de tromboză a stentului și pot indica necesitatea dilatației cu baloane mai mari sau la presiuni mai mari. Umflarea balonului poate provoca disecții și dilatare a arterei (vezi Fig. 20-31C, D). Disecțiile mari și „disecțiile de margine” mai mici la capetele stenturilor pot crește riscul de tromboză sau închidere bruscă. Disecțiile apar ca structuri în formă de semilună sau fronde care se proiectează în lumen și sunt adesea mobile (vezi Fig. 20-31C, D; vezi și Fig. 20-32B).

Stenturile subdilate sunt identificate prin compararea segmentului stentat cu segmentele de referință sau marginile stentului prin IVUS sau OCT. De obicei, marginile stenturilor sunt extinse mai adecvat, deoarece acestea sunt de obicei de ambele părți ale regiunii celei mai strânse a stenozei și situate într-o parte mai flexibilă a arterei. Prezența calcificării puternice poate afecta expansiunea stentului și poate necesita o presiune mai mare a balonului sau o umflare mai mare a balonului.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Noile tehnologii și aplicații ale imagisticii intravasculare au potențialul de a avansa înțelegerea actuală a proceselor bolilor cardiovasculare și de a ajuta PCI. Imagistica moleculară oferă potențialul de a identifica plăci cu niveluri ridicate de activitate a celulelor inflamatorii, care sunt predispuse la perturbări. De exemplu, coloranții fluorescenți în infraroșu apropiat marcați la fragmente specifice moleculelor exprimate de celulele endoteliale activate (de exemplu, molecula de adeziune a celulelor vasculare-1) pot fi potențial utilizați cu catetere intravasculare pentru a identifica regiunile de activare a celulelor endoteliale și inflamația vasculară crescută. identificați regiunile din placă cu activitate macrofagică ridicată.

IVUS de frecvență mai mare (de exemplu, 60 MHz) oferă potențialul de îmbunătățire a rezoluției IVUS, cu o penetrare mai bună a țesutului decât cu OCT. Cu toate acestea, cu cateterele IVUS cu frecvență mai mare, sângele prezintă de obicei o intensitate mai mare a semnalului, ceea ce face dificilă recunoașterea marginii lumenului. IVUS prospectiv încearcă să privească înaintea cateterului și ar putea ajuta la ghidarea echipamentului de intervenție prin ocluziile totale.

Referințe

Prezentare generală și fundal

Bruschke AV, Sheldon WC, Shirey EK, et al: O jumătate de secol de arteriografie coronariană selectivă. J Am Coll Cardiol 54:2139, 2009.

Bashore TM, Balter S, Barac A, et al: 2012 American College of Cardiology Foundation/ Society for Cardiovascular Angiography and Interventions document de consens de experți privind actualizarea standardelor de laborator de cateterism cardiac: Un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Task Force on Expert Consensus documente dezvoltat în colaborare cu Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. J Am Coll Cardiol 59:2221, 2012.

Indicații și contraindicații pentru arteriografia coronariană

Patel MR, Peterson ED, Dai D și colab.: Randament scăzut de diagnostic al angiografiei coronariene electiv. N Engl J Med 362:886, 2010.

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie, Medicină Preventivă și Colegiul American de Chirurgie, Medicină Preventivă. Asociația, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 60:e44, 2012.

Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Criterii de utilizare adecvate pentru actualizarea concentrată asupra revascularizării coronariene: Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate al Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Chirurgie Cardiovasculară, Societatea Americană de Intervenție pentru Angiografie, Societatea Americană de Intervenție a Torovasculară Chirurgie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 59:857, 2012.

Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al: ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 criterii de utilizare adecvate pentru cateterismul diagnostic. J Thorac Cardiovasc Surg 59:1995, 2012.

Harold J. Proceduri). J Am Coll Cardiol 62:357, 2013.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Terapie medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă. N Engl J Med 356:1503, 2007.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 2012 ACCF/ AHA actualizat concentrat încorporat în ghidurile ACCF/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, et al: actualizări concentrate 2009: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST

(actualizarea Ghidului din 2004 și Actualizarea focalizată din 2007) și Ghidurile ACC/AHA/SCAI privind intervenția coronariană percutanată și ghidul focalizat (2205) Actualizare: Un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* 120:2271, 2009.

Scanlon P, Faxon D, Audet A, et al: ACC/AHA Guidelines for coronarian angiography. *J Am Coll Cardiol* 33:1756, 1999.

Complicațiile arteriografiei coronariene

Bulum J, Strozzi M, Smalcelj A: Disecția arterei coronare secundare spontană și indusă de cateter: o experiență unică. *Acta Cardiol* 63:203, 2008.

West R, Ellis G, Brooks N: Complicații ale cateterizării cardiace de diagnostic: Rezultatele unei anchete confidentiale asupra complicațiilor cateterului cardiac. *Heart* 92:810, 2006.

Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA și colab.: Tendințe în complicațiile vasculare după cateterismul cardiac diagnostic și intervenția coronariană percutanată prin artera femurală, 1998 până în 2007. *J Am Coll Cardiol Interv* 3:317, 2008.

Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP, et al: Dispozitive de închidere a arteriotomiei pentru proceduri cardiovasculare: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 122:1882, 2010.

Dib J, Boyle AJ, Chan M, et al: Coronary air embolism: A case report and review of literatura. *Catheter Cardiovasc Interv* 68:897, 2006.

Dudar BM, Kim HE: Embolus aerian masiv tratat cu trombectomie reolitică. *J Invasive Cardiol* 19:E182, 2007.

Sohrabi B, Kazemi B, Aslanabadi N: Tratamentul percutan al disecției induse de cateter a arterei coronare drepte și a peretelui aortic adiacent. *J Invasive Cardiol* 19:E199, 2007.

Khalid MR, Morris DC, Rab ST: Stentarea de urgență a arterei coronare principale stângi după angiografia coronariană diagnostică. *J Am Coll Cardiol Interv* 2:577, 2009.

de Jong J, Piek J, van der Wal A: displazia fibromusculară arterială multifocală care provoacă disecția arterei coronare după angiografia coronariană. *EuroIntervention* 5:166, 2009.

Hussein A, Kasmani R, Irani F, Mohan G: Infarct splenic izolat ateroembolic după cateterizarea cardiacă stângă. *J Cardiovasc Med* 10:271, 2009.

Na KY, Kim CW, Song YR, et al: Asocierea dintre funcția rinichilor, boala coronariană și rezultatul clinic la pacienții supuși angiografiei coronariene. *J Korean Med Sci* 24:S87, 2009.

Chambers CE, Fetterly KA, Holzer R și colab.: Program de siguranță împotriva radiațiilor pentru laboratorul de cateterism cardiac. *Catheter Cardiovasc Interv* 77:546, 2011.

Chambers CE: Doza de radiații în intervenția coronariană percutanată: OUCH a durut asta? J Am Coll Cardiol Interv 4:344, 2011.

Klein LW, Miller DL, Balter S și colab.: Riscuri pentru sănătatea muncii în laboratorul de intervenție: timpul pentru un mediu mai sigur. Catheter Cardiovasc Interv 73:432, 2009.

Tehnica arteriografiei coronariene

Helft G, Dambrin G, Zaman A și colab.: Intervenția coronariană percutanată la pacienții anticoagulați prin accesul arterei radiale. Catheter Cardiovasc Interv 73:44, 2009.

Alvarez-Tostado JA, Moise MA, Bena JF, et al: The brachial artery: A critical access for endovascular procedures. J Vasc Surg 49:378, 2009.

Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, et al: Abordarea transradială pentru angiografia coronariană și intervenții: Rezultatele primului studiu internațional de practică transradială. J Am Coll Cardiol Interv 3:1022, 2010.

Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE și colab.: Abordarea transradială a intervenției coronariene percutanate: perspectivă istorică, concepte actuale și direcții viitoare. J Am Coll Cardiol 55:2187, 2010.

Pancholy SB: Comparație a efectului heparinei intra-arteriale versus intravenoase asupra ocuziei arterei radiale după cateterismul transradial. Am J Cardiol 104:1083, 2009.

Pancholy SB: Impactul a două dispozitive hemostatice diferite asupra rezultatelor arterei radiale după cateterismul transradial. J Invasive Cardiol 21:101, 2009.

Lo TS, Nolan J, Fountzopoulos E, et al: Radial artery anomaly and its influence on transradial coronary procedural outcome. Heart 95:410, 2009.

Jolly SS, Amlani S, Hamon M și colab.: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană sau intervenția și impactul asupra sângerării majore și evenimentelor ischemice: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor randomizate. Am Heart J 157:132, 2009.

Shook DC, Savage RM: Anestezie în laboratorul de cateterism cardiac și laboratorul de electrofiziologie. Anesthesiol Clin 27:47, 2009.

Beddoes L, Botti M, Duke MM: Experiențele pacienților privind procedurile de cardiologie folosind sedarea conștientă minimă. Heart Lung 37:196, 2008.

Caixeta A, Nikolsky E, Mehran R: Prevenirea și tratamentul nefropatiei asociate cu contrast în cardiologia intervențională. Curr Cardiol Rep 11:377, 2009.

Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R și colab.: Revizuire sistematică: regimuri de tratament cu bicarbonat de sodiu pentru prevenirea nefropatiei induse de contrast. Ann Intern Med 151:631, 2009.

Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB și colab.: Bicarbonat de sodiu vs clorură de sodiu pentru prevenirea nefropatiei induse de mediu de contrast la pacienții supuși angiografiei coronariene: un studiu randomizat. JAMA 300:1038, 2008.

Navaneethan S, Singh S, Appasamy S și colab.: Terapia cu bicarbonat de sodiu pentru prevenirea nefropatiei induse de contrast: o revizuire sistematică și meta-analiză. Am J Kidney Dis 53:617, 2009.

Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P și colab.: Prevenirea farmacologică a reacțiilor anafilactice grave datorate mediului de contrast iodată: revizuire sistematică. BMJ 333:675, 2006.

Ndrepepa G, Mehili J, Tiroch K, et al: gradul de perfuzie miocardică, indici de salvare a miocardului și mortalitatea pe termen lung la pacienții cu infarct miocardic acut și restabilirea completă a fluxului sanguin epicardic după intervenția coronariană percutanată primară. Rev Esp Cardiol 63:770, 2010.

Schwartz L, Kip KE, Alderman E și colab.: Descoperiri angiografice coronariene inițiale în studiul de revascularizare a angioplastiei Bypass Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). Am J Cardiol 103:632, 2009.

Ouali S, Neffeti E, Sendid K, et al: Originile aortice anormale congenitale ale arterelor coronare la adulți: un studiu de arteriografie coronariană tunisiană. Arch Cardiovasc Dis 102:201, 2009.

Baskurt M, Yildyz A, Caglar IM și colab.: Arteria coronară dreaptă care rezultă din trunchiul pulmonar. Thorac Cardiovasc Surg 57:424, 2009.

Eckart RE, Jones SO, Shry EA și colab: Moarte subită asociată cu origine coronariană anormală și boală coronariană obstructivă la tineri. Cardiol Rev 14:161, 2006.

von Kodolitsch Y, Franzen O, Lund GK, et al: Coronary artery anomalies. Partea a II-a: perspective recente din investigațiile clinice. Z Kardiol 94:1, 2005.

Opolski MP, Pregowski J, Kruk M, et al: Prevalența și caracteristicile anomaliilor coronariene care provin din sinusul opus al lui Valsalva la 8522 de pacienți trimiși pentru angiografie coronariană computerizată. Am J Cardiol 111:1361, 2013.

Hofmeyr L, Moolman J, Brice E și colab.: O prezentare neobișnuită a unei artere coronare stângi anormale care rezultă din artera pulmonară (ALCAPA) la un adult: Ruptura mușchiului papilar anterior care provoacă regurgitare mitrală severă. Ecocardiografie 26:474, 2009.

Porto I, MacDonald ST, Selvanayagam JB și colab.: Ecografia intravasculară pentru a ghida stentarea unei artere coronare drepte anormale care curge între aortă și artera pulmonară. J Invasive Cardiol 17:E33, 2005.

Gambetta K, Cui W, el Zein C și colab: Arteră coronară stângă anormală din sinusul drept al valsava și necompactarea ventriculului stâng. *Pediatr Cardiol* 29:434, 2008.

Park JS, Shin DG, Kim YJ și colab.: Noncompact ventricular stâng cu o singură arteră coronară de origine anormală. *Int J Cardiol* 119:e35, 2007.

Kim SY, Seo JB, Do KH și colab.: Anomalii ale arterei coronare: Clasificare și descoperiri CT cu mai multe detectoare în rândul ECG cu corelație angiografică. *Radiographics* 26:317, 2006.

Luo L, Kebede S, Wu S și colab.: Fistulele arterei coronare. *Am J Med Sci* 332:79, 2006.

Cheng TO: fistulă de la artera coronară stângă la ventriculul stâng. Un raport de urmărire. *Int J Cardiol* 118:233, 2007.

Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR, et al: Myocardial bridging. *Eur Heart J* 26:1159, 2005.

Ishikawa Y, Akasaka Y, Suzuki K și colab.: Proprietăți anatomice ale punții miocardice predispozitive la infarctul miocardic. *Circulație* 120:376, 2009.

Smith S, Feldman T, Hirshfeld J, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention - articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Coronary Guidelines for Coronary Intervention). *Circulație* 113:156, 2006.

Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, et al: Evaluarea Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii și a sistemului de clasificare a leziunilor Societății pentru Angiografie Coronariană și Intervenții în „era stent” actuală a intervențiilor coronariene (din ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 92:389, 2003.

Singh M, Rihal CS, Lennon RJ și colab.: Comparatie între scorul de risc al Clinicii Mayo și clasificarea leziunilor Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii în predicția rezultatului cardiovascular advers după intervenții coronariene percutanate. *J Am Coll Cardiol* 44:357, 2004.

Krone R, Kimmel S, Laskey W, et al: Evaluarea sistemului de clasificare a leziunilor Societății pentru Angiografie Coronariană și Intervenții la 14.133 de pacienți cu intervenții coronariene percutanate în era actuală a stentului. *Catheter Cardiovasc Interv* 55:1, 2002.

Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ și colab.: Comparatie între operația de bypass coronarian cu stentul cu eliberare de medicament pentru tratamentul bolii principale și/sau a trei vase stângi: urmărirea pe 3 ani a studiului SYNTAX. *Eur Heart J* 32:2125, 2011.

Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP și colab.: Chirurgie de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată la pacienții cu boală cu trei vase și boală coronariană

principală stângă: urmărirea pe 5 ani a studiului clinic randomizat SYNTAX. Lancet 381:629, 2013.

Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW: Extinderea aplicațiilor clinice ale scorului SYNTAX. Heart 100:276, 2014.

Farooq V, Girasis C, Magro M și colab.: Scorul CABG SYNTAX - un instrument angiografic pentru a grada complexitatea bolii coronariene după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: din substudiul SYNTAX Left Main Angiografic (SYNTAX-LE MANS). EuroIntervention 8:1277, 2013.

Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM și colab: Impactul negativ al revascularizării angiografice incomplete asupra rezultatelor clinice și asocierea acestora cu ocluziile totale: studiul SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 61:282, 2013.

Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, și colab: Caracteristici anatomice și clinice pentru a ghida luarea deciziilor între intervenția chirurgicală de bypass coronarian și intervenția coronariană percutanată pentru pacienți individuali: Dezvoltarea și validarea scorului SYNTAX II. Lancet 381:639, 2013.

Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al: Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. JAMA 308:1237, 2012.

Papadopoulos SL, Girasis C, Dharampal A și colab.: Scorul CT-SYNTAX: Un studiu de fezabilitate și reproductibilitate. J Am Coll Cardiol Img 6:413, 2013.

Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, și colab.: Eficacitatea și siguranța edifoligidei, o momeală a factorului de transcripție E2F, pentru prevenirea insuficienței grefei venoase după intervenția chirurgicală a grefei de bypass coronarian: PREVENT IV: Un studiu randomizat controlat. JAMA 294:2446, 2005.

Hindnavis V, Cho SH, Goldberg S: Intervenția grefei din vena safenă: o revizuire. J Invasive Cardiol 24:2446, 2012.

Coolong A, Baim DS, Kuntz RE și colab.: Stentul cu grefa de venă safenă și evenimentele cardiace adverse majore: un model predictiv derivat dintr-o analiză comună a 3958 de pacienți. Circulație 117:790, 2008.

Lasala JM, Cox DA, Dobies D și colab.: Tromboza stentului cu eliberare de medicamente în practica clinică de rutină: Rezultate de doi ani și predictorii din registrele TAXUS ARRIVE. Circ Cardiovasc Interv 2:285, 2009.

Fujimoto H, Nakamura M, Yokoi H: Impactul calcificării asupra rezultatelor pe termen lung ale implantării de stent cu eluție de sirolimus: Subanaliza Registrului de Supraveghere Cypher Post-Marketing. Circ J 76:57, 2012.

Popma JJ, Tiroch K, Almonacid A și colab.: O analiză angiografică calitativă și cantitativă a fracturii stent tardive după implantarea stentului cu eluție de sirolimus. *Am J Cardiol* 103:923, 2009.

Kuramitsu S, Iwabuchi M, Haraguchi T și colab: Incidența și impactul clinic al fracturii stentului după implantarea stentului cu eluție de everolimus. *Circ Cardiovasc Interv* 5:663, 2012.

Rathore S, Matsuo H, Terashima M, și colab: Aterectomia rotațională pentru boala coronariană fibro-calcifică în era stentului cu eluare de medicamente: Rezultate procedurale și rezultate angiografice de urmărire. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:919, 2010.

Karanasos A, Ligthart JM, Witberg KT și colab.: Noduli calcificați: un mecanism subestimat de tromboză coronariană? *J Am Coll Cardiol Img* 5:1071, 2012.

Rawlins J, Sambu N, O'Kane P: Strategii pentru managementul trombului intra-coronarian masiv în infarctul miocardic acut. *Heart* 99:510, 2013.

Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, și colab: Un algoritm de tratament percutanat pentru încrucișarea ocluziilor totale coronariene cronice. *J Am Coll Cardiol Intv* 5:367, 2012.

Michael TT, Karmaliotis D, Brilakis ES, et al: Rezultatele procedurale ale revascularizării ocluziei totale cronice a arterelor coronare native (dintr-un registru multicentric din Statele Unite). *Am J Cardiol* 112:488, 2013.

Whitlow PL, Burke MN, Lombardi WL și colab.: Utilizarea unui sistem de trecere și reintrare roman în ocluziile totale coronariene cronice care au eșuat tehnicile standard de încrucișare: Rezultatele studiului FAST-CTOs (Tehnica de direcție antegradă facilitată în ocluzii totale cronice). *J Am Coll Cardiol Intv* 5:393, 2012.

Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D și colab.: Factori predictivi și impactul absenței refluxului după intervenția coronariană percutanată primară la pacienții cu infarct miocardic acut. *Circ Cardiovasc Interv* 3:27, 2010.

Porto I, Hamilton-Craig C, Brancati M și colab.: Evaluarea angiografică a perfuziei microvasculare - blush miocardic în practica clinică. *Am Heart J* 160:1015, 2010.

Choi JH, Chang SA, Choi JO, et al: Frecvența infarctului miocardic și relația sa cu fluxul colateral angiografic în teritoriile furnizate de arterele coronare ocluzate cronic. *Circulație* 127:703, 2013.

Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ și colab.: Compararea interpretării clinice cu evaluarea vizuală și angiografia coronariană cantitativă la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate în practica contemporană: proiectul de evaluare a angiografiei (A2). *Circulație* 127:1793, 2013.

Shin DH, Koo BK, Waseda K, și colab.: Discrepanța în evaluarea leziunilor ramurilor laterale închise prin estimare vizuală și analiză angiografică coronariană cantitativă: Comparatie cu rezerva de flux fracțional. *Catheter Cardiovasc Interv* 78:720, 2011.

Girasis C, Schuurbiens JC, Onuma Y și colab.: Progrese în evaluarea angiografică coronariană cantitativă bidimensională a leziunilor de bifurcație: detectarea îmbunătățită a diametrului lumenului mic și derivarea automată a diametrului vasului de referință. *EuroIntervention* 7:1326, 2012.

Onuma Y, Girasis C, Aben JP și colab.: O nouă metodologie de analiză coronariană cantitativă tridimensională dedicată leziunilor de bifurcație. *EuroIntervention* 7:629, 2011.

Farooq V, Gomez-Lara J, Brugaletta S, și colab.: Diametrele luminale maxime proximale și distale ca ghid pentru desfășurarea adecvată a schelei vasculare bioresorbabile ABSORB care eliberează everolimus: un substudiu al cohortei ABSORB B și al studiului ABSORB EXTEND în curs de desfășurare. *Catheter Cardiovasc Interv* 79:880, 2012.

Gomez-Lara J, Diletti R, Brugaletta S și colab.: Diametrul luminal maxim angiografic și desfășurarea adecvată a schelei vasculare bioresorbabile cu eluție de everolimus, așa cum a fost evaluată prin tomografie cu coerență optică: un studiu secundar de cohortă B ABSORB. *EuroIntervention* 8:214, 2012.

Imagistica intracoronariană

Tearney GJ, Regar E, Akasaka T și colab.: Standarde de consens pentru achiziția, măsurarea și raportarea studiilor de tomografie cu coerență optică intravasculară: un raport de la grupul internațional de lucru pentru standardizarea și validarea tomografiei intravasculare cu coerență optică. *J Am Coll Cardiol* 59:1058, 2012.

Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW: Imagistica aterosclerozei coronariene: ultrasunete intravascular. *Eur Heart J* 31:2456, 2010.

Maehara A, Mintz GS, Weissman NJ: Advances in intravascular imaging. *Circ Cardiovasc Interv* 2:482, 2009.

Pu J, Mintz GS, Brilakis ES și colab.: Caracterizarea in vivo a plăcilor coronare: descoperiri noi din compararea ultrasunetelor intravasculare în tonuri de gri și a histologiei virtuale și spectroscopiei în infraroșu apropiat. *Eur Heart J* 33:372, 2012.

McCabe JM, Croce KJ: Tomografie cu coerență optică. Tiraj 126:2140, 2012.

Pijls NH, Sels JW: Măsurarea funcțională a stenozei coronariene. *J Am Coll Cardiol* 59:1045, 2012.

McDaniel MC, Eshtehardi P, Sawaya FJ, și colab.: Aplicații clinice contemporane ale ultrasunetelor intravasculare coronariene. *J Am Coll Cardiol Interv* 4:1155, 2011.

Kinlay S: Ce ne-a învățat ecografia intravasculară despre biologia plăcii? Curr Atheroscler Rep 3:260, 2001.

Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al: Măsurile derivate din ultrasunete intravasculare ale sarcinii plăcii coronariene aterosclerotice și rezultatul clinic. J Am Coll Cardiol 55:2399, 2011.

® CRITERII ADECVATE DE UTILIZARE

Imagistica multimodală în boala cardiacă ischemică stabilă și insuficiența cardiacă

James E. Udelson, Vasken Dilsizian și Robert O. Bonow

Începând cu 2005, Colegiul American de Cardiologie împreună cu alte societăți profesionale au publicat Criteriile de utilizare adecvate

Zamani P, Ganz P, Libby P și colab: Relația tratamentului antihipertensiv cu markerii plasmatici ai inflamației vasculare și remodelării în comparația amlodipinei versus enalapril pentru a limita apariția studiului trombozei. Am Heart J 163:735, 2012.

Evoluții viitoare

Quillard T, Libby P: Imagistica moleculară a aterosclerozei pentru îmbunătățirea dezvoltării diagnostice și terapeutice. Circ Res 111:231, 2012.

(AUC), un set de recomandări pentru utilizarea procedurilor diagnostice și terapeutice cheie pentru situațiile clinice. În ceea ce privește imagistica de diagnostic, de la publicarea documentului inițial privind tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) în 2005, fiecare document AUC a luat în considerare un test sau o procedură imagistică individuală (cum ar fi SPECT sau ecocardiografia) în numeroase indicații clinice. Recomandările AUC sunt menite să informeze luarea deciziilor clinice pentru utilizarea optimă a imagisticii cardiace.

Două documente recent publicate oferă recomandări pentru utilizarea adecvată a imagisticii în sindroamele clinice, mai degrabă decât să se concentreze doar pe o modalitate specifică de imagistică. Recomandările se aplică tuturor pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă, adică celor cu BC suspectată sau cunoscută (Tabelul 20G-1)¹ și pacienților cu insuficiență cardiacă (Tabelul 20G-2)² și prezintă criteriile pentru utilizarea a numeroase

TABELUL 20G-1 Criterii de utilizare corespunzătoare multimodalității pentru detectarea și evaluarea riscului de cardiopatie ischemică stabilă—continuare

20

EXERCITII INVAZIV STRESS STRES STRESS CALCIUM CORONAR

INDICAȚIE ECG RNI ECO CMR SCORING CCTA ANGIOGRAFIE

Secțiunea 2. Testarea sau Procedura anterioară

Secțiunea 2.1. Testări anterioare fără intervenție de revascularizare (cu intervenție de revascularizare de la cel mai recent test, consultați

Secțiunea 2.2)

2.0. Testare secvențială (<90 de zile): Test/Studiu anterior anormal)

Arteriografia coronariană și imagistica intracoronariană

(Scor Agatston >100)

2.1. Testare secvențială sau de urmărire (<90 de zile): Rezultate anterioare incerte

Evaluare anterioară noninvasivă echivocă, limită sau discordante atunci când CAD obstructiv rămâne o preocupare

Angiografie coronariană anterioară (invazivă sau neinvazivă)

semnificație pe angiografia coronariană anterioară

2.2. Testare ulterioară (>90 de zile): Simptome asimptomatice sau stabile

Test ECG de efort anterior anormal, simptome asimptomatice sau stabile

CAD obstructivă pe angiografia coronariană anterioară (invazivă sau neinvazivă),
asimptomatică (fără echivalent ischemic) sau simptome stabile

A continuat

Evaluarea Pacientului

3.2. Asimptomatic și <1 an după oricare dintre

Următoarele: CT normală sau angiografie invazivă, test de stres normal pentru CAD sau revascularizare

>1 factor de risc clinic

Secțiunea 4. Determinați nivelul de exercițiu înainte de începerea prescripției de exerciții sau a reabilitării cardiace

Tasta de utilizare adecvată: A = adecvată; M = poate fi adecvat; R = rar potrivit.

CCT = tomografie computerizată coronariană; CHD = boală coronariană; ECG = electrocardiograma; Eco = ecocardiografie; LBBB = bloc de ramură stângă a fasciculului; PVC = contracție ventriculară prematură; RNI = imagistica cu radionuclizi; VT = tahicardie ventriculară.

Arteriografia coronariană și imagistica intracoronariană

Dificultăți de respirație sau scăderea toleranței la efort sau simptome de retenție de lichide și constatări ale insuficienței cardiace

Radiografie toracică anormală (de exemplu, silueta mărită, congestie venoasă pulmonară) sau

Biomarker(i) anormal(i) (de exemplu, BNP, pro-BNP) sau semne de insuficiență cardiacă

Dovezi de perfuzie afectată

sau

Dovezi de supraîncărcare a volumului

Nicio deteriorare a stării clinice și

Nicio modificare a stării de aritmie

A continuat

Evaluarea Pacientului

*SPECT odihnă/redistribuire.

Tasta de utilizare adecvată: A = adecvată; M = poate fi adecvat; R = rar potrivit.

AFib = fibrilație atrială; BNP = peptida natriuretică cerebrală; Cath = cateterizare; CCT = tomografie computerizată coronariană; Eco = ecocardiografie; EF = fracția de ejeție; IC = insuficiența cardiacă; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; RNV = ventriculografie cu radionuclizi; VT/VF = tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară.

modalități de testare în cadrul fiecăruia dintre aceste sindroame clinice, inclusiv electrocardiografia de efort și toate modalitățile imagistice utilizate pe scară largă, cum ar fi imagistica de perfuzie SPECT, ecocardiografia, angiografia coronariană computerizată (CCTA) și imagistica cu calciu și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR). Testarea este evaluată pe baza literaturii publicate, precum și a opiniilor experților, într-un proces bine definit. Testele sunt evaluate folosind nomenclatura actuală ca fiind „adecvate”, „poate fi adecvate” sau „rar adecvate”.³

Deși aceste documente reflectă în mare parte criteriile din documentele publicate anterior pentru fiecare dintre modalitățile individuale, recomandări suplimentare au fost elaborate

pe baza datelor publicate mai recente. Acest lucru este valabil mai ales pentru modalitățile mai noi, cum ar fi CCTA și CMR, pentru care datele continuă să evolueze. Astfel, recomandările din aceste documente mai noi le înlocuiesc pe cele din documentele anterioare ale AUC privind modalitățile individuale (vezi secțiunile Ghid și Criterii de utilizare adecvate pentru capitolele 14, 16, 17, 18 și 19). Mai mult decât atât, un punct forte al acestor documente multimodalitate este că unul dintre obiectivele sale a fost „... identifica toate testele care sunt considerate rezonabile pentru o anumită indicație clinică.”¹ Grupul nu a încercat să definească ce test ar putea fi „cel mai bun” pentru fiecare indicație, ci mai degrabă să identifice gama de teste care ar putea fi adecvată (sau nu) pentru o anumită indicație clinică în cadrul unui anumit sindrom clinic. Este recunoscut faptul că expertiza locală și calitatea testării reprezintă un factor critic suplimentar în determinarea selecției testelor.

Documentele AUC au fost importante în identificarea, pentru laboratoarele individuale de imagistică de practică și sistemele spitalicești, că aproximativ 15% dintre testele care sunt comandate par să se încadreze în categoria „rar adecvate”; de asemenea, oferă clinicienilor un ghid pentru a optimiza selecția cazurilor pentru testare, precum și selecția testelor. Documentele AUC de imagistică multimodală compilează în mod cuprinzător recomandările pentru toate modalitățile de imagistică și sunt ghiduri importante pentru practica clinică.

Referințe

Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al:

ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare adecvate multimodale pentru detectarea și evaluarea riscului de boala cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Utilizare Adecvată, Societatea Americană de Echocardiografie, Societatea Americană de Utilizare a Criteriilor de Echocardiografie, Cardiologie nucleară, Societatea de insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 63:380, 2014.

Patel MR, White RD, Abbara S, et al: 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare în insuficiența cardiacă: un raport comun al Comitetului pentru criterii de adecvare a Colegiului American de Radiologie și Grupul operativ pentru criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 61:2207, 2013.

Carr JJ, Hendel RC, White RD, et al: 2013 Utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare: o metodologie pentru dezvoltarea criteriilor comune pentru utilizarea adecvată a imagisticii cardiovasculare de către Fundația American College of Cardiology și American College of Radiology. J Am Coll Cardiol 61:2199, 2013.

partea a IV-a

Insuficiență cardiacă

Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă

Lionel H. Opie și Donald M. Bers

MICROANATOMIA CELULELE CONTRACTILE

ȘI PROTEINE, 429

Ultrastructura celulelor contractile, 429

Morfologia și funcția mitocondrială, 430

Proteine contractile, 432

Efectele gradate ale $[Ca^{2+}]$ asupra ciclului Cross-Bridge, 435

FLUXURI DE IONI DE CALCIU ÎN CARDIAC

CICLU CONTRACȚIE-RELAXARE, 435

Mișcări ale calciului și excitație

Cuplaj de contracție, 435

Eliberarea și absorbția de Ca^{2+} de către reticulul sarcoplasmatic, 436

Absorbția calciului în sarcoplasmă

Reticulum de SERCA, 438

CONTROLUL SARCOLEMMAL AL Ca^{2+}

ȘI Na^{+} , 438

Canale de calciu și sodiu, 438

Schimbătoare de ioni și pompe, 439

SISTEME DE SEMNALIZARE ADRENERGICĂ, 440

Răspuns fiziologic de luptă sau de zbor, 440 subtipuri de receptori beta-adrenergici, 441
subtipuri de receptori alfa-adrenergici, 441 proteine G, 441

Adenozin monofosfat ciclic și protein kinaza A, 442

Kinaza II dependentă de calciu-calmodulină, 444

OXID COLINERGIC ȘI NITRIC

SEMNALIZARE, 444

Semnalizarea colinergică, 444

Semnalizarea ciclică a guanozinei monofosfat în inimă, 445

Oxid nitric, 445

PERFORMANȚA CONTRACTILĂ A INTACTULUI

INIMILE, 445

Ciclul cardiac, 446

Contractilitate versus condiții de încărcare, 447

Legea inimii lui Starling, 447

Efortul peretelui, 448

Ritm cardiac și forța-frecvență

Relație, 449

Consumul miocardic de oxigen, 450

Măsurătorile funcției contractile, 451

Relaxare ventriculară stângă și diastolică

Disfuncție, 452

Funcția ventriculară dreaptă, 452

Funcția atrială, 452

PERSPECTIVE DE VIITOR, 452

REFERINȚE, 453

MICROANATOMIA CONTRACTILĂ

CELULE ȘI PROTEINE

Ultrastructura celulelor contractile

Funcția majoră a celulelor musculare cardiace (cardiomioците sau miocite) este de a executa ciclul de contracție-relaxare cardiacă. Proteinele contractile ale inimii se află în cadrul acestor miocite, care constituie aproximativ 75% din volumul total al miocardului, deși doar aproximativ o treime din numărul tuturor celulelor.¹⁻⁴ Aproximativ jumătate din fiecare celulă ventriculară este ocupată de miofibrilele miofibrilor (Fig. 21-1) și de aproximativ o treime de mitocondrii T2-1-1. O miofibră este un grup de miocite (Fig. 21-1) ținute împreună de țesutul conjunctiv de collagen din jur, acesta din urmă fiind o componentă majoră a matricei extracelulare. Alte fire de collagen conectează miofibrele între ele.

Miocitele contractile individuale reprezintă mai mult de jumătate din greutatea inimii. Miocitele ventriculare au o formă aproximativă de cărămidă, de obicei 150 x 20 x 12 pm (Tabelul 21-1) și sunt conectate la capete lungi (Fig. 21-2). Cele din atrium sunt mai mici și mai în formă de fus (<10 pm în diametru și <100 pm în lungime). Când sunt examinate la microscop cu lumină, miocitele atriale și ventriculare au striții încrucișate și sunt adesea ramificate. Fiecare miocit este delimitat de o membrană celulară complexă, sarcolemma (sarco = carne; lema = coajă subțire) și este umplut cu mănunchiuri de miofibrile asemănătoare cu bastonașe (vezi Fig. 21-1), care sunt elementele contractile. Sarcolemma miocitară se invaginează pentru a forma o rețea tubulară extinsă (tubulii T) care extinde spațiul extracelular în interiorul celulei (vezi Figurile 21-1 și 21-2). Miocitele ventriculare sunt de obicei binucleate, iar acești nuclei conțin cea mai mare parte a informațiilor genetice ale celulei. Unele miocite au unul sau mai mulți nuclei. Rândurile de mitocondrii sunt situate între miofibrile și, de asemenea, imediat sub sarcolemă. Mitocondriile funcționează în principal pentru a genera energia, sub formă de adenosin trifosfat (ATP), care este necesară pentru a menține funcția contractilă a inimii și gradientii ionici asociați. Reticulul sarcoplasmatic (SR) este o formă specializată de reticul endoplasmatic care este critică pentru ciclul calciului (Ca^{2+}), care este comutatorul pornit-oprit pentru contracție (vezi Fig. 21-1). Când valul de excitație electrică ajunge la tubii T, canalele de Ca^{2+} dependente de tensiune se deschid pentru a oferi o intrare relativ mică de Ca^{2+} , ceea ce declanșează eliberarea suplimentară de Ca^{2+} din SR prin canalele de eliberare apropiate. Acesta este

Ca²⁺ care inițiază contracția miocardică. Sechestrarea Ca²⁺ de către SR determină relaxare (diastolă).

Din punct de vedere anatomic, SR este o rețea fin interconectată, delimitată de membrana lipidică, care se răspândește prin miocite. Canalele de eliberare de Ca²⁺ (sau receptori de rianodină [RyRs]) sunt concentrate în partea SR care se află în apozitie foarte apropiată cu canalul tubular de Ca²⁺ T. Acestea se numesc cisterne terminale (cutii sau coșuri, latină) sau SR de joncțiune (jSR). Cea de-a doua parte a SR, SR longitudinal, liber sau de rețea, constă din tubuli ramificați care înconjoară miofilamentele (vezi Fig. 21-1) care preiau Ca²⁺ înapoi în SR și conduc astfel relaxarea. O astfel de absorbție este realizată de Ca²⁺ care necesită ATP

IV

Insuficiență cardiacă

Miofibră

miocit

ora 22

Ca²⁺

intră

Miofibrila

miocit

Miofibrila

schimb Na⁺/Ca²⁺

Pompa Ca²⁺

> \ Ca²⁺

Declanșatorul Ca²⁺

lasă J

GRATUIT

Ca²⁺

Contracta

Relaxați-vă

Sistolă

tubul transversal

concentrația de Ca^{2+} crește și scade pentru a provoca contracția și relaxarea cardiacă.

Microarhitectura subcelulară

Sistemele de semnale moleculare care transmit mesaje de la receptorii de suprafață către organele intracelulare pot fi direcționate către anumite site-uri de molecule care „ancorează” componentele cascadelor de semnalizare la loci specifici, cum ar fi în jurul receptorilor beta-adrenergici și canalelor Ca^{2+} la joncțiunea tubul T-SR și caveolele (invaginări sarcolemale mici în formă de balon). Proteinele de schelă, cum ar fi caveolina sau RyR, aduc moleculele care interacționează strâns împreună în aceste locații. Aceste complexe pot elibera componente care se translocă și semnalează în altă parte a celulei, cum ar fi nucleul, unde poate semnala creșterea miocitelor. Un alt tip de transfer subcelular este implicat în aducerea ATP-ului produs în mitocondrii în locurile în care este utilizat (de exemplu, miofilamente), care este facilitat de localizarea creatinkinazei, o enzimă care convertește creatina fosfat în ATP.

Miofibrila

linia Z ►

Diastolă

Ca²⁺ pleacă la SR

mitocondriale

Morfologie și funcție

Miocitul ventricular tipic are aproximativ 8000 de mitocondrii, fiecare dintre acestea fiind ovată cu o axă lungă care măsoară 1 până la 2 μ m și axa scurtă de 300 până la 500 nm. Există două mem-

Cap

Miozina

Actină

pompă cunoscută sub numele de SERCA (reticulul sarcoendoplasmatic Ca²⁺-adenozin trifosfatază [ATPaza]). Ca²⁺ preluat în SR este apoi stocat la concentrație mare, parțial legat de proteinele de stocare, inclusiv calsequestrin, înainte de a fi eliberat din nou ca răspuns la următorul val de depolarizare. Citoplasma sau sarcoplasma se referă la lichidul intracelular și proteinele din acesta, dar exclude conținutul de organele cum ar fi mitocondriile, nucleul și SR. Citoplasma este aglomerată cu miofilamente, dar acesta este fluidul în care se află

branele, membranele mitocondriale exterioare și interioare (OMM și IMM; Fig. 21-3). IMM este „motolit”, astfel încât formează o suprafață mare într-un volum mic și conține complexii de citocrom care alcătuiesc lanțul respirator, inclusiv F₀-F₁ ATP sintaza. Spațiul din cadrul IMM, matricea mitocondrială, conține enzime ale ciclului acidului tricarboxilic (TCA) și alte componente metabolice cheie. Aceste componente furnizează protoni echivalenți reducători care sunt pompați din matrice de către citocromi, iar această pompă a protonilor creează potențialul matricei foarte negativ față de citosol ($\psi_m = -180$ mV). Un astfel de „I” negativ creează un gradient electrochimic puternic pentru protoni,

care, pe măsură ce curg în acest gradient de energie pe F₀-F₁ ATP sintaza, sunt responsabili pentru producerea ATP. ATP-ul încă trebuie să iasă din mitocondrii, iar un transportor de nucleotide de adenină schimbă ATP mitocondrial cu adenozin difosfat citosolic (ADP). Acest sistem este reglat excelent pentru a menține constante [ATP] și [ADP] citosolice în timpul schimbărilor dramatice ale sarcinii cardiace.⁵ Mecanismele multiple de control implicate în acest proces nu sunt pe deplin înțelese, dar unul este destul de relevant pentru procesul de cuplare excitație-contracție. Creșterea activității cardiace într-un cadru fiziologic este de obicei determinată de

21

TABELUL 21-1 Caracteristicile celulelor cardiace, organelor și proteinelor contractile

MICROANATOMIA CELULELE INIMII

COMPOZIȚIA ȘI FUNCȚIA CELULEI VENTRICULARE

Organele	Procentul volumului celular	Funcția
-----------------	------------------------------------	----------------

Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă

FIGURA 21-2 Sarcomerul este distanța dintre cele două linii Z. De remarcat prezența a numeroase mitocondrii (mit) cuprinse între miofibrile și prezența tubulilor T (T), care pătrund în mușchi la nivelul liniilor Z. Această imagine bidimensională nu ar trebui să mascheze faptul că linia Z este într-adevăr un „disc Z”, așa cum este linia M (M), prezentată și în Figura 21-1. A = suprapunerea benzii de actinmiozină; g = granule de glicogen; H = zona centrală clară care conține numai corpuri de filament de miozină și linia M; I = banda de filamente de actină, titină și linia Z (mușchi papilar de șobolan, 32.000x). (Cu amabilitatea Dr. J. Moravec, Dijon, Franța.)

Transportul mitocondrial de Ca și Na:

Legătura cu metabolismul

NCX

2Na

T NADH

H⁺

NHX

Ca

+

Mito

Matrice

(-180 mV)

ATP

ATP

FIGURA 21-3 Reglarea mitocondrială a Ca^{2+} . Matricea intramitocondrială este foarte negativă în raport cu citosolul (-180 mV). Ca^{2+} intră în mitocondrii prin intermediul uniporterului Ca^{2+} și este extrudat prin schimb Na/Ca . Na^{+} este extrudat prin schimb Na/H . Protonii (H^{+}) sunt pompați din mitocondrii de către sistemele citocrom (Cyto), permițând astfel H^{+} să intre prin $\text{F}_0\text{-F}_1$ ATP sintaza (ATP). Când $[\text{Ca}]$ mitocondrial este crescut, activează dehidrogenazele mitocondriale, care cresc nivelurile NADH și furnizează protoni echivalenți reducători suplimentari lanțului de transport de electroni. (Modificat din Bers DM: Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force. Dordrecht, Olanda, Kluwer Academic, 2001.)

T

Dehidrogenaze

tranzitorii de Ca^{2+} de amplitudine mai mare și/sau mai frecvente. Această creștere a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ în medie crește, de asemenea, matricea mitocondrială $[\text{Ca}]$ ($[\text{Ca}^{2+}]_m$), care activează dehidrogenazele cheie în ciclul TCA și, de asemenea, piruvat dehidrogenaza pentru a restabili nivelurile de nicotinamidă adenin dinucleotidă, formă redusă (NADH) și, prin urmare, crește activitatea citocromului și, prin urmare, menține nivelul normal de [ATP].

Cele de mai sus ridică problema modului în care mitocondriile reglează $[\text{Ca}^{2+}]_m$, deoarece există, de asemenea, un gradient electrochimic uriaș care favorizează intrarea Ca^{2+} în mitocondrii.³ Într-adevăr, $[\text{Ca}^{2+}]_m$ nu este, în mod normal, foarte diferit de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ și este menținut la acel nivel de un schimbător mitocondrial Na/Ca (NCXL), care folosește, de asemenea, gradientul electrochimic de Ca^{2+} mitocondriile. Cu toate acestea, acest lucru ar încălca, desigur, mitocondriile cu Na^+ , astfel încât Na^+ trebuie să fie, de asemenea, extrudat din mitocondrii. Acest lucru este realizat de un schimbător Na/H din IMM, dar o consecință este că acest aflix de H^+ costă energie. Adică, acești protoni ar fi putut pătrunde în mitocondrii prin ATP-sintaza $\text{F}_0\text{-F}_1$ producând ATP, dar în schimb au fost folosiți pentru a extruda Na^+ și Ca^{2+} . Deci, într-un anumit sens, mitocondria poate produce ATP sau extruda Ca^{2+} . Acest lucru devine important atunci când miocitele (sau alte celule) suferă de supraîncărcare cu Ca^{2+} . Pe termen scurt, mitocondriile pot absorbi cantități mari de Ca^{2+} pentru a proteja celula de suprasolicitarea de Ca^{2+} pe termen scurt, dar $[\text{Ca}^{2+}]_i$ cronic are consecințe grave. În primul rând, această absorbție de Ca^{2+} poate diminua „I”_{CaT} și are loc în detrimentul producției de ATP (după cum s-a menționat), împiedicând astfel recuperarea energetică după un astfel de stres. În al doilea rând, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ și $[\text{Ca}^{2+}]_m$ crescute pot facilita deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale, ceea ce permite conținutului matricei să fie eliberat în citosol, șterge m-ul și poate fi semnul morții pentru mitocondriile individuale, precum și pentru celulele care se bazează pe funcția lor.

Astfel, mitocondriile se pot transforma rapid în organele care favorizează moartea, așa cum tocmai am menționat și, de asemenea, prin producerea de specii reactive de oxigen (ROS) excesive, care pot promova moartea celulelor necrotice prin porul de tranziție a permeabilității mitocondriale și eliberarea de proteine proapoptotice⁶ (vezi capitolul 22). Mitocondriile pot induce, de asemenea, autofagia mitocondrială sau mitofagia, care curăță selectiv mitocondriile deteriorate și favorizează adaptarea la stres prin îndepărtarea mitocondriilor deteriorate. Stresul oxidativ crescut și proteazele apoptotice pot inactiva mitofagia și, prin urmare, pot provoca moartea celulelor.⁷

Proteine contractile

Cele două proteine contractile principale sunt proteina motorie miozina de pe filamentul gros și actina de pe filamentul subțire (vezi Fig. 21-1). Ca^{2+} inițiază ciclul de contracție prin legarea de troponina C proteina reglatoare a filamentului subțire pentru a ușura inhibarea exercitată de acest complex de troponine (Fig. 21-4). Filamentele subțiri de actină sunt

conectate la liniile Z (Z, abrevierea pentru Zuckung germană sau contracție; vezi Figurile 21-1 și 21-2) la fiecare capăt al sarcomerului, care este

unitatea contractilă funcțională care se repetă prin filamente. Sarcomerul este limitat pe ambele părți de o linie Z, care cu filamentele subțiri creează un fel de cușcă în jurul filamentului gros de miozină care se extinde de la centrul sarcomerului spre exterior, dar nu ajunge la linia Z. În timpul contracției, capetele de miozină se apucă de actină și trage filamentele de actină spre centrul sarcomerului. Filamentele subțiri și groase pot aluneca astfel unul peste altul pentru a scurta sarcomerul și lungimea celulei (fără ca moleculele individuale de actină sau miozină să se scurteze efectiv).

Interacțiunea capetelor de miozină cu filamentele de actină atunci când sosește suficient Ca^{2+} din SR (vezi Fig. 21-1) se numește ciclizare încrucișată. Pe măsură ce filamentele de actină se deplasează spre interior, spre centrul sarcomerului, ele apropie liniile Z, astfel încât sarcomerul se scurtează. Energia pentru această scurtare este furnizată de descompunerea ATP, produsă în principal în mitocondrii.

Titin și Sensarea lungimii

Titina este o moleculă gigantică, cea mai mare proteină descrisă până acum. Este o proteină miofibrilară extraordinar de lungă, flexibilă și subțire (fig. 21-5). Titinul se extinde de la linia Z, dar se oprește chiar înainte de linia M care conectează filamentul gros de linia Z (vezi Fig. 21-1) și oferă elasticitate. Titinul are două segmente distincte: un segment de ancorare inextensibil și un segment elastic extensibil care se întinde pe măsură ce lungimea sarcomerului crește. Deci, molecula de titin se poate întinde între 0,6 și 1,2 μm în lungime și are funcții multiple. În primul rând, leagă molecula de miozină de linia Z, stabilizând astfel proteinele contractile. În al doilea rând, pe măsură ce se întinde și se relaxează, elasticitatea sa contribuie la relația stres-solicitare a mușchilor cardiaci și scheletici. La lungimi mici de sarcomer, domeniul elastic este pliat pe el însuși pentru a genera forța de restabilire (Fig. 21-5). Aceste modificări ale titinei ajută la explicarea elementului elastic în serie care a fost dedus din studiile de mecanică ca elasticitate în serie cu filamentele de miozină. În al treilea rând, întinderea diastolică crescută a titinei ca lungime a sarcomerului

HZ

mușchiul cardiac este crescut determină îndreptarea părții înfășurate a moleculei de titin. Acest arc molecular întins se contractă apoi mai viguros în sistolă.⁴ În al patrulea rând,

titina poate transduce întinderea mecanică în semnale de creștere. Cu o întindere diastolică susținută, ca și în cazul supraîncărcării de volum, segmentul elastic al titinei este sub tensiune constantă și transmite acest semnal mecanic către proteina LIM musculară (MLP) atașată la partea terminală a titinei care face parte din complexul Z-disc.⁸ MLP este propus a fi un senzor de întindere care transmite semnalele care au ca rezultat un model de creștere a supraîncărcării miocitelor. cardiomiopatie dilatativă.⁹

State obligatorii puternice și slabe

Deși la nivel molecular evenimentele care stau la baza ciclului de punți încrucișate sunt complexe, o ipoteză proeminentă susține că punțile încrucișate există fie într-o stare de legare puternică, fie într-o stare slabă (Fig. 21-6). Sosirea Ca^{2+} la proteinele contractile este o legătură crucială în cuplarea excitației contracției. Legarea Ca^{2+} la troponina C deplasează complexul de troponintropomiozină pe filamentul de actină, ceea ce permite capetelor de miozină să formeze punți încrucișate de legare puternică cu moleculele de actină (Fig. 21-6). Dacă, totuși, starea de legare puternică ar fi prezentă în mod continuu, proteinele contractile nu s-ar putea relaxa niciodată. Astfel, s-a propus că legarea ATP la capul miozinei plasează punțile încrucișate într-o stare de legare slabă chiar și atunci când $[\text{Ca}^{2+}]$ este ridicat. În schimb, atunci când ATP este hidrolizat la ADP și fosfat anorganic (Pi), starea de legare puternică este din nou favorizată (Fig. 21-6). Prin urmare, modificările induse de ATP în configurația moleculară a capului miozinei au ca rezultat variații corespunzătoare ale proprietăților sale fizice. Activarea dependentă de lungime promovează, de asemenea, starea de legare puternică (vezi secțiunea Activare dependentă de lungime și efectul Frank-Starling). În schimb, starea de legare slabă predomină atunci când $[\text{Ca}^{2+}]$ scade și astfel permite relaxarea în timpul diastolei. Pe măsură ce Ca^{2+} se disociază de troponina C în timpul scăderii $[\text{Ca}^{2+}]$, complexul troponină-tropomiozină își revine configurația inhibitorie pentru a preveni legarea puternică.

Complexul de actină și troponină

Deși Ca^{2+} oferă comutatorul esențial „pornit” pentru ciclul de punte transversală prin legarea la troponina C, aceasta este mediată de o serie de interacțiuni între componentele complexului de troponină, tropomiozina și actina (Fig. 21-6). Pentru a înțelege rolul Ca^{2+} necesită o scurtă descriere a structurii moleculare a actinei și a complexului de troponină. Filamentele subțiri sunt compuse din două filamente de actină elicoidale care se întrepătrund, cu o moleculă lungă de tropomiozină care se întinde pe șapte monomeri de actină localizați în șanțul dintre cele două filamente de actină (vezi Fig. 21-4). La fiecare șapte molecule de actină (38,5 nm de-a lungul acestei structuri) se află un complex de troponină reglator cu trei proteine: troponina C (legare de Ca^{2+}), I (inhibitor) și T (legare de tropomiozină).

Când $[\text{Ca}^{2+}]$ este scăzut, molecula de tropomiozină este poziționată în așa fel încât să blocheze capete de miozină să interacționeze cu actina (vezi Fig. 21-4). Ca rezultat, majoritatea punților încrucișate sunt în „poziție blocată”, deși unele ar putea vizita starea de legare slabă.⁴ Pe măsură ce $[\text{Ca}^{2+}]$ crește și se leagă de troponina C, troponina C se leagă

mai strâns de troponina I. Acest lucru trage întreg complexul de troponină (inclusiv troponina T) departe de tropomiozină (Fig. 21-4), care permite derularea filamentului de troponina în șanțul⁴, dezinhibând astfel în mare măsură interacțiunea actină-miozină. Astfel, punțile transversale slab legate sau blocate intră în starea de legare puternică și ciclul podurilor transversale este inițiat. Pe măsură ce punțile transversale puternice se formează, ele împing tropomiozina mai adânc în șanțul de actină. Tropomiozina conține reziduuri de suprafață conservate evolutiv care sunt necesare pentru reglarea cooperantă a actomiozinei.⁹ Poziția troponinei C-tropomiozinei la un loc (deschis versus închis) influențează, de asemenea, situsurile „cel mai apropiate” ale sale și răspândește în mod cooperativ activarea de-a lungul miofilamentului.^{2,4}.

Miozina și baza moleculară a contracției musculare Fiecare cap de miozină este partea terminală a unui lanț greu. Corpurile a două dintre aceste lanțuri se împletesc și fiecare se termină într-un „gât” scurt care poartă capul alungit de miozină (vezi Fig. 21-4).

IV

Insuficiență cardiacă

Stare de legare puternică

Capul se îndreaptă și flexează pe corp „Gâtul” se rotește pe fulcr

Stare de legare puternică

FIGURA 21-6 Model molecular de ciclism cross-bridge actualizat de la modelul original în cinci etape Rayment pentru interacțiunea dintre capul de miozină și filamentul de actină⁸ care ia în considerare alte modele. Puntea transversală (înfățișat doar un cap de miozină) este în formă de pară și constă din domeniul motor catalitic, care interacționează cu molecula de actină și o „regiune a gâtului” elicoidal alfa extinsă, care acționează ca un braț de pârghie. Buzunarul de nucleotide care primește și leagă ATP este o depresiune în apropierea centrului domeniului catalitic. Despicătură de legare a actinei traversează domeniul motor catalitic. În timpul ciclului de punte transversală, lățimea fisurii de legare a actinei se modifică în dimensiune, deși detaliile rămân controversate. Începând cu starea de rigoare (A), legarea ATP la buzunar (B) este urmată de hidroliza ATP (C), care închide parțial fisura de legare a actinei. Despicătura se deschide atunci când fosfatul este eliberat (prin despicătură mai degrabă decât prin buzunar), iar capul miozinei se atașează puternic de actină pentru a induce lovitura de putere (D, E). În timpul cursei de putere, acesta din urmă se rotește în jurul unui punct de sprijin în regiunea în care elica se termină în domeniul motorului catalitic. Pe măsură ce capul se flexează, filamentul de actină este deplasat cu aproximativ 10 nm (E). În acest proces, ADP este de asemenea eliberat, astfel încât buzunarul de legare devine liber. În cele din urmă, starea de rigoare este atinsă din nou (A) când capul miozinei este din nou pregătit să primească ATP pentru a reiniționa ciclul de punți încrucișate. Pe tot parcursul, monomerul de actină cu care interacționează capul miozinei este pătat de puncte. Pentru referiri la Cooke, Holmes și Dominguez, vezi Opie.⁴ Profesorul JC Ruegg de la Universitatea Heidelberg, Germania, a oferit sfaturi valoroase.

Conform modelului Rayment, baza capului, sau gâtul, își schimbă configurația în ciclul contractil⁸. Împreună cu „corpurile” tuturor celorlalte capete se formează filamentul gros de miozină. Fiecare lob al capului bilobat are un buzunar de legare a ATP (numit și un buzunar de nucleotide) și o despicătură îngustă care se extinde de la baza acestui buzunar până la fața de legare a actinei.⁹ ATP și produsele sale de descompunere ADP și Pi se leagă de buzunarul de nucleotide în imediata apropiere a locului miozinei unde ADP și Pi¹ sunt divizate de ADP² și Pi¹⁻⁶ (Fig. Rolul fisurii înguste de legare a actinei care desparte segmentul central de 50 kDa al capului miozinei în ciclul contractil este controversat. Conform modelului Rayment revizuit,⁴ această despicătură răspunde la legarea ATP-ului sau a produșilor săi de descompunere la buzunarul de nucleotide în așa fel încât să se producă modificările conformaționale necesare mișcării capului. Potrivit lui Dominguez și colegii,⁴ despicătura este închisă în stările slab atașate înainte de lovitura de putere (Fig.

21-6), dar se deschide când P_i este eliberat prin despicătură, după care capul de miozină se atașează puternic de actină pentru a induce lovitura de putere (Fig. 21-6D, E).

Începând cu starea de rigoare (Fig. 21-6A), legarea ATP de buzunarul său modifică configurația moleculară a capului miozinei astfel încât capul se desprinde de actină pentru a termina starea de rigoare (Fig. 21-6B). Apoi, activitatea ATPazei capului miozinei împarte ATP în ADP și P_i , iar capul se extinde (Fig. 21-6C). Pe măsură ce ATP este hidrolizat, capul miozinei se leagă de o unitate de actină adiacentă. P_i este apoi eliberat din cap prin despicătură, iar capul miozinei este puternic legat de actină (Fig. 21-6D). Apoi, capul se flexează prin cursa de putere, timp în care molecula de actină se mișcă cu aproximativ 10 nm⁴, iar capul de miozină este acum în starea de rigoare, care este susținută în absența ATP. Când buzunarul eliberează ADP și leagă ATP, puntea transversală se eliberează și ciclul se repetă. În timpul contracției izometrice (sau izovolumice), punțile transversale se rotesc, dar nu pot mișca complet filamentul de actină, iar punțile transversale întinse cu legare puternică suportă forța. În timpul scurtării (ejectării), filamentul de actină se mișcă în timpul cursei de putere.

Fiecare ciclu al punții încrucișate consumă o moleculă de ATP, iar această activitate a miozinei ATPazei este locul principal al consumului de ATP în inima care bate. Astfel, atunci când inima este mai puternic activată (vezi mai târziu), nivelul consumului de ATP este crescut în mod similar.⁴ Fiecare unitate de miozină este formată din două lanțuri grele cu corpurile împletite și fiecare se termină într-un singur cap. În special, în timpul contracției, aceste două capete par să funcționeze printr-o acțiune mână peste mână, astfel încât dimerul de miozină nu renunță niciodată complet la filamentul subțire în timpul perioadei de activare.¹⁰ Există două izoforme de miozină în miocitele cardiace, alfa și beta, care au greutate moleculară similară, dar prezintă cicluri transversale și rate de ATPaze substanțial diferite. Izoforma lanțului greu de beta miozină (β -MHC) prezintă o rată mai lentă a ATPazei și este forma predominantă la oamenii adulți. La animalele mici (șobolani și șoareci), în mod normal predomină forma mai rapidă de α -MHC, dar trece la modelul β -MHC în timpul stresului cronic și insuficienței cardiace.⁴

Fiecare gât de moleculă de miozină are, de asemenea, două lanțuri ușoare (denumite lanțuri ușoare esențiale și reglatoare). Lanțul ușor de miozină esențială (MLC-1) este mai proximal de capul miozinei și poate limita procesul contractil prin interacțiunea cu actina. Lanțul ușor de reglare a miozinei (MLC-2) este un loc potențial pentru fosforilare, de exemplu, ca răspuns la stimularea beta-adrenergică, și poate promova ciclizarea punților încrucișate.¹¹ În mușchiul neted vascular, căruia îi lipsește complexul troponină-tropomiozină, contracția este activată de către lanțul ușor de miozină dependent de Ca^{2+} , mai degrabă decât de către kinaza ($CaML2+C$) a lanțului ușor al miozinei ($CaML2+C$). muschi striat). Proteina C care leagă miozină pare să traverseze moleculele de miozină din banda A, legând astfel potențial moleculele de miozină și stabilizând capul miozinei în raport cu filamentele groase și subțiri. Defectele miozinei, proteinei C care leagă miozina și alte câteva proteine din miofilament sunt legate genetic de cardiomiopatia hipertrofică familială.¹²

Efectele gradate ale $[Ca^{2+}]_i$ asupra ciclului Cross-Bridge

Miofilamentele sunt activate mai degrabă gradat decât în totalitate sau deloc în funcție de $[Ca^{2+}]_i$. Dinamica și reglarea tranzitorilor Ca^{2+} în miocite cardiace sunt discutate în secțiunea următoare, dar un mecanism fiziologic important pentru reglarea contractilității cardiace (de exemplu, în timpul activității simpatice) este creșterea vârfului $[Ca^{2+}]_i$ și activarea mai completă a miofilamentelor. Cu cât $[Ca^{2+}]_i$ este mai mare, cu atât situsurile de legare a Ca^{2+} de pe troponina C sunt mai complet saturate și, în consecință, sunt disponibile mai multe locuri pentru formarea punților încrucișate. Când mai multe punți încrucișate lucrează în paralel, miocitul (și inima) pot dezvolta o forță mai mare. Există o mare cooperare în acest proces, în mare parte din cauza efectului de „vecin aproape” menționat mai devreme. Adică, Ca^{2+} legat de o singură troponină C încurajează formarea locală a punților încrucișate, iar atât legarea Ca^{2+} , cât și formarea punții încrucișate sporesc direct probabilitatea formării punții încrucișate în cele 14 molecule de actină controlate de o moleculă de tropomiozină. Mai mult, deschiderea aceluiași domeniu o îmbunătățește direct pe cea a domeniului vecin atât în ceea ce privește legarea Ca^{2+} , cât și formarea punților transversale. Această cooperare înseamnă că o mică modificare a $[Ca^{2+}]_i$ poate avea un efect mare asupra forței contractiei.

Activarea în funcție de lungime și efectul Frank-Starling

Pe lângă $[Ca^{2+}]_i$, celălalt factor major care influențează puterea contractiei este lungimea sarcomerului la sfârșitul diastolei, chiar înainte de debutul sistolei. Atât Otto Frank, cât și Ernest Starling au observat că puterea bătailor inimii era mai mare cu cât umplerea diastolică a inimii era mai mare. Volumul crescut al inimii se traduce printr-o lungime crescută a sarcomerului, care acționează printr-un mecanism de detectare a lungimii.⁴ O parte a acestui efect Frank-Starling a fost atribuită istoric unei suprapunerii din ce în ce mai optime între filamentele de actină și miozină. Cu toate acestea, a devenit clar că există și o creștere substanțială a sensibilității miofilamentului Ca^{2+} cu o creștere a lungimii sarcomerului.⁴ Un mecanism plauzibil pentru această schimbare de reglare poate rezida în scăderea distanței interfilamentului pe măsură ce mușchiul inimii este întins.⁴ Adică, miocitul este la volum constant (de-a lungul ciclului cardiac), astfel încât, pe măsură ce celula se scurtează, celula trebuie să se îngroașe și, dimpotrivă, să se îngroașe și să se întindă. iar distanța dintre filamente devine mai îngustă. Această explicație atractivă dependentă de rețea pentru relația Frank-Starling a fost contestată de studiile atente de difracție de raze X ale grupului lui de Tombe.⁴ Ei au descoperit că reducerea distanței rețelei sarcomerelor prin compresie osmotică nu a reușit să influențeze sensibilitatea miofilamentului Ca^{2+} . Deși mai multe mecanisme ar putea contribui la sensibilizarea la Ca^{2+} a miofilamentului pe o lungime mai lungă, problema este nerezolvată.

Când modificările lungimii diastolice (sau preîncărcare) sunt cauza modificării forței contractile, se spune că este un efect Frank-Starling (sau uneori doar Starling). Condițiile în care contracția este întărită (sau slăbită) independent de lungimea sarcomerului (de exemplu, creșterea amplitudinii tranzitorii de Ca^{2+}) sunt denumite stări inotrope pozitive (sau negative) sau contractilitate îmbunătățită (sau redusă). Distincția dintre aceste mecanisme heterometrice și homeometrice de forță cardiacă alterată este importantă.

Ciclismul Cross-Bridge diferă de ciclul de contracție-relaxare cardiacă

Ciclul cardiac al lui Wiggers (vezi mai târziu) trebuie să fie distins de ciclul încrucișat.⁴ Primul reflectă modificările generale ale presiunii în ventriculul stâng, în timp ce ultimul ciclu este interacțiunea repetitivă dintre capete de miozină și actină. În timpul contracției izovolumice (înainte de deschiderea valvei aortice), sarcomerele nu se scurtează în mod apreciabil, dar punțile transversale dezvoltă forță – nu toate simultan, însă. Adică, în orice moment, unele capete de miozină vor fi îndoite sau îndoite (rezultând generarea de forță), unele vor fi extinse sau extinse, iar altele vor fi atașate slab de actină, iar altele detașate de actină. Numeroase astfel de cicluri încrucișate, fiecare cu durata de microsecunde, sunt integrate pentru a produce forța (și presiunea) rezultată. Când presiunea ventriculară (suma forțelor punților transversale) atinge presiunea aortică (postîncărcare), ejecția începe și este asociată cu punțile transversale care mișcă activ filamentele subțiri de actină către zona centrală a filamentelor groase de miozină, scurtând astfel sarcomerul. Rețineți că, pe măsură ce ejecția continuă (și sarcomerii se scurtează), sensibilitatea miofilamentului Ca^{2+} scade. Astfel, atât scăderea $[\text{Ca}^{2+}]$ cât și scurtarea provoacă o scădere progresivă a stării contractile pe măsură ce sistolei lasă loc diastolei. Atât proprietățile tranzitorii de Ca^{2+} , cât și sensibilitatea miofilamentului Ca^{2+} și rata de ciclizare a podurilor încrucișate sunt modificate în condiții fiziologice (cum ar fi stimularea simpatică și acidoza locală sau ischemia), care este discutată mai jos și în altă parte.

Transmiterea forței

Supraîncărcarea de volum și presiune poate datora diferitelor efecte asupra creșterii miocardice diferitelor modele de transmitere a forței.⁴ În timp ce forța diastolică crescută este transmisă longitudinal prin titin pentru a ajunge la proteina MLP, senzorul postulat (vezi secțiunea anterioară Titin și Sensarea lungimii), forța sistolică crescută poate fi transmisă lateral (adică, în unghi drept) prin intermediul proteinei Z-displasmic și a scheletului plasmatic. joncțiuni celulă-matrice, cum ar fi complexul de adeziune focală. Modul în care această forță mecanică devine tradusă în semnale care activează căile de creștere, cum ar fi cele care conduc la protein kinaza activată de mitogen (MAPK) și/sau reglarea modificată a genei și dimensiunea și forma celulei este abordată în alte capitole.

Defecte ale proteinelor contractile și cardiomiopatie Cardiomiopatiile hipertrofice și dilatate bazate pe genetice nu numai că produc inimi care arată și se comportă foarte diferit, dar au și cauze moleculare diverse. Aceste cardiomiopatii sunt, în general, legate de gene mutante care cauzează anomalii în sistemul generator de forță, cum ar fi β -MHC, troponina (T, I și C), MLC, proteina C care leagă miozina și alfa-tropomiozina (vezi capitolul 65). O ipoteză este că mutațiile care măresc performanța contractilă și/sau cererea de energie duc la hipertrofie concentrică¹³, în timp ce mutațiile care fie reduc generarea de forță, fie au ca rezultat proteine citoscheletice care nu generează forță (de exemplu, distrofină, lamină nucleară, actină citoplasmatică și titină) conduc la o cardiomiopatie dilatată. Cu toate acestea, deși distincția dintre cele două tipuri de cardiomiopatie rămâne utilă, ea este suprasimplificată, cu câteva exemple de mecanisme suprapuse.

FLUXURI DE IONI DE CALCI ÎN CICLUL DE CONTRACȚIE-RELAXARE CARDIAC

Mișcări ale calciului și cuplarea excitație-contracție

Ca^{2+} are un rol crucial în reglarea fazelor de contracție și relaxare ale ciclului cardiac. Detaliile fluxurilor de Ca^{2+} asociate care leagă contracția de unda de excitație (cuplarea excitație-contracție) sunt acum destul de bine clarificate și acceptate.²⁴ Cantități relativ mici de Ca^{2+} (declanșator Ca^{2+}) intră și părăsesc cardiomiocitul în timpul fiecărui ciclu cardiac, în timp ce cantități mai mari se deplasează în și din SR (Fig. 21-7). Fiecare depolarizare a potențialului de acțiune care călătorește în tuburile T deschide canalele de Ca^{2+} de tip L dependente de tensiune care sunt fizic aproape de partea SR situată aproape de tubul T și activează canalele de eliberare a SR Ca^{2+} (RyR). În acest mecanism de eliberare de Ca^{2+} indus de Ca^{2+} , o cantitate mai mică de Ca^{2+} care intră prin curentul de Ca (ICa) declanșează eliberarea unei cantități relativ mari de Ca^{2+} în citosol.^{2,4} În ventriculul uman, eliberarea SR Ca^{2+} este de trei până la patru ori mai mare decât influxul de Ca^{2+} prin ICa (la miocitele de șobolan și șoarece este de două până la trei ori mai mare amplificare).

IV

tubul T

Ca^{2+}
25%

Ca^{2+} 3 Na^{+}

Ciclul de contracție

2002.)

Fluxurile de Ca^{2+} cresc $[\text{Ca}^{2+}]_i$ și promovează legarea Ca^{2+} la troponina C și, prin urmare, activarea procesului contractil.

Eliberarea și absorbția de Ca^{2+} de către reticulul sarcoplasmatic

Rețeaua reticulului sarcoplasmatic și mișcările Ca^{2+}

Studiile microscopice electronice arată că SR este o rețea continuă care înconjoară miofilamentele cu conexiuni peste liniile Z și transversal între miofibrile. Există dovezi funcționale directe ale continuității luminii întregii rețele SR și a anvelopei nucleare în miocitele cardiace adulte. Acest lucru permite difuzia relativ rapidă a Ca^{2+} în SR pentru a echilibra $[\text{Ca}^{2+}]$ liber în SR ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$).¹⁴ Conținutul total de SR Ca^{2+} este suma $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$ plus substanțial mai mult legat de calsequestrinul tampon Ca^{2+} intra-SR. Este esențial atât pentru funcția cardiacă normală, cât și pentru electrofiziologia, iar anomaliile contribuie la disfuncția și aritmiile sistolice și diastolice. $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$ dictează conținutul SR Ca^{2+} , forța motrice pentru eliberarea de Ca^{2+} și reglează limitarea canalului de eliberare RyR.

Reticulul sarcoplasmatic joncțional și receptorul de rianodină

Canalele RyR care mediază eliberarea de Ca^{2+} din SR sunt situate la joncțiuni specializate între membrana plasmatică a tubului T și membrana jSR.^{2,4} Fiecare joncțiune are 50 până la 250 de canale RyR pe jSR care se află direct sub un grup de 20 până la 40 de canale sarcolemale de Ca^{2+} de tip L printr-o joncțiune de proteină de 15 g. RyR2 (pentru a desemna izoforma cardiacă) funcționează atât ca un canal de Ca^{2+} , cât și ca o proteină de schelă care localizează numeroase proteine reglatoare cheie la jSR.^{2,4} Pe partea citosolică mare, acestea includ proteine care pot stabiliza Gateing RyR (de exemplu, calmodulină [CaM]; proteina de legare FK-506 [FK-506.6]BP-12). kinaze care pot regla determinarea RyR prin fosforilare (de exemplu, protein kinaza A [PKA] și protein kinaza II dependentă de Ca^{2+} /CaM [CaMKII]); și proteinele fosfataze PP1 și PP2A, care defosforilează RyR (Fig. 21-8).

În interiorul SR, RyR se cuplează, de asemenea, cu mai multe proteine (de exemplu, junctina, triadină și prin intermediul acestora calsequestrin) care reglează în mod similar porționarea RyR și, în cazul calsequestrinei, furnizează un rezervor local de Ca^{2+} tamponat aproape de canalul de eliberare. Canalul RyR real este alcătuit dintr-un tetramer simetric de molecule RyR, fiecare dintre acestea putând avea asociate proteinele de reglare menționate mai sus. Astfel complexul receptor RyR este foarte mare (>7000 kDa; Fig. 21-8).¹⁵ Când tubul T este depolarizat, unul sau mai multe canale de Ca^{2+} de tip L se deschid, iar fanta locală [Ca^{2+}] crește suficient pentru a activa cel puțin un jSR RyR local (mai multe canale asigură aici semnalizarea de înaltă fidelitate). Ca^{2+} eliberat din aceste prime deschideri recrutează RyR-uri suplimentare în joncțiune prin eliberarea de Ca^{2+} indusă de Ca^{2+} pentru a amplifica eliberarea de Ca^{2+} în spațiul joncțional. Ca^{2+} difuzează din acel spațiu în întregul sarcomer pentru a activa contracția. Fiecare dintre cele aproximativ 20.000 de regiuni jSR din miocitul ventricular tipic pare să funcționeze independent ca răspuns la activarea locală de către ICa. Astfel, tranzitoriul global de Ca^{2+} în miocit la fiecare bătaie este însumarea spațio-temporală a evenimentelor de eliberare a SR Ca^{2+} din mii de regiuni jSR, sincronizate prin creșterea potențialului de acțiune și activarea ICa.

Oprirea eliberării Ca^{2+} : întreruperea feedback-ului pozitiv

Eliberarea de Ca^{2+} indusă de Ca^{2+} este un proces de feedback pozitiv, dar acum se știe că eliberarea SR Ca se oprește atunci când [Ca]SR scade cu aproximativ 50% (adică, de la o valoare diastolică de ~ 1 mM la un nadir de ~ 400 pM).¹³ Studii elegante au documentat modul în care ICa este inactivat de [Ca^{2+}] local ridicat, iar această legare este dependentă de media Ca^{2+} de activare, care este deja asociat cu acel canal. Când Ca^{2+} se leagă de CaM, modifică conformația canalului astfel încât inactivarea este favorizată. ICa este, de asemenea, supusă inactivării dependente de tensiune în timpul platoului potențialului de acțiune și astfel inactivarea limitează intrarea suplimentară a Ca^{2+} în celulă.

În ceea ce privește activarea RyR dependentă de Ca^{2+} , mai multe mecanisme pot contribui la distrugerea feedback-ului său pozitiv inerent. În primul rând, dar nu neapărat cel mai convingător, este analog cu inactivarea ICa dependentă de Ca^{2+} -CaM. Adică, legarea Ca^{2+} de CaM care este prelegat de RyR2 favorizează închiderea canalului și inhibă redeschiderea (Fig. 21-8).¹⁶ În al doilea rând și, fără îndoială, important este că Gateing RyR2 este, de

asemenea, sensibil la $[Ca^{2+}]_{SR}$ luminal, astfel încât $[Ca^{2+}]_{SR}$ ridicat favorizează deschiderea și $[Ca^{2+}]_{SR}$ scăzută favorizează eliberarea normală de $[Ca^{2+}]_{SR}$ în timpul închiderii. Tranzitorii de Ca^{2+} sunt opriți puternic atunci când $[Ca^{2+}]_{SR}$ scade la aproximativ jumătate din valoarea sa normală (≈ 400 pM, încă de 500 de ori mai mare decât $[Ca^{2+}]_i$), aproape indiferent de rata de eliberare a SR Ca^{2+} 13,14. pentru a perturba feedback-ul pozitiv. Adică, RyR este mai puțin sensibil la activarea Ca^{2+} (deoarece $[Ca^{2+}]_{SR}$ este scăzut) și $[Ca^{2+}]_i$ pe partea de activare este, de asemenea, mai slab.¹⁸

Calmodulină: un mediator versatil al semnalizării Ca^{2+}

CaM are patru situsuri de legare a Ca^{2+} , seamănă cu troponina C și participă la multe căi celulare diferite de la canalele ionice până la reglarea transcripțională.¹⁶ În multe cazuri (de exemplu, Ca^{2+} de tip L, Na^{+} și unele canale K^{+} și receptori RyR și inozitol 1,4,5-trifosfat), CaM este deja prelegat sau „dedicat” rapid astfel încât $[Ca^{2+}]_{dedicat}$ Ca^{2+} -CaM are efecte asupra țintelor lor (Fig. 21-9).^{19,20} Într-adevăr, mai mult de 90% din CaM din miocite este deja legată de ținte celulare înainte ca Ca^{2+} să se lege și să le activeze. Cu toate acestea, multe ținte CaM miocite (de exemplu, CaMKII, calcineurină, oxid nitric sintetaza [NOS]) concurează pentru acest grup limitat de CaM „promiscuu”. Astfel, semnalizarea CaM în miocite este complexă și este și mai complicată de efectele CaMKII, care influențează unele dintre aceleași ținte și procese ca și CaM în sine.^{16,20}

FIGURA 21-8 Rolul RyR în eliberarea calciului indusă de calciu. Proteina RyR formează o legătură între tubul T și SR și este o proteină de schelă (care leagă alte proteine, cum ar fi kinazele și fosfatazele). Acest lucru formează un complex macromolecular, numit și regiunea „picioarelor”. Un RyR de mare afinitate este compus din patru proteine monomer RyR. Modelul molecular al unui RyR este prezentat schematic în panoul din dreapta. Cele patru proteine RyR formează un singur canal de eliberare a calciului, într-un mod similar cu formarea altor canale ionice (schematic, panoul din stânga). Depolarizarea stimulează canalul de Ca^{2+} de tip L al tubului T pentru a permite intrarea ionilor de calciu. Ca intrat se leagă de RyR, ceea ce provoacă modificări conformaționale moleculare care au ca rezultat deschiderea canalului de eliberare a calciului și eliberarea calciului din SR. CaM/K = calmodulin sau calmodulin kinaza. (Modificat din Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. Ed. a 4-a. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.)

Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă

Canal Na^{+}

K^{+} A

canal

FIGURA 21-9 Rolul CaM și kinazei sale în reglarea $[Ca^{2+}]_i$ intracelulară. Creșterea concentrației citosolice de Ca^{2+} în sistolă activează sistemul de reglare a Ca^{2+} prin

care Ca^{2+} -CaM determină inactivarea curentului de Ca^{2+} de tip L și a curentului RyR. Acest sistem de feedback negativ limitează câștigul celular de Ca^{2+} . Efectele CaMKII pot, de asemenea, modula aceste sisteme.¹⁹ De exemplu, (1) CaMKII limitează gradul de inactivare dependentă de Ca^{2+} și îmbunătățește amplitudinea curentului de Ca^{2+} , (2) crește fracția de SR Ca^{2+} eliberată de RyR ca răspuns la declanșatorul curentului de Ca^{2+} (care poate fi aritmogen (care poate fi aritmogenic) Ca^{2+} pentru a îmbunătăți Ca^{2+} fosfogenic (3). absorbția de către SERCA și (4) poate modula activarea canalelor Na^{+} și K^{+} în moduri care sunt, de asemenea, proaritmice.^{19,20}

Scântei și valuri de calciu

În plus față de eliberarea SR Ca^{2+} declanșată de ICa în timpul cuplării normale a excitației și contracției, există o probabilitate finită ca un anumit RyR să se deschidă stocastic. Din cauza eliberării locale de Ca^{2+} indusă de Ca^{2+} în despicator de joncțiune, aceasta poate duce la evenimente de eliberare locală spontană a SR Ca^{2+} cunoscute sub numele de scântei de Ca^{2+} .^{18,21} În condiții normale de repaus, aceste scântei de Ca^{2+} au o probabilitate scăzută ($\sim 10^{-4}$), ceea ce înseamnă că în orice moment ar putea exista una sau două scântei de Ca^{2+} pentru fiecare scântei de Ca^{2+} . Deoarece $[\text{Ca}^{2+}]_i$ local scade rapid pe măsură ce Ca^{2+} difuzează departe de fisura inițială, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ local rezultat la următoarea despicatoră (1 până la 2 μm distanță) este în mod normal prea scăzut pentru a declanșa acel site vecin. Astfel, scântele de Ca^{2+} sunt evenimente foarte locale (în intervalul 14:00 în celulă). Cu toate acestea, probabilitatea apariției scântelilor de Ca^{2+} este mult sporită atunci când $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sau $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$ este crescut sau în condițiile în care RyR este altfel sensibilizat (de exemplu, prin oxidare sau CaMKII). Aceste condiții pot spori foarte mult probabilitatea ca eliberarea SR Ca^{2+} de la o joncțiune să fie suficientă pentru a declanșa joncțiuni învecinate la 1 până la 2 μm distanță și să conducă la propagarea undelor de Ca^{2+} în întregul miocit. Aceste unde de

Ca²⁺ pot fi aritmogene. În primul rând, unda Ca²⁺ poate activa un curent substanțial către interior prin schimbul Na⁺/Ca²⁺ (NCX; vezi mai târziu), care poate depolariza potențialul membranei și poate contribui atât la postdepolarizări precoce, cât și întârziate (EAD și DAD) în timpul platoului potențialului de acțiune sau, respectiv, în timpul diastolei. EAD duce la prelungirea duratei potențialului de acțiune, iar DAD pot iniția contracții ventriculare premature (PVC).

Absorbția calciului în reticulul sarcoplasmatic de către SERCA

Ca²⁺ este transportat în SR de către SERCA, care constituie aproape 90% din proteina SR. Greutatea sa moleculară este de aproximativ 115 kDa și se întinde pe membrana SR în așa fel încât o parte din aceasta să iasă în citosol. Există mai multe izoforme, dar în miocitele cardiace forma dominantă este SERCA2a. Pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizată de această enzimă, doi ioni de calciu sunt preluați și se acumulează în SR (Fig. 21-10; vezi și Fig. 21-9). Sursa de energie este cel puțin parțial derivată din generarea citosolică de ATP prin glicoliză. 1 Absorbția SR Ca²⁺ este motorul principal al relaxării miocitelor cardiace, iar recaptarea începe de îndată ce [Ca²⁺]_i începe să crească. Deoarece eliminarea Ca²⁺ este mai lentă decât afluxul și eliberarea de Ca²⁺, are loc o creștere și o scădere caracteristică a [Ca²⁺]_i numită tranzitoriu de Ca²⁺. Pe măsură ce [Ca²⁺]_i scade, Ca²⁺ se disociază de troponina C și aceasta oprește progresiv miofilamentele. O reducere a expresiei SERCA sau

Eliberarea de Ca²⁺ din RyR

Ca²⁺

Ca²⁺

asimilare

pompa

PLB inhibă

pompa SR Ca²⁺

Funcția CaM (așa cum se observă în insuficiența cardiacă sau limitările energetice) poate duce direct la rate mai lente de relaxare cardiacă. În plus, puterea absorbției SR Ca²⁺ influențează direct conținutul diastolic de SR Ca²⁺ și [Ca²⁺]_{SR}, care dictează atât sensibilitatea RyR, cât și rata fluxului de eliberare a SR Ca²⁺. Astfel, absorbția și eliberarea SR Ca²⁺ sunt un sistem integrat.

Fosfolamban (PLB) a fost numit așa de către descoperitorii săi Tada și Katz pentru a însemna „receptor de fosfat.” 23 PLB se leagă direct de SERCA2a și, în condiții bazale, aceasta reduce afinitatea SERCA pentru Ca²⁺ citosolic, ceea ce duce la o absorbție mai slabă a SR Ca²⁺ la orice [Ca²⁺]_i dat. Cu toate acestea, atunci când PLB este fosforilat fie de PKA, fie de CaMKII (la Ser16 sau Thr17, respectiv), efectul inhibitor este atenuat, rezultând astfel rate crescute de absorbție a SR Ca²⁺, relaxare cardiacă (efect lusitrop) și conținut crescut de SR Ca²⁺, ceea ce conduce la o contracție mai puternică (efect inotrop; 10).

Ca²⁺ preluat în SR este stocat în SR înainte de eliberarea ulterioară. Tamponul de Ca²⁺ cu afinitate scăzută foarte încărcat ($K_d \sim 600 \text{ pM}$) calsequestrina se găsește în principal la jSR și îmbunătățește disponibilitatea locală a Ca pentru eliberare prin RyR din apropiere. Calreticulina este o altă proteină care stochează Ca²⁺, care este similară ca structură cu calsequestrina și probabil similară ca funcție. Există, de asemenea, dovezi că calsequestrina și alte două proteine situate în membrana SR (junctina și triadina) pot regla proprietățile RyR și pot face parte din mecanismul prin care [Ca]_{SR} mai mare îmbunătățește deschiderea RyR.¹⁷ Recaptarea de către SERCA are loc peste tot în membrana SR în rețeaua care înconjoară miofilamentele. Difuzia Ca²⁺ în SR este relativ rapidă, ceea ce permite restabilirea [Ca²⁺]_{SR} la jSR să aibă loc rapid, deoarece Ca²⁺ este preluat din nou peste tot.²⁴ Într-adevăr, în timpul eliberării normale de Ca²⁺, difuzia intra-SR Ca²⁺ este suficient de rapidă pentru a limita gradientii de Ca²⁺ între situsurile de eliberare SR din jSR și cele de captare a Ca²⁺. Această difuzie asigură, de asemenea, că [Ca²⁺]_{SR} este relativ uniformă în întregul miocit, ceea ce facilitează uniformitatea eliberării SR Ca²⁺ și activarea miofilamentului în întreaga celulă.

CONTROLUL SARCOLEMMAL AL CA²⁺ SI NA⁺

Canale de calciu și sodiu

Cuplarea excitație-contracție este inițiată de deschiderea indusă de tensiune a canalelor de Ca²⁺ sarcolemal de tip L. Canalele sunt proteine macromoleculare care formează pori care se întind pe bistratul lipidic sarcolemal pentru a permite o cale foarte selectivă pentru transferul ionilor în celula inimii atunci când canalul trece de la o stare închisă la una deschisă. Canalele ionice au două proprietăți majore: declanșarea și permeabilitatea. Canalele Ca²⁺ și Na⁺ au două „porți” funcționale, porți de activare și de inactivare. La potențialul normal al membranei de repaus, poarta de activare este închisă și poarta de inactivare este deschisă, astfel încât canalele sunt disponibile pentru a se deschide la depolarizare în maniera lor caracteristică dependentă de tensiune. La activare, poarta de inactivare începe să se închidă, iar cinetica de inactivare depinde de tensiune, timp și [Ca²⁺]_i local. Recuperarea de la inactivare (care face canalele disponibile pentru activare din nou) este, de asemenea, dependentă de timp, tensiune și Ca²⁺. Astfel, după refacerea potențialului de acțiune, este nevoie de timp pentru ca canalele de Ca²⁺ și Na⁺ să se refacă după inactivare.

Permeația (sau conductanța) se referă la fluxul real de ioni sau curent prin canalul deschis. Canalele Ca²⁺ și Na⁺ sunt foarte selective pentru Ca²⁺ și, respectiv, Na⁺, în raport cu alți ioni fiziologici. Cu toate acestea, ionii nefiziologici pot pătrunde și; Ba²⁺ și Sr²⁺ penetrează ușor canalele de Ca²⁺, iar Li⁺ penetrează canalele de Na⁺, iar acești ioni sunt uneori folosiți experimental pentru a studia I_{Ca} și I_{Na}. Concentrația ionului permeant influențează conductanța, iar în termeni simpli ai legii lui Ohm ($I_{Ca} = g_{Ca}[E_m - E_{Ca}]$), curentul este produsul conduc-Astfel, depolarizarea activează atât canalele Ca²⁺ cât și Na⁺, dar scade și forța motrice pentru curenți.

Structura moleculară a canalelor Ca²⁺ și Na⁺

Ambele canale Ca^{2+} și Na^{+} conțin o subunitate alfa majoră cu patru domenii transmembranare (I la IV), iar fiecare domeniu are șase elice transmembranare (S1 la S6) și o buclă de pori între S5 și S6.^{1,2} Fiecare canal are, de asemenea, subunități auxiliare asociate ($\alpha 23$, $\beta 3$ și γ pentru canalele de trafic și gating) care pot influența. Activarea este acum înțeleasă în termeni moleculari ca mișcarea către exterior a segmentului transmembranar S4 încărcat (numit senzor de tensiune) în fiecare dintre cele patru domenii ale canalelor Na^{+} și Ca^{2+} .¹ Această dependență de tensiune S4 diferă între canale, iar canalele Na^{+} sunt activate la E_m mai negativ decât sunt canalele Ca^{2+} . Inactivarea este mai complexă și implică mai multe domenii de canal, iar canalele se acumulează în această stare în timpul depolarizării prelungite. Starea deschisă este de obicei ultima dintr-o secvență de conformații moleculare închise multiple. Cu toate acestea, există de obicei un comutator binar între închis și deschis, astfel încât conductanța pe un singur canal este fie aproape de zero, fie la o conductanță deschisă constantă. Această natură stocastică înseamnă că este adesea mai bine să vorbim despre probabilitatea deschiderii canalului.

Canale T-Versus de tip L Ca^{2+}

Sistemul cardiovascular are două tipuri majore de canale de Ca^{2+} sarcolemal, canale de tip T și canale de tip L. Canalele de tip T (tranzitorie) se deschid la o tensiune mai negativă, au explozii scurte de deschidere și nu interacționează cu medicamentele convenționale antagoniste de Ca^{2+} .¹ La miocitele ventriculare adulte nu pare să existe ICa de tip T apreciabil (cu excepția condițiilor fiziopatologice). Chiar și atunci când canalele de tip T sunt exprimate în miocitele ventriculare, ele nu par să vizeze regiunile în care sunt RyR și, în consecință, nu participă la cuplarea excitație-contracție per se. Cu toate acestea, ICa de tip T măsurabil este prezent în miocitele ventriculare neonatale, fibrele Purkinje și unele celule atriale (inclusiv celulele stimulatorie cardiace). În aceste locații, tensiunile negative de activare pot permite ca ICa de tip T să contribuie la funcționarea stimulatorului cardiac. Deci în miocitele ventriculare predomină curenții de tip L.

Localizarea și reglarea canalului Ca^{2+} de tip L

Canalele L (de lungă durată) sunt concentrate în tubii T la locurile jSR, unde sunt poziționate pentru eliberarea de Ca^{2+} indusă de Ca^{2+} din RyR. O fracțiune de canale de Ca^{2+} de tip L sunt, de asemenea, localizate în caveole, unde pot participa la semnalizarea locală de Ca^{2+} , care este oarecum diferită de declanșarea eliberării SR Ca^{2+} . Canalele Ca^{2+} de tip L sunt inhibitate de blocații canalelor Ca^{2+} , cum ar fi verapamilul, diltiazem și dihidropiridinele. ICa este activat rapid în timpul fazei de creștere a potențialului de acțiune, dar combinația dintre influxul de Ca^{2+} prin intermediul ICa în sine și eliberarea locală de SR Ca^{2+} determină inactivarea rapidă a ICa dependentă de Ca^{2+} . Inactivarea dependentă de tensiune contribuie, de asemenea, la scăderea ICa în timpul potențialului de acțiune, dar o anumită cantitate de ICa continuă pe tot parcursul potențialului de acțiune.²⁵ ICa în interior este un contributor important la faza de platou a potențialului de acțiune cardiacă, iar excesul de ICa sau eșecul inactivării poate prelungi durata potențialului de acțiune.

În timpul stimulării beta-adrenergice, activitatea de adenosin monofosfat ciclic (cAMP) și PKA crește și are ca rezultat fosforilarea canalului Ca^{2+} și alterarea proprietăților sale de trecere. În special, majoritatea componentelor moleculare ale acestei căi receptorului beta-adrenergic-cAMP-PKA și fosfatază sunt localizate chiar la canalul Ca^{2+} de tip L, ceea ce facilitează activarea simpatică rapidă a modificărilor I_{Ca}. Fosforilarea canalului dependentă de PKA schimbă activarea (și inactivarea) la tensiuni mai negative și crește timpul de deschidere al canalului. Această combinație poate crește foarte mult I_{Ca}, care poate crește atât fracția de eliberare de SR Ca^{2+} , cât și sarcina de Ca^{2+} a celulei și SR (pentru a îmbunătăți și mai mult amplitudinea tranzitorie de Ca^{2+} și starea inotropă).

Canalele de sodiu

Curentul Na^{+} cardiac dependent de tensiune (I_{Na}) este transportat în principal de izoforma cardiacă Nav1.5, dar există o componentă minoră atribuibilă mai multor alte izoforme care sunt izoforme neuronale. Canalele Nav1.5 par a fi concentrate în special la capetele miocitelor în apropierea discurilor intercalate, dar densitatea globală a I_{Na} este relativ uniformă între tubul T și membrana de suprafață.²⁶ Depolarizarea activează I_{Na}, iar vârful I_{Na} este foarte mare și conduce la creșterea potențialului de acțiune cardiacă. Inactivarea I_{Na} dependentă de tensiune este foarte rapidă și, în condiții normale, canalele de Na^{+} se inactivează în câteva milisecunde de la depolarizare. Cu toate acestea, un număr foarte mic de canale Na^{+} rămân deschise (sau redeschise), creând astfel un aflux mic, dar persistent de Na^{+} pe tot platoul potențialului de acțiune. Acest așa-numit curent de sodiu tardiv (I_{NaL}) este caracterizat prin inactivare și reactivare ultralentă, independentă de tensiune.²⁷ Deși amplitudinea I_{NaL} este mică (<1% din vârful I_{Na}), deoarece vârful I_{Na} este atât de mare, acest I_{NaL} încă constituie un curent în interior semnificativ în timpul fazei de platou a potențialului de acțiune. În condiții fiziopatologice, cantitatea de I_{NaL} poate crește semnificativ, iar acest lucru poate duce la sindromul QT lung (LQT) dobândit și, de asemenea, poate provoca încărcare cu Na^{+} și Ca^{2+} a miocitelor, care poartă un potențial aritmogen suplimentar. Astfel, I_{NaL} a apărut ca o țintă terapeutică potențial importantă.^{19,28}

Protein kinaza II dependentă de Ca^{2+} /calmodulină modifică modul de deschidere a I_{Na}, I_{Ca} și a altor canale

Se știe că CaMKII este suprareglat și activat cronic în numeroase afecțiuni fiziopatologice (de exemplu, ischemie-reperfuzie, insuficiență cardiacă, ROS). S-a demonstrat, de asemenea, că fosforilarea canalului Na^{+} dependentă de CaMKII determină creșterea I_{NaL}, care poate produce o formă dobândită de sindrom LQT3 la pacienții cu canale Na^{+} normale din punct de vedere genetic (vezi Fig. 21-9).^{19,28} În același timp, CaMKII schimbă, de asemenea, disponibilitatea canalului de Na^{+} la tensiuni mai negative, sporește și inactivarea lentă de la inactivare intermediară, de la inactivarea lentă. efecte de pierdere a funcției care ar putea provoca o afecțiune dobândită asemănătoare sindromului Brugada. Într-adevăr, acest lucru poate stimula ambele fenotipuri, în funcție de ritmul cardiac: sindromul LQT la o frecvență cardiacă mai mică și sindromul Brugada la o frecvență cardiacă mai mare.¹⁹ CaMKII

modulează, de asemenea, curenții canalelor de Ca^{2+} și K^{+} , iar acest lucru poate promova și mai mult aritmogeneza prin îmbunătățirea dispersiei transmurale a repolarizării.¹⁹

Schimbătoare de ioni și pompe

Pentru a menține echilibrul de Ca^{2+} și Na^{+} la starea de echilibru, cantitatea de Ca^{2+} și Na^{+} care intră în timpul fiecărui potențial de acțiune trebuie echilibrată exact de eflux înainte de următoarea bătaie. Aceasta este definiția stării de echilibru. Pentru Ca^{2+} , NCX este responsabil pentru extrudarea majorității Ca^{2+} care a intrat prin I_{Ca} și NCX, în timp ce o fracțiune minoră este extrudată de membrana plasmatică Ca^{2+} -ATPaza (PMCA). NCX folosește gradientul electrochimic $[\text{Na}^{+}]$ interior de la 3 ioni Na^{+} pentru a pompa fiecare ion de Ca^{2+} în spațiul extracelular împotriva unui gradient electrochimic mare (și PMCA utilizează 1 ATP pentru a pompa fiecare ion de Ca^{2+}). Principalul mecanism de extrudare a Na^{+} din celulă este $\text{Na}^{+},\text{K}^{+}$ -ATPaza, care pompează 3 ioni Na^{+} pentru fiecare ATP consumat. Rețineți că, de asemenea, NCX utilizează indirect energia din $\text{Na}^{+},\text{K}^{+}$ -ATPaza pentru a-și îndeplini funcția.

Schimbător sodiu-calcium

În timpul relaxării, SR Ca^{2+} -ATPaza și NCX concurează pentru îndepărtarea Ca^{2+} citosolic, pompa SR fiind în mod normal dominantă.^{2,4} NCX este reversibilă, deci direcția fluxului de Ca^{2+} depinde de potențialul de membrană și de $[\text{Na}^{+}]$ și $[\text{Ca}^{2+}]$ de ambele părți ale sarcolemei. Em în care potențialul electrochimic intern este același pentru 3 ioni Na^{+} ca și pentru 1 ion Ca^{2+} să intre este potențialul de inversare sau de echilibru (E_{NCX} , similar cu cel pentru canalele ionice). Când E_{m} este mai mare decât această tensiune, intrarea de Ca^{2+} este favorizată, în timp ce pentru E_{m} sub E_{NCX} , modul de eflux de Ca^{2+} este favorizat termodinamic. În timpul diastolei ($E_{\text{m}} = -80 \text{ mV}$), NCX extrudează în mod normal Ca^{2+} , dar deoarece $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$ este scăzut în timpul diastolei, rata fluxului de Ca^{2+} este scăzută (concentrație scăzută de substrat). Pe măsură ce potențialul de acțiune crește până la un vârf, E_{m} depășește în mod normal E_{NCX} și influxul de Ca^{2+} este favorizat, dar acest lucru se întâmplă doar pentru scurt timp deoarece $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$ local ridicat din apropierea membranei conduce NCX înapoi în modul de extrudare Ca^{2+} . Când potențialul de acțiune se repolarizează,

E_{m} negativ îmbunătățește și mai mult fluxul de extrudare al Ca^{2+} , iar în acest moment $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$ este peste nivelul diastolic, astfel încât NCX poate transporta Ca^{2+} în mod eficient. Rețineți că dacă eliberarea SR Ca^{2+} este mică și/sau I_{Ca} este mică sau $[\text{Na}^{+}]_{\text{i}}$ este anormal de mare (cum se întâmplă în insuficiența cardiacă), NCX poate continua să aducă Ca^{2+} în celulă pe o mare parte a duratei potențialului de acțiune și, în acest sens, poate compensa parțial lipsa eliberării de I_{Ca} sau SR Ca^{2+} . mecanism pentru a spori capacitatea celulei de a extruda Ca^{2+} atunci când $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$ este cronic ridicat, precum și pentru a împiedica NCX să conducă $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$ și indirect $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$ la niveluri inadecvat de scăzute când Ca^{2+} citosolic este insuficient.

În condiții normale în miocitele ventriculare umane sau de iepure, starea de echilibru apare atunci când îndepărtarea relativă a Ca^{2+} din citosol de către SERCA și NCX este de 70% până la 75% și, respectiv, 20% până la 25% (cu PMCA contribuind <1%). În insuficiența cardiacă, în care SERCA este reglată în jos și NCX poate fi suprareglată, contribuțiile SERCA și NCX sunt mai aproape de aceeași. În ventriculul de șoarece și șobolan diferența este mai mare (92% SERCA, 7% NCX). Desigur, modul în care apare această stare de echilibru implică toate diferitele sisteme de transport de Ca^{2+} în mod dinamic, dar ratele relative ale fluxului de Ca^{2+} prin SERCA și NCX la $[\text{Ca}^{2+}]$ fiziologic oferă o estimare bună. Aceste fluxuri de îndepărtare trebuie să se refere și la fluxurile integrate de Ca^{2+} în citosol. Adică, combinația de intrare a Ca^{2+} prin ICa și NCX în ventriculul uman și de șoarece ar fi de 20% până la 25% sau, respectiv, 8%. Privind acest alt mod, amplificarea tranzitoriului de Ca^{2+} prin eliberarea SR Ca^{2+} este de numai de aproximativ 4 ori pentru ventriculul uman sau de iepure (și mai puțin în insuficiența cardiacă), dar de aproximativ 12 ori pentru ventriculul de șoarece sau șobolan.

Ritm cardiac și schimbul Na/Ca^{2+}

NCX participă la relația forță-frecvență (fenomenul Treppe sau Bowditch).⁴ O frecvență cardiacă în creștere (independentă de activarea simpatică) crește cantitatea de intrare Na^{+} și Ca^{2+} pe unitatea de timp și, de asemenea, diminuează timpul disponibil pentru extrudarea Na^{+} și Ca^{2+} . Desigur, aceasta va tinde să crească cantitatea de Ca^{2+} din SR pur și simplu din cauza impulsurilor ICa mai frecvente și a timpului mai mic pentru îndepărtarea Ca^{2+} din celulă. Cu toate acestea, același lucru se întâmplă și cu Na^{+} , iar creșterea în $[\text{Na}^{+}]$ limitează, de asemenea, capacitatea NCX de a extruda Ca^{2+} , ceea ce crește și mai mult cantitatea de Ca^{2+} din miocit și SR atunci când celula atinge o nouă stare de echilibru. Acest efect NCX (denumit odată ipoteza „întârzierea pompei de sodiu”) amplifică astfel efectul inotrop intrinsec al creșterii ritmului cardiac.

Pompă de sodiu ($\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -adenozin trifosfatază)

În timpul bătailor normale ale inimii, Na^{+} intră în miocit în principal prin canalele Na^{+} și NCX, NCX fiind cel mai important din punct de vedere cantitativ.²² Schimbul $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ mediază, de asemenea, un aflux semnificativ de Na^{+} , în special atunci când celulele sunt acidotice. În starea de echilibru, acest influx de Na^{+} este egalat de un eflux de Na^{+} egal, mediat în principal prin $\text{Na}^{+},\text{K}^{+}$ -ATPaza sarcolemală sau pompa de Na^{+} . Pompa Na^{+} este activată de Na^{+} intern sau K^{+} extern și transportă 3 ioni Na^{+} afară și 2 ioni K^{+} în per moleculă de ATP utilizată. În timpul acestui proces, o sarcină pozitivă părăsește celula și astfel $\text{Na}^{+},\text{K}^{+}$ -ATPaza este electrogenă și transportă un curent în exterior.⁴ $\text{Na}^{+},\text{K}^{+}$ -ATPaza din inimă este modulată de fosfolemmanul proteic accesoriu endogen (PLM), care funcționează într-un mod analog mecanismului PLB-SERCA2a. Adică, la momentul inițial, PLM reduce afinitatea intracelulară Na^{+} a $\text{Na}^{+},\text{K}^{+}$ -ATPazei, dar atunci când este fosforilată (fie prin PKA, fie prin protein kinaza C [PKC]), efectul inhibitor este atenuat.²² Astfel, în timpul activării simpatice, activitatea $\text{Na}^{+},\text{K}^{+}$ -ATPazei este crescută la orice anumită condiție de $[\text{Na}^{+}]$, pentru a menține mai bine această rată de $[\text{Na}^{+}]$.

Glicozidele digitalice inhibă $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPaza}$ și au fost utilizate de mai bine de 200 de ani ca medicament inotrop cardiac pentru tratamentul insuficienței cardiace (deși utilizarea lor a scăzut în ultimii ani). Inhibarea parțială a $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPazei}$ determină o creștere a $[\text{Na}^+]_i$ în miocite, iar acest lucru limitează capacitatea NCX de a extruda Ca^{2+} , ceea ce are ca rezultat o încărcare și eliberare sporită a miocitelor și a SR Ca^{2+} . O limitare a acestei abordări este că există un interval terapeutic îngust și o inhibare prea mare poate duce la supraîncărcarea miocitelor Ca^{2+} și poate declanșa aritmii.

Cu toate acestea, acest lucru subliniază interrelația strânsă dintre reglarea Na^+ și Ca^{2+} mediată de puternicul NCX care este prezent în miocitele cardiace.

SISTEME DE SEMNALIZARE ADRENERGICĂ

Răspuns fiziologic de luptă sau de zbor

În timpul răspunsului adrenergic clasic de luptă sau de zbor, receptorii beta-adrenergici ai miocitelor cardiace sunt activați, ceea ce duce la creșterea producției de AMPc și la activarea PKA și la fosforilarea consecventă și la modificarea funcției a numeroase ținte de miocite, așa cum este discutat mai jos. Aceasta are ca rezultat o creștere a frecvenței cardiace (cronotropie pozitivă), contractilitate crescută (inotropie pozitivă), relaxare cardiacă mai rapidă (lusitropie pozitivă) și viteza de conducere îmbunătățită prin sistemul de conducere (dromotropie pozitivă). Aceste evenimente sporesc debitul cardiac prin creșterea frecvenței cardiace, a volumului vascular cerebral și a umplerii diastolice. Astfel, acesta este un mecanism fiziologic cheie pentru creșterea debitului cardiac ca răspuns la cerințele metabolice și hemodinamice crescute.

În timpul răspunsului adrenergic, norepinefrina este eliberată de neuronii simpatici la mici umflături ale ramurilor terminale minuscule, sau varicozități, în mediul miocitar local (fig. 21-11), în mod analog transmisiei sinaptice. Noradrenalina este sintetizată în varicele din dopa și dopamină și aminoacidul tirozină. Noradrenalina astfel sintetizată este stocată în interiorul terminalelor în granule de stocare (sau vezicule) pentru a fi eliberată la stimularea unui impuls nervos adrenergic. Astfel, atunci când stimularea centrală crește în timpul excitației sau exercițiului, un număr crescut de impulsuri adrenergice eliberează o cantitate crescută de norepinefrină de la terminale în fanta sinaptică. Cea mai mare parte a norepinefrinei eliberate este preluată din nou de varicozitățile terminale nervoase pentru a reintra în veziculele de stocare sau pentru a fi metabolizată. Noradrenalina din acestea

ADRENERGIC

FIGURA 21-11 Controlul eliberării norepinefrinei (NE) din neuronii terminali. NE este eliberat din granulele de stocare ale neuronilor simpatici terminali în spațiile înguste asemănătoare sinapselor din apropierea GPCR-urilor situate în sarcolema miocitelor inimii sau a peretelui arterial. În cardiomiocite domină receptorii beta-adrenergici, astfel încât stimularea acestora crește ritmul cardiac și forța contractilă. În arteriole,

NE are efecte predominant vasoconstrictoare și acționează prin intermediul receptorilor alfa- postsinaptici (vezi Fig. 21-18). În plus, NE stimulează receptorii alfa2 presinaptici să invoce inhibarea prin feedback a propriei eliberări, modulând astfel eliberarea în exces a NE. Epinefrina circulantă stimulează receptorii beta2 vasodilatatori vasculari, dar și receptorii presinaptici la nivelul terminalului nervos, ceea ce favorizează eliberarea de NE. Angiotensina II (A-II) este, de asemenea, puternic vasoconstrictivă și acționează atât prin stimularea eliberării NE (receptorii presinaptici, reprezentați schematic în stânga neuronului terminal), cât și direct asupra receptorilor arteriolari. M2 = receptor muscarinic, subtipul doi. (Modificat din Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Dreptul de autor al figurii LH Opie, © 2004.)

TABELUL 21-2 Efectele cardiovasculare comparative ale stimulării receptorilor alfa și beta-adrenergici

AP = potențial de acțiune; PAS = tensiunea arterială sistolică; SVR = rezistență vasculară sistemică.

Modificat din Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. a 4-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.

fantele sinaptice interacționează atât cu receptorii alfa- și beta-adrenergici de pe miocite, cât și cu receptorii alfa-adrenergici din arteriole (Tabelul 21-2). Efectele beta-adrenergice asupra nodului sinoatrial (SA) și a sistemului de conducere contribuie la efectele cronotrope și dromotrope menționate mai devreme, în timp ce cele asupra miocitelor sunt responsabile în principal de efectele inotrope și lusitropice. Aceste efecte pot fi, de asemenea, modulate prin coactivarea receptorilor alfa-adrenergici miociți. Creșterea activității alfa-adrenergice determină constricția arteriolară și creșterea rezistenței, deși controlul metabolic local al rezistenței arteriolare este puternic în inimă și domină rezistența coronariană în arteriole. Inervația parasimpatică (vagală) este cea mai puternică în sistemul de conducere, unde eliberarea locală de acetilcolină (ACh) activează receptorii muscarinici și tinde să încetinească ritmul cardiac și viteza de conducere (Fig. 21-11). În aceste condiții ritmul cardiac și tensiunea arterială scad. Influența acestor căi efectoare principale este, de asemenea, modulată de numeroase alte semnalizări, cum ar fi prin adenzină locală și oxid nitric (NO) și puternicul neuromodulator angiotensină II, care poate potența, de asemenea, eliberarea de norepinefrină și vasoconstricția. Atât receptorii alfa- și beta-adrenergici fac parte din familia de receptori cu șapte domenii transmembranare G cuplate cu proteine (GPCR).

Subtipuri de receptori beta-adrenergici

Receptorii beta-adrenergici cardiaci sunt în principal subtipul beta1, în timp ce majoritatea receptorilor noncardiaci sunt beta2. Receptorii beta2 constituie aproximativ 20% din

populația totală de receptori beta din ventriculul stâng. În timp ce receptori beta1 sunt legați de proteina G stimulatorie Gs, o componentă a sistemului proteina G-adenilil ciclază, receptori beta2 sunt legați atât de Gs, cât și de proteina inhibitoare Gi, astfel încât calea lor de semnalizare se bifurcă la primul pas postreceptor.4. neuronii nervilor simpatici cardiaci, eliberând astfel norepinefrină, care la rândul ei exercită efecte beta1 dominante.4 Dovezile indirecte sugerează că calea Gi este relativ crescută în insuficiența cardiacă, în timp ce puterea căii Gs este diminuată din cauza decuplării Gs de receptorul beta2 (vezi capitolul 22). De asemenea, pare să existe un număr mic de receptori beta3-adrenergici în miocitele cardiace care par să producă mai multă semnalizare inotropă negativă mediată de Gi, mediată parțial de NO, dar această cale nu este bine înțeleasă. Locul receptorului beta-adrenergic este foarte stereospecific, cea mai bună potrivire dintre catecolamine fiind realizată cu agentul sintetic izoproterenol mai degrabă decât cu catecolaminele care apar în mod natural norepinefrină și epinefrină. În cazul receptorilor beta1, ordinea activității agoniste este izoproterenol > epinefrină = norepinefrină, în timp ce în cazul receptorilor beta2, ordinea este izoproterenol > epinefrină > norepinefrină. Receptori umani beta1 și beta2 au fost ambii donați și studiați pe larg.4 Domeniile transmembranare sunt locul de legare a agonistului și antagonistului, în timp ce domeniile citoplasmice interacționează cu proteinele G.

Subtipuri de receptori alfa-adrenergici

Există două tipuri de receptori alfa-adrenergici (alfa1 și alfa2). Cei de pe sarcolema mușchiului neted vascular sunt receptori alfa1 vasoconstrictori, în timp ce cei situați pe varicozitățile terminale sunt receptori alfa2-adrenergici care se alimentează înapoi (Fig. 21-11) pentru a inhiba eliberarea de norepinefrină. Farmacologic, un receptor alfa2-adrenergic mediază un răspuns în care efectele seamănă cu cele ale agentului farmacologic fenilefrină. Dintre catecolamine, potențele relative ale alfa1-agoniștilor sunt norepinefrină > epinefrină > izoproterenol. Din punct de vedere fiziologic, norepinefrina eliberată de terminalele nervoase este stimulul principal al activității alfa1-adrenergice vasculare. Atât receptori alfa1, cât și alfa2 se găsesc și în miocitele cardiace, unde activarea lor poate ajusta în mod acut tranzitorii de Ca^{2+} , curenții ionici și proprietățile miofilamentului, dar sunt, de asemenea, cunoscuți a fi modulatori importanți ai remodelării cardiace (atât în contexte adaptive, cât și dezadaptive).30

proteine G

Proteina G stimulatorie Gs

Proteinele G sunt o superfamilie de proteine care leagă trifosfatul de guanină (GTP) și alte nucleotide de guanină. Proteinele G sunt cruciale în transmiterea semnalului de la agonist și receptorul său către activitatea sistemului enzimatic legat de membrană care produce al doilea mesager cAMP (Fig. 21-12 și 21-13).4 Astfel, combinația dintre receptorul beta, complexul de proteine G și adenilil ciclază este esențialul semnalizării beta-adrenergice. Proteina G în sine este un heterotrimer compus din Ga, Gp și GY, care la stimularea receptorului se împarte în subunitatea alfa care este legată de GTP și subunitatea beta-

gamma. Oricare dintre aceste subunități poate regla diferiți efectori, cum ar fi adenilil ciclaza, fosfolipaza C și canalele ionice. Activitatea adenilil ciclazei este controlată de două complexe diferite de proteine G, și anume, Gs, care stimulează și Gi, care inhibă. Subunitatea alfa a Gs (α_s) se combină cu GTP și apoi se separă de celelalte două subunități pentru a îmbunătăți activitatea adenilil ciclazei. Subunitățile beta și gamma (beta-gamma) par a fi legate structural și funcțional.

Proteina G inhibitoare Gi

În schimb, o a doua proteină trimerică de legare a GTP, Gi, este responsabilă de inhibarea adenilil ciclazei.⁴ În timpul stimulării receptorilor muscarinici și a unor receptori beta2-adrenergici, GTP se leagă de subunitatea inhibitoare alfa. Acesta din urmă se disociază apoi de celelalte două componente ale complexului proteic G, care sunt, ca și în cazul Gs, subunitățile combinate beta-gamma. Subunitățile beta-gamma acționează după cum urmează. Prin stimularea enzimei guanozin trifosfatază (GTPaza), ei descompun substanța activă ca subunitate (α_s -GTP), astfel încât să aibă loc mai puțină activare a adenilil ciclazei ca răspuns la stimularea alfa. În plus, subunitatea beta-gamma activează canalul KACH, care la rândul său poate inhiba nodul SA și, prin urmare, poate contribui la efectul bradicardic al stimulării colinergice. Subunitatea α_i poate activa și un alt canal de potasiu (KATP) care stabilizează potențialul diastolic. Stimulul fiziologic major pentru Gi este

IV

Insuficiență cardiacă

se crede a fi stimularea receptorilor muscarinici vagali (deși receptori beta2-adrenergici pot contribui și ei). În plus, adenzina, prin interacțiunea cu receptori A₁, se cuplează cu Gi pentru a inhiba contracția și ritmul cardiac. Receptorul de adenzină A₂ crește paradoxal AMPc. Ultimul efect, doar cu semnificație auxiliară la nivelul miocardului, are o importanță majoră în mușchiul neted vascular, unde induce vasorelaxare. Din punct de vedere patologic, Gi este crescut în insuficiența cardiacă experimentală postinfarct⁴ și în inimile donatorilor înainte de transplantul cardiac.

Insuficiență cardiacă

NE

M2

ATP

Ca²⁺

Ca²⁺+T

cAMP' . PKA,

Canalul de calciu se deschide mai larg

Parasimpatic

Neuregulins †

colinergic

ACh

E

B-adrenergic

Simpatic

+

Al doilea mesager

FIGURA 21-12 Interacțiunea dintre sistemele simpatic și parasimpatic ar putea fi cel mai bine explicată prin influențe compensatorii asupra celui de-al doilea mesager cAMP mediat, respectiv, de Gs și Gi. Ca răspuns la stimularea receptorului muscarinic, subtipul 2 (M2), se observă formarea de Gi, cu efecte inhibitoare asupra formării cAMP. AC = adenilil ciclază; ACh = acetilcolina; E = epinefrină; NE = norepinefrină; P = grupa fosfat. (Modificat din Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Dreptul de autor al figurii LH Opie, © 2004.)

Depolarizarea tensiunii

O a treia proteină G, Gq

Această proteină leagă un grup de receptori miocardici heptahelici (hepta = șapte), inclusiv receptorul alfa-adrenergic și cei pentru angiotensina II și endotelina-1, de o altă enzimă asociată membranei, fosfolipaza C, și de aici de PKC (vezi mai târziu). Gq are cel puțin patru izoforme, dintre care două au fost găsite în inimă. Această proteină G, spre deosebire de Gi, nu este susceptibilă la inhibarea de către toxina pertussis. Supraexprimarea Gq la șoareci induce o cardiomiopatie dilatată⁴, care este de interes deoarece angiotensina II și endotelina, care acționează prin Gq, sunt hiperactive în insuficiența cardiacă umană. În schimb, atunci când activitatea lui Gq este inhibată genetic, răspunsul hipertrofic la suprasolicitarea de presiune este atenuat, stresul peretelui crește, dar funcția cardiacă este relativ bine menținută.

Adenozin monofosfat ciclic și protein kinaza A

Adenilil Ciclază

Adenilil ciclaza este o enzimă transmembranară (numită uneori și adenilat sau adenil ciclază) care există în multe izoforme diferite care răspund la intrarea din proteinele G.

Atunci când este stimulată de Gs, adenilil ciclaza produce al doilea messenger cAMP, care apoi acționează printr-o serie suplimentară de semnale intracelulare și, important, al treilea messenger PKA pentru a media efectele cronotrope, inotrope, lusitropice și dromotrope ale agoniștilor beta-adrenergici. În schimb, stimularea colinergică exercită influențe inhibitorii, în mare măsură asupra ritmului cardiac, dar și asupra contracției, și acționează cel puțin parțial prin scăderea ratei de formare a cAMP.

Adenilil ciclaza⁴ este singurul sistem enzimatic care produce cAMP și necesită doar concentrații scăzute de ATP și Mg^{2+} ca substrat. În mod surprinzător, structura sa moleculară seamănă oarecum cu cea a anumitor proteine canal, cum ar fi canalele Ca^{2+} . Cea mai mare parte a proteinei este situată pe partea citoplasmatică, locul de interacțiune cu proteina G. O altă nucleotidă, guanozin monofosfat ciclic (cGMP), acționează ca un al doilea messenger pentru

Receptorul P-adrenergic

proteina G

Gs

Gs

Adenilat ciclază

AMP ciclic

ATP

Fosfodiesteraza

Protein

kinaza A inactivă

AKAP

Protein kinaza

activă

A

Exces

suprasarcină de Ca^{2+}

Canale de Ca^{2+}

SR

PLB și RyR PLB

troponina I

[Ca²⁺]_t

*■ pozitiv

inotrop

RyR^{*} [Ca²⁺]_t

captare

lusitropic

Îmbunătățește

relaxare lusitropică

FIGURA 21-13 Rolul cheie al PKA în răspunsul beta-adrenergic. Efectele intracelulare majore ale catecolaminelor beta-agoniste sunt prin formarea de cAMP, care crește activitatea PKA. PKA este localizată de proteinele de schelă, AKAP, în care PKA fosforilează diferite proteine preocupate de contracție și relaxare. Pentru mecanismele inotrope și lusitropice vezi Figura 21-14. (Din Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Dreptul de autor al figurii LH Opie, © 2004.)

unele aspecte ale activității vagale și este un al doilea mesager implicat în semnalizarea NO. cAMP are o schimbare foarte rapidă ca urmare a unui echilibru dinamic constant între formarea sa de către adenilil ciclază și conversia în AMP de către o altă enzimă, fosfodiesteraza (PDE). În general, modificările direcționale ale conținutului de țesut al cAMP pot fi legate de modificările direcționale ale activității contractile cardiace. De exemplu, stimularea beta-adrenergică le crește pe ambele, în timp ce beta-blocarea inhibă creșterile induse de beta-agoniști. Forskolina, un stimulator direct al adenililciclazei, crește AMPc și activitatea contractilă. Adenozina, care acționează prin receptorii A1, inhibă adenilil ciclaza, scade AMPc și scade activitatea contractilă. O serie de hormoni sau peptide se pot cupla la adenilil ciclaza miocardică independent de receptorul beta-adrenergic. Acestea sunt glucagonul, hormonul tiroidian, prostaciclina și peptida legată de gena calcitoninei.

Protein kinaza A

Acum este clar că majoritatea efectelor cAMP sunt explicate în mod adecvat

prin activarea dependentă de cAMP a PKA, proces care fosforilează diferite proteine cheie.^{4,31} Fosforilarea este donarea unei grupări fosfat la enzima în cauză; acționează ca un comutator metabolic fundamental care poate amplifica intens semnalul. Fiecare complex PKA este compus din două subunități reglatoare (R) și catalitice (C). Când cAMP interacționează cu protein kinaza inactivă, se leagă de subunitatea R pentru a elibera subunitatea C:



Subunitățile catalitice pot cataliza apoi transferul fosfatului terminal al ATP la reziduurile de serină și treonină ale substraturilor proteice, ceea ce duce la fosforilarea și modificarea proprietăților proteinelor în cauză și, prin urmare, promovează reacții cheie ulterioare. PKA apare în două izoforme, dar PKA-II predomină în celulele cardiace. PKA este de obicei ancorată în apropierea site-urilor țintă de proteinele de ancorare a kinazei A (AKAP) la organele specifice, cum ar fi SR și canalele ionice, ceea ce explică fenomenul de compartimentare a cAMP⁴, deoarece PKA ancorată necesită o creștere focală a cAMP chiar și la o concentrație citosolică nemodificată. Într-adevăr, există dovezi bune că receptorii beta-adrenergici, proteinele G, adenilil ciclaza, PKA, AKAP, PDE și fosfatazele se pot complexa pe ținte precum canalul Ca de tip L și RyR2 pentru a facilita semnalizarea locală dependentă de PKA (Fig. 21-13).^{14,32,33}

Semnalizarea beta-adrenergică și protein kinaza A în miocitele ventriculare

Secvența evenimentelor pentru activarea PKA este următoarea (Fig. 21-14).⁴ Stimularea catecolaminei receptorul beta modifică moleculară legarea GTP la subunitatea ca fiind a proteinei G

GTP-ca subunitate care stimulează formarea de adenilil ciclază a cAMP din activarea ATP a PKA dependentă de cAMP, legată local printr-o fosforilare AKAP a proteinelor țintă. Canalul Ca²⁺ de tip L este fosforilat rapid de această cascadă, ceea ce are ca rezultat atât o creștere mare a cantității de pic de I_{Ca}, cât și o schimbare a tensiunii de activare la potențiale mai negative. Aceasta crește cantitatea de Ca²⁺ care intră în celulă la fiecare bătaie și, de asemenea, crește excitabilitatea (în special în celulele stimulative cardiace). În plus, I_{Ca}

mai mare declanșează mai multă eliberare de SR Ca^{2+} , dar eliberarea de vârf mai mare de ICa și SR Ca^{2+} îmbunătățește, de asemenea, inactivarea dependentă de Ca a ICa, ceea ce limitează cantitatea totală de intrare de Ca^{2+} în timpul potențialului de acțiune. Aceasta contribuie la o amplitudine tranzitorie crescută a Ca^{2+} , la efectul inotrop și, de asemenea, la efectele cronotrope și dromotrope ale PKA.

Celălalt contributor major la efectul inotrop al PKA în inimă este fosforilarea proteinei mici PLB cu un singur transmembranar. PLB se asociază cu SERCA2 și la momentul inițial inhibă pompa de Ca^{2+} prin reducerea afinității acesteia pentru Ca^{2+} . La fosforilarea PLB de către PKA (sau CaMKII) efectul inhibitor este atenuat și funcția de pompare a Ca^{2+} este mult îmbunătățită. Acest lucru permite să se acumuleze mai mult Ca^{2+} în interiorul SR în timpul ciclului cardiac, ceea ce mărește cantitatea care poate fi apoi eliberată. Rata mai rapidă de absorbție a SR Ca^{2+} este, de asemenea, factorul major în accelerarea relaxării (efectul lusitrop al PKA). Acest lucru se întâmplă deoarece scăderea $[\text{Ca}^{2+}]_i$ a contracției este mai rapidă, ceea ce permite o disociere mai rapidă a Ca^{2+} din miofilamente.

Fosforilarea troponinei I de către PKA contribuie, de asemenea, la efectul lusitropic sporit al agonștilor beta-adrenergici (vezi Fig. 21-13). Fosforilarea troponinei I dependentă de PKA reduce sensibilitatea miofilamentului pentru Ca, care este intrinsec negativ inotrop, dar are beneficiul unei disocieri mai rapide a Ca^{2+} de miofilamente, ceea ce grăbește relaxarea și umplerea diastolică. În plus, proteina C de legare a miozinei este, de asemenea, o țintă pentru PKA, iar fosforilarea acesteia pare să fie responsabilă pentru accelerarea ratei de rotație a podurilor încrucișate. Acest efect este probabil să compenseze în mare măsură efectul inotrop negativ al fosforilării troponinei I și, de asemenea, poate grăbi rata sarcomerului.

u

44

Agonist P-adrenergic

Receptor P

GTP

tabără

Adenil ciclaza

prin protein kinaza A'

Metabolism

Glicoliza

Lipoliza

Ciclul citratului

ADP+Pi /

Miozin ATPaza

Ca²⁺

Ca²⁺

SR

AKAP PKA

AKAP

/ +

Ca²⁺+t

ATP + troponina C

Controla

Model de contracție/relaxare

cAMP prin PLB

cAMP prin TnI

ADP+P_i

A crescut

(J) Viteza de contracție P @ Forța de vârf

@ Rata de relaxare

FIGURA 21-14 Sisteme de semnal implicate în efectele pozitive inotrope și lusitropice (relaxare îmbunătățită) ale stimulării beta-adrenergice. Când agoniștii beta-adrenergici leagă receptorii beta, o serie de modificări mediate de proteina G (vezi Fig. 21-12) duc la activarea adenilil ciclazei și formarea cAMP. Acesta din urmă acționează prin PKA pentru a stimula metabolismul (în stânga) și pentru a fosforila proteinele de manipulare a Ca²⁺. Rezultatul este o probabilitate sporită de deschidere a canalelor de Ca²⁺, crescând astfel mișcarea către interior a Ca²⁺ prin sarcolemă (SL). Aceasta activează mai multă eliberare de Ca²⁺ din SR (vezi Fig. 21-7) pentru a crește [Ca²⁺]_i și a activa troponina C. Ca²⁺ crește, de asemenea, rata de descompunere a ATP la ADP și Pi. Activitatea îmbunătățită a miozinei ATPazei explică rata crescută de contracție, cu activarea crescută a troponinei C explicând dezvoltarea forței de vârf crescute. Rata crescută de relaxare este explicată prin

faptul că PKA fosforilează și PLB pe membrana SR, care controlează afinitatea Ca^{2+} a absorbției SR Ca (vezi Fig. 21-10). Ultimul efect contribuie la relaxarea sporită (efect lusitrop). P = fosforilare. (Modificat din Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Dreptul de autor al figurii LH Opie, © 2004.)

scurtarea la o anumită $[\text{Ca}^{2+}]$ și sarcină mecanică, care ar putea crește volumul cursei.

PKA fosforilează de asemenea RyR; totuși, impactul acestui efect este oarecum controversat.³⁴ Un grup a sugerat că aceasta înlocuiește imunofilina FKBP-12.6 asociată cu RyR2, activând astfel deschiderile RyR și că aceasta este o parte importantă a inotropiei beta-adrenergice și a disfuncției cardiace în insuficiența cardiacă. Deși efectele PKA asupra RyR cardiac pot crește rata de activare a RyR în timpul cuplării excitației, contracției, nu pare să crească cantitatea eliberată (pentru un anumit declanșator de I_{Ca} și încărcare SR Ca^{2+}),³⁶ și nici nu crește direct probabilitatea de eliberare spontană a SR Ca^{2+} . bătăi, care apoi conduce la un eflux mai mare de Ca^{2+} din celulă (prin NCX) și reduce conținutul de SR Ca^{2+} astfel încât să nu explice tranziții îmbunătățite de Ca^{2+} în timpul activării beta-adrenergice.³⁸

PKA fosforilează, de asemenea, PLM, o proteină mică asemănătoare PLB care reglează $\text{Na}^{+}, \text{K}^{+}$ -ATPaza.²⁹ PLM funcționează într-o manieră analogă cu fosforilarea dependentă de PKA a PLB pe funcția SERCA. Că

Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă

IV

Insuficiență cardiacă

este, la momentul inițial PLM inhibă activitatea Na^+, K^+ -ATPazei prin reducerea afinității Na^+ , dar la fosforilarea prin PKA (sau PKC), efectul inhibitor este ameliorat, ceea ce crește funcția Na^+, K^+ -ATPazei. Aceasta este de fapt o parte integrantă sensibilă a răspunsului de luptă sau de zbor, deoarece creșterea frecvenței cardiace implică pulsuri INa mai frecvente și aflux de Ca^{2+} (prin ICa), iar influxul de Na prin NCX (care trebuie să echilibreze asta în starea de echilibru) ar duce la o creștere majoră a $[\text{Na}^+]_i$. Această activare a Na^+, K^+ -ATPazei limitează creșterea $[\text{Na}^+]_i$ în timpul activării simpatice și astfel permite NCX să rămână funcțional în îndepărtarea Ca^{2+} din miocit. Deci creșterea funcției Na^+, K^+ -ATPazei este oarecum negativ inotropă (prin limitarea $[\text{Na}^+]_i$), opus efectului mediat de inhibarea Na^+, K^+ -ATPazei de către glicozidele cardiace digitalice. În special, toxicitatea digitalică este asociată cu supraîncărcarea celulară cu Ca^{2+} și aritmogeneza. În consecință, stimularea Na^+, K^+ -ATPazei poate limita aceste consecințe aritmogene asociate cu o încărcare mai mare de Ca^{2+} .

activarea receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR), care duce la calea protectoare a kinazei legate de semnal extracelular (ERK)/MAPK (Fig. 21-15).³⁹⁻⁴¹ Deși efectele arestinei GRK2 sunt cel mai bine descrise pentru receptorul beta2, ele apar și cu receptorul beta1.4 afectează funcția contractilă și îmbunătățește semnalizarea adversă. După cum sa discutat în capitolul 22, acest mecanism joacă, de asemenea, un rol în desensibilizarea pe termen lung a receptorului beta-adrenergic, așa cum se întâmplă în insuficiența cardiacă cronică.⁴² În schimb, șoarecii transgenici cu supraexpresie GRK2 sunt protejați de insuficiența cardiacă.⁴² De remarcat, procesul de desensibilizare este reversibil, așa cum se întâmplă în timpul terapiei experimentale de resincronizare cardiacă, în cazul terapiei experimentale de resincronizare cardiacă, în cazul terapiei experimentale de resincronizare cardiacă specifică Fig. sunt mult crescute în activitate astfel încât semnalizarea beta-adrenergică devine mai normală.⁴³

Desensibilizarea receptorilor beta-adrenergici

Există un mecanism de feedback puternic și rapid prin care gradul de răspuns postreceptor la un anumit grad de stimulare a receptorului beta-adrenergic poate fi oprit astfel încât semnalul să poată fi oprit (Fig. 21-15).⁴ Fiziologic, acest mecanism de desensibilizare a receptorului beta-adrenergic are loc în câteva minute. Stimularea susținută cu beta-agonist induce activitatea unei kinaze receptorului cuplat cu proteina G (GRK2) numită receptor kinaza 1 beta-adrenergică (βARK1); βARK1 fosforilează un loc de pe carboxil-terminalul receptorului beta-adrenergic, care în sine nu dezactivează semnalizarea. Cu toate acestea, activitatea βARK crește afinitatea receptorului beta pentru o altă familie de proteine, arrestinele, care decuplează semnalizarea receptorului. Beta-arrestina este o proteină de schelă și semnalizare care se leagă de una dintre buclele citoplasmatiche ale receptorului beta-adrenergic⁴ și reduce activarea adenilil ciclazei, inhibând astfel funcția receptorului. Mai mult, beta-arrestinul poate schimba cuplarea agonistului de la G_s la G_i și, de asemenea, poate duce la internalizarea receptorului beta-adrenergic.⁴ Resensibilizarea receptorului are loc dacă gruparea fosfat este despărțită de o fosfatază, iar receptorul poate fi apoi mai ușor legat de G_s (sau prin reciclarea receptorului internalizat). Semnalizarea beta-

arrestinului poate evoca, de asemenea, o cale alternativă de protecție de contrabalansare prin

©P-Agonist susținut

© Fosforilarea și decuplarea

*** AAA**

PARK/GRK2 _ PKA _

P-Arrestin

Kinaza II dependentă de calciu-calmodulină

CaMKII este o protein kinază specifică serină/treonină care este reglată de complexul $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$. CaMKII este implicat în multe cascade de semnalizare din inimă și câteva dintre proteinele cheie care sunt fosforilate de PKA sunt, de asemenea, fosforilate de CaMKII (de obicei la diferiți aminoacizi). Mai mult decât atât, există dovezi bune că CaMKII este activat în timpul stimulării beta-adrenergice (vezi Fig. 21-9).²⁰ Astfel, semnalizarea CaMKII este adesea coactivată cu PKA și poate face sinergie la ținte din aval.²⁰ CaMKII activează canalele de Ca^{2+} de tip L (facilitare ICa), ceea ce duce la creșterea vârfului ICa^{+} și, de asemenea, încetinește inactivarea totală a Ca^{2+} . ICa . CaMKII fosforilează, de asemenea, PLB la Thr17 (față de Ser16 de către PKA) și, prin același mecanism dezinhibitor (ca și pentru PKA), poate îmbunătăți absorbția SR Ca^{2+} . Cu toate acestea, efectele CaMKII asupra ICa și SERCA/PLB sunt mai mici decât efectele activării PKA, astfel încât PKA este probabil dominantă fiziologic la aceste ținte. CaMKII poate, de asemenea, fosforila RyR2 la Ser2814, aproape de un situs țintă PKA recunoscut (2808). Spre deosebire de povestea PKA de mai sus, este mai universal de acord că CaMKII activează puternic RyR și că acest efect poate fi important în cauzarea unei scurgeri diastolice de SR Ca^{2+} , care poate atât reduce conținutul de SR Ca^{2+} , cât și poate contribui la declanșarea aritmiilor.^{19,20} Activarea dependentă de CaMKII a curentului tardiv de Na^{+} poate duce, de asemenea, la creșterea $[\text{Na}^{+}]$ și $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelulară, ceea ce poate crea supraîncărcare cu Ca^{2+} și declanșează aritmii. Proteinele miofilamentului sunt, de asemenea, ținte pentru CaMKII (de exemplu, proteina C care leagă miozina),³⁹ dar importanța funcțională relativă a acestui efect nu este încă pe deplin rezolvată. Activarea cronică a CaMKII în stări patologice, cum ar fi insuficiența cardiacă, face ca aceste căi să fie importante de reținut.

secunde

SEMNALIZARE COLINERGICA SI OXID NITRICE

(7 Cardioprotecție

©Internalizare

©

Degradarea lizozomală

Ore

FIGURA 21-15 Mecanisme de desensibilizare și internalizare a receptorilor beta-adrenergici. Observați legăturile dintre complexul receptor interiorizat cu stimularea creșterii prin MAPK. (Modificat din Hein L, Kobilka BK: Adrenergic receptors. From molecular structures to in vivo function. Trends Cardiovasc Med 7:137, 1997)

Semnalizarea colinergică

Stimularea parasimpatică reduce ritmul cardiac și este negativ inotropă. Ca și în semnalizarea adrenergică, există un mesager extracelular (ACh), un GPCR (receptorul colinergic muscarinic) și un sistem de semnalizare sarcolemal (sistemul proteic G, în special Gi). Receptorul muscarinic miocardic (M2) este un GPCR asociat cu activitatea nervului vagal.

terminatii. Stimularea receptorilor produce un răspuns cronotrop negativ care este inhibat de atropină. NO, format și prin semnalizarea beta_{3,43,44} facilitează semnalizarea colinergică la două niveluri, terminalul nervos și activitatea sistemului enzimatic care produce al doilea mesager cGMP. Neuregulinele sunt factori de creștere care mențin activitatea receptorului muscarinici, contribuind astfel indirect la echilibrarea modulării parasimpatice normale a stimulării beta-adrenergice în exces.^{45,46}

Activarea Gi muscarinic inhibă, de asemenea, adenilil ciclaza, care integrează funcțional aportul de la activarea Gs (de exemplu, de la receptorii betar adrenergici și alți) și efectele inhibitoare ale Gi (de la receptorii muscarinici M2 și alți receptori). În consecință,

stimularea vagală reduce, de asemenea, [AMPC] rezultat produs de tonul simpatic ambiantal și, prin urmare, impactul acestuia asupra ritmului cardiac (vezi mai sus). Efectul net este încetinirea ritmului cardiac. Activitatea vagală are efecte mai puțin puternice asupra electrofiziologiei miocitelor atriale sau ventriculare, tranzitorii de Ca^{2+} sau contractilității decât asupra celulelor sistemului de conducere, în parte din cauza densității mai scăzute a inervației la nivelul miocitelor, dar și din cauza proprietăților intrinseci ale celulelor (de exemplu, lipsa funcției majore a stimulatorului cardiac). Cu toate acestea, activarea vagală poate scurta durata potențialului de acțiune în atri și, într-o măsură mai mică, pe cea în ventriculi (în primul rând prin activarea $\text{IK}(\text{ACK})$). În mod similar, stimularea vagală poate provoca efecte antiadrenergice în miocite prin efectele asupra adenilil ciclazei, limitând astfel nivelurile cAMP și efectele în aval asociate cu un nivel fiziologic de tonus simpatic.

Inervația vagală în inimă este cea mai mare în nodurile SA și atrioventriculare (AV), cu densitate mai mică în miocardul atrial și cea mai mică densitate în miocardul ventricular. Activarea receptorilor muscarinici M_2 are ca rezultat activarea G_i cuplată și, în consecință, activarea curentului K^+ activat de ACh ($\text{IK}[\text{ACh}]$), despre care se crede că se datorează tetramerilor care includ protomerii canalului K^+ al redresorului interior $\text{Kir}3.1$ și $\text{Kir}3.4$. Această conductanță crescută a K^+ determină un potențial diastolic mai negativ în celulele stimuloare cardiace și, de asemenea, împiedică rata depolarizării diastolice (în același mod în care $\text{IK}1$ stabilizează potențialul diastolic al miocitelor atriale și ventriculare). Acești factori încetinesc rata de declanșare a stimulatorului cardiac al nodului SA și, prin urmare, ritmul cardiac.

Endoteliul

fosforilarea substratului.⁵⁰ Proteina de ancorare pentru PKG poate fi aceeași AKAP ca și pentru PKA, permițând astfel colocalizarea subcelulară strânsă și reglarea activităților contrapuse ale cAMP și cGMP și, prin urmare, a cascadelor lor de semnalizare în amonte.⁴⁷

Semnalizarea ciclică a guanozinei monofosfat în inimă

Cel de-al doilea mesager cGMP are în mod obișnuit efecte inotrope negative în inimă, spre deosebire de cAMP-ul său ciclic nucleotide. cGMP este produs din GTP în miocitele cardiace în principal de guanilil ciclaza solubilă și sub formă de particule, care sunt activate în aval de activarea receptorului de NO și respectiv peptidă natriuretică (Fig. 21-16), și posibil prin efecte colinergice. Regiunile locale subcelulare în care are loc semnalizarea NO și cGMP sunt, de asemenea, probabil să existe.³² De remarcat, analogii permeabili la celule ai cGMP au efecte antiadrenergice. Când concentrația de cGMP este crescută la nivel local, poate stimula protein kinaza G (PKG), ceea ce are ca rezultat efecte cardiace inhibitorii, cum ar fi scăderea ritmului cardiac și răspunsul inotrop negativ. Aceste efecte sunt realizate în mare

măsură prin modularea intrării Ca^{2+} prin canalele de Ca^{2+} de tip L și prin alterarea ciclului intern al Ca^{2+} .^{46,47} PKG a fost, de asemenea, sugerat a fi un supresor critic al hipertrofiei fiziopatologice.⁴⁸

cGMP este descompus de PDE și șapte izoforme de PDE sunt exprimate în inimă, dintre care unele descompun atât cAMP, cât și cGMP (PDE1 până la PDE3), în timp ce PDE4 este specific pentru cAMP și PDE5 este specific pentru cGMP⁴⁷. Datele emergente arată un potențial terapeutic mai larg. Astfel, sildenafilul, prin acumularea de cGMP, combate stimularea adrenergică excesivă dăunătoare a funcției contractile. În plus, prin cGMP sildenafilul poate inhiba creșterea în exces a ventriculului stâng (LV) ca răspuns la constricția aortică.⁴⁹ În schimb, în hipertrofia cardiacă umană și insuficiența cardiacă, PDE5 este mai puternic exprimată, ceea ce poate exacerba remodelarea adversă. Ținta cheie a cGMP, PKG, ca și omologul său PKA, se colocalizează cu țintele sale pentru a controla

Oxid de azot

NO, punctul central al Premiului Nobel pentru 1998, este un mesager unic prin faptul că se formează în atât de multe țesuturi, este un gaz și este un radical liber fiziologic (vezi capitolul 22). NO este generat în inimă de una dintre cele trei izoenzime.⁴⁶ Toate cele trei izoforme sunt prezente în inimă, inclusiv NOS1 (nNOS sau NOS neuronal), NOS2 (iNOS sau NOS inductibil) și NOS3 (eNOS sau NOS endotelial).^{51,52} Semnalizarea NO este revizuită în Capitolul 22 și Figura e22-2.

Specii reactive de oxigen ca molecule de semnalizare

După cum sa discutat în capitolul 22, ROS sunt un produs secundar normal al metabolismului aerob. Sursele potențiale pentru ROS în inimă includ mitocondriile, xantin oxidaza și forma redusă de nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidază (vezi Fig. 22-5). ROS-urile pot modula activitatea unei varietăți de proteine intracelulare și căi de semnalizare, inclusiv proteine esențiale implicate în cuplarea excitației-contrație a miocardului, cum ar fi canalele ionice, canalele de eliberare a SR Ca^{2+} și proteinele miofilamentului, precum și căile de semnalizare care sunt cuplate cu creșterea miocitelor^{53,54} (vezi capitolul 22 pentru discuții suplimentare despre ROS).

PERFORMANȚĂ CONTRACTILĂ

DIN INIMILE INTACTE

Performanța mecanică miocardică are trei determinanți principali: condițiile de încărcare (preîncărcare sau mecanism Frank-Starling și postîncărcare), starea contractilă (inotropie sau contractilitate și lusitropie) și ritmul cardiac. Această secțiune descrie ciclul cardiac și apoi determinanții funcției VS.

Ciclul cardiac

Ciclul cardiac, complet asamblat de Lewis⁵⁵, dar conceput pentru prima dată de Wiggers⁵⁶, furnizează informații importante despre secvența temporală a evenimentelor din ciclul cardiac (Fig. 21-17). Cele trei evenimente de bază cu privire la ventriculul stâng sunt (1) contracția VS, (2) relaxarea VS și (3) umplerea VS (Tabelul 21-3). Evenimente mecanice similare apar în ventriculul drept, dar accentul aici va fi pe ventriculul stâng.

Contracția ventriculară stângă

Presiunea VS începe să crească atunci când Ca^{2+} ajunge la proteinele contractile și declanșează interacțiunea actină-miozină.⁴ Acest lucru are loc la scurt timp după creșterea potențialului de acțiune ventricular, unde avansul

a undei de depolarizare este indicată de complexul QRS al electrocardiogramei (Fig. 21-17). De îndată ce presiunea VS se acumulează și o depășește pe cea din atrul stâng (în mod normal 10 până la 15 mm Hg), valva mitrală se închide (cu întârziere inerțială minoră, <20 milisecunde), ceea ce provoacă M1, componenta mitrală a primului sunet. Modificările presiunii ventriculare drepte (VD) sunt de obicei ușor întârziate din cauza conducției electrice, astfel încât închiderea valvei tricuspide provoacă T1, care este a doua componentă a primului zgomot cardiac. În timpul fazei de contracție după închiderea mitrală și înainte de deschiderea aortei, volumul VS este fix (contracție izovolumică) deoarece atât valva aortică, cât și valva mitrală sunt închise. Pe măsură ce din ce în ce mai multe miofibre sunt activate pentru a se contracta, dezvoltarea presiunii VS continuă. Când

TABELUL 21-3 Ciclul cardiac

Contracția VS

Contracție izovolumică (b)

Ejecție maxima (c)

Relaxare LV

Începutul relaxării și ejecția redusă (d)

Relaxare izovolumică (e)

Umplere LV: fază rapidă (f)

Umplere lentă a VS (diastază) (g)

Sistolă sau lovitură atrială (a)

Literele de la a la g se referă la fazele ciclului cardiac prezentate în diagrama lui Wiggers (vezi Fig. 21-17). Aceste litere sunt alocate în mod arbitrar astfel încât sistola atrială (a) să coincidă cu unda A și (c) cu unda C a presiunii venoase jugulare.

Presiunea VS depășește presiunea aortică, valva aortică se deschide, de obicei un eveniment silențios clinic. Deschiderea valvei aortice este urmată de faza de eiecție rapidă. Viteza de eiecție este determinată nu numai de gradientul de presiune pe valva aortică, ci și de proprietățile elastice ale aortei și ale arborelui arterial, care suferă expansiune sistolică. Presiunea VS crește până la un vârf și apoi începe să scadă.

Relaxare ventriculară stângă

Pe măsură ce miocitele $[Ca^{2+}]_i$ începe să scadă din cauza absorbției SR Ca^{2+} , Ca^{2+} se disociază de troponina C, prevenind astfel formarea ulterioară a punților încrucișate.⁴ Pe măsură ce această stare de relaxare progresează, rata de eiecție a sângelui VS în aortă scade (faza de eiecție redusă). În această fază, fluxul de sânge din ventriculul stâng către aortă se diminuează rapid, dar este menținut prin refula aortic - efectul Windkessel.⁴ Când presiunea din aortă depășește semnificativ presiunea în scădere a VS, valva aortică se închide, ceea ce creează prima componentă a celui de-al doilea sunet, A2 (a doua componentă, P2, rezultă din închiderea presiunii arterei pulmonare, ca urmare a închiderii valvei RV). După aceea, ventriculul continuă să se relaxeze. Deoarece valva mitrală este încă închisă în această fază după închiderea aortei, volumul VS nu se poate modifica (relaxare izovolumică). Când presiunea VS scade sub cea din atriul stâng, valva mitrală se deschide (în mod normal silențioasă) și repornește faza de umplere a ciclului cardiac (fig. 21-17).

Fazele de umplere a ventriculului stâng

Pe măsură ce presiunea VS scade sub cea din atriul stâng, imediat după deschiderea valvei mitrale, are loc faza de umplere rapidă sau precoce și reprezintă cea mai mare parte a umplerii ventriculare.⁴ Relaxarea diastolică activă a ventriculului poate contribui, de asemenea, la umplerea precoce. O astfel de umplere rapidă poate provoca zgomotul fiziologic al treilea inimă (S3), în special la persoanele cu circulație hipercinetică.⁴ Pe măsură ce presiunile din atriul și ventricul se egalizează, umplerea VS se oprește practic (diastază, separare). Reînnoirea umplerii necesită ca presiunea atrială să depășească presiunea VS. Acest lucru se realizează prin sistola atrială (sau lovirea atrială stângă), care este deosebit de importantă la o frecvență cardiacă ridicată, ca în timpul efortului sau când ventriculul stâng nu reușește să se relaxeze normal ca în hipertrofia VS.⁴

Definițiile sistolei și diastolei

În greacă, sistole înseamnă „contracție” și diastolă înseamnă „a trimite separat.”⁴ Începutul sistolei poate fi privit fie ca (1) începutul contracției izovolumice atunci când presiunea VS depășește presiunea atrială, fie ca (2) închiderea valvei mitrale (M1), care sunt aproape simultane. Sistola fiziologică durează de la începutul contracției izovolumice (când presiunea VS trece peste presiunea atrială, Fig. 21-17) până la vârful fazei de eiecție, astfel încât diastola fiziologică începe pe măsură ce presiunea VS începe să scadă (Tabelul 21-3). Acest concept se potrivește bine cu curba standard presiune-volum. Diastola fiziologică începe pe măsură ce Ca^{2+} este preluat înapoi în SR, astfel încât relaxarea miocitelor domină asupra contracției, iar presiunea VS începe să scadă așa cum se arată pe curba presiune-

volum. În schimb, sistola cardiologică este delimitată de intervalul dintre primul și al doilea zgomot cardiac și durează de la primul zgomot cardiac (M1) până la închiderea valvei aortice (A2). Restul ciclului cardiac devine automat diastolă cardiologică. Astfel, sistola cardiologică, delimitată mai degrabă de zgomote cardiace decât de evenimente fiziologice, începe fracțional mai târziu decât sistola fiziologică, se termină semnificativ mai târziu, dar este mai strâns aliniată cu timpul de ejeție. Pentru cardiolog, protodiastola este faza timpurie a umplerii rapide, momentul în care se aude al treilea sunet cardiac (S3). Acest sunet reflectă probabil vibrațiile peretelui ventricular în timpul umplerii rapide și devine audibil odată cu creșterea presiunii diastolice VS sau a rigidității peretelui sau a ratei de umplere.

Contractilitate versus condiții de încărcare

Contractilitatea

Contractilitatea sau starea inotropă este capacitatea inherentă a miocardului de a se contracta independent de modificările preîncărcării sau postîncărcării (iar acești doi termeni sunt în mare măsură sinonimi).⁴ Aceștia sunt termeni cheie în limbajul nostru cardiologic. La nivel molecular, o stare inotropă crescută este de obicei explicată fie prin tranzitorii îmbunătățiți, fie prin sensibilitatea sporită a miofilamentului Ca^{2+} și înseamnă de obicei o rată mai mare de contracție pentru a atinge o forță de vârf mai mare. Frecvent, creșterea funcției contractile este asociată cu rate crescute de relaxare sau cu un efect lusitrop (de exemplu, ca în timpul activării beta-adrenergice). Funcția contractilă este un regulator important al absorbției miocardice de oxigen. Factorii care cresc contractilitatea includ exercițiile fizice, stimularea adrenergică, digitalicul și alți agenți inotropi.

Preîncărcare și postîncărcare

Este important de subliniat că orice modificare a contractilității ar trebui să fie independentă de condițiile de încărcare.⁴ Preîncărcarea este sarcina prezentă înainte de începerea contracției, utilizând, de obicei, presiunea sau volumul final diastolică (EDP sau EDV) ca indice. Postsarcina este sarcina împotriva căreia ventriculul stâng lucrează în timpul ejeției (presiunea aortică fiind cel mai simplu indice). Când preîncărcarea crește, ventriculul stâng se dilata în timpul diastolei, iar volumul stroke crește conform legii lui Starling (vezi secțiunea următoare). Frecvența cardiacă crește și prin stimularea mecanoreceptorilor atriali, ceea ce mărește rata de descărcare a nodului SA. Astfel, debitul cardiac (volumul inițial multiplicat pe ritmul cardiac) crește.

Legea inimii lui Starling

Presiunea de umplere venoasă și volumul inimii

Starling în 1918 a corelat presiunea venoasă din atriul drept cu volumul inimii în preparatul inimă-plămân pentru câine.⁴ El a propus că, în limitele fiziologice, cu cât volumul inimii este mai mare, cu atât energia contracției acesteia și cantitatea de modificare chimică la fiecare contracție este mai mare. Starling nu a măsurat totuși lungimea sarcomerului. El a putut

raporta doar volumul VS de debitul cardiac. Acest lucru este valabil în inimile normale, conforme. O versiune modernă a legii lui Starling este că volumul accidentului vascular cerebral este legat de EDV. Volumul VS poate fi acum măsurat direct cu ecocardiografie bidimensională. Cu toate acestea, valoarea găsită depinde de o serie de ipoteze simplificatoare, cum ar fi o formă sferică a VS și neglijează influența de confuzie a anatomiei complexe a VS. Din punct de vedere investigațional, înregistrările ecocardiografice tridimensionale în timp real pot produce acum atât volumul global al VS, cât și funcția endocardică.⁵⁷ În practică, totuși, volumul VS nu este adesea măsurat; în schimb, sunt utilizate o varietate de măsuri surrogat, cum ar fi LVEDP sau presiunea capilară pulmonară. Relația dintre LVEDV și LVEDP este curbilinie, panta reflectând conformitatea LV. Presiunea de umplere diastolică VS (diferența dintre presiunea atrială stângă [LA] și presiunea diastolică VS) este mai ușor de măsurat și, în inimile bolnave, necompliante, poate fi luată ca un surrogat pentru volumul cardiac. Presiunea de umplere venoasă poate fi măsurată la om, deși indirect prin tehnica cateterismului Swan-Ganz, la fel ca și volumul stroke. Presiunea și volumul VS nu sunt, totuși, legate liniar din cauza variațiilor în complianța miocardului. Prin urmare, este necesar un salt de la presiune la volum pentru a aplica conceptul Starling la managementul hemodinamic al celor grav bolnavi și care primesc un cateter Swan-Ganz.

Frank și contracția izovolumică

Dacă un volum mai mare al inimii crește lungimea inițială a fibrei musculare, pentru a crește volumul și, prin urmare, debitul cardiac, întinderea diastolică a ventriculului stâng (și creșterea lungimii sarcomerului) crește forța de contracție⁴. El a descris atât un efect inotrop pozitiv (ino, fibră; tropus, mișcare), cât și un efect lusitrop crescut. Aceste descoperiri complementare ale lui Frank și Starling sunt adesea combinate în legea Frank-Starling. Astfel, atunci când există o creștere a forței de contracție, acesta poate fi în general clasificat fie ca efect Frank-Starling (lungime crescută a sarcomerului), fie efect inotrop (Ca^{2+} tranzitoriu sau sensibilitate miofilamentului Ca^{2+}), dar bineînțeles că ambele efecte pot apărea simultan. Capacitatea de a analiza efectele mecanic în acest fel poate fi de ajutor în selectarea intervențiilor terapeutice.

acest proces poate fi ușor recapitulat în benzi musculare izolate din inimă. Acest răspuns sau adaptare lentă a forței este denumit efectul Anrep (pe baza lucrării lui von Anrep din 1912). Un studiu amplu a implicat activarea indusă de întindere a mai multor căi importante de semnalizare a miocitelor autocrine/paracrine în acest efect inotrop care se dezvoltă lent.⁵⁹ Acestea includ angiotensină II, endotelină-1, EGFR, producția mitocondrială de ROS, activarea schimbului Na/H, creșterea încărcăturii $[\text{Na}^+]_i$ și NCX+ dependente și îmbunătățite de Ca^{2+} .

Tensiunea peretelui

O definiție mai exactă a sarcinii post-încărcare este solicitarea peretelui în timpul ejeției VS.⁴ Din punct de vedere tehnic, tensiunea pe perete se dezvoltă atunci când se aplică tensiune pe o zonă a secțiunii transversale, iar unitățile sunt forța pe unitate de suprafață. Conform legii lui Laplace (Fig. 21-19), efortul peretelui = $(\text{presiune} \times \text{raza}) / (2 \times \text{grosimea})$

peretelui). Această ecuație, deși o simplificare excesivă, subliniază două puncte. În primul rând, cu cât dimensiunea și raza VS sunt mai mari, cu atât stresul peretelui este mai mare.⁴ În al doilea rând, la orice rază dată (dimensiunea VS), cu cât presiunea dezvoltată de ventriculul stâng este mai mare, cu atât stresul peretelui este mai mare. O creștere a tensiunii peretelui realizată prin oricare dintre aceste două mecanisme (dimensiunea VS sau presiunea intraventriculară) va crește absorbția miocardică de oxigen, deoarece este necesară o rată mai mare de utilizare a ATP pe măsură ce se dezvoltă o tensiune mai mare în miofibrile.

În hipertrofia cardiacă, legea lui Laplace explică efectele modificărilor grosimii peretelui asupra tensiunii peretelui (Fig. 21-19). Grosimea crescută a peretelui din hipertrofie echilibrează presiunea crescută, iar stresul peretelui rămâne neschimbat în timpul fazei de hipertrofie compensatorie.⁴ Ideea că această schimbare este compensatorie și benefică a fost contestată de un model de șoarece în care procesul de hipertrofie a fost inhibat genetic, astfel încât stresul peretelui a crescut ca răspuns la o sarcină de presiune, totuși acești șoareci au dezvoltat mai bine funcția mecanică cardiacă decât în ciuda hipertrofiei de tip sălbatic. provocare, este dificil de văzut cum un pacient cu stenoză aortică semnificativă ar putea dezvolta presiunea intraventriculară necesară pentru a ejecta sânge prin valva stenozată fără dezvoltarea hipertrofiei VS. Un alt concept util din punct de vedere clinic este că în insuficiența cardiacă congestivă, inima se dilată, astfel încât raza crescută crește stresul pe perete. În plus, deoarece ejeția sângelui este inadecvată, raza rămâne prea mare pe tot parcursul ciclului contractil, iar stresul peretelui final diastolic și telesistolic este mai mare. Reducerea generală a dimensiunii inimii scade stresul peretelui și îmbunătățește funcția VS.⁴

Tensiunea peretelui, preîncărcare și postîncărcare

Această definiție aduce atât volumul, cât și lungimea fibrei care definesc raza (Fig. 21-19).⁴ Preîncărcarea poate fi acum definită mai exact ca efortul peretelui la sfârșitul diastolei și, prin urmare, la lungimea maximă de repaus a sarcomerului (Fig. 21-19). Măsurarea tensiunii peretelui in vivo este dificilă, deoarece utilizarea razei ventriculului stâng (a se vedea secțiunile precedente) neglijează influența de confuzie a anatomiei complexe VS. Indicii de preîncărcare surogat includ LVEDP sau dimensiuni (acestea din urmă fiind axele majore și minore ale inimii într-o vedere ecocardiografică bidimensională). Postsarcina, fiind sarcina asupra miocardului contractant, este, de asemenea, stresul peretelui în timpul ejeției VS. Postsarcina crescută înseamnă că trebuie generată mai întâi o presiune intraventriculară crescută pentru a deschide valva aortică și apoi în timpul fazei de ejeție. Aceste creșteri se vor traduce prin creșterea stresului peretelui miocardic, care poate fi măsurat fie ca valoare medie, fie la final de sistolă.

Vârful stresului sistolic al peretelui reflectă cele trei componente majore ale postîncărcării, și anume rezistența periferică, complianța arterială și presiunea intraventriculară de vârf.⁴ Scăderea complianței arteriale și creșterea postîncărcării pot fi anticipate cu dilatarea aortică, ca în hipertensiunea sistemică severă sau la vârstnici. În general, în practica clinică este o aproximare suficientă utilizarea tensiunii arteriale sistolice ca măsură indirectă a

postîncărcării (care reflectă atât rezistența periferică, cât și presiunea intraventriculară de vârf), cu condiția ca nici stenoza aortică semnificativă și nici o modificare a complianței arteriale să nu aibă loc. Deformarea longitudinală globală a VS măsurată prin ecocardiografia imagistică vectorială viteză este un indice mai sensibil al mecanicii VS decât fracția standard de ejeție a VS măsurată prin ecocardiografie, deși mai dificil de măsurat.⁶⁰ Timpul sistolic al postsarcinii poate influența și relaxarea VS. În studiile experimentale și umane, o sarcină sistolică tardivă, ca atunci când aorta s-a rigidizat, este asociată cu relaxarea afectată a VS.⁶¹

Impedanța aortică (= impedanța de intrare arterială) oferă o altă măsură precisă a postsarcinii. Impedanța aortică este presiunea aortică împărțită la fluxul aortic în acel moment, astfel încât acest indice de postîncărcare variază în fiecare etapă a ciclului de contracție.⁴ Factorii care reduc fluxul aortic, cum ar fi tensiunea arterială ridicată, stenoza aortică sau pierderea complianței aortice, vor crește impedanța și, prin urmare, postsarcina. În timpul sistolei, când valva aortică este deschisă, supraîncărcarea crescută se va comunica ventriculilor prin creșterea tensiunii pe perete. În insuficiența VS, impedanța aortică este mărită nu numai de vasoconstricția periferică, ci și de scăderea complianței aortice. Problema cu măsurarea clinică a impedanței aortice este că este necesară instrumentarea invazivă. O aproximare poate fi găsită prin utilizarea ecocardiografiei transesofagiene pentru a determina fluxul sanguin aortic la, de exemplu, momentul creșterii maxime a fluxului aortic imediat după deschiderea valvei aortice.

Ritmul cardiac și relația forță-frecvență

Efectul Treppe sau Bowditch

O frecvență cardiacă crescută sporește progresiv forța de contracție a mușchilor ventriculari, chiar și în preparatele musculare papilare izolate și miocite izolate (fenomenul scării Bowditch).⁴ Denumirile alternative sunt fenomenul treppe (trepte, germană), efectul inotrop pozitiv al activării sau relația forță-frecvență (Fig. 21-20A). Dimpotrivă, o scădere a frecvenței cardiace are un efect negativ de scară. Cu toate acestea, la o frecvență cardiacă foarte mare, forța scade progresiv. Aceste efecte la nivelul miocitelor sunt în mare parte atribuite modificărilor Na^+ și Ca^{2+} din miocit. La o frecvență cardiacă mai mare există mai multă intrare Na^+ și Ca^{2+} pe unitatea de timp și mai puțin timp pentru ca celula să extrudă acești ioni, ceea ce are ca rezultat un conținut mai mare de $[\text{Na}^+]_i$ și celular și SR Ca^{2+} .² Creșterea conținutului de SR Ca^{2+} crește cantitatea de Ca^{2+} eliberată în timpul potențialului de acțiune și aceasta este cauza principală a creșterii contractilității la ritm cardiac mai mare. Creșterea $[\text{Na}^+]_i$ reduce și mai mult eficacitatea NCX în extrudarea Ca^{2+} în timpul ciclului cardiac, conducând astfel la câștiguri suplimentare în Ca^{2+} celular (și SR). Se va obține o nouă sarcină de Ca^{2+} la starea de echilibru

Mușchiul ventricular de iepure

A 0,5 Hz 1,5 Hz 0,5 Hz

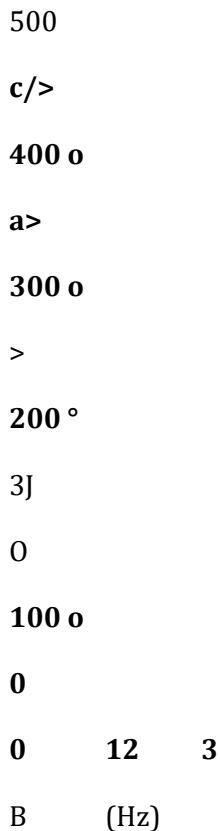


FIGURA 21-20 Dependența ritmului cardiac de contracție: fenomenul Bowditch sau treppe. A, O rată crescută de stimulare crește forța de contracție. Tensiunea dezvoltată de mușchiul ventricular de iepure este prezentată în mN. În timpul primului interval diastolic scurtat, prima bătaie este mai mică, efect cauzat în principal de refractaritatea canalului de eliberare a SR Ca^{2+} . Pe măsură ce stimularea de 1,5 Hz se apropie de starea de echilibru, contracția este crescută progresiv, un efect atribuit creșterii în miocite Na^{+} și Ca^{2+} și conținutului sporit de SR Ca^{2+} . Când intervalul diastolic este prelungit (prima bătaie la 0,5 Hz), prima bătaie este deosebit de mare, deoarece sarcina SR Ca este încă ridicată și există mai mult timp pentru ca RyR să-și revină din refractaritate. Tranzitoriul mai mare de Ca^{2+} conduce apoi o extrudare mai mare a Ca^{2+} din celulă, pe măsură ce starea staționară inițială de 0,5 Hz este în cele din urmă atinsă. B, Odată cu o frecvență cardiacă în creștere, mușchiul ventricular normal, nedefectuos, prezintă o creștere progresivă a conținutului de SR Ca^{2+} (SR Ca) și o relație pozitivă forță-frecvență care atinge un vârf la aproximativ 2,5 Hz. Scăderea la 3 Hz se datorează eliberării fracționale reduse de SR Ca^{2+} . În deficiența mușchiului ventricular uman, SR nu reușește să-și crească conținutul de Ca^{2+} în mod apreciabil la frecvențe cardiace mai mari; aceasta rezultă într-o relație negativă forță-frecvență (care este dominată de refractaritate dar aici nu este compensată de creșterea SR Ca). SR Ca în acest studiu a fost evaluat prin contracturi cu răcire rapidă (RCC). (Din Bers DM: Excitation-

Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force. Dordrecht, Olanda, Kluwer Academic, 2001.)

atunci când tranzitorii crescuti de Ca^{2+} determină extrudarea Ca^{2+} prin NCX să se potrivească cu cantitatea de influx de Ca^{2+} la fiecare bătaie (și în mod similar atunci când $\text{Na}^{+}, \text{K}^{+}$ -ATPaza extrudează cantitatea de Na^{+} care intră pe bătaie). Aceasta este definiția stării de echilibru, fără câștig net sau pierdere de Ca^{2+} celular (sau Na^{+}) de la o bătaie la alta.

În măsura în care SR poate prelua această încărcare suplimentară de Ca^{2+} la o frecvență cardiacă mai mare, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ diastolică și rigiditatea rămân scăzute. Acest lucru este ajutat de o creștere a ratei de absorbție a SR Ca^{2+} la o frecvență cardiacă mai mare (cunoscută ca accelerare a relaxării dependentă de frecvență) mediată de o funcție mai rapidă de absorbție a SR Ca^{2+} (deși mecanismul nu este complet rezolvat). Cu toate acestea, dacă SR Ca^{2+} -ATPaza și NCX nu sunt capabile să elimine suficient Ca^{2+} din citoplasmă în timpul intervalului dintre bătăi, va apărea o creștere a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ diastolice și a forței/rigidității. Funcția sistolică este, de asemenea, limitată la creșterea frecvenței cardiace. Motivul principal pentru frecvența cardiacă fiziologică este că procesul de eliberare a SR Ca^{2+} are o refractaritate care amintește de cea observată cu canalele Na^{+} și Ca^{2+} dependente de tensiune. Astfel, la frecvențe cardiace mai mari, chiar și atunci când apar un potențial de acțiune normal și un semnal de curent de Ca^{2+} , fracția de SR Ca^{2+} eliberată poate fi redusă (Fig. 21-20B). Într-un anumit sens, ne putem gândi la tranzitoriul rezultat al Ca^{2+} și la contracția la frecvența cardiacă în creștere ca fiind produsul creșterii conținutului de SR Ca^{2+} înmulțit cu eliberarea fracțională de SR Ca^{2+} în scădere, primul factor fiind dominant (în special la ritm cardiac mai moderat), dar cel de-al doilea fiind progresiv limitator.

În inima intactă, acest scenariu este complicat de modificări ale timpului de umplere și modificările ulterioare ale preîncărcării. Adică, la frecvențe cardiace mai mari va exista și un timp de umplere redus care va limita preîncărcarea și, astfel, un efect negativ Frank-Starling va modula efectele inotrope pozitive și negative de mai sus pentru a limita puterea generală a contracției VS. În plus, presiunea aortică mai mare la frecvențe cardiace ridicate va crește, de asemenea, postsarcina cardiacă și va limita capacitatea ventriculului stâng de a ejecta sânge. Astfel, atât proprietățile fundamentale ale miocitelor, cât și cele hemodinamice se combină pentru a influența funcția cardiacă netă la frecvența cardiacă crescută.

PVC-urile sau extrasistolele pot, de asemenea, modula contracția în moduri de înțeles. Când apare un PVC în timpul când eliberarea SR Ca^{2+} este parțial refractară și ventriculul stâng nu a fost reumplut, rezistența aceluia PVC va fi foarte slabă și poate chiar să nu deschidă valva aortică. Cu toate acestea, deoarece PVC-ul a avut o eliberare scăzută de SR Ca^{2+} , apare mai puțină inactivare a curentului de Ca^{2+} și mai puțină extrudare de Ca^{2+} din celulă și are ca rezultat o eliberare mult mai mare de SR Ca^{2+} la următoarea bătaie (postextrasistolică) după pauza compensatorie obișnuită (din cauza refractarității nodului AV în timpul următoarei bătăi a nodului sinusal). În mod similar, ejecția VS mult mai mică și umplerea VS continuă până la momentul în care apare bătaia postextrasistolică au ca rezultat o preîncărcare mai mare și o postîncărcare redusă. Aceste efecte celulare și hemodinamice conspiră pentru a

provoca o contracție postextrasistolică extrem de puternică. Această bătaie puternică de potențare postextrasistolică este ceea ce o persoană poate simți adesea ca inima „sare o bătaie”.

Relația fiziologică forță-frecvență și ritmul cardiac optim

Când ritmul cardiac crește în condiții fiziologice, este de obicei însoțit de activarea simpatică beta-adrenergică la nivelul miocitelor din întreaga inimă. După cum sa discutat mai devreme, acest lucru va crește aflulxul de curent de Ca^{2+} , rata de absorbție a SR Ca^{2+} și cantitatea de SR Ca^{2+} eliberată în timpul bătăii, ceea ce amplifică foarte mult efectele inotrope și lusitropice descrise mai devreme care sunt asociate cu alterarea ritmului cardiac fără activare simpatică. Cu toate acestea, sistemul beta-adrenergic îmbunătățește, de asemenea, activitatea $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPazei pentru a limita creșterea $[\text{Na}^{+}]$ care are loc la frecvența cardiacă mai mare, iar acest lucru ar tempera efectul inotrop general. În mod normal, forța contractilă maximă la o lungime fixă a mușchilor (contracție izometrică) crește și se atinge un vârf la aproximativ 150 până la 180 bătăi/min (Fig. 21-20B).^{2,4} Acesta este omologul uman al fenomenului treppe. În situ, ritmul cardiac optim depinde și de factorii hemodinamici de mai sus și de un sistem simpatic funcțional, astfel încât valoarea exactă a ritmului cardiac atunci când debitul cardiac începe să scadă, mai degrabă decât să crească, este mai greu de specificat. Pot fi tolerate rate de stimulare de până la 150/min, în timp ce ratele mai mari nu pot fi tolerate din cauza dezvoltării blocului AV. În

FIGURA 21-21 Principalii determinanți ai cererii de O_2 a inimii normale: ritmul cardiac, stresul peretelui și funcția contractilă. (Modificat cu permisiunea de la Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Dreptul de autor al figurii LH Opie, © 2004.)

dimpotrivă, în timpul efortului, indicii funcției VS încă cresc până la o frecvență cardiacă maximă de aproximativ 170/min, probabil din cauza funcției contractile îmbunătățite și a vasodilatației periferice.⁴ La pacienții cu hipertrofie severă a VS, frecvența cardiacă critică este între 100 și 130/min, cu o scădere a funcției VS la rate mai mari.

Consumul miocardic de oxigen

Cererea miocardică de oxigen poate fi crescută de ritmul cardiac, preîncărcare sau postîncărcare (Fig. 21-21), factori care pot precipita toți ischemia miocardică la cei cu boală coronariană. Absorbția de oxigen poate fi crescută și prin creșterea funcției contractile, ca în timpul stimulării beta-adrenergice. Deoarece absorbția miocardică de oxigen reflectă în cele din urmă rata metabolismului mitocondrial și producția de ATP, orice creștere a necesarului de ATP se va reflecta în absorbția crescută de oxigen. În general, factorii care cresc stresul peretelui vor crește absorbția de oxigen. Postsarcina crescută determină creșterea tensiunii sistolice a peretelui, care necesită o absorbție mai mare de oxigen. Creșterea tensiunii

diastolice a peretelui, care rezultă din preîncărcare crescută, va necesita, de asemenea, mai mult oxigen, deoarece volumul de cursă mai mare trebuie să fie ejectat împotriva sarcinii ulterioare. În stările de funcție contractilă îmbunătățită, rata de modificare a tensiunii peretelui este crescută. Astfel, gândirea în termeni de stres al peretelui oferă o abordare cuprinzătoare a problemei absorbției miocardice de oxigen. Deoarece tensiunea arterială sistolică este un determinant important al postîncărcării, un indice practic al absorbției de oxigen este tensiunea arterială sistolică x ritmul cardiac, produsul dublu. În plus, componenta metabolică în absorbția de oxigen este de obicei mică, dar poate fi proeminentă în anumite condiții speciale, cum ar fi „risipa de oxigen” găsită în timpul acizilor grași liberi circulanți anormal de mare în condiții hiperadrenergice (de exemplu, insuficiență cardiacă severă).

Lucrarea inimii

Munca externă (presiune x volum) este efectuată de inimă, volumul stroke (sau debitul cardiac) fiind volumul deplasat împotriva tensiunii arteriale. Munca de volum (asociată cu creșterea accidentului vascular cerebral

volum) necesită mai puțin oxigen decât munca sub presiune (creșterea presiunii sau a ritmului cardiac) și s-ar putea presupune că munca externă nu este un determinant important al absorbției miocardice de oxigen. Cu toate acestea, sunt implicați trei factori determinanți ai absorbției miocardice de oxigen: preîncărcare (deoarece aceasta ajută la determinarea volumului vascular cerebral), postîncărcarea (determinată parțial de tensiunea arterială) și ritmul cardiac, după cum se poate observa din următoarea formulă:

$$\text{Minutul de lucru} = \text{SBP} \times \text{SV} \times \text{HR}$$

unde SBP = tensiunea arterială sistolică, SV = volumul stroke și HR = ritmul cardiac. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că munca inimii este legată de absorbția de oxigen. Acest indice presiune-muncă ia în considerare atât produsul dublu (SBP x HR) cât și HR x SV (adică, debitul cardiac). Zona presiune-volum este un alt indice al absorbției miocardice de oxigen, dar necesită monitorizare invazivă pentru măsurători precise. Munca cardiacă externă poate reprezenta până la 40% din absorbția totală de oxigen miocardic.

Muncă internă (energie potențială)

Consumul total de oxigen este legat de munca totală a inimii (aria abcd în Fig. 21-22), ceea ce înseamnă că atât munca externă (aria abce), cât și triunghiul volum-presiune care unește punctul final-sistolic volum-presiune la origine (aria cde; marcată PE). O astfel de energie potențială la sfârșitul sistolei (punctul c) poate fi asemănată cu energia potențială a unui arc comprimat.

Munca cinetică

În termeni stricti, producția de energie trebuie să ia în considerare nu numai presiunea, ci și componentele cinetice. Este lucrul de presiune care a fost discutat (produsul debitului

cardiac și al presiunii sistolice de vârf). Munca cinetică este componenta necesară pentru a deplasa sângele împotriva sarcinii postoperatorii. În mod normal, munca cinetică este mai mică de 1% din total. În stenoza aortică, munca cinetică crește brusc pe măsură ce aria secțiunii transversale a valvei aortice se îngustează, în timp ce munca de presiune crește pe măsură ce gradientul de-a lungul valvei aortice crește. Măsurile neinvazive ale producției de putere de vârf sunt evaluate ca indici ai funcției contractile cardiace.

Eficiența muncii este relația dintre munca efectuată și absorbția miocardică de oxigen. Exercițiul crește eficiența muncii externe, o îmbunătățire care compensează orice cost metabolic al funcției contractile crescute.⁴ Din punct de vedere metabolic, eficiența este crescută.

FIGURA 21-22 Bucla presiune-volum a ventriculului stâng. Observați efectele catecolaminelor beta-adrenergice atât cu efecte inotrope pozitive (panta crescută a liniei Es) cât și efecte lusitropice (relaxante) crescute. Es = panta relației presiune-volum. Suprafața totală presiune-volum (pentru zona de control, vezi abcd) este strâns legată de absorbția de oxigen miocardic. Zona cde este componenta muncii petrecute în generarea de energie potențială (PE). (Modificat din Opie LH: Heart Physiology, from Cell to Circulation. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Figura drept de autor LH Opie, © 2004).

prin promovarea glucozei mai degrabă decât a acizilor grași ca principal combustibil miocardic. Dimpotrivă, insuficiența cardiacă scade eficiența muncii, eventual prin metabolismul acizilor grași promovat de beta-adrenergici. Baza subcelulară pentru schimbările în eficiența muncii nu este pe deplin înțeleasă. Deoarece doar 12% până la 14% din absorbția de oxigen poate fi transformată în muncă externă,⁴ este probabil „munca internă” cea care devine mai puțin solicitantă. Fluxurile interne de ioni ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$) reprezintă aproximativ 20% până la 30% din necesarul de ATP al inimii, astfel încât cea mai mare parte a ATP este cheltuită pentru interacțiunea actină-miozină și o mare parte din aceasta pentru generarea de căldură, mai degrabă decât pentru munca externă. O lungime inițială crescută a mușchilor sensibilizează aparatul contractil la Ca^{2+} , crescând astfel teoretic eficiența contracției prin diminuarea cantității de flux de Ca^{2+} necesară.

Măsurători ale funcției contractile

Relația forță-viteză și funcția contractilă maximă în modelele musculare

Dacă contractilitatea este cu adevărat independentă de sarcină și de ritmul cardiac, mușchiul cardiac neîncărcat stimulat la o rată fixă ar trebui să aibă o valoare maximă a funcției contractile pentru orice magnitudine dată a tranzitoriului de Ca^{2+} citosolic. Această valoare, V_{max} a contracției musculare, este definită ca viteza maximă de contracție atunci când nu există postsarcina pentru a preveni ratele maxime de ejeecție cardiacă.⁴ Stimularea

beta-adrenergică crește V_{max} , iar modificările inverse se găsesc în miocardul insuficienți. V_{max} este denumit și V_0 (viteza maximă la sarcină zero). Pe măsură ce sarcina crește, viteza de scurtare scade. O limitare a acestui concept relativ simplu este că V_{max} nu poate fi măsurat direct, ci trebuie extrapolat din relația forță-viteză la interceptarea axei vitezei. Cealaltă condiție extremă este scurtarea nulă a mușchilor, toată energia intră în dezvoltarea presiunii (P_0) sau a forței (F_0). Această situație este un exemplu de scurtare izometrică (iso = aceeași; metrică = lungime).

Conceptul de V_{max} a fost supus multor dezbateri de-a lungul multor ani, în principal din cauza dificultăților tehnice în obținerea unor condiții cu adevărat descărcate. Braunwald și colegii⁶⁴ au folosit mușchiul papilar al pisicii pentru a defini o curbă forță-viteză hiperbolică, V_{max} fiind relativ independent de lungimea inițială a mușchilor, dar crescut prin adăugarea de norepinefrină. Tehnicile sofisticate actuale măsoară activitatea contractilă mai precis.^{65,66}

Contracție izometrică versus izotonă

Datele pentru P_0 sunt obținute în condiții izometrice (lungime neschimbată). Atunci când mușchiul este lăsat să se scurteze împotriva unei sarcini constante, condițiile sunt izotonice (izo = aceeași; tonic = forță contractilă).⁴ Astfel, curba forță-viteză poate fi o combinație de condiții izometrice inițiale urmate de contracție izotonă și apoi descărcare bruscă și totală pentru a măsura V_{max} . Deși condițiile izometrice pot fi găsite în întreaga inimă (de exemplu, în timpul contracției izovolumice), condițiile izotonice sunt rare deoarece postîncărcarea se schimbă constant în timpul perioadei de ejeție și descărcarea completă este imposibilă. Cu toate acestea, pe măsură ce scurtarea progresează în timpul ejeției, P_0 maximă scade și viteza este mai mică pentru orice sarcină dată diferită de zero. Prin urmare, relația forță-viteză este utilă euristic, dar măsurătorile in vivo sunt limitate.

Bucle presiune-volum

În consecință, măsurătorile buclelor presiune-volum sunt printre cele mai bune abordări actuale pentru evaluarea comportamentului contractil al inimii intacte (Fig. 21-22). O măsurătoare crucială este E_s din relația presiune-volum.⁴ Atunci când condițiile de încărcare sunt modificate, modificările pantei acestei linii care unește diferitele puncte E_s (relația presiune-sistolice-volum) sunt în general un bun indice independent de sarcină al performanței contractile a inimii. În practica clinică, necesitatea modificării condițiilor de încărcare și cerința de monitorizare invazivă pentru bucla completă presiune-volum diminuează utilitatea acestui indice. Măsurarea volumului VS în mod adecvat și continuu pe tot parcursul ciclului cardiac nu este ușoară. În timpul unei intervenții inotrope pozitive, bucla presiune-volum reflectă un volum final-sistolic mai mic și un

presiune final-sistolice mai mare, astfel încât panta relației presiune-volum (E_s) s-a deplasat în sus și la stânga (Fig. 21-22). Când intervenția inotropă pozitivă constă în stimularea beta-adrenergică, relaxarea îmbunătățită (efectul lusitrop) are ca rezultat o curbă presiune-volum mai mică în timpul umplerii ventriculare decât la martor.

Producția de energie și funcția contractilă

Producția de energie este un alt indice al funcției contractile. Puterea este definită ca lucru pe unitatea de timp, unde F = forță și CO = debit cardiac:

$$\text{Putere} = \text{Muncă}/\text{timp} = (F \times \text{cm})/\text{Timp}$$

$$= \text{Presiune} (F/\text{cm}^2) \times CO (\text{cm}^3/\text{Timp})$$

Puterea este compusă din componente cinetice și de presiune.¹ Indicele de putere de vârf este puterea maximă împărțită la EDV, care este propusă ca un indice independent de sarcină al funcției contractile. Puterea maximă la rândul ei este aproximată de debitul aortic de vârf și presiunea sistolică, care în practică pot fi măsurate invaziv ca produs instantaneu maxim al presiunii și debitului.

Limitări ale conceptului de contractilitate

În ciuda tuturor procedurilor de mai sus care pot fi adoptate în încercarea de a măsura adevărata contractilitate (sau starea inotropă), conceptul are cel puțin două defecte grave, inclusiv (1) absența oricărui indice neinvaziv care poate fi măsurat fără echivoc și (2) imposibilitatea de a separa mecanismele celulare ale modificărilor funcției contractile de cele ale sarcinii sau ale creșterii ritmului cardiac, prin modificarea ritmului cardiac și prin modificarea ritmului cardiac. notat mai devreme, dă naștere la creșterea tranzitorilor de Ca^{2+} citosolici, iar contracția este în mod clar un efect inotrop, dar modificările simultane ale preîncărcării și postîncărcării implică și efecte Frank-Starling, ceea ce complică acest tablou în cadrul clinic. În mod similar, preîncărcarea crescută implică o întindere crescută a fibrelor, care la rândul său determină o sensibilitate sporită a miofilamentului Ca^{2+} , un factor care, într-un fel, este integrat în efectul Frank-Starling, dar modificări suplimentare ale sensibilității miofilamentului Ca^{2+} (de exemplu, în timpul acidozei sau activării alfa-adrenergice) ar fi atribuite modificărilor inotrope. Deci, există o suprapunere clară între contractilitate, care ar trebui să fie independentă de sarcină sau ritm cardiac, și efectele sarcinii și ritmului cardiac asupra mecanismelor celulare.^{1,4} Chiar dacă acest lucru nu subminează importanța distincțiilor mecaniciste intrinseci dintre contractilitate/inotropie și mecanismele Frank-Starling, distincția poate fi estompată de contextul clinic și măsurătorile disponibile. De exemplu, la oamenii cu fibrilație atrială și frecvență ventriculară care variază constant, contractilitatea dedusă din buclele presiune-volum se schimbă constant de la bătaie la bătaie. Atunci este mai dificil să se deducă o schimbare „adevărată” a contractilității VS față de funcționarea mecanismului Frank-Starling din cauza timpilor de umplere diastolică variați.⁴

Relaxare ventriculară stângă și disfuncție diastolică

Funcția diastolică normală permite ventriculului să se umple adecvat în timpul repausului și al efortului, fără o creștere anormală a presiunii LA.⁶⁷ După cum sa discutat în capitolul 27, fazele diastolei sunt scăderea presiunii izovolumice și umplerea. Faza de umplere este împărțită în umplere rapidă precoce, diastază și sistolă atrială. Umplerea rapidă timpurie

contribuie cu 70% până la 80% din umplerea VS la indivizii normali. Această contribuție se diminuează odată cu vârsta și cu diferite stări de boală. Umplerea diastolică precoce este determinată de gradientul de presiune LA-la-LV, care depinde de o interacțiune complexă de factori, inclusiv relaxarea miocardică, recul elastic al VS, rigiditatea diastolică VS, presiunea LA, interacțiunea ventriculară, constrângerea pericardică, proprietățile venei pulmonare și zona orificiului mitral. Diastaza apare la mijlocul diastolei când presiunea LA și VS este de obicei aproape egală. Contribuie cu mai puțin de 5% la umplerea VS, iar durata sa se scurtează cu tahicardie. La subiecții normali, sistola atrială contribuie cu 15% până la 25% din umplerea diastolică VS fără a crește presiunea medie LA. Această contribuție depinde de intervalul PR, starea inotropă atrială, preîncărcarea atrială, postîncărcarea atrială, tonusul autonom și ritmul cardiac. Mai multe detalii despre mecanismele de bază ale relaxării VS, precum și măsurătorile relaxării VS, sunt tratate în Capitolul 27.

Funcția ventriculară dreaptă

Cele mai multe dintre principiile și discuțiile de mai sus se aplică și ventriculului drept, iar diferențele nu vor fi discutate în profunzime aici. Miocitele RV sunt fundamentale aceleași cu cele din ventriculul stâng, cu unele diferențe minore, în principal cantitative, în ceea ce privește canalul ionic, electrofiziologia, manipularea Ca^{2+} și proprietățile miofilamentului. Cele mai importante diferențe funcționale sunt în geometria camerei legate de legea lui Laplace și nivelurile normale de presiune dezvoltate (presiune mai scăzută în ventriculul drept și circulația pulmonară).⁶⁸ Ventriculul drept are o rază de curbura mai mare, ceea ce ar tinde să crească tensiunea peretelui, dar în mod normal dezvoltă o presiune mult mai mică, ceea ce reduce foarte mult tensiunea peretelui (tensiunea peretelui = $[raza \times grosime] / [2 \text{ presiune} \times grosime]$). Grosimea peretelui VD este, de asemenea, mai mică, astfel încât caracteristicile normale ale formei și dimensiunii VD sunt potrivite funcțional cu diferitele condiții predominante pe ventriculul drept. Cu toate acestea, la fel cum hipertensiunea sistemică crește stresul peretelui VS, hipertensiunea pulmonară (independentă de supraîncărcarea VS, dar și secundară) poate provoca stres crescut pe perete și toate aceleași sechele funcționale.⁶⁷

Funcția atrială

Atriul stâng are cinci funcții principale.^{4,67} În primul rând și cel mai cunoscut, atriul stâng funcționează ca o cameră rezervor de primire a sângelui. În al doilea rând, este, de asemenea, o cameră contractilă care, prin contracție presistolă, ajută la completarea umplerii VS cu o lovitură atrială. În al treilea rând, funcționează ca o conductă care își golește conținutul în ventriculul stâng în jos pe un gradient de presiune după deschiderea supapei mitrale. În al patrulea rând, este un senzor de volum de sânge în inimă și eliberează peptida natriuretică atrială (ANP) ca răspuns la întindere, astfel încât diureza indusă de ANP poate ajuta la restabilirea volumului sanguin la normal. În special, în insuficiența cardiacă congestivă, când sistemul reninangiotensină determină retenție de lichid și exacerbează creșterea presiunii și volumului LA, secreția de ANP este crescută. În al cincilea și în cele din urmă, atriul conține receptori pentru brațele aferente ale diferitelor reflexe,

inclusiv mecanoreceptori care măresc rata de descărcare a sinusurilor, contribuind astfel la tahicardia exercițiului pe măsură ce întoarcerea venoasă crește (reflexul Bainbridge).^{1,4}.

Bucula presiune-volum atrială este foarte diferită ca formă de cea a ventriculilor prin aceea că seamănă cu o figură de opt. În timpul stimulării atriale, preîncărcarea este crescută și atriile sunt dilatate, astfel încât partea de volum a ansei este mică, iar partea de presiune a ansei este mult mărită.⁶⁸ Atriile au o serie de diferențe de structură și funcție față de ventriculi, inclusiv miocite mai mici, cu mai puțini tubuli T, o durată mai scurtă a potențialului de acțiune și mai multe izoforme fetale (miozină grea și mai multe catene ușoare). repolarizarea se datorează creșterii curenților de potasiu externi, cum ar fi Ito, și are, de asemenea, o cinetică tranzitorie de Ca^{2+} mai rapidă. În general, aceste modificări histologice și fiziologice ar putea fi legate de nevoia scăzută a atriilor de a genera presiuni intracamerale mari, mai degrabă fiind sensibile la modificările de volum, păstrând în același timp suficientă acțiune contractilă pentru a ajuta la umplerea VS și pentru a răspunde la stimulii inotropi. Remodelarea atrială se referă la o varietate de modificări ionice, structurale, contractile și metabolice care sunt induse de insulte, cum ar fi tahiaritmiile atriale cronice, inclusiv fibrilația atrială,⁶⁹ sau de întinderea și mărirea atriului stâng. Mecanismele celulare includ scăderea activității canalului de Ca^{2+} de tip L⁶⁹, creșterea collagenului anormal⁷⁰ și, probabil, semnalizare adversă indusă de întindere. Rezultatele includ performanțe contractile slabe și creșterea inițierii și perpetuării fibrilației atriale.

PERSPECTIVE DE VIITOR

În ultimii 20 de ani, am dobândit o perspectivă moleculară și celulară extraordinară într-o înțelegere mult mai bogată, detaliată cantitativ, a pașilor individuali din procesul general de cuplare excitare-contrație-relaxare. În plus, există o înțelegere mult îmbunătățită despre modul în care toate aceste procese interacționează la nivel celular și tisular, cum sunt reglementate de numeroase căi de semnalizare care interacționează și ce nu merge bine în timpul anumitor patologii cardiace. Acesta este un sistem foarte complex, iar boli precum insuficiența cardiacă sunt, de asemenea, extrem de complexe. În următorii 5 ani ne putem aștepta la o clarificare suplimentară a tuturor acestor sisteme și un domeniu va fi probabil o mai bună înțelegere a semnalizării în microdomeniile locale și complexe de proteine. Totuși, trebuie, de asemenea, să folosim între timp cunoștințele mecanice bogate pe care le avem acum pentru a testa noi strategii terapeutice pentru insuficiența cardiacă (de exemplu, supraexpresia SERCA2, inhibitori RyR, inhibitori I_3AR , amplificatori de miofilament). Această lucrare poate oferi terapii noi eficiente, dar ne va ajuta, de asemenea, să înțelegem mai bine cum sistemele fundamentale pe care le perturbăm cu aceste abordări se integrează cu adevărat în comportamentul întregului sistem. Acest lucru subliniază cât de critic este să integrăm cunoștințele noastre despre aceste multe sisteme care reglează dinamic contracția și relaxarea pe mai multe scale fizice (molecule de la celulă la inimă la animal) și de timp (milisecunde până la secunde, minute, ore, zile și ani), precum și perspective multiple disciplinare și metodologice pentru a ajuta întregul sistem la un nivel mai înalt de înțelegere integrată. În acest fel, strategiile terapeutice pe care trebuie să le testăm în continuare pe parcurs sunt susceptibile de a se îmbunătăți.

Referințe

Microanatomia celulelor contractile și a proteinelor

Opie LH: Fiziologia inimii, de la celulă la circulație. a 4-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.

Bers DM: Cuplaj excitație-contrație și forță contractilă cardiacă. Dordrecht, Țările de Jos, Kluwer Academic, 2001.

Bers DM: Ciclul calciului și semnalizarea în miocitele cardiace. *Annu Rev Physiol* 70:23, 2008.

Opie LH: Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. a 8-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008, pp 509-539.

Covian R, Balaban RS: Matricea mitocondrială cardiacă și fosforilarea proteinelor complexe respiratorii. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303:H940, 2012.

Ulasova E, Gladden JD, Chen Y și colab.: Pierderea colagenului interstițial provoacă modificări structurale și funcționale ale mitocondriilor subsarcolemale ale cardiomiocitelor în supraîncărcarea acută de volum. *J Mol Cell Cardiol* 50:147, 2011.

Kubli DA, Gustafsson AB: Mitocondriile și mitofagia: yinul și yangul controlului morții celulare. *Circ Res* 111:1208, 2012.

Rayment I, Holden HM, Whittaker M: Structura complexului actină-miozină și implicațiile sale pentru contracția musculară. *Science* 261:58, 1993.

Knoll R, Hoshijima M, Hoffman HM și colab.: Mașinile cu senzori de întindere mecanică cardiacă implică un complex de disc Z care este defect într-un subset de cardiomiopatie dilatativă umană. *Cell* 111:943, 2002.

Beausang JF, Shroder DY, Nelson PC, Goldman YE: Înclinarea și clătinarea miozinei V prin microscopia cu fluorescență polarizată cu o singură moleculă de mare viteză. *Biophys J* 104:1263, 2013.

Warren SA, Briggs LE, Zeng H și colab.: Fosforilarea lanțului ușor al miozinei este critică pentru adaptarea la stresul cardiac. *Circulație* 126:2575, 2012.

McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ: Mutații genetice și mecanisme în cardiomiopatia dilatată. *J Clin Invest* 123:19, 2013.

Fluxuri de ioni de calciu în ciclul contracție-relaxare cardiacă

Bers DM, Shannon TR: Mișcări ale calciului în interiorul reticulului sarcoplasmatic al miocitelor cardiace. *J Mol Cell Cardiol* 58:59, 2013.

Zima AV, Picht E, Bers DM, Blatter LA: Terminarea scânteilor cardiace Ca^{2+} : Rolul intra-SR $[\text{Ca}^{2+}]$, fluxul de eliberare și difuzia intra-SR Ca^{2+} . *Circ Res* 103:e105, 2008.

Bers DM: Complexe macromoleculare care reglează funcția receptorului cardiac de rianodină. *J Mol Cell Cardiol* 37:417, 2004.

Saucerman JJ, Bers DM: Proteinele de legare a calmodulinei furnizează domenii de semnalizare locală a Ca^{2+} în miocitele cardiace. *J Mol Cell Cardiol* 52:312, 2012.

Radwanski PB, Belevych AE, Brunello L și colab.: Dezactivare dependentă de magazin: răcirea reacției în lanț a semnalizării calciului miocardic. *J Mol Cell Cardiol* 58:77, 2013.

Sato D, Bers DM: Cum nu reușește scurgerea de Ca mediată de receptorul de rianodină stocastică să inițieze o scânteie de Ca? *Biophys J* 101:2370, 2011.

Bers DM, Grandi E: Reglarea kinazei II dependente de calciu/calmodulină a canalelor ionice cardiace. *J Cardiovasc Pharmacol* 54:180, 2009.

Anderson ME, Brown JH, Bers DM: CaMKII în hipertrofia miocardică și insuficiență cardiacă. *J Mol Cell Cardiol* 51:468, 2011.

Cheng H, Lederer WJ: Scânteii de calciu. *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Despa S, Bers DM: Transportul de Na în inima normală și în inima în deficiență — amintiți-vă de echilibru. *J Mol Cell Cardiol* 61:2, 2013.

Tada M, Katz AM: Fosforilarea reticulului sarcoplasmatic și a sarcolemei. *Annu Rev Physiol* 44:401, 1982.

Picht E, Zima AV, Shannon TR și colab: Mișcarea dinamică a calciului în interiorul reticulului sarcoplasmatic cardiac în timpul eliberării. *Circ Res* 108:847, 2011.

Controlul sarcolemal al Ca^{2+} și Na^{+}

Morotti S, Grandi E, Summa A, et al: Studiu teoretic al cineticii de inactivare a curentului de tip L Ca^{2+} în timpul repolarizării potențialului de acțiune și a postdepolarizărilor timpurii. *J Physiol* 590:4465, 2012.

Orchard C, Brette F: Funcția tubilor T și reticulului sarcoplasmatic în miocitele ventriculare cardiace. *Cardiovasc Res* 77:237, 2008.

Maltsev VA, Reznikov V, Undrovinas NA și colab.: Modularea curentului tardiv de sodiu de către Ca^{2+} , calmodulină și CaMKII în cardiomiocite de câine normale și eșuate: asemănări și diferențe. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H1597, 2008.

Wimmer NJ, Stone PH: Efecte anti-anginoase și anti-ischemice ale inhibării tardive a curentului de sodiu. *Cardiovasc Drug Ther* 27:69, 2013.

Ginsburg KS, Weber CR, Bers DM: Schimbător Na^+ - Ca^{2+} cardiac: Dinamica activării și dezactivării dependente de Ca^{2+} în miocite intacte. *J Physiol* 591:2067, 2013.

Sisteme de semnalizare adrenergică

Woodcock EA, Du XJ, Reichelt ME, Graham RM: Unitatea cardiacă alfa 1-adrenergică în remodelarea patologică. *Cardiovasc Res* 77:452, 2008.

Bers DM: Cuplajul excitație-contrație cardiacă. *Nature* 415:198, 2002.

Castro LR, Verde I, Cooper DM, Fischmeister R: Compartimentarea ciclică a guanozinei monofosfat în miocite cardiace de șobolan. *Circulație* 113:2221, 2006.

Harvey RD, Hell JW: Complexe de semnalizare Cav1.2 în inimă. *J Mol Cell Cardiol* 58:143, 2013.

Bers DM: fosforilarea receptorului de ryanodină S2808 în insuficiența cardiacă: Smoking gun sau red hering. *Circ Res* 110:796, 2012.

Note AR: Proteinele ciclice ale calciului și insuficiența cardiacă: mecanisme și terapii. *J Clin Invest* 123:46, 2013.

Ginsburg KS, Bers DM: Modularea cuplării excitație-contrație de către izoproterenol în cardiomiocite cu sarcină controlată de Ca^{2+} SR și declanșare curent de Ca^{2+} . *J Physiol* 556:463, 2004.

Valdivia HH, Kaplan JH, Ellis-Davies GC, Lederer WJ: Adaptarea rapidă a receptorilor cardiaci de ryanodină: Modularea prin Mg^{2+} și fosforilare. *Science* 267:1997, 1995.

Eisner DA, Kashimura T, O'Neill SC și colab.: Ce rol joacă modularea receptorului de ryanodină în inotropia și aritmogeneza cardiacă? *J Mol Cell Cardiol* 46:474, 2009.

Bardswell SC, Cuello F, Kentish JC, Avkiran M: cMyBP-C ca substrat promiscuu: fosforilarea prin kinaze non-PKA și semnificația sa potențială. *J Muscle Res Cell Motil* 33:53, 2012.

Baillie GS, Sood A, McPhee I și colab.: Recrutarea fosfodiesterazei PDE 4 cAMP mediată de beta-arrestin reglează trecerea receptorilor beta-adrenergici de la Gs la Gi. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:940, 2003.

Engelhardt S: Semnalizare alternativă: receptorii beta1-adrenergici de cardiomiociți semnalează prin EGFR. *J Clin Invest* 117:2396, 2007.

Penela P, Murga C, Ribas C și colab: Mecanisme de reglare a kinazelor receptorilor cuplate cu proteina G (GRK) și a bolilor cardiovasculare. *Cardiovasc Res* 69:46, 2006.

Semnalizarea colinergică și oxid nitric

Heusch G: Activarea receptorilor beta3-adrenergici spune doar NU leziunii de reperfuzie miocardică. *J Am Coll Cardiol* 58:2692, 2011.

Niu X, Watts VL, Cingolani OH și colab.: Efectul cardioprotector al agonismului receptorului beta-3 adrenergic: Rolul sintetazei de oxid nitric neuronal. *J Am Coll Cardiol* 59:1979, 2012.

Okoshi K, Nakayama M, Yan X și colab.: Neuregulins reglează activitatea parasimpatică cardiacă: modularea muscarinică a activității beta-adrenergice în miocite de la șoareci cu deleția genei neuregulin-1. *Circulation* 110:713, 2004.

Ziolo MT, Bers DM: Imobilul semnalizării NOS. Locație, locație, locație. *Circ Res* 92:1279, 2003.

Takimoto E: semnalizare ciclică dependentă de GMP în miocitele cardiace. *Circ J* 76:1819, 2012.

Zhang M, Takimoto E, Lee DI și colab: Hipertrofia cardiacă patologică modifică țințirea intracelulară a fosfodiesterazei de tip 5 de la oxid nitric sintaza-3 la semnalizarea peptidei natriuretice. *Circulație* 126:942, 2012.

Takimoto E, Champion HC, Li M și colab.: Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5a previne și inversează hipertrofia cardiacă. *Nat Med* 11:214, 2005.

Dodge-Kafka KL, Langeberg L, Scott JD: Compartimentarea semnalizării nucleotidelor ciclice în inimă: Rolul proteinelor de ancorare a a-kinazei. *Circ Res* 98:993, 2006.

Ziolo MT, Kohr MJ, Wang H: Semnalizarea oxidului nitric și reglarea funcției miocardice. *J Mol Cell Cardiol* 45:625, 2008.

Zhang YH, Casadei B: țințirea subcelulară a NOS constitutive în sănătate și boală. *J Mol Cell Cardiol* 52:341, 2012.

Shah AM, Sauer H: Transmiterea informațiilor biologice folosind oxigen: specii reactive de oxigen ca molecule de semnalizare în patofiziologia cardiovasculară. *Cardiovasc Res* 71:191, 2006.

Prosser BL, Ward CW, Lederer WJ: Semnalizarea X-ROS: transducție rapidă mecano-chimioterapie în inimă. *Science* 333:1440, 2011.

Performanța contractilă a inimilor intacte

Lewis T: Mecanismul și înregistrarea grafică a bătăilor inimii. Londra, Shaw & Sons, 1920.

Wiggers CJ: Aspecte moderne ale circulației în sănătate și boală. Philadelphia, Lea & Febiger, 1915.

Corsi C, Lang RM, Veronesi F, et al: Cuantificarea volumetrică a funcției ventriculare stângi globale și regionale din imagini ecocardiografice tridimensionale în timp real. *Circulation* 112:1161, 2005.

Rodriguez EK, Hunter WC, Royce MJ: O metodă de reconstrucție a lungimii și orientărilor sarcomerului miocardic la locurile transmurale ale inimii canine care bat. *Am J Physiol* 263:H293, 1992.

Cingolani HE, Perez NG, Cingolani OH, Ennis IL: Efectul Anrep: 100 de ani mai târziu. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304:H175, 2013.

Motoki H, Borowski AG, Shrestha K și colab: Valoarea prognostică incrementală a evaluării mecanicii miocardice a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică cronică. *J Am Coll Cardiol* 60:2074, 2012.

Chirinos JA, Segers P, Rietzschel ER și colab.: Stresul sistolic precoce și tardiv se raportează în mod diferențial la contracția și relaxarea miocardică la adulții de vârstă mijlocie: Studiul Asklepios. *Hipertensiune arterială* 61:296, 2013.

Opie LH, Knuuti J: Sarcina de acizi grași adrenergici în insuficiența cardiacă. *J Am Coll Cardiol* 54:1637, 2009.

Suga H, Hisano R, Hirata S, et al: Mecanism of higher oxygen consumption rate: Pressure-loaded vs volume-loaded heart. *Am J Physiol* 242:H942, 1982.

Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J: Funcție circulatorie normală și anormală. În Braunwald E (ed.): *Boala cardiacă. Un manual de medicină cardiovasculară*. a 4-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Kim WJ, Lee BH, Kim YJ și colab: Rotația apicală evaluată prin ecocardiografie cu urmărire a speckle ca indice al contractilității ventriculare stângi globale. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:123, 2009.

Hein S, Amon E, Kostin S și colab.: Progresia de la hipertrofia compensată la eșecul inimii umane supraîncărcate de presiune. Deteriorări structurale și mecanisme compensatorii. *Circulation* 107:984, 2003.

Pagel PS, Kehl F, Gare M, et al: Funcția mecanică a atriului stâng: noi perspective bazate pe analiza relațiilor presiune-volum și ecocardiografie Doppler. *Anesthesiology* 98:975, 2003.

Dupont M, Mullens W, Skouri HN și colab.: Rolul prognostic al capacității arteriale pulmonare în insuficiența cardiacă avansată. *Circ Heart Fail* 5:778, 2012.

Grandi E, Pandit SV, Voigt N și colab.: Potențialul de acțiune atrială umană și modelul Ca²⁺: Ritmul sinusal și fibrilația atrială cronică. *Circ Res* 109:1055, 2011.

Maillet M, van Berlo JH, Molkentin JD: Baza moleculară a creșterii fiziologice a inimii: concepte fundamentale și noi jucători. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:38, 2013.

Fiziopatologia insuficienței cardiace

Mecanisme neurohormonale, 454

Remodelare ventriculară stângă, 461

Reversibilitatea ventricularului stâng

Remodelări, 471

PERSPECTIVE DE VIITOR, 471

REFERINȚE, 472

PREZENTARE GENERALĂ

În ciuda încercărilor repetate de a descoperi un mecanism fiziopatologic unic care explică cu precizie sindromul clinic al insuficienței cardiace, nicio paradigmă conceptuală nu a rezistat testului timpului. Deși clinicienii au considerat inițial insuficiența cardiacă ca o problemă de retenție excesivă de sare și apă cauzată de anomalii ale fluxului sanguin renal (așa-numitul model cardiorenal) și/sau capacitatea anormală de pompare a inimii (modelul cardiocirculator sau hemodinamic),¹ aceste modele nu explică în mod adecvat progresia necruțătoare a bolii care apare în acest sindrom.

Acest capitol se concentrează pe modificările moleculare și celulare care stau la baza insuficienței cardiace cu funcția sistolică deprimată, cu accent pe rolul activării neurohormonale și al remodelării ventricularului stâng (LV) ca determinanți primari ai progresiei bolii în insuficiența cardiacă. Tulburările hemodinamice, contractile și de mișcare a peretelui în insuficiența cardiacă sunt discutate în capitolele despre ecocardiografie (vezi capitolul 14), cateterismul cardiac (vezi capitolul 19), imagistica cu radionuclizi (vezi capitolul 16) și evaluarea clinică a pacientului cu insuficiență cardiacă (vezi capitolul 23). Patogenia insuficienței cardiace cu o fracție de ejeție normală este discutată în altă parte în această carte (vezi capitolul 27).

PATOGENEZĂ

După cum se arată în Figura 22-1A, insuficiența cardiacă poate fi privită ca o tulburare progresivă care este inițiată după un eveniment index fie lezează mușchiul inimii, cu o pierdere rezultată a miocitelor cardiace funcționale sau, alternativ, perturbă capacitatea miocardului de a genera forță, împiedicând astfel inima să se contracte în mod normal. Acest eveniment index poate avea un debut brusc, ca în cazul unui infarct miocardic; poate avea un debut gradual sau insidios, ca în cazul presiunii hemodinamice sau supraîncărcării de volum, sau poate fi ereditar, ca în cazul multor cardiomiopatii genetice. Indiferent de natura evenimentului instigator, caracteristica care este comună fiecăruia dintre aceste evenimente index este că toate, într-un fel, produc o scădere a capacității de pompare a inimii. În majoritatea cazurilor, pacienții vor rămâne asimptomatici sau minim simptomatici după scăderea inițială a capacității de pompare a inimii sau simptomele se dezvoltă numai după ce disfuncția a fost prezentă de ceva timp. Deși motivele precise pentru care pacienții cu disfuncție VS rămân asimptomatici nu au fost stabilite cu certitudine, o explicație potențială este că o serie de mecanisme compensatorii care se activează în cazul leziunii cardiace sau debitului cardiac deprimat par să moduleze funcția VS într-un interval fiziologic/homeostatic, astfel încât capacitatea funcțională a pacientului este păstrată doar minim sau este redusă. Odată cu progresia către insuficiență cardiacă simptomatică, totuși, activarea susținută a sistemelor neurohormonale și citokinelor duce la o serie de modificări ale organelor terminale în cadrul miocardului, denumite colectiv remodelare LV. După cum se discută mai departe, remodelarea VS este suficientă pentru a duce la progresia bolii în insuficiența cardiacă independent de starea neurohormonală a pacientului.

INSUFICIENTA CARDIACA CA MODEL PROGRESIV

Mecanisme neurohormonale

Un număr tot mai mare de dovezi experimentale și clinice sugerează că insuficiența cardiacă progresează ca urmare a supraexprimării moleculelor biologice active care sunt capabile să exercite efecte nocive asupra inimii și circulației (Fig. 22-1B).¹ Portofoliul de mecanisme compensatorii descrise până acum include activarea sistemului nervos sistemic adrenergic și a sistemului nervos adrenergic și a sistemului reninangiotensinei, care este responsabil pentru menținerea debitului cardiac (RAS), care este responsabil pentru menținerea reninangiotensinei și a debitului cardiac. apă; vasconstricție arterială periferică și contractilitate crescută; și mediatori inflamatori care sunt responsabili pentru repararea și remodelarea cardiacă. Subliniază faptul că neurohormon este în mare măsură un termen istoric, reflectând observația inițială că multe dintre moleculele care au fost elaborate în insuficiența cardiacă au fost produse de sistemul neuroendocrin și au acționat astfel asupra inimii într-o manieră endocrină. De atunci a devenit evident, totuși, că mulți dintre așa-numiții neurohormoni clasici, cum ar fi norepinefrina (NE) și angiotensina II, sunt sintetizați direct în miocard de către miocite și astfel acționează într-o manieră autocrină și paracrină. Cu toate acestea, conceptul unificator important care decurge din modelul neurohormonal este că supraexprimarea portofoliilor de molecule active biologice contribuie la progresia

bolii în virtutea efectelor nocive pe care aceste molecule le exercită asupra inimii și circulației.

Activarea sistemului nervos simpatic

Scăderea debitului cardiac în insuficiența cardiacă activează o serie de adaptări compensatorii care au scopul de a menține homeostazia cardiovasculară. Una dintre cele mai importante adaptări este activarea sistemului nervos simpatic (adrenergic), care apare precoce în cursul insuficienței cardiace. Activarea sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă este însoțită de o retragere concomitentă a tonusului parasimpatic (Fig. e22-1). Deși aceste tulburări în controlul autonom au fost atribuite inițial pierderii aportului inhibitor de la reflexele baroreceptoare arteriale sau cardiopulmonare, tot mai multe dovezi indică faptul că și reflexele excitatorii pot participa la dezechilibrul autonom care apare în insuficiența cardiacă. inhibitorii principali ai fluxului simpatic, în timp ce descărcarea de la chemoreceptorii periferici nonbaroreflexi și cea de la metabo-receptorii musculari sunt inputurile excitatorii majore la fluxul simpatic. Limbul vagal al reflexului de frecvență cardiacă baroreceptor este, de asemenea, sensibil la aportul inhibitor aferent baroreceptor arterial. Persoanele sănătoase prezintă descărcare simpatică scăzută în repaus și au o variabilitate mare a ritmului cardiac. La pacienții cu insuficiență cardiacă, totuși, aportul inhibitor de la baroreceptori și mecanoreceptori scade și aportul excitator crește, cu rezultatul net al creșterii generalizate a traficului nervos simpatic și tocirea traficului nervos parasimpatic, ducând la pierderea variabilității ritmului cardiac și creșterea rezistenței vasculare periferice.²

Conținut suplimentar este disponibil online la ExpertConsult.

Aferente INSUFICIENTIA CARDIACA Eferente

ÎRezistența vasculară
periferică

FIGURA e22-1 Insuficiență cardiacă compensată și decompensată, așa cum este indicată de prezența sau absența retenției urinare de sodiu, împreună cu simptomele și semnele de volum intravascular și extravascular expandat. A, În insuficiența cardiacă compensată cu reduceri ușoare până la moderate ale perfuziei renale, peptidele natriuretice, cum ar fi peptida natriuretică atrială (ANP) eliberată de atriile dilatate, stimulează excreția de sodiu (scăderea reabsorbției, semn minus), astfel încât raportul sodiu-potasiu urinar este mai mare de 1,0. B, În insuficiența cardiacă

decompensată, reducerile moderate până la severe ale perfuziei renale activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), depășind acțiunea peptidelor natriuretice de a stimula reabsorbția urinară aproape completă a sodiului (semnul plus), rezultând un raport urinar sodiu-potasiu mai mic de 1,0. ACh = acetilcolină; SNC = sistemul nervos central; E = epinefrină. (Din Weber KT: Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 345:1689, 2001; Weber KT, Villareal D: Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 71[suppl 3A]:11A, 1993.)

TIMP (an)—>

ASIMPTOMAT

☐ SIMPTOMAT

FIGURA 22-1 Patogenia insuficienței cardiace. A, Insuficiența cardiacă începe după ce un așa-numit eveniment index produce o scădere inițială a capacității de pompă a inimii. B, După această scădere inițială a capacității de pompă a inimii, sunt activate o varietate de mecanisme compensatorii, inclusiv sistemul nervos adrenergic, RAS și sistemele de citokine. Pe termen scurt, aceste sisteme sunt capabile să restabilească funcția cardiovasculară la un interval homeostatic normal, astfel încât pacientul rămâne asimptomatic. Cu timpul, totuși, activarea susținută a acestor sisteme poate duce la leziuni secundare ale organelor terminale în ventricul, cu agravarea remodelării VS și decompensarea cardiacă ulterioară. Ca urmare a acestor modificări, pacienții trec de la insuficiența cardiacă asimptomatică la cea simptomatică. ANP/BNP = peptidă natriuretică atrială/peptidă natriuretică de tip creier; NOS/ROS = oxid nitric sintază/specii reactive de oxigen; SNS = sistem nervos simpatic. (Din Mann DL: Mechanisms and models in HF: a combinatorial approach. *Circulation* 100:99, 1999; and Kaye DM, Krum H: Drug discovery for heart failure: A new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov* 6:127, 2007.)

Ca urmare a creșterii tonusului simpatic, are loc o creștere a nivelurilor circulante de NE, un neurotransmițător adrenergic puternic. Nivelurile crescute de NE circulant rezultă dintr-o combinație de eliberare crescută de NE de la terminațiile nervoase adrenergice și „deversarea” acestuia în plasmă, precum și absorbția redusă de NE de către terminațiile nervoase adrenergice. La pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, nivelurile circulante ale NE la pacienții în repaus sunt de două până la trei ori mai mari decât cele găsite la subiecții normali. Într-adevăr, nivelurile plasmatice ale NE prezic mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă. În timp ce inima normală extrage de obicei NE din sângele arterial, la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată concentrația de NE din sinusul coronar depășește concentrația arterială, indicând o stimulare adrenergică crescută a inimii. Cu toate acestea, pe măsură ce insuficiența cardiacă progresează, există o scădere semnificativă

a concentrației miocardice a NE. Mecanismul responsabil pentru depleția NE cardiacă în insuficiența cardiacă severă nu este clar și poate avea legătură cu un fenomen de „epuizare” rezultat din activarea adrenergică prelungită a nervilor adrenergici cardiaci în insuficiența cardiacă. În plus, există o activitate scăzută a tirozinhidroxilazei miocardice, care este enzima limitatoare de viteză în sinteza NE. La pacienții cu cardiomiopatie, metaiodobenzilguanidina marcată cu iod 131 (MIBG), un radiofarmaceutic care este absorbit de terminațiile nervoase adrenergice, nu este absorbită în mod normal, sugerând că recaptarea NE este, de asemenea, afectată în insuficiența cardiacă.

Creșterea activării simpatice a receptorului beta1-adrenergic are ca rezultat creșterea frecvenței cardiace și a forței contracției miocardice, cu o creștere rezultată a debitului cardiac (vezi capitolul 21). În plus, activitatea sporită a sistemului nervos adrenergic duce la stimularea receptorilor miocardici alfa1-adrenergici, ceea ce provoacă un efect inotrop pozitiv modest, precum și vasoconstricție arterială periferică (Fig. 22-2). Deși NE îmbunătățește atât contracția, cât și relaxarea și menține tensiunea arterială, cerințele de energie miocardică sunt crescute, ceea ce poate intensifica ischemia atunci când livrarea miocardică de O₂ este restricționată. Fluxul adrenergic crescut din sistemul nervos central poate declanșa, de asemenea, tahicardie ventriculară sau chiar moarte cardiacă subită, în special în prezența ischemiei miocardice. Astfel, activarea sistemului nervos simpatic oferă suport pe termen scurt care are potențialul de a deveni dezadaptativ pe termen lung (vezi Fig. 22-2). Mai mult, dovezile tot mai mari sugerează că, în afară de efectele dăunătoare ale activării simpatice, retragerea parasimpatică poate contribui și la patogeneza insuficienței cardiace. Retragera stimulării nervului parasimpatic a fost asociată cu scăderea nivelului de oxid nitric (NO), creșterea inflamației, creșterea activității simpatice și înrăutățirea remodelării VS. Două studii clinice în curs de desfășurare, INOVATE-HF (Creșterea tonusului vagal în CHF) (NCT01303718) și NECTAR-HF (Studiul de terapie neuronală pentru insuficiență cardiacă) (NCT01385176), examinează efectele stimulării nervului vagal asupra structurii LV și a pacienților cu insuficiență cardiacă din clasele III ale Asociației LV (NYHA) cu insuficiență cardiacă New York.

Activarea sistemului renină-angiotensină

Spre deosebire de sistemul nervos simpatic, componentele RAS sunt activate comparativ mai târziu în insuficiența cardiacă. Mecanismele presupuse pentru activarea RAS în insuficiența cardiacă includ hipoperfuzia renală, scăderea sodiului filtrat care ajunge la macula densa în tubul distal și stimularea simpatică crescută a rinichiului, ceea ce duce la creșterea eliberării de renine din aparatul jutaglomerular (Fig. 22-3). După cum se arată în Figura 22-4, renina scindează patru aminoacizi din angiotensinogenul circulant, care este sintetizat în ficat, pentru a forma angiotensina I decapeptidă inactivă biologic. Cea mai mare parte a activității ACE (apropiindu-se de 90%) din organism se găsește în țesuturi; restul de 10% se găsește într-o formă solubilă (nemembrană) în interstițiul inimii și al peretelui vasului. Importanța activității ACE a țesuturilor în insuficiența cardiacă este sugerată de observația că ARN-ul mesager al ACE (ARN_m) și situsurile de legare a ACE și activitatea ACE sunt crescute în inimile umane explantate.³ Angiotensina II poate fi de asemenea sintetizată

utilizând căi independente de renină prin conversia enzimatică a angiotensinogenului în angiotensină I de către kallikren⁴²²². Producția tisulară a angiotensinei II poate avea loc, de asemenea, pe căi independente de ACE, prin activarea chimazei. Această ultimă cale poate avea o importanță majoră în miocard, în special atunci când nivelurile de renină și angiotensină I sunt crescute prin utilizarea inhibitorilor ECA. Angiotensina II însăși poate suferi o proteoliză suplimentară pentru a genera trei fragmente biologic active: angiotensina III²⁻⁸ și angiotensina IV,³⁻⁸ care promovează vasconstricția⁴ și angiotensina,¹⁻⁷ care poate acționa pentru a contracara efectele nocive ale angiotensinei II asupra funcției endoteliale.

Angiotensina II își exercită efectele prin legarea la doi receptori cuplați cu proteina G, receptorii angiotensinei de tip 1 (AT1) și angiotensinei de tip 2 (AT2). Receptorul de angiotensină predominant în sistemul vascular este receptorul AT1. Deși atât subtipurile receptorilor AT1 cât și AT2 sunt prezente în miocardul uman, receptorul AT2 predomină într-un raport molar de 2:1. Localizarea celulară a receptorului AT1 în inimă este cea mai abundentă în nervii distribuiți în miocard, în timp ce receptorul AT2 este localizat mai specific în fibroblaste și interstițiu. Activarea receptorului AT1 duce la vasoconstricție, creșterea celulelor, secreția de aldosteron și eliberarea de catecolamine, în timp ce activarea receptorului AT2 duce la vasodilatație, inhibarea creșterii celulare, natriureză și eliberare de bradikinină. Studiile au arătat că receptorii AT1 și nivelurile de ARNm sunt reglate în jos în inimile umane în deficiență, în timp ce densitatea receptorului AT2 este crescută sau neschimbată, astfel încât raportul dintre receptorii AT1 și AT2 scade.⁴

Angiotensina II are câteva acțiuni importante care sunt esențiale pentru menținerea homeostaziei circulatorii pe termen scurt (vezi mai departe). Expresia susținută a angiotensinei II este dezadaptativă, totuși,

conducând la fibroză a inimii, rinichilor și a altor organe. Angiotensina II poate duce, de asemenea, la agravarea activării neurohormonale prin îmbunătățirea eliberării de NE din terminațiile nervoase simpatice, precum și prin stimularea zonei glomeruloase a cortexului suprarenal pentru a produce aldosteron. Analog cu angiotensina II, aldosteronul oferă suport pe termen scurt circulației prin promovarea reabsorbției sodiului în schimbul potasiului, în segmentele distale ale nefronului. Cu toate acestea, exprimarea susținută a aldosteronului poate exercita efecte nocive prin provocarea de hipertrofie și fibroză în interiorul sistemului vascular și al miocardului, contribuind la reducerea complianței vasculare și la creșterea rigidității ventriculare. În plus, aldosteronul provoacă disfuncția celulelor endoteliale, disfuncția baroreceptorului și inhibarea captării NE, oricare sau toate acestea putând duce la agravarea insuficienței cardiace. Mecanismul de acțiune al aldosteronului în sistemul cardiovascular pare să implice stresul oxidativ, cu inflamație rezultată în țesutul țintă.

Stresul oxidativ. Speciile reactive de oxigen (ROS) sunt un produs secundar normal al metabolismului aerob. În inimă, sursele potențiale pentru ROS includ mitocondriile, xantin oxidaza și nicotinamidadenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidaza (Fig. 22-5). ROS poate modula activitatea unei varietăți de proteine intracelulare și căi de semnalizare, inclusiv

proteine esențiale implicate în cuplarea excitație-contrație miocardică, cum ar fi canalele ionice, canalele de eliberare a calciului din reticulul sarcoplasmatic (SR) și proteinele miofilamentului, precum și căile de semnalizare care sunt cuplate cu creșterea miocitelor⁵. conducând la un exces de ROS în interiorul celulei, dovezi substanțiale indică faptul că nivelul de stres oxidativ este crescut atât sistemic, cât și la nivelul miocardului la pacienții cu insuficiență cardiacă. [ET-1]) și/sau inflamatorie

Sistemic (circulator)

Țesut (local)

Renina renală

Ficat

Țesut (inima, creierul, sistemul vascular al rinichilor)

Angiotensinogen

\ Renină tisulară +] catepsină G + kalikreină

ACE pulmonar

Angiotensina I

Angiotensina II

Alte proteaze, de exemplu, chimaza

Proteaza

Proteaza

Fragmente inactive

Angiotensina II

Fragmente „active”: Ang III, Ang IV, / Ang 1-7

FIGURA 22-4 Componentele sistemice și tisulare ale RAS. Mai multe țesuturi, inclusiv miocardul, sistemul vascular, rinichiul și creierul, au capacitatea de a genera angiotensină II independent de RAS circulant. Angiotensina II produsă la nivel de țesut poate juca un rol important în patofiziologia insuficienței cardiace. ANG = angiotensină. (Modificat din Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT și colab.: Receptorii

angiotensinei II și antagoniștii receptorilor angiotensinei II. Pharmacol Rev 45:205, 1993.)

citokine (factor de necroză tumorală [TNF], interleukină [IL]-1. SRO excesive derivate din mitocondrii în miocite cardiace au fost demonstrate în modele experimentale de insuficiență cardiacă și pot contribui la disfuncția contractilă în insuficiența cardiacă avansată. Expresia și activitatea crescută a xantinoxidazei au fost raportate la pacienții cu insuficiență cardiacă indusă rapidă, cu insuficiență cardiacă și stimulare rapidă a xantin-oxidazei. Expresia și activitatea crescută a oxidazelor NADPH miocardice au fost demonstrate recent atât în insuficiența cardiacă experimentală, cât și în cea umană.⁵ În miocitele cardiace cultivate, ROS stimulează hipertrofia miocitelor, reexprimarea programelor genice fetale și apoptoza, de asemenea, pot modula proliferarea fibroblastelor și sinteza collagenului și pot declanșa creșterea metaloproteinazei și a abundenței ROS în insuficiența cardiacă prin scăderea biodisponibilității NO. Acestea și alte observații au condus la sugestia că strategiile de reducere a ROS pot avea valoare terapeutică la pacienții cu insuficiență cardiacă. Studiul EXACT-HF (NCT00987415) sponsorizat de NIH examinează rolul alopurinolului la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II până la IV NYHA cu niveluri serice de acid uric de 9,5 mg/dL sau mai mari (un marker al stresului oxidativ).

Importanța aldosteronului, independent de angiotensina II, a fost demonstrată de studiile clinice (vezi capitolul 25) care arată că dozele mici de spironolactonă au crescut supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică de clasa II până la IV NYHA, precum și a îmbunătățit supraviețuirea după infarctul miocardic, independent de modificări ale volumului sau ale stării electrolitilor⁶.

Alterări neurohormonale ale funcției renale

Una dintre semnaturile insuficienței cardiace avansate este creșterea retenției de sare și apă de către rinichi. Teoriile tradiționale au atribuit această creștere fie unei insuficiențe „înainte”, care atribuie retenția de sodiu perfuziei renale inadecvate, ca o consecință a insuficienței.

22

Fiziopatologia insuficienței cardiace

Mitocondriile?

Xantin
oxidaza

Alopurinol
Oxipurinol

Ca²⁺

debitul cardiac, sau insuficiența „înapoi”, care subliniază importanța presiunii venoase crescute în favorizarea transsudării sării și apei din compartimentul intravascular în cel extracelular. Aceste mecanisme au fost în mare măsură înlocuite de conceptul de scădere a volumului sanguin arterial efectiv, care postulează că

LTCC AT1R, α -AR, ETR

f1-AR

PI3K

Sr

Ga

RyR

SERCA2) <-

PLB

Akt

RO:

PKC

Ras

ASK-1

MAPK

MMP-uri

Sarcomer

NF-kB E+s AP1

Genele de creștere și remodelare cardiacă

FIGURA 22-5 Sursele celulare ale semnalizării ROS și ROS în hipertrofia cardiacă. Sistemele generatoare de ROS sunt prezentate în stânga și includ xantin oxidaza, NADPH oxidaze (NOX2, nOx4), NOS și complexe mitocondriale. Activarea ROS are efecte proteice asupra manipulării calciului, funcției miofilamentului, activarea matricei, stimularea kinazei și fosfatazei și reglarea transcripțională a metaloproteinazelor matriceale (MMP). Akt = protein kinaza B; ASK-1 = kinaza 1 de reglare a semnalului apoptozei; ETR = receptor de endotelină; 5HTMF = 5 hidrotetrametilfolat; LTCC = canal de calciu de tip L; MAPK = protein kinaza activată de mitogen; NF-kB = factor nuclear-kappaB; PKC = protein kinaza C; PI3K =

fosfatidilinozitol 3 kinaza; PLB = fosfolamban RyR = receptor de rianodină; SERCA2 = reticulul sarcoplasmatic Ca^{2+} ATPaza. (Modificat din McKinsey TA, Kass DA: Terapii cu molecule mici pentru hipertrofia cardiacă: mișcarea sub suprafața celulei. Nat Rev Drug Discov 6:617, 2007.)

În ciuda expansiunii volumului sanguin în insuficiența cardiacă, debitul cardiac inadecvat sesizat de baroreceptorii din arborele vascular duce la o serie de adaptări neurohormonale compensatorii care seamănă cu răspunsul homeostatic la pierderea acută de sânge.⁷ După cum este ilustrat în Figura 22-6, o scădere a debitului cardiac și/sau redistribuirea volumului sanguin circulant este sesizată de către arcul baroreceptor, baroreceptorul caroidic stâng, arcul baroreceptor. iar arteriolele aferente renale. Pierderea aportului inhibitor de la reflexele baroreceptoare arteriale sau cardiopulmonare duce la activarea susținută a sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină. Studiul XR-1 în curs (NCT01484288) utilizează un dispozitiv de barostimulare implantabil care activează baroreceptorii carotidieni pentru a scădea activarea simpatică la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, pentru a determina dacă acest lucru va restabili dezechilibrul simpaticovagal.

Există puține dovezi care să sugereze că o anomalie renală primară este responsabilă pentru retenția excesivă de sodiu în insuficiența cardiacă. Mai degrabă, supraîncărcarea de volum în insuficiența cardiacă este probabil secundară unei tulburări funcționale a fiziologiei renale, ca răspuns la mai mulți factori care au potențialul de a provoca o reabsorbție crescută de sodiu, inclusiv activarea sistemului simpatic.

IV

glosofaringiene
și vagale de la
baroreceptori de înaltă presiune >

Trunchi simpatic

ganglion

Aldosteron

eliberare de angiotensină II

Vasoconstricție periferică

sistemul nervos, activarea RAS, presiunea de perfuzie renală redusă și tocirea răspunsului renal la peptidele natriuretice. Creșterea vasoconstricției mediate de nervul simpatic renal duce la scăderea fluxului sanguin renal, precum și la creșterea reabsorbției tubulare renale a sodiului și a apei în tot nefronul. Stimularea simpatică renală poate duce, de asemenea, la eliberarea nonosmotică de arginină vasopresină (AVP) din hipofiza posterioară, care reduce excreția de apă liberă și contribuie la agravarea vasoconstricției periferice, precum și la creșterea producției de ET.⁷

Arginină Vasopresină. AVP este un hormon hipofizar care joacă un rol central în reglarea clearance-ului apei libere și a osmolalității plasmatice (vezi Fig. 22-6). În circumstanțe normale, AVP este eliberată ca răspuns la o creștere a osmolalității plasmatice, ceea ce duce la o reținere crescută a apei din canalul colector. De remarcat, AVP circulantă este crescută la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă, chiar și după corectarea osmolalității plasmatice (adică eliberarea neosmotică)⁷ și poate contribui la hiponatremia care apare în insuficiența cardiacă. Efectele celulare ale AVP sunt mediate în principal de interacțiunile cu trei tipuri de receptori, numiți V1a, V2a și V2. Receptorul V1a este cel mai răspândit subtip și se găsește în principal în celulele musculare netede vasculare. Receptorul V1b are o distribuție mai limitată și este localizat în principal în sistemul nervos central. Receptorii V2 se găsesc în primul rând în celulele epiteliale din canalul colector renal și membrul ascendent gros. Receptorii AVP sunt membri ai receptorilor cuplați cu proteina G. Receptorii V1a mediază vasoconstricția, agregarea plachetară și stimularea factorilor de creștere a miocardului, în timp ce V1b modulează secreția de hormon adrenocorticotrop (ACTH) din hipofiza anterioară, iar receptorul V2 mediază efectele antidiuretice prin stimularea adenilciclazei pentru a crește rata de inserție a canalelor de apă în veziculele apicale. Deoarece veziculele conțin canale de apă funcționale preformate, denumite acvaporine, localizarea lor în membranele apicale ca răspuns la stimularea V2 crește permeabilitatea la apă a membranei

apicale, ducând la retenția de apă. „Vaptanii”, antagoniștii receptorilor de vasopresină cu selectivitate V1a (relcovaptan) sau V2 (tolvaptan, lixivaptan) sau activitate neselectivă V1a/V2 (conivaptan), s-au dovedit că reduc greutatea corporală și reduc hiponatremia în studiile clinice (vezi și capitolele 24 și 25).

Creșterea activității simpatice renale duce la creșterea producției de renină de către rinichi, cu o activare susținută rezultată a RAS, în ciuda volumului extracelular extins (vezi Fig. 22-3). Angiotensina II facilitează reținerea de sodiu și apă prin multiple mecanisme renale, inclusiv un efect tubular proximal direct, precum și prin activarea aldosteronului, ceea ce duce la creșterea resorbției de sodiu în tubul distal. Angiotensina II stimulează, de asemenea, centrul de sete al creierului și provoacă eliberarea de AVP și aldosteron, care ambele pot duce la o dereglare suplimentară a homeostaziei sărate și apei.

Un număr de sisteme neurohormonale contrareglatoare devin activate în insuficiența cardiacă pentru a compensa efectele nocive ale neurohormonilor vasoconstrictori (Tabelul e22-1). Metaboliții prostaglandinelor vasodilatatoare, inclusiv prostaglandina E2 (PGE2) și prostaciclina (PGI2), sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă. Pe lângă faptul că este un vasodilatator, PGE2 mărește excreția renală de sodiu și modulează acțiunea antidiuretică a AVP. O clasă a celor mai importante sisteme neurohormonale de contrareglare care se activează în insuficiența cardiacă sunt peptidele natriuretice, inclusiv peptida natriuretică atrială (ANP) și peptida natriuretică de tip creier (BNP). În condiții fiziologice, ANP și BNP funcționează ca hormoni natriuretici care sunt eliberați ca răspuns la creșterea întinderii atriale și/sau miocardice, adesea secundare aportului excesiv de sodiu. Odată eliberate, aceste peptide cardiace acționează asupra rinichilor și a circulației periferice pentru a descărca inima, prin excreția crescută de sodiu și apă, inhibând în același timp eliberarea de renină și aldosteron. În cadrul activării RAS, eliberarea de ANP și BNP poate servi ca un mecanism de contrareglare important care menține homeostazia sodiului și apei. Cu toate acestea, din motive care nu sunt în întregime clare, efectele renale ale peptidelor natriuretice par să devină tocite odată cu insuficiența cardiacă avansată, lăsând efectele RAS neopuse.⁸ Motivele potențiale pentru această toxicitate includ presiune scăzută de perfuzie renală, deficiență relativă sau forme moleculare modificate ale peptidelor natriuretice și niveluri scăzute ale peptidelor natriuretice.

Peptide natriuretice. Sistemul de peptide natriuretice constă din cinci peptide similare structural denumite colectiv ANP, urodilantin (o izoformă a ANP), BNP, peptidă natriuretică de tip C (CNP) și peptidă natriuretică dendroaspis (DNP)⁹ (Fig. 22-7A). ANP, un hormon peptidic cu 28 de aminoacizi, este produs în principal în atriile cardiace, în timp ce

TABELUL e22-1 Reglarea neurohormonală a tonusului vascular

Vasoconstrictoare

Catecolamina

Noradrenalina: stimulare alfa1-adrenergică periferică

Peptide

Angiotensina II

Arginina vasopresină

Endotelina

Neuropeptida Y

Urotensină II

lipide

Tromboxan A2

Vasodilatatoare

Catecolamina

Noradrenalina: stimulare centrală alfa2-adrenergică

Epinefrină: stimulare beta2-adrenergică

Dopamina

Peptide

Bradikinina

Adrenomedulină

Apelin

Gaz

NO (adică „factor de relaxare derivat din endotelium” [EDRF])

lipide

Prostaciclina

Prostaglandina E2

Modificat din Katz AM: Physiology of the Heart. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

A B

ANP

BNP

CNP

GTP

cGMP

Vasodilatația

Vasodilatația

Degradare lizozomală

Inhibarea RAAS și SNS

Guanyl

ciclaza

Guanyl

ciclaza

Guanyl

ciclaza

FIGURA 22-7 Peptide natriuretice. A, Inelul disulfură de 17 aminoacizi similar în peptidele natriuretice A, B, C și D. Secvențele de aminoacizi identice sunt marcate cu negru. B, Acțiunea și clearance-ul peptidelor natriuretice. GTP = guanozin trifosfat; NPR = receptor peptidic natriuretic; RAAS = sistem renină-angiotensină-aldosteron. (Modificat din Gardner RS, Chong KS, McDonagh TA: peptide natriuretice de tip B în insuficiența cardiacă. Biomark Med 1:243, 2007.)

NPR-A

Natriureza
și diureza

NPR-C

O(D

C

00?^

0°%c

NPR-B

ANB BNP CNP

GTP

cGMP

Fiziopatologia insuficienței cardiace

BNP, o peptidă de 32 de aminoacizi inițial izolată din creierul de porc, a fost identificat ulterior ca un hormon care a fost produs în principal în ventriculii cardiaci.⁹ Atât ANP, cât și BNP sunt secrete ca răspuns la creșterea tensiunii peretelui cardiac; cu toate acestea, alți factori precum neurohormonii (de exemplu, angiotensina II, ET-1) sau factorii fiziologici (de exemplu, vârsta, sexul, funcția renală) pot juca, de asemenea, un rol în reglarea lor. Biosinteza, secreția și clearance-ul BNP diferă de ANP, sugerând că aceste două peptide natriuretice au roluri fiziologice și fiziopatologice discrete. În timp ce ANP este secretat în explozii scurte ca răspuns la modificările acute ale presiunii atriale, activarea BNP este reglată transcripțional ca răspuns la creșterile cronice ale presiunii atriale/ventriculare. ANP și BNP sunt inițial sintetizați ca prohormoni care sunt apoi scindați proteolitic, respectiv, de corină și furină, pentru a produce fragmente mari, biologic inactive, N-terminale (NT-ANP și NT-BNP) și peptide mai mici, biologic active (ANP și BNP). ANP are un

timp de înjumătățire relativ scurt de aproximativ 3 minute, în timp ce BNP are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 20 de minute. Peptida natriuretică de tip C (CNP), care este localizată în principal în sistemul vascular, este de asemenea eliberată ca un prohormon care este scindat în formă biologic inactivă (NT-CNP) și o formă biologic activă de 22 de aminoacizi (adică, CNP).

Figura 22-7B ilustrează calea de semnalizare a sistemului de peptide natriuretice. Peptidele natriuretice stimulează producția intracelulară de al doilea mesager ciclic de guanozin monofosfat (cGMP), prin legarea la receptorul peptidei natriuretice A (NPR-A), care se leagă de preferință ANP și BNP, și de receptorul peptidei natriuretice B (NPR-B), care se leagă preferabil de CNP. Atât receptorul NPR-A, cât și NPR-B sunt cuplați cu guanilat ciclază sub formă de particule. Activarea NPR-A și NPR-B are ca rezultat natriureză, vasorelaxare, inhibarea reninei și aldosteronului, inhibarea fibrozei și creșterea lusitropiei. Receptorul C peptidei natriuretice (NPR-C) nu este legat de cGMP și servește ca receptor de clearance pentru peptidele natriuretice. Peptidele natriuretice sunt degradate de endopeptidaza neutră (NEP) 24.11 (neprilizină), care este exprimată pe scară largă în mai multe țesuturi, unde este adesea colocalizată cu ACE. Inhibarea NEP poate potența și mai mult acțiunile renale ale ANP și BNP. Experiența cu omapatrilat, care a inhibat atât endopeptidaza neutră, cât și ECA, a arătat că omapatrilatul nu a fost mai eficient decât inhibitorul ECA în monoterapie la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Importanța biologică a peptidelor natriuretice în manipularea renală a sodiului a fost demonstrată în mai multe studii folosind antagoniști ai receptorilor peptidelor natriuretice, precum și supraexprimarea ANP sau BNP. În modelele experimentale de insuficiență cardiacă, fie blocarea acută a receptorilor natriuretici A și B, fie perturbarea genetică cronică a receptorului peptidei natriuretice A atenuează răspunsul natriuretic renal la extinderea acută a volumului, demonstrând acțiunea protectoare renală a activării peptidei natriuretice. Perfuzia unui ANP uman recombinant și BNP exercită efecte hemodinamice benefice care se caracterizează prin scăderea presiunii arteriale și venoase, creșterea debitului cardiac și suprimarea activării neurohormonale la om, ducând la dezvoltarea clinică a acestora ca agenți terapeutici pentru insuficiența cardiacă umană (vezi capitolul 24). Pe lângă rolul lor biologic important, peptidele natriuretice au furnizat informații importante de diagnostic și prognostic în insuficiența cardiacă (vezi capitolul 23).

Alterări neurohormonale în sistemul vascular periferic

La pacienții cu insuficiență cardiacă, interacțiunile complexe dintre sistemul nervos autonom și mecanismele locale de autoreglare tind să păstreze circulația către creier și inimă, scăzând în același timp fluxul sanguin către piele, mușchii scheletici, organele splanhnice și rinichii. Această vasoconstricție viscerală intensă în timpul efortului ajută la devierea debitului cardiac limitat către mușchii în exercițiu, dar contribuie la hipoperfuzia intestinului și a rinichilor. Cel mai puternic stimul pentru vasoconstricția periferică este activarea simpatică, care eliberează vasoconstrictorul puternic NE. Alți vasoconstrictori care contribuie la menținerea homeostaziei circulatorii includ angiotensina II, ET, neuropeptida Y, urotensina II, tromboxanul A₂ și AVP (vezi Tabelul e22-1). Stimularea

adrenergică simpatică crescută a arterelor periferice și concentrațiile crescute de vasoconstrictori circulanți contribuie la vasoconstricția arteriolară și la menținerea presiunii arteriale, în timp ce stimularea simpatică a venelor contribuie la creșterea tonusului venos, ceea ce ajută la menținerea întoarcerii venoase și umplerii ventriculare și la susținerea performanței cardiace de către Starling²¹ (Chapter law).

Endotelina. Cele trei peptide ET - ET-1, ET-2 și ET-3 - toate sunt vasoconstrictoare puternice. Deși este eliberată în principal de celulele endoteliale, ET poate fi, de asemenea, sintetizată și eliberată de o varietate de alte tipuri de celule, cum ar fi miocitele cardiace. ET-1 este izoforma predominantă a familiei de peptide ET și este exprimată omniprezent. ET-1 este sintetizat ca un precursor proteic numit preproET-1. Preproendotelina-1 este procesată de mai multe proteaze într-un proces care implică proteoliticul

eliberarea proendotelinei-1 („endotelină mare”), urmată de tăierea C-terminală de către o carboxipeptidază și prelucrarea ulterioară de către enzima de conversie a endotelinei (ECE) pentru a genera peptida ET-1 cu 21 de aminoacizi biologic activ. Cu toate acestea, studiile efectuate la șoareci cu knockout ECE au confirmat prezența unor niveluri semnificative de ET-1 matur, sugerând că pot exista căi alternative independente de ECE (de exemplu, chimaza, metaloproteinaze non-ECE) pentru generarea ET-1. Cel puțin două subtipuri de receptori ET, denumiți A și B, au fost identificate în miocardul uman. Receptorii endotelinei ET(A) mediază vasoconstricția, proliferarea celulară, hipertrofia patologică, fibroza și contractilitatea crescută, în timp ce receptorii ET(B) sunt implicați în clearance-ul ET-1 și eliberarea de NO și prostaciclina. Eliberarea ET din celulele endoteliale in vitro poate fi îmbunătățită de mai mulți agenți vasoactivi (de exemplu, NE, angiotensina II, trombină) și citokine (de exemplu, TGF- β , TNF și IL-1). Mai multe rapoarte au documentat o creștere a nivelurilor circulante de ET-1 la pacienții cu insuficiență cardiacă și au arătat că nivelurile ET se corelează cu rezultatele pacientului. În plus, concentrațiile plasmatice ET se corelează direct cu presiunea arterei pulmonare și rezistența vasculară pulmonară. Pe baza proprietăților biologice ale ET, antagoniștii receptorilor ET au fost dezvoltați pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă. Deși studiile experimentale timpurii au arătat că antagoniștii receptorilor ET(A) au inhibat hipertrofia miocardică la șobolanii cu hipertrofie indusă de supraîncărcare de presiune cauzată de banda aortică și au prevenit remodelarea cardiacă la șobolanii cu infarct miocardic și, deși studiile clinice timpurii au confirmat capacitatea acestor noi agenți de a îmbunătăți hemodinamica, efectul utilizării clinice a receptorilor ET nu a fost benefic în utilizarea clinică a acestor receptori și insuficiență cardiacă. agenții a dus la înrăutățirea rezultatelor în unele situații.¹¹

Neuropeptida Y. Neuropeptida Y (NPY) este o peptidă vasoconstrictivă care este eliberată împreună cu NE de la terminațiile nervoase simpatice. NPY este abundent în cortexul cerebral, hipocamp, talamus, trunchiul cerebral și hipotalamus, unde este colocalizat cu proteina înrudită cu agouti (AgRP) și modulează pozitiv aportul de alimente. NPY este eliberat de nervii simpatici din inimă și influențează constricția arterei coronare și contracția miocardică. În plus, NPY potențează efectele vasoconstrictoare ale altor mesageri extracelulari, inclusiv agonii alfa-adrenergici și angiotensina II și, de asemenea, inhibă

eliberarea de acetilcolină de la terminațiile nervoase parasimpatice din inimă. Până în prezent, au fost identificate șase subtipuri de receptori NPY (NPY[1-6]), dintre care NPY(1), NPY(2) și NPY(5) par să fie responsabile pentru mediarea răspunsurilor funcționale în inimă.¹² Studii recente au sugerat că NYP exercită efecte mitogenice și hipertroifice importante atât în celulele endoteliale și vasculare, cât și în celulele musculare netede ale miocitelor cardiace. Deși rolul NPY în insuficiența cardiacă nu este cunoscut, concentrațiile circulante de imunoreactivitate asemănătoare NPY sunt semnificativ crescute în formele moderate până la severe de insuficiență cardiacă și se corelează cu nivelurile circulante ale NE.¹²

Urotensină II. Urotensina II de mamifer este cea mai puternică peptidă cardiostimulatoare endogenă identificată până acum, cu o potență de 8 până la 110 ori mai mare decât cea a ET-1. Efectele urotensinei II sunt mediate de legarea de receptorul urotensinei. Urotensina II mediază tonusul vascular și forța contractilă crescută în atriu și ventriculul uman. Analog cu ET-1, urotensina II provoacă acțiuni trofice și/sau mitogenice în celulele musculare netede vasculare, miocitele cardiace și fibroblastele cardiace. Cu toate acestea, spre deosebire de ET-1, care îngustează uniform majoritatea vaselor de sânge, efectele vasoactive ale urotensinei II sunt dependente atât de specie, cât și de patul vascular. Expresia receptorului de urotensine (GPR14) este crescută în miocitele cardiace, celulele endoteliale și fibroblastele din inima șobolanului după ligatura arterei coronare. Tratamentul cu urotensină II a crescut nivelul de ARNm și proteine de collagen în fibroblastele cardiace și a crescut hipertrofia cardiacă la cardiomiocite neonatale cultivate după transfecția cu receptorul recombinant de urotensină II.¹³ S-a constatat că nivelurile plasmatice ale urotensinii II sunt crescute în unele studii, dar nu în toate, la pacienții cu insuficiență cardiacă. De interes, cu iontoforeza urotensinei II în piele, urotensina II a mediat un răspuns vasodilatator dependent de doză la subiecții normali, dar un răspuns vasoconstrictor dependent de doză la pacienții cu insuficiență cardiacă, sugerând că urotensina II poate contribui la creșterea tonusului vascular periferic care apare în insuficiența cardiacă.¹³

După cum sa menționat anterior, neurohormonii vasoconstrictori activează răspunsurile vasodilatatoare contrareglatoare, inclusiv eliberarea de peptide natriuretice, NO, bradikinină, adrenomedulină, apelină și prostaglandine vasodilatatoare PGI₂ și PGE₂ (vezi Tabelul e22-1). În circumstanțe normale, eliberarea continuă de NO (factor de relaxare derivat din endoteliu) din endoteliu contracarează factorii vasoconstrictori și permite răspunsuri vasodilatatoare adecvate în timpul efortului. Cu toate acestea, pe măsură ce insuficiența cardiacă avansează, răspunsul vasodilatator mediat de celulele endoteliale se pierde, ceea ce contribuie la vasoconstricția arterială periferică excesivă, care este emblematică pentru insuficiența cardiacă avansată. De interes, răspunsul vasodilatator poate fi restabilit prin administrarea de L-arginine, un precursor al NO (NO) derivat din endoteliu.

Oxid de azot

Gazul radical liber NO este produs de trei izoforme ale NO sintazei (NOS). Toate cele trei izoforme sunt prezente în inimă, inclusiv NOS1 (NOS neuronal [nNOS]), NOS2 (NOS inductibil [iNOS]) și NOS3 (așa-numitul NOS constitutiv endotelial [eNOS]). NOS1 a fost detectat în țesutul de conducere cardiacă, în neuronii intracardiaci și în SR al miocitelor cardiace; NOS2 este o izoformă inductibilă care nu este exprimată în mod normal în miocard, dar este sintetizată de novo în aproape toate celulele inimii ca răspuns la citokinele inflamatorii, în timp ce NOS3 este exprimată în endoteliul coronarian și endocard și în sarcolemma și membranele T-tubulilor miocitelor cardiace. NOS1 și NOS3 pot fi activate de calciu sau calmodulină, în timp ce inducerea NOS2 este independentă de calciu. NO activează guanilat ciclaza solubilă (vezi Fig. e22-2A). În circumstanțe normale, eliberarea continuă de NO (factorul de relaxare derivat din endoteliu) din endoteliu contracarează factorii vasoconstrictori și permite răspunsuri vasodilatatoare adecvate în timpul efortului. Această activare duce la producerea de cGMP, care la rândul său activează protein kinaza G și cascada de diferite evenimente de semnalizare. La subiecții normali, NO eliberat de celulele endoteliale mediază vasodilatația în sistemul vascular periferic prin relaxarea mediată de cGMP a mușchiului neted vascular. La pacienții cu insuficiență cardiacă, dilatarea mediată de NO, dependentă de endoteliu, a vascularizației periferice este toxică, ceea ce a fost atribuit scăderii expresiei și activității NOS3.

Acțiunile NO asupra miocardului sunt complexe și includ atât modificări pe termen scurt ale funcției și energetice, cât și efecte pe termen lung asupra structurii. NO modulează activitatea mai multor canale cheie de calciu implicate în cuplarea excitație-contracție, precum și complexe respiratorii mitocondriale. Acest tip de reglare se realizează prin localizarea spațială a diferitelor izoforme NOS în microdomenii celulare distincte implicate în cuplarea excitație-contracție. Mai exact, NOS1 se localizează la SR în apropierea receptorului de rianodină (RyR) și a SR Ca^{2+} ATPaza (SERCA2a), iar NOS3 se găsește în caveolele sarcolemale compartimentate cu receptori de suprafață celulară și canalul Ca^{2+} de tip L (Fig. e22-2B). NO participă, de asemenea, la respirația mitocondrială, procesul care alimentează cuplarea excitație-contracție. Diferitele izoforme NOS pot participa, de asemenea, la procesul de remodelare cardiacă. Remodelarea VS a fost ameliorată și supraviețuirea sa îmbunătățită după infarctul miocardic la soarecii transgenici cu deficit de NOS2.¹⁴ În schimb, supraexprimarea NOS3 a dus la o remodelare îmbunătățită după infarctul miocardic. Aceste efecte contrastante ale NOS2 și NOS3 pot reflecta diferențele în cantitatea de NO produsă, care este mult mai mare cu NOS2. Dovezile emergente indică un dezechilibru între creșterea producției de radicali liberi și scăderea generării de NO în insuficiența cardiacă, care a fost numit dezechilibru nitro-redox.¹⁵ Decuplarea NOS secundară unui deficit de tetrahidrobiopterina poate contribui și mai mult la dezechilibrul nitro-redox.¹⁴ efectele vasodilatatoare periferice ale NO.

Bradikinina. Kininele sunt vasodilatatoare care sunt eliberate din precursorii proteinelor inactive (kininogeni) prin acțiunea enzimelor proteolitice numite kalikreine. Acțiunile biologice ale kininelor sunt mediate de legarea la receptori B1 și B2. Majoritatea acțiunilor cardiovasculare sunt inițiate de receptorul B2, care este distribuit pe scară largă în țesuturi, unde leagă bradikinina și kalidina. Receptorul B1 leagă metaboliții bradikinei și kalidinei.

Stimularea receptorului B2 duce la vasodilatație, care este mediată de activarea NOS3, fosfolipazei A2 și adenilil ciclază. Studiile sugerează că

ANG I

Enzima de conversie a angiotensinei

Peptida natriuretică- ANP+BNP enzima de degradare a CNP

22

AT1R cGMP-PK GC

Vasoconstrictiv,
care stimulează creșterea și
activează aldosteronul

Natriuretic, renina și inhibarea aldosteronului,

Fiziopatologia insuficienței cardiace

vasorelaxant, antifibrotic și lusitrop

Decuplat

FIGURA e22-2 A, Acțiuni celulare în semnalizarea sistemului peptidic natriuretic. Ang I = angiotensină I; AT1R = receptor de angiotensină de tip 1; BK = bradikinină; GC = guanilat ciclază; GC = receptor S de guanilat ciclază în particule; NEP = endopeptidază neutră; PDE = fosfodiesteraza; PK = protein kinaza; Ra = receptor de guanilat ciclază A în particule; Rc = receptorul C de guanilat ciclază în particule. B, Interacțiunea căilor oxidative și nitrozative în insuficiența cardiacă. Principalele surse de ROS în cardiomiocite sunt xantin oxidoreductaza (XOR), NADPH oxidaza și mitocondriile. NO este produs de nNOS1, situat în SR și în mitocondrii, și de eNOS (situat în caveolele din membrana celulară. XOR și NOS1 se colocalizează în SR, iar acest lucru permite inhibarea XOR de către NOS1, posibil prin 5-nitrozilare. La rândul său, XOR reduce 5-nitrozoonul (NOgluta) glutathion, ducând la regenerarea (NOGS), glutathion, enzimă care reduce fragmentele de SNO din proteine și păstrează echilibrul de 5-nitrozilare. În SR, NOS 1 reglează activitatea receptorului de rianodină (RyR) prin 5-nitrozilare, prin contrast, superoxidul (O_2^-) generat de XOR activează ireversibil RyR, împiedicând această acțiune de reglare a NPH O_2^- produs de NADPH poate induce decuplarea NOS3, rezultând o sinteză redusă de O_2^- , interacționează cu NO și generează peroxinitrit ($ONOO^-$). insuficiență cardiacă: axa cardiorenală în reglarea homeostaziei sodiului. În Mann DL [ed]: Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Elsevier, 2004, pp 279-289. B, Din Tziomalos K, Hare JM: Rolul xantine oxidoreductazei în dezechilibrul nitro-redox cardiac. Front Biosci 14:237, 2009.)

bradikinină joacă un rol important în reglarea tonusului vascular în insuficiența cardiacă.¹⁶ Descompunerea bradikininei este catalizată de ACE, astfel încât această enzimă nu numai că duce la formarea unui vasoconstrictor puternic (angiotensină II), dar și mediază descompunerea unui vasodilatator (bradikinină). Creșterea nivelurilor de bradikinină contribuie probabil la acțiunile benefice ale inhibitorilor ECA (vezi capitolul 25).

Adrenomedulină. Adrenomedullina este o peptidă vasodilatatoare cu 52 de aminoacizi care a fost descoperită inițial în țesutul feocromocitomului uman. Ulterior, au fost detectate niveluri ridicate de imunoactivitate a adrenomedullinei în atrul cardiac și glandele suprarenale și pituitare, cu niveluri mai scăzute detectate în ventricul, rinichi și vascularizație. Receptorii de adrenomedulină sunt prezenți în mai multe paturi de țesut, precum și în celulele musculare netede atât endoteliale, cât și vasculare. Concentrațiile circulante de adrenomedulină sunt crescute în bolile cardiovasculare și insuficiența cardiacă proporțional cu severitatea insuficienței cardiace și hemodinamice. Dovezile tot mai mari sugerează că adrenomedullina poate juca un rol compensator în insuficiența cardiacă prin compensarea efectelor nocive ale vasoconstricției periferice excesive. Nivelurile plasmatice de adrenomedulină sunt crescute în insuficiența cardiacă cronică și sunt crescute proporțional cu severitatea bolii. Testele imunologice care detectează forma prohormonală a adrenomedullinei s-au dovedit că prezic moartea cauzată de insuficiența cardiacă în studiul BAC (Biomarkers in Acute Heart Failure)¹⁸.

Apelin. Apelin este o peptidă vasoactivă care este un ligand endogen pentru receptorul APJ cuplat cu proteina G. În sistemul cardiovascular, apelina provoacă vasorelaxare dependentă de endoteliu, mediată de NO și reduce tensiunea arterială. În plus, apelina demonstrează activitate puternică și inotropă fără a stimula hipertrofia concomitentă a miocitelor cardiace. Apelin produce, de asemenea, diureza prin inhibarea activității argininei vasopresinei. La animalele de experiment, concentrațiile de apelină sunt semnificativ mai scăzute în inimile cu defecțiune și sunt crescute după tratamentul cu un agent de blocare a receptorilor de angiotensină. În plus, nivelurile de apelină sunt reduse semnificativ la pacienții cu insuficiență cardiacă în comparație cu subiecții de control și sunt semnificativ crescute după resincronizarea cardiacă. Receptorul înrudit pentru apelină, receptorul APJ, este un receptor bifuncțional al proteinei G care transmite semnale citoprotectoare după stimularea ligandului endogen și, de asemenea, acționează ca mecanosenzor pentru a delimita hipertrofia cardiacă după suprasolicitarea presiunii hemodinamice.¹⁹

Adipokinele. Deși țesutul adipos a fost odată considerat un simplu depozit de grăsime, acum se știe că țesutul adipos sintetizează și secretă o familie de proteine denumite colectiv adipokine (vezi Fig. e22-3). Adipokinele includ adiponectină, TNF, inhibitor al activatorului de plasminogen de tip 1 (PAI-1), factor de creștere transformator-p și rezistină. Leptina este un hormon proteic de 16 kDa care joacă un rol cheie în reglarea aportului de energie și a cheltuielilor energetice. Leptina, produsul genei ob, este predominant sintetizată și secretată de adipocite, deși inima este, de asemenea, un loc al sintezei leptinei. Se credea că rolul inițial al leptinei este scăderea apetitului prin stimularea hipotalamică și, prin urmare,

reglarea aportului alimentar. Cu toate acestea, nivelurile circulante crescute de leptină, care acționează prin intermediul unei familii de izoforme de receptor (ob.R), par să joace un rol important în hipertensiune arterială, hipertrofie și insuficiență cardiacă.²⁰ Leptina poate afecta funcția miocardică prin efecte periferice directe sau prin răspunsuri secundare mediate de sistemul nervos central. Lipsa rezistenței la leptine și/sau la leptine poate duce la o acumulare de lipide în țesuturile periferice nonadipoase, rezultând o varietate de efecte „lipotoxice”, inclusiv apoptoza miocitelor cardiace. Mai multe studii sugerează că leptina induce direct hipertrofie atât în miocitele cardiace umane, cât și în cele ale rozătoarelor.²⁰

Adiponectina este o polipeptidă cu 224 de aminoacizi care modulează o serie de procese metabolice, inclusiv reglarea glucozei și oxidarea acizilor grași. Deși inițial se credea că adiponectina este produsă exclusiv de țesutul adipos, studii recente au demonstrat expresia adiponectinei în inimă. Studiile la șoareci cu deficiență de adiponectină au demonstrat remodelarea cardiacă progresivă după suprasolicitarea presiunii hemodinamice, în timp ce administrarea de adiponectină a diminuat dimensiunea infarctului, apoptoza și producția de TNF după ischemie-reperfuzie miocardică atât la șoarecii de tip sălbatic, cât și la șoareci cu deficit de adiponectină. De interes, multe studii au corelat nivelurile scăzute de adiponectină cu dezvoltarea insuficienței cardiace legate de obezitate. Astfel adiponectina a fost propusă ca un potențial biomarker al insuficienței cardiace și ca o potențială țintă terapeutică în tratamentul acesteia.²⁰

Mediatori inflamatori. Unul dintre progresele conceptuale recente în ceea ce privește înțelegerea actuală a patogenezei

TABELUL 22-1 Efectele mediatorilor inflamatori asupra remodelării ventriculare stângi

Modificări în biologia miocitelor

Hipertrofia miocitelor

Expresia genelor fetale

Efecte inotrope negative

Stresul oxidativ crescut

Modificări în biologia nonmiocitelor

Conversia fibroblastelor în miofibroblaste

Supreglarea receptorilor AT1 pe fibroblaste

Creșterea secreției de MMP de către fibroblaste

Modificări ale matricei extracelulare

Degradarea matricei

Fibroza miocardică

Pierderea progresivă a miocitelor

Necroză

Apoptoza

Insuficiența cardiacă a fost ideea că inima adultă răspunde la leziuni tisulare prin sintetizarea unei serii de proteine care promovează homeostazia, fie prin activarea mecanismelor care facilitează repararea țesuturilor, fie, alternativ, prin mecanisme de reglare în sus care conferă răspunsuri citoprotective în inimă. Un ansamblu de citokine proinflamatorii incluzând TNF, IL-1p și IL-6 servesc ca „efectori” din aval ai sistemului imunitar înăscut, facilitând repararea țesuturilor în inimă. Ceea ce a fost mai puțin înțeles, până de curând, este modul în care aceste răspunsuri imune înăscute miocardice sunt coordonate după leziuni tisulare. Descoperirea relativ recentă a unei familii de receptori numiți receptori Toll-like (TLR) și receptori NOD-like (NLR) ne-a sporit considerabil înțelegerea componentelor moleculare „în amonte” care reglează răspunsul imun înăscut. sunt suficiente pentru a recapitula practic toate aspectele fenotipului insuficienței cardiace, provocând modificări nocive ale miocitelor și nemiocitelor cardiace, precum și modificări ale matricei extracelulare miocardice (rezumate în Tabelul 22-1). o cale dependentă de factorul nuclear kB (NF-kB), iar expresia mediatorilor inflamatori duce la reglarea ascendentă a RAS prin activarea crescută a ACE și a chimazei miocardice. Nivelurile circulante de citokine proinflamatorii, inclusiv TNF și IL-6, sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă și se corelează cu rezultatele adverse ale pacientului.²¹ În schimb, concentrațiile plasmatiche ale citokinelor antiinflamatorii, cum ar fi IL-10, sunt reduse la pacienții cu insuficiență cardiacă și sunt mai scăzute în relație directă cu severitatea gradului de insuficiență cardiacă și dezechilibru antiinflamator. expresia poate contribui la progresia procesului bolii.

Remodelare ventriculară stângă

Deși modelul neurohormonal explică multe aspecte ale progresiei bolii în inima în deficiență, dovezile clinice crescând sugerează că modelele neurohormonale actuale nu reușesc să explice complet baza acestei progresii. Adică, deși antagoniștii neurohormonali stabilizează și în unele cazuri inversează anumite aspecte ale procesului bolii în insuficiența cardiacă, la majoritatea covârșitoare a pacienților, aceasta va progresa, deși într-un ritm mai lent. S-a sugerat că procesul de remodelare a VS este direct legat de deteriorarea viitoare a performanței VS și de un curs clinic mai puțin favorabil la pacienții cu insuficiență cardiacă (este disponibilă o revizuire publicată²²). Remodelarea VS este influențată de factori hemodinamici, neurohormonali, epigenetici²³ și genetici (Fig. e22-4), precum și de condițiile comorbide. Deși modificările complexe care apar în inimă în timpul remodelării VS au fost descrise în mod tradițional în termeni anatomici,

FIGURA e22-3 Efecte potențiale directe și indirecte ale adipokinelor asupra remodelării cardiace. Diverse adipokine circulante, al căror profil se modifică în obezitate, pot influența

direct (linii continue) evenimentele de remodelare despre care se știe că apar în insuficiența cardiacă: hipertrofie, apoptoză, fibroză și modificări metabolice. Un alt mecanism potențial prin care adipokinele pot influența structura și funcția cardiacă este prin efecte indirecte (linii întrerupte) asupra parametrilor cunoscuți că influențează remodelarea cardiacă, cum ar fi hipertensiunea arterială, rezistența la insulină și efectele renale. E = epinefrină. (Din Abel ED, Litwin SE, Sweeney G: Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 88:389, 2008.)

FIGURA e22-4 Rolul geneticii în patogeneza insuficienței cardiace. Polimorfismele genelor pot contribui la progresia bolii în insuficiența cardiacă prin mai multe mecanisme. Genele de susceptibilitate la boli pot conferi un risc crescut de progresie a bolii după leziuni cardiace, în timp ce genele modificatoare pot crește și/sau reduce impactul genelor de susceptibilitate. În cele din urmă, polimorfismele genelor pot modifica răspunsul la terapiile cu insuficiență cardiacă (gene modificatoare de terapie).

TABELUL 22-2 Prezentare generală a remodelării ventriculare stângi

Modificări în biologia miocitelor

Cuplaj excitație-contracție

Expresia genei lanțului greu (fetal) al miozinei

Desensibilizare beta-adrenergică

Hipertrofie

Miocitoliza

Proteinele citoscheletice

Modificări miocardice

Pierderea miocitelor

Necroză

Apoptoză

Autofagie

Modificări ale matricei extracelulare

Degradarea matricei

Fibroza miocardică

Modificări în geometria camerei ventriculare stângi

dilatarea VS

Sfericitate VS crescută

subțierea peretelui LV

Incompetența valvei mitrale

procesul de remodelare a VS are, de asemenea, un impact important asupra biologiei miocitelor cardiace, asupra modificărilor volumului componentelor miocitare și non-miocitare ale miocardului și asupra geometriei și arhitecturii camerei VS (Tabelul 22-2).

Modificări în biologia miocitelor cardiace

Numeroase studii au sugerat că miocitele cardiace umane deficiente suferă o serie de modificări importante care ar putea duce la o pierdere progresivă a funcției contractile, inclusiv scăderea expresiei genei a lanțului greu al alfa-miozinei cu o creștere concomitentă a expresiei lanțului greu al beta-miozinei, pierderea progresivă a miofilamentelor în miocitele cardiace, modificări ale excitației și contracției proteinelor și ale scheletului. metabolismul energetic, precum și desensibilizarea semnalizării beta-adrenergice (vezi Tabelul 22-2).

Hipertrofia miocitelor cardiace

Două modele de bază de hipertrofie cardiacă apar ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică (Fig. 22-8). În hipertrofia de supraîncărcare a presiunii (de exemplu, cu stenoză aortică sau hipertensiune arterială), creșterea peretelui sistolic duce la adăugarea de sarcomere în paralel, o creștere a ariei secțiunii transversale a miocitelor și creșterea îngroșării peretelui VS. Acest model de remodelare a fost denumit hipertrofie „concentrică” (vezi Fig. 22-8A) și a fost asociat cu modificări ale semnalizării dependente de protein kinaza II dependentă de Ca^{2+} /calmodulină²⁴ (Fig. 22-9). În schimb, în hipertrofia de supraîncărcare de volum (de exemplu, cu insuficiență aortică și mitrală), creșterea stresului peretelui diastolic duce la o creștere a lungimii miocitelor cu adăugarea de sarcomere în serie, generând astfel dilatarea ventriculară VS crescută. Acest model de remodelare a fost denumit hipertrofie „excentrică” (numită așa datorită poziției inimii în torace) sau un fenotip „dilatată” (vezi Fig. 22-8A) și a fost asociat cu activarea Akt (vezi Fig. 22-9).²⁴ Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă în mod clasic un perete ventriculului stâng dilatat sau fără perete ventricul stâng. Miocitele din acești ventriculi eșuați au un aspect alungit, care este caracteristic miocitelor obținute din inimi supuse unei supraîncărcări de volum cronice.

Hipertrofia miocitelor cardiace duce, de asemenea, la modificări ale fenotipului biologic al miocitelor care sunt secundare reactivării portofoliilor de gene care nu sunt exprimate în mod normal postnatal. Reactivarea acestor gene fetale, așa-numitul program de gene fetale, este, de asemenea, însoțită de scăderea expresiei unui număr de gene care sunt exprimate

în mod normal în inima adultului. După cum sa discutat mai departe, activarea programului genelor fetale poate contribui la

Răspunsuri la suprasolicitarea hemodinamică

Suprasarcină de presiune

11 Stresul sistolic al peretelui']

•| Traductoare mecanice]■

| Semnale extracelulare și intracelulare |

/Fiziologic

hipertrofie

Creștere

stimuli *

B Hipertrofie excentrică

FIGURA 22-8 Modelul remodelării cardiace și celulare care apare ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică depinde de natura stimulului incitator. A, Când supraîncărcarea se datorează preponderent unei creșteri a presiunii (de exemplu, cu hipertensiune arterială sistemică sau stenoză aortică), creșterea stresului peretelui sistolic duce la adăugarea paralelă de sarcomere și lărgirea miocitelor cardiace, rezultând hipertrofie cardiacă concentrică. Când supraîncărcarea se datorează în principal creșterii volumului ventricular, creșterea stresului peretelui diastolic duce la adăugarea în serie de sarcomere, alungirea miocitelor cardiace și dilatarea VS, care este denumită hipertrofie a camerei excentrice. B, Apar modificări fenotipic distincte în morfologia miocitelor ca răspuns la tipul de supraîncărcare hemodinamică care este suprapusă. Când supraîncărcarea se datorează preponderent unei creșteri a presiunii, creșterea stresului peretelui sistolic duce la adăugarea paralelă de sarcomere și lărgirea miocitelor cardiace. Când supraîncărcarea hemodinamică se datorează preponderent creșterii volumului ventricular, creșterea stresului peretelui diastolic duce la adăugarea în serie de sarcomere cu alungirea consecventă a miocitelor cardiace. Expresia genelor embrionare dezadaptative (vezi Tabelul 22-2) este crescută atât în hipertrofia excentrică, cât și în cea concentrică, dar nu și în hipertrofia fiziologică a miocitelor, așa cum se întâmplă la efort. (A, De la Colucci WS [ed]: Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction. Ed. 2. Philadelphia, Current

Medicine, 1999, p 4.2. B, Modificat de la Hunter JJ, Chien KR: Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med 341, 1992.)

disfuncție contractilă care se dezvoltă în miocitul defect. După cum se arată în Figura 22-9, stimulii pentru reprogramarea genetică a miocitelor includ întinderea/tulpina mecanică a miocitei, neurohormoni (de exemplu, NE, angiotensină II), citokine inflamatorii (de exemplu, TNF, IL-6), alte peptide și factori de creștere (de exemplu, eT) și ROS (de exemplu, superoxid, NO). Acești stimuli apar atât local în interiorul

Receptorii

Cascade de kinaze

Catecolamine

Angiotensin II

ET

22

Ca²⁺

GPCR

Ca²⁺

NU

PKA

Gpy.

'11

Ca²⁺ *

*■ Ca²⁺

ROSS PLC \

DAG

PDE5[^]cGMP

Peptide natriuretice

NPR

PKC

roS (ROs)[^]

Calcineurină ^CaMKII

Citokine

Forțe mecanice

Factori de transcripție

NFAT

HDAC de clasa a II-a

NFκB PGC1α

) NFAT >NFAT

IGF

gpl30

RTK

JAK

ROS'

PI3K

HDAC

C/EBPp

SRF

MEF2 GATA4

MAPK-uri |

STAT

Nucleu

Sarcolema

Fiziopatologia insuficienței cardiace

Exprimarea genelor

Fenotip

FIGURA 22-9 Căi de semnalizare celulară în hipertrofia miocitelor cardiace. Multe căi de semnalizare au potențialul de a regla creșterea celulelor cardiace care acționează printr-o rețea din ce în ce mai complexă de cascade de semnalizare intracelulară. Agoniștii receptorilor α -adrenergici, angiotensinei și ET se cuplează la fosfolipaza C (PLC) și canalele de aflux de calciu prin intermediul proteinelor G. Activarea PLC are ca rezultat generarea a doi mesageri secundi, inozitol trifosfat (IP3) și diacilglicerol (DAG). IP3 provoacă eliberarea de calciu din depozitele intracelulare, iar DAG activează protein kinaza C (PKC). Modificările rezervelor intracelulare de calciu pot activa kinazele dependente de Ca^{2+} /calmodulină (CaMK II), precum și calcineurina, care pot afecta expresia genelor în mai multe moduri. Proteinele PKC și G pot afecta expresia genelor prin activarea cascadelor protein kinazei activate de mitogen (MAPK). Complecșii histon deacetilazei (HDAC) apar ca regulatori negativi importanți ai genelor implicate în hipertrofia cardiacă. Citokinele și factorii de creștere peptidici, cum ar fi factorul de creștere asemănător insulinei (IGF) pot fi elaborate de diferite celule din inimă și pot acționa într-o manieră autocrină sau paracrină. Acești factori de creștere activează receptorii celulari care posedă de obicei activitate de receptori tirozin kinazei (RTK) și sunt cuplați la o cascadă de protein kinaze. Deformarea mecanică a miocitelor cardiace prin interacțiunile matrice-integrină

poate duce la activarea sau modularea mai multor căi de semnalizare, cel puțin parțial prin acțiunea autocrină a agoniştilor eliberaţi, cum ar fi angiotensina. Atât NO, cât şi stresul oxidativ pot fi induse după stimularea căilor de semnalizare şi modulează activitatea cascadelor kinazei şi a factorilor de transcripţie care conduc la modificări ale fenotipului contractil, creşterea şi moartea miocitelor. Akt = protein kinaza B; C/EBPp = CCAAT/proteina de legare a intensificatorului-p; ER = reticul endoplasmatic; GATA4 = proteina de legare a GATA; gp130 = glicoproteina 130; GPCR = receptor cuplat cu proteina G; HDAC = histon deacetilaze; JAK = Janus kinaza; MEF2 = factor de amplificare a miocitelor; NFAT = factorul nuclear al celulelor T activate; NFkB = celule B cu factor nuclear kappa; NPR = receptor peptidic natriuretic; P = fosforilare; PDE5 = fosfodiesteraza tip 5; PGC1a = receptor gamma activat de peroxizomi proliferator, coactivator 1 alfa; PKA, PKD, PKG = protein kinaze A, D, G; STAT = traductor de semnal şi activator al transcripţiei; SRF = factor de răspuns seric. (De la Shah AM, Mann DL: În căutarea unor noi ţinte terapeutice şi strategii pentru insuficienţa cardiacă: Progrese recente în ştiinţa de bază. Lancet 378:704, 2011.)

miocardului, unde exercită efecte autocrine/paracrine, şi sistemic, unde exercită efecte endocrine.

Stadiul incipient al hipertrofiei miocitelor cardiace se caracterizează morfologic prin creşterea numărului de miofibrile şi mitocondrii, precum şi prin mărirea mitocondriilor şi a nucleilor. În acest stadiu, miocitele cardiace sunt mai mari decât în mod normal, dar cu păstrarea organizării celulare. Pe măsură ce hipertrofia continuă, există o creştere a numărului de mitocondrii, precum şi adăugarea de noi elemente contractile în zonele localizate ale celulei. Celulele supuse unei hipertrofii de lungă durată prezintă perturbări mai evidente în organizarea celulară, cum ar fi nucleele mărite marcat cu membrane foarte lobulate, însoţite de deplasarea miofibrilelor adiacente cu pierderea înregistrării normale a benzilor Z. Etapa târzie a hipertrofiei se caracterizează prin pierderea elementelor contractile (miocitoliză) cu perturbarea marcată a benzilor Z şi perturbarea severă a aranjamentului paralel normal al sarcomerelor, însoţită de dilatarea şi tortuozitatea crescută a tubilor T.

Modificări ale cuplajului excitaţie-contracţie

După cum sa discutat în capitolul 21, cuplarea excitaţie-contracţie se referă la cascada de evenimente biologice care începe cu potenţialul de acţiune cardiacă şi se termină cu contracţia şi relaxarea miocitelor (vezi Fig. 21-1)). Contracţia şi relaxarea afectată a inimii în deficienţă este cea mai proeminentă la frecvenţa cardiacă ridicată, ceea ce are ca rezultat o relaţie forţă-frecvenţă deprimată. Acest lucru a fost demonstrat atât în benzi izolate de miocard uman, cât şi în observaţiile clinice ale pacienţilor (Fig. 22-10). În mod normal, frecvenţa de contracţie mai mare creşte performanţa cardiacă din cauza unei creşteri

dependente de frecvență a tranzitorilor Ca^{2+} intracelulari. În schimb, în miocardul defect, se observă o scădere a generării de forță cu frecvență cardiacă mai mare, care este secundară unei scăderi a amplitudinii Ca^{2+} intracelular, o scădere prelungită a tranzitoriului Ca^{2+} și niveluri crescute de calciu diastolic. Tranzitoriul redus de Ca^{2+} intracelular este secundar epuizării Ca^{2+} din SR, care este consecința a trei defecte majore în ciclul calciului care apar în inima în deficiență: (1) scurgere crescută de calciu prin RyR; (2) absorbția deficitară a calciului SR din cauza nivelurilor și funcției reduse a proteinei SERCA2a (pompa de calciu SR) și (3) exprimării și funcției crescute a schimbătorului $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ sarcolemal (NCX).

Scurgeri de Ca^{2+} crescute

Calciul intră în celulă în timpul potențialului de acțiune prin canalele de calciu de tip L și declanșează o eliberare a unei cantități mult mai mari de calciu din SR prin RyR. Deși există controverse

FIGURA 22-10 Relația dintre frecvența contracției și performanța cardiacă (relația forță-frecvență) în insuficiența cardiacă. A, Relația dintre frecvența de stimulare și generarea de forță a preparatelor izolate de bandă musculară din inimile umane care nu eșuează și eșuează. În miocardul nedefectuos, forța contractilă crește până la o rată de stimulare de aproximativ 2,5 Hz (150 bătăi/min), în timp ce forța contractilă nu crește semnificativ în miocardul defectuos. (* indică $P < 0,05$ față de 0,25 Hz, # indică $p < 0,05$ între miocardul eșuat și cel nedefectiv.) B, Indicele cardiac versus frecvența cardiacă la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă. Frecvența cardiacă a fost modificată prin stimularea temporară în timpul cateterismului cardiac și debitul cardiac a fost măsurat prin termodiluție. La pacienții fără insuficiență cardiacă, indicele cardiac crește cu frecvența cardiacă mai mare până la 120 bătăi/min, dar scade continuu la pacienții cu insuficiență cardiacă. (* indică $P < 0,05$ și **, $P < 0,01$ față de cea mai mică frecvență de stimulare.) DCM = cardiomiopatie dilatată. (A, Modificat din Pieske B, Maier LS, Bers DM, Hasenfuss G: Ca^{2+} handling and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} content in isolated failing and nonfailing human myocard. Circ Res 85:38, 1999. B, Modified from Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, et al: Hermann HP, et al. funcția ventriculară la pacienții cu inimi nedefective și la pacienții cu cardiomiopatie dilatată Eur Heart J 15:164, 1994.)

în ceea ce privește nivelurile de expresie ale RyR în insuficiența cardiacă, precum și cuplarea RyR la canalele Ca^{2+} de tip L, există un acord general că scurgerea diastolică de Ca^{2+} în insuficiența cardiacă este rezultatul deschiderii RyR în timpul diastolei. Eliberarea rezultată de calciu din evenimentul SR este denumită „scânteie Ca^{2+} ”. Mecanismul patofiziologic care stă la baza scurgerii diastolice de Ca^{2+} în insuficiența cardiacă a fost atribuit fosforilării crescute a RyR de către protein kinaza A (PKA), Ca^{2+} /kinază dependentă de calmodulină (CaMKII) și/sau scăderea legăturii proteinei stabilizatoare RyR calstabin2 (Studiile experimentale FKBP5,126 sugerează că. fosforilarea RyR poate provoca scurgeri de Ca^{2+} prin destabilizarea asocierii dintre calstabină și RyR (vezi și capitolul 21). De interes, agenții de blocare beta-adrenergici previn dezvoltarea insuficienței cardiace la câini prin restabilirea stabilizării RyR prin FKBP12.6.26 Această ultimă observație a condus

la sugestia că creșterea funcției contractile după tratamentul cu agenți de blocare beta-adrenergici este secundară stabilizării RyR. Rolul fosforilării RyR în exces dependentă de PKA în etiologia IC pare a fi oarecum paradoxal, prin aceea că receptorul β este reglat în jos în insuficiența cardiacă. O propunere actuală este pentru prezența microdomeniilor în imediata apropiere a RyR, unde există o fosforilare crescută a PKA și mai mult AMP ciclic și o activitate scăzută a fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4D3).²⁷ Medicamentele cu capacitatea de a se lega și de a stabiliza RyR (numite RYCAL), cum ar fi derivatul JTV, a fost atenuat^{5,19}. insuficiență cardiacă experimentală²⁶ și sunt în prezent dezvoltate ca medicamente noi de clasă terapeutică în tratamentul insuficienței cardiace.

Recaptarea Ca^{2+} a reticulului sarcoplasmatic și eliminarea Ca^{2+} sarcolemal

Relaxarea proteinelor contractile are loc după disocierea Ca^{2+} de troponina C și eliminarea Ca^{2+} din citosol. În inima umană, există două mecanisme principale responsabile de eliminarea Ca^{2+} din citosol: (1) captarea SR a Ca^{2+} de către pompa SERCA2a Ca^{2+} ; și (2) eliminarea transsarcolemală a Ca^{2+} prin schimbătorul $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (NCX). În condiții normale, până la 75% din Ca^{2+} este preluat de SR și 25% din Ca^{2+} este extrudat din celulă prin schimbătorul $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$. În insuficiența cardiacă există o scădere a absorbției de Ca^{2+} de către SR secundară scăderii nivelului proteinei SERCA2A și a funcției SERCA2A. În plus, fosforilarea fosfolambanului este redusă în inima în deficiență, rezultând o inhibare crescută dependentă de fosfolamban a pompei SR Ca^{2+} .²⁸ Scăderea captării SR Ca^{2+} în inima în deficiență are ca rezultat o creștere relativă a eliminării Ca^{2+} transsarcolemal de către NCX, care este cel mai probabil secundară exprimării crescute a proteinei NCX. S-a demonstrat că restaurarea deficitului de SERCA2a prin transfer de genă îmbunătățește funcția contractilă și restabilește stabilitatea electrică experimental; această abordare s-a dovedit a fi sigură și potențial benefică în studiul CUPID (Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease) (NCT00454818).²⁹ Deși creșterea activității NCX poate duce la creșterea eliminării Ca^{2+} din miocit, menținând astfel nivelul diastolic de calciu și prevenind creșterea nivelului de calciu difuncțional la nivelul SR. este redusă, activitatea crescută a NCX poate reduce și mai mult acumularea sau conținutul de SR Ca^{2+} și, prin urmare, poate reduce activarea Ca^{2+} a proteinelor contractile.²⁸ Deoarece NCX este electrogen (adică, schimbul de 3 Na^{+} versus 1 ion de Ca^{2+}), eliminarea indusă de NCX a Ca^{2+} este asociată cu un curent net interior, care poate duce la postdepolarizări și aritmii întârziate.

Durata potențialului de acțiune și manipularea sodiului

Mai mulți factori contribuie la prelungirea duratei potențialului de acțiune, care este o constatare omniprezentă în inimile care suferă de defecțiuni.³⁰ Curentul tranzitoriu de potasiu în exterior (I_{to}) și curentul de potasiu al redresorului către interior (I_{K1}) sunt ambele reduse în insuficiența cardiacă. În plus, curentul crescut de Na^{+} în interior prin NCX și activitatea persistentă a canalului de sodiu pot contribui, de asemenea, la prelungirea potențialului de acțiune. Ultimul mecanism, denumit și curent de sodiu tardiv, poate fi important în patogeneza aritmiilor cardiace în insuficiența cardiacă. După cum sa discutat în Capitolul 24, canalele de Na^{+} dependente de tensiune sunt activate la depolarizarea

membranei celulare, ceea ce duce la un aflux rapid de Na^+ care este responsabil pentru creșterea rapidă a potențialului de acțiune (vezi Fig. e22-5B). În condiții normale, canalele de Na^+ se inactivează la câteva milisecunde după depolarizare. Cu toate acestea, acum se recunoaște că unele canale de Na^+ rămân deschise (sau se redeschid), ducând la un aflux mic, dar persistent de Na^+ pe tot platoul potențialului de acțiune, care generează un curent de sodiu „târziu” (INa). care poate fi o sursă semnificativă de creștere a aritmiilor în insuficiența cardiacă.³² Nivelurile ridicate de Na^+ intracelular pot duce, de asemenea, la acidoză celulară secundară creșterii activității de schimb sodiu-protoni. Creșterea Na^+ intracelular influențează, de asemenea, forțele motrice pentru NCX, reducând astfel extrudarea Ca^{2+} prin modul înainte al NCX, care atunci când este combinat cu activitatea redusă a pompei SERCA2a poate fi o cauză a nivelurilor crescute de calciu citosolic diastolic și a tulburării funcției diastolice în insuficiența cardiacă. Inhibarea curentului tardiv de Na^+ cu inhibitorul ranolazină poate îmbunătăți funcția diastolică perturbată în miocardul izolat de la inimile umane în deficiență și, de asemenea, poate prezenta proprietăți antiaritmice.³³ De remarcat, diferitele contribuții la manipularea alterată a Ca^{2+} pot varia semnificativ de la pacient la pacient, ceea ce poate explica eterogenitatea diferitelor fenotipuri de insuficiență cardiacă. Dacă expresia SERCA2a este scăzută și sodiul intracelular este ridicat, atât funcția sistolică, cât și cea diastolică vor fi afectate. Prin contrast, o expresie mai mare a NCX cu Na^+ intracelular moderat crescut va avea ca rezultat eliminarea în exces a calciului transsarcolemal, iar funcția diastolică va fi mai degrabă păstrată. Totuși, aceasta poate fi asociată cu creșterea aritmiilor secundare creșterii activității NCX.²⁸

Anomalii ale proteinelor contractile și reglatoare

Studiile timpurii au arătat că activitatea ATPazei miofibrilare a fost redusă în inimile pacienților care au murit din cauza insuficienței cardiace. Mai mult, reduceri ale activităților ATPazei miofibrilare, ATPazei actomiozinei sau ATPazei miozinei au fost demonstrate în mai multe modele animale de insuficiență cardiacă. Studiile ulterioare au arătat că acestea

Fiziopatologia insuficienței cardiace

FIGURA e22-5 Curentul de sodiu în condiții normale și de boală. A, Desen animat cu curent Na^+ în miocardul nedefectuos. În condiții normale, canalele de Na^+ se inactivează la câteva milisecunde după depolarizare, iar influxul net de Na^+ este mic. B, Condițiile patologice (ischemie, insuficiență cardiacă, ROS) modifică curentul de Na^+ . Canalele rămân deschise (sau se redeschid), iar un aflux persistent de Na^+ generează așa-numitul curent tardiv de Na^+ (INAlate) – Acest lucru determină un aflux substanțial de Na^+ , care contribuie la concentrații crescute de Na^+ în condiții de insuficiență cardiacă. C, Înregistrări originale ale curenților de Na^+ din celulele izolate ventriculare umane. Deschiderea persistentă a canalelor de Na^+ în miocitul dintr-o inimă defectă are ca rezultat un aflux de Na^+ mai mare în comparație cu cel pentru miocitul din inima normală (Din Maltsev VA, Silverman N, Sabbah HN și colab.: Eur J Heart Fail 9:219, 2007.)

anomaliile activității ATPazei ar putea fi explicate printr-o schimbare la izoforma fetală a lanțului greu al miozinei (MHC) în hipertrofia și insuficiența cardiacă. La rozătoare, MHC predominant este izoforma V1 „rapidă” (alfa-MHC [MYHC6]), care are activitate mare de ATPază. Cu hipertrofie indusă de presiune sau după infarct miocardic la rozătoare, s-a observat reexprimarea izoformei fetale „lente” V3 a MHC care are activitate ATPază scăzută (beta-MHC [MYHC7]) și scăderea expresiei izoformei V1. Deși traducerea acestor informații în insuficiența cardiacă umană s-a dovedit a fi mai dificilă, în măsura în care izoforma MHC predominantă la om este izoforma V3 mai lentă (MYHC7), odată cu dezvoltarea tehnicilor de reacție în lanț a polimerazei (PCR), a fost posibil să se demonstreze că MYHC6 reprezintă aproximativ 33% din ARNm MHC în miocardul uman normal, în cazul în care abundența MYHC6% eșuează aproximativ în mRNA uman, inimile. Mai mult, în studiile pe oameni în care s-a efectuat biopsie miocardică la pacienții cărora li s-a administrat agenți beta-blocant, s-au observat modificări reciproce ale nivelurilor de ARNm MYHC6 (creștere) și MYHC7 (scădere) și s-a observat o creștere a raportului MYHC6/MYHC7 la pacienții care au demonstrat o îmbunătățire a funcției izoformelor LV, în cazul în care aceste pacienți nu au avut modificări ale funcției LV. cu insuficiență cardiacă la care nu s-a obținut nicio îmbunătățire a funcției VS cu terapia cu agent beta-blocant (Fig. e22-6). Astfel, expresia scăzută a MYHC6 poate juca un rol semnificativ în patofiziologia cardiomiopatiei dilatative. O altă modificare importantă a proteinelor contractile care contribuie la disfuncția contractilă este proteoliza miofilamentelor în sine (miocitoliza). Probele de biopsie miocardică de la pacienți cu disfuncție avansată a VS arată o reducere semnificativă a volumului de miofibrile pe celulă, ceea ce poate contribui la dezvoltarea decompensării cardiace.

Modificările în expresia sau activitatea, sau ambele, ale proteinelor de reglare a miofilamentului au fost, de asemenea, propuse ca un mecanism potențial pentru scăderea

funcției contractile cardiace în insuficiența cardiacă (Tabelul 22-3), inclusiv în lanțurile ușor de miozină, complexul de troponintropomiozină și titină. S-au observat modificări ale izoformelor lanțului ușor de miozină în atriile și ventriculii pacienților ale căror inimi au fost supuse unei suprasolicitari mecanice. Deși modificări ale abundenței și/sau izoformelor troponinelor TnT și TnC (vezi și capitolul 21) nu au fost raportate în insuficiența cardiacă, în TnT au fost raportate schimbări ale izoformelor. În miocardul adult normal, TnT este exprimat ca o singură izoformă (cTnT3). Cu toate acestea, în probele de miocard de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal, atât izoformele fetale cTnT1, cât și cTnT4 sunt exprimate la niveluri crescute, ceea ce ar putea duce la o scădere a tensiunii active maxime. Modificările izoformei titinei de la izoforma N2B, care se exprimă postnatal și este mai rigidă, la izoforma fetală mai distensibilă N2BA, au fost asociate cu complianță crescută în inimile pacienților cu insuficiență cardiacă.³⁴

Anomalii ale proteinelor citoscheletice

Citoscheletul miocitelor cardiace este format din actină, filamentul intermediar desmin, proteina sarcomică titină (vezi capitolul 21) și alfa și beta-tubulină, care formează microtubulii prin polimerizare. Vinculina, talina, distrofina și spectrina constituie un grup separat de proteine asociate membranei. În numeroase studii experimentale, un rol pentru proteinele citoscheletice și/sau asociate membranei a fost implicat în patogenia insuficienței cardiace. La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, titina este subreglată, iar proteinele citoscheletice desmină și proteinele asociate membranei, cum ar fi vinculina și distrofina, sunt suprareglate. Digestia proteolitică a moleculei de distrofină a fost identificată ca o posibilă cauză reversibilă a insuficienței cardiace.³⁵ Pierderea integrității citoscheletului și legătura sa a sarcomerului cu sarcolema și matricea extracelulară ar fi de așteptat să conducă la disfuncție contractilă la nivelul miocitelor, precum și la nivel miocardic.

Desensibilizare beta-adrenergică

Ventriculii obținuți de la pacienții cu insuficiență cardiacă demonstrează o reducere marcată a densității receptorilor beta-adrenergici, stimularea adenilciclazei mediată de izoproterenol și răspunsul contractil la

agoniști beta-adrenergici.³⁶ Reglarea în jos a receptorilor beta-adrenergici este probabil mediată de niveluri crescute de NE în vecinătatea receptorului (vezi Fig. e22-6). La pacienții cu cardiomiopatie dilatată, această reducere a densității receptorilor implică în primul rând proteina receptorului beta1 și ARNm și este proporțională cu severitatea insuficienței cardiace. Prin contrast, nivelul proteinei receptorului beta2-adrenergic și ARNm sunt neschimbate. În plus, există creșteri ale expresiei receptorului kinazei beta-adrenergice 1 (β ARK1), numită și receptor kinaza 2 cuplată cu proteina G (GRK2), un membru al familiei kinazelor receptorilor cuplate cu proteina G, în inimile umane în deficiență. După cum s-a menționat în capitolul 21, β ARK fosforilează buclele citoplasmice ale receptorilor adrenergici beta1 și beta2 și crește afinitatea acestor receptori pentru o proteină de schelă numită betaarrestin (vezi Fig. 21-15). Legarea beta-arrestinelor de coada citoplasmatică a

receptorului beta nu numai că decuplează receptorul de proteinele G heterotrimerice, dar vizează și receptorul pentru internalizare în veziculele acoperite cu clatrină. Deși această internalizare favorizează defosforilarea receptorului și servește ca un prelude la reciclarea receptorului beta la suprafață pentru reactivare, la un moment dat intrarea receptorului prin endocitoză nu este urmată de reciclare, ci mai degrabă duce la traficul receptorilor către lizozomi și degradarea receptorului. Activitatea crescută a β ARK poate contribui, prin urmare, la desensibilizarea atât a receptorilor beta1- cât și a receptorilor beta2-adrenergici la pacienții cu insuficiență cardiacă. Desensibilizarea receptorilor beta poate fi atât benefică, cât și dăunătoare în insuficiența cardiacă. Prin reducerea contractilității VS,

Placebo

22

P1-Adrenergic p2-Adrenergic Natriuretic atrial Sarcoplasmic -a-Miozina p-Miozina

receptor receptor peptid reticul lanț greu lanț greu calciu ATPaza

Agent beta-blocant

Fiziopatologia insuficienței cardiace

</> =L

LU I cc °

X

LU

LU

LU

0

CC

E

<0

0)

LU 0

0 J!

P1-Adrenergic p2-Adrenergic Receptor sarcoplasmic natriuretic atrial
receptor

reticulul peptidic ATPaza de calciu

a-

lanț greu de miozină

Lanț greu de P-miozină

FIGURA e22-6 Modificări ale expresiei ARNm miocardice și ale nivelurilor proteinei receptorilor beta-adrenergici. A, B, Modificări între momentul inițial și sfârșitul studiului de 6 luni în abundența ARNm miocardic pentru șase proteine de reglare a

contractilității sau de reglare a hipertrofiei la pacienții care au primit fie placebo, fie un agent beta-blocant. Modificările la pacienții care au avut o îmbunătățire a fracției de ejeție VS (un „răspuns”, definit ca o creștere cu cel puțin 5 unități de fracție de ejeție [FE]) au fost comparate cu modificările la pacienții care nu au demonstrat un astfel de răspuns. Expresia genei este prezentată ca molecule de ARNm per microgram de ARN total pe o scară logaritmică. Asteriscul indică $P < .10$ pentru modificarea dintre valoarea de bază și valoarea măsurată la 6 luni prin testul t pereche; t, $P < .05$ pentru compararea cu grupul placebo prin testul de interacțiune; t, $P < .05$ pentru modificarea dintre valoarea de bază și valoarea măsurată la 6 luni prin testul t pereche; și §, $P < .05$ pentru comparația cu pacienții care nu au avut răspuns. Fiecare panou arată rezultate pentru pacienți cu date complete pentru mARN-ul indicat și măsurătorile proteinei receptorului. (De la Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT și colab.: Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenți beta-blocant. N Engl J Med 346:1357, 2002.)

desensibilizarea poate fi dăunătoare; cu toate acestea, prin reducerea consumului de energie a miocardului lipsit de energie și protejarea miocitului de efectele dăunătoare ale stimulării adrenergice susținute, acest răspuns adaptativ este benefic. De interes, șoarecii transgenici care supraexprimă [3ARK sunt protejați de dezvoltarea insuficienței cardiace.³⁷

Alterări ale miocardului

Modificările care apar în miocardul defectuos pot fi clasificate în linii mari în cele care apar în volumul miocitelor cardiace, precum și modificări care apar în volumul și compoziția matricei extracelulare. În ceea ce privește modificările care apar în componenta miocitelor cardiace a miocardului, dovezi tot mai mari sugerează că pierderea progresivă a miocitelor, prin căile de moarte celulară necrotică, apoptotică sau autofagică, poate contribui la disfuncția cardiacă progresivă și remodelarea VS. Regenerarea miocardică este discutată în capitolul 30.

Necroză. Deși inițial se credea că necroza este o formă „pasivă” de moarte celulară, dovezile emergente indică faptul că moartea celulelor necrotice este, de asemenea, „reglementată”. cu toate acestea, necroza reglată este o componentă importantă a infarctului miocardic, insuficienței cardiace și accidentului vascular cerebral. Caracteristicile caracteristice ale necrozei sunt pierderea integrității membranei plasmatică și epuizarea adenozin trifosfatului celular (ATP). Disfuncția membranei plasmatică în celulele necrotice duce la umflarea și ruptura celulelor. Există, de asemenea, umflarea organelor, cum ar fi mitocondriile. În inimă, permeabilitatea crescută a membranei plasmatică permite calciului să se scurgă în celulă, expunând proteinele contractile la concentrații foarte mari ale acestui activator, care la rândul său inițiază interacțiuni extreme între miofilamente (benzi de contracție), contribuind și mai mult la distrugerea membranei celulare. Moartea necrotică a miocitelor apare în boala cardiacă ischemică, leziuni miocardice, expunerea la toxine (de exemplu, daunorubicină – vezi capitolul 69), infecții și inflamații. Activarea neurohormonală

poate duce, de asemenea, la moartea celulelor necrotice. De exemplu, concentrațiile de NE disponibile în țesutul miocardic, precum și nivelurile circulante la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, sunt suficiente pentru a provoca necroza miocitelor în sistemele model experimentale. Mai mult, stimularea excesivă fie cu angiotensină II, ET, fie cu TNF s-a dovedit că provoacă necroza miocitelor în modelele experimentale. Spre deosebire de apoptoza (discutată în continuare), ruptura membranelor celulare cu necroză celulară eliberează conținut intracelular, așa-numitele DAMPS (modele moleculare asociate pericolului), care evocă o reacție inflamatorie intensă, ducând la afluxul de granulocite, macrofage și fibroblaste secretoare de collagen în zona leziunii. Rezultatul final este o cicatrice fibrotică, care poate modifica proprietățile structurale și funcționale ale miocardului (vezi mai târziu). Căile de moarte celulară reglementate care au fost studiate până acum includ semnalizarea TNF prin receptorul TNF de tip 1 (TNFR1) și deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale (MPTP) în membrana mitocondrială interioară, ducând la pierderea diferenței de potențial electric ($\Delta\psi$) de-a lungul membranei mitocondriale interioare, ducând la epuizarea ATP-1 (Fig. ATP-1).

Apoptoza. Apoptoza, sau moartea celulară programată, este un proces evolutiv conservat care permite organismelor multicelulare să elimine selectiv celulele printr-un program foarte reglementat de sinucidere celulară. Apoptoza este mediată de două căi (Fig. 22-11B). Calea extrinsecă utilizează receptorii de suprafață celulară, în timp ce calea intrinsecă implică mitocondriile și reticulul endoplasmatic (ER), iar fiecare dintre aceste căi duce la activarea caspazei. În plus, conexiunile dintre căi amplifică semnalele, crescând eficiența uciderii. Calea intrinsecă este responsabilă de transducerea majorității stimulilor apoptotici, inclusiv a celor datorati nutrienților inadecvați sau factorilor de supraviețuire, hipoxie, stres oxidativ, stres nutritiv, stres proteotoxic, leziuni ADN și toxine chimice și fizice. Acești stimuli converg în cele din urmă la mitocondrii pentru a declanșa eliberarea proteinelor apoptogene, cum ar fi citocromul c, și la ER pentru a stimula eliberarea de Ca^{2+} luminal.³⁸ Apoptoza joacă un rol important în dezvoltare și în viața postnatală, când este critică pentru homeostazia țesuturilor și supravegherea celulelor deteriorate sau transformate. Cu toate acestea, în circumstanțe patologice, cum ar fi ischemia acută și/sau în cardiomiopatia dilatativă, programul apoptotic poate fi declanșat în mod necorespunzător, ducând la moartea involuntară a celulelor care poate duce la insuficiență de organ. Spre deosebire de umflarea celulelor care caracterizează necroza, în timpul apoptozei celula se micșorează și în cele din urmă se rupe în fragmente mici, înconjurate de membrană. Acestea din urmă conțin adesea bucăți de cromatină condensată denumite corpuri apoptotice. Menținerea integrității membranei plasmatică până la sfârșitul procesului apoptotic permite celulei pe moarte să fie înghițită de macrofage, ceea ce împiedică eliberarea conținutului intracelular reactiv, prevenind astfel o reacție inflamatorie.

S-a demonstrat că apoptoza miocitelor cardiace are loc în inimile umane în deficiență.³⁹ Într-adevăr, mulți dintre factorii care au fost implicați în patogenia insuficienței cardiace, inclusiv catecolaminele care acționează prin receptorul beta1-adrenergic, angiotensina II, ROS inclusiv NO, citokinele inflamatorii (de exemplu, TNF) și tulpina mecanică au fost demonstrate in vitro pentru a declanșa apoptoza. Mai mult, activarea căilor de moarte

celulară extrinsecă sau intrinsecă provoacă dilatarea și decompensarea progresivă a VS la șoarecii transgenici.⁴⁰ Cu toate acestea, semnificația fiziologică exactă și consecințele apoptozei în insuficiența cardiacă umană au fost dificil de determinat din cauza incertitudinii uriașe cu privire la rata reală a inimii umane și a miocitelor eșecului³⁹. datele clinice și experimentale agregate sugerează că apoptoza poate juca un rol important în insuficiența cardiacă.

Autofagie. Autofagia se referă la procesul celular homeostatic de sechestrare a organelor, proteinelor și lipidelor într-o veziculă cu membrană dublă din interiorul celulei (autofagozom), unde conținutul este ulterior livrat la lizozom pentru degradare. Spre deosebire de necroză și apoptoză, autofagia este în primul rând un mecanism de supraviețuire care reglează calitatea și abundența proteinelor și organelor intracelulare. Cele trei tipuri de autofagie sunt macroautofagia, microautofagia și autofagia mediată de însoțitori. Termenul autofagie se referă în general la macroautofagie, dacă nu se specifică altfel. Când autofagia implică distrugerea totală a celulei, se numește moartea autofagică a celulei.

Studii recente au demonstrat existența morții celulelor autofagice în miocardul hipertrofiat, în deficiență și hibernare.³⁸ Aproximativ 0,3% din miocitele cardiace din inimile explantate de la pacienții cu insuficiență cardiacă au prezentat moartea celulelor autofagice,⁴¹ în timp ce forma predominantă de moarte celulară în inimile umane supraîncărcate de presiune a fost, totuși, în principal prin studii recente, autofagia a fost clară și recentă. a demonstrat că autofagia are o varietate de roluri fiziologice în inimă și că clearance-ul afectat al autofagozomilor (fluxul autofagic afectat) poate fi dăunătoare, mai degrabă decât procesul de autofagie în sine.⁴³

Deși diferența dintre necroză și apoptoză este evidentă în anumite circumstanțe, linia de demarcație dintre aceste două afecțiuni este adesea mai puțin clară în inima în deficiență. Într-adevăr, mecanisme similare pot funcționa în ambele tipuri de moarte celulară. Astfel, în loc de existența unor tipuri distincte de moarte celulară în insuficiența cardiacă, un scenariu mai probabil este un continuum de răspunsuri de moarte celulară care contribuie la pierderea progresivă a miocitelor și la progresia bolii.

Modificările în cadrul matricei extracelulare (ECM) constituie a doua adaptare miocardică importantă care are loc în timpul remodelării cardiace. ECM miocardică constă dintr-o membrană bazală, o rețea de collagen fibrilar care înconjoară miocitele, proteoglicanii și glicozaminoglicanii și proteinele specializate, cum ar fi proteinele matricelulare. Principalii colageni fibrilari din inimă sunt de tip I și III, cu un raport de tip I la tipul III de aproximativ 1,3 până la 1,9:1. Organizarea collagenului fibrilar miocardic de tip I și de tip III asigură integritatea structurală a miocitelor adiacente și este esențială pentru menținerea alinierii miofibrilelor în interiorul miocit prin interacțiunea dintre collagen și integrine și proteinele citoscheletice (Fig. 22-12A). Proteinele matricelulare sunt o clasă de proteine ECM nestructurale care exercită funcții de reglare, cel mai probabil prin interacțiunile lor cu receptorii de suprafață celulară, proteinele structurale și factorii extracelulari solubili, cum ar fi factorii de creștere și citokinele. Osteopontina (OPN [Eta-1]) este o proteină

matricelulară care este exprimată în diferite tipuri de celule, inclusiv miocite cardiace și fibroblaste. Datorită localizării și proprietăților sale moleculare, OPN este probabil implicat în comunicarea dintre ECM și miocitele cardiace, ceea ce implică un rol în remodelarea cardiacă după suprasolicitarea hemodinamică. OPN este marcat suprareglată în modelele animale de hipertrofie și insuficiență cardiacă și/sau în ischemia miocardică și în inimile pacienților cu cardiomiopatie dilatativă și este crescută în circulația periferică a pacienților în relație directă cu severitatea bolii insuficienței cardiace.⁴⁴

Necroză

Complexul I

ÎROS

ÎROS

Reperfuzie

—► ÎCatabolism

TNF- α

X

Caspaza-8 inhibată

Complexul II

TRAF2 P

RIP3|

P

Pierdere ATm

Depleția de ATP

Supraviețuire prin NF- κ B

Ischemie

FADD TRADD RIP1

Necroză

ÎH⁺ ► ÎNa⁺ ► ÎCa⁺

Na⁺/H⁺ Na⁺/Ca²⁺

Fiziopatologia insuficienței cardiace

schimb

schimb

Apoptoza

Ligand de moarte

Membrana celulara

Citoplasma

Activarea caspazei-3

Moarte

Receptorul morții

FADD

Calea extrinsecă

Calea intrinsecă

Licitați

Stimuli
extracelulari

Caspaza-8

Procaspaza-8

Bax

DISC

Mitocondriile

Apoptozom

Caspaza-9

Stimuli intracelulari

Bak

Citocromul c

Procaspaza-9

dATP

o °

FIGURA 22-11 Căile de moarte celulară apoptotică și necrotică. A, necroză.

Informațiile despre semnalizarea reglementată în necroză sunt în prezent limitate la două căi. Primul implică receptorii morții, așa cum este exemplificat de TNFR1 (factor de necroză tumorală-a receptor 1). În funcție de context, activarea TNFR1 poate promova supraviețuirea celulară sau moartea celulară fie apoptotică, fie necrotică. Aceste alegeri sunt mediate de complexe multiproteice I și II. Legarea TNF-a la TNFR1 stimulează formarea complexului I, care conține TNFR1, TRADD, RIP1, TRAF2 și cIAP1/2. Efectele morții ale semnalizării TNFR1 sunt mediate prin complexul II, care se formează după endocitoza complexului I, disocierea TNFR1 și deubiquitinarea RIP1 de către CYLD și A20 (neprezentat). O a doua cale de necroză implică porul de tranziție al permeabilității mitocondriale (MPTP) din membrana mitocondrială interioară și reglarea acesteia de către ciclofilina D (CypD). Acest por poate fi deschis de creșterea Ca^{2+} , stresul oxidativ, scăderea generării de ATP și alți stimuli care operează în timpul ischemiei-reperfuziei și insuficienței cardiace. Ischemia-reperfuzia poate duce la creșterea Ca^{2+} și ROS, așa cum este descris. Deschiderea MPTP are ca rezultat modificări profunde ale structurii și funcției mitocondriale, ceea ce duce la scăderea generării de ATP. B, Apoptoza este mediată de o cale extrinsecă care implică receptorii de moarte de suprafață celulară și de o cale intrinsecă care utilizează mitocondriile și ER. Calea extrinsecă este activată prin legarea ligandului de moarte la receptorul său, care declanșează formarea DISC (complex de semnalizare care induce moartea). Caspaza-8 este activată prin proximitatea forțată în interiorul DISCului și apoi se scindează și activează procaspazele din aval. Caspaza-8 poate scinda, de asemenea, proteina Bid numai pentru BH3, care se translocă în mitocondrii pentru a declanșa evenimente mitocondriale apoptotice. Calea intrinsecă este activată de diverși stimuli biologici, chimici și fizici. Aceste semnale sunt transduse către mitocondrii și ER (nu sunt prezentate) de proteinele proapoptotice Bcl-2: Bax (o proteină multidomeniu) și proteine doar BH3. Aceste semnale de moarte declanșează eliberarea apoptogenilor din mitocondrii în citosol, inclusiv citocromul c, care declanșează formarea unui al doilea complex multiproteic, apoptozomul, în care procaspaza-9 suferă activare. Caspaza-9 apoi scindează și activează procaspazele din aval. Caspazele din aval scindează câteva sute de proteine celulare pentru a provoca moartea apoptotică a celulei. cIAP1/2 = inhibitor celular al apoptozei; FADD = proteină asociată cu Fas cu domeniul morții; RIP1, RIP3 = proteine care interacționează cu receptorul 1, 3; TRADD = proteina din domeniul morții asociată cu receptorul factorului de necroză

tumorală de tip 1; TRAF2 = factor asociat receptorului TNF. (Modificat din Whelan RS, KaplinskiyV, Kitsis RN: Cell death in the pathogenesis of heart disease: Mechanisms and significance. Annu Rev Physiol 72:19, 2010.)

PI3K-Akt RAS-ERK gp130-STAT MAPK PKC Calcineurină

Hipertrofia miocitelor

Sinteza matricei B și fibroza

FIGURA 22-12 Matricea extracelulară în insuficiența cardiacă. A, Deși miocitele sunt componentele majore ale inimii pe baza masei, ele reprezintă doar o minoritate pe baza numărului. Constituenții celulari nonmiocitari ai miocardului includ fibroblaste, celule musculare netede și celule endoteliale. Miocitele și nonmiocitele sunt interconectate printr-un complex de țesut conjunctiv și matrice extracelulară. Componentele matricei extracelulare includ colageni, proteoglicani, glicoproteine (cum ar fi fibronectina), mai mulți factori de creștere a peptidei și proteaze (cum ar fi activatorii de plasminogen) și collagenaze (cum ar fi MMP-urile). B, Interacțiuni între fibroblastele cardiace, miocite și matricea extracelulară. Ca răspuns la stresul biomecanic, factorii de creștere a peptidei din matricea extracelulară și fibroblastele cardiace adiacente eliberează un ansamblu de factori de creștere a peptidei care activează căile de semnalizare hipertrofice în miocitele cardiace. (A, Modificat de la Weber KT, Brilla CG: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Circulation 83:1849, 1991. B, Modificat de la Kakkar R, Lee RT: Intramyocardial fibroblast myocyte communication. Circ Res 106: 47, 2010.)

În timpul remodelării cardiace apar modificări importante în ECM, inclusiv modificări ale sintezei și degradării colagenului fibrilar (Fig. 22-13) și ale gradului de reticulare a colagenului, precum și pierderea structurilor de colagen care conectează miocitele cardiace individuale.⁴⁵ Markerii turnover-ului colagenului s-au dovedit a fi crescuți la pacienții cu cardiomiopatie dilatată în comparație cu subiecții de vârstă⁴ cu cardiomiopatie⁴. Cardiomiopatia dilatată idiopatică sau ischemică, nivelurile serice ale peptidei de colagen de tip III (PIIINP) N-terminal s-au dovedit a fi predictorii independenți ai mortalității.⁴⁶ În studiul RALES (vezi capitolul 25), PIP și PIIINP seric au fost scăzute la pacienții tratați cu spironolactonă, dar nu și în grupul placebo, sugerând că aldosterul poate juca un rol important în ECM. Mai mult, devine din ce în ce mai evident că organizarea tridimensională a matricei extracelulare joacă un rol important în reglarea structurii și funcției cardiace în insuficiența cardiacă.⁴⁷

Fibroblaste cardiace și mastocite. Fibroblastul cardiac, care reprezintă aproape 90% din celulele nonmiocitare din inimă, este tipul de celulă principal care este responsabil pentru secreția majorității componentelor ECM în inimă, cum ar fi colagenul I, III și IV și laminina și fibronectina. Ca răspuns la stresul mecanic și/sau la activarea neurohormonală, un subset

de fibroblaste suferă o conversie fenotipică în miofibroblaste care sunt caracterizate prin exprimarea crescută a actinei α -muschiului neted și activitate secretorie îmbunătățită. Miofibroblastele migrează în zona din jurul leziunii tisulare, unde sunt responsabile pentru secreția de collagen și contracția/realinierea fibrelor de collagen în curs de dezvoltare și, astfel, joacă un rol important în formarea finală a cicatricii la locul leziunii. De asemenea, fibroblastele cardiace pot regla fenotipul miocitelor cardiace prin căi de semnalizare paracrină (vezi Fig. 22-12B). Mai multe linii de dovezi sugerează că fibroblastele și miocitele cardiace eliberează proteine care reglează celulele învecinate.⁴⁸ Proteinele care au fost implicate până acum includ factorul de creștere transformator-p1 (TGF-p1), factorul de creștere a fibroblastelor-2 (FGF2), membrii familiei IL-6 și citokina IL-33 recent descoperită. În cele din urmă, dovezile tot mai mari sugerează că mastocitele, care sunt celule derivate din măduva osoasă care „acasă” și rezidă în miocard, joacă, de asemenea, un rol important în remodelarea ECM. Mastocitele miocardice sunt localizate în principal în jurul vaselor de sânge și între miocite, unde sunt capabile să elibereze citokine profibrotice și factori de creștere care influențează remodelarea ECM. În studiile experimentale, mastocitele care sunt recrutate la inimă în timpul inflamației au fost responsabile pentru activarea fibroblastelor mediată de TGF-p1, fibroza miocardică și disfuncția diastolică VS.⁴⁹

După cum sa menționat mai devreme, una dintre semnele histologice ale insuficienței cardiace avansate este creșterea progresivă a conținutului de collagen al inimii (fibroza miocardică). Studiile asupra miocardului uman deficient au arătat o creștere cantitativă a collagenului de tip I, III, VI și IV împreună cu fibronectină, laminină și vimentină și o scădere a raportului dintre collagenul de tip I și collagenul de tip III la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Mai mult decât atât, studiile clinice indică o pierdere progresivă a reticularii collagenului în inima în deficiență, precum și pierderea conectivității rețelei de collagen cu miocite individuale, care ar fi de așteptat să aibă ca rezultat modificări profunde ale structurii și funcției LV. În plus, pierderea legăturii încrucișate a collagenului fibrilar a fost asociată cu dilatarea progresivă a VS după leziuni miocardice. Acumularea de collagen poate avea loc pe o bază „reactivă” în jurul arterelor coronare intramurale și arteriolelor (fibroză perivasculară) sau în spațiul interstițial (fibroză interstițială) și nu necesită moartea celulelor miocitelor (Fig. e22-7). Alternativ, acumularea de collagen poate apărea ca urmare a cicatricii microscopice (fibroză de înlocuire), care se dezvoltă ca răspuns la necroza celulelor miocitelor cardiace. Această cicatrizare sau „fibroză de înlocuire” este o adaptare la pierderea parenchimului și, prin urmare, este esențială pentru păstrarea integrității structurale a inimii. Creșterea țesutului fibros ar fi de așteptat să conducă la creșterea rigidității miocardice, care probabil ar avea ca rezultat scăderea scurtării miocardice pentru un anumit grad de postîncărcare. În plus, fibroza miocardică poate oferi substratul structural pentru aritmiile atriale și ventriculare, contribuind astfel potențial la moartea subită (vezi capitoul 39). Deși nu se cunoaște întreaga gamă de molecule responsabile de activarea fibroblastelor, mulți dintre neurohormonii clasici (de exemplu, angiotensina II, aldosteron) și citokinele (ET, factor de creștere transformant-p [TGF-p], cardiotrofina-1) care sunt exprimați în insuficiența cardiacă sunt suficienți pentru a provoca activarea fibroblastelor. Într-adevăr, utilizarea inhibitorilor ECA, a agenților beta-blocant și a

antagoniștilor receptorilor de aldosteron a fost asociată cu o scădere a fibrozei miocardice în modelele experimentale de insuficiență cardiacă.⁶

Deși inițial matricea de collagen fibrilar a fost considerată a forma un complex relativ static, acum se recunoaște că acestea

FIGURA e22-7 Fibroza miocardică. Secțiune histologică a unui specimen de biopsie miocardică umană care prezintă fibroză interstițială (A) și perivasculară (B) folosind colorație roșie picrosirius. (Modificat din Lopez B, Gonzales A, Varo N, et al: Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Hypertension 38:1222, 2001.)

FIGURA 22-13 Sinteza și degradarea collagenului. A, Semnalele intracelulare generate de stimularea neurohormonală și/sau mecanică a fibroblastelor cardiace au ca rezultat transcrierea și translația proteinelor de collagen în curs de dezvoltare care conțin propeptide aminoterminal (N-terminals) și carboxilterminale (C-terminals) care împiedică asamblarea collagenului în fibrile mature. Odată secretate în interstițiu, aceste propeptide sunt scindate de N- și C-proteinaze, producând două fragmente de procollagen și o moleculă matură de collagen triplu catenar. În cazul collagenului de tip I, aceste propeptide sunt denumite propeptidă de collagen de tip N-terminal peptidă 1 (PINP) și peptidă C-terminală tip I de collagen propeptidă (PIP). Îndepărtarea secvențelor de propeptidă permite moleculei de collagen secretate să se integreze în fibrile de collagen în creștere care se pot asambla apoi în fibre de collagen. După ce fibrilele de collagen se formează în spațiul extracelular, rezistența lor la tracțiune este mult întărită prin formarea de legături încrucișate covalente între resturile de lizină de pe moleculele de collagen. B, Degradarea matricei de collagen din miocard implică o serie de evenimente biochimice care implică un număr de sisteme de protează. Degradarea fibrilelor de collagen are loc prin scindarea catalitică a celor trei lanțuri alfa de collagen la un singur loc de către collagenază interstițială, producând telopeptide de collagen de 36-kDa și 12-kDa care își mențin structura elicoială și astfel sunt rezistente la degradarea proteolitică ulterioară. Marile telopeptide de 36 kDa se denaturează spontan în derivați de gelatină nehelical, care la rândul lor sunt complet degradați de gelatinazele interstițiale. Micul telopeptid C-terminal reticulat cu piridinolină de 12 kDa care rezultă din scindarea collagenului de tip I (ICTP) se găsește intact în sânge, unde pare să fie derivat din țesuturi, cu un raport stoechiometric de 1:1 între numărul de molecule de collagen de tip I degradate

și cel eliberat de ITCP. (Din Deschamps AM, Spinale FG: Extracellular matrix. În Walsh RA [ed]: Molecular Mechanisms of Cardiac Hypertrophy and Failure. Boca Raton, Fla, Taylor & Francis, 2005, pp 101-116.) proteinele structurale pot suferi o schimbare rapidă. Una dintre cele mai incitante evoluții în ceea ce privește înțelegerea patogenezei remodelării cardiace a fost descoperirea că o familie de enzime collagenolitice, denumite colectiv metaloproteinaze matriceale (MMP), sunt activate în miocardul eșuat. Din punct de vedere conceptual, este de așteptat ca întreruperea matricei extracelulare să conducă la dilatarea VS și subțierea peretelui ca urmare a realinierii murale („alunecare”) a fasciculelor de miocite și/sau a miocitelor individuale în peretele VS (așa cum este prezentat în Fig. e22-8), precum și disfuncția VS ca urmare a contracției ventricul stâng. Deși declanșatorii biochimici precisi care sunt responsabili pentru activarea MMP-urilor nu sunt cunoscuți, se subliniază faptul că TNF și alte citokine și factori de creștere a peptidelor care sunt exprimate în miocardul eșuat sunt capabile să activeze MMP-urile. Cu toate acestea, biologia remodelării matricei în insuficiența cardiacă este probabil să fie mult mai complexă decât simpla prezență sau absența activării MMP, în măsura în care degradarea matricei este, de asemenea, controlată de glicoproteine, denumite inhibitori de țesuturi ai metaloproteinazelor matricei (TIMP), care sunt capabile să regleze activarea MMP prin legarea și prevenirea degradării acestor enzime de collagen ale matricei. Familia TIMP constă în prezent din patru membri distincti, TIMP-1, -2, -3 și -4, fiecare dintre care este exprimat constitutiv în inimă de fibroblaste, precum și de miocite. TIMP-1, -2, -3 și -4 sunt proteine secretate care acționează ca inhibitori naturali ai formelor active ale tuturor MMP-urilor, deși eficiența inhibării MMP variază între diferiți membri. Literatura existentă sugerează că activarea MMP poate duce la dilatarea progresivă a VS, în timp ce expresia TIMP favorizează fibroza miocardică progresivă.

Conținut suplimentar despre MMP-uri și TIMP-uri este disponibil într-un supliment online pentru acest capitol (Matrix Metaloproteinases).

MicroARN-uri. Recent, studii experimentale din mai multe laboratoare au arătat că microARN-urile au un efect profund asupra remodelării cardiace. MicroARN-urile sunt ARN-uri necodificatoare care se împerechează cu ARNm-uri „țintă” specifice și reglează negativ expresia lor prin represiunea translațională sau degradarea ARNm (tăcere genetică). Specificitatea de legare a microARN-urilor depinde de împerecherea bazelor complementare a regiunii de aproximativ 6 nucleotide (nt) la capătul 5' al microARN-ului cu regiunea 3' netradusă (UTR) a țintei ARNm corespunzătoare. După cum se arată în Figura 22-14A, legarea microARN-urilor la ARNm-urile țintă înrudite conduce în mod obișnuit la scăderea expresiei genelor țintă. MicroARN-urile individuale modulează expresia colecțiilor de ținte de ARN mesager care au adesea funcții înrudite, guvernând astfel procesele biologice complexe. Studii recente au sugerat că microARN-urile contribuie la remodelarea adversă/patologică în modelele experimentale de insuficiență cardiacă.⁵⁰ După cum se arată în Figura 22-14B, microARN-urile reglează componentele cheie ale procesului de remodelare, inclusiv biologia miocitelor cardiace, soarta celulelor, remodelarea matricei

extracelulare și activarea neurohormonală. Având în vedere că microARN-urile sunt suprareglate în mod coordonat ca răspuns la semnalele de stres și având în vedere că microARN-urile reglează nivelurile de expresie ale rețelelor de gene care determină așa-numitul fenotip al insuficienței cardiace, este tentant să speculăm că microARN-urile, acționând individual sau în combinație, ar putea fi responsabile pentru modularea tranziției de la remodelarea cardiacă adaptativă la remodelarea patologică. Mai mult, este posibil ca anumite microARN-uri să devină ele însele ținte terapeutice folosind oligonucleotide modificate chimic pentru a ținti microARN-uri specifice și/sau pentru a perturba legarea dintre un microARN specific și o țintă specifică de ARNm.⁵⁰

Modificări ale structurii ventriculare stângi

Modificările menționate mai sus în biologia miocitelor defectuoase, precum și a miocardului eșuat, sunt în mare parte responsabile pentru dilatarea progresivă a VS și disfuncția VS care apar în timpul remodelării cardiace. După cum se discută mai departe, multe dintre modificările structurale care însoțesc remodelarea VS pot contribui la agravarea insuficienței cardiace (Tabelul e22-2). Într-adevăr, una dintre primele observații în ceea ce privește geometria anormală a ventriculului remodelat a fost constatarea consecventă că inima remodelată nu era doar mai mare, ci și mai sferică.

TABELUL e22-2 Dezavantaje mecanice create de remodelarea ventriculară stângă

Efort crescut de perete (după sarcină)

Nepotrivire după încărcare

Hipoperfuzie subendocardică episodică

Creșterea utilizării oxigenului

Insuficiență mitrală funcțională

Agravarea suprasolicitarii hemodinamice

O activare indusă de întindere a căilor de transducție a semnalului dezadaptative Activarea indusă de întindere a programelor de gene dezadaptative

FIGURA e22-8 Perturbarea ECM fibrilar. Stânga, Micrografii electronice de scanare ale ECM miocardică umană normală, în care miocardul a fost supus digestiei prin corozie pentru a oferi o eliberare completă a ECM de collagen. Schela în jurul unde sunt poziționate miocitele este evidentă și subliniază complexitatea matricei de collagen fibrilar. Dreapta, Reprezentare schematică care ilustrează matricea de collagen și efectele potențiale ale sarcinii mecanice și digestiei proteolitice a suportului de collagen fibrilar. Alinierea geometrică a miocitelor este perturbată, cu pierderea arhitecturii rigide a matricei. (Micrografii electronice de la Rossi MA:

Scheletul de țesut conjunctiv în ventriculul stâng normal și în hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă și miocardita chagasică cronică. Med Sci Monit 7:820, 2001; reprezentare schematică a perturbării ECM, prin amabilitatea Dr. Francis G. Spinale.)

Transcriere „*•

■ regulatori -(Hipertrofie Apoptoza

Comutarea miozinei

FIGURA 22-14 MicroARN (miARN) și inima. A, sunt ilustrate modurile potențiale de reglare bazată pe miARN a expresiei genelor. MicroARN-urile intronice sunt codificate într-un intron al unei gene gazdă. Îmbinarea ARN-ului mesager generează o transcriere de codificare a proteinei și o buclă stem microARN. Un mecanism comun al funcției miARN implică reprimarea modestă a mai multor ARNm într-un proces biologic comun de către un singur miARN, cel mai frecvent prin tăcere transcripțională sau printr-o degradare îmbunătățită a ARNm. MiARN-urile intronice reglează adesea procese similare cu cele ale proteinei codificate de gena gazdă. AAA = coada poliadenilata a transcrierii; pre-miARN = miARN precursor. B, Rolul funcțional al miARN-urilor în inima normală și în deficiență. O inimă normală și o inimă hipertrofică/difecționată sunt prezentate în formă schematică, ilustrând miARN-urile care contribuie la funcționarea normală sau la remodelarea patologică. Toate săgețile indică acțiunea normală a fiecărei componente sau procese. MiRNA-urile miR-1 și miR-133 sunt implicate în dezvoltarea unei inimi normale (stânga) prin reglarea proliferării, diferențierii și conducerii cardiace. După leziuni cardiace (dreapta), diferiți miARN contribuie la remodelarea patologică și la progresia către insuficiență cardiacă: miR-29 blochează fibroza prin inhibarea expresiei componentelor ECM, în timp ce miR-21 promovează fibroza; miR-208 controlează comutarea izoformei miozinei, hipertrofia cardiacă și fibroza; iar miR-23a promovează hipertrofia cardiacă prin inhibarea proteolizei ubiquitinei, care ea însăși inhibă hipertrofia. Hipoxia are ca rezultat reprimarea miR-320 și miR-199, care promovează și, respectiv, blochează apoptoza. Modificat din Small eM, Olson EN: Pervasive roles of microARNs in cardiovascular biology. Nature 469:336, 2011.)

FIGURA e22-10 Natura autoamplificatoare a remodelării VS. Remodelarea VS are ca rezultat creșterea postsarcinii asupra inimii, care crește utilizarea energiei și stimulează în continuare creșterea cardiacă prin activarea mediată de întindere a factorilor de creștere. Primul contribuie direct la o stare de inaniție energetică, în timp ce cel de-al doilea contribuie la remodelarea cardiacă în continuare, inclusiv la

creșterea hipertrofiei miocitelor și la remodelarea ulterioară a matricei. Activarea susținută a stimulilor de creștere favorizează, de asemenea, apoptoza și fibroza miocardică, care contribuie la disfuncția VS și remodelarea VS. (Modificat din Katz AM: Heart Failure. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.)

FIGURA e22-11 Transferul de energie în miocitul cardiac are loc în trei etape. Fiecare etapă poate fi locul unor tulburări metabolice care cauzează sau însoțesc disfuncția contractilă a inimii. Prima etapă este absorbția substratului și metabolismul (subliniat cu roșu). În această etapă, substraturile sunt descompuse prin p-oxidare și glicoliză pentru a forma acetyl-coenzima A (acetyl-CoA), din care ciclul Krebs produce NADH și CO₂. A doua etapă este producerea de energie prin fosforilare oxidativă (subliniată cu albastru). Complexele de lanț respirator din mitocondrii transferă electroni de la NADH la oxigen. Aceasta creează un gradient electrochimic de protoni (A g H⁺) în membrana mitocondrială interioară, în plus față de apă și NAD. Acest gradient conduce ATP sintaza. Proteinele de decuplare (UCP) folosesc acest gradient electrochimic pentru a crea căldură în loc de ATP. A treia etapă este transferul de energie prin intermediul navetei creatin kinazei (subliniat cu verde). ATP este transferat și consumat de către ATPaza miofibrilară și alte reacții. ANT = adenin nucleotide translocaza; CKmito = izoenzima creatin kinazei mitocondriale; CKmm = izoenzima creatin kinazei miofibrilare; Cr = creatina liberă; GLUT = transportor de glucoză; PCr = fosfocreatină; Pi = fosfat anorganic. (Modificat din Neubauer S: The failing heart—an engine out of fuel. N Engl J Med 356:1140, 2007.)

de fuziune și fisiune mitocondrială (diviziune). De remarcat, mitocondriile anormal de mici și fragmentate au fost observate în cardiomiopatia dilatată în stadiu terminal, hibernarea miocardică și bolile cardiace congenitale, sugerând că fuziunea/fisiunea mitocondrială devine dereglată în bolile cardiace. Deși studiile privind insuficiența cardiacă sunt limitate, datele existente sugerează că ar putea exista o reducere a fuziunii mitocondriale, care ar putea duce la reducerea consumului de oxigen și/sau modificări ale metabolismului mitocondrial. În plus, anomaliile dinamicii mitocondriale pot contribui la moartea celulelor prin căi de semnalizare celulară apoptotică și/sau autofagică.⁵³

Pe lângă creșterea volumului diastolic al VS, apare și subțierea peretelui VS pe măsură ce ventriculul începe să se remodeleze. Creșterea subțierii peretelui împreună cu creșterea postsarcină creată de dilatarea VS duce la o „nepotrivire de postsarcină” funcțională care poate contribui în continuare la scăderea debitului cardiac înainte. Creșterea stresului peretelui VS poate duce, de asemenea, la expresia susținută a genelor activate prin întindere (angiotensina II, ET și TNF) și/sau la activarea întinderii căilor de semnalizare hipertrofice. Mai mult, este de așteptat ca stresul ridicat al peretelui diastolic să conducă la hipoperfuzie episodică a subendocardului cu înrăutățirea rezultată a funcției VS, precum și creșterea stresului oxidativ, cu activarea rezultată a familiilor de gene care sunt sensibile la generarea

de radicali liberi (de exemplu, TNF și IL-1 P). O altă problemă mecanică importantă care rezultă din dilatarea progresivă a VS este că mușchii papilari sunt despărțiți, ducând la incompetența valvei mitrale și la dezvoltarea „insuficienței mitrale funcționale”. Pe lângă pierderea fluxului sanguin înainte, regurgitarea mitrală are ca rezultat o supraîncărcare hemodinamică suplimentară a ventriculului. Luate împreună, sarcinile mecanice generate de remodelarea VS ar putea duce la creșterea dilatației VS, scăderea debitului cardiac înainte, creșterea supraîncărcării hemodinamice (vezi Fig. e22-10), care sunt suficiente sau toate pentru a contribui la înrăutățirea funcției VS independent de starea neurohormonală a pacientului.

Reversibilitatea remodelării ventriculului stâng Studiile clinice au arătat că terapiile medicale și dispozitivele care reduc morbiditatea și mortalitatea insuficienței cardiace conduc, de asemenea, la scăderea volumului și a masei VS și redau o formă eliptică mai normală a ventriculului. Aceste modificări salutare reprezintă sumarea unei serii de modificări biologice integrate ale mărimii și funcției miocitelor cardiace (Tabelul e22-3), precum și modificări ale structurii și organizării VS care sunt însoțite de schimbări ale relației presiune-volum diastolică VS spre normal. În lipsa unei terminologii mai bune, aceste modificări au fost denumite în mod colectiv „refacere inversă”.

Mai mult decât atât, la subgrupuri recunoscute de pacienți, inima a suferit remodelare inversă fie spontan, fie după terapii medicale sau cu dispozitive, iar cursul clinic ulterior este asociat cu lipsa de evenimente viitoare de insuficiență cardiacă.⁵⁴ Acest fenomen a fost denumit „recuperare miocardică”. În ciuda utilizării frecvente interschimbabile a termenilor de recuperare miocardică și remodelare inversă pentru a descrie inversarea diferitelor aspecte ale fenotipului insuficienței cardiace cu terapia medicală și cu dispozitive, literatura sugerează că există diferențe importante între aceste două fenomene și că recuperarea miocardică și remodelarea inversă nu sunt sinonime. Termenul de remodelare inversă, așa cum este utilizat în prezent, descrie procesul biologic de inversare a anomaliilor celulare, miocardice și anatomice observate în ventriculul remodelat. După cum se arată în Figura 22-15, pacienții ale căror inimi au suferit remodelare inversă pot experimenta unul dintre cele două rezultate potențiale: (1) lipsa de evenimente viitoare de insuficiență cardiacă și (2) reapariția evenimentelor de insuficiență cardiacă. Pe baza rezultatelor clinice dispartate ale remodelării inverse, s-a sugerat că termenul de recuperare miocardică ar trebui folosit pentru a descrie normalizarea modificărilor moleculare, celulare, miocardice și geometrice ale VS care sunt asociate cu lipsa de evenimente viitoare de insuficiență cardiacă, în timp ce termenul de remisie miocardică ar trebui folosit pentru a se referi la normalizarea modificărilor moleculare, celulare și geometrice ale VS.

Verso

provoacă remodelări cardiace insuficiente pentru a preveni reapariția insuficienței cardiace în fața unor condiții de încărcare hemodinamică normale și/sau perturbată (vezi Fig. 22-

15).⁵⁴ Deși nu sunt cunoscute diferențele biologice dintre recuperarea miocardică și remisiunea miocardică, este posibil ca remisiunea miocardică să reprezinte inversarea insuficienței cardiace în cazul în care leziunile cardiace ireversibile au fost susținute de fenotipul meu ireversibil, care s-au suprapus recuperarea reprezintă inversarea fenotipului insuficienței cardiace suprapus inimilor care nu au suferit leziuni ireversibile.

PERSPECTIVE DE VIITOR

După cum este descris în acest capitol, sindromul clinic al insuficienței cardiace poate fi luat în considerare în termenii mai multor sisteme clinice modele diferite, inclusiv un model cardiorenal, un model hemodinamic și un model neurohormonal. Fiecare dintre modele are puncte forte și puncte slabe în ceea ce privește explicarea mecanismelor responsabile pentru insuficiența cardiacă, precum și dezvoltarea de noi terapii eficiente pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, după cum sa menționat anterior, modelele actuale pentru explicarea mecanismelor insuficienței cardiace sunt inadecvate și nu descriu în mod adecvat progresia bolii în insuficiența cardiacă. Mai mult, ele nu oferă o schelă adecvată pentru înțelegerea terapiilor cu dispozitive mai noi care par să funcționeze prin mecanisme independente neurohormonal. Din acest motiv, acest capitol a subliniat importanța remodelării cardiace ca mecanism de progresie a bolii în (model biomecanic¹). Progresele terapeutice viitoare vor necesita probabil o înțelegere și o analiză mai cuprinzătoare a patobiologiei insuficienței cardiace, în special în ceea ce privește interacțiunile celulă-celulă în timpul remodelării VS, precum și interacțiunile complexe care guvernează procesul de remodelare inversă a VS. În acest sens, domeniul emergent al biologiei sistemelor, care utilizează teoria rețelilor pentru a descrie modul în care interrelațiile dintre gene, proteine și metaboliți pentru a determina modificări funcționale la nivelul celulei, țesutului și organului, le poate permite investigatorilor să accelereze ritmul identificării noi ținte, precum și să îmbunătățească probabilitatea de succes în studiile clinice.⁵⁵

TABELUL e22-3 Determinanți celulari și moleculari ai remodelării inverse

CSD = dispozitiv de suport cardiac; LVAD = dispozitiv de asistență ventriculară stângă; ND = neterminat.

Referințe

Insuficiența cardiacă ca model progresiv: mecanisme neurohormonale

Mann DL, Bristow MR: Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă: modelul biomecanic și nu numai. *Circulation* 111:2837, 2005.

Floras JS: Activarea sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă umană: implicații clinice ale unui model actualizat. *J Am Coll Cardiol* 54:375, 2009.

Kumar R, Baker KM, Pan J: Activarea sistemului renină-angiotensină în insuficiența cardiacă. În Mann DL (ed.): *Insuficiență cardiacă: un însoțitor pentru boala cardiacă a lui Braunwald*. a 2-a ed. Philadelphia, Saunders, 2010, pp. 134-151.

Guang C, Phillips RD, Jiang B, et al: Trei proteaze cheie - enzima de conversie a angiotensinei I (ACE), ACE2 și renină - în interiorul și dincolo de sistemul renină-angiotensină. *Arch Cardiovasc Dis* 105:373, 2012.

Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P și colab.: Semnalizarea redox în fiziologia și patologia cardiacă. *Circ Res* 111:1091, 2012.

Shafiq mM, Miller AB: Blocarea aldosteronului în insuficiența cardiacă. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 3:379, 2009.

Bekheirnia MR, Schrier RW: Fiziopatologia retenției de apă și sodiu: stări edematoase cu funcție renală normală. *Curr Opin Pharmacol* 6:202, 2006.

Korinek J, Boerrigter G, Mohammed SF și colab: Perspective asupra peptidelor natriuretice în insuficiența cardiacă: o actualizare. *Curr Heart Fail Rep* 5:97, 2008.

Lee CY, Burnett JC, Jr: Peptide natriuretice și aplicații terapeutice. *Insuficiență cardiacă Rev* 12:131, 2007.

Packer M, Califf RM, Konstam MA, și colab: Comparatie între omapatrilat și enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 106:920, 2002.

Anand IS, Florea VG: Abordări tradiționale și noi ale managementului insuficienței cardiace: succese și eșecuri. *Cardiol Clin* 26:59, 2008.

Mcdermott BJ, Bell D: NPY și bolile cardiace. *Curr Top Med Chem* 7:1692, 2007.

Ross B, McKendy K, Giaid A: Rolul urotensinei II în sănătate și boală. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298:R1156, 2010.

Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V și colab.: Nitric oxide synthases in heart failure. *Anti-oxid Redox Signal* 18:1078, 2012.

Tziomalos K, Hare JM: Rolul xantin-oxidoreductazei în dezechilibrul nitrozo-redox cardiac. *Front Biosci* 14:237, 2009.

Su JB: Kinine și boli cardiovasculare. *Curr Pharm Des* 12:3423, 2006.

Yanagawa B, Nagaya N: Adrenomedullin: mecanisme moleculare și rolul său în bolile cardiace. *Aminoacizi* 32:157, 2007.

Maisel A, Mueller C, Nowak RM și colab.: Adrenomedullină prohormonală din regiunea mijlocie și prognostic la pacienții care se prezintă cu dispnee acută: rezultate din studiul BACH (Biomarkeri în insuficiența cardiacă acută). *J Am Coll Cardiol* 58:1057, 2011.

Koguchi W, Kobayashi N, Takeshima H și colab: Efectul cardioprotector al apelinei-13 asupra performanței cardiace și remodelării în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. *Circ J* 76:137, 2012.

Abel ED, Litwin SE, Sweeney G: Remodelarea cardiacă în obezitate. *Physiol Rev* 88:389, 2008.

Mann DL: Rolul emergent al imunității înnăscute în inimă și sistemul vascular: pentru cine plătește celula. *Circ Res* 108:1133, 2011.

Insuficiența cardiacă ca model progresiv: Remodelare ventriculară stângă

Mann DL: Mărimea și forma ventriculului stâng: determinanți ai căilor de transducție mecanică a semnalului. *Insuficiență cardiacă Rev* 10:95, 2005.

Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, și colab: Caracteristici epigenomice distincte în inimile umane care eșuează în stadiul final. *Circulație* 124:2411, 2011.

Toischer K, Rokita AG, Unsold B, et al: Remodelarea cardiacă diferențială în preîncărcare versus postîncărcare. Tiraj 122:993, 2010.

Fischer TH, Erting J, Tirilomis T și colab.: protein kinaza II dependentă de Ca^{2+} /calmodulină și protein kinaza A reglează diferențial scurgerea de Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmatic în patologia cardiacă umană. Tiraj 128:970, 2013.

Lehnart SE, Maier LS, Hasenfuss G: Anomalii ale metabolismului calciului și deprimarea contractilității miocardice în inima în deficiență. Insuficiență cardiacă Rev 14:213, 2009.

Lehnart SE, Wehrens XH, Reiken S și colab.: Deficiența fosfodiesterazei 4D în complexul receptor ryanodină promovează insuficiența cardiacă și aritmiile. Cell 123:25, 2005.

Hasenfuss G, Pieske B: Ciclul calciului în insuficiența cardiacă congestivă. J Mol Cell Cardiol 34:951, 2002.

Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al: Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): Un studiu de fază 2 de terapie genică intracoronariană a reticulului sarcoplasmatic Ca^{2+} -ATPaza la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Tiraj 124:304, 2011.

Aiba T, Tomaselli GF: Remodelarea electrică în inima în deficiență. Curr Opin Cardiol 25:29, 2010.

Moreno JD, Clancy CE: Fiziopatologia curentului de Na tardiv cardiac și potențialul său ca țintă de droguri. J Mol Cell Cardiol 52:608, 2012.

Maltsev VA, Silverman N, Sabbah HN și colab.: Insuficiența cardiacă cronică încetinește curentul tardiv de sodiu în miocitele ventriculare umane și canine: Implicații pentru variabilitatea repolarizării. Eur J Heart Fail 9:219, 2007.

Sossalla S, Wagner S, Rasenack EC și colab.: Ranolazina îmbunătățește disfuncția diastolică în miocardul izolat de la inimile umane defecte - rolul curentului de sodiu tardiv și al acumulării intracelulare de ioni. J Mol Cell Cardiol 45:32, 2008.

Hidalgo C, Granzier H: Reglarea titinei gigantice moleculare prin fosforilare: Rol în sănătate și boală. Trends Cardiovasc Med 2013.

Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, et al: Remodelarea moleculară a distrofinei la pacienții cu cardiomiopatii în stadiu terminal și inversare la pacienții cu terapie cu dispozitiv de asistență. Lancet 359:936, 2002.

Feldman DS, Carnes CA, Abraham WT și colab.: Mecanisme ale bolii: receptori beta-adrenergici - modificări în transducția semnalului și farmacogenomica în insuficiența cardiacă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2:475, 2005.

Penela P, Murga C, Ribas C și colab: Mecanisme de reglare a kinazelor receptorilor cuplate cu proteina G (GRK) și a bolilor cardiovasculare. *Cardiovasc Res* 69:46, 2006.

Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN: Moartea celulară în patogeneza bolilor de inimă: Mecanisme și semnificație. *Annu Rev Physiol* 72:19, 2010.

Abbate A, Narula J: Rolul apoptozei în remodelarea ventriculară adversă. *Heart Fail Clin* 8:79, 2012.

Haudek SB, Taffet GE, Schneider MD și colab.: TNF provoacă apoptoza cardiomiocitelor și remodelarea cardiacă prin activarea căilor multiple de moarte celulară. *J Clin Invest* 117:2692, 2007.

Knaapen MW, Davies MJ, De Bie M și colab: Apoptotic versus autophagic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res* 51:304, 2001.

Hein S, Arnon E, Kostin S și colab.: Progresia de la hipertrofia compensată la eșecul inimii umane supraîncărcate de presiune: Deteriorarea structurală și mecanismele compensatorii. *Circulation* 107:984, 2003.

Ma X, Liu H, Foyil SR și colab.: Clearance-ul autofagozomului afectat contribuie la moartea cardiomiocitelor în leziuni de ischemie/reperfuzie. *Tiraj* 125:3170, 2012.

Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, et al: Osteopontin, un nou biomarker de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. *Circ Heart Fail* 1:43, 2008.

Deschamps AM, Spinale FG: Modularea matricei și insuficiența cardiacă: Noile concepte pun în discuție vechile credințe. *Curr Opin Cardiol* 20:211, 2005.

Zannad F, Rossignol P, Iraqi W: Markeri fibrotici ai matricei extracelulare în insuficiența cardiacă. *Insuficiență cardiacă Rev* 15:319, 2010.

Leonard BL, Smaill BH, LeGrice IJ: Remodelarea structurală și funcția mecanică în insuficiența cardiacă. *Microsc Microanal* 18:50, 2012.

Kakkar R, Lee RT: Comunicarea intramiocardică a miocitelor fibroblastice. *Circ Res* 106:47, 2010.

Zhang W, Chancey AL, Tzeng HP și colab.: Dezvoltarea fibrozei miocardice la șoarecii transgenici cu supraexprimarea țintită a factorului de necroză tumorală necesită interacțiuni mastocit-fibroblast. *Circulație* 124:2116, 2011.

Small EM, Olson EN: Rolurile omniprezente ale microARN-urilor în biologia cardiovasculară. *Natura* 469:336, 2011.

Neubauer S: Inima care slăbește — un motor fără combustibil. N Engl J Med 356:1140, 2007.

Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA și colab.: țințirea metabolismului substratului miocardic în insuficiența cardiacă: potențial pentru noi terapii. Eur J Heart Fail 14:120, 2012.

Chen L, Knowlton AA: Dinamica mitocondrială în insuficiența cardiacă. Congest Heart Fail 17:257,

2011.

Mann DL, Barger PM, Burkoff D: Recuperarea miocardică: mit, magie sau țintă moleculară? J Am Coll Cardiol 60:2465, 2012.

Shah AM, Mann DL: În căutarea unor noi ținte și strategii terapeutice pentru insuficiența cardiacă: progrese recente în știința de bază. Lancet 378:704, 2011.

Metaloproteinazele matriceale

MMP-urile reprezintă o familie de proteaze dependente de zinc care joacă un rol important în remodelarea normală a țesuturilor, precum și în procese patologice, cum ar fi inflamația, invazia tumorală și metastaza. MMP-urile sunt secretate ca zimogeni inactivi care trebuie activați prin scindarea secvenței N-terminale a domeniului propeptidic, ceea ce permite ca situsul de legare a Zn^{2+} al domeniului catalitic să fie expus. Excepția este MMP 1 de tip membrană (MT-MMP1), care este legat de suprafața celulei și este procesat înainte de localizarea suprafeței celulare printr-un mecanism dependent de furină.

MMP-urile pot fi clasificate în subgrupuri pe baza specificității sau structurii substratului sau pe ambele (Tabelul e22-4). Această clasificare include collagenazele (de exemplu, MMP-1 și MMP-13), stromelizinele (de exemplu, MMP-3), gelatinazele (de exemplu, MMP-9 și MMP-2) și MMP-urile de tip membrană (MT-MMP).

Odată activate, MMP-urile sunt capabile să degradeze toate componentele ECM. Abundența și activarea MMP miocardică au fost evaluate în insuficiența cardiacă umană în stadiu terminal.¹ Deși majoritatea speciilor de MMP sunt crescute în insuficiența cardiacă, abundența MMP-1 este semnificativ redusă.² În plus, au fost observate diferite niveluri de abundență și activitate a MMP-2 în miocardul insuficienței cardiace congestive de origine ischemică sau neischemică. Pierderea controlului inhibitor mediat de TIMP a fost sugerată ca motiv pentru creșterea activității MMP la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, la care au fost raportate o reducere a nivelurilor miocardice relative de TIMP-1 și TIMP-3 și/sau modificări ale legării MMP/TIMP. Această diferență între nivelurile de MMP și TIMP favorizează o activare persistentă a MMP, proteoliză îmbunătățită a ECM și dilatare progresivă a VS. Rolul inhibării MMP în contextul postinfarct a fost examinat la om în

studiul PREMIER (Prevenirea Infarctului Miocardic Early Remodeling), în care 253 de pacienți cu supradenivelare a segmentului ST și supradenivelare a efarului miocardic 1 și 5% în efar. 40% au fost repartizați aleatoriu într-un raport 1:1 pentru a primi placebo sau un inhibitor de MMP (PG-116800) cu afinitate mare pentru MMP-1, -3, -8, -9, -13 și -14. În acest mic studiu, inhibarea MMP nu a reușit să reducă remodelarea VS sau să îmbunătățească rezultatele clinice după infarctul miocardic. Eșecul de a arăta un beneficiu poate fi legat de dozarea inadecvată a inhibitorului MMP.³

Referințe

Spinale FG: Metaloproteinazele matriceale: Reglarea și dereglarea inimii în deficiență. *Circ Res* 90:520, 2002.

Spinale FG, Janicki JS, Zile MR: Proteoliza matricei asociate membranei și insuficiența cardiacă. *Circ Res* 112:195, 2013.

Shah AM, Mann DL: În căutarea unor noi ținte și strategii terapeutice pentru insuficiența cardiacă: progrese recente în știința de bază. *Lancet* 378:704, 2011.

Modularea metabolică

Optimizarea utilizării energiei miocardice reprezintă o altă abordare unică a tratamentului insuficienței cardiace. După cum s-a discutat mai departe, o serie de tulburări în metabolismul miocardic poate explica parțial scăderea fosfaților cu energie ridicată și a fosfocreatinei care au fost raportate în inima insuficientă. În inima normală, acizii grași liberi sunt combustibilul preferat pentru miocitele cardiace, producând aproximativ de patru ori mai mult ATP per mol de substrat utilizat în comparație cu glucoza. Cu toate acestea, oxidarea acizilor grași este mai puțin eficientă decât oxidarea glucozei, necesitând cu 10% până la 12% mai mult consum de oxigen pentru a produce cantități echivalente de ATP. În condițiile în care oxigenul este substratul limitativ, cum ar fi în inima în deficiență, glicoliza devine calea mai eficientă, necesitând mai puțin oxigen în comparație cu oxidarea acidului gras liber. Oxidarea acizilor grași este reglată fiziologic la mai multe niveluri, inclusiv concentrația substratului de acizi grași liberi circulant, la nivelul de intrare în mitocondrie și de activitatea mai multor enzime ale matricei mitocondriale care constituie calea beta-oxidării. complexul de piruvat dehidrogenază (PDH), a cărui activitate este limitatoare de viteză pentru oxidarea glucozei (vezi Fig. e22-12). Inhibarea piruvat dehidrogenazei poate duce la creșterea utilizării glucozei prin conversia piruvatului în lactat, ducând la acidoză progresivă a țesuturilor și afectarea contractilității miocitelor (Fig. 22e-12A). Dintr-o perspectivă teoretică, schimbarea utilizării energiei de la acizii grași liberi la glucoză ar optimiza eficiența metabolică, ar inversa anomaliile din mediul celular și ar îmbunătăți funcția cardiacă (Fig. 22e-12B). Deși rezultatele studiilor privind utilizarea substratului în insuficiența cardiacă au dat adesea rezultate contradictorii, datele agregate susțin conceptul că ratele de oxidare a acizilor grași sunt normale sau ușor crescute în insuficiența cardiacă precoce legată de hipertrofia patologică, în timp ce oxidarea acizilor

grași este scăzută în etapele ulterioare ale insuficienței cardiace, însoțită de o creștere a glucozei absolute sau relativ în insuficiența cardiacă².

Prototipul inhibitorilor parțiali ai oxidării acizilor grași (pFOX), etomoxirul, oxfenicina și perhexilina, acționează prin inhibarea carnitinei palmitiltransferazei I (CPT I), gardianul intrării acizilor grași în mitocondrie (vezi Fig. e22-12A). Acești agenți schimbă utilizarea energiei de la acizii grași liberi la glucoză prin scăderea oxidării acizilor grași liberi. Cu toate acestea, în absența oricărui feedback aparent de la activitatea CPT I la importul de acid gras sarcolemal, inhibitorii CPT I pot provoca acumularea de lipide nemetabolizate în miocitele cardiace, ceea ce poate duce la moartea celulelor miocitelor cardiace indusă de lipotoxicitate. Etomoxirul este un derivat al acidului carboxilic oxiran care promovează indirect oxidarea crescută a glucozei prin inhibarea CPT I. Într-un studiu deschis, necontrolat, efectuat pe 10 pacienți cu insuficiență cardiacă de clasă II până la III NYHA, tratamentul cu etomoxir timp de 3 luni a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă a fracției de ejeție VS (LVEF), studii clinice de fază de ejeție a VS (LVEF), efort și debit cardiac II. etomoxirul a fost oprit deoarece compusul nu a avut eficacitatea așteptată în tratamentul insuficienței cardiace (date din Raportul anual MediGene 2002 [accesat la 26 martie 2003]). Deși oxfenicina s-a dovedit a fi benefică în modelul canin de stimulare rapidă a insuficienței cardiace, în alte modele animale, tratamentul cu oxfenicină a dus la o creștere a masei cardiace în funcție de doză, precum și la o creștere a greutateii ficatului și a rinichilor. În prezent, perhexilina este utilizată clinic ca agent antianginos. În ceea ce privește primele raportări de hepatotoxicitate cu acest agent, hepatotoxicitatea a apărut la pacienții cu o variantă genetică a unei enzime citocrom P-450 (hidroxilare lentă), care a dus la acumularea medicamentului, precum și la acumularea de fosfolipide în ficat și nervi. Riscul de efecte toxice este practic eliminat prin menținerea concentrațiilor plasmatice între 150 și 600 ng/ml, niveluri la care medicamentul rămâne în continuare eficient.³ Perhexilina s-a arătat promițătoare.

pentru utilizare în terapia adjuvantă pentru insuficiența cardiacă într-un mic studiu clinic randomizat, dublu-orb, pe termen scurt, la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică. În acest studiu, 8 săptămâni de tratament cu perhexilină au arătat beneficii în ceea ce privește obiectivul primar combinat al absorbției maxime de oxigen și FEVS și îmbunătățirea calității vieții (măsurată cu ajutorul chestionarului Minnesota Living with Heart Failure). De importanță, absorbția maximă de oxigen a fost crescută semnificativ atât în grupul ischemic, cât și în cel neischemic, sugerând că beneficiul perhexilinei nu a fost în întregime antiischemic.⁴ Deși rămâne un oarecare optimism că inhibitorii CPT I pot fi utilizați pentru terapia adjuvantă în insuficiența cardiacă, alți inhibitori pFOX pot avea mai puține efecte secundare.

Inhibitorii pFOX trimetazidina și ranolazina au fost de asemenea dezvoltați inițial ca agenți antianginosi. Trimetazidina este un compus piperazinic care a fost utilizat pe scară largă în afara Statelor Unite ca agent antianginos. Trimetazidina nu are proprietăți vasodilatatoare vizibile în repaus sau în timpul efortului dinamic și are un profil de efecte secundare foarte favorabil. Mecanismul exact de acțiune al trimetazidinei nu este cunoscut, dar pare să

funcționeze, cel puțin parțial, prin inhibarea 3-cetoacil coenzimei A tiolazei cu lanț lung, o enzimă crucială în etapele terminale ale beta-oxidării mitocondriale. După cum sa discutat în continuare, mai multe studii clinice mici au arătat îmbunătățiri ale performanței de ejeție, remodelare cardiacă inversă și îmbunătățire a clasei funcționale NYHA cu trimetazadină.³

Trimetazadină

Trimetazadina a fost evaluată într-un număr de studii clinice mici la pacienți cu cardiomiopatie atât ischemică, cât și neischemică.^{1,3}

Două luni de tratament cu trimetazidină au dus la o îmbunătățire semnificativă a FEVS în repaus și la îmbunătățirea mișcării peretelui VS în timpul unui test de stres cu dobutamina, comparativ cu placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II și III NYHA. trimetazidina la pacienții cu insuficiență cardiacă diabetici, nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra capacității de efort și doar efecte minore asupra funcției sistolice VS.³ Într-un studiu care a înrolat în mod specific pacienți vârstnici cu boală coronariană și FEVS mai mică de 50%, pacienții din grupul care au primit 6 luni de trimetazidină pe lângă terapia standard au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare a FEVS (aproximativ mai mică 7%). dimensiunile diastolice și sistolice. În plus, grupul de tratament cu trimetazidină a îmbunătățit clasa funcțională NYHA și scorurile calității vieții (pe chestionarul Minnesota Living with Heart Failure). Aceste constatări au fost confirmate în studii mai mari recente cu urmărire pe termen mai lung (de la 18 la 24 de luni), care au arătat, de asemenea, îmbunătățiri ale FEVS, scăderea volumelor VS și îmbunătățirea clasei funcționale NYHA la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (FEVS <50%). și clasa funcțională NYHA la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Cu toate acestea, un studiu recent cu trimetazidină a inclus și pacienți cu cardiomiopatie nonischemică și a arătat creșteri similare ale FEVS și reduceri ale volumului sistolic VS și tendințe similare pentru îmbunătățirea calității vieții și a capacității de efort atât în grupul ischemic, cât și în cel neischemic.

Ranolazină

Ranolazina (Ranexa) este un nou medicament anti-ischemic care a fost aprobat de FDA pentru tratamentul anginei pectorale. Principalul mecanism de acțiune al acestui medicament ca antianginos rămâne controversat, deși studii recente sugerează că efectele antianginoase ale ranolazinei pot fi legate de scăderea intrării sodiului în celule prin inhibarea curentului tardiv de sodiu. Deși nu au fost raportate încă studii clinice care utilizează ranolazină la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, un studiu recent de dovadă a conceptului la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată a arătat o presiune redusă de umplere a ventriculului stâng după aplicarea intravenoasă.⁷ Un alt studiu este încă în desfășurare (NCT01505179) (vezi capitolul 27).

Peptida-1 asemănătoare glucagonului

Activarea susținută a sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă duce la creșterea lipolizei, cu o creștere ulterioară a nivelului de acizi grași circulanți cu o rezistență la

insulină rezultată. Deși rolul exact al rezistenței la insulină în insuficiența cardiacă nu este cunoscut, studiile cu hormonul incretinic glucagon-like peptide-1 (GLP-1), care crește secreția postprandială de insulină și îmbunătățește sensibilitatea la insulină, au demonstrat îmbunătățiri ale contractilității atât în insuficiența cardiacă experimentală, cât și în cea umană. Într-un studiu pe 12 pacienți cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA, o perfuzie continuă de GLP-1 timp de 12 săptămâni a îmbunătățit FEVS (21% până la 27%) și capacitatea funcțională, chiar și la pacienții nediabetici⁸. GLP-1 a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă a FEVS, precum și mișcarea globală și regională a peretelui.⁹ Spre deosebire de aceste descoperiri încurajatoare timpurii, nu a fost observată nicio îmbunătățire a indicelui cardiac, a fracției de ejeție VS sau a nivelurilor de peptide natriuretice cerebrale într-un studiu mic, cuprinzând 20 de pacienți nediabetici cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III NYHA, după o infuzie GLP-1 timp de 48 ore. Mai mult, o creștere mică, dar potențial îngrijorătoare a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale diastolice a fost raportată în acest studiu.¹⁰ Exenatide, un agonist GLP-1, a crescut atât inima, cât și indicele cardiac la bărbații cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (N = 20), împreună cu o scădere a presiunii capilare pulmonare, într-un studiu de 2 zile consecutive, cu două zile de proiectare încrucișată intravenoasă. (1) exenatidă (0,12 pmol/kg/min) sau (2) placebo timp de 6 ore, urmată de o perioadă de eliminare timp de 18 ore. Nu au fost observate efecte adverse în acest studiu pe termen scurt.¹¹

În prezent, GLP-1 trebuie administrat sub formă de perfuzie și are un timp de înjumătățire foarte scurt, ceea ce îi poate limita aplicabilitatea clinică. Agoniști GLP-1 alternativi cu timpi de înjumătățire mai mare sau agenți care inhibă catabolismul GLP-1 de către dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV), pot fi necesari pentru ca această abordare să fie utilă clinic la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Suplimentarea cu micronutrienți

Inima are nevoie de o aprovizionare continuă cu substraturi care furnizează energie și aminoacizi pentru a menține structura și funcționarea normală. În insuficiența cardiacă, modificările metabolismului substratului, ciclul acidului tricarboxilic sau fosforilarea oxidativă pot contribui la disfuncția contractilă. De exemplu, deficiențe în coenzima Q10 (CoQ10), L-carnitină, aminoacizi și tiamină și alte vitamine B au fost documentate în inima în deficiență,¹² ridicând posibilitatea interesantă ca suplimentarea cu micronutrienți să îmbunătățească mediul energetic anormal al inimii în deficiență. Deși o serie de studii de suplimentare a micronutrienților cheie implicați în metabolismul cardiac, cum ar fi CoQ10, L-carnitina, tiamina și taurina, au dat rezultate promițătoare la pacienții cu insuficiență cardiacă, niciunul dintre aceste studii clinice nu a oferit rezultate concludente (așa cum este rezumat într-o revizuire publicată¹²). Din cauza absenței datelor definitive ale studiilor clinice în acest domeniu, ghidurile de practică ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association nu recomandă utilizarea suplimentelor nutriționale ca tratament pentru insuficiența cardiacă la pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă actuale sau anterioare.¹³

Referințe

- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD: Metabolismul substratului miocardic în inima normală și în deficiență. *Physiol Rev* 85:1093, 2005.
- Revenco D, Morgan JP: Modularea metabolică și terapia celulară a disfuncției și insuficienței cardiace. *J Cell Mol Med* 13:811, 2009.
- Abozguia K, Clarke K, Lee L și colab: Modificarea utilizării substratului miocardic ca terapie pentru insuficiența cardiacă. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:490, 2006.
- Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M și colab.: Modularea metabolică cu perhexilină în insuficiența cardiacă cronică: un studiu randomizat, controlat de utilizare pe termen scurt a unui tratament nou. *Circulation* 112:3280, 2005.
- Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L și colab.: Efecte benefice pe termen scurt și lung ale trimetazidinei la pacienții cu diabet și cardiomiopatie ischemică. *Am Heart J* 146:E18, 2003.
- Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al: Un studiu clinic randomizat al trimetazidinei, un inhibitor parțial al oxidării acizilor grași liberi, la pacienții cu insuficiență cardiacă. *J Am Coll Cardiol* 48:992, 2006.
- Maier LS, Layug B, Karwadowska-Prokopczuk E și colab.: Ranolazina pentru tratamentul insuficienței cardiace diastolice la pacienții cu fracțiune de ejeție conservată. *J Am Coll Cardiol: Heart Failure* 1:115, 2013.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S și colab.: Infuzia cu peptidă-1 asemănătoare glucagonului îmbunătățește fracția de ejeție a ventriculului stâng și starea funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. *J Card Fail* 12:694, 2006.
- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG și colab.: Efectele peptidei glucagon-like la pacienții cu infarct miocardic acut și disfuncție ventriculară stângă după reperfuzie cu succes. *Circulation* 109:962, 2004.
- Halbirk M, Norrelund H, Moller N și colab.: Efectele cardiovasculare și metabolice ale infuziei cu peptidă-1 asemănătoare glucagonului de 48 de ore la pacienții cronici compensați cu insuficiență cardiacă. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298:H1096, 2010.
- Nathanson D, Ullman B, Lofstrom U, și colab: Efectele exenatidei intravenoase la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență cardiacă congestivă: un studiu clinic dublu-orb, randomizat controlat de eficacitate și siguranță. *Diabetologia* 55:926, 2012.
- Soukoulis V, DiHu JB, Sole M, et al: Micronutrient deficiencies an unsat need in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 54:1660, 2009.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2013.

Evaluarea clinică a insuficienței cardiace

James L. Januzzi, Jr. și Douglas L. Mann

DEFINIȚII INSUFICIENȚEI CARDIACA, 473

ISTORICUL MEDICAL SI FIZIC

EXAMEN, 473

Simptome de insuficiență cardiacă, 473

Alte informații istorice, 474

Examenul fizic, 475

EVALUARE DE RUTINĂ, 476

Radiografia toracică, 476

Electrocardiograma, 477

Măsurarea Chimiei Sângelui și

Variabile hematologice, 477

Biomarkeri, 477

SCORUL RISCULUI PENTRU PROGNOSTIC, 480

CATETERIZAREA INIMA DREPTĂ, 480

BIOPSIE ENDOMIOCARDIALĂ, 480

DETECTAREA STĂRILOR COMORBIDE, 480

EVALUAREA CALITĂȚII VIEI, 481

EXERCITIUL CARDIOPULMONAR

TESTARE, 481

DEFINIȚII DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic complex care rezultă din afectarea structurală și funcțională a umplerii ventriculare sau a ejeției de sânge. Deși sindromul clinic de IC poate apărea ca o consecință a anomaliilor sau tulburărilor care implică toate aspectele structurii și funcției cardiace, majoritatea pacienților prezintă afectare a performanței miocardice, cu constatări variind de la dimensiunea și funcția ventriculară normale până la dilatarea marcată și funcția redusă. Deși simptomele de IC depind frecvent de prezența presiunilor crescute de umplere a inimii pe partea stângă sau dreaptă, denumirea „congestivă” în acest context nu mai este preferată, deoarece mulți pacienți nu au congestie evidentă la momentul evaluării.

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu IC au funcție ventriculară stângă normală, adică IC cu fracție de ejeție conservată (ICFpEF) (vezi capitolul 27); soldul are IC cu fracție de ejeție redusă (HFrEF) (vezi capitolul 25)].¹ HFpEF este, în general, definită ca o fracție de ejeție a ventriculului stâng de 50% sau mai mare, în timp ce HFrEF este definită ca o fracție de ejeție sub 40%. Deoarece strategiile de tratament pentru tratarea IC se bazează pe aceste două categorii, aceste distincții sunt cruciale.

Sunt recunoscute două metode utile de clasificare a pacienților cu IC. Abordarea stadializării IC a Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) (vezi Fig. 25-6) subliniază importanța dezvoltării și progresiei bolii² (vezi capitolul 25G), în timp ce clasificarea funcțională a Asociației Inimii din New York (NYHA) se concentrează mai mult pe toleranța la efort la persoanele cu IC stabilită (Tabelul 23-1). Deși suferă de o subiectivitate considerabilă, clasificarea funcțională NYHA este utilizată pe scară largă. Utilizarea ambelor sisteme împreună oferă un cadru rezonabil pentru comunicarea clinicianului și prognosticul pacientului.

Când se suspectează IC, obiectivele evaluării clinice sunt de a determina dacă IC este prezentă, de a defini cauza de bază, de a evalua severitatea bolii și de prognosticul pacientului și de a identifica condițiile comorbide care pot influența evoluția clinică și răspunsul la tratament. Când diagnosticul de IC a fost deja stabilit, obiectivele sunt similare, cu un accent deosebit pe intervenția terapeutică optimă.

Deși diagnosticul de IC poate fi simplu atunci când pacientul prezintă o constelație de semne și simptome clasice în cadrul clinic adecvat (Tabelele 23-2 și 23-3), niciun semn sau

simptom singur nu poate defini prezența sau severitatea IC. Mai mult, detectarea constatărilor fizice diagnostice în IC este o știință imprecisă, care necesită adesea alte instrumente de diagnosticare. Astfel, așa cum este prezentat în Figura 23-1, evaluarea clinică a IC depinde cel mai adesea de informațiile care sunt culese dintr-o varietate de surse, inclusiv istoricul (atât din trecut, cât și din prezent), examenul fizic, testele de laborator, imagistica cardiacă și studiile funcționale.

ISTORICUL MEDICAL ȘI EXAMENUL FIZIC

Un istoric medical complet și un examen fizic atent concentrat stau la baza evaluării pacienților cu IC, oferind informații importante cu privire la etiologia IC, identificând posibili factori de exacerbare și oferind date esențiale pentru un management adecvat (Capitolul 11). Informațiile obținute ghidează direcția ulterioară a evaluării pacientului și îi permit clinicianului să utilizeze cât mai bine testele suplimentare. Mai mult, istoricul ajută la evaluarea rezultatelor incongruente care pot apărea în timpul procesului de diagnosticare și poate evita teste suplimentare inutile.

Simptome de insuficiență cardiacă

Pacienții cu IC se pot plânde de o gamă largă de simptome, dintre care cele mai frecvente sunt enumerate în Tabelul 23-1. Deși niciuna dintre acestea nu este complet sensibilă sau specifică pentru identificarea prezenței congestiei severe (Tabelul 23-4), unele sunt mai fiabile decât altele pentru această indicație. Niciunul nu este specific pentru HFpEF versus HFrEF.

Agravarea dispneei este un simptom cardinal al IC și de obicei este legată de creșterea presiunii de umplere cardiacă, dar poate reprezenta și un debit cardiac limitat.³ Absența agravării dispneei, totuși, nu exclude neapărat diagnosticul de IC, deoarece pacienții pot adapta simptomele modificându-și substanțial stilul de viață. Investigarea mai profundă a nivelului actual de activitate poate descoperi o scădere a capacității de exercițiu care nu este imediat evidentă. Dispneea de repaus este adesea menționată de pacienții internați cu IC și are o sensibilitate diagnostică ridicată și ramificații prognostice semnificative la această populație. Cu toate acestea, este citat și de pacienții cu multe alte afecțiuni medicale, astfel încât specificitatea și valoarea predictivă pozitivă pentru dispneea în repaus sunt scăzute. Pacienții pot dormi cu capul ridicat pentru a ameliora dispneea în decubit (ortopnee); în plus, dispneea poate apărea în mod specific în decubit pe partea stângă (trepopnee). Dispneea paroxistică nocturnă, dispneea care se dezvoltă în decubit, este unul dintre cei mai fiabili indicatori ai IC. Tusea nocturnă este un simptom frecvent trecut cu vederea al IC. Toate aceste simptome reflectă în mod obișnuit congestia pulmonară, în timp ce antecedentele de creștere în greutate, creșterea circumferinței abdominale, sațietate precoce și apariția edemului în dependență.

TABELUL 23-2 Utilizarea istoricului medical pentru a evalua pacientul cu insuficiență cardiacă (IC)

Simptome și semne asociate cu IC

Oboseală

Dificultăți de respirație în repaus sau în timpul exercițiilor fizice

Dispneea

tahipnee

Tuse

Capacitatea de efort redusă

Ortopnee

Dispneea paroxistică nocturnă

Nocturie

Creșterea/scăderea în greutate

Edem (la extremități sau scrot sau în altă parte)

Creșterea circumferinței abdominale sau balonare

Durere abdominală (în special dacă este limitată la cadranul superior drept)

Pierderea poftei de mâncare sau sațietate precoce

Respirații Cheyne-Stokes (deseori raportate de un membru al familiei mai degrabă decât de pacient)

Somnolență sau acuitate mentală diminuată

Informații istorice utile pentru a determina dacă apar simptome

Sunt datorate HF

O istorie trecută a HF

Boli cardiace (de exemplu, artere coronariene, boală valvulară sau congenitală, infarct miocardic anterior)

Factori de risc pentru IC (de exemplu, diabet, hipertensiune, obezitate)

Boli sistemice care pot implica inima (de exemplu, amiloidoza, sarcoidoza, boli neuromusculare mostenite)

Boală virală recentă sau antecedente de infecție cu HIV sau boala Chagas

Istoric familial de IC sau moarte subită cardiacă

Expunerea mediului și/sau medical la substanțe cardiotoxice Abuzul de substanțe

Boli noncardiace care ar putea afecta inima indirect

(inclusiv stări cu debit ridicat, cum ar fi anemia, hipertiroidismul și fistulele arteriovenoase)

organele (extremități sau scrot) indică congestia inimii drepte; Durerea nespecifică în cadranul superior drept din cauza congestiei hepatice este frecventă la cei cu IC semnificativă pe partea dreaptă și poate fi atribuită incorect altor afecțiuni. Un alt simptom cardinal al IC este oboseala, considerată în general a reflecta reducerea debitului cardiac, precum și răspunsurile metabolice anormale ale mușchilor scheletici la efort.⁴ Alte cauze ale oboselii în IC pot include depresie majoră, anemie, disfuncție renală și anomalii endocrinologice, precum și efecte secundare ale medicamentelor. Cașexia poate fi proeminentă și poate duce la o analiză extinsă a malignității.

Alte informații istorice

Oferă informații despre problemele medicale trecute și actuale ale unui pacient și un istoric familial multigenerațional, precum și istoricul social

TABELUL 23-3 Constatări fizice în insuficiența cardiacă

tahicardie

Bătăi suplimentare sau ritm neregulat

Presiune îngustă a pulsului sau puls firesc*

Pulsus alternans*

tahipnee

Extremități reci și/sau pete*

Presiune venoasă jugulară crescută

Tonalitate și zgomote respiratorii diminuate la una sau ambele baze pulmonare

Rales, rhonchi și/sau wheezes

Impulsul apical deplasat spre stânga și/sau inferior

Impulsul apical susținut

Lift parasternal

Sunete cardiace S3 și/sau S4 (fie palpabile și/sau audibile)

Suflu regurgitant tricuspidian sau mitral

Hepatomegalie (adesea însoțită de disconfort în cadranul superior drept) Ascita

Edem presacral

Anasarca*

Edemul pedalei

Modificări cronice ale stazei venoase

indică o boală mai gravă.

fundalul pe care sunt interpretate simptomele și este conceput un plan de management. Prezența hipertensiunii arteriale, a bolii coronariene și/sau a diabetului zaharat este deosebit de utilă, deoarece aceste afecțiuni reprezintă aproximativ 90% din populația de risc atribuit de IC în Statele Unite.⁵ Istoricul medical ar trebui să se concentreze, de asemenea, pe ce medicamente sunt luate de pacient; agenți notabili asociați cu incidentul IC includ chimioterapia pentru cancer⁶, medicamentele pentru diabet (de exemplu, tiazolidindione), medicamentele antimigrene pe bază de ergot, supresoarele poștei de mâncare, anumite antidepresive și agenți antipsihotici (în special, inclusiv clozapina), decongestionante precum pseudoefedrina (datorită capacității sale de a declanșa hipertensiunea arterială severă) și medicamentele antiinflamatoare, cum ar fi medicamentele hidroxiclorocine, asociate cu o cardiomiopatie infiltrativă) și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Este bine recunoscut că AINS conduc la IC prin capacitatea lor de a înrăutăți funcția renală, de a declanșa hipertensiune arterială și de a duce la retenție de lichide, în special la persoanele în vârstă. Expunerea la mediu sau toxice, inclusiv abuzul de alcool sau droguri, trebuie căutată cu atenție. Ar trebui analizat un istoric familial multigenerațional pentru IC anterioară sau moarte subită cardiacă. Informațiile despre prezența afecțiunilor comorbide (așa cum este descris mai târziu în capitol) sunt esențiale în elaborarea planurilor de management. Deși majoritatea afecțiunilor care provoacă IC sunt cardiace, merită să ne amintim că unele boli sistemice (de exemplu, anemie, hipertiroidism) pot provoca acest sindrom fără implicare cardiacă directă (vezi capitolul 25).

Examenul fizic

Constatările fizice enumerate în Tabelul 23-2 completează informațiile din istoricul medical în definirea prezenței și severității IC (vezi și Capitolul 11). Semnele de IC au fost descrise pe larg și, la fel ca în istoricul pacienților cu IC, componentele examenului fizic au sensibilitate și specificitate variabile pentru diagnostic (vezi Tabelul 23-4),⁸ datorită subtilității unor constatări fizice, precum și variabilității abilităților de diagnostic fizic ale examinatorului. Nicio constatare fizică în IC nu este absolut patognomonică pentru HFpEF versus HFrEF.⁹

O evaluare a prezenței și severității IC ar trebui să includă luarea în considerare a aspectului general al pacientului, măsurarea semnelor vitale în pozițiile așezat și în picioare,

examinarea inimii și a pulsului și evaluarea altor organe pentru dovezi de congestie sau hipoperfuzie sau indicii de afecțiuni comorbide.

Aspectul general al pacientului transmite informații vitale. Examinatorul trebuie să evalueze habitus-ul corpului pacientului și starea de vigilență, precum și dacă pacientul este confortabil, nu are respirație, tuse sau are durere. Examenul cutanat poate arăta paloare sau cianoză secundară subperfuziei, stigmat ale abuzului de alcool (cum ar fi angioamele de păianjen sau eritemul palmar), eritem nodos din cauza sarcoidozei, bronzarea din cauza hemacromatozei sau vânătași ușoare din amiloidoză; Constatări suplimentare care susțin amiloidoza includ infiltrarea mușchilor deltoid (care duce la „semnul plăcuței de umăr”), hipertrofia limbii și pierderea tenară bilaterală din sindromul de tunel carpian.

Respirația Cheyne-Stokes (numită și respirație periodică sau ciclică) este frecventă în IC avansată și de obicei este asociată cu debit cardiac scăzut și respirație tulbură în timpul somnului (vezi și capitolele 25 și 75). Prezența respirației Cheyne-Stokes indică în general un prognostic advers.¹⁰

Detaliile inspecției și palpării inimii sunt discutate în Capitolul 11. Prin observarea sau palparea impulsului apical, examinatorul poate determina rapid dimensiunea inimii și calitatea punctului de impuls maxim. În cazurile de IC severă, poate fi prezent un al treilea sunet auzit palpabil.

Auscultarea cardiacă (Capitolul 11) este o parte crucială a evaluării IC.

La mulți pacienți cu IC se aude un suflu holosistolic caracteristic de insuficiență mitrală. Insuficiența tricuspidiană, care este, de asemenea, frecventă,

poate fi diferențiată de insuficiența mitrală prin localizarea suflului la marginea sternală stângă, o intensitate crescută a suflului în timpul inspirației și prezența undelor „V” proeminente în forma de undă venoasă jugulară. Atât suflurile de insuficiență mitrală, cât și tricuspidiană pot deveni mai moi pe măsură ce supraîncărcarea de volum este tratată, iar o reducere a dimensiunii ventriculare îmbunătățește competența valvei. Stenoza aortică este o cauză importantă a IC, deoarece prezența acesteia modifică foarte mult managementul. Prezentarea stenozei aortice poate fi totuși subtilă, deoarece intensitatea suflului depinde de fluxul sanguin prin valvă, iar aceasta poate fi redusă pe măsură ce se dezvoltă IC.

Prezența unui al treilea zgomot cardiac este o constatare extrem de importantă și sugerează un volum de umplere ventricular crescut; deși dificil de identificat, un al treilea zgomot cardiac este foarte specific pentru IC și are o semnificație prognostică substanțială. O a patra parte a inimii indică de obicei rigidizare ventriculară. În HF avansat, al treilea și al patrulea zgomot cardiac pot fi suprapuse, rezultând un galop însumat.

Un obiectiv cheie al examinării la pacienții cu IC este de a detecta și cuantifica prezența retenției de volum, cu sau fără congestie pulmonară și/sau sistemică.¹¹ Ca și în cazul simptomelor, dovezile de congestie nu indică întotdeauna cu certitudine că IC este prezentă și nici absența congestiei manifeste nu exclude definitiv diagnosticul. Pacienții cu HFpEF și

cei cu ICFrEF nu prezintă în general diferențe semnificative de frecvență sau semnificație a stigmatelor supraîncărcării de volum.¹²

Cea mai definitivă metodă de evaluare a stării de volum a unui pacient prin examen fizic este măsurarea presiunii venoase jugulare (JVP), care este discutată în detaliu în capitolul 11. O JVP crescută are o sensibilitate bună (70%) și specificitate (79%) pentru presiunea de umplere ridicată pe partea stângă. abdomen în timp ce se evaluează pulsațiile venoase la nivelul gâtului (reflux hepatojugular). Modificări ale JVP cu terapie, de obicei, modificări paralele ale presiunii de umplere pe partea stângă. Limitările evaluării JVP includ dificultăți în evaluarea sa din cauza habitusului corpului, precum și variabilitatea semnificativă între observatori în estimarea sa. Creșterea JVP poate rămâne în urmă presiunii de umplere a inimii din partea stângă sau poate să nu crească deloc dacă presiunea arterei pulmonare este crescută în măsura în care apar insuficiență ventriculară dreaptă sau insuficiență tricuspidiană. În schimb, JVP poate fi crescută fără o creștere a presiunii de umplere a ventriculului stâng la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, la cei cu presiune izolată în ventricul drept sau când este prezentă regurgitare tricuspidiană severă izolată.

Deși congestia pulmonară este extrem de frecventă în IC, constatările fizice care indică prezența acesteia sunt variabile și multe sunt nespecifice. Tonalitatea la percuție și zgomotele respiratorii diminuate la una sau ambele baze pulmonare sugerează prezența unui revărsat pleural. Revărsările pleurale bilaterale sunt cele mai frecvente, dar când un revărsat este prezent unilateral, este de obicei pe partea dreaptă, doar aproximativ 10% apar exclusiv pe partea stângă.

Scurgerea lichidului din capilarele pulmonare în alveole se poate manifesta sub formă de rale sau rhonchi, iar respirația șuierătoare poate apărea cu bronhoconstricție reactivă. Ralurile pulmonare datorate IC sunt de obicei fine și se extind de la bază în sus, în timp ce cele datorate altor cauze (de exemplu, fibroza pulmonară) tind să fie mai grosiere. De notat, rale sau rhonchi pot lipsi la pacienții congestionați cu IC avansată; aceasta poate reflecta o creștere compensatorie a drenajului limfatic local. Așa-numitul astm cardiac se datorează prezenței fizice a lichidului în peretele bronșic, precum și bronhospasmului secundar,¹³ și poate duce, în mod obișnuit, la un diagnostic incorect al exacerbării bolii obstructive a căilor respiratorii, cu greșeală în consecință și terapie incorectă cu bronhodilatatoare; un astfel de management incorect poate fi asociat cu risc crescut de deces.¹⁴

Edemul extremităților inferioare este o constatare frecventă la pacienții supraîncărcați de volum cu IC, dar poate fi de obicei rezultatul insuficienței venoase (în special după ce venele safene au fost recoltate pentru grefe de bypass coronarian) sau ca efect secundar al medicamentelor (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu). Inspecția atentă a JVP va ajuta la îmbunătățirea specificității edemului pedalei pentru IC.

Detectarea debitului cardiac redus și a hipoperfuziei sistemice este o componentă cheie a examinării. Deși pacienți cu săraci

Aglomerație în repaus?

(de exemplu, ortopnee,
presiune venoasă jugulară crescută, râuri pulmonare, edem de galop S3)

perfuzia sistemică are de obicei presiuni scăzute ale pulsului sistolic și îngust, precum și pulsuri slabe și firave, această relație nu este exactă. Mulți pacienți cu tensiuni arteriale sistolice în intervalul de 80 mm Hg (sau chiar mai mici) pot avea o perfuzie adecvată, în timp ce alții cu debit cardiac redus pot menține tensiunea arterială în intervalul normal în detrimentul perfuziei tisulare prin creșterea semnificativă a rezistenței vasculare sistemice. Constatările care sugerează o scădere a debitului cardiac includ mentalitate slabă, scăderea debitului de urină, piele pete și extremități reci. Dintre acestea, extremitățile reci sunt cele mai utile.

Evaluarea congestiei sistemice, luată împreună cu evaluarea debitului cardiac redus, poate fi utilă pentru a separa pacienții cu IC (Fig. 23-2) în „uscat/cald” (necongestionat cu perfuzie normală), „umed/cald” (aglomerat cu perfuzie normală, cea mai comună combinație găsită în IC decompensată), „uscat/rece” (neperfuzat/perfuzat) și „hipocardiofiat” (neperfuzat) categorii de șoc),¹⁵ așa cum sa discutat în capitolul 24.

EVALUARE DE RUTINĂ

Un algoritm sugerat pentru evaluarea diagnostică a IC este prezentat în Figura 23-1. Testele de laborator și modalitățile imagistice descrise în continuare oferă informații importante pentru diagnosticul și managementul pacienților cu IC suspectată sau dovedită.

Radiografia toracică

În ciuda progreselor înregistrate în alte tehnologii imagistice, radiografia toracică simplă (vezi și capitolul 15) rămâne o componentă foarte utilă a evaluării, în special atunci când prezentarea clinică este ambiguă. Rezultatele radiografiei toracice se adaugă la variabilele clinice din istorie și examenul fizic și completează în mod similar rezultatele testării biomarkerilor. Prin urmare, radiografia toracică ar trebui să fie o parte de rutină a evaluării precoce a pacienților care prezintă simptome care sugerează IC decompensată acut.

Aspectul clasic al radiografiei toracice la pacienții cu edem pulmonar este un model „fluture” de opacități interstițiale și alveolare care se extind bilateral spre periferia plămânilor. Mulți pacienți, totuși, prezintă constatări mai subtile, dintre care marcaje interstițiale crescute, inclusiv linii Kerley B (opacități liniare orizontale subțiri care se extind până la suprafața pleurală cauzate de acumularea de lichid în spațiul interstițial), manșete peribronșice și dovezi ale vascularizației lobului superior (care indică hipertensiune venoasă pulmonară) sunt cele mai proeminente. De asemenea, se observă revărsări pleurale și/sau lichid în fisura minoră dreaptă. În multe cazuri, în special la cei cu IC foarte avansată, radiografia toracică poate fi complet clară, în ciuda simptomelor semnificative de dispnee; valoarea predictivă negativă a radiografiei toracice este prea mică pentru a exclude definitiv IC.¹⁶

Electrocardiograma

Electrocardiograma (ECG) (vezi și capitolul 12) este o parte standard a evaluării inițiale a unui pacient cu suspectare de IC, deoarece poate oferi indicii importante cu privire la IC incidentă, ajutând totodată la investigarea episoadelor de decompensare la pacienții diagnosticați anterior. La pacienții cu IC, ECG-ul este rar normal, dar poate prezenta doar modificări nespecifice; astfel, la fel ca în cazul radiografiei toracice, valoarea predictivă pozitivă a ECG depășește cu mult valoarea predictivă negativă în acest context.

Tahicardia sinusală secundară activării sistemului nervos simpatic se observă cu IC avansată sau în timpul episoadelor de decompensare acută. Prezența aritmiei atriale pe ECG, precum și răspunsul ventricular, pot oferi indicii cu privire la cauza IC și poate explica, de asemenea, de ce un pacient poate fi dezvoltat simptome de decompensare; în plus, identificarea aritmiei atriale cu un răspuns ventricular rapid oferă o țintă pentru intervențiile terapeutice.

Prezența tensiunii QRS crescute poate sugera hipertrofie ventriculară stângă; în absența antecedentelor de hipertensiune arterială, această constatare ar putea fi rezultatul unei boli valvulare ale inimii sau al cardiomiopatiei hipertrofice, mai ales dacă sunt observate modele bizare de repolarizare. Dacă este prezentă hipertrofia ventriculară dreaptă, trebuie luată în considerare hipertensiunea pulmonară primară sau secundară. Tensiunea QRS scăzută sugerează prezența unei boli infiltrative sau a efuziunii pericardice. Prezența undelor Q sugerează că IC se poate datora bolii cardiace ischemice; modificările ST noi sau reversibile identifică ischemia coronariană acută, care poate fi prezentă chiar și atunci când durerea toracică este absentă. Într-adevăr, deoarece ischemia coronariană acută este o cauză principală a IC decompensată acut, un ECG cu 12 derivații trebuie obținut imediat în acest cadru, pentru a exclude IM acut.

Intervalele de pe ECG pot oferi informații importante cu privire la cauzele IC, precum și informații cu privire la strategia de tratament. Prelungirea intervalului PR este frecventă la pacienții din acest cadru și se poate datora bolii de conducere intrinsecă, dar poate fi observată și la pacienții cu cardiomiopatie infiltrativă. Odată cu apariția terapiei de resincronizare cardiacă (vezi capitolul 26), evaluarea complexului QRS a devenit o parte critică a evaluării clinice prin faptul că oferă informații importante cu privire la cauzele IC, precum și informații esențiale privind abordarea terapeutică. Intervalul QT este adesea prelungit la pacienții cu IC, ceea ce se poate datora anomaliilor electrolitice, bolii miocardice sau efectelor medicamentelor utilizate în mod obișnuit, cum ar fi antiaritmice. Un interval QT prelungit poate identifica pacienții cu risc de torsada vârfurilor și, prin urmare, este o variabilă importantă de luat în considerare la utilizarea agenților terapeutici cu efecte asupra repolarizării ventriculare.

Măsurarea chimiei sângelui și a variabilelor hematologice

Pacienții cu IC de debut și cei cu decompensare acută a IC cronică ar trebui să fie supuși unui test de laborator care include electroliți, azot ureic din sânge, creatinina serică, enzime hepatice, profil lipidic a jeun, hormonul de stimulare a tiroidei, saturația transferinei, acid uric, o hemoleucogramă completă și o analiză a urinei. După cum s-a discutat mai departe,

peptidele natriuretice pot fi extrem de utile pentru diagnostic, precum și pentru prognostic. Un test pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane sau un screening suplimentar pentru hemacromatoză este rezonabil la pacienții selectați, în timp ce testele de diagnostic pentru boli reumatologice, amiloidoză sau feocromocitom sunt rezonabile atunci când există suspiciuni pentru aceste boli.

Anomaliile de sodiu sunt frecvente la pacienții cu IC, în special în perioadele de decompensare acută, și au o semnificație prognostică substanțială.¹⁷ Studiile au arătat că hiponatremia (definită ca valori ale sodiului seric sub 135 mmol/L) poate fi găsită la până la 25% dintre pacienții cu IC decompensată acută și, de asemenea, la pacienții cu IC se poate prezenta hiponatremie fără agravare sedentă. decompensare. Concentrațiile scăzute de sodiu în IC se pot datora agravării retenției de volum sau pot fi legate de utilizarea de diuretice, inclusiv tiazide. Hiponatremia este asociată cu afectarea funcției cognitive și neuromusculare, iar atunci când este prezentă și persistentă, sodiul scăzut este puternic prognostic pentru spitalizare mai lungă, precum și un risc ridicat de deces.¹⁷ În ciuda acestei corelații, strategiile de corectare a nivelului de sodiu seric nu s-au dovedit să îmbunătățească în mod clar evoluția clinică (vezi capitolul 24). Hipokaliemia apare frecvent la acei pacienți care sunt tratați cu diuretice. Pe lângă creșterea riscului de aritmii cardiace, potasiul scăzut, de asemenea, poate duce la crampe la picioare și slăbiciune musculară. În schimb, hiperkaliemia este mai puțin frecventă și cel mai adesea se datorează efectelor unor medicamente precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau inhibiția mineralocorticoizilor.

Anomaliile funcției renale sunt frecvente la pacienții cu IC și pot apărea în asociere cu congestie renală sau debit cardiac inadecvat sau ca o consecință a unor afecțiuni comorbide.^{19,20} În plus, terapiile IC precum diureticele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții receptorilor de angiotensină pot crește azotul ureic și creatinina din sânge. În acest sens, anomaliile funcției renale pot avea efecte substanțiale asupra capacității de a trata agresiv IC. În plus, funcția renală anormală constituie una dintre cele mai puternice variabile de prognostic obținute din testele de laborator de rutină în IC. Din aceste motive, evaluarea funcției renale trebuie efectuată ca parte a evaluării inițiale a IC și apoi repetată periodic în timpul îngrijirii de urmărire.

La pacienții internați cu IC decompensată acut, datele din registru sugerează că 60% până la 70% au o rată estimată de filtrare glomerulară redusă²¹; la astfel de pacienți, concentrațiile inițiale ale azotului ureic din sânge și ale creatininei serice sunt ambele predictive independent de deces.²² După spitalizare, o creștere a creatininei serice cu până la 0,3 mg/dL, care este similar prognostic pentru deces, se poate dezvolta la aproximativ 30% dintre pacienții cu IC decompensată acut.^{19,23} presiune intraabdominală (detectabilă prin transducția unui cateter Foley în vezică) și hipoperfuzie renală din debit cardiac inadecvat.²⁴ Când se confruntă cu agravarea funcției renale, clinicianul trebuie să efectueze o examinare atentă pentru a evalua starea volumului și perfuzia tisulară pentru a decide terapiile adecvate pentru a gestiona situația. Deși îmbunătățirea funcției renale poate urma

terapiile care ameliorează severitatea congestiei, o astfel de constatare este încă asociată cu un prognostic prost pe termen lung.

Diabetul zaharat este frecvent la pacienții cu IC, iar hiperglicemia a apărut ca un posibil factor de risc pentru evoluția adversă la pacienții afectați. Deoarece diureticele pot provoca gută, măsurarea nivelului de acid uric poate ajuta la gestionarea pacientului; Nivelurile crescute ale acidului uric seric au fost observate a fi prognostice, iar terapiile pentru a le reduce concentrația sunt acum studiate pentru a îmbunătăți rezultatele IC. La acești pacienți pot apărea anomalii ale aspartat aminotransferazei, alanin aminotransferazei, fosfatazei alcaline, bilirubinei sau lactat dehidrogenazei ca o consecință a tulburărilor hemodinamice care conduc la congestie hepatică sau pot fi datorate efectelor medicamentelor; prin urmare, este important să se monitorizeze nivelurile cu teste periodice. O creștere neașteptată a timpului de protrombină la pacienții cărora li se administrează terapie cu warfarină poate fi un precursor timpuriu al decompensării, deoarece poate reflecta capacitatea de sinteză afectată a unui ficat congestionat. Nivelurile de albumină sunt un indiciu al stării nutriționale a pacientului și pot fi deprimare ca urmare a apetitului scăzut sau a absorbției afectate de-a lungul peretelui intestinal îngorjat; hipoalbuminemia este prognostică pentru deces în IC acută și cronică.²⁵

Anomaliile hematologice sunt extrem de frecvente în IC, afectând aproape 40% dintre pacienți. Nivelurile scăzute ale hemoglobinei au fost asociate cu simptome de IC mai severe, capacitatea redusă de efort și calitatea vieții și creșterea mortalității.²⁶ Deși anemia poate fi o consecință a bolii cronice la pacienții cu IC, un nivel scăzut al hemoglobinei ar trebui să declanșeze o evaluare pentru a detecta cauzele tratabile, în special deficitul de fier. O atenție tot mai mare a fost acordată, de asemenea, lășimii de distribuție a globulelor roșii ca variabilă de prognostic atât în IC acută decompensată, cât și în IC cronică.²⁷ Numărul de globule albe cu diferențial este util în detectarea prezenței infecției care este responsabilă pentru destabilizarea unui pacient anterior bine compensat și ar putea oferi un indiciu că IC se datorează unor cauze mai puțin frecvente, cum ar fi infiltrarea eozinofilă a miocardului.

Biomarkeri

Dincolo de testele standard de laborator, măsurarea biomarkerilor mai noi a apărut în ultimul deceniu ca un adjuvant important la evaluările inițiale și ulterioare ale pacienților cu IC suspectată sau dovedită. Biomarkerii sunt acum utilizați în mod obișnuit pentru a distinge IC de alte afecțiuni și pentru a stabili severitatea diagnosticului și sunt, de asemenea, utili pentru a oferi informații importante de prognostic la pacienții afectați. În cele din urmă, a apărut un interes considerabil pentru

TABELUL 23-5 Biomarkeri utilizați la evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă (IC)

Inflamație^{1*}

Proteina C reactivă

Factorul de necroză tumorală

Fas (APO-1)

Interleukinele 1, 6 și 18

Stresul oxidativ*5

Lipoproteine oxidate de joasă densitate

Mieloperoxidaza

Biopirinele urinare

Izoprostani urinari și plasmatici

Malondialdehidă plasmatică

Remodelarea matricei extracelulare*5

Metaloproteinazele matriceale

Inhibitori tisulari ai metaloproteinazelor

Propeptide de collagen

Propeptida procologen tip I

Procolagenul plasmatic tip III

Neurohormoni*5

Noradrenalina

Renin

Angiotensina II

Aldosteron

Arginina vasopresină

Endotelina

Leziunea miocitelor*5

troponine specifice cardiace I și T

Kinaza I cu lanț ușor de miozină

Proteine de acizi grași de tip inimă

fracțiunea de creatin kinaza MB

Stresul miocitelor*51

Peptidă natriuretică de tip B/peptidă natriuretică de tip N-terminală pro-B

Proadrenomedulină regională mijlocie

ST2

Noi biomarkeri

Cromogranina

Galectina 3

Osteoprotegerina

Adiponectina

Factor de diferențiere de creștere-15

Peptide natriuretice

Peptidele natriuretice sunt biomarkeri utili pentru diagnosticul IC și estimarea severității și prognosticului IC, și posibil și pentru managementul IC. Peptidele natriuretice cele mai frecvent măsurate sunt peptida natriuretică de tip B (adică creierul) (BNP) și echivalentul său pro-peptid de scindare amino-terminală, peptida natriuretică de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP); acești doi biomarkeri sunt eliberați din cardiomiocite ca răspuns la întindere și sunt disponibile teste foarte precise pentru detectarea lor în sânge (vezi și capitolul 22). Având în vedere preponderența miocardului în ventriculi, BNP și NT-proBNP sunt menținute pentru a reflecta întinderea ventriculară și sintetizate ca răspuns la stresul peretelui. Peptida natriuretică atrială (ANP), un alt membru al clasei de peptide natriuretice, este sintetizată și secretată din țesutul atrial; un test pro-ANP la nivel mediu (MR-proANP) este acum disponibil și pare să ofere rezultate comparabile cu cele pentru testele BNP și NT-proBNP în HF,30 deși datele rămân limitate.

Datorită diferențelor de clearance-ul lor, BNP și NT-proBNP au timpi de înjumătățire considerabil diferite (BNP: 20 minute; NT-proBNP: 90 minute), astfel încât circulă cu concentrații foarte diferite în fluxul sanguin. Ambele peptide natriuretice au devenit o parte importantă a evaluării HF; totuși, la fel ca în cazul oricărui test de diagnostic, este esențial să se țină cont de gama largă de motive structurale și funcționale pentru eliberarea de BNP sau NT-proBNP pentru a interpreta corect valorile acestora.³¹ Nivelurile de peptide natriuretice tind să crească progresiv odată cu înrăutățirea clasei funcționale NYHA și tind să fie mai mari în HF_{rEF} decât în HF_{pEF}, în ciuda contribuțiilor lor independente ale concentrației lor diastolice. Pacienții cu IC decompensată acut au cel mai adesea valori mai mari pentru BNP și NT-proBNP comparativ cu cei cu IC cronică stabilă; aceasta nu este în niciun caz o constatare universală, totuși, iar cunoașterea valorii peptidei natriuretice a

unui pacient individual, atunci când este stabilă, poate fi utilă pentru a interpreta mai bine o modificare atunci când apare o modificare a simptomelor.

Când se utilizează BNP sau NT-proBNP, clinicianul ar trebui să-și amintească faptul că, dincolo de disfuncția sistolică a ventriculului stâng, concentrațiile ambelor peptide sunt mai mari la pacienții cu boală valvulară, hipertensiune pulmonară, boală cardiacă ischemică, aritmii atriale și chiar procese pericardice precum constricția. De exemplu, atât nivelurile de BNP, cât și de NT-proBNP cresc odată cu vârsta, despre care se crede că identifică acumularea bolilor cardiace structurale la pacienții mai în vârstă. Ambele peptide natriuretice sunt mai mari la pacienții cu insuficiență renală, reflectând parțial un clearance mai lent, dar și identificând în mod similar bolile cardiace la această populație de pacienți cu prevalență crescută a factorilor de risc cardiovascular. Valorile crescute ale peptidelor natriuretice pot fi observate și în stările hiperdinamice, inclusiv sepsis. Pacienții care au disfuncție ventriculară dreaptă ca urmare a embolului pulmonar pot avea concentrații crescute de peptide natriuretice. În mod similar, obezitatea este strâns legată de valorile BNP sau NT-proBNP mai mici decât cele așteptate, în ciuda stresului comparabil sau mai mare al peretelui la pacienții mai grei. Având în vedere efectul comun asupra BNP, NT-proBNP și MR-proANP, este puțin probabil ca acest lucru să reflecte modificări ale clearance-ului (deoarece fiecare tip este eliminat diferit); mai degrabă, este mai probabil să reprezinte suprimarea expresiei genei peptidei natriuretice sau modificarea post-translațională.

Rezultatele BNP sau NT-proBNP, deși utile, ar trebui întotdeauna interpretate în contextul judecății clinice solide, integrate cu rezultatele anamnezei, examenului fizic și altor moduri de testare; acești biomarkeri importanți completează puternic raționamentul clinic, dar nu ar trebui să îl înlocuiască. Atâta timp cât se ține cont de acest principiu, peptidele natriuretice s-au dovedit a fi destul de utile pentru identificarea și excluderea IC decompensată acut în departamentul de urgență, precum și IC mai indolentă în ambulatoriu. Punctele de limită sugerate pentru utilizarea peptidelor natriuretice sunt prezentate în Tabelul 23-6.32

Datele esențiale pentru testarea BNP și NT-proBNP pentru a diagnostica IC decompensată acut au provenit din studiile Breathing Not Properly și, respectiv, ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE). În studiul Breathing Not Properly, un BNP

concentrația de 100 pg/mL a fost foarte precisă pentru diagnosticul de IC decompensată acut; în PRIDE, o valoare limită a NT-proBNP de 900 pg/mL a fost comparabilă ca performanță cu un BNP de 100 pg/mL. Ulterior, anchetatorii International Collaborative of NT-proBNP Study (ICON) au aratat ca stratificarea pe varsta a îmbunătățit valoarea predictivă pozitivă a NT-proBNP la pacienții cu dispnee acută; de asemenea, o concentrație de NT-proBNP sub 300 pg/mL a fost utilă pentru a exclude HF decompensat acut.³²

Cunoașterea nivelurilor de peptide natriuretice în departamentul de urgență este asociată cu un diagnostic mai rapid, o rată mai mică de admitere, o durată mai scurtă de spitalizare și un cost redus. Deoarece incertitudinea clinică în dispneea acută este asociată cu un

prognostic mai rău, este liniștitor că testarea peptidelor natriuretice este deosebit de utilă în această situație complexă.

Pentru pacienții cu manifestări mai puțin acute de dispnee în alte instituții decât departamentul de urgență, valorile BNP sau NT-proBNP sunt cel mai adesea considerabil mai mici. Prin urmare, în evaluarea pacientului ambulator dispneic, nu trebuie utilizate valorile limită optimizate din studiile secției de urgență; valorile mai mici sunt obligatorii, optimizate pentru valoarea lor predictivă negativă pentru a exclude (mai degrabă decât pentru a identifica) IC (vezi Tabelul 23 - 5).³² După cum a arătat grupul ICON de Asistență Primară, stratificarea pe vârstă îmbunătățește din nou acuratețea diagnosticului în această setare. Dacă se constată că valorile pentru un pacient sunt peste astfel de limite, probabil că sunt necesare teste de diagnostic suplimentare, cum ar fi ecocardiografia. Cauzele fals scăzute ale BNP sau NT-proBNP în ambulatoriu seamănă cu cele cu dispnee acută.

Nivelurile de peptide natriuretice oferă informații utile de prognostic în toate stadiile ACC/AHA ale IC, chiar și atunci când sunt ajustate pentru variabile importante, cum ar fi cele obținute din istoric, examen fizic, ecocardiografie sau chiar testul de efort cardiopulmonar (CPX). Deși o singură măsurare a peptidei natriuretice este semnificativă din punct de vedere prognostic, măsurătorile de urmărire în serie adaugă informații de prognostic de importanță progresivă. De exemplu, la pacienții cu IC decompensată acut, cei care nu prezintă o reducere robustă a BNP sau NT-proBNP până la externarea din spital tind să aibă rate considerabil mai mari de morbiditate și mortalitate.³³ Prin urmare, s-a sugerat că este de dorit o scădere a BNP sau NT-proBNP cu 30% sau mai mult la externarea din spital. În mod similar, în așa-numita IC ambulatorie, valorile cronice crescute sau în creștere ale peptidelor natriuretice identifică o populație de pacienți cu risc deosebit de ridicat. Deoarece terapiile IC pot scădea concentrațiile de BNP și NT-proBNP, această legătură între peptidele natriuretice și monitorizarea prognostică a condus la conceptul utilizării lor pentru a „ghida” în mod specific terapia IC.³⁴ Rezultatele studiilor care examinează îngrijirea IC ghidată de peptide natriuretice au fost contradictorii (Tabelul e23-1); Cu toate acestea, rezultatele recente susțin abordarea, în special atunci când sunt utilizate ținte scăzute de BNP sau NT-proBNP și atunci când o ajustare semnificativă a terapiei este implementată ca răspuns la recunoașterea valorilor crescute ale peptidelor natriuretice.³⁴

Alți biomarkeri

Au fost identificați și alți biomarkeri promițători pentru utilizare la pacienții cu IC, iar unii sunt disponibili clinic (vezi Tabelul 23-5). În general, biomarkeri mai noi pentru HF au fost dezvoltați pentru a suplimenta peptidele natriuretice pentru prognostic. Deși majoritatea nu au atins încă datele prealabile pentru a justifica utilizarea pe scară largă, câțiva biomarkeri promițători sunt menționați.

Concentrațiile circulante de ST2 solubil (un membru al familiei receptorilor de interleukine) s-au dovedit a fi strâns legate de IC progresivă și deces la pacienții în cele patru stadii ACC/AHA ale HF.²⁹ Identificate inițial într-un model științific de bază al mecanotransducției,

TABEL e23-1 Comparația rezultatelor studiilor de insuficiență cardiacă ghidate de biomarkeri

ST2 joacă un rol esențial în formarea fibrozei în inimă; concentrațiile crescute de ST2 sunt, prin urmare, asociate cu disfuncție cardiovasculară progresivă, remodelare și risc de deces. Concentrațiile de ST2 solubile sunt aditive (și superioare) peptidelor natriuretice pentru prognostic, sunt utile atât în HFrEF, cât și în HFpEF și sunt similare cu peptidele natriuretice în capacitatea de a induce modificări după terapiile cu HF; la pacienții cu IC atât acut decompensată, cât și cronică, o valoare ST2 cronic crescută sau în creștere prezice puternic rezultatul advers. De remarcat, printre pacienții aparent normali într-o analiză bazată pe populație, valorile ST2 au prezis IC viitoare, dincolo de alți biomarkeri, cum ar fi BNP, precum și parametrii ecocardiografici.³⁵ Această constatare implică faptul că modificările biochimice ale remodelării ventriculare pot fi detectabile cu mult înainte ca biomarkerii convenționali sau imagistica să fie anormale.

Galectina 3 este un alt biomarker nou al fibrozei tisulare. Este produs de o varietate de tipuri de celule, inclusiv macrofage activate în urma leziunilor tisulare și este puternic asociat cu creșterea formării de collagen miocardic. Atunci când sunt măsurate clinic, valorile crescute ale galectinei 3 prezic nu numai rezultate adverse la pacienții cu IC asociate atât cu ICfr, cât și cu ICfEF, ci și debutul IC la pacienții aparent normali, similar cu ST2.²⁹

Proteinele miofibrilare troponina T și I sunt indicatori ai leziunii cardiomiocitelor și pot fi crescute la pacienții cu IC în absența unui sindrom coronarian acut sau chiar a unei boli coronariene semnificative. Deși o valoare crescută a troponinei nu identifică în mod specific necroza miocardică rezultată din boala coronariană în sine, având în vedere importanța IM acut în declanșarea IC decompensată acut, o troponină ar trebui întotdeauna măsurată în acest cadru, deși interpretată cu prudență. Concentrațiile crescute de troponină sunt prognostice pentru debutul IC și prezic în mod independent o mortalitate crescută pe tot spectrul HF. Odată cu apariția testelor de troponine extrem de sensibile, chiar și mai mulți pacienți au concentrații crescute ale acestor predictorii importanți ai riscului.³⁶

Alți biomarkeri noi apar și pot avea un rol în evaluarea cuprinzătoare a pacientului cu IC; multi dintre acești markeri noi reflecta stresul sistemic sau dezordinea organelor din afara inimii. De exemplu, fragmentul regional mijlociu al proadrenomedullinei este un biomarker care reflectă stresul vascular și sistemic și este puternic prognostic pentru rezultatul advers pe termen scurt (vezi și capitolul 22).³⁰ În mod similar, factorul de diferențiere de creștere-

15, un alt marker al stresului cardiovascular, nu numai că prezice puternic rezultatele în IC stabilită, dar poate fi, de asemenea, prognostic pentru subiecții noul prognostic. Fragmentul C-terminal al provasopresinei (cunoscut și ca copeptină) oferă un mijloc indirect prin care se măsoară hormonul părinte instabil din punct de vedere biologic din care este derivat; valorile copeptinei sunt prognostice în IC, dar în mod intrigant nu sunt direct asociate cu valorile sodiului seric în acest context.²⁹ În cele din urmă, noi biomarkeri ai disfuncției renale apar ca predictor puternici ai riscului cardiovascular dincolo de măsurile standard ale azotului ureic din sânge sau creatininei serice. Cistatina C (o proteină omniprezentă care se găsește în toate celulele nucleate al căror clearance este direct legat de filtrarea glomerulară) și proteina beta-urmă sunt doi markeri ai funcției renale ale căror valori sunt strâns legate de rezultatele în IC, iar lipocalina asociată gelatinazei neutrofile, N-acetil-poglucosaminidaza și biomarkeri renali promițători sunt promițători. leziune pentru care valorile cresc cu mult înainte ca funcția renală să fie percepută a se înrăutăți și oferă informații importante de prognostic la pacienții cu IC.²⁰

În cele din urmă, pentru evaluarea cuprinzătoare a IC, pare probabil că o combinație sau un panou de biomarkeri se va dovedi a fi cea mai utilă modalitate de evaluare a prognosticului.

SCORAREA RISCULUI PENTRU PROGNOSTIC

(tensiunea arterială sistolică, azotul ureic din sânge și creatinina serică) și împart subiecții în categorii cu o diferență de risc de 10 ori (de la 2,1% la 21,9%).²² Este important că scorurile de risc clinic nu au funcționat la fel de bine în estimarea riscului de readmisie în spital. În acest scop, biomarkerii pot fi mai folositori.

CATETERIZAREA INIMA DREPTĂ

Măsurarea presiunii intracardiace și a hemodinamicii ca parte a diagnosticului sau pentru terapia de ghidare este mai puțin frecvent efectuată acum decât în trecut, deoarece biomarkerii și tehnicile imagistice neinvazive furnizează o mare parte din informațiile care erau disponibile anterior doar cu cateterizarea cardiacă. Cu toate acestea, în măsura în care cateterizarea inimii drepte (vezi capitolul 19) oferă o evaluare fără echivoc a hemodinamicii și a presiunilor de umplere, este deosebit de utilă în cazurile care implică incertitudinea cu privire la cauza simptomelor unui pacient și în situațiile care necesită măsurători precise pentru a ghida terapia sau luarea deciziilor (de exemplu, selecția pacienților pentru transplant de inimă). De asemenea, cateterismul inimii drepte este de valoare (și ar trebui luat în considerare) la cei cu IC complicată de hipotensiune arterială semnificativă clinic, hipoperfuzie sistemică, dependență de perfuzii inotrope sau simptome persistente severe în ciuda ajustării terapiei recomandate.

O evaluare invazivă cu cateterism al inimii drepte este importantă pentru a evalua rezistența vasculară pulmonară, o parte necesară a evaluării pentru transplantul cardiac. Când se constată că presiunile arterei pulmonare sunt crescute, răspunsul la agenții vasodilatatori ai arterei pulmonare poate fi determinat în acest context și oferă informații

importante care determină dacă un pacient cu hipertensiune pulmonară va fi un candidat acceptabil pentru transplant cardiac. În plus, obținerea presiunii în pană în artera pulmonară este utilă pentru evaluarea stării volumului. Presiunea în pană a arterei pulmonare estimează de obicei presiunea diastolică finală a ventriculului stâng dacă nu există nicio obstrucție la fluxul între atriul stâng și ventriculul stâng. Deși determinarea variabilelor hemodinamice în repaus este suficientă la majoritatea pacienților, în unele cazuri exercițiul ajută la dezvoltarea prezenței și/sau amplitudinii presiunilor și fluxului intracardiac anormal. Hipertensiunea pulmonară, de exemplu, poate fi foarte dinamică și pot fi necesare măsurători ale efortului.

Utilizarea monitorizării hemodinamice pentru a ghida terapia a fost evaluată la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată în studiul Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE). Rezultatele nu au arătat niciun beneficiu clar asupra morbidității și mortalității managementului ghidat de presiunea arterei pulmonare în comparație cu evaluarea clinică atentă. Eșecul de a afecta rezultatele după externare pare să fie legat de faptul că îmbunătățirile hemodinamice care au fost obținute în timpul spitalizării au revenit înapoi la valoarea inițială într-o perioadă relativ scurtă de timp. În consecință, „terapia personalizată” a IC este utilizată mai rar acum decât în trecut, dar are încă un rol, în special la pacienții cu IC complicată de hipoperfuzie sistemică.

BIOPSIE ENDOMIocardIALĂ

Rolul biopsiei endomiocardice pentru evaluarea pacienților cu IC este discutat și în capitolul 67. În general, biopsia miocardului se realizează dacă se suspectează o tulburare cu prognostic unic sau una care ar răspunde la un regim de tratament specific, iar diagnosticul nu poate fi pus prin metode convenționale. Beneficiile incrementale de diagnostic, terapeutic și prognostic oferite de informațiile obținute dintr-o biopsie trebuie cântărite în raport cu riscurile procedurii.

DETECTAREA STĂRILOR COMORBIDE

Incidența IC crește brusc începând cu a șasea decadă, ceea ce coincide cu momentul în care încep să se manifeste alte boli cronice. În plus, multe dintre afecțiunile care duc la dezvoltarea IC (de exemplu, diabet, hipertensiune arterială, ateroscleroză) afectează alte organe decât inima. Astfel, bolile comorbide sunt destul de frecvente la pacienții cu IC și au un efect profund asupra evoluției pacienților afectați: un procent substanțial din spitalizările efectuate de pacienții cu IC nu sunt de fapt legate de IC, iar internarea în spital nu este precipitată de o afecțiune cardiacă în mai mult de jumătate din cazuri.³⁹

Informații suplimentare despre acest subiect sunt prezentate în suplimentul online pentru acest capitol (Afecțiuni comorbide și insuficiență cardiacă).

EVALUAREA CALITĂȚII VIETII

IC are un efect profund asupra calității vieții, iar calitatea proastă a vieții legată de sănătate este un predictor puternic al prognosticului advers la pacienții afectați. Factorii determinanți ai calității proaste a vieții în IC includ sexul feminin, vârsta mai tânără, indicele de masă corporală (IMC) mai mare și simptomele mai severe, precum și prezența depresiei și a apneei în somn.⁴⁰ S-a raportat îmbunătățirea calității vieții după terapia de resincronizare cardiacă sau în programele de management al bolii cu îngrijire agresivă. Având în vedere importanța sa, la vizitele inițiale și ulterioare, ar trebui să se ia în considerare evaluarea calității vieții, indiferent dacă este realizată prin luarea unui istoric standard sau prin utilizarea unor instrumente validate pentru estimarea acesteia, cum ar fi Chestionarul de cardiomiopatie din Kansas City sau Chestionarul pentru insuficiența cardiacă din Minnesota Living with Heart Failure.

TESTARE DE ECHIZAMENT CARDIOPULMONAR

Vo2. Astfel, deoarece beta-blocantele îmbunătățesc prognosticul în toate intervalele de Vo2 maximă, utilizarea agresivă a acestor agenți poate duce în mod necesar la un punct de tăiere optim mai mic decât sub 14 mL O2 • kg-1 • min-1 pentru trimitere pentru transplant cardiac. Deși CPX este cel mai validat în HFrEF, pare să aibă valoare prognostică în HFpEF, deși datele sunt mai limitate.

MODALITĂȚI IMAGISTICE UTILE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACA

Imagistica cardiacă neinvazivă joacă un rol vital în evaluarea pacienților cu IC și este esențială pentru a determina dacă pacientul ar trebui clasificat ca având HFpEF sau ICrEF. Imagistica poate ajuta la confirmarea diagnosticului de IC prin evaluarea prezenței și severității modificărilor structurale și funcționale ale inimii, oferă indicii despre etiologia disfuncției cardiace (de exemplu, boli congenitale ale inimii, anomalii valvulare, boală pericardică, boală coronariană), stratificarea riscului pacienților și, eventual, ghidarea strategiilor de tratament. Modalitățile imagistice pot fi, de asemenea, utilizate pentru a ajuta la evaluarea eficacității intervențiilor terapeutice, pentru a oferi informații de prognostic în curs de desfășurare și pentru a ghida tratamentul suplimentar. Modalitățile primare de imagistică cardiacă neinvazivă utilizate pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sunt ecocardiografia (Capitolul 14), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) (Capitolul 17), tomografia computerizată (Capitolul 18) și imagistica nucleară, inclusiv tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) și tehnicile de (PET)¹⁶ cu emisie de pozitroni. Modalitățile de imagistică oferă adesea date complementare și fiecare are capacitatea de a contribui cu informații unice la fiecare pacient. Deși evaluarea inițială a unui pacient cu insuficiență cardiacă nou diagnosticată ar trebui să includă o ecocardiogramă transtoracică, poate fi luată în considerare imagistica ulterioară cu RMN, CT și/sau tehnici nucleare, în funcție de necesitatea de a aborda în continuare întrebări privind structura și funcția cardiacă, etiologie și probleme precum potențialul de reversibilitate a disfuncției sistolice cu revascularizare. Indicațiile specifice și avantajele

fiecareia dintre aceste modalități de imagistică sunt rezumate în Figura 23-3 și Tabelul e23-2.

Ecocardiografie

Ecocardiografia transtoracică (vezi și capitolul 14) este o parte importantă a evaluării IC,⁴² poate fi efectuată fără risc pentru pacient, nu implică expunerea la radiații și poate fi efectuată la patul dacă este necesar. Este deosebit de potrivit pentru evaluarea structurii și funcției valvelor miocard și cardiace și pentru furnizarea de informații despre presiunile și fluxurile intracardiace.

FIGURA 23-3 Puterile relative ale modalităților imagistice neinvazive. (Modificat din Friedrich MG: Tissue characterization of acute myocardial infarct and myocarditis by cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging 1:652, 2008.)

TABELUL e23-2 Valoarea comparativă a ecocardiografiei, imagistică prin rezonanță magnetică, imagistică nucleară, tomografie computerizată și imagistică prin tomografie cu emisie de pozitroni în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă

ARVC = cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă; CAD = boala coronariană; CMP = cardiomiopatie; CMR = rezonanță magnetică cardiacă [imagistica]; Eco = ecocardiografie; HCM = cardiomiopatie hipertrofică; MDCT = tomografie computerizată cu detectoare multiple.

Modificat de la McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab: linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. Eur J Heart Fail 14:803, 2013.

Evaluarea clinică a insuficienței cardiace

Pentru pacienții cu HFrEF, volumele ventriculare stânga și funcția sistolică pot fi evaluate semicantitativ sau cuantificate folosind metoda biplană și regula Simpson modificată. Informațiile despre morfologia și dimensiunile relative ale camerelor cardiace pot sugera diagnostice specifice. De exemplu, hipertrofia ventriculară stângă concentrică cu mărire biatrială severă ridică posibilitatea ca IC să se datoreze unui proces infiltrativ precum amiloidoza, în special în absența unui diagnostic anterior de hipertensiune arterială. Funcția diastolică este evaluată folosind măsurători Doppler, inclusiv analize ale modelului de intrare al valvei mitrale (formele de undă timpurii [E] și atriale [A]), vitezele tisulare la nivelul inelului valvei mitrale, fluxul venei pulmonare și volumul atriului stâng indexat la suprafața corpului (vezi capitolele 14 și 27). Disfuncția diastolică poate fi clasificată în continuare ca gradele I până la III pe baza măsurătorilor de mai sus, cu importanță prognostică incrementală în IC, pe măsură ce se observă înrăutățirea gradelor de disfuncție diastolică. Hipertensiunea pulmonară la pacienții fără disfuncție sistolică semnificativă sau boală pulmonară sugerează că poate fi prezentă disfuncția diastolică.

Un alt avantaj al ecocardiografiei este capacitatea de a estima neinvaziv presiunile inimii pe partea dreaptă. De exemplu, presiunile atriale drepte sunt estimate de diametrul venei cave inferioare (IVC) și de modificarea relativă a diametrului la inspirație. Diametrul IVC normal și colapsul inspirator de cel puțin 50% sunt asociate cu presiuni normale în atriul drept, în timp ce creșterea diametrului IVC și modificările inspiratorii mai mici indică presiunea atrială dreaptă crescută.

Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) (vezi și capitolul 17) oferă imagini de înaltă calitate a inimii și nu implică expunerea la radiații, ceea ce reprezintă un avantaj semnificativ față de CT. Imaginile de diagnostic pot fi obținute la aproape toți pacienții și, spre deosebire de ecocardiografie, imaginile pot fi obținute în planuri tomografice arbitrare. RMN-ul este excelent pentru evaluarea morfologiei cardiace, a dimensiunilor camerelor și a funcției cardiace. Folosind diferite secvențe de puls cu și fără contrast de gadoliniu, RMN poate caracteriza țesutul miocardic și poate evalua viabilitatea miocardică. RMN-ul cardiac poate distinge cardiomiopatiile ischemice de cele neischemice pe baza modelului de intensificare întârziată cu gadoliniu din imaginile ponderate T1: cardiomiopatiile ischemice prezintă de obicei o intensificare subendocardică caracteristică la locurile infarctelor

anterioare, în timp ce cardiomiopatiile dilatate nonischemice au prezentat cel mai frecvent nici o îmbunătățire, nici o îmbunătățire dependentă de alte modele (fig. 23-4). În plus, RMN-ul este extrem de util pentru a identifica prezența miocarditei⁴⁴ și poate fi la fel de util în diagnosticul cardiomiopatiilor specifice, cum ar fi procesele infiltrative sau necompactarea ventriculului stâng. O limitare majoră este că stimulatoarele cardiace sau defibrilatoarele implantate actuale nu sunt sigure pentru a fi supuse RMN, deși această limitare poate fi depășită odată cu apariția dispozitivelor compatibile cu RMN.

Tomografia computerizată cardiacă

Rolul actual al CT cardiac (vezi și capitolul 18) în IC este, în principal, de a ajuta la determinarea dacă boala coronariană obstructivă este prezentă sau nu prin intermediul angiografiei CT,⁴⁵ o aplicație importantă, în special pentru pacienții cu probabilitate mai mică de apariție a bolii coronariene. Aplicațiile emergente ale angiografiei CT pot fi de a ajuta la evaluarea anatomiei venoase coronare înainte de plasarea derivației pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT). Progresele recente în tehnologia CT au dus la o expunere mai mică la radiații; totuși, angiografia CT cardiacă implică încă administrarea de contrast iodat, o preocupare la pacienții care prezintă risc de dezvoltare a nefrotoxicității.

CONDIȚII COMORBIDE ȘI INSUFICIENTĂ CARDIACA

Multe dintre afecțiunile care duc la dezvoltarea IC (de exemplu, diabet, hipertensiune arterială, ateroscleroză) afectează alte organe decât inima. Condițiile comorbide sunt, prin urmare, destul de frecvente în IC și au un efect profund asupra evoluției clinice: Datele recente ale registrului indică faptul că un procent substanțial de spitalizări necesare la pacienții cu IC nu sunt legate de IC și nu sunt precipitate de un eveniment cardiac.

Mai multe afecțiuni comorbide asociate cu IC sunt menționate. Aritmiile atriale (vezi și capitolele 37 și 38) sunt frecvente la pacienții cu IC și au un efect considerabil asupra stabilității; în consecință, fibrilația atrială trebuie căutată cu asiduitate la pacienții cu decompensare care nu este ușor de explicat. Depresia este foarte frecventă la pacienții cu IC și duce la scăderea calității vieții și la rezultate clinice mai proaste (vezi capitolul 86).¹ Deși tratamentul depresiei în IC nu s-a dovedit încă să îmbunătățească prognosticul, nu există nicio eroare în ceea ce privește beneficiul asupra calității vieții din tratamentul acestuia. În cele din urmă, apneea în somn este adesea trecută cu vederea în timpul evaluării clinice, dar a fost raportată la mai mult de 50% dintre pacienții cu IC. Recunoașterea formei obstructive a apneei în somn este de mare importanță, deoarece terapia adecvată poate avea un efect semnificativ asupra stării simptomatice a pacientului și, de asemenea, poate îmbunătăți fracția de ejeție la pacienții cu disfuncție sistolică (vezi capitolele 25 și 76). somnolență. Adesea, soțul sau partenerul semnificativ oferă descrierea acestor simptome și prezența perioadelor de apnee și a respirațiilor Cheyne-Stokes care apar în timp ce pacientul doarme.

Referințe

Xiong GL, Fiuzat M, Kuchibhatla M și colab.: Starea de sănătate și remisiunea depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultate raportate de pacient din studiul SADHART-CHF. *Circ Heart Fail* 5:688, 2012.

Brack T, Randerath W, Bloch KE: Respirația Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă: Prevalență, cauze, consecințe și tratamente. *Respirație* 83:165, 2011.

Imagistica nucleară

O gamă largă de tehnici de imagistică nucleară a fost dezvoltată pentru investigarea HF (vezi și Capitolul 16). În special, tehnologiile SPECT și PET sunt potrivite pentru evaluarea ischemiei și viabilității miocardice și pentru evaluarea funcției miocardice. Utilizarea imagisticii nucleare pentru a determina viabilitatea miocardică este discutată în capitolul 16.

REZUMAT ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR

Pe măsură ce opțiunile de tratament pentru IC continuă să evolueze, accentul se va pune pe o evaluare mai rapidă, mai precisă și mai rentabilă a pacienților, cu scopul de a oferi informații fără ambiguitate despre prezența, severitatea și cauza IC. Noile perspective asupra biologiei disfuncției cardiace sunt de natură să conducă la dezvoltarea unor abordări terapeutice care sunt specifice etiologiei subiacente. Progresele continue în utilizarea biomarkerilor și a tehnicilor imagistice pentru a diagnostica, stadializa și determina cauza de bază a IC vor fi necesare pentru a satisface aceste cerințe viitoare. Chiar dacă aceste modalități de diagnostic cresc în precizia și acuratețea lor, informațiile obținute prin anamneză și examinarea fizică vor rămâne la baza înțelegerii noastre despre cum să folosim aceste teste în mod cel mai judicios și cum să tratăm pacienții cel mai eficient.

Referințe

Definiții de insuficiență cardiacă

Brouwers FP, Hillege HL, van Gilst WH, et al: Compararea insuficienței cardiace cu debut nou cu fracție de ejeție redusă și insuficiență cardiacă cu debut nou cu fracțiune de ejeție conservată: o perspectivă epidemiologică. *Curr Heart Fail Rep* 9:363, 2012.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCf/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 62:e147, 2013.

Istoricul medical și examenul fizic

Solomonica A, Burger AJ, Aronson D: determinanți hemodinamici ai ameliorării dispneei în insuficiența cardiacă acută decompensată. *Circ Heart Fail* 6:53, 2012.

Jones J, McDermott CM, Nowels CT, și colab: Experiența oboselii ca simptom deranjant al insuficienței cardiace. *Heart Lung* 41:484, 2012.

Avery CL, Loehr LR, Baggett C, et al: Povara populației de insuficiență cardiacă atribuită factorilor de risc modificabili: Studiul ARIC (Riscul de ateroscleroză în comunități). *J Am Coll Cardiol* 60:1640, 2012.

Cardinale D, Colombo A, Cipolla CM: Prevenirea și tratamentul cardiomiopatiei și insuficienței cardiace la pacienții care primesc chimioterapie pentru cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 10:486, 2008.

Mangoni AA, Woodman RJ, Gaganis P, et al: Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și riscul de infarct miocardic incident și insuficiență cardiacă și mortalitate de toate cauzele în comunitatea veteranilor din Australia. *Br J Clin Pharmacol* 69:689, 2010.

Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV și colab: Valoarea evaluării clinicianului a hemodinamicii în insuficiența cardiacă avansată: studiul ESCAPE. *Circ Heart Fail* 1:170, 2008.

Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, et al: Comparatie a caracteristicilor clinice și a rezultatelor pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție normală (> sau = 55%) față de cei cu fracții ușor reduse (40% până la 55%) și moderat până la sever (<40%). *Am J Cardiol* 101:1151, 2008.

Brack T, Randerath W, Bloch KE: Respirația Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă: Prevalență, cauze, consecințe și tratamente. *Respirație* 83:165, 2011.

Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, și colab: Evaluarea și gradarea congestiei în insuficiența cardiacă acută: o declarație științifică de la comitetul pentru insuficiență cardiacă acută a asociației pentru insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie și aprobată de Societatea Europeană de Medicină Intensivă. *Eur J Heart Fail* 12:423, 2010.

Ho JE, Gona P, Pencina MJ și colab.: Caracteristicile clinice discriminatorii ale insuficienței cardiace cu fracția de ejeție conservată vs. redusă în comunitate. *Eur Heart J* 33:1734, 2012.

Buckner K: Astm cardiac. *Immunol Allergy Clin North Am* 33:35, 2013.

Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P: Boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă și insuficiență cardiacă: Implicații pentru tratament, curs și mortalitate. *Curr Opin Pulm Med* 16:106, 2010.

Nohria A, Tsang SW, Fang JC și colab.: Evaluarea clinică identifică profiluri hemodinamice care prezic rezultatele la pacienții internați cu insuficiență cardiacă. *J Am Coll Cardiol* 41:1797, 2003.

Evaluare de rutină

Martinez-Rumayor AA, Vazquez J, Rehman SU, și colab.: Valoarea relativă a testării peptidelor natriuretice amino-terminale pro-B-tip și standardele radiografice pentru evaluarea diagnostică a insuficienței cardiace la subiecții cu dispnee acută. *Biomarkeri* 15:175, 2009.

Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, et al: Hiponatremia, peptidele natriuretice și rezultatele în insuficiența cardiacă decompensată acut: Rezultatele studiului de colaborare internațională a NT-proBNP. *Circ Heart Fail* 3:354, 2010.

O'Connell JB, Alemayehu A: Hiponatremia, insuficiența cardiacă și rolul tolvaptanului. *Postgrad Med* 124:29, 2012.

Ronco C, Haapio M, House AA, et al: sindromul cardiorenal. *J Am Coll Cardiol* 52:1527, 2008.

Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, et al: Rolul rinichiului în insuficiența cardiacă. *Eur Heart J* 33:2135, 2012.

Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al: Prevalența ridicată a disfuncției renale și impactul acesteia asupra rezultatului la 118.465 de pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă acută decompensată: un raport din baza de date ADHERE. *J Card Fail* 13:422, 2007.

Fonarow GC, Adams KF, Jr, Abraham WT, și colab.: Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. *JAMA* 293:572, 2005.

van Kimmenade RR, Pinto Y, Januzzi JL, Jr: Când insuficiența renală și cardiacă se intersectează: Există un rol pentru testarea peptidelor natriuretice în „sindromul cardio-renal”? *Eur Heart J* 28:2960, 2007.

Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN și colab.: Presiune intra-abdominală crescută în insuficiența cardiacă acută decompensată: un potențial contributor la înrăutățirea funcției renale? *J Am Coll Cardiol* 51:300, 2008.

Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, și colab.: Albumina serică și mortalitatea în insuficiența cardiacă acută decompensată. *Am Heart J* 160:1149, 2010.

van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, et al: Anemia și deficiența de fier în insuficiența cardiacă: Mecanisme și abordări terapeutice. *Nat Rev Cardiol* 8:485, 2011.

van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, et al: Lățimea distribuției celulelor roșii din sânge și mortalitatea la 1 an în insuficiența cardiacă acută. *Eur J Heart Fail* 12:129, 2009.

Braunwald E: Biomarkeri în insuficiența cardiacă. *N Engl J Med* 358:2148, 2008.

van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr: Biomarkeri emergenti in insuficienta cardiaca. *Clin Chem* 58:127, 2011.

Shah RV, Truong QA, Gaggin HK și colab.: Testarea peptidei natriuretice pro-atrial și pro-adrenomedulină la mijlocul regiunii pentru evaluarea diagnostică și prognostică a pacienților cu dispnee acută. *Eur Heart J* 33:2197, 2012.

Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr: Diagnosticul diferențial al unui nivel crescut al peptidei natriuretice amino-terminale pro-B-tip. *Am J Cardiol* 101:43, 2008.

Kim HN, Januzzi JL, Jr: Testarea peptidelor natriuretice în insuficiența cardiacă. *Tiraj* 123:2015, 2011.

Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC și colab.: Admiterea, externarea sau modificarea peptidei natriuretice de tip B și rezultate pe termen lung: date din Programul organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE-HF) legate de cererile Medicare. *Circ Heart Fail* 4:628, 2011.

Motiwala SR, Januzzi JL, Jr: Rolul peptidelor natriuretice ca biomarkeri pentru ghidarea managementului insuficienței cardiace cronice. *Clin Pharmacol Ther* 93:57, 2012.

Wang TJ, Wollert KC, Larson MG și colab: Utilitatea prognostică a biomarkerilor noi ai stresului cardiovascular: Studiul Framingham Heart. *Circulație* 126:1596, 2012.

Januzzi JL, Jr, Filippatos G, Nieminen M, et al: Creșterea troponinei la pacienții cu insuficiență cardiacă: În numele celei de-a treia definiții universale a grupului de lucru global al infarctului miocardic: Secțiunea de insuficiență cardiacă. *Eur Heart J* 33:2265, 2012.

Scorul de risc pentru prognostic

Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, et al: Utilitatea modelului de insuficiență cardiacă Seattle la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. *J Am Coll Cardiol* 53:334, 2009.

Cateterismul inimii drepte

Kahwash R, Leier CV, Miller L: Rolul cateterului arterei pulmonare în diagnosticul și managementul insuficienței cardiace. *Cardiol Clin* 29:281, 2011.

Detectarea stărilor comorbide

van Deursen VM, Damman K, van der Meer P, et al: Comorbidități în insuficiența cardiacă. *Heart Fail Rev* 2012. [Epub înainte de tipărire].

Evaluarea calității vieții

Jaarsma T, Johansson P, Agren S, et al: Calitatea vieții și simptomele depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și partenerii lor. *Curr Opin Support Palliat Care* 4:233, 2010.

Test de efort cardiopulmonar

Arena R, Sietsema KE: Testarea de efort cardiopulmonar în evaluarea clinică a pacienților cu boli cardiace și pulmonare. *Circulație* 123:668, 2011.

Modalități de imagistică utile în diagnosticul și managementul insuficienței cardiace

Grupul operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii și colab.: ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină de Îngrijire Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea de Rezonanță Magnetică a Colegiului American de Endorsement Cardiovascular. *Medicii. J Am Coll Cardiol* 57:1126, 2011.

Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM și colab.: Evaluarea rezonanței magnetice cardiovasculare cu îmbunătățire întârziată a cardiomiopatiilor non-ischemice. *Eur Heart J* 26:1461, 2005.

Friedrich MG: Caracterizarea tisulară a infarctului miocardic acut și a miocarditei prin rezonanță magnetică cardiacă. *JACC Cardiovasc Imaging* 1:652, 2008.

Ghostine S, Caussin C, Habis M și colab.: Diagnosticul non-invaziv al insuficienței cardiace ischemice folosind tomografia computerizată cu 64 de secțiuni. *Eur Heart J* 29:2133, 2008.

Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

G. Michael Felker și John R. Teerlink

EVALUAREA PACIENTULUI CU

INSUFICIENTA CARDIACA ACUTA, 489

Clasificare, 489

Simptome, 490

Examenul fizic, 490

Alte teste de diagnosticare, 491

Declanșatoare clinice, 491

Stratificarea riscurilor, 491

MANAGEMENTUL PACIENTULUI CU

INSUFICIENTA CARDIACA ACUTA, 493

Fazele managementului, 493

Abordări generale ale terapiei acute

Insuficiență cardiacă, 495

Procesul de îngrijire, rezultate și calitate

Evaluare, 497

Terapii specifice pentru acută

Insuficiență cardiacă, 498

Potențiale noi terapii, 504

PERSPECTIVE DE VIITOR, 507

REFERINȚE, 507

GHID, 509

Insuficiența cardiacă acută (AHF) este printre cele mai frecvente cauze de spitalizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani din lumea dezvoltată. Numai în Statele Unite, aproximativ 3 milioane de pacienți sunt internați în fiecare an cu un diagnostic primar sau secundar de insuficiență cardiacă, iar AHF contribuie la peste 7 milioane de zile de spitalizare anual. incidența insuficienței cardiace; reducerea mortalității cauzate de hipertensiune arterială și supraviețuirea mult îmbunătățită după infarctul miocardic, rezultând mai mulți pacienți care trăiesc cu disfuncție cronică a ventriculului stâng (LV); și disponibilitatea unei terapii eficiente pentru prevenirea morții subite. Considerată anterior parte a istoriei clinice a insuficienței cardiace cronice, AHF este din ce în ce mai recunoscută ca o tulburare distinctă cu epidemiologie, fiziopatologie, tratamente și rezultate unice.

EPIDEMIOLOGIE

Nomenclatură și definiție

O varietate de termeni suprapusi au fost folosiți pentru a caracteriza AHF în literatură, inclusiv „sindroame de insuficiență cardiacă acută” (AHFS), „insuficiență cardiacă acută (decompensată)” (ADHF), „decompensare acută a insuficienței cardiace cronice” (ADCHF) și „spitalizare pentru insuficiență cardiacă” (HHF). Deși niciuna dintre acestea nu este universal acceptată, termenul de insuficiență cardiacă acută este folosit în acest capitol pentru consecvență și simplitate. În linii mari, AHF poate fi definită ca noua apariție sau reapariție a simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă care necesită terapie urgentă sau de urgență și care are ca rezultat solicitarea de îngrijiri neprogramate sau spitalizare. Deși denumirea „acută” din nomenclatură sugerează un debut brusc al simptomelor, mulți pacienți pot avea o evoluție mai subacută, cu agravarea treptată a simptomelor care ating în cele din urmă un nivel de severitate suficient pentru a solicita îngrijiri medicale neprogramate.

Sfera problemei

AHF reprezintă o povară majoră în lumea dezvoltată. În Statele Unite, insuficiența cardiacă este diagnosticul primar pentru mai mult de 1 milion de pacienți spitalizați anual și un diagnostic secundar în alte 2 milioane de spitalizări.¹ Un număr și mai mare de spitalizări sunt raportate în Europa.² Costurile anuale directe și indirecte asociate cu insuficiența cardiacă se apropie de 40 de miliarde de dolari în Statele Unite, iar majoritatea acestor cheltuieli sunt legate de costurile spitalizărilor. După cum sa menționat anterior, numărul total de spitalizări pentru insuficiență cardiacă continuă să crească ca urmare a îmbătrânirii populației, a îmbunătățirii supraviețuirii după infarctul miocardic acut și a prevenirii eficiente a morții subite cardiace. Date recente, totuși, sugerează că rata de spitalizare ajustată în funcție de vârstă pentru insuficiență cardiacă ar putea să fi început să scadă odată cu îmbunătățirea terapiei insuficienței cardiace cronice. Într-un studiu care utilizează datele privind cererile Medicare din SUA din 1998 până în 2008, incidența spitalizării pentru insuficiență cardiacă legată de vârstă a scăzut pentru toate grupurile de rasă și sex. O descoperire majoră în înțelegerea epidemiologiei, a caracteristicilor clinice și a rezultatelor pacienților cu AHF a fost dezvoltarea unor registre mari, relativ neselectate de cazuri de AHF în întreaga lume, care au oferit o perspectivă „lumea reală” asupra epidemiologiei și a rezultatelor acestui sindrom clinic (Tabelul 24-1).

Fracție de ejeție conservată versus redusă

Ca și în cazul insuficienței cardiace cronice, în ultimele decenii s-a înregistrat o recunoaștere din ce în ce mai mare a importanței epidemiologice a insuficienței cardiace cu fracție sistolică normală sau aproape normală, așa-numita insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată (HFpEF) (vezi și capitolul 27). Pe baza datelor din registru, 40% până la 50% dintre pacienții spitalizați au HFpEF.⁵ Prevalența neașteptat de mare a HFpEF în registrele ICA exemplifică modul în care datele din registru pot informa mai bine înțelegerea epidemiologiei unei probleme clinice în comparație cu studiile clinice, care au tins să se concentreze pe pacienții mai tineri cu boli sistolice mai tinere și cu boli sistolice mai mici. În comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție scăzută, cei cu HFpEF au

mai multe șanse să fie mai în vârstă, să fie femei și să aibă antecedente de hipertensiune arterială, în timp ce sunt mai puțin probabil să aibă boală coronariană subiacentă.

TABELUL 24-1 Date demografice și afecțiuni comorbide la pacienții internați cu insuficiență cardiacă acută din studii selectate

Surse de date, după cum urmează: ADHERE: Comitetul Consultativ Științific ADHERE. Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE) Modulul de bază Q1 2006 Raportul de referință național cumulativ final. Mountain View, Calif, Scios, Inc., 2006. OPTIMIZE-HF: Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al: Tensiunea arterială sistolică la admitere, caracteristicile clinice și rezultatele la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută. JAMA 296:2217, 2006. Perna et al (Argentina): Perna ER, Barbagelata A, Grinfeld L, et al: Overview of acute decompensated heart failure in Argentina: Lessons learned from 5 registres during the last deceniu. Am Heart J 151:84, 2006. EHFS II: Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al: EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): Un sondaj asupra pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută: descrierea populației. Eur Heart J 27:2725, 2006. EFICA: Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, et al: Profil clinic, management contemporan și mortalitate de un an la pacienții cu sindroame de insuficiență cardiacă acută severă: Studiul EFICA. Eur J Heart Fail 8:697, 2006. Italian AHF: Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al: Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 27:1207, 2006. PARTEA: Sato N, Gheorghiade M, Kajimoto K, et al: Hiponatremia și mortalitatea în spital la pacienții admiși pentru insuficiență cardiacă (din Registrul ATTEND). Am J Cardiol 111:1019, 2013; și Dr. Naoki Sato, comunicare personală. Damascene și colab. (Africa): Damasceno A, Mayosi BM, Sani M și colab: Cauzele, tratamentul și rezultatul insuficienței cardiace acute la 1006 africani din 9 țări: rezultate ale studiului Africa sub-sahariană privind insuficiența cardiacă. Arch Intern Med 172:1386, 2012.

Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

FIGURA 24-1 Ratele de spitalizări pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite. (De la Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Heart disease and stroke statistics—2013 update: Un raport de la American Heart Association. Circulation 127:e6, 2013.)

evaluarea formală a fracției de ejeție. Mortalitatea în spital pentru pacienții cu HFpEF pare să fie mai mică decât cea pentru pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului inferior (FEVS) deprimată, dar ratele de reinterne după externare sunt la fel de mari pentru ambele grupuri. Pacienții cu ICA și ICFEp au mai multe șanse de a fi reinternati și de a muri din cauze non-cardiovasculare decât pacienții cu ICA și fracție de ejeție redusă, ceea ce reflectă vârsta lor mai înaintată și sarcina mai mare a comorbidității.⁶

Vârstă, rasă și sex

Au fost recunoscute diferențe semnificative în epidemiologia AHF, bazate pe vârstă, rasă și sex. AHF afectează în mod disproporționat persoanele în vârstă, cu o vârstă medie de 75 de ani în registrele mari. În schimb, în populațiile din studiile clinice, vârsta medie este adesea substanțial mai mică. AHF afectează aproape în mod egal bărbații și femeile, dar sunt recunoscute diferențe importante în funcție de sex. În registrul ADHERE, femeile admise pentru AHF erau mai în vârstă decât bărbații (74 față de 70 de ani) și aveau mai frecvent

funcția sistolică păstrată (51% față de 28%).⁷ Diferențele dintre grupurile etnice au fost studiate cel mai pe larg în Statele Unite și s-au concentrat în primul rând pe diferențele dintre pacienții afro-americani și cei albi. În registrul Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF), pacienții afro-americani internați cu insuficiență cardiacă au fost mai tineri (64 față de 75 de ani), mai susceptibili de a avea disfuncție sistolică VS (57% față de 51%), cu o fracție medie de ejeție mai mică (305% față de 405% pentru insuficiență cardiacă față de 405% față de 39%). 19%), disfuncție renală și diabet, comparativ cu grupul non-afro-american.⁸ Rate brute mai scăzute ale mortalității au fost raportate pentru afro-americani decât pentru pacienții non-afro-americani, dar când se fac ajustări pentru aceste diferențe de comorbiditate și vârstă, ratele mortalității sunt similare.

Condiții comorbide

Bolile concomitente sunt foarte frecvente la pacienții internați cu ICA, reflectând populația în vârstă. Aceste afecțiuni comorbide nu numai că reprezintă boli care sunt factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, dar pot și complica diagnosticul și managementul. Hipertensiunea arterială este cea mai răspândită dintre afecțiunile concomitente, prezentă la aproximativ două treimi dintre pacienți (vezi și capitolele 43 și 44); boala coronariană este prezentă în aproximativ jumătate, iar dislipidemia mai mult de o treime (vezi și capitolul 54).^{9,10}.

Alte afecțiuni care sunt rezultatul leziunii vasculare produse de aceste boli, cum ar fi accidentul vascular cerebral, boala vasculară periferică și insuficiența renală cronică, sunt, de asemenea, foarte frecvente la pacienții cu AHF. Diabetul zaharat este prezent la mai mult de 40% dintre pacienții din SUA, cel mai probabil legat de creșterea incidenței obezității și la 27% până la 38% dintre pacienții din Europa. Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este, de asemenea, prezentă în aproximativ 25% până la 30%, ceea ce confundă simptomele prezente ale dispneei și este asociată cu o utilizare mai scăzută a terapiei bazate pe dovezi.¹¹ Fibrilația atrială pare să fie mai frecventă în Europa (frecvența raportată de până la 42%, comparativ cu 31%), și la pacienții americani cu AHF precipitată.¹²

Fiziopatologie

AHF nu este o singură boală, ci un sindrom clinic eterogen. În consecință, patofiziologia AHF este complexă și foarte variabilă, cu multe mecanisme patogene suprapuse care pot fi operative într-un anumit scenariu clinic într-o măsură mai mare sau mai mică. Această eterogenitate fundamentală complică încercarea de a crea un model conceptual simplu și unificat. Un cadru potențial util pentru înțelegerea patofiziologiei AHF este să o considerăm ca rezultat al interacțiunii substratului subiacent, mecanismelor de inițiere sau declanșatoare și mecanisme de amplificare, toate acestea contribuind la un set comun de semne și simptome clinice (în primul rând legate de congestie sau disfuncția organului terminal, sau ambele) care definesc AHF (Fig. 2). În acest context, substratul se referă la structura și funcția cardiacă subiacentă. Substratul de bază poate fi unul al funcției ventriculare normale, ca la pacienții fără antecedente de insuficiență cardiacă la care AHF se

dezvoltă din cauza modificărilor bruște ale funcției ventriculare ca urmare a unei injurii acute, cum ar fi infarctul miocardic sau miocardita acută. Alternativ, unii pacienți pot să nu aibă antecedente de insuficiență cardiacă, dar să prezinte un substrat anormal (de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă în stadiul B asociată cu disfuncție asimptomatică a VS) cu o primă prezentare de insuficiență cardiacă (insuficiență cardiacă de novo). În cele din urmă, la majoritatea pacienților cu AHF, substratul inițial este unul al insuficienței cardiace cronice compensate, urmată de decompensarea cu dezvoltarea AHF.

Mecanismele de inițiere variază în funcție de substratul subiacent și interacționează cu acesta și pot fi cardiace sau extracardiace. Pentru pacienții cu substrat normal (miocard normal), este necesară o afectare substanțială a performanței cardiace (de exemplu, miocardită acută) pentru a duce la prezentarea clinică a AHF. Pentru pacienții cu substrat anormal la momentul inițial (de exemplu, disfuncție asimptomatică a VS), perturbații mai mici (de exemplu, hipertensiune arterială slab controlată, fibrilație atrială sau ischemie) pot precipita un episod AHF. Pentru pacienții cu un substrat de insuficiență cardiacă cronică compensată sau stabilă, neconformitate medicală sau alimentară, medicamente precum agenții antiinflamatori nesteroidieni sau tiazolidindione și procesele infecțioase sunt toate declanșatoare comune pentru decompensare.

Indiferent de substrat sau de factorii inițiatori, o varietate de „mecanisme de amplificare” perpetuează și contribuie la episodul de decompensare. Acestea includ activarea neurohormonală și inflamatorie, leziuni miocardice în curs cu disfuncție progresivă a miocardului, înrăutățirea funcției renale și interacțiuni cu sistemul vascular periferic, toate acestea putând contribui la propagarea și agravarea episodului AHF.

Congestionare

Congestia sistemică sau pulmonară, de cele mai multe ori rezultatul unei presiuni diastolice ridicate a VS, domină prezentarea clinică la majoritatea

pacienți internați pentru IAH. În acest sens, congestia poate fi văzută ca o cale finală comună prin care mecanismele descrise în această secțiune produc simptome clinice care conduc la spitalizare. O vedere simplificată a fiziopatologiei AHF este că creșterile treptate ale volumului intravascular duc la simptome de congestie și prezentare clinică, iar normalizarea statusului de volum cu terapia diuretică are ca rezultat restabilirea homeostaziei. Deși acest mecanism poate fi operativ la unii pacienți (în special cei cu nerespectare sinceră a restricției de sodiu sau a terapiei diuretice), acest model este o simplificare excesivă. Congestia apare adesea chiar și în absența neaderenței, iar același grad de neaderență poate să nu conducă la decompensare la un anumit pacient. Deși unele date sugerează că creșterea greutății corporale preced adesea decompensarea și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, studiile atente care utilizează monitoare hemodinamice implantabile sugerează că creșterile presiunii de umplere a VS măsurate invaziv pot avea loc fără modificări substanțiale ale greutății corporale. Mecanisme vasculare).

Un concept potențial important este distincția dintre congestia clinică și congestia hemodinamică. Deși pacienții prezintă semne și simptome de congestie sistemică, cum ar fi dispnee, rale, presiune venoasă jugulară crescută și edem, această stare este adesea precedată de așa-numita congestie hemodinamică, definită ca presiuni diastolice ridicate ale VS fără semne clinice evidente. În mod similar, congestia clinică se poate rezolva cu tratament, dar congestia hemodinamică poate persista, ceea ce duce la un risc ridicat de reinterne. S-a postulat că congestia hemodinamică poate contribui la progresia insuficienței cardiace, deoarece poate duce la stresul peretelui, precum și la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și a sistemului nervos simpatic (SNS). Aceste efecte pot declanșa o varietate de răspunsuri moleculare în miocard, inclusiv pierderea miocitelor și creșterea fibrozei. Procesarea anormală concomitentă a peptidelor natriuretice, care sunt hormoni de contrareglare intrinseci în insuficiența cardiacă, duce la diminuarea activității biologice la pacienții cu boală avansată.¹⁴ În plus, presiunile de umplere diastolică crescute pot scădea presiunea de perfuzie coronariană, ducând la ischemie subendocardică cu exacerbare suplimentară a disfuncției cardiace. Creșterea presiunii de umplere a VS poate duce, de asemenea, la modificări acute ale arhitecturii ventriculare (rezultând o formă mai sferică), contribuind la agravarea insuficienței mitrale. Aceste mecanisme joacă, de asemenea, un rol important în remodelarea patologică a ventriculului, un proces cronic care poate fi accelerat de fiecare episod de decompensare. În concordanță cu această paradigmă este observația clinică bine stabilită că fiecare spitalizare pentru AHF anunță o înrăutățire substanțială a prognosticului pe termen lung, un efect care pare aditiv cu spitalizările recurente.¹⁵ Datele din studiile cu monitoare hemodinamice implantabile au confirmat că presiunile de umplere cronic crescute (adică, congestie hemodinamică) sunt cele mai frecvente evenimente asociate cu riscul crescut de congestie viitoare¹⁶. aspect al prezentării AHF, abia recent a existat o încercare oficială de a evalua și cuantifica mai bine congestia în insuficiența cardiacă.¹⁷

Funcția miocardică

Deși o varietate de factori extracardiaci joacă un rol important în AHF, tulburările funcției cardiace (sistolice, diastolice sau ambele) rămân esențiale pentru înțelegerea noastră a acestei tulburări. Modificările funcției sistolice și scăderea umplerii arteriale pot iniția o cascadă de efecte care sunt adaptative pe termen scurt, dar dezadaptative atunci când sunt crescute cronic, inclusiv stimularea sistemului nervos simpatic și a axei renină-angiotensină-aldosteron. Activarea acestor axe neurohormonale duce la vasoconstricție, retenție de sodiu și apă, creștere și redistribuire din alte paturi vasculare, creșterea presiunii de umplere diastolică și simptome clinice. La pacienții cu boală cardiacă ischemică subiacentă, defectele inițiale ale funcției sistolice pot iniția un cerc vicios de scădere a perfuziei coronariene, creșterea stresului peretelui miocardic și înrăutățirea progresivă a performanței cardiace. Creșterea presiunii de umplere a VS și modificările geometriei VS pot agrava regurgitarea mitrală funcțională, scăzând și mai mult debitul cardiac.

Deși scăderea funcției sistolice poate juca în mod clar un rol în patofiziologia AHF, datele epidemiologice rezumate mai devreme arată că aproximativ jumătate dintre pacienții cu

AHF au funcția sistolică relativ conservată. De importanță, anomaliile funcției diastolice sunt prezente la pacienții cu fracțiune de ejeție atât conservată, cât și afectată. Afectarea fazei diastolice poate fi legată de rigiditatea pasivă sau relaxarea activă anormală a ventriculului stâng sau ambele. Hipertensiunea arterială, tahicardia și ischemia miocardică (chiar și în absența bolii coronariene) pot afecta și mai mult umplerea diastolică. Toate aceste mecanisme contribuie la presiunile telediastolice mai mari ale VS, care sunt reflectate înapoi în circulația capilară pulmonară. Doar disfuncția diastolică poate fi insuficientă pentru a duce la AHF, dar servește drept substrat pe care alți factori precipitanți (cum ar fi fibrilația atrială, boala coronariană sau hipertensiunea arterială) conduc la decompensare. Un aspect subapreciat al funcției miocardice în AHF se referă la interdependența ventriculului stâng și drept. Din cauza constrângerilor spațiului pericardic, distensia oricărui ventricul secundară presiunilor de umplere crescute poate duce la impactul direct al umplerii diastolice a celuilalt ventricul. Acest mecanism poate fi operativ în special în scenariile clinice care conduc la insuficiența bruscă a ventriculului drept (cum ar fi embolia pulmonară sau infarctul ventricularului drept [RV]), ducând la umplerea diminuată a ventriculului stâng și hipotensiune arterială.

Disponibilitatea testelor sensibile pentru troponinele cardiace circulante a condus la o evoluție substanțială a înțelegerii noastre a rolului leziunii miocardice în patofiziologia insuficienței cardiace. Datele din ambele registre și din populațiile din studiile clinice indică faptul că troponinele cardiace circulante sunt crescute la o mare parte a pacienților cu AHF, chiar și în absența ischemiei miocardice manifeste clinic.^{18,19} Într-o analiză reprezentativă a studiului ASCEND-HF, 50% dintre pacienții cu AHF au avut niveluri de troponine în jurul valorii de percentila 99 la limita superioară a punctului de referință pentru diagnosticul meu de referință (limita superioară a liniei de referință cardiacă). 30% au avut o creștere persistentă a troponinei la 30 de zile²⁰ (Fig. 24-3). Într-un studiu mai mic, mai mult de 20% dintre pacienții internați cu AHF și cu troponine negative la momentul inițial s-au transformat la niveluri detectabile până în ziua 7.²¹ Cele mai multe studii au indicat că troponina

Ischemic

Nonischemic

EF > 40

EF<40

creșterile sunt asociate cu un risc crescut de evenimente atât în spital, cât și după externare.

Mecanismele precise care mediază leziunile miocardice în AHF sunt prost definite, dar creșterea stresului peretelui miocardic, scăderea presiunii de perfuzie coronariană, creșterea cererii miocardice de oxigen, disfuncția endotelială, activarea axelor neurohormonale și inflamatorii, activarea trombocitelor și manipularea alterată a calciului pot contribui la absența miocardicului chiar și a arterei coronare. boala.¹⁸ Intervențiile terapeutice specifice care pot crește necesarul miocardic de oxigen (cum ar fi agenții

inotropi pozitivi) sau pot scădea presiunea de perfuzie a arterei coronare (cum ar fi unele vasodilatatoare) pot exacerba leziunea miocardică și pot contribui în continuare la ciclul de decompensare. Dacă evitarea leziunii miocardice este o țintă specifică pentru terapia în AHF rămâne un subiect de investigație activă.

Mecanisme renale (vezi și capitolul 88)

Rinichiul joacă două roluri fundamentale în raport cu patofiziologia insuficienței cardiace: modulează condițiile de încărcare ale inimii prin controlul volumului intravascular și este responsabil pentru debitele neurohormonale (adică sistemul RAAS). Anomaliile funcției renale sunt extrem de frecvente la pacienții cu AHF și pot fi subestimate numai de creatinina – 64% dintre pacienții din registrul ADHERE au avut o rată de filtrare glomerulară sub 60 ml/min/1,73 m². În plus, înrăutățirea funcției renale în timpul terapiei AHF în contextul congestiei persistente – adesea denumită „sindrom cardiorenal” – a fost asociată cu rezultate slabe într-o varietate de studii observaționale.²³ Mai multe studii au investigat fiziopatologia și factorii de risc pentru acest fenomen, care este legat de o interacțiune complexă a caracteristicilor renale (evaluare de bază) a pacientului, rata de filtrare [RFG], diabet zaharat, hipertensiune arterială, activarea neurohormonală (în special a RAAS și SNS) și factori hemodinamici (congestia venoasă centrală și, mai rar, subumplerea arterială cu hipoperfuzie renală), precum și alți factori precum activarea cascadelor inflamatorii și stresul oxidativ²⁴ (Fig. 24-4). Deși adesea se presupune că sunt legate de debitul cardiac scăzut și de fluxul sanguin renal, studii hemodinamice atente au confirmat că cel mai puternic predictor al înrăutățirii funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă se referă la creșterea presiunii venoase centrale, care se reflectă înapoi în venele renale și duce direct la modificări ale ratei de filtrare glomerulară.²⁵ vasoconstricție, deși în multe cazuri diureza eficientă îmbunătățește funcția renală prin scăderea presiunii venoase centrale. Poate fi important să se facă distincția între modificările funcției renale (un fenomen potențial tranzitoriu, adesea legat de factori hemodinamici locali sau sistemici) și leziunea renală sinceră. Modificările tranzitorii ale funcției renale apar adesea în timpul terapiei cu AHF, dar acestea sunt adesea temporare și nu par să fie asociate cu rezultate adverse, în special în prezența unei decongestii eficiente.^{26,27} Biomarkeri mai noi care pot distinge modificările funcției renale (reflexate de creatinina serică sau cistatina C) de leziunile renale acute (cum ar fi marcatorii de gelatină litrofilalina urinară asociate). [NGAL]) poate permite o mai bună diferențiere a înrăutățirii funcției renale în timpul spitalizării IAH.²⁸ A fost propus un sistem de clasificare detaliat pentru înțelegerea interacțiunii dintre performanța cardiacă și funcția renală și oferă un cadru de înțelegere a fiziopatologiei complexe care stă la baza sindromului cardiorenal.^{24,29} Aspectele clinice ale diagnosticului și managementului sindromului cardiorenal sunt acoperite mai detaliat în AHF.

Mecanisme vasculare

Deși anomaliile funcției cardiace au deținut în mod tradițional poziția centrală în patogeneza AHF, există o apreciere din ce în ce mai mare pentru importanța sistemului vascular nu numai ca o cauză de bază a disfuncției cardiace (adică, ateroscleroza,

hipertensiunea arterială), ci și ca o componentă centrală a patogenezei AHF. Anomaliile funcției endoteliale legate de reglarea dependentă de oxid nitric a tonusului vascular sunt bine descrise în insuficiența cardiacă.³⁰ Rigiditatea arterială, care este legată, dar diferită de creșterea tensiunii arteriale, crește condițiile de încărcare cardiacă și este asociată cu insuficiență cardiacă incidentă și rezultate mai proaste. Vasoconstricția periferică în cazul AHF redistribuie sângele la nivel central, crescând congestia venoasă pulmonară și edem. După cum s-a menționat anterior, presiunea venoasă centrală crescută reduce funcția renală, rezultând o retenție mai mare de lichid care crește și mai mult presiunile venoase. Vasoconstricția arterială periferică crește postsarcina, presiunile de umplere VS și presiunile venoase pulmonare postcapilare, ducând la agravarea edemului pulmonar și a dispneei. Această postsarcină crescută determină un stres mai mare al peretelui ventricular și creșterea ischemiei miocardice și a aritmiilor cardiace. Complianța vasculară anormală predispune, de asemenea, pacienții afectați la o labilitate marcată a tensiunii arteriale, cu modificări relativ minore ale volumului intravascular, determinând creșteri abrupte ale postîncărcării și în cele din urmă ale presiunilor de umplere VS, ducând la congestie pulmonară. Efectele acestei anomalii vasculare sunt amplificate de disfuncția diastolică VS.

Observația clinică că tratamentul vasodilatator poate ameliora dispneea la mulți pacienți cu hipertensiune acută fără diureză semnificativă a condus la conceptul că nepotrivirea contractilității postsarcină poate duce la creșterea presiunii de umplere diastolică în cazul modificărilor minime ale volumului total al corpului. În mod similar, recunoașterea capacității mari a sistemului venos (în special, circulația splanhnică) a condus la creșterea interesului pentru schimbările de volum de la „rezervor venos” în volumul circulator efectiv, ca un mecanism potențial important și nerecunoscut în AHF. presiunile de umplere și modificările greutateii corporale în timpul monitorizării hemodinamice cronice.

Mecanisme neurohormonale și inflamatorii (vezi și capitolul 22)

Deși creșterile neurohormonilor circulanți sunt bine documentate la pacienții cu AHF, rolul precis al activării neurohormonale în patofiziologia AHF rămâne pe deplin delimitat. Au fost raportate concentrații plasmatiche crescute ale norepinefrinei, activității reninei plasmatic, aldosteronului și endotelinei-1 la pacienții cu AHF; toate aceste axe sunt asociate cu vasoconstricție și retenție de volum, care ar putea contribui la ischemia și congestia miocardică, exacerbând astfel decompensarea cardiacă. Activarea inflamatorie și stresul oxidativ pot juca, de asemenea, un rol. Citokinele proinflamatorii precum factorul de necroză tumorală alfa și interleukina-6 sunt crescute la pacienții cu AHF și au efecte inotrope negative directe asupra miocardului, precum și creșterea permeabilității capilare și inducerea disfuncției endoteliale. poate duce la o supresie suplimentară a miocardului, la perturbarea barierei alveolo-capilare pulmonare și la creșterea agregării trombocitelor și a coagulării (potențial agravare a ischemiei).

EVALUAREA PACIENTULUI CU

INSUFICIENȚA CARDIACA ACUTA

Evaluarea inițială a pacientului cu ICA se concentrează pe următoarele aspecte critice: (1) stabilirea unui diagnostic definitiv de ICA cât mai rapid și eficient posibil; (2) tratament de urgență pentru afecțiuni care pot pune viața în pericol (de exemplu, șoc, insuficiență respiratorie), (3) identificarea și abordarea oricăror factori declanșatori clinici relevanți, (4) stratificarea riscului pentru triajul pacientului la un nivel adecvat de îngrijire (de exemplu, unitate de terapie intensivă, unitate de telemetrie, unitate de observație); și (5) definirea profilului clinic al pacientului (pe baza tensiunii arteriale, a stării de volum și a funcției renale) pentru a permite implementarea rapidă a terapiei celei mai adecvate.

Clasificare

Eterogenitatea inerentă a AHF face dificilă dezvoltarea unei scheme de clasificare cuprinzătoare și niciun sistem de clasificare unic nu a obținut acceptare universală. Valoarea potențială a clasificării clinice este de a oferi un cadru pentru identificarea subgrupurilor clinice importante din spectrul AHF care ar putea avea un impact asupra alegerii terapiei și a cursului clinic - analog cu distincția dintre infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, infarctul miocardic fără denivelarea segmentului ST și angina pectorală instabilă la pacienții cu boală cardiacă acută.

O metodă de clasificare potențial utilă se bazează pe prezența sau absența unui istoric anterioară de insuficiență cardiacă. Insuficiența cardiacă de nou-apariție sau de novo reprezintă aproximativ 20% din spitalizările pentru AHF.¹⁰ Pacienții pot să nu aibă antecedente de boală cardiovasculară sau factori de risc (de exemplu, miocardită acută), dar mai frecvent, ei au un fundal de factori de risc pentru insuficiență cardiacă (stadiul A insuficienței cardiace conform Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii [ACC/AHA] sau boală cardiacă structurală preexistentă conform ghidurilor ACC/AHA). orientări) (vezi și capitolele 23 și 25). La mulți dintre acești pacienți cu insuficiență cardiacă de novo, AHF se dezvoltă în cadrul sindromului coronarian acut. Marea majoritate a pacienților cu AHF, totuși, au antecedente de insuficiență cardiacă cronică preexistentă. Acești pacienți au, de obicei, o prezentare clinică mai puțin dramatică, deoarece natura cronică a tulburării a permis recrutarea unor mecanisme compensatorii și remodelare (de exemplu, creșterea capacității limfatice pulmonare). În plus, acești pacienți sunt deja tratați cu antagoniști neurohormonali (beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei [ECA]) și diuretice de ansă, astfel încât activarea neurohormonală poate fi mai puțin profundă, dar rezistența la diuretice poate fi mai frecventă.

O varietate de cadre de clasificare suplimentare au încercat să clasifice pacienții cu AHF într-un mod care ar putea avea implicații pentru îngrijirea clinică. Clasificarea cea mai detaliată este prezentată în ghidurile ESC, care subdivizează AHF în mai multe scenarii clinice diferite bazate pe caracteristicile inițiale și răspunsul la terapie.² În măsura în care unele dintre categoriile propuse în ghidurile ESC pot avea o suprapunere semnificativă, sugerăm o schemă de clasificare simplificată care definește trei grupuri generale de pacienți cu AHF (Tabelul 24-2):

Insuficiență cardiacă decompensată. Acest grup este compus din pacienți cu agravarea semnelor și simptomelor de congestie pe fond de insuficiență cardiacă cronică. Cursul în timp al acestei progresii poate fi acut, subacut sau indolent, cu simptome care se agravează treptat în câteva zile până la săptămâni. Ele pot avea fie o fracție de ejeție păstrată, fie redusă, dar debitul cardiac este în general menținut și tensiunea arterială este în limitele normale. În general, acest grup reprezintă cea mai mare proporție de pacienți spitalizați pentru AHF.

Insuficiență cardiacă hipertensivă acută. Hipertensiunea arterială este din ce în ce mai recunoscută ca o trăsătură comună a prezentării AHF, 50% dintre pacienți prezentând tensiune arterială sistolică (TAS) mai mare de 140 mm Hg și 25% cu PAS mai mare de 160 mm Hg.³⁵ În acest grup, hipertensiunea arterială poate fi declanșată de un tonus simpatic ridicat legat de dispnee și hipertensiune arterială însoțitoare de hipertensiune arterială sau însoțitoare de hipertensiune arterială. modificările postîncărcării pot declanșa decompensarea. Ambele mecanisme pot fi operative la un anumit pacient și

relațiile cauză-efect pot fi dificil de discernător cu precizie. Din punct de vedere epidemiologic, pacienții la care insuficiența cardiacă acută hipertensivă au o probabilitate mai mare de a avea funcția sistolică păstrată, mai probabil să fie femei și mai susceptibile de a prezenta simptome de debut brusc. Edemul pulmonar franc cu rale evidente și congestie floridă pe radiografie toracică este mult mai frecvent la acest grup de pacienți decât la cei cu debut mai gradual al simptomelor, probabil legat de diferențele în complianța VS, acuitatea modificărilor presiunii și capacitatea limfatică pulmonară. Deși adesea izbitor de bolnavi la momentul prezentării inițiale cu hipoxemie și posibilă nevoie de ventilație neinvazivă sau chiar de intubare, acești pacienți tind să răspundă bine la terapie și au o mortalitate scăzută în spital.

Șoc cardiogen. Acest grup prezintă semne și simptome de hipoperfuzie de organ în ciuda preîncărcării adecvate. SBP deseori (deși nu întotdeauna) este scăzută, iar dovezile de disfuncție a organelor terminale (renală, hepatică, sistem nervos central) sunt frecvente. Acest tip de AHF este relativ neobișnuit (4% din prezentările AHF în EHFS II) în registrele comunitare largi, dar este mai frecvent în instituțiile de îngrijire terțiară.

Deși acest sistem de clasificare nu surprinde pe deplin unele scenarii clinice mai puțin obișnuite (de exemplu, insuficiență cardiacă dreaptă izolată sau insuficiență cardiacă cu debit mare), el cuprinde în mod util marea majoritate a pacienților cu AHF care pot fi observați în practica clinică de rutină. Managementul mai multor scenarii clinice specifice în AHF este discutat mai detaliat mai târziu.

Simptome

Cele mai frecvente motive pentru ca pacienții să solicite îngrijiri medicale pentru AHF sunt simptomele legate de congestie. O listă a celor mai frecvente simptome de prezentare este prezentată în Tabelul 24-3. Dispneea este cel mai frecvent simptom și este prezentă la 90% dintre pacienții care se prezintă cu AHF. Durata și timpul de apariție a simptomelor pot varia semnificativ, de la debut foarte acut în câteva minute până la agravarea lentă a

simptomelor cronice până când pacientul solicită asistență medicală. Senzația de dispnee este un fenomen complex care este influențat de factori fiziologici, psihologici și sociali multipli și poate varia dramatic de la un pacient la altul³⁶. De asemenea, pacienții pot prezenta semne și simptome legate de congestia venoasă sistemică, inclusiv edem periferic, creștere în greutate, sațietate precoce și creșterea circumferinței abdominale. De importanță, pot predomina simptomele atipice, în special la pacienții vârstnici, la care oboseala, depresia, starea psihică alterată sau tulburările de somn pot fi plângerea principală.

Examenul fizic

În ciuda progreselor în tehnologie de diagnosticare și imagistică, insuficiența cardiacă rămâne un diagnostic clinic, iar examenul fizic continuă să joace un rol fundamental în depistarea acesteia. Aspecte ale examenului fizic de o importanță deosebită în AHF sunt acoperite aici; pentru o discuție mai generală a anamnezei și a examenului fizic, a se vedea capitolele 11 și 23. Un cadru util pentru evaluarea la patul pacienților cu ICA este cel dezvoltat de Stevenson și colegii (vezi Fig. 23-2), care se concentrează pe adecvarea perfuziei („rece” versus „cald”) și prezența sau absența congestiei în repaus („umed”) versus „uscat”.

Măsurarea tensiunii arteriale este o parte critică în evaluarea pacienților cu ICA; hipotensiunea arterială este unul dintre cei mai puternici predictorii ai rezultatelor slabe și ajută la definirea profilului clinic al pacientului și a intervențiilor terapeutice adecvate. TAS este de obicei normală sau crescută la pacienții cu AHF, aproape 50% prezentând TAS mai mare de 140 mm Hg. Combinația dintre hipertensiunea subiacentă și creșterea marcată a stimulării simpatice care însoțește AHF poate duce la creșteri ale TAS în concordanță cu urgențele sau urgențele hipertensive (12% dintre pacienți aveau o PAS de peste 180 mm Hg la internare). TAS foarte scăzută este mai puțin frecventă, doar 2% dintre pacienții din ADHERE prezentându-se cu valori mai jos

TABELUL 24-3 Simptome și semne de prezentare frecvente ale insuficienței cardiace decompensate

90 mm Hg. Presiunea pulsului (diferența dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică) este o măsură utilă care este un marker indirect al debitului cardiac. O presiune scăzută a pulsului se corelează cu debitul cardiac scăzut și conferă un risc crescut la pacienții internați cu ICA. O presiune ridicată a pulsului poate alerta medicul cu privire la o stare de debit mare, inclusiv posibilitatea de tireotxicoză nerecunoscută, regurgitare aortică sau anemie.

Presiunea venoasă jugulară (JVP) este literalmente un barometru al hipertensiunii venoase sistemice și este cea mai utilă constatare a examenului fizic în evaluarea pacienților cu AHF. Evaluarea precisă a JVP depinde în mare măsură de abilitățile examinatorului. JVP reflectă presiunea atrială dreaptă, care de obicei (deși nu întotdeauna) este o măsură indirectă a presiunilor de umplere VS. Situațiile importante în care JVP ar putea să nu reflecte

presiunile de umplere ale VD includ insuficiența VD izolată (de exemplu, din hipertensiune pulmonară sau infarct VD). Regurgitarea tricuspidiană semnificativă poate complica evaluarea JVP, deoarece „unda CV” mare a insuficienței tricuspidiane poate duce la supraestimarea JVP și, prin urmare, la presiunile de umplere pe partea stângă.

Inspecția vizuală și palparea precordului, urmate de auscultare atentă, oferă indicii importante asupra prezenței disfuncției cardiace. Galopurile S3 sau al treilea zgomot cardiac sunt detectate la aproximativ 11% până la 34% dintre pacienții internați cu AHF. Murmurele de insuficiență mitrală sau aortică sau stenoza aortică pot oferi indicii importante pentru etiologia AHF.

Ras-urile sau creștăturile inspiratorii sunt cea mai frecventă constatare la examenul fizic și au fost observate la 66% până la 87% dintre pacienții internați pentru AHF. Cu toate acestea, deseori, rafale nu se aud la pacienții cu un fond de insuficiență cardiacă cronică și hipertensiune venoasă pulmonară, din cauza drenajului limfatic crescut, întărind perla clinică importantă că absența râurilor nu implică neapărat presiuni normale de umplere a VS. Extremitățile reci cu pulsuri periferice palpabile sugerează scăderea perfuziei periferice în concordanță cu un indice cardiac marginal, vasoconstricție marcată sau ambele. De notat, temperatura ar trebui să fie evaluată la nivelul piciorului inferior, spre deosebire de picior, iar această evaluare este relativă la temperatura mâinilor examinatorului.

Edemul periferic este prezent la până la 65% dintre pacienții internați cu AHF și este mai puțin frecvent la pacienții care prezintă predominant insuficiență cardiacă cu debit scăzut sau șoc cardiogen. Ca și în cazul ralurilor, prezența edemului are o valoare predictivă pozitivă rezonabilă pentru insuficiența cardiacă acută decompensată, dar o sensibilitate scăzută, deci absența acestuia nu exclude acest diagnostic. Edemul rezultat din AHF este de obicei dependent, simetric și pitting. Se estimează că se acumulează minim 4 litri de lichid extracelular pentru a produce edem detectabil clinic. Hepatomegalia și splenomegalia pot apărea în mod acut la pacienții cu AHF ca o consecință a presiunii venoase centrale crescute și în astfel de cazuri deseori duc la sensibilitate semnificativă, dar aceste afecțiuni sunt mai des rezultatul hipertensiunii venoase sistemice cronice, când este prezentă sensibilitate minimă, dacă există. Regurgitarea tricuspidiană severă poate duce la un ficat pulsatil la examinare și la ciroză congestivă. Ascita apare ca răspuns la presiunile venoase centrale crescute prin întârzierea golirii venelor peritoneale și a venelor hepatice. De notat, congestia viscerală poate apărea independent de ascită sau organomegalie palpabilă.

Alte teste de diagnosticare

Biomarkeri

Peptidele natriuretice sunt o familie de hormoni contrareglatori importanți în insuficiența cardiacă cu efecte vasodilatatoare și alte efecte (vezi capitolul 23). În contextul AHF, s-a demonstrat că atât peptida natriuretică cerebrală (BNP) cât și peptida natriuretică procreier N-terminală (NT-proBNP) joacă un rol important în diagnosticul diferențial la pacienții care se prezintă la urgență cu dispnee (vezi Tabelul 23-6). sensibilitatea și

specificitatea de a diferenția dispneea care s-a confirmat în cele din urmă a fi datorată AHF (pe baza unei analize a datelor clinice de către un grup orb de cardiologi) de dispneea din alte cauze. De importanță, valoarea predictivă negativă a unui nivel BNP mai mic de 100 pg/mL a fost deosebit de mare (89%), în timp ce valoarea predictivă pozitivă a acestui prag de decizie a fost mai modestă (79%). Studiile ulterioare folosind NT-proBNP, cum ar fi studiul PRIDE, au arătat că NT-proBNP are o valoare diagnostică similară, deși punctele de tăiere adecvate sunt mai mari în general și variază în funcție de vârstă. pot apărea infarct miocardic sau embolie pulmonară) și fals negative (cauzate în primul rând de obezitate, care are ca rezultat niveluri mai scăzute de NP pentru un anumit grad de insuficiență cardiacă). Deși nivelurile de peptide natriuretice tind să fie mai scăzute la pacienții cu HFpEF decât cei cu funcție sistolică redusă, testarea peptidelor natriuretice nu poate distinge în mod fiabil HFpEF de insuficiența cardiacă sistolică la un pacient individual.

Alte teste de laborator

Evaluarea funcției renale este o componentă critică în managementul pacienților cu AHF. Trebuie calculată o rată estimată de filtrare glomerulară deoarece creatinina serică poate subestima gradul de disfuncție renală, în special la pacienții vârstnici. Azotul ureic din sânge (BUN) este mai direct legat de severitatea AHF decât creatinina și de obicei este crescut la internare la o mare parte a pacienților cu AHF. Pe lângă faptul că reflectă funcția renală intrinsecă, nivelul BUN este aproximativ proporțional cu activarea neurohormonală în AHF. O mare varietate de alți biomarkeri au fost evaluați la pacienții cu AHF, dar niciunul nu este în prezent recomandat pentru utilizare de rutină la această populație.⁴⁰

Radiografie toracică, electrocardiogramă și ecocardiogramă

Radiografia toracică se efectuează în mod obișnuit în momentul prezentării la pacienții cu dispnee și este un test fundamental în evaluarea suspectării de ICA. În registrul ADHERE, 90% dintre pacienți au fost supuși radiografiei toracice în timpul spitalizării și s-au găsit dovezi de congestie la peste 80% dintre acești pacienți. La pacienții cu un fond de insuficiență cardiacă cronică și/sau debut lent al simptomelor, dovezile de congestie pe radiografie toracică pot fi subtile și edem pulmonar clar este adesea absent în ciuda presiunilor de umplere substanțial crescute.

Electrocardiograma (ECG) este un alt test standard de diagnostic, care este adecvat pentru toți pacienții care prezintă AHF (vezi capitolul 12). Anomaliile ECG sunt extrem de frecvente la pacienții cu AHF. O atenție deosebită pentru modificările ECG care sugerează ischemie este de importanță, deoarece creșterea troponinei este frecventă în AHF, indiferent de cauză și, prin urmare, poate să nu fie un marker de încredere al sindroamelor coronariene acute. Aritmiile sunt, de asemenea, un declanșator comun pentru AHF, iar fibrilația atrială este prezentă la 20% până la 30% dintre pacienții care prezintă AHF.

Utilizarea ecocardiografiei (vezi capitolul 14) este foarte mare la pacienții cu ICA – mai mult de 80% dintre pacienții din EHFS II au avut o ecocardiogramă efectuată în timpul spitalizării index.¹⁰ Deși adecvarea ecocardiografiei de rutină la toți pacienții cu ICA este

controversată, ecocardiograma este poate cel mai util test unic în investigarea cauzei AHF. Ecocardiografia poate evalua funcția sistolică și diastolică globală, anomaliile de mișcare regională a peretelui, funcția valvulară, hemodinamica, inclusiv estimările presiunii de umplere și debitul cardiac și boala pericardică. Raportul Doppler tisular dintre viteza maximă a fluxului sanguin transmisiv diastolic precoce (E) și viteza maximă a țesutului inelar mitral diastolic precoce (Ea) (raportul E/Ea) s-a dovedit a fi aditiv la măsurile BNP în diagnosticarea pacienților cu AHF care prezintă dispnee. Un raport E/Ea mai mare de 15 prezice o presiune capilară pulmonară (PCWP) mai mare de 15 mm Hg și s-a demonstrat că este exact în secțiile de urgență și în secțiile de terapie intensivă. Acestea și alte măsuri neinvazive vor necesita o validare suplimentară înainte de a putea fi adoptate pe scară largă, iar rolul ecocardiografiei de rutină la toți pacienții spitalizați cu AHF rămâne incert.

Declanșatoare clinice

În timp ce secțiunea precedentă s-a concentrat pe mecanismele intrinseci implicate în patofiziologia AHF, pot fi identificate și o varietate de factori declanșatori clinici identificabili specifici. Deși unii dintre acești factori declanșatori au fost recunoscuți de mult timp, doar apariția recentă a registrelor observaționale mari a oferit date mai definitive cu privire la contribuția lor relativă în populația mai largă a insuficienței cardiace. În registrul OPTIMIZE-HF, 61% dintre subiecții înscriși au avut un precipitant clinic identificabil, cele mai frecvente fiind procesele pulmonare (15%), ischemia miocardică (15%) și aritmiile (14%)⁴¹ (Fig. 24-5). Mai mult de un precipitant a fost identificat într-o minoritate substanțială a populației studiate. Dintre factorii declanșatori identificați, înrăutățirea funcției renale a fost responsabilă pentru cea mai mare rată a mortalității în spital (8%), în timp ce neaderarea la dietă sau la medicamente sau hipertensiunea arterială necontrolată a fost asociată cu un prognostic mult mai bun (<2% mortalitate în spital pentru fiecare). În general, declanșatorii clinici specifici identificați au variat semnificativ în funcție de metodele de constatare și de populația studiată.

Stratificarea riscurilor

Stratificarea riscului poate servi ca instrumente clinice importante, ajutând la identificarea acelor pacienți la ambele capete ale spectrului de risc; pacienții care prezintă un risc foarte mare pot fi observați mai îndeaproape sau tratați mai intens, în timp ce pacienții cu risc scăzut pot evita cu totul spitalizarea sau au nevoie de o urmărire și monitorizare mai puțin riguroasă. O varietate de modele predictive au fost dezvoltate în AHF, care, în general, pot fi împărțite în două grupuri: cele axate pe mortalitatea în spital și cele axate pe evenimentele post externare (deces sau respitalizare). Predictorii cheie selectați ai rezultatului în AHF sunt prezentați în Figura 24-6.

Modele predictive ale mortalității în spital

Datele din registrul ADHERE au fost folosite pentru a dezvolta o analiză a arborelui de clasificare și regresie (CART) pentru a identifica cele mai bune

La Prezentare

Istorie

Condiții comorbide

Fără beta-blocante

Vârsta

Doză mare de diuretic

RCP necesară sau
ventilație mecanică

Evaluarea fizică

TAS scăzută

Tahicardie

Frecvență respiratorie ridicată

Laboratoare/Biomarkeri

Azot ureic din sânge

BNP și NT-proBNP

Creatinină

Troponină

Hemoglobină

de sodiu

Durata QRS

FIGURA 24-6 Indicatori de prognostic selectați în insuficiența cardiacă acută la momentul prezentării inițiale și la momentul externării. RCP = resuscitare cardiopulmonară; IC = insuficiența cardiacă.

predictori ai mortalității în spital și pentru a dezvolta un model de stratificare a riscului.⁴² Dintre cele 39 de variabile evaluate, metoda CART a identificat creșterea BUN, TAS mai scăzută și creatinina serică mai mare la momentul internării ca fiind cei mai buni predictori ai mortalității în spital. Aceste trei variabile au permis discriminarea grupurilor cu mortalitate în spital foarte scăzută (2%) sau extrem de ridicată (22%).

Modele predictive ale evenimentelor post-descărcare

După cum sa menționat, atât riscul de deces, cât și probabilitatea reinternării sunt substanțiale în primele 60 până la 90 de zile după externare la pacienții cu AHF. Unele variabile pot prezice mortalitatea, dar nu rehospitalizarea și invers. În general, modelele de predicție a mortalității s-au comportat mai bine decât modelele concentrate pe compozitul decesului sau rehospitalizării, potențial deoarece riscul de rehospitalizare este influențat de o varietate de factori sociali care nu sunt ușor de capturat în modelele multivariabile. După cum s-a discutat mai departe, în conformitate cu actualul accent major pe prevenirea

respitalizării în AHF, modelele de predicție a respitalizării au fost de interes substanțial. O revizuire sistematică a modelelor a identificat o serie de modele axate pe prezicerea respitalizării după un eveniment AHF, dar nu a reușit să identifice un model consistent de predictor în cadrul studiilor.⁴³ Cu toate acestea, câțiva markeri ușor disponibili au fost în general asociați cu prognosticul în mai multe studii și sunt rezumați în continuare mai detaliat.

Tensiunea arterială. SBP sa dovedit a fi un predictor important al rezultatelor într-o varietate de studii, tensiunea arterială mai mare fiind asociată în mod constant cu un risc mai scăzut. Într-o analiză detaliată a TAS la pacienții din studiul OPTIMIZE-HF, a fost găsită o relație relativ monotonă între tensiunea arterială și mortalitate pe tot spectrul tensiunii arteriale, fără nicio dovadă a riscului crescut chiar și la niveluri foarte ridicate ale tensiunii arteriale (>180 mm Hg).³⁵

Azot ureic din sânge. Funcția renală (estimată prin BUN, creatinina serică și rata de filtrare glomerulară) este un predictor important al prognosticului la pacienții cu AHF.⁴² De notat, BUN s-a dovedit în mod constant a fi un predictor mai puternic al rezultatului decât creatinina: în comparație cap la cap, BUN pare să integreze o varietate de aspecte importante de prognostic, inclusiv funcția renală activă și neuro-horo-reala. clearance-ul).^{44,45}

Peptida natriuretică a creierului și peptida natriuretică pro-creier N-terminală. S-a demonstrat că BNP și NT-proBNP sunt predictorii puternici ai riscului de insuficiență cardiacă. În cadrul AHF, nivelurile de peptide natriuretice la prezentarea inițială sunt predictorii importanți ai rezultatelor atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. În studiul PRIDE al pacienților care se prezentau la urgență cu dispnee inexplicabilă, o singură valoare a NT-proBNP la prezentarea inițială a fost un predictor independent de deces până la 1 an.⁴⁶ În registrul ADHERE, nivelul BNP la admitere a fost un predictor semnificativ al mortalității în spital, indiferent de fracția de ejeție. Datele din registrul OPTIMIZE care compară BNP la internare, BNP la externare și modificarea BNP pe parcursul spitalizării au identificat BNP la externare ca având cea mai mare putere de predicție a evenimentelor după externare.⁴⁷

MANAGEMENTUL PACIENTULUI CU INSUFICIENTA CARDIACA ACUTA

Fazele managementului

Un aspect central al AHF este nevoia de îngrijire urgentă dincolo de cea oferită de obicei în ambulatoriu. Managementul pacienților cu AHF poate fi luat în considerare în contextul a patru faze de tratament cu obiective distincte. Pentru a atinge aceste obiective, este necesară o integrare perfectă a diferitelor faze ale managementului, cu un nivel ridicat de coordonare între îngrijitorii din spital și după externare. Diferite strategii de tratament și o descriere detaliată a diferitelor terapii sunt prezentate mai târziu.

Faza I: îngrijire urgentă/de urgență

Obiectivele inițiale în managementul unui pacient care se prezintă cu AHF sunt stabilirea rapidă a diagnosticului (așa cum s-a discutat mai devreme), tratarea anomaliilor care pun viața în pericol, inițierea terapilor pentru a oferi rapid ameliorarea simptomelor și identificarea cauzei și a declanșatorilor care declanșează episodul de AHF.

Terapiile inițiale pot urma algoritmul din Figura 24-7. În măsura în care dispneea este cea mai frecventă plângere la pacienții cu ICA, managementul inițial al ICA necomplicată vizează de obicei acest simptom⁴⁸. La pacienții cu hipoxemie severă (saturație de oxigen [SaO₂] <90%), se recomandă administrarea de oxigen. Deși saturația de oxigen la prezentare este invers legată de mortalitatea pe termen scurt⁴⁹, oxigenul inhalat (FiO₂ > 0,4) poate provoca efecte hemodinamice dăunătoare (cum ar fi vasoconstricția indusă de hiperoxie) la pacienții cu disfuncție sistolică,⁵⁰ deci nu este recomandat de rutină la pacienții fără hipoxemie. La pacienții cu boală pulmonară obstructivă nu trebuie utilizate concentrații mari de oxigen inhalat, pentru a evita riscul depresiei respiratorii și agravarea hipercarbiei. Studiile clinice timpurii și meta-analizele sugerează că la pacienții cu edem pulmonar cardiogen, tratamentul cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) sau ventilație intermitentă neinvazivă cu presiune pozitivă (VNIPV) ajută la atenuarea simptomelor, optimizează variabilele fiziologice și reduce nevoia de ventilație invazivă și mortalitatea.⁵¹ 1069 de pacienți cu edem pulmonar care au fost desemnați aleatoriu să primească oxigenoterapie standard, CPAP sau NIPPV.⁵² Ventilația neinvazivă (VNI) cu CPAP sau NIPPV a fost asociată cu o îmbunătățire mai mare a dispneei, frecvenței cardiace, acidozei și hipercapneei raportate de pacient după 1 oră de terapie, deși a fost asociată cu un beneficiu sau o scădere a mortalității pe 7 zile când nu era nevoie de un beneficiu sau o scădere a mortalității pe zi. comparativ cu terapia cu oxigen standard. CPAP este inițiată de obicei cu o presiune finală de expirare pozitivă (PEEP) de 5 până la 7,5 cm H₂O, titrată la 10 cm H₂O după cum este necesar pentru ameliorarea dispneei și îmbunătățirea saturației cu O₂. Contraindicațiile pentru utilizarea NIV includ necesitatea imediată de intubare endotraheală (incapacitatea de a proteja căile respiratorii, hipoxie care pune viața în pericol) și lipsa cooperării pacientului (alterarea senzorială, inconștiență, anxietate, incapacitatea de a tolera masca). Se recomandă prudență în utilizarea acestor modalități la pacienții cu șoc cardiogen, insuficiență VD și boală obstructivă severă a căilor respiratorii. Reacțiile adverse potențiale și complicațiile includ anxietatea, claustrofobia, membranele mucoase uscate, agravarea insuficienței VD, hipercapneea, pneumotoraxul și aspirația. Ventilația mecanică cu intubație endotraheală este necesară la aproximativ 4% până la 5% din toți pacienții.^{10,53} Morfina poate fi utilă la pacienții cu anxietate sau stres sever, dar trebuie utilizată cu precauție sau evitată, mai ales în prezența hipotensiunii, bradicardiei, blocului atrioventricular avansat sau retenției de CO₂. În unele analize retrospective, utilizarea morfinei a fost asociată cu o probabilitate crescută de ventilație mecanică, necesitatea de internare la unitatea de terapie intensivă (UTI), spitalizare prelungită și deces.

Diureticele de ansă intravenoase sunt agenții farmacologici cel mai frecvent administrați pentru AHF; mai mult de 75% dintre pacienții din departamentul de urgență primesc diuretice intravenoase, cu o ușă medie pentru prima administrare intravenoasă a timpului

de 2,2 ore raportat în ADHERE.⁵³ Deși unii pacienți cu redistribuire a volumului, mai degrabă decât hipervolemie, pot beneficia numai de vasodilatatoare, pacienții simptomatici cu dovezi obiective de congestie în concordanță cu terapia venoasă pulmonară sau sistemică ar trebui să primească o terapie urgentă a hipertensiunii arteriale sau a edemului sistemic pentru ameliorarea diureticiei. dispnee.⁵⁴ Terapia inițială constă în mod obișnuit într-o injecție în bolus cu o doză între 1 și 2,5 ori doza de diuretic de ansă orală a pacientului pentru pacienții cu terapie diuretică cronică (vezi secțiunea ulterioară, Diuretice). În absența hipotensiunii, vasodilatatoarele joacă un rol important în terapia inițială a pacienților cu edem pulmonar și oxigenare deficitară. S-a demonstrat că o strategie de tratament de inițiere precoce a terapiei intravenoase cu nitrați la pacienții cu edem pulmonar cardiogen sever reduce nevoia de ventilație mecanică și frecvența infarctului miocardic.⁵⁵

După îngrijirea de urgență a pacientului, se efectuează evaluarea pentru triaj, iar un punct critic de decizie se referă la decizia de admitere a pacientului în spital. Deși pacienții cu risc scăzut pot fi externați cu o monitorizare atentă, marea majoritate a pacienților care se prezintă la urgență cu insuficiență cardiacă sunt internați.⁵⁶ Deși mai puțin de 5% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă sunt tratați inițial într-o unitate de observare a departamentului de urgență, aceste centre de îngrijire specializată pot fi eficiente în scăderea spitalizărilor, a costurilor de spitalizare, a unităților de terapie intensivă și a îngrijirilor medicale aferente mențin de îngrijire a pacientului.⁵⁷ În general, spitalizarea este recomandată pentru pacienții cu dovezi de insuficiență cardiacă decompensată severă, inclusiv hipotensiune arterială, înrăutățirea funcției renale sau alterarea mentării; dispnee în repaus asociată fie cu tahipnee, fie, mai rar, cu hipoxemie semnificativă (saturație de oxigen <90%); aritmie semnificativă hemodinamic (cel mai frecvent fibrilație atrială, fie cu răspuns ventricular rapid, fie cu debut nou); și sindroame coronariene acute. Spitalizarea ar trebui luată în considerare la pacienții cu congestie agravată, chiar și în absența dispneei și adesea reflectată de creșterea semnificativă în greutate (>5 kg), alte semne sau simptome de congestie pulmonară sau sistemică, insuficiență cardiacă nou diagnosticată, complicații ale terapiei insuficienței cardiace (cum ar fi tulburări electrolitice, defibrilator-defibrilator implantabil frecvent) sau alte afecțiuni comorbide asociate cu cardioverter implantabil [ICD]⁵⁸.

Prezentări clinice specifice

Fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid. Fibrilația atrială (vezi capitolul 38) cu răspuns ventricular rapid este cea mai frecventă tahiaritmie care necesită tratament la pacienții cu AHF. Poate fi dificil de determinat cu certitudine dacă fibrilația atrială a fost un declanșator al AHF sau dacă decompensarea progresivă a insuficienței cardiace a dus la fibrilație atrială. Deși răspunsul ventricular scade frecvent în paralel cu ameliorarea dispneei și, în consecință, scăderea impulsului simpatic, poate fi necesară o terapie suplimentară. Cardioversia imediată nu este, în general, indicată decât la pacientul instabil, deoarece cardioversia în timp ce pacientul rămâne semnificativ decompensat este asociată cu o rată ridicată de fibrilație atrială recurentă.¹² La pacienții cu disfuncție sistolică, digoxină intravenoasă (în absența

unei căi accesorii), poate fi utilizată cu prudență terapia beta-blocante sau amiodarone. Diltiazem și alți agenți care suprimă funcția ventriculară trebuie evitate la pacienții cu disfuncție sistolică semnificativă, dar pot fi eficiente la pacienții cu funcție conservată.

Insuficiență cardiacă ventriculară dreaptă. Cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace VD în AHF este insuficiența stângă. Insuficiența cardiacă izolată a VD este relativ rară și se datorează, în general, infarctului VD acut, emboliei pulmonare acute sau hipertensiunii pulmonare severe. Insuficiența cardiacă izolată a VD cauzată de un infarct acut VD este cel mai bine tratată cu reperfuzie precoce, în timp ce embolia pulmonară semnificativă hemodinamic poate fi tratată cu trombolitice. Stabilizarea hemodinamică prin optimizarea presiunii venoase centrale prin încărcarea fluidă monitorizată cu atenție (presiune venoasă centrală țintă [CVP], aproximativ 10 până la 12 mm Hg) și creșterea funcției sistolice ale VD cu suport inotrop intravenos sub ghidare hemodinamică invazivă, poate fi, de asemenea, necesară. analogi, sildenafil) agenții pot îmbunătăți funcția VD prin scăderea postîncărcării. Dacă pacientul este ventilat mecanic, normoxia și hipocarbă ar trebui să fie obiective folosind volume curente moderate (aproximativ 8 ml/kg) și un PEEP cât mai scăzut posibil (<12 cm H₂O) pentru a menține presiuni moderate de platou.

Sindroame coronariene acute. Sindroamele coronariene acute (SCA) (vezi capitolele 51 și 52) pot fi declanșatorul de bază la pacienți

prezentând cu AHF, dar după cum sa menționat mai devreme, diagnosticul este confundat de prevalența ridicată a troponinelor crescute asociate cu AHF în sine. Acești pacienți pot prezenta disconfort toracic, modificări electrocardiografice în concordanță cu ischemie și troponine serice crescute. Terapia agresivă pentru sindromul coronarian acut (SCA) trebuie instituită rapid (vezi capitolul 52). În absența șocului cardiogen, inodilatatoarele trebuie evitate la pacienții cu SCA și la cei cu boală coronariană asimptomatică semnificativă, deoarece datele experimentale au arătat că pot provoca necroză a miocardului ischemic și/sau hibernant.

Șocul cardiogen. Șocul cardiogen (vezi capitolul 52) se caracterizează prin hipotensiune arterială marcată (TAS <80 mm Hg) care durează mai mult de 30 de minute, asociată cu reducerea severă a indicelui cardiac (de obicei <1,8 L/min/m²) în ciuda presiunii adecvate de umplere a VS (PCWP > 18 mm Hg), ducând la hipoperfuzie de organ. Șocul cardiogen este o prezentare neobișnuită a ICA, raportată la mai puțin de 4% dintre pacienții din EHFS II, 10 dintre care majoritatea au avut un infarct miocardic. Complicațiile mecanice ale infarctului miocardic acut (IMA) cum ar fi insuficiența mitrală, ruptura cardiacă cu defect de sept ventricular sau tamponada și infarctul ventricular izolat pot fi, de asemenea, cauze în acest cadru. La acești pacienți pot fi necesari inotropi intravenosi sau chiar vasoconstrictori, cu suport circulator mecanic, cum ar fi cu o pompă cu balon intra-aortic (IABP) sau cu un dispozitiv de asistență VS (LVAD), pentru cazurile critice refractare, ca punte către transplantul cardiac sau alte intervenții mecanice. Pe lângă aceste terapii, de obicei sunt indicate introducerea cateterului de arteră pulmonară, evaluarea ecocardiografică și cateterismul cardiac urgent.

Faza II: Îngrijirea spitalicească

Obiectivele în managementul pacientului cu ICA în faza de spitalizare sunt finalizarea proceselor diagnostice și terapeutice acute care au fost inițiate în momentul prezentării inițiale, optimizarea profilului hemodinamic și statusul volumului pacientului și controlul simptomelor clinice, precum și inițierea sau optimizarea terapiei IC cronice. În mod ideal, aceste obiective ar fi îndeplinite într-o manieră care să minimizeze terapia intensivă și durata totală a spitalizării. Monitorizarea greutăților zilnice, a aportului și debitului de lichide și a semnelor vitale, inclusiv a tensiunii arteriale ortostatice, precum și o evaluare zilnică a simptomelor și semnelor, este crucială. Monitorizarea de laborator ar trebui să includă analiza zilnică a electroliților și a funcției renale. Evaluările diagnostice trebuie să includă o ecocardiogramă, dacă nu a fost efectuată recent, și evaluarea ischemiei miocardice, dacă este indicată clinic. Restricția alimentară de sodiu (până la 2 g pe zi) și restricția de lichide (până la 2 L pe zi) pot fi utile pentru a ajuta la tratarea congestiei. Riscul crescut de tromboembolism venos în insuficiența cardiacă este exacerbat de mobilitatea scăzută a pacienților internați cu ICA, iar profilaxia tromboembolismului venos este indicată la toți pacienții cu excepția cazului în care este recunoscută o contraindicație clară.

Cele mai multe medicamente în ambulatoriu trebuie continuate în timpul spitalizării, deși la pacienții cu înrăutățirea funcției renale, inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi sunt adesea reținuți. Pacienții internați cu beta-blocante au avut o apariție mai scăzută a aritmiilor ventriculare, o durată mai scurtă de ședere și o mortalitate redusă la 6 luni în comparație cu cei care nu le-au primit, iar la cei care au fost menținuți în terapie, utilizarea în ambulatoriu semnificativ mai mare a beta-blocantelor și o rată mai mică de respitalizare și deces în decurs de 6 luni după externare au fost documentate ajustări potențiale¹⁶⁰, chiar și după externare. Prin urmare, ar trebui să continue terapia cu beta-blocante în timpul spitalizării pentru AHF, cu excepția cazului în care este prezentă hipotensiune arterială semnificativă sau șoc cardiogen. În absența contraindicațiilor, inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi și dinitratul de izosorbid/hidralazină trebuie continuați și în timpul spitalizării. Identificarea altor ținte netratate (de exemplu, revascularizare, luarea în considerare a terapiei de resincronizare cardiacă la candidații adecvați) trebuie efectuată în timpul spitalizării. Faza de spitalizare a managementului AHF constituie, de asemenea, o oportunitate extraordinară de a oferi pacienților educație și terapii comportamentale. Pacienții trebuie să primească educație specifică și clară despre insuficiența cardiacă, inclusiv indicații pentru anumite medicamente, monitorizarea în ambulatoriu a stării lichidelor prin greutatea zilnică, autoajustarea diureticelor, programe de exerciții fizice și consiliere nutrițională, precum și posibilă consultație cu terapie fizică și ocupațională. Condițiile comorbide ar trebui abordate în mod agresiv, deoarece acestea complică adesea gestionarea insuficienței cardiace. Spitalizarea este, de asemenea, o posibilă oportunitate de a înscrie pacientul în programe adecvate de management al bolii insuficienței cardiace.

Sindromul cardiorenal la pacienții spitalizați

Sindromul cardiorenal (vezi capitolul 88) reprezintă una dintre cele mai mari provocări terapeutice în domeniul AHF. Deși nu a apărut o definiție consensuală până în prezent, o definiție a sindromului cardiorenal este starea clinică în care supraîncărcarea de volum a insuficienței cardiace este rezistentă sau refractară la tratament din cauza insuficienței renale progresive. O definiție practică folosită în mod obișnuit este o creștere a creatininei serice peste 0,3 mg/dL (sau scăderi cu 25% a RFG) în ciuda dovezilor de congestie clinică sau hemodinamică persistentă. Prin această definiție, sindromul cardiorenal apare la aproximativ 25% până la 35% dintre pacienții internați cu AHF, asociat cu durate mai lungi de ședere și rate mai mari ale mortalității post externare.²³ Această definiție a sindromului cardiorenal subliniază importanța congestiei persistente, deoarece mai multe studii au sugerat că modificările funcției renale în timpul decongestiei reușite, iar efectele adverse ale terapiei nu sunt de obicei asociate²⁶.

Deși diagnosticul sindromului cardiorenal poate fi simplu, managementul clinic este o provocare majoră. Deoarece concentrațiile absolute ale creatininei serice pot induce în eroare, RFG estimat (eGFR) trebuie calculat la pacienții cu AHF. După cum s-a menționat anterior, subumplerea arterială rezultată din supradiureză sau debit cardiac scăzut nu pare să fie cea mai frecventă cauză primară a agravării funcției renale, deși hipotensiunea arterială poate fi un factor important. fie intravenos (adică, nitroglicerină sau nitroprusiat) sau oral (dinitrat de izosorbid și hidralazină). De obicei, sunt necesare doze crescute de diuretice, deși rezistența la diuretice poate fi profundă. Deși ultrafiltrarea este adesea luată în considerare în acest scenariu, un studiu clinic randomizat recent, studiul CARRESS, a constatat că o abordare treptată a îngrijirii farmacologice s-a concentrat pe escaladarea diureticelor; utilizarea vasodilatatoarelor a fost superioară ultrafiltrației în ceea ce privește conservarea funcției renale și echivalentă în ceea ce privește decongestia.⁶³ În general, managementul adecvat al pacienților cu sindrom cardiorenal rămâne o provocare clinică majoră nerealizată în ICA.

Etapa III: Planificarea Predescărcării

Faza de pre-descărcare se concentrează pe obiectivele de evaluare a pregătirii pentru externare, optimizarea terapiei orale cronice, minimizarea efectelor secundare ale tratamentelor și, în cele din urmă, prevenirea readmisiei precoce și îmbunătățirea simptomelor și a supraviețuirii. Deși pot exista presiuni considerabile pentru externarea rapidă a pacienților (în special în Statele Unite), optimizarea atentă a regimului medical înainte de externare poate reduce riscul de reinterne ulterioare și poate îmbunătăți rezultatele pe termen lung, respitalizare.⁶⁵ În mod similar, s-a demonstrat că creșterile nivelului de externare BNP sunt asociate cu riscul de reinterne ulterioară.⁶⁶ Evaluarea capacității funcționale cu manevre simple precum urcarea unei scări sau mersul pe coridor poate fi un instrument simplu și valoros de utilizat înainte de externare.

TABELUL 24-4 Criterii de externare după spitalizare pentru insuficiență cardiacă acută

Recomandat pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă (IC)

Factorii exacerbatori abordați

S-a observat starea de volum aproape optimă

Trecerea de la diuretic intravenos la diuretic oral sa încheiat cu succes

Educația pacientului și a familiei a fost finalizată, inclusiv instrucțiuni clare de externare

FEVS documentată

S-a inițiat consilierea pentru renunțarea la fumat

Terapia farmacologică aproape optimă a fost obținută, inclusiv inhibitori ECA și beta-blocante (pentru pacienții cu FEVS redusă) sau intoleranță documentată

Vizită de urmărire la clinică programată, de obicei pentru 7-10 zile mai târziu

Intervenții care trebuie luate în considerare pentru pacienții cu IC avansată sau internari recurente pentru IC

Regimul de medicație orală este stabil timp de 24 de ore

Fără vasodilatator intravenos sau agent inotrop timp de 24 de ore

Ambulație înainte de externare pentru a evalua capacitatea funcțională după terapie

Planuri pentru managementul după externare (scală prezentă la domiciliu, asistentă medicală de vizită sau urmărire telefonică, în general, nu mai mult de 3 zile după externare)

Referire pentru managementul bolii, dacă este disponibil

Modificat de la Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, et al: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 16:e1, 2010.

Terapiile farmacologice cunoscute pentru a îmbunătăți rezultatele pe termen lung în insuficiența cardiacă cronică, cum ar fi utilizarea beta-blocantelor, inhibitorilor ECA și antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi, trebuie inițiate cât mai curând rezonabil în timpul spitalizării și înainte de externare la pacienții stabili hemodinamic, corespunzători. Inițierea înainte de externare a unui beta-blocant crește proporția de pacienți sub tratament adecvat la 60 de zile și, de asemenea, poate reduce mortalitatea la 60 până la 90 de zile.

Etapa IV: Managementul post-descărcare

Recidiva precoce a semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă care sugerează agravarea supraîncărcării de volum și/sau activarea neurohormonală este probabil să contribuie la ratele ridicate de readmisie care sunt observate pentru AHF.⁶⁷ Prin urmare, intervențiile prompte pot permite prevenirea progresiei supraîncărcării de volum și pot limita noile internări. Cel puțin unele reinternări pentru insuficiență cardiacă par a fi prevenite.⁶⁸ O serie de studii au investigat, de asemenea, beneficiile sprijinului după

externare, în special instrucțiunile de externare centrate pe pacient, instrucțiunile de tranziție, apelurile telefonice de urmărire și evaluarea timpurie a medicului, deși rezultatele acestor studii au fost amestecate în ceea ce privește impactul asupra rezultatelor. externare, dar o vizită de urmărire mai devreme (în mai puțin de o săptămână) ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu caracteristici cu risc ridicat.

Abordări generale ale terapiei insuficienței cardiace acute

Dirijarea congestiei

Strategiile de tratament pentru AHF au fost în mare parte empirice și limitate de o înțelegere incompletă a epidemiologiei și fiziopatologiei, precum și de natura relativ contonată a instrumentelor terapeutice disponibile. Abordarea generală actuală se concentrează pe tratamentul cu succes al congestiei clinice și hemodinamice, limitând în același timp efectele nefavorabile asupra funcției miocardice sau ale organelor terminale, identificând factori declanșatori adresabili și optimizând terapiile pe termen lung dovedite. Această abordare încorporează informații din trei aspecte principale ale prezentării clinice a pacientului: tensiunea arterială, starea volumului și funcția renală.

Tensiunea arterială

Tensiunea arterială reflectă interacțiunea dintre tonusul vascular și funcția pompei miocardice și este unul dintre cei mai importanți indicatori de prognostic în AHF (vezi mai devreme). Majoritatea pacienților prezintă tensiuni arteriale crescute și, în consecință, vor beneficia și vor tolera în siguranță terapia vasodilatatoare. Vasodilatatoarele pot scădea preîncărcarea prin inversarea vasoconstricției venoase și a redistribuirii volumului central aferente din sistemele venoase periferice și splanhnic și pot reduce postsarcina prin scăderea vasoconstricției arteriale, cu o îmbunătățire rezultată a funcției cardiace și renale. Vasodilatatoarele sunt terapia primară pentru AHF cu edem pulmonar și pentru pacienții nehipotensivi cu debit cardiac scăzut (perfuzie periferică sau centrală slabă cu SBP peste 85 până la 100 mm Hg). Într-un registru internațional de 4953 de pacienți internați pentru AHF (ALARM-HF) (75% internați în setările de ICU/CCU), analiza datelor dintr-o cohortă de 1007 perechi potrivite bazată pe propensiune a demonstrat o supraviețuire îmbunătățită în spital la pacienții tratați cu vasodilatatoare și diuretice, comparativ cu pacienții tratați cu diuretice doar 171,80% și mortalitate în spital. ratelor, respectiv ($P = 0,016$).⁷¹ De interes, această diferență în supraviețuire a fost deosebit de evidentă la pacienții cu TAS mai mică de 120 mm Hg (Fig. 24-8). Selectarea agentului depinde de situația clinică, practica locală și disponibilitatea (vezi secțiunea ulterioară despre terapii specifice).

Hipotensiunea arterială (TAS sub 85 până la 90 mm Hg) este un semn de prognostic slab la pacienții cu AHF. Tratarea tulburărilor cauzale de bază, potențial reversibile, cum ar fi SCA, embolul pulmonar și (rar)

hipovolemia, este esențială. Hipotensiunea hipovolemică, de obicei legată de supradiureză, este neobișnuită la pacienții cu ICA simptomatică și poate fi prezentă o supraîncărcare de volum neapreciată, în special la pacienții obezi, la care venele gâtului și ascita sunt greu de

evaluat. Cu dovezi clare de hipovolemie, se pot încerca „provocări fluide” monitorizate cu atenție, deși administrarea rapidă de bolusuri intravenoase de lichid poate precipita simptomele congestive. Hipotensiunea arterială asimptomatică, ca constatare izolată în absența congestiei și a perfuziei periferice sau centrale deficitare, nu necesită tratament de urgență. Terapia inotropă poate fi indicată pentru hipotensiune arterială simptomatică persistentă sau dovezi de hipoperfuzie în cazul disfuncției sistolice avansate. O analiză a 954 de perechi de pacienți cu potrivire în funcție de tendință din registrul ALARM-HF a sugerat că utilizarea catecolaminei IV a fost asociată cu o creștere de 1,5 ori a mortalității în spital pentru utilizarea dopaminei sau a dobutaminei și o creștere mai mare de 2,5 ori pentru utilizarea norepinefrinei sau a epinefrinei.⁷¹ La majoritatea pacienților, monitorizarea invazivă a cateterului de arteră pulmonară nu este necesară, deoarece măsurătorile debitului de urină, tensiunii arteriale și funcției organului terminal pot fi evaluate clinic. În general, utilizarea vasoconstrictoarelor, cum ar fi dopamina în doze mari, fenilefrina, epinefrina și norepinefrina, trebuie evitată, cu excepția cazului în care astfel de agenți sunt absolut necesari pentru gestionarea hipotensiunii sau hipoperfuziei simptomatice refractare. Rareori, supradozajul agenților de reducere a postîncărcării poate precipita internarea pentru AHF cu o prezentare clinică similară cu acel șoc incardiogen sau „pseudosepsis”, caz în care poate fi indicată administrarea atentă de vasoconstrictoare.

Stare volum

Majoritatea pacienților cu AHF au dovezi de supraîncărcare de volum, iar pentru acei pacienți la care aceasta este caracteristica de prezentare dominantă, cum ar fi cei cu edem periferic semnificativ sau ascită, diureticele intravenoase rămân la baza terapiei AHF. Pacienții cu congestie evidentă clinic au de obicei 4 până la 5 litri de volum în exces, iar cantitățile mai mari de 10 L nu sunt neobișnuite. Alegerea regimului diuretic este influențată de cantitatea și rapiditatea eliminării lichidului dorit și de funcția renală (vezi mai departe). Diureza abordează anomalia de bază și atenuează frecvent simptomele și semnele presiunii de umplere crescute. Cu toate acestea, terapia vasodilatatoare intravenoasă poate oferi o ameliorare mai rapidă la pacienții foarte simptomatici cu dovezi de congestie pulmonară. De fapt, mulți pacienți cu AHF hipertensivă pot necesita diuretice minime. O atenție atentă la starea volumului este critică, deoarece simptomele de congestie ale pacienților se pot rezolva în ciuda congestiei hemodinamice persistente (adică, presiuni de umplere crescute). Externarea spitalului înainte ca congestia hemodinamică să fie tratată complet pare a fi o cauză comună de reinterne.⁷²

Funcția renală

Funcția renală (vezi capitolul 88) este al treilea aspect principal al abordării contemporane a tratamentului pacientului cu AHF. Tratamentul AHF în prezența funcției renale normale este în general necomplicat. Diureticele pot fi administrate în doze standard, deși funcția renală, electroliții și starea volumului trebuie monitorizate cu atenție. Cu toate acestea, aproximativ două treimi dintre pacienți prezintă insuficiență renală cel puțin moderată.²² Acest deficit poate reflecta o boală renală preexistentă sau poate fi o manifestare a agravării insuficienței cardiace. Funcția renală anormală este asociată de obicei cu un anumit grad de

rezistență la diuretice și pot fi necesare doze mai mari de diuretice sau alte strategii (vezi secțiunea ulterioară despre diuretice). Problema clinică importantă a înrăutățirii funcției renale în timpul terapiei AHF, sindromul cardiorenal, a fost discutată anterior.

Strategie hemodinamică invazivă

Un management hemodinamic invaziv cu cateterism al arterei pulmonare (PAC) poate fi o strategie utilă în managementul unor pacienți cu AHF. PAC este o procedură invazivă care oferă date hemodinamice detaliate, inclusiv evaluarea directă a presiunilor de umplere și a debitului cardiac și calculul rezistenței vasculare pulmonare și sistemice. Riscurile potențiale ale PAC includ sângerări, infecții, aritmii și evenimente catastrofale rare, cum ar fi ruptura arterei pulmonare sau infarctul. Utilizarea PAC în gestionarea de rutină a AHF a fost un subiect de controversă.

Studiul de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficienței cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE) a fost un studiu controlat randomizat pe 433 de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică severă, în ciuda terapiilor recomandate, randomizați pentru a primi terapie ghidată de evaluarea clinică și PAC sau numai prin evaluarea clinică. (133 față de 135 de zile), mortalitatea (43 față de 38 de decese) sau numărul de zile de spitalizare (8,7 față de 8,3 zile) comparativ cu evaluarea clinică singură. Pe baza rezultatelor studiului ESCAPE, utilizarea PAC în gestionarea AHF a scăzut - în EHFS II, doar 5% dintre pacienți au suferit PAC în timpul spitalizării AHF. De notat, studiul ESCAPE a exclus pacienții la care medicul curant nu a avut echilibru cu privire la necesitatea măsurării hemodinamice invazive. Evaluarea hemodinamică invazivă cu PAC poate juca în continuare un rol important la pacienții selectați, în special cei cu șoc sau alt compromis hemodinamic sever sau cu oligurie sau anurie, sau cei cu hemodinamică neclară și răspuns slab la terapie. La pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, la care PAC este utilizată pentru a adapta terapia, o presiune de umplere a VS, aproximată prin PCWP, mai mică de 16 mm Hg, presiunea atrială dreaptă mai mică de 8 mm Hg și rezistența vasculară sistemică între 1000 și 1200 dynes-sec/cm-5 sunt ținte utile.⁷⁴

Procesul de îngrijire, rezultatele și evaluarea calității

Primul punct de contact la spitalul de admitere pentru majoritatea pacienților (80%) este departamentul de urgență. Odată ce pacientul cu AHF este spitalizat, par să existe diferențe geografice substanțiale în procesul de îngrijire și cursul spitalicesc la nivel mondial.⁷⁵ În registrul ADHERE din SUA, 23% dintre pacienți au fost internați într-un cadru de terapie intensivă, în timp ce o proporție substanțial mai mare (51%) a avut o ședere în UTI într-un registru european similar (EHFS II). Durata medie a șederii este, de asemenea, semnificativ diferită în funcție de regiunile geografice, durata șederii în Statele Unite fiind de aproximativ 4 zile, aproape de două ori mai mare decât în Europa (mediana de 9 zile în EHFS II) și chiar mai mare în Japonia (21 de zile în registrul ATTEND). Aceste diferențe în ceea ce privește durata șederii nu par a fi pe deplin explicate prin diferențele în combinația

de cazuri sau severitatea bolii. Durata mai mare a șederii în afara Statelor Unite este, în general, asociată cu rate mai scăzute de respitalizare pe termen scurt, deși nu este pe deplin stabilită o relație cauză-efect. Un accent substanțial pe reducerea duratei șederii în Statele Unite pare să fi fost însoțit de o creștere a evenimentelor post externare, atât a mortalității, cât și (în special) reinterne, așa cum este descris mai detaliat în continuare.⁷⁶ În general, istoria naturală a AHF este caracterizată de mortalitate în spital relativ scăzută, dar o rată ridicată a evenimentelor recidivante post externare (Tabelul 24-5). Ratele de mortalitate la pacienții cu ICA variază între 3% și 7%, cu excepția notabilă a pacienților aflați în șoc cardiogen, care au o mortalitate intra-spitalicească semnificativ crescută (40% în EHFS II).¹⁰ Deși mortalitatea în spital este scăzută, spitalizarea pentru ICA prefigurează o înrăutățire substanțială a cursului clinic în multe cazuri. În studiul EVEREST, în ciuda atenției acordate îngrijirii bazate pe dovezi în contextul unui studiu clinic amplu, 26% dintre pacienții înrolați au murit în timpul unei perioade mediane de urmărire de 9,9 luni. Dintre toate decesele, 41,0% s-au datorat insuficienței cardiace, 26,0% din cauza morții subite cardiace, 2,6% din cauza infarctului miocardic acut, 2,2% din cauza accidentului vascular cerebral și 13,2% din cauze necardiovasculare.⁷⁷

Problema respitalizării

Ratele ridicate de reinterne după externarea dintr-o spitalizare cu insuficiență cardiacă au devenit un obiectiv major al clinicienilor, factorilor de decizie și plătitorilor. Datele privind revendicările care utilizează eșantionul Medicare din SUA sugerează rate uimitoare de respitalizare la pacienții vârstnici, cu o rată de reinterne la 30 de zile de 27%, deși ratele sunt substanțial mai mici în cohorte mai tinere, non-Medicare. De remarcat, aproximativ jumătate din reinterne nu sunt legate de insuficiență cardiacă, ceea ce subliniază povara totală a comorbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă, precum și provocările în afectarea acestei rate de evenimente cu intervenții centrate pe insuficiență cardiacă. În studiul EVEREST, adjudecarea atentă a spitalizărilor după externare a arătat că 46% au fost pentru insuficiență cardiacă, 15% pentru alte cauze cardiovasculare și 39% pentru cauze necardiovasculare.⁷⁷ a fost identificat ca un obiectiv major de îmbunătățire a calității și de limitare a costurilor de către plătitori, cum ar fi Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid din SUA. Ca rezultat, o varietate de intervenții și inițiative legate de managementul staționării, planificarea externării și tranzițiile de îngrijire au fost implementate în încercarea de a scădea ratele de respitalizare pentru insuficiență cardiacă, deși natura, implementarea și eficacitatea acestor practici au variat mult în sistemele de sănătate.⁸⁰ S-a demonstrat că terapiile dovedite bazate pe dovezi (cum ar fi beta-blocantele și inhibitorii ECA) în timpul spitalizării acute s-au dovedit că îmbunătățesc rezultatele după externare.⁶⁴ Externarea din spital înainte ca congestia să fie tratată în mod adecvat pare a fi o cauză comună a reinternării precoce.⁷² Evaluarea precoce a urmăririi post externare a fost, de asemenea, asociată cu rate mai scăzute de reinterne într-o varietate de date retrospective.⁷⁷⁰

alte intervenții centrate pe telemedicină, monitorizarea bolilor și managementul bolii rămân sub investigație activă.

Terapii specifice pentru insuficiența cardiacă acută

Diuretice

Diureticele de ansă sunt agenții farmacologici primari pentru tratamentul supraîncărcării de volum la pacienții cu AHF și de obicei produc o ameliorare rapidă a simptomelor la majoritatea pacienților.⁸¹ (Diureticele sunt discutate în detaliu în capitolul 25.) Acest grup de agenți (furosemidă, torsemidă, bumetanidă și acid etacrinic) (Tabelul 24-6) poate duce la eliminarea filtră de sodiu și la administrarea intravenoasă de până la 25% a sodiului. biodisponibilitate variabilă și permite un debut rapid al acțiunii (de obicei în 30 până la 60 de minute). Pe baza rezultatelor studiului DOSE descris mai departe, trebuie luate în considerare doze inițiale de aproximativ 2,5 ori mai mari decât doza ambulatorie pentru pacienții care urmează tratament cu diuretice orale cronice, cu disfuncție renală subiacentă sau cu suprasolicitare severă de volum. Având în vedere curba abruptă doză-răspuns a acestor agenți, titrarea trebuie să fie rapidă cu dublarea dozei până când se observă un răspuns eficient. Cu suprasolicitare semnificativă a volumului (>5 până la 10 litri) sau rezistență la diuretic, poate fi luată în considerare o perfuzie intravenoasă continuă.

În ciuda utilizării lor omniprezente în AHF, diureticele de ansă nu au fost, în general, testate în studii clinice riguros controlate. Diureticele de ansă pot duce la activarea neurohormonală și la completarea electrolitilor și au fost asociate în studiile observaționale atât cu risc crescut de agravare a funcției renale, cât și cu scăderea supraviețuirii.⁸² Studiul DOSE a fost primul studiu mare, randomizat, dublu-orb care a comparat prospectiv strategiile diuretice în ICA: fie o doză în bolus de două ori pe zi, fie o perfuzie continuă și fie la o strategie cu doză mică (echivalentă cu valoarea numerică a dozei orale în ambulatoriu administrată IV) sau cu o doză mare (de 2,5 ori doza orală administrată IV). Nu a fost documentată nicio diferență semnificativă în niciunul dintre obiectivele coprimare ale evaluării globale a simptomelor și modificării creatininei la 72 de ore cu administrarea prin bolus, comparativ cu perfuzia sau cu strategia cu doză mică versus cea mare. Strategia cu doze mari a fost asociată cu o ameliorare mai mare a dispneei și a pierderii nete de lichide la 72 de ore, deși mai mulți pacienți din grupul cu doze mari au prezentat o creștere tranzitorie a creatininei, mai mică de 0,3 mg/dL, care s-a rezolvat până la externarea din spital (Tabelul 24-7). Semnificația acestei constatări este neclară; deși nu au existat diferențe aparente în ceea ce privește durata șederii în spital sau zilele în viață în afara spitalului, studiul nu a fost alimentat pentru rezultate clinice pe termen lung. În general, nu s-au găsit diferențe în rezultatele între perfuzia continuă și strategiile de bolus intermitent în cadrul studiului clinic al DOSE, sugerând că ar trebui utilizată oricare abordare care este cel mai probabil să producă diureza dorită în practica clinică locală particulară.

În cazul rezistenței la diuretice, administrarea unui diuretic de tip tiazidic care blochează tubul distal poate oferi o creștere semnificativă a efectului diuretic.⁸⁴ Clorotiazida intravenoasă (500 până la 1000 mg) sau metolazonă orală (2,5 până la 10 mg) administrată înainte de monitorizarea anselor diureticele trebuie să fie eficienți, pentru a înrăutăți funcția renală, deși trebuie administrați agenți eficienți, pentru a înrăutăți funcția renală. anomalii, care pot fi profunde. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene pot reduce

foarte mult eficacitatea diureticelor, de asemenea, prin reducerea sintezei renale a prostaglandinelor vasodilatatoare, iar acești agenți trebuie evitați. Dacă hipokaliemia este o problemă persistentă cu necesități marcate de înlocuire, trebuie luată în considerare administrarea unui diuretic care economisește potasiu, cum ar fi spironolactona sau eplerenona, care poate oferi și efecte diuretice sinergice, în special la doze mai mari.⁸⁵

Vasodilatatoare

În absența hipotensiunii, vasodilatatoarele pot fi utilizate ca agenți de primă linie în asociere cu diuretice în tratamentul pacienților cu ICA pentru ameliorarea simptomelor congestive (Tabelul 24-8).⁸⁶ După cum sa menționat anterior, în registrul ALARM-HF folosind tehnici de potrivire a propensității, pacienții internați cu ICA și tratați cu diuretice și pacienții tratați cu diuretice cu vasodilatatoare au avut o supraviețuire semnificativă sau tratați cu vasodilatatoare în spital. cele tratate cu ino- tropi.⁷¹ Vasodilatatoarele pot fi clasificate ca (1) dilatatoare predominant venoase, cu reducerea consecutivă a preîncărcării; (2) dilatatoare arteriale, ducând la scăderea postîncărcării; și (3) vasodilatatoare echilibrate,

TABELUL 24-6 Abordări terapeutice pentru managementul volumului în insuficiența cardiacă acută

HCTZ = hidroclorotiazidă.

24

Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

TABELUL 24-7 Rezultate din studiul DOSE al strategiilor de furosemid în insuficiența cardiacă acută

AUC = aria sub curbă; VAS = scară vizuală analogică.

De la Felker GM, Lee KL, Bull DA și colab: Strategii diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. N Engl J Med 264:797, 2001.

cu acțiune combinată atât asupra sistemului venos cât și asupra sistemului arterial. Vasodilatatoarele disponibile în prezent includ nitrații organici (nitroglicerina [NTG] și dinitrat de izosorbid), nitroprusiatul de sodiu (SNP) și nesiritida. Toate aceste medicamente acționează prin activarea guanilat-ciclazei solubile (sGC) în celulele musculare netede, ducând la concentrații intracelulare mai mari de guanozin monofosfat ciclic (cGMP) și, în consecință, relaxarea vaselor (vezi capitolul 22). Acestea trebuie utilizate cu prudență la pacienții care sunt dependenți de preîncărcare sau postîncărcare (de exemplu, disfuncție

diastolică severă, stenoza aortică, boală coronariană), deoarece pot provoca hipotensiune arterială severă. Tensiunea arterială (TA) trebuie monitorizată frecvent și administrarea medicamentului trebuie întreruptă dacă se dezvoltă hipotensiune arterială simptomatică.

Nitrați

Nitrații organici sunt unul dintre cei mai vechi agenți terapeutici pentru gestionarea AHF. Acești agenți sunt venodilatatori puternici, producând scăderi rapide ale presiunii de umplere a venelor și ventriculare pulmonare și îmbunătățirea congestiei pulmonare, a dispneei și a miocardului.

cererea de oxigen la doze mici. La doze ceva mai mari și în prezența vasoconstricției, nitrații sunt și vasodilatatori arteriolari, reducând postîncărcarea și crescând debitul cardiac. Nitrații sunt relativ selectivi pentru arterele epicardice, în comparație cu arterele coronariene intramiocardice, ceea ce duce la creșterea fluxului sanguin coronarian și făcându-le utili pentru pacienții cu ischemie miocardică activă concomitentă. Doza inițială de nitroglicerină este de obicei de 20 µg/min, cu o titrare rapidă care are loc la fiecare 5 până la 15 minute, fie în trepte de 20 µg/min, fie dublarea dozei. Inițial, doza poate fi titrată în scopul ameliorării imediate a simptomelor, dar poate fi de preferat o reducere a tensiunii arteriale de cel puțin 10 mm Hg a tensiunii arteriale medii cu o PAS mai mare de 100 mm Hg. Este posibil ca doza de nitrat să fie redusă dacă TAS este de 90 până la 100 mm Hg și deseori va trebui întreruptă cu TAS sub 90 mm Hg. Utilizarea intravenoasă a nitraților pare să fie mai frecventă în Europa decât în Statele Unite (38% în EHFS II, dar doar 9% în ADHERE).^{10,53} Nitrații organici pot fi administrați și pe cale orală, sublinguală sau prin pulverizare, permițând un tratament de urgență convenabil înainte de stabilirea accesului intravenos.

IV

Insuficiență cardiacă

TABELUL 24-8 Agenți vasoactivi intravenosi pentru tratamentul insuficienței cardiace acute

*Unii medici nu administrează o doză în bolus, astfel încât să scadă riscul de hipotensiune arterială. Bolusul nu este recomandat la pacienții cu hipotensiune arterială. 5Nu este aprobat pentru utilizare în toate țările.

Experiența în studiile clinice cu nitrați organici este limitată.⁸⁶ Administrarea precoce de nitrați intravenos în doze mari este benefică pentru îmbunătățirea oxigenării arteriale și potențial prevenirea unor consecințe ale AHF (infarct miocardic, nevoie de ventilație mecanică), în comparație cu furosemidul în monoterapie⁵⁵ sau ventilația neinvazivă,⁸⁷ deși aceste studii nu au fost orb. Într-un studiu conceput pentru a evalua nesiritida la pacienții cu dispnee în repaus din insuficiență cardiacă decompensată, tratamentul cu nitroglicerină la 143 de pacienți a demonstrat scăderi ușoare, nesemnificative ale PCWP și nicio îmbunătățire semnificativă a dispneei evaluate de pacient în decurs de 3 ore, dar doza a fost remarcabil de scăzută (42 pg/min, în cazul în care studiul de nitrozină unică a fost mic). crescută agresiv la o doză medie de 155 pg/min cu 3 ore, s-au observat scăderi semnificative ale PCWP (scădere cu 4 până la 6 mm Hg față de valoarea inițială) de la 1 la 12 ore, dar nu a fost observată nicio diferență la 24 de ore. Limitarea majoră a nitraților organici este toleranța care se dezvoltă de obicei în 24 de ore. Cefaleea este cel mai frecvent efect advers (care apare la 20% dintre pacienți în decurs de 24 de ore⁸⁸). De asemenea, poate fi observată hipotensiunea arterială simptomatică (5%), dar se rezolvă în general atunci când terapia cu nitrați este întreruptă. Având în vedere riscul de hipotensiune arterială severă cu consecințe potențial catastrofale, utilizarea recentă a inhibitorilor fosfodiesterazei-5 (sildenafil, tadalafil și vardenafil) trebuie exclusă înainte de administrarea nitraților.

Nitroprusiatul de sodiu

SNP induce o reducere echilibrată a postîncărcării și preîncărcării, care este excelent titrabilă, datorită unui timp de înjumătățire foarte scurt (de la câteva secunde la câteva minute) și este deosebit de eficientă în cazul unei postîncărcări semnificativ crescute (de exemplu, AHF hipertensivă) și a insuficienței mitrale moderate până la severe. Administrarea intravenoasă este de obicei monitorizată cu o linie arterială rezidentă, deși manșetele automate pentru tensiunea arterială sunt acum utilizate în multe centre. Titarea dozei de SNP pentru a îmbunătăți rapid simptomele și pentru a obține o PAS de 90 până la 100 mm Hg sunt obiective tipice, iar cateterele invazive ale arterei pulmonare pot ajuta la îndeplinirea altor obiective hemodinamice. Se recomandă reducerea dozei de nitroprusiat înainte de întreruperea tratamentului, pentru a evita posibilitatea „hipertensiunii de

rebound”. Disconfortul medicului cu metaboliții cianuri și cerințele instituționale istorice pentru monitorizarea arterială invazivă a limitat utilizarea acestei terapii extrem de eficiente la mai puțin de 1% dintre pacienții cu AHF din Europa și Statele Unite.^{10,53}

Nitroprusiatul, un promedicament care este metabolizat rapid în oxid nitric și cianuri, nu are proprietăți aritmogene inerente, poate scădea cererea miocardică de oxigen prin reducerea postîncărcării și stresul peretelui, nu creează tulburări electrolitice semnificative și este rareori toxic. În ciuda potenței sale, hipotensiunea severă este neobișnuită și se rezolvă rapid. Cu toate acestea, s-a observat o vasodilatație semnificativă a vascularizației intramiocardice, producând posibil un fenomen de furt coronarian; în consecință, nitroprusiatul nu este recomandat pacienților cu ischemie miocardică activă. Cele mai frecvente plângeri cu nitroprusiatul sunt legate de metabolitul cianurii, inclusiv greață, disconfort abdominal, sentimente dissociative și disforie. Cianura se acumulează rar la pacienți, dar afectarea funcției hepatice și doze mai mari de 250 pg/min pentru mai mult de 48 de ore cresc acest risc. Metabolitul tiocianat se poate acumula la pacienții cu

insuficiență renală moderată până la severă care primesc perfuzii prelungite cu doze mari (de obicei >400 gg/min) pe parcursul zilelor și de obicei nu este relevantă în tratamentul AHF. Nivelurile de cianura pot fi măsurate, dar rezultatele rareori revin în timp util pentru a fi utile.

Nu au fost efectuate studii randomizate ale nitroprusiatului la pacienții cu AHF, deși studii multiple au demonstrat o reducere dramatică a PCWP (15 mm Hg) și creșteri marcate ale debitului cardiac, asociate cu creșteri ale diurezei și natriurezei și scăderea activării neurohormonale. Într-o analiză contemporană a datelor privind 175 de pacienți consecutivi internați pentru AHF, SNP intravenos a fost asociat cu o îmbunătățire hemodinamică mai mare și rate mai scăzute de suport inotrop sau înrăutățirea funcției renale în timpul spitalizării și cu rate mai scăzute ale mortalității de toate cauzele după externare, în ciuda unui profil hemodinamic mai rău la momentul inițial.⁹⁰

Nesiritide

Nesiritida (peptidă natriuretică recombinantă umană de tip B [creier]) este identică cu BNP endogen și provoacă o vasodilatație puternică în vascularizațiile venoase și arteriale, ducând la reduceri semnificative ale presiunii de umplere venoasă și ventriculară și creșteri ușoare ale debitului cardiac. Ca și în cazul altor vasodilatatoare, nesiritida poate reduce necesarul de diuretice, dar în studiile clinice, dovezile pentru un efect „natriuretic” direct semnificativ sunt limitate. Nesiritida poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă acut decompensată, care prezintă dispnee în repaus sau cu activitate minimă, dar nu trebuie administrat pentru indicația de înlocuire a diureticelor, creșterea diurezei, protejarea funcției renale sau îmbunătățirea supraviețuirii. Un bolus opțional de 2 pg/kg urmat de o perfuzie de 0,01 pg/kg/min este doza inițială recomandată pentru nesiritide. Experiența din studiile clinice cu creșterea titrării medicamentului este

limitată, dar pentru pacienții care rămân simptomatici cu dovezi de supraîncărcare de volum și tensiune arterială suficientă, poate fi luată în considerare creșterea titrării. Nesiritida are efecte clare asupra hemodinamicii și are o nevoie limitată de ajustări frecvente ale dozei și o absență a toleranței, dar costul său ridicat și lipsa unui beneficiu clinic clar dincolo de alți agenți mai puțin costisitori și mai ușor titrabili au limitat utilizarea sa.

Studiul Vasodilation in the Management of Acute CHF (VMAC) a repartizat aleatoriu 489 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică decompensată și dispnee în repaus pentru a primi placebo, nitroglicerină sau nesiritide.⁸⁸ După 3 ore, pacienții cărora li s-a administrat nesiritidă au avut o scădere semnificativ mai mare a PCWP în comparație cu ameliorarea placebo, și a placeboglicerpneei. (nici o diferență față de nitroglicerină). O analiză combinată a datelor din studiile clinice controlate, randomizate a sugerat că nesiritida poate fi asociată cu un risc crescut de agravare a funcției renale⁹¹, precum și cu o mortalitate crescută.⁹² Pentru a aborda aceste probleme, studiul ASCEND-HF a repartizat aleatoriu 7141 de pacienți cu AHF să primească fie nesiritide, fie placebo timp de 24 până la 168 de ore. nesiritide și cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește obiectivul final compus de deces sau respitalizare pentru insuficiență cardiacă. Efectele clinice asupra dispneei au fost relativ modeste și, în general, nu s-au considerat a fi importante din punct de vedere clinic în comparație cu placebo (Fig. 24-9). Utilizarea nesiritidei nu a avut impact asupra agravării funcției renale, dar a fost asociată cu o creștere a ratei hipotensiunii arteriale.

Nesiritida își exercită activitatea prin intermediul receptorilor peptidici natriuretici legați de guanilil ciclază (NPR A și NPR B), provocând vasodilație mediată de cGMP (vezi și capitolul 22). Hipotensiunea arterială, uneori prelungită (care durează mai mult de 2 ore⁸⁸) în ciuda timpului de înjumătățire relativ scurt (18 minute) al peptidei, este mai frecventă la pacienții cu depleție de volum; în consecință, utilizarea nesiritidei trebuie limitată la cei cu semne și simptome congestive. Apare și cefaleea, deși mai rar decât în cazul nitroglicerinei. Alte acțiuni ale nesiritidei includ antagonismul neurohormonal cu reducerea vasopresinei, aldosteronului și a tonusului simpatic și alterarea hemodinamicii intrarenale și a filtrării glomerulare. Nesiritida nu a îmbunătățit producția de urină sau funcția renală la pacienții cu AHF la care nivelul creatininei creștea.⁹⁴

Inotropi și inodilatatori

Medicamentele inotrope și inodilatatoarele (medicamente inotrope cu proprietăți vasodilatatoare) cresc debitul cardiac prin adenozină ciclică

SCHIMBARE AUTO-EVALUATA A DISPNEEI LA 6 SI 24 ORE

6 ORE

24 ORE

P = 0,03

P = 0,007

</> Iz LLJ

eu-

<

Q_

70 q

60-

50

40

30

20

10

0--

13.4

28.7

44,5

15.0

29.5

70

60

50

40

w

10

0

66.1

68.2

27.5

38.6

30.4

37,8

10

20

30

40

50

60

34.1

32.8

21.7

26.3

20

30

40

50

22.1

9.5

21.2

8.6

Mult mai bine

Moderat mai bine

Minim mai bine

Nicio schimbare

Minim mai rău

Moderat mai rău

Vădit mai rău

Placebo

60

Nesiritide Placebo Nesiritide

A (N = 3444) (N = 3416) (N = 3444)(N = 3416)

**DECES DIN ORICE CAUZA SAU RESPITALIZARE
PENTRU INSUFICIENTIA CARDIACA LA 30 DE ZILE**

pentru insuficienta cardiaca

Punct procentual -0,7 (-2,1 la 0,7) -0,4 (-1,3 la 0,5) -0,1 (-1,2 la 1,0)

Diferența B (95% CI)

FIGURA 24-9 Modificări ale dispneei la 6 și 24 de ore (A) și ale obiectivelor clinice primare la 30 de zile (B). În A, numărul de deasupra barei indică procentul total de pacienți care au raportat că au fost semnificativ sau moderat mai buni după ce au primit tratamentul de studiu (adică cei reprezentați de procente de deasupra liniei întrerupte). (De la O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF și colab.: Efectul nesiritidei la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. N Engl J Med 2011;365:32, 2011.)

inotropia mediată de monofosfat (AMPc) și reduc PCWP prin vasodilatație⁹⁵ (Tabelul 24-8). Cu toate acestea, datele retrospective din ambele registre și studii ale pacienților cu AHF sugerează că chiar și utilizarea pe termen scurt (ore până la câteva zile) a inotropilor intravenosi (cu excepția digoxinei) este asociată cu reacții adverse semnificative, cum ar fi hipotensiune arterială, aritmii atriale sau ventriculare, iar o creștere a numărului în spital⁷¹ și, posibil, pe termen lung, pot avea un risc mai mare de mortalitate coronariană a pacienților cu boala coronariană. scăderea perfuziei coronariene și creșterea necesarului de oxigen miocardic cu posibilă ischemie și leziune miocardică. Prin urmare, acești agenți sunt rezervați pentru utilizare în situații selectate de hipoperfuzie când alte intervenții sunt inadecvate sau au eșuat. Utilizarea acestor medicamente ar trebui să fie limitată la pacienții cu ventriculi dilatați și fracție de ejeție redusă, care prezintă TAS scăzută (<90 mm Hg) sau debit cardiac măsurat scăzut în prezența semnelor de congestie și hipoperfuzie de organ, cum ar fi scăderea mentalității și debitul de urină redus.⁵⁸ Agenții inotropi pentru AHF trebuie utilizați cu monitorizare hemodinamică și telemetrică atentă.

Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

și trebuie oprit de îndată ce perfuzia adecvată a organelor este restabilită. Toți acești agenți pot crește conducerea prin nodul atrioventricular, determinând un răspuns ventricular rapid la pacienții care prezintă fibrilație atrială. În plus, inotropii intravenosi pot fi utilizați în șocul cardiogen ca terapie temporară pentru a preveni colapsul hemodinamic sau ca o punte de susținere a vieții către o terapie mai definitivă pentru acei pacienți care așteaptă suport circulator mecanic, dispozitive de asistență ventriculară sau transplant cardiac. În registrele nord-americe și europene, aproximativ 15% și, respectiv, 25% dintre pacienți au fost tratați cu agenți inotropi, deși, având în vedere dovezile clinice de susținere minime, este probabilă o variabilitate locală marcată în utilizarea acestor medicamente⁹⁷.

Dobutamina

Dobutamina este cel mai frecvent utilizat inotrop pozitiv în Europa și Statele Unite, în ciuda dovezilor că crește mortalitatea.^{98,99} Mulți pacienți vor experimenta o perfuzie renală îmbunătățită cu doze de dobutamina de 1 până la 2 pg/kg/min, deși doze mai mari (5 până la 10 pg/kg/min) pot fi necesare pentru cei cu hipoperfuzie mai profundă. Tahifilaxia poate apărea în cazul perfuziilor care durează mai mult de 24 până la 48 de ore, în parte din cauza desensibilizării receptorilor. În general, dobutamina (sau dopamina) este inotropul preferat la pacienții cu hipotensiune arterială semnificativă și în situația de disfuncție renală semnificativă, în concordanță cu excreția renală a milrinonei. Terapia concomitentă cu beta-blocante va duce la un antagonism competitiv al efectelor dobutaminei și pot fi necesare doze mai mari de dobutamină (10 până la 20 pg/kg/min) pentru a obține efectele hemodinamice dorite. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de dobutamina, susținută de monitorizarea continuă a tensiunii arteriale și a ritmului. Pacientul trebuie îndepărtat treptat de dobutamina și starea clinică trebuie reevaluată cu fiecare ajustare a

dozei. Ajustările temporare ale agenților de reducere a postîncărcării sau diureticelor pot ajuta la înțărare.

Ca agonist al receptorilor adrenergici beta și beta2 (vezi capitolul 21) cu efecte variabile asupra receptorilor alfa, dobutamina are acțiuni multiple. Stimularea receptorului beta are ca rezultat creșterea inotropiei și cronotropiei prin creșterea AMPc intracelular și a calciului, precum și prin activarea directă a canalelor de calciu sensibile la tensiune. La doze mici, stimularea receptorilor beta2 și alfa determină vasodilatație, ducând la scăderea impedanței aortice și a rezistenței vasculare sistemice cu reducerea postsarcină și creșterea indirectă a debitului cardiac. La doze mai mari poate apărea vasoconstricție, cu scăderea capacității venoase și creșterea presiunii atriale drepte. Efectele adverse ale dobutaminei includ tahicardia, creșterea răspunsului ventricular la fibrilația atrială, creșterea aritmiilor atriale și ventriculare, ischemia miocardică și posibil necroza cardiomiocitară mediată de efecte toxice directe și inducerea apoptozei.¹⁰⁰

Deși au fost studiate efectele hemodinamice și alte efecte ale dobutaminei, doar un singur studiu randomizat controlat cu placebo a fost efectuat la pacienții cu AHF. Deși au fost ridicate unele preocupări metodologice, studiul CASINO („Calcium Sensitizer or Inotropes or None in low output heart failure”) a demonstrat o creștere semnificativă a mortalității cu dobutamina comparativ cu placebo, în concordanță cu rezultatele altor studii din această clasă de agenți.⁹⁸

Dopamina

Atât în Statele Unite, cât și în Europa, dopamina este utilizată la fel de des ca dobutamina, probabil ca vasoconstrictor și pentru efectele sale presupuse asupra vasodilatației renale. Ca precursor al sintezei norepinefrinei, un agonist al receptorilor adrenergici și dopaminergici și un inhibitor al captării norepinefrinei, dopamina are efecte complexe care variază semnificativ în funcție de doză. Inițierea terapiei cu dopamină determină o eliberare rapidă de norepinefrină care poate precipita tahicardie, precum și aritmii atriale și ventriculare. În plus, dozele intermediare până la mari pot provoca vasoconstricție semnificativă, determinând insuficiență cardiacă și perfuzie slabă. Doza de dopamină trebuie redusă treptat de la aceste doze până la 3 până la 5 pg/kg/min și apoi întreruptă, pentru a evita potențialele efecte hipotensive ale dopaminei în doză mică.

Dopamină în doză mică (<2 pg/kg/min) a fost propusă pentru a provoca dilatarea selectivă a arterelor renale, splanhnice și cerebrale, potențial creșterea fluxului sanguin renal într-o manieră selectivă, precum și promovarea natriurezei prin efecte tubulare distale directe. O meta-analiză sugerează că dopamina în doză mică poate crește producția de urină în prima zi, asociată cu nici un efect asupra clearance-ului creatininei și cu o tendință spre creșterea evenimentelor adverse.¹⁰¹ Studiul DAD-HF pe 60 de pacienți internați pentru AHF a sugerat că o combinație de furosemid în doză mică și dopamină în doză mică a dus la un profil comparabil al debitului urinar și al ameliorării funcției renale a potasiului, comparativ cu furosemidul în doză mare.¹⁰² În schimb, studiul ROSE¹⁰³ de 241 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută și disfuncție renală a arătat că dopamina în doză mică nu a

îmbunătățit decongestia și nici nu a îmbunătățit funcția renală atunci când este adăugată la terapia diuretică. Dacă se inițiază terapia cu dopamină în doze mici, aceasta trebuie întreruptă în cazul în care nu există niciun răspuns.

Dopamină în doză intermediară (2 până la 10 pg/kg/min) are ca rezultat o eliberare sporită de norepinefrină, stimulând receptorii cardiaci cu o creștere a inotropiei și o stimulare ușoară a receptorilor vasoconstrictori periferici. Deoarece efectul inotrop pozitiv depinde în mare măsură de rezervele miocardice de catecolamină, care sunt adesea epuizate la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, dopamina este un inotrop sărac la pacienții cu disfuncție sistolică severă.

Dopamina în doze mari (10 până la 20 pg/kg/min) determină vasoconstricție arterelor periferice și pulmonare, mediată de efectele agoniste directe asupra receptorilor alfa1-adrenergici. Aceste doze prezintă un risc semnificativ de a precipita ischemia membrelor și a organelor terminale și trebuie utilizate cu prudență.

Epinefrină

Epinefrina este un agonist complet al receptorilor beta și un agent inotrop puternic cu efecte vasodilatatoare și vasoconstrictoare echilibrate. Efectul direct al epinefrinei asupra creșterii inotropiei, independent de depozitele miocardice de catecolamine, o face un agent util în tratamentul primitivilor de transplant cu inimi denervate.

Inhibitori de fosfodiesteraza

AMP ciclic este o moleculă de semnalizare omniprezentă care crește inotropia, cronotropia și lusitropia în cardiomiocite și provoacă vasorelaxare în mușchiul neted vascular (vezi capitolul 21). Fosfodiesteraza IIIa (PDE IIIa) este compartimentată în mușchiul neted cardiac și vascular, unde încetează activitatea de semnalizare a cAMP prin degradarea acestuia în AMP. Mulți inhibitori specifici ai PDE IIIa, cum ar fi milrinona și enoximona, au fost dezvoltati pentru a oferi îmbunătățiri specifice organelor în hemodinamică prin creșterea concentrațiilor de AMPc ale celulelor musculare netede miocardice și vasculare. Localizarea subcelulară oferă posibilitatea de a stimula inotropia fără a crește frecvența cardiacă cu doze mici de un inhibitor de fosfodiesteraza foarte specific (PDEI).

Independența mecanismului față de receptorii adrenergici ocolește reglarea în jos a receptorilor, desensibilizarea și antagonismul de către beta-blocante. Deși studiile au arătat o eficacitate hemodinamică îmbunătățită cu PDEI în comparație cu dobutamina la pacienții sub tratament cu beta-blocante, astfel de limitări ale efectelor dobutaminei nu sunt de obicei relevante clinic. În plus, acest mecanism permite efecte sinergice cu agonistii receptorilor beta, cum ar fi dobutamina. O astfel de terapie combinată poate fi utilă la pacienții cu funcție sistolică VS semnificativ redusă. PDEI provoacă vasodilatație periferică și pulmonară semnificativă, reducând postîncărcarea și preîncărcarea, crescând în același timp inotropia. Aceste efecte le fac foarte potrivite pentru utilizare la pacienții cu disfuncție VS și hipertensiune pulmonară sau la primitivii de transplant.

Milrinona este cel mai frecvent utilizat PDEI, dar doar 3% dintre pacienții din ADHERE53 și mai puțin de 1% din EHFS II10 au primit-o. Terapia cu milrinonă poate fi inițiată cu un bolus de 25 până la 75 pg/kg timp de 10 până la 20 de minute, deși în practica clinică doza în bolus este adesea omisă. Perfuziile sunt de obicei începute la 0,10 până la 0,25 pg/kg/min și pot fi ajustate la efect hemodinamic. Reflectând timpul de înjumătățire prin eliminare de 2,5 ore și timpul de înjumătățire farmacodinamică de peste 6 ore, efectele de la creșterea titrării sunt întârziate cu cel puțin 15 minute după ajustarea dozei. De asemenea, în concordanță cu aceste farmacodinamice, pacienții cărora li s-a administrat milrinonă prelungit pot prezenta o deteriorare întârziată, așa că trebuie observați cel puțin 48 de ore după încetare. Milrinona este excretată pe cale renală, necesitând ajustarea dozei în prezența disfuncției renale sau înlocuirea cu dobutamina. Milrinona are multe efecte secundare, inclusiv hipotensiune arterială și aritmii atriale și ventriculare. În OPTIME- CHF (Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbara insuficienței cardiace cronice), 103 951 de pacienți internați cu exacerbare a insuficienței cardiace sistolice care nu necesită suport inotrop intravenos au fost repartizați aleatoriu pentru a primi milrinonă sau perfuzie placebo. Nu a fost găsită nicio diferență în ceea ce privește obiectivul primar de zile spitalizate pentru cauze cardiovasculare în decurs de 60 de zile, dar s-au observat creșteri semnificative ale hipotensiunii susținute și noi aritmii atriale la pacienții tratați cu milrinonă. În plus, o analiză post-hoc subgrup a demonstrat o mortalitate crescută la pacienții cu o cauză ischemică de insuficiență cardiacă care au primit milrinonă.⁹⁶ Acest studiu întărește necesitatea de precauție în selectarea acestor agenți pentru tratamentul pacienților cu AHF.

Enoximona. Enoximona este, de asemenea, un PDEI de tip IIIa care este disponibil în Europa. Doza este în esență o zecime din cea a milrinonei, cu o doză în bolus de 0,25 până la 0,75 pg/kg în bolus timp de 10 până la 20 de minute, urmată de o perfuzie de 1,25 pg/kg/min. Este metabolizat pe scară largă de către ficat în metaboliți activi epurați renal, așa că dozele trebuie reduse în cazul insuficienței renale sau hepatice. În caz contrar, comentariile de mai sus se aplică și acestui PDEI.

Levosimendan. Levosimendanul este un agent nou care mărește contractilitatea miocardică și produce vasodilație periferică, prin sensibilizarea la calciu a miofilamentului cardiac prin legarea (sistolice) de troponina C dependentă de calciu și, respectiv, activarea canalelor de potasiu ale mușchilor netezi vasculari. Levosimendan are, de asemenea, o anumită activitate PDEI in vitro, probabil la concentrații mai mari decât cele atinse în utilizarea clinică.¹⁰⁴ Levosimendan a fost administrat la aproape 4% dintre pacienții în EHFS II10 și este disponibil în mai mult de 40 de țări (deși nu în Statele Unite), unde este utilizat la pacienții cu funcție sistolică redusă a VS și hipoperfuzie severă în absența hipoperfuziei. Deși poate fi administrat în bolus de 12 până la 24 pg/kg timp de 10 minute, mulți clinicieni inițiază direct o perfuzie continuă cu o viteză de 0,05 până la 0,10 pg/kg/min, care poate fi crescută la 0,2 pg/kg/min. În studiile clinice, s-a demonstrat că levosimendanul crește semnificativ debitul cardiac, reduce PCWP și postsarcina și scade dispneea. Efectele vasodilatatoare puternice ale levosimendanului pot provoca hipotensiune arterială semnificativă, care poate fi evitată prin menținerea presiunilor de umplere.⁹⁵ Levosimendanul are un metabolit activ, acetilat, cu un

timp de înjumătățire de peste 80 de ore, astfel încât să își poată continua să își exercite efectele hemodinamice la câteva zile după întreruperea perfuziei.

Studiile clinice inițiale au demonstrat reducerea aritmiilor și îmbunătățirea supraviețuirii cu levosimendan în comparație cu placebo și dobutamina. REVIVE-II (Evaluarea randomizată multicentrică a eficacității intravenoase a levosimendanului versus placebo în tratamentul pe termen scurt al insuficienței cardiace decompensate), un studiu recent pe 600 de pacienți, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a stării clinice, a nivelurilor seriale de BNP și a duratei de spitalizare cu tratament cu levosimendan în comparație cu tratamentul standard, cu episoade de fibrilație și hipotensiune ventriculară documentată. ectopie, precum și o creștere nesemnificativă a deceselor timpurii la 14 până la 90 de zile.¹⁰⁵ Studiul SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) a repartizat aleatoriu 1327 de pacienți cu disfuncție sistolică, dovezi ale debitului cardiac scăzut și dispeptice sau dispeptice în repaus. dobutamina. O reducere precoce a mortalității nu a fost susținută pe parcursul a 180 de zile, dar levosimendanul a fost asociat cu o incidență mai mare a fibrilației atriale și o incidență mai mică a agravării insuficienței cardiace în comparație cu dobutamina.¹⁰⁶

Vasopresoare

Vasopresoarele trebuie rezervate pacienților cu hipotensiune arterială marcată la care hipoperfuzia organului central este evidentă. Acești agenți vor redistribui debitul cardiac la nivel central, în detrimentul perfuziei periferice și al creșterii postsarcinii. Fenilefrina este un alfa selectiv! agonist al receptorilor cu efecte vasoconstrictoare arteriale directe puternice. Acest agent poate fi utilizat în caz de hipotensiune arterială severă, în special atunci când hipotensiunea arterială este legată de vasodilatația sistemică, mai degrabă decât de o scădere a debitului cardiac. Noradrenalina este, de asemenea, un agonist puternic al receptorilor beta1 și alfa1, dar este un agonist mai slab al receptorilor beta2, rezultând o vasoconstricție marcată. Ambii acești agenți pot induce hipoperfuzia organului terminal și necroza tisulară.

Alte terapii farmacologice

Digoxină. Digoxina îmbunătățește rapid hemodinamica fără creșterea frecvenței cardiace sau scăderea TA și poate fi luată în considerare la pacienții cu TA scăzută rezultată din debitul cardiac scăzut.¹⁰⁷ Digoxina poate fi utilizată intravenos cu un bolus inițial de 0,5 mg IV. Trebuie administrat lent deoarece o administrare rapidă poate provoca vasoconstricție sistemică. Bolusul inițial trebuie urmat de o doză orală sau IV de 0,25 mg la cel puțin 12 ore după doza inițială. La pacienții care continuă să aibă semne și simptome de insuficiență cardiacă, terapia cu digoxină trebuie continuată în plus față de alte terapii, cu o doză care duce la o concentrație plasmatică minimă mai mică de 1 ng/ml. Ischemia, hipokaliemia și hipomagnezemia pot crește probabilitatea de a dezvolta intoxicație digitalică, chiar și la dozele terapeutice. Digoxina nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, ischemie în curs sau bloc atrioventricular avansat.

Antagoniști ai argininei vasopresinei. Arginina vasopresina (AVP), cunoscută și ca hormon antidiuretic, este principalul regulator al osmolalității plasmatice. Nivelurile de vasopresină sunt necorespunzător de ridicate atât în formele acute, cât și în cele cronice de insuficiență cardiacă și se crede că au un rol major în patofiziologia acestei tulburări. În special, vasopresina pare să fie principalul contributor la dezvoltarea hiponatremiei observate la pacienții cu insuficiență cardiacă. La pacienții cu AHF, supraîncărcare de volum și hiponatremie persistentă cu risc sau care prezintă deja simptome cognitive active, poate fi luată în considerare terapia cu un antagonist al vasopresinei pentru îmbunătățirea pe termen scurt a concentrației serice de sodiu. Antagoniștii vasopresinei disponibili în prezent sunt tolvaptan (un antagonist oral, selectiv al receptorului V2) și conivaptan (un antagonist al receptorilor V1a/V2 pentru utilizare intravenoasă). Deși ambii agenți au fost aprobați pentru tratamentul hiponatremiei hipervolemice și euvolemice semnificative din punct de vedere clinic, nu s-a demonstrat că aceștia îmbunătățesc rezultatele pe termen lung în insuficiența cardiacă și nu sunt aprobați în prezent pentru această indicație. La pacienții cu insuficiență cardiacă, tolvaptanul îmbunătățește PCWP, dar nu debitul cardiac.¹⁰⁸ Studiul privind eficacitatea antagonismului vasopresinei în insuficiența cardiacă cu Tolvaptan (EVEREST) a fost un studiu internațional care a evaluat mai mult de 4000 de pacienți internați cu AHF și fracție de ejeție redusă. Tolvaptan adăugat la terapia standard pentru AHF a ajutat la ameliorarea modestă a semnelor și simptomelor în timpul spitalizării și a redus modest greutatea corporală, fără a afecta funcția renală, frecvența cardiacă sau tensiunea arterială, dar supraviețuirea după externare și rata de readmisie nu au fost afectate de terapia cronică post externare cu acest medicament. greutate.¹¹¹

Blocante ale canalelor de calciu. Blocanții canalelor de calciu (CCB) fără efecte depresive miocardice semnificative, cum ar fi nicardipina și clevidipina, pot fi potențial utili la pacienții cu AHF care prezintă hipertensiune arterială severă refractară la alte terapii. Într-un studiu pilot pe 104 pacienți cu AHF hipertensivi care prezentau congestie pulmonară, clevidipina a oferit rapid un control semnificativ al tensiunii arteriale asociat cu ameliorarea dispneei, comparativ cu tratamentul standard.

Alte terapii nonfarmacologice

Ultrafiltrare

Ultrafiltrarea periferică este o modalitate disponibilă pentru îndepărtarea sodiului și a apei la pacienții internați cu insuficiență cardiacă. Avantajul teoretic al ultrafiltrării este îndepărtarea lichidului izotonic, rezultând o îndepărtare mai mare și mai fiabilă a sării, potențial fără activarea neurohormonală observată cu diuretice.⁸¹ Limitările potențiale ale ultrafiltrării includ necesitatea accesului venos cu orificii mari, anticoagularea sistemică și complexitatea crescută a îngrijirii medicale legate de gestionarea dispozitivului. Deși teoretic atractiv, utilizarea adecvată a ultrafiltrației în AHF rămâne incertă.

Studiul Ultrafiltrare versus diuretice intravenoase pentru pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută decompensată (UNLOAD) a repartizat aleatoriu 200 de pacienți cu AHF să fie supuși ultrafiltrației venovenoză sau să primească îngrijiri standard în 24 de

ore de la prezentarea inițială. Pacienții cărora li s-a administrat ultrafiltrare au demonstrat o reducere mai mare a greutății corporale la 48 de ore, dar nicio îmbunătățire a dispneei și/sau funcției renale.¹¹² O constatare intrigantă a fost o reducere a evenimentelor post externare la 90 de zile cu ultrafiltrare, deși numărul de evenimente a fost mic. Alte studii recente au ridicat semne de întrebare cu privire la utilizarea optimă a ultrafiltrației în insuficiența cardiacă. Într-un studiu observațional pe 63 de pacienți cu congestie persistentă refractară la terapia medicală intensivă ghidată hemodinamic, ultrafiltrarea continuă lentă a dus la îmbunătățirea hemodinamicii.

a fost asociată cu o incidență ridicată a tranziției ulterioare la terapia de substituție renală și o mortalitate ridicată în spital.¹¹³ Studiul Cardiorenal Rescue în insuficiența cardiacă acută decompensată (CARRESS) a repartizat aleatoriu 188 de pacienți cu AHF, înrăutățire a funcției renale și congestie persistentă la o strategie de îngrijire farmacologică treptată (dozele intravenoase selectate pentru a menține administrarea intravenoasă a diuretice³). 5 L pe zi plus vasodilatatoare sau inotrope intravenoase, dacă este necesar pentru a obține urina țintă) sau ultrafiltrare (rata de eliminare a lichidului, 200 ml/oră).⁶³ Ultrafiltrarea a dus la o scădere în greutate similară (aproximativ 12 lire sterline), dar a dus la o creștere a nivelului de creatinine, în comparație cu îngrijirea standard și a fost asociată cu evenimente adverse, insuficiență renală mai gravă și complicații mai grave. complicații legate de cateterul intravenos. CARRESS a înrolat o populație cu risc ridicat, cu o rată combinată de deces sau reinterne la 60 de zile mai mare de 50%. Studiul în curs de desfășurare AVOID-HF (Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure) (NCT01474200) va evalua în continuare rolul ultrafiltrației în gestionarea AHF.

Soluție salină hipertonică

Administrarea de soluție salină hipertonică (HSS) (3%), împreună cu doze mari de furosemid și restricție de sodiu și lichide, poate fi asociată cu un răspuns diuretic și clinic mai mare.¹¹⁴ Studiul SMAC-HF a repartizat aleatoriu 1771 de pacienți spitalizați pentru AHF la o strategie single-orb de HSS (150 ml 3% NS) plus restricție intravenoasă de sodiu 250 mg furozemidă pe zi. 120 mmol/zi față de furosemid 250 mg bolus intravenos de două ori pe zi și restricție de sodiu la 80 mmol/zi; ambele grupuri au primit un aport de lichid de 1000 mL/zi.¹¹⁵ După externare, grupul HSS a continuat cu 120 mmol Na/zi; al doilea grup a continuat cu 80 mmol Na/zi. Durata mai scurtă a șederii, clearance-ul creatininei crescut la externare, rata redusă de readmisie și supraviețuirea îmbunătățită au fost documentate pentru pacienții din grupul HSS. Aceste date care generează ipoteze sunt intrigante, dar sunt limitate de designul neorbit al studiului și de potențiala confuzie prin managementul post-descărcare. Sunt necesare studii mai mari, prospective, orb pentru a evalua în continuare această abordare terapeutică înainte de adoptare pentru practica clinică.

Potențiale noi terapii

Cele mai multe dintre studiile clinice mari ale noilor terapii pentru AHF au dat rezultate negative în ceea ce privește eficacitatea și/sau siguranța (Tabelul 24-9). Au fost propuse o varietate de explicații potențiale pentru acest fapt, inclusiv lipsa eficacității medicamentului, selecția pacienților, momentul terapiei și obiectivele finale.¹¹⁶ Cu toate acestea, având în vedere patofiziologia diversă a AHF, ar fi nerealist să ne așteptăm ca un singur medicament să exercite efecte benefice la toți sau chiar la majoritatea pacienților cu AHF. Rămân domenii cu nevoi semnificative nesatisfăcute în tratamentul AHF, inclusiv vasodilatatoare cu beneficii clinice dovedite, agenți care optimizează performanța miocardică fără efecte adverse semnificative și agenți care îmbunătățesc sau protejează funcția renală. O serie de compuși interesanți sunt în dezvoltare sau sunt în curs de evaluare clinică.

Agenți vasodilatatori

O varietate de molecule noi cu proprietăți vasodilatatoare sunt în dezvoltare ca terapii pentru AHF.⁸⁶

Serelaxină

Relaxina a fost identificată pentru prima dată ca un hormon major al sarcinii cu efecte sistemice și vasculare renale puternice, precum și efecte benefice asupra preconditionării și ischemiei cardiace, inflamației, fibrozei și apoptozei. Serelaxin (relaxină umană recombinantă-2) a demonstrat efecte încurajatoare într-un studiu pilot de determinare a dozei pe 234 de pacienți cu AHF.¹¹⁷ Studiul de fază III RELAX-AHF (Eficacitatea și siguranța Relaxinei pentru tratamentul insuficienței cardiace acute) a înrolat 1161 de pacienți în decurs de 16 ore de la prezentare, care aveau congestie renală moderată până la moderată. insuficiență și PAS peste 125 mm Hg și le-a randomizat la standardul de îngrijire cu o perfuzie de 48 de ore fie cu serelaxină (30 pg/kg/zi) fie cu placebo.¹¹⁸ Studiul a demonstrat eficacitatea serelaxinei în ameliorarea dispneei, cuantificată de aria de sub curbă (ASC) care a fost asociată cu modificarea analogului de 5 zile a liniei vizuale, care a fost asociată cu modificarea analogului cu 5 zile de bază. Îmbunătățiri ale semnelor de congestie, scăderea agravării insuficienței cardiace în spital, durata mai scurtă a șederii și mortalitatea atât cardiovasculară, cât și de orice cauză la 180 de zile. Nu au existat modificări semnificative ale dispneei

TABELUL 24-9 Studii clinice selectate de tratament farmacologic pentru insuficiența cardiacă acută

TABEL 24-9 Studii clinice selectate de tratament farmacologic pentru insuficiența cardiacă acută—continuare

Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

A continuat

IV

Insuficiență cardiacă

TABEL 24-9 Studii clinice selectate de tratament farmacologic pentru insuficiența cardiacă acută—continuare

*Obiectivul final primar.

„Nu a îndeplinit cerințele de reglementare ale SUA prespecificate de importanță.

AUC = aria sub curbă; CrCl = clearance-ul creatininei; CV = cardiovascular; CXR = radiografie toracică [examen/film]; IC = insuficiența cardiacă; HR = hazard ratio; IV = intravenos; NYHA = Asociația Inimii din New York; SAU = raportul de cote; VT/VF = tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară.

Date de la: Investigatorii VMAC: Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA 287:1531, 2002; Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, și colab.: Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbaria acută a insuficienței cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA 287:1541, 2002; Binanay C, Califf RM, Hasselblad V și colab.: Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA 294:1625, 2005; McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G și colab.: Efectele tezosentanului asupra simptomelor și a rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA 298:2009, 2007; Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M și colab.: Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: Studiul randomizat SURVIVE. JAMA 297:1883, 2007; Gheorghiadă M, Konstam MA, Burnett JC Jr, și colab.: Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă: EVEREST Clinical Status Trials. JAMA 297:1332, 2007; Konstam MA, Gheorghiadă M, Burnett JC Jr, și colab.: Efectele tolvaptanului oral la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA 297:1319, 2007; Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT și colab.: Ultrafiltrare versus diuretice intravenoase pentru pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută decompensată. J Am Coll Cardiol 49:675, 2007; Gray A, Goodacre S, Newby DE și colab.: Ventilația noninvazivă în edemul pulmonar cardiogenic acut. N Engl J Med 359:142, 2008; Giamouzis G, Butler J, Starling RC și colab.: Impactul perfuziei de dopamină asupra funcției renale la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă: Rezultatele studiului privind dopamină în insuficiența cardiacă acută decompensată (DAD-HF). J Card Fail 16:922, 2010; Massie BM, O'Connor CM, Metra M și colab.: Rolofylline, un antagonist al receptorului de adenosină A1, în insuficiența cardiacă acută. N Engl J Med 363:1419, 2010; Felker GM, Lee KL, Bull DA și colab.: Strategii diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. N Engl J Med 364:797, 2011; O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF și colab.: Efectul nesiritidei la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. N Engl J Med 365:32, 2011; Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al: Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 367:2296, 2012; Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, și colab.: Serelaxin, recombinant uman relaxin-2, pentru tratamentul insuficienței cardiace acute (RELAX-AHF): Un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet 381:29, 2013; Packer M, Colucci W, Fisher L și colab.: Efectul levosimendanului asupra cursului clinic pe termen scurt al pacienților cu insuficiență cardiacă acută decompensată. JACC: Heart Failure 1:103, 2013. doi:10.1016/j.jchf.2012.12.004.

scorul evaluat de scala Likert pe șapte niveluri în primele 24 de ore și nici în vreun obiectiv legat de reinterne cu insuficiență cardiacă. Tratamentul cu serelaxină a fost, de asemenea, asociat cu niveluri îmbunătățite ale biomarkerilor de afectare sau disfuncție a organelor terminale, inclusiv markeri cardiaci, renali și hepatici.¹¹⁹ Nu au apărut evenimente adverse grave de hipotensiune arterială sau alte semnale de siguranță la pacienții tratați cu serelaxină. Sunt efectuate studii suplimentare pentru a determina rolul viitor al serelaxinei în tratamentul pacienților cu AHF.

Alte peptide natriuretice

Mai multe peptide natriuretice diferite continuă să fie dezvoltate și investigate pentru tratamentul AHF, inclusiv peptide¹²⁰ care apar în mod natural și spliced alternativ și peptide de proiectare himerice. Urodilatina, o versiune modificată a peptidei natriuretice pro-atrial (pro-ANP), este un hormon cu 32 de aminoacizi, sintetizat și secretat din tubii distali ai rinichilor, care reglează absorbția renală de sodiu și homeostazia apei prin legarea de receptorii NPR1 și creșterea nivelurilor intracelulare de cGMP. Ularitida, o urodilatină produsă sintetic, a demonstrat efecte benefice asupra hemodinamicii și ameliorării simptomelor în două studii efectuate pe pacienți cu AHF. (15 ng/kg/min) sau placebo. Peptidele natriuretice himerice sunt proiectate molecular pentru a optimiza aspectele benefice ale diferitelor peptide natriuretice într-o singură moleculă, încercând în același timp să minimizeze orice potențiale efecte secundare negative. CD-NP combină aspectele benefice ale peptidei natriuretice de tip C (CNP) cu peptidele natriuretice dendroaspis (DNP).¹²³ Porțiunea CNP este în primul rând un venodilatator, în timp ce DNP are efecte natriuretice semnificative. Cenderitida (CD-NP) combină în mod ideal lipsa vasodilației arteriale nedorite a CNP cu efectele natriuretice pozitive ale DNP. Studiile clinice timpurii au demonstrat efecte încurajatoare, deși hipotensiunea a complicat unele doze. Studiile preliminare în insuficiența cardiacă sunt în curs de desfășurare.

Antagoniști neurohormonali

Inhibitorii direcți ai reninei (DRI) blochează primul pas enzimatic din cascada RAAS, ducând la o suprimare profundă a acestui sistem neurohormonal (vezi capitolele 22 și 25). Având în vedere rolul RAAS în patogeneza insuficienței cardiace și a complicațiilor acesteia, precum și supraviețuirea îmbunătățită asociată cu inhibarea acestuia, se presupune că blocarea în continuare a acestui sistem poate conferi beneficii suplimentare de supraviețuire. Într-un studiu pe 16 pacienți cu AHF, aliskirenul, primul DRI oral de pe piață și aprobat în prezent pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, a redus rezistența vasculară sistemică (RVS) cu tendințe de creștere a indicelui cardiac, dar nu a avut nici un efect asupra presiunii capilare pulmonare.¹²⁴

Studiul ASTRONAUT evaluează eficacitatea și siguranța pe 6 luni a terapiei orale cronice cu aliskiren în plus față de terapia standard, cu privire la ratele de mortalitate după externare

și de reinterne atunci când sunt inițiate devreme după internarea în spital cu AHF și înainte de externare la aproximativ 1700 de pacienți internați pentru AHF cu fracțiune de ejeție mai mică de 40%.¹²⁵ (ET-1), cel mai puternic vasoconstrictor endogen care este produs de celulele endoteliale vasculare. Își exercită efectele prin legarea de doi receptori, ETA și ETB, localizați pe celulele musculare netede vasculare, rezultând o vasoconstricție arterială sistemică semnificativă. S-a demonstrat că tezosentan, un antagonist neselectiv al ETA-B, îmbunătățește hemodinamica la pacienții cu AHF.

Valoarea inhibării receptorilor de endotelină cu Tezosentan în Studiul privind insuficiența cardiacă acută (VERITAS) a studiat peste 1400 de pacienți internați cu AHF într-un studiu internațional amplu. Adăugarea de tezosentan intravenos la terapia standard nu a atenuat simptomele și nici nu a scăzut agravarea insuficienței cardiace sau a ratei mortalității la 7 zile după inițierea tratamentului.¹²⁶ Alte abordări noi ale antagonismului neurohormonal în AHF, cum ar fi liganzii prejudiciați de beta-arrestină a receptorului angiotensinei II de tip I,^{127,128} în timp ce au mediat o oprire favorabilă (^{127,128}). semnalizarea antagonizantă a angiotensinei II, sunt în curs de dezvoltare.

Activatori solubili de guanilat ciclază

Cinaciguat este primul compus dintr-o nouă clasă de vasodilatatoare. Mecanismul de acțiune al acestor compuși este similar cu cel al nitraților organici (și produsul lor final oxid nitric [NO]), deoarece ambele clase de medicamente activează forma solubilă a guanilat-ciclazei (sGC) în celulele musculare netede, ducând astfel la sinteza cGMP și la vasodilatația ulterioară. S-a demonstrat că Cinaciguat îmbunătățește hemodinamica la pacienții cu AHF; cu toate acestea, la doze mari, a fost asociată cu hipotensiune arterială semnificativă, ceea ce a dus la încetarea unor studii clinice recente.¹²⁹⁻¹³¹

Agenți inotropi

Activatori cardiaci de miozină

Activatorii miozinei cardiace reprezintă o nouă clasă mecanică de agenți menita să crească contractilitatea miocardică. Acești agenți măresc viteza de tranziție de la starea slab legată la starea puternic legată necesară pentru inițierea unei curse de putere generatoare de forță. Spre deosebire de inotropii actuali, ei măresc timpul de ejeție sistolice fără a modifica rata de dezvoltare a presiunii VS, rezultând o creștere a volumului și a debitului cardiac fără creșteri ale cAMP sau calciului intracelular.¹³² Omecamtiv mecarbil este primul agent din această clasă care a fost testat la om. Atât la voluntari sănătoși¹³³, cât și la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă cu fracție de ejeție redusă¹³⁴, administrarea de omecamtiv mecarbil a produs creșteri dependente de doză a timpului de ejeție sistolic, scurtarea fracționată, volumul vascular cerebral și fracția de ejeție și a fost bine tolerată într-un interval larg de concentrații plasmatice. Un studiu de fază IIb al omecamtiv mecarbil la pacienții cu AHF este în curs de desfășurare (ATOMIC-AHF [NCT01300013]).

Istaroxima

Istaroxima, prototipul unei noi clase de medicamente, își exercită acțiunile asupra miocitelor în două moduri: (1) prin stimularea membranei adenozin trifosfatazei sodiu-potasiu (Na^+, K^+ -ATPaza) și (2) prin îmbunătățirea activității reticulului sarcoendoplasmatic Ca^{2+} -ATPaza tip Ca^{2+} -ATPaza-22a. Aceste mecanisme distincte au ca rezultat, respectiv, creșterea acumulării de calciu citosolic în timpul sistolei, cu efecte inotrope pozitive, și sechestrarea rapidă a calciului citosolic în reticulul sarcoplasmatic în timpul diastolei, conducând la un efect lusitrop sporit.¹³⁵ Studiul HORIZON-HF a evaluat 120 de pacienți internați cu AHF și scăderea fracțiunii de ejeție. Adăugarea de istaroximă la terapia standard a scăzut PCWP și ritmul cardiac și a crescut TAS. Doza mai mare de perfuzie a crescut indicele cardiac și a redus volumul telediastolic al VS. Nu s-au observat modificări ale neurohormonilor, funcției renale sau nivelurilor de troponina I în timpul unei perfuzii scurte de 6 ore.^{136,137}.

Alți agenți inotropi

Stresscopin, sau urocortina 2, este un membru al familiei urocortinei, un grup recent descoperit de hormoni peptidici din familia factorului de eliberare a corticotropinei (CRF). Ele se leagă cu afinitate puternică de receptorul hormonului de eliberare a corticotropinei de tip 2 (CRH-R2), care este foarte exprimat în miocard și în endoteliul vascular. Urocortinele prezintă efecte inotrope și lusitropice puternice asupra inimii de șobolan și oaie și activează un grup de căi de protecție a miocitelor cunoscute în mod colectiv sub denumirea de „kinaza de salvare a leziunilor de reperfuzie” (RISK). Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat că perfuziile intravenoase scurte de stresscopin au produs creșteri legate de doză ale debitului cardiac, ale frecvenței cardiace și ale fracției de ejeție VS, în timp ce scad rezistența vasculară sistemică.¹³⁸

Agenți renoprotectori

Terapiile pentru prevenirea sau tratarea leziunilor renale acute și menținerea sau îmbunătățirea funcției renale în cadrul AHF reprezintă o nevoie importantă nesatisfăcută. Antagoniștii receptorilor de adenozină au fost dezvoltati pentru a crește fluxul sanguin renal și pentru a îmbunătăți diureza fără a activa feedback-ul tubuloglomerular. Rolofilina este un antagonist foarte selectiv al receptorilor de adenozină A1 care a fost studiat la pacienții cu insuficiență cardiacă. În ciuda tendințelor pozitive observate în studiul PROTECT-Pilot¹³⁹, studiul de fază III PROTECT nu a reușit să arate niciun beneficiu clinic, inclusiv protecția renală,¹⁴⁰ și utilizarea rolofilinei a fost asociată cu mai multe evenimente convulsive și accident vascular cerebral în comparație cu placebo.¹⁴¹ Având în vedere aceste rezultate, este îndoielnic că acești agenți vor fi supuși unei evaluări suplimentare în AHF.

PERSPECTIVE DE VIITOR

AHF rămâne una dintre cele mai provocatoare probleme cardiovasculare, cu rate inacceptabil de ridicate de respitalizare și mortalitate după externare. Dezvoltarea de noi terapii a reprezentat o provocare persistentă în ultimele decenii, iar majoritatea pacienților

sunt încă tratați în principal cu diuretice de ansă intravenoase. Managementul actual constă în primul rând în tratarea manifestărilor sindromului, mai degrabă decât a tulburărilor fiziopatologice centrale. Îmbunătățirea înțelegerii patofiziologiei subiacente și o mai bună direcționare a tratamentelor către grupuri specifice de pacienți cu cea mai mare probabilitate de a beneficia vor putea oferi un succes mai mare în dezvoltarea de noi terapii eficiente pentru AHF. Având în vedere eterogenitatea populației afectate de AHF, este puțin probabil ca o abordare „o singură terapie se potrivește tuturor” să conducă la o îmbunătățire a rezultatelor. În același timp în care sunt căutate noi terapii, eforturile continue de îmbunătățire și standardizare a utilizării „cele mai bune practici” în ceea ce privește procesul de îngrijire, tranzițiile de îngrijire și urmărirea post-externare, vor permite potențial o mai bună utilizare a terapiilor disponibile în prezent pentru a îmbunătăți rezultatele acestei afecțiuni extrem de morbide.

Referințe

Epidemiologie

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 127:e6, 2013.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Ghid ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul operativ pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. Eur Heart J 33:1787, 2012.

Chen J, Normand SP, Wang Y, Krumholz HM: Tendințele naționale și regionale în spitalizarea insuficienței cardiace și ratele de mortalitate pentru beneficiarii de asistență medicală, 1998-2008. JAMA 306:1669, 2011.

Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, și colab.: Scăderea mortalității pe un an și a ratelor de spitalizare pentru insuficiența cardiacă în Suedia: date din Registrul de evacuare a spitalului suedez 1988 până în 2000. Eur Heart J 25:300, 2004.

Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT și colab.: Caracteristici, tratamente și rezultate ale pacienților cu funcție sistolică conservată internați pentru insuficiență cardiacă: un raport din Registrul OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol 50:768, 2007.

Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, et al: Death in heart failure: A community perspective. Circ Heart Fail 1:91, 2008.

Galvao M, Kalman J, Demarco T, et al: Diferențele de gen în managementul în spital și rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată: Analiză din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). J Card Fail 12:100, 2006.

Yancy CW, Abraham WT, Albert NM, et al: Calitatea îngrijirii și rezultatele pentru afro-americii spitalizați cu insuficiență cardiacă: Constatări din registrul OPTIMIZE-HF

(Program organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă). J Am Coll Cardiol 51:1675, 2008.

Adams KF, Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al: Caracteristicile și rezultatele pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare și observații preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J 149:209, 2005.

Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al: EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): Un sondaj asupra pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută: Descrierea populației. Eur Heart J 27:2725, 2006.

Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, et al: Caracteristicile clinice și rezultatele pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică și boală pulmonară obstructivă cronică: Constatări de la OPTIMIZE-HF. Eur J Heart Fail 14:395, 2012.

DiMarco JP: Fibrilație atrială și insuficiență cardiacă acută decompensată. Circ Heart Fail 2:72, 2009.

Fiziopatologia

Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M, et al: Tranziția de la insuficiență cardiacă cronică compensată la insuficiență cardiacă acută decompensată: Perspective patofiziologice obținute din monitorizarea continuă a presiunilor intracardiace. Circulație 118:1433, 2008.

Dries DL, Ky B, Wu AHB și colab.: Evaluarea simultană a proBNP1-108 neprocesat în plus față de BNP32 procesat îmbunătățește identificarea pacienților ambulatori cu risc ridicat cu insuficiență cardiacă. Circ Heart Fail 3:220, 2010.

Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al: Influența spitalizării nonfatale pentru insuficiență cardiacă asupra mortalității ulterioare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulație 116:1482, 2007.

Stevenson LW, Zile M, Bennett TD și colab: Presiuni intracardiace cronice ambulatorii și evenimente viitoare de insuficiență cardiacă. Circ Heart Fail 3:580, 2010.

Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al: Evaluarea și gradarea congestiei în insuficiența cardiacă acută: o declarație științifică a Comitetului pentru insuficiență cardiacă acută al Asociației pentru insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie și aprobată de Societatea Europeană de Medicină Intensivă. Eur J Heart Fail 12:423, 2010.

Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M: Creșterea troponinei la pacienții cu insuficiență cardiacă: În numele celei de-a treia definiții universale a grupului de lucru global al infarctului miocardic: secțiunea insuficienței cardiace. Eur Heart J 33:2265, 2012.

Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M și colab: Creșterea troponinei în prevalența insuficienței cardiace, mecanisme și implicații clinice. J Am Coll Cardiol 56:1071, 2010.

Felker GM, Hasselblad V, Tang WH și colab.: Troponina I în insuficiența cardiacă acută decompensată: Perspective din studiul ASCEND-HF. Eur J Heart Fail 14:1257, 2012.

O'Connor CM, Fiuzat M, Lombardi C, et al: Impact of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure/clinic perspective. Circ Heart Fail 4:724, 2011.

Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al: Prevalența ridicată a disfuncției renale și impactul acesteia asupra rezultatului la 118.465 de pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă acută decompensată: un raport din baza de date ADHERE. J Card Fail 13:422, 2007.

Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, et al: Rolul rinichiului în insuficiența cardiacă. Eur Heart J 33:2135, 2012.

Ronco C, Cicoira M, McCullough PA: Sindromul cardiorenal de tip 1: Diafonia patofiziologică care duce la disfuncție combinată a inimii și a rinichilor în cadrul insuficienței cardiace decompensate acut. J Am Coll Cardiol 60:1031, 2012.

Mullens W, Abrahams Z, Francis GS și colab: Importanța congestiei venoase pentru agravarea funcției renale în insuficiența cardiacă decompensată avansată. J Am Coll Cardiol 53:589, 2009.

Testani JM, Chen J, McCauley BD și colab: Efecte potențiale ale decongestiei agresive în timpul tratamentului insuficienței cardiace decompensate asupra funcției renale și a supraviețuirii. Tiraj 122:265, 2010.

Metra M, Davison B, Bettari L, et al: Înrautățirea funcției renale este un semn de prognostic de rău augur la pacienții cu insuficiență cardiacă acută? Rolul congestiei și interacțiunea acesteia cu funcția renală. Circ Heart Fail 5:54, 2012.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Leziune renală acută. Lancet 380:756, 2012.

Ronco C, McCullough P, Anker SD și colab: Sindroame cardio-renale: Raport de la conferința de consens a inițiativei de calitate a dializei acute. Eur Heart J 31:703, 2010.

Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, et al: Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. J Am Coll Cardiol 60:1455, 2012.

Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME: Modificări mediate simpatic ale capacității. Circ Heart Fail 4:669, 2011.

Gelman S, Mushlin PS: Modificări induse de catecolamine în circulația splanhnică care afectează hemodinamica sistemică. Anesthesiology 100:434, 2004.

Milo-Cotter O, Cotter-Davison B, Lombardi C, et al: Activarea neurohormonală în insuficiența cardiacă acută: Rezultatele de la VERITAS. Cardiologie 119:96, 2011.

Bozkurt B, Mann DL, Deswal A: Biomarkeri ai inflamației în insuficiența cardiacă. *Insuficiență cardiacă Rev* 15:331, 2010.

Evaluarea pacientului cu insuficiență cardiacă acută

Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al: Tensiunea arterială sistolică la internare, caracteristici clinice și rezultate la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută. *JAMA* 296:2217, 2006.

Pang PS, Cleland JG, Teerlink JR și colab.: O propunere de standardizare a măsurării dispneei în studiile clinice ale sindroamelor de insuficiență cardiacă acută: necesitatea unei abordări uniforme. *Eur Heart J* 29:816, 2008.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM și colab: Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgență al insuficienței cardiace. *N Engl J Med* 347:161, 2002.

Januzzi JL, Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al: Studiul N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE). *Am J Cardiol* 95:948, 2005.

Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al: 2009 axat actualizare: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Dezvoltat în colaborare cu International Society for Heart and Lung Transplantation. Tiraj 119:1977, 2009.

Braunwald E: Biomarkeri în insuficiența cardiacă. *N Engl J Med* 358:2148, 2008.

Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, și colab.: Factori identificați ca determinând internarea în spital pentru insuficiență cardiacă și rezultate clinice: Constatări de la OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 168:847, 2008.

Fonarow GC, Adams KF, Jr, Abraham WT, și colab.: Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. *JAMA* 293:572, 2005.

Ross JS, Mulvey GK, Stauffer B, et al: Modele statistice și predictorii ai pacientului de readmisie pentru insuficiență cardiacă: O revizuire sistematică. *Arch Intern Med* 168:1371, 2008.

Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM și colab.: Valoarea prognostică a azotului ureic din sânge la pacienții spitalizați cu agravare a insuficienței cardiace: Perspective din studiul Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV în CHF). *J Card Fail* 13:360, 2007.

Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, și colab: Interacțiunea dintre mortalitatea asociată cu diureticul de ansă și concentrația de azot ureic din sânge în insuficiența cardiacă cronică. *J Am Coll Cardiol* 58:375, 2011.

Januzzi JL, Jr, Sakhuja R, O'Donoghue M, et al: Utilitatea testării peptidelor natriuretice amino-terminale pro-creier pentru predicția mortalității pe 1 an la pacienții cu dispnee tratați în departamentul de urgență. Arch Intern Med 166:315, 2006.

Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC și colab.: Admiterea, externarea sau modificarea peptidei natriuretice de tip B și rezultate pe termen lung: date din Programul organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE-HF) legate de cererile Medicare. Circ Heart Fail 4:628, 2011.

Managementul pacientului cu insuficiență cardiacă acută

West RL, Hernandez AF, O'Connor CM, et al: O revizuire a dispneei în sindroamele de insuficiență cardiacă acută. Am Heart J 160:209, 2010.

Lee DS, Stitt A, Austin PC și colab.: Predicția mortalității insuficienței cardiace în îngrijirea de urgență: un studiu de cohortă. Ann Intern Med 156:767, 2012.

Park JH, Balmain S, Berry C și colab.: Efecte cardiovasculare potențial dăunătoare ale oxigenului la pacienții cu disfuncție sistolică cronică a ventriculului stâng. Heart 96:533, 2010.

Vital FM, Saconato H, Ladeira MT și colab.: Ventilație cu presiune pozitivă non-invazivă (CPAP sau NPPV binivel) pentru edem pulmonar cardiogen. Cochrane Database Syst Rev (3): CD005351, 2008.

Gray A, Goodacre S, Newby DE și colab.: Ventilația noninvazivă în edemul pulmonar cardiogen acut. N Engl J Med 359:142, 2008.

Comitetul consultativ științific ADHERE: Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE) Modulul de bază Q1 2006 Raportul de referință național cumulativ final. Mountain View, California, Scios, Inc, 2006.

Mebazaa A, Pang PS, Tavares M și colab.: Impactul terapiei standard precoce asupra dispneei la pacienții cu insuficiență cardiacă acută: studiul URGENT-dispnee. Eur Heart J 31:832, 2010.

Cotter G, Metzkor E, Kaluski E și colab.: Studiu randomizat de dinitrat de izosorbid în doză mare plus furosemid în doză mică față de furosemid în doză mare plus dinitrat de izosorbid în doză mică în edem pulmonar sever. Lancet 351:389, 1998.

Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, et al: Sindroame de insuficiență cardiacă acută: prezentare, tratament și dispoziție în departamentul de urgență: abordări actuale și obiective viitoare: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 122:1975, 2010.

Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, et al: Este internarea la spital pentru insuficiența cardiacă cu adevărat necesară? rolul secției de urgență și al unității de observație în prevenirea internării și reinternării. *J Am Coll Cardiol* 61:121, 2013.

Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al: HFSA 2010 ghid cuprinzător de practică a insuficienței cardiace. *J Card Fail* 16:e1, 2010.

Green EM, Givertz MM: Managementul insuficienței ventriculare drepte acute în unitatea de terapie intensivă. *Curr Heart Fail Rep* 9:228, 2012.

Yilmaz MB, Laribi S, Mebazaa A: Gestionarea beta-blocantelor în insuficiența cardiacă acută: când să începeți și când să opriți? *Curr Heart Fail Rep* 7:110, 2010.

Bohm M, Link A, Cai D și colab.: Asociere benefică a terapiei cu beta-blocante pentru recuperarea după tratamentul insuficienței cardiace acute severe: date din studiul de supraviețuire a pacienților cu insuficiență cardiacă acută care au nevoie de suport inotrop intravenos. *Crit Care Med* 39:940, 2011.

Dupont M, Mullens W, Finucan M și colab.: Determinanți ai modificărilor dinamice ale creatininei serice în insuficiența cardiacă acută decompensată: importanța reducerii tensiunii arteriale în timpul tratamentului. *Eur J Heart Fail* 15:433, 2013.

Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al: Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 367:2296, 2012.

Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al: Asocierea între măsurile de performanță și rezultatele clinice pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. *JAMA* 297:61, 2007.

Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al: Cursul clinic și valoarea predictivă a congestiei în timpul spitalizării la pacienții internați pentru agravarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă: Constatări din studiul EVEREST. *Eur Heart J* 2013.

Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC și colab.: Admiterea, externarea sau modificarea BNP și a rezultatelor pe termen lung: Date de la OPTIMIZE-HF legate de cererile medicale. *Circ Heart Fail* 4:628, 2011.

Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO: Rehospitalization for heart failure: Problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 61:391, 2013.

van Walraven C, Bennett C, Jennings A, et al: Proportia de readmisiuni în spital considerate evitabile: O revizuire sistematică. *CMAJ* 183:E391, 2011.

Hansen LO, Young RS, Hinami K, et al: Intervenții pentru a reduce respitalizarea de 30 de zile: o revizuire sistematică. *Ann Intern Med* 155:520, 2011.

Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, et al: Relația dintre urmărirea timpurie a medicului și readmisia de 30 de zile în rândul beneficiarilor Medicare spitalizați pentru insuficiența cardiacă. *JAMA* 303:1716, 2010.

Mebazaa A, Parissis J, Porcher R și colab.: Supraviețuirea pe termen scurt prin tratament în rândul pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută: registrul global ALARM-HF folosind metode de scorare a propensității. *Terapie intensivă Med* 37:290, 2011.

Blair JE, Khan S, Konstam MA, și colab.: Modificări de greutate după spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace și re-spitalizarea ulterioară și mortalitatea în studiul EVEREST. *Eur Heart J* 30:1666, 2009.

Binanay C, Califf RM, Hasselblad V și colab.: Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. *JAMA* 294:1625, 2005.

Stevenson LW: Sunt obiectivele hemodinamice viabile în adaptarea terapiei insuficienței cardiace? Obiectivele hemodinamice sunt relevante. *Circulație* 113:1020, 2006.

Blair JE, Zannad F, Konstam MA, et al: Diferențele continentale în caracteristicile clinice, management și rezultate la pacienții spitalizați cu agravare a insuficienței cardiace rezultate din programul EVEREST (Eficacitatea antagonismului vasopresinului în insuficiența cardiacă: Studiu de rezultat cu Tolvaptan). *J Am Coll Cardiol* 52:1640, 2008.

Bueno H, Ross JS, Wang Y și colab.: Tendințe în ceea ce privește durata șederii și rezultatele pe termen scurt în rândul pacienților cu Medicare spitalizați pentru insuficiență cardiacă, 1993-2006. *JAMA* 303:2141, 2010.

O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, și colab.: Cauzele decesului și rehospitalizării la pacienții spitalizați cu agravare a insuficienței cardiace și fracție de ejeție a ventriculului stâng redus: Rezultatele eficacității antagonismului vasopresinei în studiul de rezultat al insuficienței cardiace cu programul Tolvaptan (EVEREST). *Am Heart J* 159:841, 2010.

Allen LA, Smoyer Tomic KE, Smith DM, et al: Rate și predictorii de readmisie de 30 de zile în rândul pacienților asigurați comercial și înrolați la MEDICAID spitalizați cu insuficiență cardiacă sistolică. *Circ Heart Fail* 5:672, 2012.

Jencks SF, Williams MV, Coleman EA: Rehospitalizări în rândul pacienților din programul de taxă pentru serviciu medical. *N Engl J Med* 360:1418, 2009.

Bradley EH, Curry L, Horwitz LI și colab.: Dovezi contemporane despre strategiile spitalicești pentru reducerea reinternărilor de 30 de zile: un studiu național. *J Am Coll Cardiol* 60:607, 2012.

Felker GM, Mentz RJ: Diuretice și ultrafiltrare în insuficiența cardiacă acută decompensată. *J Am Coll Cardiol* 59:2145, 2012.

Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E, et al: Diuretice de ansă în insuficiența cardiacă decompensată acută: necesare? rău? un rău necesar? *Circ Heart Fail* 2:56, 2009.

Felker GM, Lee KL, Bull DA și colab: Strategii diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. N Engl J Med 364:797, 2011.

Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF: Combinație de diuretice de ansă cu diuretice de tip tiazidic în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol 56:1527, 2010.

Bansal S, Lindenfeld J, Schrier RW: Retenția de sodiu în insuficiența cardiacă și ciroza. Circ Heart Fail 2:370, 2009.

Metra M, Teerlink JR, Voors AA, et al: Vasodilatatoare în tratamentul insuficienței cardiace acute: ceea ce știm, ceea ce nu știm. Insuficiență cardiacă Rev 14:299, 2009.

Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al: Doze mari de izosorbid-dinitrat intravenos este mai sigur și mai bun decât ventilația Bi-PAP combinată cu tratamentul convențional pentru edem pulmonar sever. J Am Coll Cardiol 36:832, 2000.

Investigatorii VMAC: Nesiritida intravenoasă vs nitroglicerina pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA 287:1531, 2002.

Elkayam U, Akhter MW, Singh H și colab.: Comparatie a efectelor asupra presiunii de umplere a ventriculului stâng a nesiritidei intravenoase și a nitroglicerinei în doză mare la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată. Am J Cardiol 93:237, 2004.

Mullens W, Abrahams Z, Francis GS și colab.: Nitroprusiatul de sodiu pentru insuficiență cardiacă avansată cu debit scăzut. J Am Coll Cardiol 52:200, 2008.

Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD: Riscul de înrăutățire a funcției renale cu nesiritide la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Circulation 111:1487, 2005.

Aaronson KD, Sackner-Bernstein J: Riscul de deces asociat cu nesiritida la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. JAMA 296:1465, 2006.

O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF și colab.: Efectul nesiritidei la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. N Engl J Med 365:32, 2011.

Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al: Nesiritide nu îmbunătățește funcția renală la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și agravarea creatininei serice. Circulație 110:1620, 2004.

Hasenfuss G, Teerlink JR: Inotropi cardiaci: agenți actuali și direcții viitoare. Eur Heart J 32:1838, 2011.

Felker GM, Benza RL, Chandler AB și colab.: Etiologia insuficienței cardiace și răspunsul la milrinonă în insuficiența cardiacă decompensată: Rezultatele studiului OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol 41:997, 2003.

Partovian C, Gleim SR, Mody PS și colab: Modele spitalicești de utilizare a agenților inotropi pozitivi la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol 60:1402, 2012.

Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N, Clark AL: Studii clinice actualizate de la reuniunea Societății Europene de Cardiologie pentru insuficiență cardiacă: SHAPE, BING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO și meta-analiză a terapiei de resincronizare cardiacă. Eur J Heart Fail 6:673, 2004.

Follath F, Cleland JG, Just H, et al: Eficacitatea și siguranța levosimendanului intravenos în comparație cu dobutamina în insuficiența cardiacă severă cu debit scăzut (studiul LIDO): un studiu randomizat dublu-orb. Lancet 360:196, 2002.

Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK și colab: Efectele levosimendanului versus dobutamina asupra căilor inflamatorii și apoptotice în insuficiența cardiacă cronică decompensată acut. Am J Cardiol 98:102, 2006.

Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J: Meta-analiză: Dopamina în doze mici mărește producția de urină, dar nu previne disfuncția renală sau moartea. Ann Intern Med 142:510, 2005.

Giamouzis G, Butler J, Starling RC și colab: Impactul perfuziei de dopamină asupra funcției renale la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă: Rezultatele studiului privind dopamină în insuficiența cardiacă acută decompensată (DAD-HF). J Card Fail 16:922, 2010.

102a. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM și colab.: Dopamină în doză mică sau nesiritidă în doză mică în insuficiența cardiacă acută cu disfuncție renală: studiul randomizat ROSE cu insuficiență cardiacă acută. JAMA 310:2533, 2013.

Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr, și colab.: Milrinonă intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbaria acută a insuficienței cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA 287:1541, 2002.

Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, și colab.: Efectele levosimendanului și OR-1896 asupra inimii izolate, preparatelor de mărimea miocitelor și enzimelor fosfodiesteraze ale cobaiului. Eur J Pharmacol 486:67, 2004.

Packer M, Colucci W, Fisher L și colab: Efectul levosimendanului asupra cursului clinic pe termen scurt al pacienților cu insuficiență cardiacă acută decompensată. JACC: Heart Failure 1:103, 2013. doi:10.1016/j.jchf.2012.12.004.

Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M și colab: Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: Studiul randomizat SURVIVE. JAMA 297:1883, 2007.

Gheorghiade M, Braunwald E: Reconsiderarea rolului digoxinei în managementul sindroamelor de insuficiență cardiacă acută. JAMA 302:2146, 2009.

Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, și colab.: Efecte hemodinamice acute ale tolvaptanului, un blocant al receptorului vasopresină V2, la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și disfuncție sistolică: un studiu internațional, multicentric, randomizat, controlat cu placebo. *J Am Coll Cardiol* 52:1540, 2008.

Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Jr, și colab: Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă: EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 297:1332, 2007.

Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr, și colab: Efectele tolvaptanului oral la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 297:1319, 2007.

Goldsmith SR, Elkayam U, Haught WH și colab.: Eficacitatea și siguranța conivaptanului antagonist al receptorului V1A/V2 de vasopresină în insuficiența cardiacă acută decompensată: un studiu pilot cu variații de doză. *J Card Fail* 14:641, 2008.

Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT și colab.: Ultrafiltrare versus diuretice intravenoase pentru pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută decompensată. *J Am Coll Cardiol* 49:675, 2007.

Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, et al: Rezultate cardiorenale după terapia cu ultrafiltrare continuă lentă la pacienții refractari cu insuficiență cardiacă decompensată avansată. *J Am Coll Cardiol* 60:1906, 2012.

Liszkowski M, Nohria A: Frecarea sării în răni: soluție salină hipertonică pentru a ajuta la îndepărtarea volumului în insuficiența cardiacă. *Curr Heart Fail Rep* 7:134, 2010.

Paterna S, Fasullo S, Parrinello G și colab.: Efecte pe termen scurt ale soluției saline hipertonice în insuficiența cardiacă acută și efectele pe termen lung ale unei restricții moderate de sodiu la pacienții cu insuficiență cardiacă compensată cu clasa a III-a a Asociației Inimii din New York (Clasa C) (Studiu SMAC-HF). *Am J Med Sci* 342:27, 2011.

Felker GM, Pang PS, Adams KF și colab.: Studii clinice ale terapiilor farmacologice în sindroamele de insuficiență cardiacă acută: lecții învățate și direcții înainte. *Circ Heart Fail* 3:314, 2010.

Teerlink JR, Metra M, Felker GM și colab.: Relaxin pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă acută (Pre-RELAX-AHF): Un studiu de fază IIb multicentric, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, de determinare a dozei. *Lancet* 373:1429, 2009.

Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, și colab.: Serelaxin, recombinant uman relaxin-2, pentru tratamentul insuficienței cardiace acute (RELAX-AHF): Un studiu randomizat, controlat cu placebo. *Lancet* 381:29, 2013.

Metra M, Cotter G, Davison BA, et al: Efectul serelaxinei asupra biomarkerilor cardiaci, renali și hepatici în programul de dezvoltare Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF): corelație cu rezultatele. J Am Coll Cardiol 61:196, 2013.

Pan S, Chen HH, Dickey DM și colab.: Biodesign a unei peptide de protecție renală bazată pe splicing alternativă a peptidei natriuretice de tip B. Proc Natl Acad Sci USA 106:11282, 2009.

Mitrovic V, Luss H, Nitsche K și colab.: Efectele urodilatinei peptidei natriuretice renale (ularitidă) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică decompensată: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu doză crescătoare. Am Heart J 150:1239, 2005.

Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D și colab.: Efectele hemodinamice și clinice ale ularitidei în insuficiența cardiacă decompensată. Eur Heart J 27:2823, 2006.

Zakeri R, Burnett JC: Designer de peptide natriuretice: O viziune pentru viitorul terapiei insuficienței cardiace. Can J Physiol Pharmacol 89:593, 2011.

Brancalhao EO, Ochiai ME, Cardoso JN și colab.: Efectele hemodinamice ale aliskirenului în insuficiența cardiacă severă decompensată. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 13:128, 2012.

Gheorghiade M, Albaghdadi M, Zannad F și colab.: Motivația și proiectarea studiului Aliskiren multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind rezultatele insuficienței cardiace acute (ASTRONAUT). European J Heart Fail 13:100, 2011.

McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G și colab.: Efectele tezosentanului asupra simptomelor și rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA 298:2009, 2007.

Boerrigter G, Lark MW, Whalen EJ și colab.: Acțiuni cardiorenale ale TRV120027, un nou ligand ss-arrestin-biased la receptorul de angiotensină II de tip I, în caninii sănătoși și cu insuficiență cardiacă: O strategie terapeutică nouă pentru insuficiența cardiacă acută. Circ Heart Fail 4:770, 2011.

Boerrigter G, Soergel DG, Violin JD, et al: TRV120027, un nou ligand beta-arrestină partinitor la receptorul angiotensinei II de tip I, descarcă inima și menține funcția renală atunci când este adăugat la furosemid în insuficiența cardiacă experimentală. Circ Heart Fail 5:627, 2012.

Erdmann E, Semigran MJ, Nieminen MS, et al: Cinaciguat, un activator solubil al guanilat-ciclazei, descarcă inima, dar provoacă și hipotensiune în insuficiența cardiacă acută decompensată. Eur Heart J 34:57, 2013.

Gheorghiade M, Greene SJ, Filippatos G, et al: Cinaciguat, a soluble guanyl cyclase activator: Results from the randomized, controlled, phase IIb COMPOSE program in acute heart failure syndromes. Eur J Heart Fail 14:1056, 2012.

Lapp H, Mitrovic V, Franz N, et al: Cinaciguat (BAY 58-2667) îmbunătățește hemodinamica cardiopulmonară la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. *Circulație* 119:2781, 2009.

Malik FI, Hartman JJ, Elias KA și colab: Activarea miozinei cardiace: O abordare potențială terapeutică pentru insuficiența cardiacă sistolică. *Science* 331:1439, 2011.

Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG și colab.: creșterea dependentă de doză a funcției sistolice cardiace cu activatorul selectiv de miozină cardiacă, omecantiv mecarbیل: un studiu primul la om. *Lancet* 378:667, 2011.

Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, și colab.: Efectele activatorului miozinei cardiace, omecantiv mecarbیل, asupra funcției cardiace în insuficiența cardiacă sistolică: un studiu de fază 2, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, cu variație de doză. *Lancet* 378:676, 2011.

Khan H, Metra M, Blair JE, et al: Istaroxime, o nouă entitate chimică de primă clasă care prezintă activarea SERCA-2 și inhibarea Na-K-ATPazei: un nou tratament promițător pentru sindroamele insuficienței cardiace acute? *Insuficiență cardiacă Rev* 14:277, 2009.

Gheorghiade M, Blair JE, Filippatos GS și colab: Efectele hemodinamice, ecocardiografice și neurohormonale ale istaroximei, un nou agent intravenos inotrop și lusitrop: un studiu controlat randomizat la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. *J Am Coll Cardiol* 51:2276, 2008.

Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS și colab.: Efectele istaroximei asupra rigidității diastolice în sindroamele de insuficiență cardiacă acută: Rezultatele efectelor hemodinamice, ecocardiografice și neurohormonale ale Istaroximei, un nou agent intravenos inotrop și lusitropic: un studiu randomizat controlat pentru pacienții inimii (HORIAI Trial-HORIAI Patients Controlled HORIAI). *Am Heart J* 157:1035, 2009.

Davis ME, Pemberton CJ, Yandle TG, et al: Urocortin 2 infusion in human heart failure. *Eur Heart J* 28:2589, 2007.

Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD, și colab.: Studiul pilot PROTECT: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de determinare a dozei a rolofilinei, antagonist al receptorului de adenosină A1, la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și insuficiență renală. *J Card Fail* 14:631, 2008.

Massie BM, O'Connor CM, Metra M și colab.: Rolofylline, un antagonist al receptorului de adenosină A1, în insuficiența cardiacă acută. *N Engl J Med* 363:1419, 2010.

Teerlink JR, Iragui VJ, Mohr JP și colab.: Siguranța unui antagonist al receptorului de adenosină A(1), rolofilina, la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și insuficiență renală: constatări de la PROTECT. *Drug Saf* 35:233, 2012.

@ GHIDURI

Pacientul spitalizat cu insuficiență cardiacă

G. Michael Felker și John R. Teerlink

Aici trecem în revistă cele mai recente ghiduri pentru managementul pacientului spitalizat cu insuficiență cardiacă acută (AHF), cele publicate de ACC/AHA în 2013 (Tabelul 24G-1). Aceste noi orientări extind orientările ACC/AHA din 2009 cu câteva recomandări noi de clasa I. Acestea includ utilizarea BNP sau NT-proBNP și/sau troponinei pentru stabilirea prognosticului în ICA, recomandări mai detaliate despre utilizarea adecvată a diureticelor și recomandări mai cuprinzătoare și detaliate despre tranziția îngrijirii de la spital la mediul ambulator. Deși liniile directoare ACC/AHA din 2013 sunt în general în acord cu liniile directoare ale ESC 2012 privind insuficiența cardiacă în majoritatea domeniilor, pot fi delimitate unele diferențe distincte de accent. Reflectând acest accent divergent este utilizarea termenului „pacient spitalizat cu IC” în ghidurile ACC/AHA versus „insuficiență cardiacă acută” în ghidurile ESC. În plus, ghidurile ESC se concentrează semnificativ mai detaliat asupra problemelor specifice ale terapiei acute și disting seturi speciale de recomandări mai detaliate la pacienții cu AHF pe baza fenotipului (de exemplu, AHF cu congestie pulmonară fără șoc, AHF cu ACS, ACS cu fibrilație atrială). Utilizarea vasodilatatoarelor parenterale primește o recomandare mai puternică (IIA) în ghidurile ESC decât în noile ghiduri ACC/AHA (IIB). Prin contrast, noile linii directoare ACC/AHA oferă recomandări mai detaliate privind tranzițiile și urmărirea după externarea din spital.

Insuficiență cardiacă

HFrEF = insuficienta cardiaca cu fractie de ejectie redusa.

Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace acute

Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă Douglas L. Mann

EPIDEMIOLOGIE, 512

ETIOLOGIE, 512

PROGNOSTIC, 514

Biomarkeri și prognostic, 514

Insuficiență renală, 515

ABORDAREA LA

PACENT, 516

Pacienți cu risc ridicat de dezvoltare a inimii

Eșec, 516

Managementul Pacienților cu

Simptomatic și asimptomatic

Insuficiență cardiacă, 516

Definirea strategiei adecvate, 518

MANAGEMENTUL RETENȚIEI DE LICHID, 520

Clasele de diuretice, 520

Tratamentul diuretic al insuficienței cardiace, 524

Rezistența la diuretice și ea

Management, 525

Terapii bazate pe dispozitiv pentru gestionarea stării fluidelor, 527

PREVENIREA PROGRESIEI BOLII, 527

Enzima de conversie a angiotensinei

Inhibitori, 527

Blocanți ai receptorilor de angiotensină, 530

Blocante beta, 530

Antagoniști de aldosteron, 532

Ivabradină, 533

Inhibitori de renină, 533

FARMACOGENOMIA, 533

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CARE

RĂMÂN SIMPTOMATICI, 533

Terapia de fundal, 533

Glicozide cardiace, 534

n-3 acizi grași polinesaturați, 535

MANAGEMENTUL BOLII ATEROSCLEROTICE, 535

POPULAȚII SPECIALE, 535

Femei, 535

Rasă/etnie, 535

Persoane în vârstă, 535

Pacienți cu cancer, 536

ANTICOAGULARE ȘI

TERAPIA ANTIPLACHETARĂ, 536

MANAGEMENTUL ARITMIILOR CARDIACE, 536

TERAPIA DISPOZITIVE, 536

Resincronizare cardiacă, 536

Defibrilatoare cardiooverter implantabile, 537

RESPIRAȚIA DEZORDANȚĂ DE SOMMN, 537

ABORDAREA MANAGEMENTULUI BOLII, 538

PACIENȚI CU INSUFICIENTĂ CARDIACA REFRACTARE TERMINALĂ, 538

PERSPECTIVE DE VIITOR, 539

REFERINȚE, 539

GHID, 540

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența și ratele de incidență a insuficienței cardiace (IC) la nivel mondial se apropie de proporții epidemice, așa cum demonstrează creșterea neobosită a numărului de spitalizări legate de IC, numărul tot mai mare de decese atribuite IC și costurile în spirală asociate cu îngrijirea pacienților cu IC. La nivel mondial, HF afectează aproape 23 de milioane de oameni. În Statele Unite, cele mai recente date epidemiologice sugerează că 5,1 milioane de americani cu vârsta de 20 de ani și peste au IC și se estimează că până în 2030, prevalența va crește cu 25% față de estimările actuale, iar afecțiunea afectează 4% până la 8% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani (Fig. 25-1A). Deși incidența relativă a IC este mai mică la femei decât la bărbați pentru toate grupele de vârstă (Fig. 25-1B), femeile reprezintă cel puțin jumătate din cazurile de IC din cauza speranței de viață mai lungi, iar prevalența generală a IC este mai mare la femei decât la bărbații cu vârsta de 80 de ani și peste. HF a fost cel mai mare la bărbații de culoare, urmați de femeile de culoare, bărbații albi și femeile albe. Incidența mai mare a IC la negri a fost atribuită nivelurilor mai mari de factori de risc de ateroscleroză la această populație.³ Constatări similare au fost observate în studiul MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), finanțat de NIH, care a arătat că negrii au cel mai mare risc de a dezvolta IC, urmați de hispanicii, albi și chinezii americani (Fig. În America de Nord și Europa, riscul pe parcursul vieții de a dezvolta IC este de aproximativ 1 din 5 pentru un bărbat de 40 de ani. Se crede că prevalența generală a IC este în creștere, în parte pentru că terapiile actuale ale afecțiunilor cardiace, cum ar fi infarctul miocardic (IM), bolile cardiace valvulare și aritmiile, permit pacienților să supraviețuiască mai mult. Se cunoaște foarte puțin cu privire la prevalența sau riscul de a dezvolta IC în țările emergente, din cauza lipsei de studii pe populație în acele țări.⁴ Deși cândva s-a crezut că IC apare în primul rând în cadrul unei fracții de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) deprimată, studiile epidemiologice au arătat că aproximativ jumătate dintre pacienții care dezvoltă IC au o FE normală sau conservată (FE >50%). În consecință, pacienții cu IC sunt acum clasificați în general ca având fie (1) IC cu o FE redusă sau deprimată (ICFrEF) de 35% sau mai puțin, denumită și insuficiență sistolică, fie (2) IC cu o FE conservată (HFpEF) la 50% sau mai mare, denumită și insuficiență diastolică. IC la pacienții cu FE în intervalul 35% până la 50% reprezintă o „zonă gri”; astfel de pacienți sunt susceptibili de a avea cel puțin disfuncție sistolică ușoară. Epidemiologia HFpEF este discutată în capitolul 27.

Factorii de risc pentru dezvoltarea IC la bărbați și femei includ boala coronariană (CAD), hipertensiunea arterială, diabetul, obezitatea și fumatul.⁵ De importanță, povara tuturor factorilor de risc în rândul cazurilor de IC a crescut de-a lungul timpului, cu creșteri semnificative pentru hipertensiune arterială, obezitate și fumat. Cu toate acestea, contribuția relativă a factorilor de risc la dezvoltarea IC rămâne controversată, unele studii pe populație sugerând că hipertensiunea arterială are cel mai mare risc atribuit, iar altele sugerând că CAD are cel mai mare impact asupra dezvoltării IC. Într-un studiu mai recent bazat pe populație caz-control, riscul atribuit populației de a dezvolta IC a fost cel mai mare pentru CAD, urmat de diabet, obezitate, hipertensiune arterială și fumat (Tabelul 25-1). De interes, au fost observate diferențe bazate pe sex în cauza IC, hipertensiunea arterială jucând cel mai mare rol la femei și boala coronariană la bărbați. Deși obezitatea este un factor de risc pentru dezvoltarea IC, pacienții obezi cu IC par să se bucure de un prognostic clinic mai favorabil. Asocierea dintre obezitate, un factor de risc cardiovascular tradițional și îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu IC (adică, epidemiologie inversă) a fost numită „paradoxul obezității”.

ETIOLOGIE

După cum se arată în Tabelul 25-2, orice condiție care duce la o alterare a structurii sau funcției ventriculului stâng (LV) poate predis pune pacientul

la dezvoltarea HF. Deși etiologia IC la pacienții cu FE conservată diferă de cea la pacienții cu FE deprimată (vezi capitolul 27), este recunoscută o suprapunere considerabilă între mecanismele etiologice pentru aceste două afecțiuni. În țările industrializate, CAD este cauza predominantă la bărbați și femei și este

responsabil pentru 60% până la 75% din cazurile de IC. Hipertensiunea arterială contribuie la dezvoltarea IC la un număr semnificativ de pacienți, inclusiv majoritatea pacienților cu CAD. Atât CAD, cât și hipertensiunea arterială interacționează pentru a crește riscul de IC. Boala de inimă reumatică rămâne o cauză majoră de IC în Africa și Asia, în special la tineri. Hipertensiunea arterială este o cauză importantă a IC la populațiile africane și afro-americeane. Boala Chagas este încă o cauză majoră a IC în America de Sud.⁶ Pe măsură ce țările în curs de dezvoltare sunt supuse dezvoltării socio-economice, epidemiologia IC devine similară cu cea din Europa de Vest și America de Nord, CAD emergând drept cauza cea mai frecventă de IC.

În 20% până la 30% din cazurile de HFrEF, nu se cunoaște baza etiologică exactă. Acești pacienți sunt menționați ca având cardiomiopatie nonischemică, dilatată sau idiopatică dacă cauza este necunoscută (vezi capitolul 65). Infecția virală anterioară (Capitolul 67) sau expunerea la toxine (de exemplu, cu consumul excesiv de alcool [Capitolul 68] sau utilizarea de agenți chimioterapeutici [Capitolul 69]) poate duce, de asemenea, la o cardiomiopatie dilatativă. Deși consumul excesiv de alcool poate promova cardiomiopatia, consumul de

alcool în sine nu este asociat cu risc crescut de IC și poate proteja împotriva dezvoltării IC atunci când este consumat cu moderație⁷. Majoritatea formelor de cardiomiopatie dilatativă familială sunt moștenite în mod autosomal dominant. Până acum au fost identificate mutații ale genelor care codifică proteinele citoscheletice (desmină, miozină cardiacă, vinculină) și proteinele membranei nucleare (lamină). Cardiomiopatia dilatativă este, de asemenea, asociată cu

TIMP DE URMAR (ani)

FIGURA 25-2 Grafice Nelson-Aalen ale ratelor de risc cumulate pentru dezvoltarea IC congestivă (CHF) pe grupe rasiale sau etnice, în studiul Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) (Din Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, și colab.: Differences in the congestive heart failure: The multi-ethnicity heart failure: The multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ateroscleroza Arch Intern Med 168:2138, 2008.)

TABELUL 25-1 Factori de risc pentru insuficiența cardiacă (județul Olmstead)

RAPORT DE COTE P

FACTORUL DE RISC (95% CI) VALOARE

RISC ATRIBUIT POPULAȚIEI (IC 95%)

CI = interval de încredere.

De la Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ și colab: Factori de risc pentru insuficiența cardiacă: un studiu de caz-control bazat pe populație. Am J Med 122:1023, 2009.

IV

Insuficiență cardiacă

Distrofiile musculare ale lui Duchenne, Becker și ale centurii membrelor (vezi capitolul 87). Condițiile care conduc la un debit cardiac ridicat (de exemplu, fistula arteriovenoasă, anemie) sunt rareori responsabile pentru dezvoltarea IC într-o inimă normală. Cu toate acestea, în prezența bolilor cardiace structurale subiacente, astfel de condiții conduc adesea la insuficiență congestivă evidentă.

PROGNOZĂ

Deși mai multe rapoarte recente au sugerat că mortalitatea la pacienții cu IC scade, rata globală a mortalității rămâne mai mare decât pentru multe tipuri de cancer, inclusiv cele care implică vezica urinară, sân, uter și prostată. În studiul Framingham Heart Study, supraviețuirea mediană a fost de 1,7 ani pentru bărbați și 3,2 ani pentru femei, doar 25% dintre bărbați și 38% dintre femei supraviețuind 5 ani. Studiile europene au confirmat un prognostic similar pe termen lung² (Fig. 25-3). Date mai recente din Framingham Heart Study au examinat tendințele pe termen lung ale supraviețuirii pacienților cu IC și au arătat o supraviețuire îmbunătățită atât la bărbați, cât și la femei, cu o supraviețuire generală.

1,0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

0 6 12 18 24 30 36 42 48 54 60

LUNI DE URMAR

LUNI DE URMAR

FIGURA 25-3 Supraviețuirea la pacienții cu IC versus cancer: Rata de supraviețuire la cinci ani după prima internare la orice spital scoțian în 1991 pentru IC, IM și cele mai frecvente patru situsuri de cancer specifice bărbaților și femeilor. (Modificat după Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al: Mai „malign” than cancer? Cinci ani de supraviețuire după o primă internare pentru insuficiență cardiacă. Eur J Heart Fail 3:315, 2001.)

scăderea mortalității cu aproximativ 12 % pe deceniu din 1950 până în 1999. În plus, rapoarte recente din Scoția, Suedia și Regatul Unit au sugerat că ratele de supraviețuire după externarea din spital se pot îmbunătăți, de asemenea. adesea sunt înșelător de scăzute, deoarece pacienții înscriși în studii sunt mai tineri, sunt mai stabili din punct de vedere clinic și tind să fie urmăriți mai îndeaproape clinic.

TABELUL 25-2 Etiologia insuficienței cardiace cronice

Boala miocardică

Boala coronariană

infarct miocardic*

ischemie miocardică*

Supraîncărcare cronică de presiune

hipertensiune*

Boala valvulară obstructivă*

Supraîncărcare cronică de volum

Boala valvulară regurgitante

Șunt intracardiac (de la stânga la dreapta).

Șuntarea extracardiacă

Cardiomiopatie dilatată nonischemică

Tulburări familiale/genetice

Tulburări infiltrative*

Daune induse de toxine/droguri

Tulburare metabolică*

Agenți virali sau alți agenți infecțioși

Tulburări de ritm și ritm

bradiaritmii cronice

Tahiaritmii cronice

Boala cardiacă pulmonară

Cor pulmonar

Tulburări vasculare pulmonare

Stări cu randament ridicat

Tulburări metabolice

Tireotoxicoza

Tulburări de nutriție (beriberi)

Cerințe excesive de flux sanguin

Șuntarea arteriovenoasă sistemică

Anemia cronică

*Afecțiune(e) care poate duce și la HFpEF.

Rolul sexului în prognosticul IC rămâne o problemă controversată în ceea ce privește rezultatele IC. Cu toate acestea, datele agregate sugerează că femeile cu IC au un prognostic general mai bun decât bărbații.¹ Cu toate acestea, femeile par să aibă un grad mai mare de incapacitate funcțională pentru același grad de disfuncție VS și, de asemenea, au o prevalență mai mare a IC cu o FE normală (vezi capitolul 27). De asemenea, au apărut controverse cu privire la impactul rasei asupra rezultatului, ratele mai mari ale mortalității fiind raportate la negri în unele studii, dar nu în toate. În Statele Unite, IC afectează aproximativ 3% dintre negri, în timp ce în populația generală din întreaga lume, prevalența este de aproximativ 2%.⁸ Negrii cu IC sunt prezenti la o vârstă mai fragedă și au o disfuncție VS mai avansată și o clasă funcțională mai proastă a New York Heart Association (NYHA) la momentul diagnosticului. Deși motivele acestor diferențe nu sunt cunoscute, așa cum sa menționat anterior, diferențele în etiologia IC ar putea explica unele dintre aceste observații. Factorii socioeconomi suplimentari pot influența, de asemenea, rezultatele la pacienții de culoare, cum ar fi locația geografică și accesul la asistență medicală. Vârsta este unul dintre cei mai puternici și mai consistenti predictorii ai rezultatului advers în IC (vezi mai târziu sub „Populații speciale”).⁹

Mulți alți factori au fost asociați cu o mortalitate crescută la pacienții cu IC (Tabelul 25-3). Majoritatea factorilor enumerați ca predictorii de rezultat au supraviețuit, cel puțin, analizei univariate, mulți ieșind în evidență independent atunci când sunt utilizate tehnici de analiză multifactorială. Cu toate acestea, este extraordinar de dificil să se determine care variabilă de prognostic este cea mai importantă pentru a prezice rezultatul individual al pacientului, fie în studiile clinice, fie, mai important, în timpul managementului de zi cu zi al unui pacient individual. În acest scop, au fost dezvoltate și validate mai multe modele multivariate pentru prezicerea prognosticului IC. Un astfel de model este Modelul de insuficiență cardiacă Seattle, derivat din investigarea retrospectivă a predictorilor de supraviețuire în rândul pacienților cu IC în studiile clinice. Modelul Seattle Heart Failure oferă o estimare precisă a ratelor de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani cu utilizarea caracteristicilor clinice, farmacologice,

dispozitivului și de laborator ușor de obținut și este accesibil gratuit tuturor furnizorilor de servicii medicale ca program interactiv bazat pe web (<http://depts.washington.edu/shfm>).

Biomarkeri și prognostic

Observația că sistemele renină-angiotensină-aldosteron, adrenergic și inflamator sunt activate în IC (vezi Capitolul 22) a determinat examinarea relațiilor dintre o varietate de măsurători biochimice și rezultatele clinice (vezi Tabelul 25-3).

TABELUL 25-3 Variabilele de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă

CI = lățimea cardiacă; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; CRP = proteină C-reactivă; ECG = electrocardiograma; VSH = viteza de sedimentare a eritrocitelor; IDCM = cardiomiopatie dilatată idiopatică; IL = interleukină; NE = norepinefrină; PAP = presiunea arterei pulmonare; PAP-PCWP — gradient peste plămân; PRA = activitatea reninei plasmatică; PCWP = presiunea capilarului pulmonar; RVEF = fracția de ejeție a ventriculului drept; SST2 = receptorul 2 al somatostatinei; sTNFR = receptor TNF solubil.

Modificat din Young JB: Prognosticul insuficienței cardiace. În Mann DL (ed.): Insuficiență cardiacă: un însoțitor pentru boala cardiacă a lui Braunwald. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 489-506.

Estimările publicate ale prevalenței anemiei (definită ca o concentrație de hemoglobină mai mică de 13 g/dl la bărbați și mai mică de 12 g/dl la femei) la pacienții cu IC variază foarte mult, variind de la 4% la 50%, în funcție de populația studiată și de definiția anemiei care este utilizată. În general, anemia este asociată cu mai multe simptome de IC, stare funcțională NYHA mai proastă, risc mai mare de spitalizare pentru IC și supraviețuire redusă.¹⁰ Totuși, nu este clar dacă anemia este o cauză a scăderii supraviețuirii sau pur și simplu un marker al bolii mai avansate. Cauza de bază a anemiei este probabil multifactorială, incluzând sensibilitatea redusă la receptorii de eritropoietină, prezența unui inhibitor al hematopoiezei și/sau un aport defect de fier pentru eritropoieză ca posibile explicații.

O evaluare standard de diagnostic ar trebui efectuată la pacienții anemici cu IC, cu recunoașterea faptului că nu poate fi identificată nicio tulburare etiologică certă în multe cazuri. Cauzele corectabile ale anemiei trebuie tratate în conformitate cu ghidurile de practică. Rolul transfuziilor de sânge la pacienții cu boli cardiovasculare este controversat. Deși în general a fost acceptat un „prag de transfuzie” pentru menținerea hematocritului peste 30% la pacienții cu boli cardiovasculare, această practică clinică s-a bazat mai mult pe opinia experților decât pe dovezi directe care documentează eficacitatea acestei forme de terapie. Având în vedere riscurile și costurile transfuziei de globule roșii și beneficiile evanescente ale transfuziilor de sânge la pacienții cu anemie cronică, împreună cu beneficiul neclar la pacienții cu IC, utilizarea de rutină a transfuziei de sânge nu poate fi recomandată pentru tratarea anemiei care apare la pacienții stabili cu IC. Corectarea deficitului de fier la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III NYHA folosind fier intravenos (carboximaltoză ferică) a îmbunătățit evaluarea globală a pacientului auto-raportată și clasa funcțională NYHA (precum distanța de mers pe jos de 6 minute și calitatea vieții legate de sănătate) în studiul FAIR-HF (Evaluarea Ferinject la pacienții cu insuficiență cardiacă și deficiență cronică de fier¹). IC care suferă de anemie ușoară până la moderată (niveluri ale hemoglobinei 9,0 până la 12,0 g/dL) cu analogul eritropoietinei darbepoetină alfa a fost evaluată în studiul RED-HF (Reducerea evenimentelor cu Darbepoetin Alfa în insuficiența cardiacă). După cum se arată în Figura 25-4A, nu a existat nicio diferență semnificativă în variabila rezultatului primar al decesului din orice cauză sau spitalizării pentru agravarea IC (raportul de risc [HR] în grupul darbepoetină alfa, 1,01 [interval de încredere 95% {CI}, 0,90 până la 1,13]; $P = 0,87$) sau în timpul rezultatului secundar al primului deces cardiovascular (fig. 4B). spitalizare pentru agravarea IC (HR în grupul darbepoetină alfa, 10,01 [IC 95%, 0,89 până la 1,14]; $P = 0,2$). Lipsa efectului darbepoietinei alfa a fost consecventă în toate subgrupurile prespecificate. De importanță, tratamentul cu darbepoetină alfa a dus la o creștere precoce (în decurs de 1 lună) și susținută a nivelului de hemoglobină pe tot parcursul studiului. Nu s-a găsit nicio diferență semnificativă în ceea ce privește accidentul vascular cerebral letal sau nefatal între grupul de tratament și cel de control, dar o creștere semnificativă ($P = 0,01$) a evenimentelor adverse tromboembolice a fost observată în grupul darbepoetină alfa (13,5%) comparativ cu grupul placebo (10,0%). Aceste rezultate ale studiului REF-HF sugerează că nivelul hemoglobinei, ca și alte obiective surrogat pentru IC, poate fi un marker de prognostic, cu niveluri scăzute corelate cu un prognostic slab, mai degrabă decât o țintă terapeutică pentru IC. Dacă fierul intravenos va

produce o îmbunătățire simptomatică la pacienții cu deficit de fier cu IC este subiectul mai multor studii clinice în curs (identificatori ClinTrials.gov: NCT00384657, NCT01394562, NCT01453608).

S-au raportat corelații inverse puternice între supraviețuire și nivelurile plasmatiche ale norepinefrinei, renină, arginină vasopresină (AVP), aldosteron, peptide natriuretice atriale și cerebrale (ANP și BNP) și peptida natriuretică de tip N-terminală pro-B (NT-proBNP), endotelina-1 și factorul de necroză solubilă (NFTNF), factorul de necroză tumorală (NFTNF) receptori, proteina C reactivă, galactina-3, pentraxina-3 și ST2 solubil (vezi și capitolul 23). Markerii stresului oxidativ, cum ar fi lipoproteina oxidată de joasă densitate și acidul uric seric, au fost, de asemenea, asociați cu înrăutățirea stării clinice și afectarea supraviețuirii la pacienții cu IC cronică. Troponinele cardiace T și I, markeri sensibili ai leziunii miocitelor, pot fi crescute la pacienții cu IC neischemică și pot prezice rezultate cardiace adverse. Asocierea dintre hemoglobina sau hematocritul scăzut și rezultatele adverse ale IC a fost, de asemenea, recunoscută de mult timp și a atras recent o atenție considerabilă după ce mai multe rapoarte au ilustrat valoarea prognostică independentă a anemiei la pacienții cu IC, fie cu fracție de ejeție redusă, fie cu fracție normală de ejeție.¹⁰

Insuficiență Renală

Insuficiența renală este asociată cu rezultate mai slabe la pacienții cu IC; Cu toate acestea, rămâne o anumită incertitudine în ceea ce privește dacă insuficiența renală este pur și simplu un marker pentru agravarea IC sau dacă insuficiența renală ar putea fi legată cauzal de agravarea IC. Deși este mai frecventă la pacienții spitalizați pentru IC, cel puțin un anumit grad de insuficiență renală este încă prezent la aproximativ jumătate din pacienții stabili cu IC. Pacienții cu hipoperfuzie renală sau boală renală intrinsecă prezintă un răspuns afectat la diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și prezintă un risc crescut de reacții adverse în timpul tratamentului cu digitalice. Într-o metaanaliză recentă, majoritatea pacienților cu IC au avut un anumit grad de insuficiență renală. Acești pacienți au reprezentat un grup cu risc ridicat, cu un risc relativ de mortalitate crescut cu aproximativ 50% în comparație cu pacienții cu funcție renală normală.¹² Constatări similare au fost observate în Registrul național de insuficiență cardiacă decompensată acută (ADHERE) (vezi capitolul 25). În a doua perspectivă

FIGURA 25-5 Efectul funcției renale asupra rezultatelor la pacienții cu IC. Grafic cu bare tridimensionale care arată riscul de deces (axa verticală [axa y]) în raport cu scăderea clasei funcționale NYHA (axa x') și scăderea quartilelor ratei de filtrare glomerulară (GFR) („axa” care se extinde înapoi de la axa x'). (Din Hillege HL, Girbes

AR, de Kam PJ, et al: Funcția renală, activarea neurohormonală și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. *Circulation* 102:203, 2000.)

Studiul randomizat al ibopaminei privind mortalitatea și eficacitatea, afectarea funcției renale a fost un predictor mai puternic al mortalității decât afectarea funcției VS și clasa funcțională NYHA la pacienții cu IC avansată (Fig. 25-5). Astfel, insuficiența renală este un predictor puternic, independent al rezultatelor adverse la pacienții cu IC.

ABORDAREA PACIENTULUI

IC trebuie privită ca un continuum care cuprinde patru stadii interconectate, așa cum este descris în Figura 25-6.13 Stadiul A include pacienți care prezintă un risc ridicat de a dezvolta IC, dar fără boală cardiacă structurală sau simptome de IC (de exemplu, pacienți cu diabet sau hipertensiune arterială). Stadiul B include pacienții care au boală cardiacă structurală, dar fără simptome de IC (de exemplu, pacienți cu un IM anterior și disfuncție asimptomatică a VS). Stadiul C include pacienții cu boală cardiacă structurală care au dezvoltat simptome de IC (de exemplu, pacienți cu un IM anterior cu dificultăți de respirație și oboseală). Stadiul D include pacienții cu IC refractară la tratament care necesită intervenții speciale (de exemplu, pacienții cu IC refractară care așteaptă transplantul cardiac). Un algoritm simplificat pentru abordarea pacientului cu IC este prezentat în Figura 25-7. Evaluarea clinică a pacienților cu ICFCr este discutată în detaliu în Capitolul 23, iar diagnosticul și managementul pacienților cu ICFCrEF sunt discutate în detaliu în Capitolul 27.

Pacienți cu risc ridicat de a dezvolta insuficiență cardiacă

Pentru pacienții cu risc ridicat de dezvoltare a IC (stadiul A), trebuie depus toate eforturile pentru a preveni IC, utilizând ghidurile de practică standard pentru a trata afecțiunile care pot fi prevenite despre care se știe că duc la IC, inclusiv hipertensiunea arterială (vezi capitolul 43), hiperlipidemia (vezi capitolul 45) și diabetul (vezi capitolul 61). În acest sens, inhibitorii ECA sunt deosebit de utili în prevenirea IC la pacienții care au antecedente de boală vasculară aterosclerotică, diabet zaharat sau hipertensiune arterială cu factori de risc cardiovascular asociați.

Screeningul populației. În prezent, sunt disponibile doar informații limitate pentru a sprijini screening-ul populațiilor largi pentru a detecta IC nedagnosticată și/sau disfuncția VS asimptomatică. Deși studiile inițiale au sugerat că determinarea nivelurilor de BNP sau NT-proBNP (vezi și capitolul 23) ar putea fi utilă pentru screening, valoarea predictivă pozitivă a acestor teste într-o populație cu prevalență scăzută și asimptomatică în scopul detectării disfuncției cardiace variază între studii, iar posibilitatea unor rezultate fals pozitive are implicații semnificative de rentabilitate.

Pacienții care prezintă un risc foarte mare de a dezvolta o cardiomiopatie (de exemplu, cei cu antecedente familiale puternice de cardiomiopatie sau cei care primesc intervenții

cardiotoxice [vezi capitolul 69]) sunt ținte adecvate pentru un screening mai agresiv, cum ar fi ecocardiografia bidimensională pentru a evalua funcția VS. Cu toate acestea, evaluarea periodică de rutină a funcției VS la alți pacienți nu este recomandată în prezent. Au fost dezvoltate mai multe sisteme de scoruri clinice sofisticate pentru depistarea IC în studiile populaționale, inclusiv criteriile Framingham, care screening pentru IC pe baza criteriilor clinice și criteriile National Health and Nutrition Survey (NHANES), care utilizează auto-raportarea simptomelor pentru a identifica pacienții cu IC (Tabelul 25-4). După cum sa discutat în Capitolul 23, totuși, teste suplimentare de laborator sunt de obicei necesare pentru a face un diagnostic definitiv al IC atunci când sunt utilizate aceste metodologii.

Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică și asimptomatică

Disfuncția ventriculară stângă tranzitorie

După cum sa menționat în capitolul 22, sindromul clinic al HFrEF începe după ce un eveniment inițial indice produce o scădere a performanței de ejeție a

Staging ACC/AHA

TABELUL 25-4 Criterii de diagnostic pentru insuficiența cardiacă în studiile bazate pe populație

A continuat

Insuficiență cardiacă

IV

TABEL 25-4 Criterii de diagnostic pentru insuficiența cardiacă în studiile bazate pe populație—continuare

Diagnosticul de IC folosind criteriile Framingham necesită prezența simultană a cel puțin 2 criterii majore sau 1 criteriu major împreună cu 2 criterii minore. Utilizarea unor criterii minore este acceptabilă numai dacă nu pot fi atribuite unei alte afecțiuni medicale (cum ar fi hipertensiunea pulmonară, boala pulmonară cronică, ciroza, ascita sau sindromul nefrotic). Cu criteriile NHANES-1, diagnosticul de IC se face cu un scor de 3 puncte sau mai mult.

Modificat din Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al: Epidemiologia insuficienței cardiace: Studiul Framingham. J Am Coll Cardiol 22:6A, 1993; și Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, și colab: Prevalența și rata de mortalitate a insuficienței cardiace congestive în Statele Unite. J Am Coll Cardiol 20:301, 1992.

inima. De remarcat, totuși, disfuncția VS se poate dezvolta tranzitoriu într-o varietate de situații clinice diferite care nu pot duce invariabil la dezvoltarea sindromului clinic de IC. Figura 25-8 ilustrează relația importantă dintre disfuncția VS (tranzitorie și susținută) și sindromul clinic al IC (asimptomatică și simptomatică). Disfuncția VS cu edem pulmonar se poate dezvolta acut la pacienții cu structură și funcție anterior normale a VS. Acest lucru apare cel mai frecvent postoperator după o intervenție chirurgicală cardiacă sau în cadrul unei leziuni cerebrale severe sau după o infecție sistemică. Mecanismul patofiziologic general implicat este fie o formă de „asomare” a miocardului funcțional (vezi și capitolul 49), fie activarea citokinelor proinflamatorii care sunt capabile să suprima funcția VS (vezi capitolul 23). Stresul emoțional poate precipita, de asemenea, disfuncția VS severă, reversibilă, care este însoțită de durere toracică, edem pulmonar și șoc cardiogen la pacienții fără boală coronariană (sindrom takotsubo). În acest context, se crede că

disfuncția VS este secundară efectelor dăunătoare ale catecolaminelor după stimularea simpatică intensă.¹⁵ De notat, disfuncția VS indusă de efort, de obicei cauzată de ischemia miocardică, poate duce, de asemenea, la simptome, provocând o creștere a presiunii de umplere VS și o scădere a debitului cardiac discernabil în absența debitului VS. Dacă disfuncția VS persistă după leziunea cardiacă inițială, pacienții pot rămâne asimptomatici pentru o perioadă de luni până la ani; totuși, ponderea dovezilor epidemiologice și clinice sugerează că la un moment dat acești pacienți vor trece la IC simptomatică evidentă.

Definirea strategiei adecvate

Principalele obiective ale tratamentului pentru IC sunt reducerea simptomelor, prelungirea supraviețuirii, îmbunătățirea calității vieții și prevenirea progresiei bolii. După cum sa discutat mai departe, actualul armament terapeutic farmacologic, dispozitiv și chirurgical pentru gestionarea HFrEF permite furnizorilor de asistență medicală să atingă fiecare dintre aceste obiective la marea majoritate a pacienților. După cum se arată în Tabelul 25-5, odată ce boala cardiacă structurală s-a dezvoltat (stadiile B până la D), alegerea terapiei pentru pacienții cu HFrEF depinde de clasificarea lor funcțională NYHA (vezi Capitolul 23 și Tabelul 23-1). Deși acest sistem de clasificare este notoriu subiectiv, cu un grad mare de variabilitate interobservator, el a rezistat testului timpului și continuă să fie aplicat pe scară largă la pacienții cu IC. Pentru pacienții care au dezvoltat disfuncție sistolică VS, dar rămân asimptomatici (clasa I NYHA), scopul ar trebui să fie încetinirea progresiei bolii prin blocarea sistemelor neurohormonale care duc la remodelarea cardiacă (vezi capitolul 22). Pentru pacienții care au dezvoltat simptome (clasa NYHA II până la IV), obiectivul principal ar trebui să fie atenuarea retenției de lichide, reducerea dizabilității și reducerea riscului de progresie ulterioară a bolii și de deces. După cum sa discutat ulterior, aceste obiective necesită, în general, o strategie care combină diureticele (pentru controlul retenției de sare și apă) cu intervenții neurohormonale (pentru a minimiza remodelarea cardiacă).

Măsuri generale

Identificarea și corectarea afecțiunilor responsabile pentru anomaliile structurale și/sau funcționale cardiace sunt critice (vezi Tabelul 25-2), în măsura în care unele dintre afecțiunile care provoacă anomalii structurale și funcționale ale VS sunt potențial tratabile și/sau reversibile. În plus, clinicienii ar trebui să urmărească să descopere și să trateze în mod agresiv bolile comorbide, hipertensiunea arterială și diabetul, despre care se crede că stau la baza bolii cardiace structurale. Pe lângă căutarea tulburărilor etiologice reversibile și a stărilor comorbide care contribuie la dezvoltarea IC, este la fel de important să se identifice factorii care provoacă agravarea IC la pacienții stabili anterior (Tabelul 25-6). Printre cele mai frecvente cauze de decompensare acută la un pacient anterior stabil se numără indiscreția alimentară și reducerea inadecvată a terapiei IC, fie din autoîntreruperea medicației, fie, alternativ, de la retragerea de către medic a unei farmacoterapii eficiente (de exemplu, din cauza îngrijorării cu privire la azotemie). Pacienții cu IC trebuie sfătuiți să renunțe la fumat și să limiteze consumul de alcool la două băuturi standard pe zi la bărbați sau o băutură standard pe zi la femei. Pacienții suspectați de a avea o cardiomiopatie indusă de alcool trebuie sfătuiți să se abțină de la consumul de alcool pe

termen nelimitat. Trebuie evitate temperaturile extreme excesive și efortul fizic intens. Anumite medicamente despre care se știe că agravează IC ar trebui, de asemenea, evitate. De exemplu, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii de ciclooxigenază-2 (COX-2), nu sunt recomandate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, deoarece riscul de insuficiență renală și retenție de lichide ca efecte secundare este semnificativ crescut în cazul reducerii funcției renale și/sau al utilizării inhibitorilor ECA. Pacienții trebuie sfătuiți să se cântărească în mod regulat pentru a monitoriza creșterea în greutate și pentru a alerta un furnizor de servicii medicale sau pentru a-și ajusta doza de diuretic în cazul unei creșteri bruște neașteptate în greutate de mai mult de 3 până la 4 kilograme pe o perioadă de 3 zile. Deși lipsesc dovezi documentate privind efectele imunizării la pacienții cu IC, acestea

TABELUL 25-6 Factori care pot precipita decompensarea acută la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică

Indiscreția alimentară

Reducerea inadecvată a dozei/întreruperea medicamentelor pentru IC

Ischemie/infarct miocardic

Aritmii (tahicardie sau bradicardie)

Infecție

Anemie

Inițierea medicamentelor care agravează simptomele IC

Antagoniști ai calciului (verapamil, diltiazem)

Beta-blocante

AINS

Tiazolidinedione

Agenți antiaritmici (toți agenții de clasa I, sotalol [clasa III])

Anticorpi anti-TNF

Consumul de alcool

Sarcina

Agravarea hipertensiunii arteriale

Insuficiență valvulară acută

De la Mann DL: Insuficiență cardiacă și cor pulmonar. În Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine. a 17-a ed. New York, McGraw-Hill, 2007, p. 1448.

pacienții prezintă un risc crescut de a dezvolta pneumonie pneumococică și gripă. În consecință, clinicienii ar trebui să ia în considerare recomandarea vaccinurilor antigripale și pneumococice pacienților lor cu IC, pentru a preveni infecțiile respiratorii. La fel de important este educarea pacientului cu IC și a familiei cu privire la importanța unei alimentații adecvate, precum și a respectării regimului medical. Supravegherea îngrijirii în ambulatoriu de către o asistentă medicală special instruită sau un asistent medic și/sau clinici specializate IC s-au dovedit a fi utilă, în special la pacienții cu boală avansată (vezi mai târziu sub Managementul bolii).

Activitate

Deși munca fizică grea nu este recomandată în IC, exercițiile de rutină modeste s-au dovedit a fi benefice la pacienții selecționați cu IC de clasă I până la III NYHA. Studiul HF-ACTION (A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) a fost un studiu controlat, randomizat, multicentric, pentru care obiectivul principal a fost un compus al mortalității de toate cauzele și spitalizării pentru toate cauzele. Obiectivele secundare au inclus mortalitatea pentru toate cauzele, spitalizarea pentru toate cauzele și combinația de mortalitate cardiovasculară sau spitalizare cardiovasculară și combinația de mortalitate cardiovasculară sau spitalizare asociată cu IC. HF-ACTION nu a reușit să arate o îmbunătățire semnificativă a mortalității de toate cauzele sau a spitalizării pentru toate cauzele (raportul de risc [HR], 0,93 [IC 95%, 0,84 până la 1,02]; P = 0,13) la pacienții care au primit un program de antrenament de 12 săptămâni (de trei ori pe săptămână), urmat de un exercițiu de 25 de minute, monitorizat la domiciliu, la 30 de minute. zile/săptămână, pe o bandă de alergare sau pe o bicicletă staționară (Fig. e25-1A). Mai mult, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză (HR, 0,96 [95% CI, 0,79 până la 1,17]; P = 0,70) (Fig. e25-1B). S-a observat totuși o tendință spre scăderea mortalității cardiovasculare sau a spitalizărilor legate de IC (HR, 0,87 [95% CI, 0,74 până la 0,99]; P = 0,06), iar calitatea vieții a fost semnificativ îmbunătățită în grupul de exerciții fizice.¹⁶ Pentru pacienții euolemici, exercițiile izotonice regulate, cum ar fi mersul pe jos sau mersul pe o bicicletă staționară, poate fi util pentru a îmbunătăți starea clinică adjuvantă. testarea la efort a determinat siguranța unui astfel de antrenament (adică pacientul nu dezvoltă ischemie sau aritmii semnificative). Cu toate acestea, antrenamentul fizic nu este recomandat la pacienții cu ICFR care au avut un eveniment sau o procedură cardiovasculară majoră în ultimele 6 săptămâni; la pacienții care primesc dispozitive cardiace care limitează capacitatea de a atinge frecvența cardiacă țintă; sau la pacienții cu aritmie sau ischemie semnificativă în timpul testului de efort cardiopulmonar inițial.

Dieta

Restricția alimentară a sodiului (la 2 până la 3 g pe zi) este recomandată la toți pacienții cu sindrom clinic de IC și FE conservată sau deprimată. O restricție suplimentară (<2 g pe zi)

poate fi luată în considerare în IC moderată până la severă. Restricția de lichide este, în general, inutilă, cu excepția cazului de hiponatremie (<130 mEq/litru), care se poate dezvolta ca o consecință a activării sistemului renină-angiotensină, a secreției excesive de AVP sau a pierderii de sare în exces de apă din utilizarea diuretică anterioară. Restricția de lichide (<2 litri/zi) trebuie luată în considerare la pacienții hiponatremici (<130 mEq/litru) sau pentru acei pacienți a căror retenție de lichide este dificil de controlat în ciuda dozelor mari de diuretice și a restricției de sodiu. Suplimentarea calorică este recomandată pacienților cu IC avansată și scădere neintenționată în greutate sau pierdere musculară (cașexie cardiacă); cu toate acestea, steroizii anabolizanți nu sunt recomandați pentru acești pacienți din cauza potențialelor probleme cu retenția de volum. Măsurarea echilibrului de azot, a aportului caloric și a prealbuminei poate fi utilă în determinarea suplimentării nutriționale adecvate. Utilizarea suplimentelor alimentare („nutriceutice”) ar trebui evitată în gestionarea IC simptomatică din cauza lipsei de beneficii dovedite și a potențialului de interacțiuni semnificative cu medicamentele dovedite pentru IC.

MANAGEMENTUL RETENȚIEI DE LICHID

Multe dintre manifestările clinice ale sindromului de IC rezultă din retenția excesivă de sare și apă care duce la o reținere inadecvată.

extinderea volumului spațiului vascular și extravascular. Mai mult, echilibrul negativ de sodiu și apă indus de diuretice poate reduce dilatarea VS, poate ajuta la corectarea insuficienței mitrale funcționale și poate reduce stresul peretelui mitral și gradul de ischemie subendocardică (Fig. 25-9). Deși atât digitalicul, cât și dozele mici de inhibitori ai ECA sporesc excreția urinară de sodiu, puțini pacienți supraîncărcați de volum cu IC pot menține echilibrul adecvat de sodiu fără utilizarea medicamentelor diuretice. Într-adevăr, s-a demonstrat că încercările de a înlocui inhibitorii ECA cu diureticele conduc la edem pulmonar și congestie periferică. În studiile clinice pe termen scurt, terapia cu diuretice a condus la reduceri ale presiunii venoase jugulare, congestie pulmonară, edem periferic și greutate corporală, toate acestea fiind observate în câteva zile de la inițierea terapiei. În studiile pe termen mediu, s-a demonstrat că diureticele îmbunătățesc funcția cardiacă, ameliorează simptomele și cresc toleranța la efort la pacienții cu IC.¹⁷ Până în prezent, nu au fost efectuate studii pe termen lung de terapie cu diuretice în IC, astfel încât efectele acestor agenți asupra morbidității și mortalității nu sunt cunoscute în mod clar. Deși analizele retrospective ale studiilor clinice sugerează că utilizarea de diuretice este asociată cu rezultate clinice mai proaste,¹⁷ o meta-analiză (Revista Cochrane) a sugerat că tratamentul cu terapie cu diuretice a produs o reducere semnificativă a mortalității (odds ratio [OR], 0,24 [95% CI, 0,07 până la 0,83,02]; [95% CI, 0,01 până la 0,52]; $P = 0,01$).¹⁷ Având în vedere caracterul său retrospectiv, această analiză nu poate fi folosită ca dovadă formală pentru a recomanda utilizarea diureticelor pentru reducerea mortalității cauzate de IC.

Clasele de diuretice

Au fost propuse o serie de scheme de clasificare pentru diuretice pe baza mecanismului lor de acțiune, a locului lor anatomic de acțiune în nefron și a formei de diureză pe care o provoacă („diureza solută” versus „diureza apoasă”). Cea mai comună clasificare pentru diuretice folosește un amestec de denumire chimică (de exemplu, diuretic tiazidic), locul de acțiune (de exemplu, diuretice de ansă) și rezultatul clinic (de exemplu, diuretice care economisesc potasiu). Diureticele de ansă măresc excreția de sodiu cu până la 20% până la 25% din încărcătura filtrată de sodiu, îmbunătățesc clearance-ul apei libere și își mențin eficacitatea cu excepția cazului în care funcția renală este afectată sever. În schimb, diureticele tiazidice cresc excreția fracționată de sodiu la doar 5% până la 10% din încărcătura filtrată, tind să scadă clearance-ul apei libere și își pierd eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală.

LU

cc

LU

LU

MORTALITATE TOT

CAUZĂ SAU SPITALIZAREA TOATE CAUZA

MORTALITATE DE TOATE CAUZELE

0,8 0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1 0,0

Îngrijire obișnuită

Antrenamentul de exerciții

HR, 0,93 (95% CI, 0,84-1,02);

P = .13

LU

cc

CC o

0,8 eu h?,-

0,7 P = .70

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

HR, 0,96 (95% CI, 0,79-1,17);

0

ANI DE LA RANDOMIZARE

ANI DE LA RANDOMIZARE

Nu. în pericol

Îngrijire obișnuită 1172

Exercițiul 1159

Un antrenament

651

656

337

352

146

167

Nu. în pericol

Îngrijire obișnuită 1172

Antrenamentul exercițiului 1159

1067

1084

760

758

455

444

FIGURA e25-1 Analiza Kaplan-Meier a efectului exercițiului fizic față de îngrijirea obișnuită asupra morbidității și mortalității legate de IC în studiul HF-ACTION. A, Timpul până la mortalitatea de orice cauză sau spitalizarea pentru toate cauzele; B, timpul până la mortalitatea de orice cauză. (De la O'Connor, CM, Whellan DJ, Lee KL, et al: Eficacitatea și siguranța antrenamentului cu exerciții fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. *JaMa* 301:1439, 2009.)

Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă

(clearance-ul creatininei mai mic de 40 ml/min). În consecință, diureticele de ansă au apărut ca agenți diuretici preferați pentru utilizare la majoritatea pacienților cu IC. Diureticele care induc diureza apei („acvaretice”) includ antagoniști ai receptorilor de demeclociclină, litiu și vasopresină V2, fiecare dintre care inhibă acțiunea AVP asupra canalului colector prin diferite mecanisme, crescând astfel clearance-ul liber al apei. Medicamentele care provoacă diureza cu soluții sunt împărțite în două tipuri: diuretice osmotice, care sunt substanțe dizolvate neresorbabile care rețin osmotic apa și alte substanțe dizolvate în lumenul tubular și medicamente care inhibă selectiv căile de transport ionic prin epiteliul tubular, care constituie majoritatea diureticelor puternice, utile clinic. Clasele de diuretice și agenți individuali sunt enumerate în Tabelul 25-7, iar locurile lor renale de acțiune sunt descrise în Figura 25-10.

Diuretice de ansă

Agenții clasificați ca diuretice de ansă, inclusiv furosemidul, bumetanida și torsemidul, acționează prin inhibarea reversibilă a simportorului $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-2Cl}^{-}$ (cotransportor) de pe membrana apicală a celulelor epiteliale din ansa groasă ascendentă a lui Henle (locul II din Fig. 25-10). Deoarece furosemidul, bumetanida și torsemidul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatic, livrarea acestor medicamente în tub prin filtrare este limitată. Cu toate acestea, aceste medicamente sunt secretate eficient de sistemul de transport al acidului organic în tubul proximal și, prin urmare, obțin acces la locurile lor de legare pe simportorul $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-2Cl}^{-}$ din membrana luminală a membrului ascendent. Astfel, eficacitatea diureticelor de ansă depinde de fluxul sanguin plasmatic renal suficient și de secreția tubulară proximală pentru a elibera acești agenți la locul lor de acțiune. Probenecidul deplasează curba concentrație-răspuns în plasmă pentru furosemid la dreapta prin inhibarea competitivă a excreției furosemidului de către sistemul de transport al acidului organic. Biodisponibilitatea furosemidului variază de la 40% la 70% din doza orală. Prin contrast, biodisponibilitatea orală a bumetanidei și torsemidului depășește 80%. În consecință, acești agenți pot fi mai eficienți în HF avansat sau HF pe partea dreaptă, deși la un cost considerabil mai mare. Agenții dintr-o a doua clasă funcțională de diuretice de ansă caracterizate de acidul etacrinic prezintă un debut mai lent de acțiune, cu reversibilitate întârziată și doar parțială. Acidul etacrinic poate fi utilizat în siguranță la pacienții alergici la sulfa cu IC.

Mecanisme de acțiune ale diureticelor de ansă. Se crede că diureticele de ansă ameliorează simptomele congestiei prin mai multe mecanisme. În primul rând, diureticele de ansă se leagă reversibil și inhibă reversibil acțiunea cotransportatorului $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, prevenind astfel transportul sării în bucla groasă ascendentă a lui Henle. Inhibarea acestui simportor inhibă, de asemenea, resorbția Ca^{2+} și Mg^{2+} prin abolirea diferenței de potențial transepitelial care este forța motrice pentru absorbția acestor cationi. Prin inhibarea concentrației de dizolvat în interstițiul medular, aceste medicamente reduc, de asemenea, forța motrice pentru resorbția apei în canalul colector, chiar și în prezența AVP (vezi și capitolele 23 și 24). Scăderea resorbției apei de către

Insuficiență cardiacă

Locul I (tubul contort proximal): inhibitori ai anhidrazei carbonice

Locul II (ansa ascendentă de Henle): diuretice de ansă

Sediul III (tubul contort distal): diuretice tiazidice și de tip tiazidic

Locul IV (tubul distal tardiv și canalul colector): diuretice care economisesc potasiu, MRA

FIGURA 25-10 Locurile de acțiune ale diureticelor în rinichi. ADH = hormon antidiuretic. (Modificat din Wile D: Diuretics: A review. Ann Clin Biochem 49:419, 2012.)

ductul colector are ca rezultat producerea de urină care este aproape izotonă cu plasma. Creșterea livrării de Na^+ și apă către segmentele distale de nefron, de asemenea, crește semnificativ excreția de K^+ , în special în prezența nivelurilor crescute de aldosteron.

Diureticele de ansă prezintă, de asemenea, câteva efecte caracteristice asupra presiunii intracardiace și asupra hemodinamicii sistemice. Furosemidul acționează ca un venodilatator și reduce presiunea atrială dreaptă și a capilarului pulmonar în câteva minute atunci când este administrat intravenos (0,5 până la 1,0 mg/kg). Date similare, deși nu la fel de extinse, s-au acumulat pentru bumetanidă și torsemidă. Această îmbunătățire inițială a hemodinamicii poate fi secundară eliberării de prostaglandine vasodilatatoare, în măsura în care studiile la animale și la oameni au demonstrat că acțiunile venodilatatoare ale furosemidului sunt inhibitate de indometacină. S-au raportat, de asemenea, o creștere acută a rezistenței vasculare sistemice ca răspuns la diureticele de ansă, care a fost atribuită activării tranzitorii a sistemului renină-angiotensină sistemic sau intravascular. Creșterea potențial dăunătoare a postsarcinii VS întărește importanța inițierii terapiei vasodilatatoare cu diuretice la pacienții cu edem pulmonar acut și tensiune arterială adecvată (vezi capitolul 24).

Tiazide și diuretice asemănătoare tiazidei

Benzotiadiazidele, cunoscute și sub numele de diuretice tiazidice, au fost clasa inițială de medicamente care au fost sintetizate pentru a bloca transportorul $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ în porțiunea corticală a ansei ascendente a lui Henle și a tubului contort distal (locul III; vezi Fig. 25-10). Ulterior, medicamentele care au proprietăți farmacologice similare au devenit cunoscute sub denumirea de diuretice asemănătoare tiazidei, chiar dacă din punct de vedere tehnic nu erau derivați de benzotiadiazină. Metolazona, o sulfonamidă de chinazolină, este un diuretic de tip tiazidic care este utilizat în asociere cu furosemid la pacienții care devin rezistenți la diuretice (vezi mai departe). Deoarece tiazidele și diureticele asemănătoare tiazidei împiedică diluarea maximă a urinei, ele scad capacitatea rinichiului de a crește clearance-ul liber al apei, contribuind potențial la dezvoltarea hiponatremiei. Tiazidele cresc resorbția Ca^{2+} în nefronul distal (vezi Fig. 25-10) prin mai multe mecanisme, ducând ocazional la o mică creștere a nivelurilor serice de Ca^{2+} . Prin contrast, resorbția Mg^{2+} este diminuată, iar hipomagnezemia poate apărea în cazul utilizării prelungite. Livrarea crescută de NaCl și lichid în canalul colector crește direct secreția de K^+ și H^+ de către acest segment al nefronului, ceea ce poate duce la hipokaliemie importantă clinic.

Mecanisme de acțiune ale tiazidelor și diureticelor asemănătoare tiazidei. Locul de acțiune al acestor medicamente în interiorul tubului contort distal a fost identificat ca simportor local de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. Deși acest cotransportator împărtășește aproximativ 50% omologie de aminoacizi cu simportorul $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ al membrului ascendent al ansei lui Henle, este insensibil la efectele furosemidului. Acest cotransportator (sau izoformele înrudite) este, de

asemenea, prezent pe celulele din vasculatură și pe multe tipuri de celule din alte organe și țesuturi și poate contribui la unele dintre celelalte acțiuni ale acestor agenți, cum ar fi utilitatea lor ca agenți antihipertensivi. Ca și în cazul diureticelor de ansă, eficacitatea diureticelor tiazidice depinde, cel puțin parțial, de secreția tubulară proximală pentru a elibera acești agenți la locul lor de acțiune. Spre deosebire de diureticele de ansă, totuși, legarea proteinelor plasmatiche variază considerabil între diureticele tiazidice; în consecință, acest parametru va determina contribuția filtrării glomerulare la eliberarea tubulară a unui diuretic specific.

Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi

Mineralocorticoizii, cum ar fi aldosteronul, provoacă reținerea de sare și apă și măresc excreția de K^+ și H^+ prin legarea de receptori specifici de mineralocorticoizi. Spironolactona și eplerenona sunt receptori mineralocorticoizi sintetici care acționează asupra nefronului distal pentru a inhiba excreția Na^+/K^+ la locul acțiunii aldosteronului (vezi Fig. 25-10).

Mecanismele de acțiune ale antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi. Spironolactona are efecte antiandrogenice și asemănătoare progesteronului, care pot provoca ginecomastie sau impotență la bărbați și nereguli menstruale la femei. Pentru a depăși aceste efecte secundare, eplerenona a fost dezvoltată prin înlocuirea grupării 17-alfa-tioacetyl a spironolactonei cu o grupă carbometoxi. Ca urmare a acestei modificări, eplerenona are o selectivitate mai mare pentru receptorul mineralocorticoid decât pentru receptorii steroizi, cu mai puține efecte secundare ale hormonilor sexuali decât pentru spironolactonă. Eplerenona se mai distinge de spironolactonă prin timpul de înjumătățire mai scurt și prin faptul că nu are metaboliți activi. Deși spironolactona și eplerenona sunt diuretice slabe, studiile clinice au arătat că ambii agenți au efecte profunde asupra morbidității și mortalității cardiovasculare (fig. 25-11) în virtutea capacității lor de a antagoniza efectele nocive ale aldosteronului în sistemul cardiovascular (vezi capitolul 22). Prin urmare, acești agenți sunt utilizați în IC pentru capacitatea lor de a antagoniza sistemul renină-angiotensină-aldosteron (vezi mai departe), mai degrabă decât pentru proprietățile lor diuretice. Spironolactona (vezi Tabelul 25-7) și metabolitul său activ, canrenona, inhibă competitiv legarea aldosteronului de receptori mineralocorticoizi sau de tip I din multe țesuturi, inclusiv celulele epiteliale ale tubului contort distal și ale canalului colector.

FIGURA 25-11 Analiza Kaplan-Meier a probabilității de supraviețuire în rândul pacienților din grupurile placebo și de tratament în studiul RALES (A) cu spironolactonă și în studiul EMPHASIS (B) folosind eplerenonă. (Modificat din Pitt B, Zannad F, Remme WJ, și colab.: The effect of spironolactone on morbidity and

mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 341:709, 1999; and Zannad F, McMurray JJ, Krum H. et al.: simptome de insuficiență cardiacă cu symple H, et al. Engl J Med 364:11, 2011.)

Acești receptori citosolici sunt factori de transcripție dependenți de ligand, care la legarea ligandului (de exemplu, aldosteronul) se translocă în nucleu, unde se leagă la elementele de răspuns hormonal prezente în promotorul unor gene, inclusiv câteva implicate în fibroza vasculară și miocardică, inflamație și calcifiere.

Diuretice care economisesc potasiu

Triamterenul și amilorida sunt denumite diuretice care economisesc potasiu. Acești agenți au proprietatea comună de a provoca o creștere ușoară a excreției de NaCl, precum și de a avea proprietăți antiauretice. Triamterenul este un derivat de pirazinoilguanidină, în timp ce amilorida este o pteridină. Ambele medicamente sunt baze organice care sunt transportate în tubul proximal, unde blochează reabsorbția Na^+ în tubul distal târziu și în ductul colector (locul IV din Fig. 25-10). Cu toate acestea, deoarece retenția de Na^+ are loc în mai multe situsuri nefronice proximale în IC, nici amilorida, nici triamterenul nu sunt eficiente în obținerea unui echilibru net negativ de Na^+ atunci când sunt administrate singure la pacienții cu IC. Atât amilorida, cât și triamterenul par să împărtășească mecanisme de acțiune similare. Dovezi considerabile sugerează că amilorida blochează canalele de Na^+ în membrana luminală a celulelor principale din tubul distal târziu și ductul colector, poate concurând cu Na^+ pentru zonele încărcate negativ din porul canalului de Na^+ . Blocarea canalelor de Na^+ duce la hiperpolarizarea membranei luminale a tubului, ceea ce reduce gradientul electrochimic care asigură forța motrice pentru secreția de K^+ în lumen. Amilorida și congenerii săi inhibă, de asemenea, antiportorii Na^+-H^+ în celulele epiteliale renale și în multe alte tipuri de celule, dar numai la concentrații care sunt mai mari decât cele utilizate clinic.

Inhibitori ai anhidrazei carbonice

Metaloenzima de zinc anhidraza carbonică joacă un rol esențial în resorbția NaHCO_3 și secreția acidă în tubul proximal (locul I din Fig. 25-10). Deși diuretice slabe, inhibitorii anhidrazei carbonice (vezi Tabelul 25-7), cum ar fi acetazolamida, inhibă puternic anhidraza carbonică, ducând la pierderea aproape completă a resorbției NaHCO_3 în tubul proximal. Utilizarea acestor agenți la pacienții cu IC se limitează la administrarea temporară pentru a corecta alcaloza metabolică care apare ca fenomen de „contractie” ca răspuns la administrarea altor diuretice. Atunci când sunt utilizați în mod repetat, acești agenți pot duce la acidoză metabolică, precum și la hipokaliemie severă.

Antagoniști ai vasopresinei

După cum sa discutat în capitolul 22, nivelurile circulante crescute ale hormonului hipofizar AVP contribuie la creșterea rezistenței vasculare sistemice și la echilibrul hidric pozitiv

observate la pacienții cu IC. Efectele celulare ale AVP sunt mediate de interacțiunile cu trei tipuri de receptori: V1a, V1b și V2 (vezi capitolul 22). Antagoniștii receptori selectivi V1a blochează efectele vasoconstrictoare ale AVP în celulele musculare netede vasculare periferice, în timp ce antagoniștii receptorilor selectivi V2 inhibă recrutarea canalelor de apă de acvaporină în membranele apicale ale celulelor epiteliale ale conductelor colectoare, reducând astfel capacitatea de resorbție a conductului colector de apă (fig. 1). Antagoniștii V1a-V2 combinați conduc la scăderea rezistenței vasculare sistemice și previn hiponatremia diluțională care apare la pacienții cu IC.¹⁸

Antagoniștii AVP, sau „vaptanii” (vezi Tabelul 25-7), au fost dezvoltati pentru a bloca selectiv receptorul V2 (de exemplu, tolvaptan, lixivaptan, satavaptan) sau pentru a bloca neselectiv ambii receptori V1a și V2 (de exemplu, conivaptan). Toți cei patru antagoniști AVP măresc volumul urinei, scad osmolaritatea urinei și nu au niciun efect asupra excreției de sodiu pe 24 de ore (vezi și capitolul 24).¹⁸ Terapia de lungă durată cu antagonist al vasopresinei V2-selectiv tolvaptan nu a redus mortalitatea, dar pare a fi sigură la pacienții cu IC avansată (vezi capitolul 2 vasopresină²⁴). antagoniștii — conivaptan și tolvaptan — sunt aprobați de FDA (US Food and Drug Administration) pentru tratamentul hiponatemiei hipervolemice și euvolemice semnificative clinic (Na^+ seric < 125) care este simptomatică și a rezistat corectării cu restricție de lichide la pacienții cu IC; cu toate acestea, niciun medicament nu este în prezent aprobat în mod specific pentru tratamentul IC. Utilizarea acestor agenți este adecvată după măsurile tradiționale de tratare a hiponatremiei

Tratamentul diuretic al insuficienței cardiace

Pacienții cu dovezi de supraîncărcare de volum sau antecedente de retenție de lichide trebuie tratați cu un diuretic pentru a-și ameliora simptomele. La pacienții simptomatici, diureticele trebuie întotdeauna utilizate în asociere cu antagoniști neurohormonali despre care se știe că previne progresia bolii. Când pacienții prezintă simptome moderate până la severe sau insuficiență renală, este necesar, în general, un diuretic de ansă. Diureticele trebuie inițiate în doze mici (vezi Tabelul 25-7) și apoi titrate în sus pentru a ameliora semnele și simptomele supraîncărcării cu lichide. O doză inițială tipică de furosemid pentru pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și funcție renală normală este de 40 mg, deși adesea sunt necesare doze de 80 până la 160 mg pentru a obține o diureză adecvată. Din cauza curbei abrupte doză-răspuns și a pragului efectiv pentru diureticele de ansă (Fig. 25-13), este esențial să se găsească o doză adecvată de diuretic de ansă care să conducă la un răspuns clar la diuretic. O metodă folosită în mod obișnuit pentru a găsi doza adecvată este dublarea dozei până când se obține efectul dorit sau se atinge doza maximă de diuretic. Odată ce pacienții au obținut o diureză adecvată, este important să se documenteze „greutatea uscată” a acestora; ulterior, pacienții trebuie să se cântărească zilnic pentru a menține această greutate ideală.

Deși furosemidul este cel mai frecvent utilizat diuretic de ansă, biodisponibilitatea orală a furosemidului este de aproximativ 40% până la 79%. Prin urmare, bumetanida sau torsemidul pot fi de preferat din cauza unei biodisponibilități relativ mai mari. Cu excepția torsemidului, diureticele de ansă utilizate în mod obișnuit sunt cu acțiune scurtă (<3 ore).

Din acest motiv, diureticele de ansă trebuie de obicei administrate de cel puțin două ori pe zi. La unii pacienți, în timpul tratamentului cu diuretice se pot dezvolta hipotensiune arterială sau azotemie. Rapiditatea diurezei trebuie apoi încetinită, dar terapia diuretică trebuie menținută la un nivel mai scăzut până când pacientul devine euvoletic, deoarece supraîncărcarea persistentă a volumului poate compromite eficacitatea unor antagoniști neurohormonali.

FIGURA 25-13 Curbele doză-răspuns pentru diureticele de ansă. A, Excreția fracționată de sodiu (FENa) în funcție de concentrația diureticului de ansă. În comparație cu pacienții normali, pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) prezintă o deplasare spre dreapta a curbei, din cauza secreției diuretice afectate. Răspunsul maxim este păstrat atunci când este exprimat ca FENa, dar nu atunci când este exprimat ca excreție absolută de sodiu. Pacienții cu insuficiență cardiacă demonstrează o schimbare spre dreapta și în jos, chiar și atunci când răspunsul este exprimat ca FENa și, prin urmare, sunt relativ rezistenți la diuretice. B, Comparația răspunsului la dozele intravenoase și orale de diuretice de ansă la subiecții normali și la pacienții cu IC. Biodisponibilitatea diureticelor este demonstrată pentru ambele grupuri. Pragul natriuretic necesar producerii unei diureze este indicat pentru subiecții normali (linie punctată) și pentru pacienții cu IC (linie continuă). La un subiect normal, o doză orală poate fi la fel de eficientă ca o doză intravenoasă deoarece biodisponibilitatea diureticului (aria sub curbă) care este peste pragul natriuretic este aproximativ aceeași pentru diureticele intravenoase și orale. Cu toate acestea, dacă pragul natriuretic crește la un pacient cu IC, atunci doza orală poate să nu ofere un nivel seric suficient de ridicat pentru a provoca o natriureză semnificativă. CHF = insuficiența cardiacă congestivă. (Modificat din Ellison DH: Terapia diuretică și rezistența în insuficiența cardiacă congestivă. *Cardiology* 96:132, 2001.)

Administrarea intravenoasă de diuretice poate fi necesară pentru a ameliora congestia acută (Fig. 25-13B) (vezi capitolul 24) și poate fi făcută în siguranță în ambulatoriu. După ce se obține un efect diuretic cu diureticele de ansă cu acțiune scurtă, creșterea frecvenței de administrare de două ori chiar de trei ori pe zi va asigura mai multă diureză cu mai puține perturbări fiziologice decât în cazul dozelor unice mai mari. Odată ameliorată congestia, se continuă tratamentul cu diuretice pentru a preveni reapariția retenției de sare și apă, pentru a menține greutatea uscată ideală a pacientului.

Complicațiile utilizării diureticelor

Pacienții cu IC care primesc diuretice trebuie monitorizați în mod regulat pentru complicații ale diureticelor. Complicațiile majore ale utilizării diureticelor includ tulburările electrolitice și metabolice și depleția de volum, precum și agravarea azotemiei. Intervalul de reevaluare trebuie individualizat în funcție de severitatea bolii și de funcția renală de bază;

utilizarea concomitentă de medicamente, cum ar fi inhibitori ai ECA, ARA și antagoniști de aldosteron; istoria trecută a tulburărilor electrolitice; și/sau nevoia de diureză mai agresivă.

Tulburări electrolitice și metabolice

Utilizarea diureticelor poate duce la epuizarea potasiului, ceea ce poate predispute pacientul la aritmii cardiace semnificative. Pierderile renale de potasiu din cauza utilizării diureticelor pot fi, de asemenea, exacerbate de creșterea nivelurilor circulante de aldosteron observată la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, precum și de creșterile marcate ale eliberării de Na^+ nefronului distal care însoțesc utilizarea fie a diureticelor de ansă, fie a diureticelor de nefron distal. Nivelul de sare alimentară poate contribui, de asemenea, la gradul de pierdere renală de K^+ cu diuretice.

În absența unor ghiduri formale cu privire la nivelul de menținere a nivelului seric de K^+ la pacienții cu IC, mulți clinicieni cu experiență au susținut ca K^+ seric să fie menținut între 4,0 și 5,0 mEq/litru, deoarece acești pacienți sunt adesea tratați cu agenți farmacologici care sunt susceptibili de a provoca efecte proaritmice în prezența hipokaliemiei de tip III, diargoximice de tip III, beta-agoniști sau inhibitori ai fosfodiesterazei). Hipokaliemia poate fi prevenită prin creșterea aportului de K^+ cu suplimentarea orală cu clorură de potasiu (KCl). Aportul zilnic normal de K^+ este de aproximativ 40 până la 80 mEq. Prin urmare, pentru a crește acest lucru cu 50%, este nevoie de o suplimentare de 20 până la 40 mEq de K^+ zilnic. Cu toate acestea, în prezența alcalozei, hiperaldosteronismului sau epuizării Mg^{2+} , hipokaliemia este destul de insensibilă la aportul alimentar crescut de K^+ ca KCl și este necesară o înlocuire mai agresivă. Dacă este necesară suplimentarea, suplimentele orale de potasiu sub formă de tablete cu eliberare prelungită de KCl sau concentrat lichid trebuie utilizate ori de câte ori este posibil. Potasiul intravenos este potențial periculos și trebuie evitat, cu excepția situațiilor de urgență. Atunci când este cazul, utilizarea unui antagonist al receptorilor de aldosteron poate ajuta, de asemenea, la prevenirea dezvoltării hipokaliemiei.

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de aldosteron este adesea asociată cu dezvoltarea hiperkaliemiei care pune viața în pericol, în special atunci când aceștia sunt combinați cu inhibitori ai ECA și/sau ARA20. Suplimentarea cu potasiu este, în general, oprită după inițierea tratamentului cu antagoniști de aldosteron, iar pacienții trebuie sfătuiți să evite alimentele cu conținut ridicat de potasiu. Cu toate acestea, pacienții care au necesitat cantități mari de suplimente de potasiu ar putea avea nevoie să continue să primească suplimente, deși la o doză mai mică, în special atunci când episoadele anterioare de hipokaliemie au fost asociate cu aritmii ventriculare. Diureticele pot fi asociate cu multiple alte tulburări metabolice și electrolitice, inclusiv hiponatremie, hipomagnezie, alcaloză metabolică, hiperglicemie, hiperlipidemie și hiperuricemie. Hiponatremia este de obicei observată la pacienții cu IC asociată cu un grad foarte ridicat de activare a sistemului renină-angiotensină și/sau niveluri ridicate de AVP. Utilizarea agresivă de diuretice poate duce, de asemenea, la hiponatremie. Hiponatremia poate fi tratată de obicei printr-o restricție mai strictă a apei. Atât diureticele de ansă, cât și cele tiazidice pot provoca hipomagnezie, care poate agrava slăbiciunea musculară și aritmiile cardiace. Înlocuirea

cu magneziu trebuie administrată pentru semne sau simptome de hipomagnezemie (aritmii, crampe musculare) și poate fi administrată în mod curent (cu beneficii incerte) tuturor subiecților care primesc doze mari de diuretice sau care necesită cantități mari de substituție cu K⁺. Hiperglicemia și/sau hiperlipidemia modeste produse de diureticele tiazidice nu sunt de obicei importante din punct de vedere clinic, iar glicemia și lipidele sunt de obicei ușor de controlat folosind ghidurile de practică standard. Alcaloza metabolică, în general, poate fi tratată prin creșterea suplimentării cu KCl, scăderea dozelor de diuretice sau utilizarea tranzitorie a acetazolamiei.

Hipotensiune arterială și azotemie

Utilizarea excesivă a diureticelor poate duce la scăderea tensiunii arteriale, la scăderea toleranței la efort și la creșterea oboselii, precum și la afectarea funcției renale. Simptomele de hipotensiune se rezolvă de obicei după o scădere a dozei sau a frecvenței diureticelor la pacienții cu depleție de volum. În majoritatea cazurilor, totuși, utilizarea diureticelor este asociată cu o scădere a tensiunii arteriale și/sau azotemie ușoară care nu duce la simptome ale pacientului. În astfel de cazuri, reducerea dozei de diuretic nu este necesară, mai ales dacă pacientul rămâne edematos. La unii pacienți cu insuficiență cardiacă cronică avansată, acceptarea azotului ureic din sânge (BUN) și a concentrațiilor serice ale creatininei poate fi necesară pentru a menține controlul simptomelor congestive.

Activarea neurohormonală

Diureticele pot crește activarea sistemelor neurohormonale endogene la pacienții cu IC, ceea ce poate duce la progresia bolii, cu excepția cazului în care pacienții primesc tratament concomitent cu un antagonist neurohormonal (de exemplu, inhibitor ECA sau beta-blocant).

Ototoxicitate

Ototoxicitatea, care este mai frecventă cu acidul etacrinic decât cu celelalte diuretice de ansă, se poate manifesta prin tinitus, tulburări de auz și surditate. Deficiența de auz și surditatea sunt de obicei, dar nu invariabil, reversibile. Ototoxicitatea apare cel mai frecvent în cazul injecțiilor intravenoase rapide și mai puțin frecvent în cazul administrării orale.

Rezistența la diuretice și managementul acesteia

Una dintre limitările inerente ale diureticelor este că ele realizează pierderea de apă prin excreția de solut în detrimentul filtrării glomerulare, care, la rândul său, activează un set de mecanisme homeostatice care limitează în cele din urmă eficacitatea acestora. La subiecții normali, magnitudinea natriurezei după o doză dată de diuretic scade în timp ca urmare a așa-numitului fenomen de frânare (Fig. 25-14). Studiile au arătat că scăderea dependentă de timp a natriurezei pentru o doză dată de diuretic este dependentă în mod critic de reducerea volumului de lichid extracelular, ceea ce duce la o creștere a reabsorbției soluțiilor și lichidelor în tubul proximal. În plus, contracția volumului extracelular poate duce la stimularea nervilor simpatici eferenți, care reduce excreția urinară de Na⁺ prin reducerea fluxului sanguin renal, stimulând astfel eliberarea de renină (și în cele din urmă

de aldosteron), care la rândul său stimulează reabsorbția Na^+ de-a lungul nefronului (vezi și capitolul 22). Amploarea efectului natriuretic al diureticelor puternice de ansă poate scădea și la pacienții cu IC, în special pe măsură ce tulburarea progresează. Deși biodisponibilitatea acestor diuretice, în general, nu este scăzută în IC, potențiala întârziere a ratei lor de absorbție poate duce la niveluri maxime de medicament în lumenul tubular din ansa ascendentă a lui Henle, care sunt insuficiente pentru a induce natriureza maximă (vezi Fig. 25-13). Utilizarea formulărilor intravenoase poate elimina această problemă (vezi capitolul 24). Chiar și în cazul administrării intravenoase, totuși, se observă o deplasare spre dreapta a curbei doză-răspuns între concentrația de diuretic din lumenul tubular și efectul său natriuretic în IC (vezi Fig. 25-13A). Mai mult, efectul maxim (plafon) este mai mic în HF. Această deplasare spre dreapta a fost denumită „rezistență la diuretic” și probabil este rezultatul mai multor factori în plus față de fenomenul de frânare descris anterior. În primul rând, majoritatea diureticelor de ansă, cu excepția torsemidului, sunt medicamente cu acțiune scurtă. În consecință, după o perioadă de natriureză, concentrația de diuretic în plasmă și lichidul tubular scade sub pragul diuretic. În această situație, reabsorbția renală de Na^+ nu mai este inhibată și apare o perioadă de antinatriureză sau retenție postdiuretică de NaCl . Dacă aportul alimentar de NaCl este moderat până la excesiv, retenția postdiuretică de NaCl poate depăși natriureza inițială la pacienții cu activare excesivă a sistemului nervos adrenergic și a sistemului renină-angiotensină. Această observație formează rațiunea pentru administrarea diureticelor cu acțiune scurtă de mai multe ori pe zi pentru a obține o pierdere zilnică constantă de sare și apă. În al doilea rând, o pierdere a răspunsului renal la peptidele natriuretice endogene este văzută pe măsură ce IC progresează (vezi capitolul 22). În al treilea rând, diureticele cresc livrarea de substanțe dizolvate către segmentele distale ale nefronului, determinând ca celulele epiteliale să sufere atât hipertrofie, cât și hiperplazie. Deși semnalele induse de diuretice care inițiază modificări în structura și funcția nefronului distal nu sunt bine înțelese, administrarea cronică de diuretic de ansă crește activitatea Na^+, K^+ -ATPazei în ductul colector distal și

Adaptare cronică

Fenomen de frânare

Adaptare pe termen scurt Retenția de NaCl postdiuretică

TIME (perioada de 6 ore)

FIGURA 25-14 Efectele diureticelor asupra excreției urinare de sodiu și a volumului lichidului extracelular. Graficul principal, Efectele unui diuretic de ansă asupra excreției urinare de sodiu (UNaV). Barele reprezintă perioade de 6 ore înainte (în balanța Na^+) și după doze de diuretic de ansă (D). Linia punctată indică aportul alimentar de sodiu. Porțiunea neagră solidă a barelor deschise indică cantitatea cu care excreția de sodiu depășește aportul în timpul natriurezei. Zonele hașurate indică cantitatea de echilibru pozitiv de Na^+ după ce efectul diuretic a dispărut.

Bilanțul net de Na⁺ pe parcursul a 24 de ore este diferența dintre zona hașurată (retenția postdiuretică de NaCl) și zona solidă (natriureza indusă de diuretice). Adaptarea cronică este indicată de efecte natriuretice de vârf progresiv mai mici (fenomenul de frânare) și este oglindită de revenirea la echilibru neutru. Inset, Efectul unui diuretic asupra greutateii corporale, luat ca indice al volumului lichidului extracelular. Rețineți că starea de echilibru este atinsă în 6 până la 8 zile, în ciuda administrării continue de diuretice. (Modificat din Ellison DH: Terapia diuretică și rezistența în insuficiența cardiacă congestivă. Cardiology 96:132, 2001.)

tubul colector cortical, precum și creșterea numărului de cotransportatori Na⁺-Cl⁻-tiazidesensibili în nefronul distal, ceea ce mărește capacitatea de resorbție a substanțelor dizolvate a rinichiului de până la trei ori.

La pacienții cu IC, o scădere bruscă a funcției cardiace și/sau renale sau nerespectarea regimului diuretic sau a dietei poate duce la rezistență la diuretice. În afară de aceste cauze mai evidente, este important să interogăm pacientul cu privire la utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează negativ funcția renală, cum ar fi AINS și inhibitori COX-2 (vezi Tabelul 25-6) și anumite antibiotice (trimetoprim și gentamicina). Tiazolidinedionele sensibilizante la insulină (TZD) au fost, de asemenea, legate de creșterea retenției de lichide la pacienții cu IC, deși semnificația clinică a acestei descoperiri nu este cunoscută. S-a sugerat că TZD-urile activează expresia receptorului gamma activat de proliferator în ductul colector renal, ceea ce îmbunătățește expresia canalelor Na⁺ epiteliale de suprafață celulară. Mai mult, studiile la bărbați sănătoși au arătat că pioglitazona stimulează activitatea reninei plasmatice care poate contribui la creșterea retenției Na⁺. Rareori, medicamente precum probenecidul sau concentrațiile plasmatice mari ale unor antibiotice pot concura cu transportatorii de ioni organici din tubul proximal responsabili de transferul majorității diureticelor din recirculare în lumenul tubular. Utilizarea dozelor crescânde de vasodilatatoare, cu sau fără o scădere marcată a volumului intravascular ca urmare a terapiei diuretice concomitente, poate scădea presiunea de perfuzie renală sub cea necesară pentru a menține autoreglarea normală și filtrarea glomerulară la pacienții cu stenoză a arterei renale din cauza bolii aterosclerotice. În consecință, poate apărea o reducere a fluxului sanguin renal în ciuda creșterii debitului cardiac, conducând astfel la o scădere a eficacității diureticelor.

Un pacient cu IC poate fi considerat a fi rezistent la medicamentele diuretice atunci când dozele moderate de diuretic de ansă nu realizează reducerea dorită a volumului lichidului extracelular. În ambulatoriu, o metodă comună și utilă pentru tratarea pacientului rezistent la diuretice este administrarea concomitentă a două clase de diuretice. Adăugarea unui diuretic tubului proximal sau a unui diuretic tubului colector distal la un regim de diuretice

de ansă este adesea extrem de eficientă. Ca regulă generală, la adăugarea unei a doua clase de diuretice, doza de diuretic de ansă nu trebuie modificată, deoarece forma curbei doză-răspuns pentru diureticile de ansă nu este afectată de adăugarea altor diuretice, iar diureticul de ansă trebuie administrat într-o doză eficientă pentru ca acesta să fie eficient. Combinația dintre diureticile de ansă și tubul colector distal s-a dovedit a fi eficientă prin mai multe mecanisme.²¹ Unul este că diureticile din tubul colector distal au timpi de înjumătățire mai lung decât diureticile de ansă și pot preveni sau atenua astfel retenția postdiuretică de NaCl. Un al doilea mecanism prin care diureticile din tubul colector distal potențează efectele diureticilor de ansă este prin inhibarea transportului de Na⁺ de-a lungul tubului proximal, în măsura în care majoritatea diureticilor tiazidice inhibă și anhidraza carbonică, precum și prin inhibarea transportului de NaCl de-a lungul tubului renal distal, ceea ce poate contracara efectele crescute de rezorbție dizolvată și hiperplastică ale celulelor epiteliale distale.

Alegerea unui diuretic tubul colector distal pentru a fi utilizat ca al doilea diuretic este o chestiune de alegere. Mulți clinicieni aleg metolazona deoarece timpul său de înjumătățire este mai lung decât cel al altor diuretice tubulare colectoare distale și pentru că s-a raportat că rămâne eficientă chiar și atunci când rata de filtrare glomerulară este scăzută. Cu toate acestea, comparațiile directe între metolazonă și mai multe tiazide tradiționale au arătat o mică diferență în potența natriuretică atunci când acestea sunt incluse într-un regim cu diuretice de ansă pentru pacienții cu IC, și este nevoie de un răspuns robust. Cu toate acestea, o astfel de abordare este probabil să conducă la epuizare excesivă de lichide și electroliți dacă pacienții nu sunt urmăriți extrem de atent. O abordare rezonabilă a terapiei combinate este de a obține controlul supraîncărcării cu lichide prin adăugarea inițială a dozelor complete de diuretic pentru tubul colector distal în fiecare zi și apoi scăderea dozei de diuretic pentru tubul colector distal la trei ori pe săptămână, pentru a evita diureza excesivă.

O strategie alternativă la pacienții spitalizați este administrarea aceleiași doze parenterale zilnice de diuretic de ansă prin perfuzie intravenoasă continuă, ceea ce duce la natriureză susținută secundară unor niveluri persistente ridicate de medicament în lumenul tubular (vezi și capitolul 24) și evită resorbția postdiuretică ("rebound") a Na⁺ (vezi Fig. 25-14B). Această abordare necesită utilizarea unei pompe de perfuzie constantă, dar permite un control mai precis al efectului natriuretic obținut în timp, în special la pacienții monitorizați cu atenție. De asemenea, scade potențialul de scădere prea rapidă a volumului intravascular și hipotensiunea arterială, precum și riscul de ototoxicitate la pacienții cărora li s-au administrat doze intravenoase în bolus mari de diuretic de ansă. Un regim tipic de furosemidă continuă este inițiat cu o doză de încărcare intravenoasă de 20 până la 40 mg sub formă de injecție în bolus, urmată de o perfuzie continuă de 5 până la 10 mg/oră pentru un pacient care a primit 200 mg/zi de furosemid oral în doze divizate. Studiul DOSE (Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure) nu a arătat nicio diferență semnificativă în simptome sau funcție renală atunci când pacienții cu IC acută decompensată au fost tratați cu un bolus intravenos de furosemid în comparație cu o

perfuzie intravenoasă de furosemid (vezi capitolul 24), sugerând că oricare abordare este cea mai probabilă să producă diureza dorită.

Un alt motiv comun pentru rezistența la diuretică în IC avansată este dezvoltarea sindromului cardiorenal (vezi și capitolele 24 și 88), care este recunoscut clinic ca agravare a funcției renale care limitează diureza la pacienții cu supraîncărcare clinică evidentă de volum²⁴. Înrautățirea indicilor funcției renale. Această afectare a funcției renale este adesea respinsă drept „prerenală”; cu toate acestea, atunci când sunt măsurate cu atenție, nici debitul cardiac și nici presiunea de perfuzie renală nu s-a dovedit a fi redusă la pacienții tratați cu diuretice care dezvoltă sindromul cardiorenal. De importanță, înrautățirea indicilor funcției renale contribuie la spitalizare mai lungă și prezic rate mai mari de reinterne precoce și deces²⁴ (vezi Fig. 25-5). Mecanismele etiologice și tratamentul sindromului cardiorenal rămân puțin înțelese.

Terapii bazate pe dispozitiv pentru gestionarea stării fluidelor

Utilizarea metodelor mecanice de îndepărtare a lichidelor, cum ar fi ultrafiltrarea extracorporeală, poate fi necesară pentru a obține un control adecvat al retenției de lichide, în special la pacienții care devin rezistenți și/sau refractari la terapia diuretică (vezi și capitolul 24). Ultrafiltrarea extracorporeală îndepărtează izotonic sarea și apa prin conducerea sângelui pacientului printr-un filtru foarte permeabil într-un circuit extracorporeal modelat în mod arteriovenos sau venovenos. Metodele extracorporale alternative includ hemofiltrarea continuă, hemodializa continuă și hemodiafiltrarea continuă.²⁵ Cu ultrafiltrare continuă lentă, volumul fluidului intravascular al pacientului rămâne stabil pe măsură ce lichidul se deplasează din spațiul extravascular în spațiul intravascular, cu rezultatul că nu există o activare dăunătoare a sistemelor neurohormonale. S-a demonstrat că ultrafiltrarea reduce presiunile în pană atrială dreaptă și artera pulmonară și crește debitul cardiac, diureza și natriureza fără modificări ale ritmului cardiac, tensiunii arteriale sistolice, funcției renale, electroliților sau volumului intravascular.²⁶

Studiul Relief for Acutely Fluid-Overload Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF), care a fost primul studiu randomizat controlat de ultrafiltrare pentru IC acută decompensată, a înrolat 40 de pacienți, care au fost desemnați aleatoriu să primească fie îngrijire obișnuită (diuretic), fie un singur dispozitiv de procedură de ultrafiltrare (de 8 ore) suplimentar. Obiectivul principal a fost pierderea în greutate la 24 de ore după înscriere. Îndepărtarea lichidului după 24 de ore a fost de aproximativ dublu față de grupul cu ultrafiltrare.²⁷ Ultrafiltrarea versus diuretice IV pentru pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă congestivă acută decompensată (UNLOAD) a evaluat siguranța și eficacitatea pe termen lung a terapiei cu ultrafiltrare (folosind un dispozitiv brevetat) în comparație cu diureticele intravenoase la care au fost evaluați diuretice multicentrice la pacienți cu tricentric. la intrare și la intervale de până la 90 de zile. Obiectivul principal al studiului a fost pierderea totală în greutate în primele 48 de ore de repartizare aleatorie și modificarea scorului de dispnee în primele 48 de ore de randomizare. Deși cele două tratamente au fost similare în capacitatea lor de a ameliora dispneea, ultrafiltrarea a fost

asociată cu o pierdere semnificativ mai mare de lichide în 48 de ore și o rată mai mică de reinterne în următoarele 90 de zile.²⁷ Utilizarea ultrafiltrației la pacienții cu risc ridicat care dezvoltă sindrom cardiorenal a fost explorată în CARRESS (Cardiorenal Rescue Study, care a arătat că ultrafiltrarea tricompensată a rezultat în AHF). pierdere similară în greutate, dar a dus la o creștere a nivelului creatininei, în comparație cu îngrijirea standard și a fost asociată cu evenimente adverse mai grave și complicații legate de cateterul intravenos (vezi capitolul 24).²⁸

Având în vedere costul, necesitatea accesului venos și sprijinul medical necesar pentru implementarea ultrafiltrației, rolul acestei intervenții va necesita studii suplimentare pentru a determina rolul acesteia în managementul supraîncărcării de volum la pacienții cu IC. În plus față de metodele extracorporale pentru ameliorarea supraîncărcării de volum, dializa peritoneală poate fi utilizată ca terapie alternativă viabilă pentru managementul pe termen scurt al simptomelor congestive refractare pentru pacienții la care accesul vascular nu poate fi obținut sau pentru care nu sunt disponibile terapii extracorporale adecvate.

PREVENIREA PROGRESSĂRII BOLII

Medicamentele care interferează cu activarea excesivă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos adrenergic pot ameliora simptomele IC asociate cu o FE deprimată prin stabilizarea și/sau inversarea remodelării cardiace (vezi capitolul 22). În acest sens, inhibitorii ECA/ARA și beta-blocantele au apărut ca pietre de temelie ale terapiei moderne de IC pentru pacienții cu FE deprimată, pentru a preveni progresia bolii (Tabelul 25-8).

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Dovezile sunt copleșitoare pentru utilizarea inhibitorilor ECA la pacienții simptomatici și asimptomatici cu o FE redusă (<40%). Inhibitorii ECA interferează cu sistemul renină-angiotensină prin inhibarea enzimei care este responsabilă de conversia angiotensinei I în angiotensină II (vezi capitolul 22). Cu toate acestea, deoarece inhibitorii ECA inhibă și kininaza II, ei pot induce reglarea în sus a bradikininei, care poate spori și mai mult efectele efectelor supresiei angiotensinei. Inhibitorii ECA stabilizează remodelarea VS, ameliorează simptomele pacientului, previn spitalizarea și prelungesc viața. Deoarece retenția de lichide poate atenua efectele inhibitorilor ECA, este de preferat să se optimizeze mai întâi doza de diuretic, înainte de instituirea regimului de inhibitori ai ECA. Poate fi necesar, totuși, reducerea dozei de diuretic în timpul inițierii unui inhibitor ECA, pentru a preveni hipotensiunea arterială simptomatică. Inhibitorii ECA trebuie inițiați în doze mici, urmate de creșteri ale dozelor dacă dozele mai mici au fost bine tolerate. Titrare se realizează în general prin dublarea dozelor la fiecare 3 până la 5 zile. Doza de inhibitor ECA trebuie crescută până când dozele utilizate sunt similare cu cele care s-au dovedit a fi eficiente în studiile clinice (vezi Tabelul 25-8). Dozele mai mari sunt mai eficiente decât dozele mai mici în prevenirea spitalizării. Pentru pacienții stabili, este acceptabil să se adauge terapie cu agenți de blocare beta-adrenergici înainte de a atinge dozele țintă complete ale fiecărei inhibitori ai ECA. Tensiunea arterială (inclusiv modificări posturale), funcția renală și

potasiul trebuie evaluate în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA, în special la pacienții cu azotemie preexistentă, hipotensiune, hiponatremie, diabet zaharat sau la cei care iau suplimente de potasiu. Întreruperea bruscă a tratamentului cu un inhibitor ECA poate duce la deteriorarea clinică și, prin urmare, trebuie evitată în absența complicațiilor care pun viața în pericol (de exemplu, angioedem, hiperkaliemie).

Eficacitatea inhibitorilor ECA a fost demonstrată constant în studiile clinice la pacienții cu disfuncție asimptomatică și simptomatică a VS^{2,14} (Fig. 25-15). Aceste studii au recrutat o mare varietate de subiecți, inclusiv femei și persoane în vârstă, precum și pacienți cu o gamă largă de cauze și severitate a disfuncției VS. Consistența datelor din studiul de prevenire a Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD), Supraviețuirea și mărirea ventriculară (SAVE) și Evaluarea cardiacă cu trandolapril (TRACE) a arătat că pacienții asimptomatici cu disfuncție VS au mai puține șanse să dezvolte IC simptomatică și să necesite spitalizări pentru HF-925 tratați cu un inhibitor HF-9ACE25. Inhibitorii ECA au demonstrat, de asemenea, în mod constant beneficii pentru pacienții cu disfuncție simptomatică a VS. După cum se arată în Tabelul 25-9, toate studiile cu IC cronică controlate cu placebo au demonstrat o reducere a mortalității. În plus, absolutul

beneficiul este cel mai mare la pacienții cu cea mai severă IC. Într-adevăr, printre pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă IV NYHA, Studiul de supraviețuire al Enalaprilului din Scandinavia de Nord Cooperativă (CONSENSUS I) a avut o dimensiune a efectului mult mai mare decât studiul de tratament SOLVD, care, la rândul său, a avut o dimensiune a efectului mai mare decât studiul de prevenire SOLVD. Deși doar trei studii de mortalitate controlate cu placebo au fost efectuate la pacienți cu IC cronică, datele agregate sugerează că inhibitorii ECA reduc mortalitatea în legătură directă cu gradul de severitate al IC cronică. Studiul Vasodilator în Heart Failure II (V-HeFT-II) a oferit dovezi că inhibitorii ECA îmbunătățesc istoria naturală a IC prin alte mecanisme decât vasodilatația, în măsura în care subiecții tratați cu enalapril au avut o mortalitate semnificativ mai scăzută decât subiecții tratați cu combinația vasodilatatoare de hidralazină plus izosorbid dinitrat (care nu inhibă în mod direct sistemele neurohormonale). Deși enalaprilul este singurul inhibitor ECA care a fost utilizat în studiile de mortalitate controlate cu placebo în IC cronică, așa cum se arată în Tabelul 25-9, inhibitorii ECA multipli s-au dovedit a fi mai mult sau mai puțin la fel de eficienți atunci când

Număr în pericol

ACEI	2995	2250	1617	892	223
. Placebo		2971	2184	1521	853
				138	

O

administrat sub formă orală în prima săptămână de la evenimentul ischemic în studiile cu IM. Inhibitorii ECA măresc semnificativ supraviețuirea la pacienții cu semne sau simptome de IC după IM. Pe lângă aceste efecte asupra mortalității, inhibitorii ECA îmbunătățesc

starea funcțională a pacienților cu IC. Prin contrast, inhibitorii ECA produc doar beneficii mici în capacitatea de efort. Luate împreună, aceste observații susțin concluzia că efectele inhibitorilor ECA asupra istoriei naturale a IC cronică, incidența disfuncției VS post-IM sau șansele de a dezvolta IC la pacienții cu risc ridicat reprezintă „efecte de clasă” ale acestor agenți. 2,5 mg/mL) nu au fost recrutați și/sau reprezintă o mică proporție de pacienți care au participat la aceste studii, astfel eficacitatea acestor agenți în aceste ultime populații de pacienți este mai puțin bine stabilită.

Complicații ale conversiei angiotensinei

Utilizarea inhibitorilor enzimatici

Majoritatea efectelor adverse ale inhibitorilor ECA sunt legate de suprimarea sistemului renină-angiotensină. Scăderea tensiunii arteriale și azotemie ușoară observate adesea în timpul inițierii terapiei

TABELUL 25-9 Ratele de mortalitate în studiile controlate cu placebo efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (EF < 40%) sau la pacienți cu infarct miocardic acut sau cu risc de insuficiență cardiacă

*Dimensiunea efectului la încheierea procesului.

Notă: Ratele de mortalitate pe douăsprezece luni au fost luate din curbele de supraviețuire atunci când datele nu erau disponibile direct în materialul publicat.

AIRE = Infarct Acut Ramipril Eficacitate; BEAT = Bucindolol Evaluation in Acute Myocardial Infarct Trial; BEST = Beta Blocker Evaluation of Survival Trial; CAPRICORN = Controlul supraviețuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncția ventriculară stângă; CHARM = Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CIBIS = Studiu asupra insuficienței cardiace cu bisoprolol; CONSENS = Studiu cooperativ de supraviețuire a Enalaprilului nord-scandinav; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; SUBSTANȚĂ = Eplerenone în Mild Patients Hospitalization and Survival Study; EPHEUS = Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarct Heart Failure Efficacy and Survival Study; HEAAL = Evaluarea punctului final de insuficiență cardiacă a Losartanului antagonist al angiotensinei II; MERIT-HF = Metoprolol CR/XL Randomized Interventional Trial in Congestive Heart Failure; NS = nespecificat; RALES = Studiu randomizat de evaluare a Aldactonei; SAVE = Supraviețuire și mărire ventriculară; SOLVD = Studii ale disfuncției ventriculare stângi; TRACE = Trandolapril Cardiac Evaluation; Val-HeFT = Valsartan Heart Failure Trial.

Modificat din Bristow MR, Linas S, Port DJ: Medicamente în tratamentul insuficienței cardiace. În Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E [eds]: Braunwald's Heart Disease. a 7-a ed. Philadelphia, Saunders, 2004, p. 573.

Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă

sunt, în general, bine tolerate și nu necesită o scădere a dozei de inhibitor ECA. Totuși, dacă hipotensiunea arterială este însoțită de amețeli sau dacă disfuncția renală devine severă, poate fi necesară scăderea dozei de diuretic în absența unei retenții semnificative de lichide sau, alternativ, scăderea dozei de inhibitor ECA în situația unei retenții semnificative de lichide. Retenția de potasiu poate deveni, de asemenea, problematică dacă pacientul primește suplimente de potasiu sau un diuretic care economisește potasiu. Retenția de potasiu care nu răspunde la aceste măsuri poate necesita a

reducerea dozei de inhibitor al ECA. Efectele secundare ale inhibitorilor ECA care sunt legate de potențarea kininei includ tuse neproductivă (la 10% până la 15% dintre pacienți) și angioedem (la 1% dintre pacienți). La pacienții care nu pot tolera inhibitorii ECA din cauza tusei sau a angioedemului, BRA constituie următoarea linie de terapie recomandată. Pacienții cu intoleranță la inhibitorii ECA din cauza hiperkaliemiei sau a insuficienței renale sunt susceptibili de a experimenta aceleași reacții adverse cu ARA. Combinația de hidralazină și un nitrat oral trebuie luată în considerare pentru acești din urmă pacienți (vezi Tabelul 25-8).

Blocante ale receptorilor de angiotensină

ARB-urile sunt bine tolerate la pacienții care sunt intoleranți la inhibitorii ECA din cauza tusei, erupțiilor cutanate și angioedemului și, prin urmare, ar trebui să fie utilizați la pacienții simptomatici și asimptomatici cu FE sub 40% care sunt intoleranți la ECA din alte motive decât hiperkaliemie sau insuficiență renală (vezi Tabelul 25-9). Deși inhibitorii ACE și ARA inhibă sistemul renină-angiotensină, aceștia fac acest lucru printr-un mecanism diferit: în timp ce inhibitorii ACE blochează enzima responsabilă de conversia angiotensinei I în angiotensină II, ARA blochează efectele angiotensinei II asupra receptorului angiotensinei de tip 1 (vezi capitolul 22), subtipul receptorului care este responsabil pentru efectul advers al angiotensinei virtuale II, care este relevant pentru toate efectele adverse biologice cardiace. remodelare (vezi capitolul 22). Mai multe ARB care sunt aprobate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sunt acum disponibile pentru clinicieni. Trei dintre acestea—losartan, valsartan și candesartan—au fost evaluate pe larg în cazul IC (vezi Tabelul 25-9). Mai multe studii au arătat un beneficiu terapeutic modest pentru adăugarea de ARB la un inhibitor ECA la pacienții cu IC cronică. ARB trebuie inițiate cu dozele inițiale prezentate în Tabelul 25-8, care pot fi crescute la fiecare 3 până la 5 zile prin dublarea dozei de ARB. Ca și în cazul inhibitorilor ECA, tensiunea arterială, funcția renală și potasiul trebuie reevaluate în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițiere și monitorizate îndeaproape după modificarea dozei.

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică care nu tolerau inhibitorii ECA, datele clinice agregate sugerează că BRA sunt la fel de eficiente ca și inhibitorii ECA în reducerea morbidității și mortalității legate de insuficiență cardiacă²⁹. Trial) (Fig. e25-2).³⁰ Este important că candesartanul a redus mortalitatea de orice cauză, indiferent de terapia de fond cu inhibitori ECA sau beta-blocante. Descoperiri similare au fost prezentate cu valsartan la un subgrup mic de pacienți care nu au primit un inhibitor ECA în Valsartan Heart Failure Trial (Val-Heft).³¹ O comparație directă a inhibitorului ECA și ARB a fost evaluată în Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE-II), care a arătat că losartanul nu a fost asociat cu supraviețuirea la alți pacienți, dar a fost îmbunătățită cu supraviețuirea cu HF. sensibil mai bine tolerat. Două studii au evaluat BRA în comparație cu inhibarea ECA la pacienții post-IM la care disfuncția VS sau semnele de IC s-au dezvoltat în timpul terapiei. Comparația directă a losartanului cu captopril a indicat că losartanul nu a fost la fel de eficient ca captopril în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză, în timp ce valsartanul s-a dovedit a fi neinferior captoprilului în cazul mortalității de orice cauză în Valsartan in Acute Myocardial Infarct Trial (VALIANT). evenimentele au crescut. Atunci când sunt administrați în plus față de inhibitorii ECA în cohortele generale de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, s-a demonstrat că efectele ARB au un efect benefic modest în studiul CHARM-Added³³ (Fig. e25-2B). Cu toate acestea, adăugarea valsartanului la inhibitorii ECA nu a avut un efect benefic asupra mortalității în Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), deși finalul combinat mortalitatea și morbiditatea au fost semnificativ mai mici (13,2%) cu valsartan decât cu placebo, din cauza reducerii numărului de pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă³¹. Acest studiu a arătat că utilizarea unei doze mari de losartan nu a fost asociată cu o reducere semnificativă a obiectivului primar al decesului de toate cauzele sau al spitalizării pentru IC (HR, 0,94 [95% CI, = 1,04 până la P, 0,84]) doză mică de losartan, dar a fost asociată cu o reducere semnificativă a internărilor pentru IC (HR, 0,94 [IC 95%,

0,84 până la 1,04]; $P = 0,24$), sugerând că creșterea titrată a BRA poate conferi beneficii clinice.

Deși o meta-analiză sugerează că BRA și inhibitorii ECA au efecte similare asupra mortalității de orice cauză și a spitalizărilor legate de IC,³⁵ și deși utilizarea BRA poate fi considerată ca terapie inițială mai degrabă decât inhibitorii ECA după infarct miocardic, consensul general este că inhibitorii ECA rămân agenți de primă linie pentru tratamentul IC, în timp ce pacienții cu ARB sunt, de asemenea, recomandați pentru IC. linii directe).^{2,14}

Complicațiile utilizării blocantelor receptorilor de angiotensină

Atât inhibitorii ACE, cât și ARA au efecte similare asupra tensiunii arteriale, funcției renale și potasiului. Prin urmare, problemele de hipotensiune arterială simptomatică, azotemie și hiperkaliemie vor fi similare pentru ambii acești agenți. Deși mai puțin frecvent decât în cazul inhibitorilor ECA, angioedemul a fost raportat și la unii pacienți cărora li se administrează ARA. La pacienții care sunt intoleranți la inhibitorii ECA și BRA, utilizarea combinată a hidralazinei și izosorbid dinitrat poate fi considerată o opțiune terapeutică la astfel de pacienți (vezi Tabelul 25-8). Conformitatea cu această combinație a fost în general slabă, totuși, din cauza numărului mare de comprimate necesare și a incidenței mari a reacțiilor adverse.

Blocante beta

Terapia cu beta-blocante reprezintă un progres major în tratamentul pacienților cu HFrEF. Beta-blocantele interferează cu efectele nocive ale activării susținute a sistemului nervos central prin antagonizarea competitivă a unuia sau mai multor receptori adrenergici (alfa1, beta1 și beta2). Deși o serie de beneficii potențiale pot fi obținute prin blocarea tuturor celor trei receptori, majoritatea efectelor nocive ale activării simpatice sunt mediate de receptorul beta1 adrenergic.³⁶ Atunci când sunt administrate împreună cu inhibitori ai ECA, beta-blocantele inversează procesul de remodelare VS, ameliorează simptomele pacientului, previn spitalizarea și prelungesc viața. Prin urmare, beta-blocantele sunt indicate la pacienții cu IC simptomatică sau asimptomatică și cu o FE deprimată sub 40%.

Trei beta-blocante s-au dovedit a fi eficienți în reducerea riscului de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: bisoprololul și succinatul de metoprolol cu eliberare susținută blochează în mod competitiv receptorul beta1, iar carvedilolul blochează competitiv receptorii alfa1, beta1 și beta2. Ca și în cazul inhibitorilor ECA, beta-blocantele trebuie inițiate în doze mici (vezi Tabelul 25-8), urmate de creșteri graduale ale dozelor dacă dozele mai mici au fost bine tolerate. Doza de beta-blocant trebuie crescută până când se apropie de dozele care au fost raportate a fi eficiente în studiile clinice (vezi Tabelul 25-8). Totuși, spre deosebire de inhibitorii ECA, care pot fi măriți relativ rapid, titrarea dozei de beta-blocante ar trebui să aibă loc nu mai devreme de la intervale de 2 săptămâni, deoarece inițierea și/sau dozarea crescută a acestor agenți poate duce la agravarea retenției de lichide ca urmare a retragerii bruște a suportului adrenergic la inimă și circulație. Prin

urmare, este important să se optimizeze doza de diuretic înainte de începerea terapiei cu beta-blocante. Dacă apare o agravare a retenției de lichide, este probabil să apară în decurs de 3 până la 5 zile de la inițierea terapiei și se va manifesta prin creșterea greutateii corporale și/sau simptome de agravare a IC. Creșterea retenției de lichide poate fi de obicei gestionată prin creșterea dozei de diuretice. Pacienții nu trebuie să ia doze mari de inhibitori ai ECA înainte de a fi luați în considerare pentru tratament cu un beta-blocant, deoarece majoritatea pacienților înscriși în studiile cu beta-blocante nu luau doze mari de inhibitori ai ECA. În plus, la pacienții care iau o doză mică de inhibitor ECA, adăugarea unui beta-blocant produce o îmbunătățire simptomatică mai mare și o reducere a riscului de deces decât o creștere a dozei de inhibitor ECA. Date recente arată că beta-blocantele pot fi începute în siguranță înainte de externare chiar și la pacienții internați pentru IC, cu condiția ca pacientul să fie stabil și să nu necesite terapie intravenoasă pentru IC. Spre deosebire de rapoartele timpurii, rezultatele agregate ale studiilor clinice sugerează că terapia cu beta-blocante este bine tolerată de marea majoritate a pacienților cu IC (>85%), inclusiv de pacienții cu afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul zaharat, boala pulmonară obstructivă cronică și boala vasculară periferică. Cu toate acestea, un subgrup de pacienți (10% până la 15%) rămân intoleranți la beta-blocante din cauza agravării retenției de lichide sau a hipotensiunii simptomatice.

Primul studiu multicentric controlat cu placebo cu un agent beta-blocant a fost studiul Metoprolol în Cardiomiopatia Dilatăată (MDC), care a folosit preparatul de tartrat cu acțiune mai scurtă la o doză țintă de 50 mg de trei ori pe zi la pacienții cu IC simptomatică cu cardiomiopatie dilatăată idiopatică. Tartratul de metoprolol la o doză medie de 108 mg/zi a redus prevalența obiectivului primar al

O TIMP (ani)

B TIME (ani)

FIGURA e25-2 Efectul candesartanului asupra mortalității cardiovasculare sau a internării în spital pentru IC în studiul CHARM-Alternative (A) și studiul CHARM-Added (B). Două grupuri de pacienți au fost repartizate aleatoriu pentru a primi candesartan sau placebo; în A, pacienții nu au primit un inhibitor ECA, iar în B, pacienții au primit un inhibitor ECA. Mărimea efectului candesartanului a fost redusă la grupul de pacienți care au primit un inhibitor ECA. (Modificat din Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, și colab.: Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 362:772, 2003, JJ, S. McMurray, și McMurray J. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added Lancet 362:767, 2003.)

deces sau nevoie de transplant cardiac cu 34%, ceea ce nu a atins destul de mult semnificația statistică ($P = .058$). Beneficiul s-a datorat în întregime unei reduceri de către metoprolol a componentei de morbiditate a obiectivului primar, fără tendințe favorabile în componenta de mortalitate a obiectivului primar. Ulterior, a fost dezvoltată o formulare mai eficientă de metoprolol, metoprolol (succinat) CR/XL, care are un profil farmacologic mai bun decât tartratul de metoprolol datorită profilului său cu eliberare controlată și timpului de înjumătățire mai lung. În studiul cu intervenție randomizată cu Metoprolol CR/XL, reducerea riscului cardiac congestiv cu 34% reduce a mortalității la subiecții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată și disfuncție sistolică moderată până la severă în comparație cu grupul placebo²⁹ (Fig. 25-16). De importanță, metoprololul CR/X a redus mortalitatea atât din cauza morții subite, cât și a eșecului progresiv al pompei. În plus, mortalitatea a fost redusă în majoritatea grupurilor demografice, inclusiv subiecții mai în vârstă față de cei mai tineri, etiologia non-ischemică versus ischemică și fracțiunile de ejeție mai mici față de cele mai mari.

Bisoprololul este un agent de blocare selectiv al receptorilor beta de a doua generație, cu o afinitate de aproximativ 120 de ori mai mare pentru receptorii beta umani, comparativ cu receptorii beta₂. Primul studiu efectuat cu bisoprolol a fost studiul Cardiac Insuficiență Bisoprolol Study I (CIBIS-I), care a examinat efectele bisoprololului asupra mortalității la subiecții cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică simptomatică. CIBIS-I a arătat o reducere nesemnificativă ($P = 0,22$) a riscului de mortalitate cu 20% la evaluarea de urmărire la 2 ani. Deoarece dimensiunea eșantionului pentru CIBIS-I s-a bazat pe o rată de evenimente așteptată nerealist de mare în grupul de control, a fost efectuat un studiu de urmărire cu estimări mai conservatoare ale mărimii efectului și calcule ale dimensiunii eșantionului. În CIBIS-II bisoprololul a redus mortalitatea de orice cauză cu 32% (11,8% față de 17,3%; $P = 0,002$), moartea subită cardiacă cu 45% (3,6% față de 6,4%; $P = 0,001$), spitalizările pentru IC cu 30% (11,9% față de 0,002), <11,9% bisoprolol), <1,0% iar spitalizările de toate cauzele cu 15% (33,6% versus 39,6%; $P = .002$) (Fig. 25-16B). Studiul CIBIS-III a abordat întrebarea importantă dacă o strategie de tratament inițială care folosește beta-blocantul bisoprolol nu a fost inferioară unei strategii de tratament de utilizare a unui inhibitor ECA (enalapril) în primul rând, în rândul pacienților cu IC ușoară până la moderată nou diagnosticată. Cele două strategii au fost comparate în mod orb în ceea ce privește obiectivul primar combinat al mortalității de toate cauzele sau al spitalizării, precum și cu privire la fiecare dintre componentele obiectivului primar în mod individual. Deși analiza obiectivului primar pe protocol de deces sau reinterne nu a îndeplinit criteriile prespecificate pentru non-inferioritate, analiza intenției de tratament a arătat că bisoprololul nu a fost inferior enalapril (HR, 0,94 [95% CI, 0,77 până la 1,16]; $P = 0,019$ pentru non-inferioritate). Deși CIBIS-III nu a furnizat dovezi clare care să justifice începerea mai întâi cu un beta-blocant, profilul general de siguranță al celor două strategii a fost similar. Ghidurile actuale continuă să recomande să începeți mai întâi cu un inhibitor ECA, cu adăugarea ulterioară a unui beta-blocant.

Dintre cele trei beta-blocante care sunt aprobate pentru tratamentul IC, carvedilolul a fost studiat cel mai amplu (vezi Tabelul 25-9). Programul de studii de faza a III-a din SUA, compus din patru studii individuale gestionate de un singur comitet de coordonare și monitorizare a datelor și a siguranței, a fost oprit prematur din cauza unei reduceri foarte semnificative ($P < 0,0001$) de 65% a mortalității cauzate de carvedilol care a fost observată în toate cele patru studii. Acesta a fost urmat de un al doilea studiu, Australia-Noua Zeelandă Heart Failure Research Collaborative Group Carvedilol Trial (ANZ-Carvedilol), care a arătat o îmbunătățire semnificativă a FEVS ($P < 0,0001$) și o reducere semnificativă ($P = 0,0015$) a indicelui de volum final diastolic al VS în grupul tratat cu carvedilol, precum și o reducere semnificativă a riscului de 12 luni în grupul tratat cu carvedilol. compozit clinic de deces și spitalizare pentru grupul carvedilol la 19 luni. Ratele de spitalizare au fost, de asemenea, semnificativ mai mici pentru pacienții tratați cu carvedilol (48%), comparativ cu placebo (58%). Studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) a extins aceste beneficii la pacienții cu IC mai avansată. În COPERNICUS, pacienții cu simptome avansate de IC trebuiau să fie euvolemici clinic și să aibă o FE VS mai mică de 25%. În comparație cu placebo, carvedilolul a redus riscul de mortalitate la 12 luni cu 38% (vezi Tabelul 25-9) și riscul relativ de deces sau spitalizare IC cu 31% (Fig. 25-16C). Carvedilolul a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu post-IM în care pacienții au trebuit să prezinte disfuncție VS pentru includere. Studiul Carvedilol Post-Infarct Survival Controlled Evaluation (CAPRICORN) a fost un studiu randomizat, controlat cu placebo, conceput pentru a testa eficacitatea pe termen lung a carvedilolului pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții cu disfuncție VS după IM deja tratați cu inhibitori ai ECA. cu 23% ($P = .03$), cardiovasculare

asociat cu o reducere semnificativă de 33% a mortalității de toate cauzele în comparație cu tartratul de metoprolol (33,9% față de 39,5%) (HR, 0,83 [95% CI, 0,74 până la 0,93]; $P = 0,0017$).³⁸ Pe baza rezultatelor studiului COMET, tratamentul nu este recomandat pentru utilizarea tartratului în prescurtare. HF. Rezultatele COMET subliniază importanța utilizării dozelor și formulărilor de beta-blocante care s-au dovedit a fi eficiente în studiile clinice. Nu au fost efectuate studii pentru a stabili dacă beneficiile de supraviețuire ale carvedilolului sunt mai mari decât cele ale metoprololului (succinat) CR/XL atunci când ambele medicamente sunt utilizate la dozele țintă adecvate.

Nu toate studiile cu beta-blocante au avut succes universal, sugerând că efectele acestor medicamente nu ar trebui neapărat privite în linii mari ca efecte de clasă. Într-adevăr, studiile timpurii cu prima generație de receptori beta1 și beta2 nespecifiți fără proprietăți vasodilatatoare auxiliare (de exemplu, propranolol) au dus la agravarea semnificativă a IC și deces. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) a evaluat agentul de blocare beta-adrenergic de generația a treia bucindolol, care este un blocant beta1 și beta2 complet neselectiv, cu unele proprietăți de blocare a receptorilor alfa1. O reducere nesemnificativă ($P = 0,10$) cu 10% a mortalității totale a fost observată în grupul tratat cu bucindolol, în timp ce o reducere semnificativă statistic ($P = 0,01$) cu 19% a mortalității a fost observată la

pacienții albi. S-a sugerat că acest răspuns diferențial la bucindolol este secundar unui polimorfism (arginina 389) în receptorul beta1-adrenergic, care este mai răspândit în rândul albilor.

Pentru discuții suplimentare pe acest subiect, consultați suplimentul online pentru acest capitol, „Farmacogenomică”.

Nebivololul este un antagonist selectiv al receptorului beta] cu proprietăți vasodilatatoare auxiliare care sunt mediate, cel puțin parțial, de oxidul nitric. În Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Reshospitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS), nebivololul a redus semnificativ rezultatul compozit al decesului și al spitalizărilor cardiovasculare (HR, 0,86 [95% CI, 0,74 până la 0,99]; $P < 0,04$), care a fost obiectivul primar al mortalității, dar nu a redus mortalitatea primară. Deși aproximativ 35% dintre pacienții la SENIORS au avut o FEVS mai mare de 35%; mai mult de jumătate dintre acești pacienți au avut o FE cuprinsă între 35% și 50% și, prin urmare, nu ar fi considerată a avea HFpEF. Nebivololul nu este aprobat de FDA pentru tratamentul IC.

Efectele secundare ale beta-blocantelor

Efectele adverse ale beta-blocantelor sunt în general legate de complicațiile previzibile care apar din interferarea cu sistemul nervos adrenergic. Aceste reacții apar de obicei în câteva zile de la inițierea terapiei și, în general, răspund la ajustarea medicamentelor concomitente, așa cum a fost descris mai devreme. Problema retenției de lichide a fost discutată mai devreme. Tratamentul cu un beta-blocant poate fi însoțit de senzații de oboseală generală sau slăbiciune. În majoritatea cazurilor, oboseala crescută se rezolvă spontan în câteva săptămâni sau luni; totuși, la unii pacienți, poate fi suficient de severă pentru a limita doza de beta-blocant sau pentru a necesita întreruperea sau reducerea tratamentului. Terapia cu beta-blocante poate duce la bradicardie și/sau exacerba blocul cardiac. În plus, beta-blocantele (în special cele care blochează receptorul α) pot duce la reacții adverse vasodilatatoare. În consecință, doza de beta-blocante ar trebui să fie redusă dacă ritmul cardiac scade la mai puțin de 50 bătăi/min și/sau dacă se dezvoltă bloc cardiac de gradul doi sau trei sau hipotensiune arterială simptomatică. Continuarea tratamentului cu beta-blocante în timpul unui episod de decompensare acută este sigură, deși poate fi necesară reducerea dozei.³⁹ Beta-blocantele nu sunt recomandate pacienților cu astm bronșic cu bronhospasm activ.

Antagoniști de aldosteron

Deși sunt clasificate ca diuretice care economisesc potasiul, medicamentele care blochează efectele aldosteronului (de exemplu, spironolactona) au efecte benefice care sunt independente de efectele acestor agenți asupra echilibrului de sodiu (vezi Fig. 25-11). Deși inhibitorii ECA pot scădea temporar secreția de aldosteron, în cazul terapiei cronice există o revenire rapidă a aldosteronului la niveluri similare cu cele dinaintea inhibitorului ECA. Administrarea unui antagonist al aldosteronului este recomandată la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II sau IV NYHA care au o FE deprimată ($<35\%$) și care primesc

terapie standard inclusiv diuretice, inhibitori ECA și beta-blocante.²⁹ Doza de antagonist aldosteronului trebuie crescută până când dozele utilizate sunt similare cu cele care au fost demonstrate în studiile clinice (tabelul clinic). Spironolactona trebuie inițiată la o doză de 12,5 până la 25 mg pe zi și crescută la 25 până la 50 mg pe zi, în timp ce eplerenona trebuie inițiată la doze de 25 mg/zi și crescută la 50 mg/zi (vezi Tabelul 25-9). După cum sa menționat anterior, suplimentarea cu potasiu este, în general, oprită după inițierea tratamentului cu antagoniști de aldosteron, iar pacienții trebuie sfătuiți să evite alimentele cu conținut ridicat de potasiu. Nivelurile de potasiu și funcția renală trebuie recontrolate în decurs de 3 zile și din nou la 1 săptămână după inițierea unui antagonist aldosteronului. Monitorizarea ulterioară ar trebui să fie dictată de stabilitatea clinică generală a funcției renale și a stării fluidelor, dar trebuie să aibă loc cel puțin lunar în primele 6 luni.

Prima dovadă că antagoniștii aldosteronului ar putea produce un beneficiu clinic major în IC a fost demonstrată de studiul Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)⁴⁰, care a evaluat spironolactona (25 mg/zi inițial, titrată la 50 mg/zi pentru semne de agravare a IC) comparativ cu placebo la pacienții NYHA cu HF de clasa III sau IV, tratați cu HF 35% sub NYHA, tratați cu HF 35% un inhibitor ECA, un diuretic de ansă și, în majoritatea cazurilor, digoxină. După cum se arată în Figura 25-11A, administrarea de spironolactonă a condus la o reducere cu 30% a mortalității totale în comparație cu placebo ($P = 0,001$). Frecvența spitalizării pentru agravarea IC a fost, de asemenea, cu 35% mai mică în grupul cu spironolactonă decât în grupul placebo. Deși mecanismul pentru efectul benefic al spironolactonei nu a fost pe deplin elucidat, prevenirea remodelării matricei extracelulare (vezi capitolul 22) și prevenirea creșterii nivelului de potasiu sunt mecanisme plauzibile. Deși spironolactona a fost bine tolerată în RALES, ginecomastia a fost raportată la 10% dintre bărbații care au fost tratați cu spironolactonă, în comparație cu 1% dintre bărbații din grupul placebo ($P < 0,001$). Studiul Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), care a fost efectuat la pacienții cu IC clasa II NYHA cu un EF sub 30% (sau 35% dacă lățimea QRS a fost mai mare de 130 milisecunde), a demonstrat că eplerenona (titrată la 57% HF/zi de spitalizare) a scăzut semnificativ la HF/zi de spitalizare. (HR, 0,63 [95% CI, 0,54 până la 0,74]; $P < 0,001$) (vezi Fig. 25-11B).⁴¹ Scăderi semnificative au fost observate, de asemenea, în decesul de orice cauză (24%), decesul cardiovascular (24%), spitalizarea pentru toate cauzele (23%) și spitalizările pentru IC (43%). De importanță, efectul eplerenonei a fost consecvent în toate subgrupurile prespecificate. Spre deosebire de studiul RALES, care a fost efectuat înainte de adoptarea pe scară largă a beta-blocantelor, terapia de fond pentru EMPHASIS-HF a inclus inhibitori ai ECA sau ARB și beta-blocante. Constatările din RALES și EMPHASIS-HF sunt în concordanță cu cele din studiile clinice randomizate la pacienții cu IM acut și disfuncție VS. Studiul Eplerenone Post-Acute Myocardial Failure Efficacy and Survival (EPHESUS) a evaluat efectul eplerenonei (titrat la maximum 50 mg/zi) asupra morbidității și mortalității în rândul pacienților cu IM acut complicat de disfuncție VS și IC. Tratamentul cu eplerenonă a condus la o scădere cu 15% a decesului de orice cauză în studiul EPHESUS (RR, 0,85 [95% CI, 0,75 până la 0,96]; $P = 0,008$). Pe baza rezultatelor studiilor RALES și EMPHASIS-HF, 40 de antagoniști aldosteronului sunt în prezent recomandați pentru toți pacienții cu simptome persistente de clasa II până la IV NYHA și o FE mai mică de 35%, în ciuda

tratamentului cu un inhibitor ACE (sau un ARA dacă un inhibitor ACE nu este tolerat) și un beta-blocant.

Efectele secundare ale antagoniștilor de aldosteron

Problema majoră cu utilizarea antagoniștilor aldosteronului este dezvoltarea hiperkaliemiei care pune viața în pericol, care este mai predispusă să apară la pacienții care primesc suplimente de potasiu sau la cei cu insuficiență renală subiacentă. Antagoniștii aldosteronului nu sunt recomandați când creatinina serică este mai mare de 2,5 mg/dL (sau clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min) sau potasiul seric este mai mare de 5,5 mmol/litru. Dezvoltarea înrăutățirii funcției renale ar trebui să conducă la luarea în considerare a continuării tratamentului cu antagoniști de aldosteron din cauza riscului asociat de hiperkaliemie. Ginecomastia dureroasă se poate dezvolta la 10% până la 15% dintre pacienții care utilizează spironolactonă, caz în care eplerenona poate fi înlocuită.

Ivabradina este un agent de scădere a frecvenței cardiace care acționează prin blocarea selectivă a curentului de stimulare cardiacă I_f ("amuzant") care controlează depolarizarea diastolică spontană a nodului sinoatrial. Ivabradina blochează canalele I_f într-o manieră dependentă de concentrație prin intrarea în porul canalului din partea intracelulară și astfel poate bloca canalul numai atunci când este deschis. Mărimea inhibiției I_f este direct legată de frecvența deschiderii canalului și, prin urmare, ar fi de așteptat să fie cea mai eficientă la frecvențe cardiace mai mari. Dezvoltată și aprobată inițial ca agent antianginos în Europa, ivabradina s-a dovedit, de asemenea, că îmbunătățește rezultatele în Tratamentul insuficienței cardiace sistolice cu I_f Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT), care a înrolat pacienți simptomatici cu o FEVS de 35% sau mai puțin, care erau în ritm sinusal, cu frecvență cardiacă mai mare de 70 și terapie standard pentru beta și HF blocante). SHIFT a arătat că ivabradina (uptitrată la o doză maximă de 7,5 mg de două ori pe zi) a redus rezultatul compozit primar al decesului cardiovascular și al spitalizării IC cu 18% (HR, 0,82 [95% CI 0,75 până la 0,90]; $P < 0,0001$) (Fig. 25-17). Obiectivul compozit a fost determinat în primul rând de reducerea internărilor în spital pentru agravarea IC (HR, 0,74 [95% CI, 0,66 până la 0,83]; $P < 0,0001$), așa cum este indicat de lipsa de scădere a deceselor cardiovasculare (HR, 0,91 [95% CI, 0,80 la 95% IC, 0,80 la 0,83]; Întrucât ivabradina a scăzut frecvența cardiacă cu aproximativ 10 bătăi/min și doar 26% dintre pacienții din studiu au primit doze optime de beta-blocante, este posibil ca titrarea beta-blocantelor la doza recomandată să fi redus spitalizările pentru IC într-un grad similar. Dovezi suplimentare de siguranță pentru ivabradină provin din evaluarea morbidității-mortalității a inhibitorului I_f ivabradinei la pacienții cu boală coronariană și disfuncție VS (BEAUTIFUL), în care peste 10.000 de pacienți cu boală coronariană și un FE sub 40% au fost repartizați aleatoriu pentru tratament cu ivabradină de 7,5 mg de două ori pe zi sau placebo. Deși acest studiu nu și-a îndeplinit obiectivul principal de reducere a decesului cardiovascular, a IM sau a spitalizării pentru IC, medicamentul a fost bine tolerat la această populație de pacienți.⁴³

Inhibitori de renină

Aliskirenul este un inhibitor direct al reninei activ pe cale orală, care pare să suprimă sistemul renină-angiotensină într-un grad similar cu cel efectuat de inhibitorii ECA.⁴⁴ Deși beneficiile inhibitorilor ECA și ale BRA în IC au fost clar stabilite, acești agenți provoacă o creștere compensatorie a reninei și a intermediarilor din aval ai sistemului renino-angiotensină, care pot atenua efectul sistemului renino-angiotensină.

FIGURA 25-17 Curbele evenimentelor cumulate Kaplan-Meier pentru obiectivul final compozit primar al decesului cardiovascular și al spitalizării pentru agravarea IC la pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. (Modificat din Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): Un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 376:875, 2010.)

inhibitori și ARB („RAAS escape”). Aliskirenul este un inhibitor nonpeptidic care se leagă de situsul activ (buzunarul de legare hidrofob S1/S3) al reninei, prevenind conversia angiotensinogenului în angiotensină I (vezi Fig. 22-4) și s-a dovedit că reduce semnificativ ($P < 0,01$) NT-proBNP în excreția urinară de aldosteron, în observație. (ALOFT).⁴⁵ Pe baza acestor rezultate timpurii promițătoare, au fost inițiate mai multe studii pivotante cu rezultate mari pentru a determina dacă adăugarea aliskirenului la terapia standard pentru IC ar îmbunătăți rezultatele clinice. Studiul Aliskiren privind rezultatele insuficienței cardiace acute (ASTRONAUT) a înrolat pacienți cu o FEVS de 40% sau mai puțin și peptidă natriuretică (BNP) crescută de 400 pg/mL sau mai mare sau NT-proBNP de 1600 pg/mL sau mai mare) care erau externați dintr-un spital după spitalizare primară după internare. ASTRONAUT a fost deces cardiovascular sau rehospitalizare IC la 6 luni. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește obiectivul primar în grupul tratat cu aliskiren (titrat până la 300 mg/zi) în comparație cu pacienții tratați cu terapie medicală standard pentru IC la 6 luni (HR, 0,92 [95% CI, 0,76 până la 1,12]; $P = 0,41$) sau la 12 luni, 3,95% până la IC, 95% [IC] 1,09; $P = .36$). Mai mult, ratele de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și insuficiență renală/insuficiență renală au fost mai mari în grupul cu aliskiren decât în grupul placebo. Aliskirenul este în prezent evaluat într-un studiu de fază III care va evalua eficacitatea și siguranța atât a monoterapiei cu aliskiren, cât și a terapiei combinate aliskiren-enalapril, în comparație cu monoterapie cu enalapril pentru a reduce decesul cardiovascular și spitalizările asociate cu IC la pacienții cu IC din clasa II până la IV NYHA din ATMOSFERĂ Studiu privind insuficiența cardiacă) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00853658).

După cum sa discutat în Capitolul 9, farmacogenetica de domeniu încearcă să definească polimorfismele genice comune, sau seturi de polimorfisme, care stau la baza variabilității acțiunii medicamentului. Având în vedere eterogenitatea uriașă observată în rândul pacienților cu IC, este probabil ca variațiile genetice să joace un rol semnificativ în determinarea metabolismului medicamentului, a dispoziției și a activității funcționale la acești pacienți. Progresele recente în domeniul farmacogeneticii sugerează că o analiză a polimorfismului genelor subiacente în căile cauzatoare de boli le poate permite într-o zi

clinicienilor să dezvolte regimuri terapeutice personalizate pentru pacienții cu IC. Având în vedere rolul central al sistemelor renină-angiotensin-aldosteron și adrenergice în fiziopatologia (vezi capitolul 22) și tratamentul IC, poate nu este surprinzător faptul că polimorfismele din genele care reglează aceste căi par să influențeze eficacitatea terapeutică a inhibitorilor ACE și/sau beta-blocantelor.

O prezentare generală a variațiilor genetice majore ale acestor căi și a impactului funcțional propus al acestor polimorfisme, cu o descriere a modului în care aceste polimorfisme genetice influențează abordările farmacoterapeutice tradiționale în IC, este disponibilă într-un supliment online pentru acest capitol ("Farmacogenomică").

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CARE RĂMÂN SIMPTOMATICI

Terapia de fundal

După cum sa menționat, un inhibitor ECA (sau un BRA) plus un beta-blocant ar trebui să fie terapia de bază standard pentru pacienții cu HFrEF. Terapia farmacologică suplimentară (polifarmacie) sau terapia cu dispozitive (vezi mai departe) ar trebui luată în considerare la pacienții care prezintă simptome persistente sau agravare progresivă în ciuda terapiei optimizate cu un inhibitor ECA și un beta-blocant (Fig. 25-18; vezi și Tabelul 25-9). Agenții care pot fi luați în considerare pentru o parte a terapiei suplimentare includ un ARB (clasa NYHA II până la IV), antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (clasa NYHA II până la IV), combinația de hidralazină și izosorbid

FIGURA 25-18 Algoritm de tratament pentru IC cronică la pacienții cu FE redusă. După ce se pune diagnosticul clinic de IC, este important să se trateze retenția de lichide a pacientului înainte de inițierea unui inhibitor ECA (sau a unui BRA dacă pacientul este intolerant la inhibitor ECA). Beta-blocantele trebuie inițiate după ce retenția de lichide a fost tratată și/sau inhibitorul ECA a fost uptitrat. Dacă pacientul rămâne simptomatic, se poate adăuga un antagonist aldosteronului pentru „terapie triplă”. Combinația cu doză fixă de hidralazină plus dinitrat de izosorbid ar trebui adăugată la un inhibitor al ECA și un beta-blocant la pacienții afro-americi cu insuficiență cardiacă din clasa II până la IV NYHA. De asemenea, ARB pot fi adăugate la pacienții care rămân simptomatici și care sunt intoleranți la antagoniștii aldosteronului. Digoxina poate fi adăugată și dacă pacienții rămân simptomatici în ciuda terapiei triple. Terapia cu dispozitive trebuie luată în considerare ca o completare la terapia farmacologică la pacienții corespunzători (vezi Tabelul 25-1). *ARA dacă este intolerantă la ECA. +CRT poate fi indicat la pacienții cu IC de clasa I NYHA cu un model de bloc de ramură stângă (BBB) pe electrocardiogramă (ECG), FEVS sub 30% și lățimea QRS mai mare de 50 milisecunde. (Modificat din Mann DL: Heart failure and cor pulmonale. În Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al [eds]:

Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. 17. New York, McGraw-Hill, 2007, p 1450.)

dinitrat (clasa NYHA II până la IV) sau digitalică.²⁹ Astfel, alegerea agentului specific va fi influențată parțial de considerente clinice, inclusiv funcția renală, concentrația de potasiu seric, tensiunea arterială și rasa (vezi mai jos). Deoarece antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi au un impact mai mare asupra morbidității/mortalității decât ARA, BRA nu mai sunt agenții de primă alegere la pacienții cu IC și FE de 40% sau mai puțin, care rămân simptomatici în ciuda tratamentului optim cu un inhibitor ECA. Combinația triplă a unui inhibitor ACE, un BRA și un antagonist aldosteronului nu este recomandată din cauza riscului asociat de hiperkaliemie. Digoxina este recomandată pacienților cu disfuncție sistolică simptomatică a VS care prezintă fibrilație atrială concomitentă și trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă semne sau simptome de IC în timpul tratamentului standard, inclusiv inhibitori ECA și beta-blocante.

Glicozide cardiace

Digoxina și digitoxina sunt glicozidele cardiace cel mai frecvent utilizate. Deoarece digoxina este cea mai frecvent utilizată și este singura glicozidă care a fost evaluată în studiile controlate cu placebo, există puține motive pentru a prescrie alte glicozide cardiace pentru tratamentul pacienților cu IC cronică. Digoxina își exercită efectele prin inhibarea pompei de adenosin trifosfat de sodiu și potasiu (Na^+, K^+ -ATPaza) din membranele celulare, inclusiv pompa sarcolemală de Na^+, K^+ -ATPază a miocitelor cardiace (vezi capitolul 22). Inhibarea pompei Na^+, K^+ -ATPazei duce la o creștere a calciului intracelular și, prin urmare, la creșterea contractilității cardiace, sugerând că efectele benefice ale digoxinei ar putea fi secundare proprietăților sale inotrope. Cu toate acestea, cel mai probabil mecanism de acțiune al digoxinei la pacienții cu IC este sensibilizarea activității Na^+, K^+ -ATPazei în nervii aferenți vagali, ceea ce duce la o creștere a tonusului vagal care contrabalansează activarea crescută a sistemului adrenergic în IC avansată. Digoxina inhibă, de asemenea, activitatea Na^+, K^+ -ATPazei în rinichi și poate, prin urmare, să blocheze resorbția tubulară renală a sodiului. Terapia cu digoxină este de obicei inițiată și menținută la o doză de 0,125 până la 0,25 mg pe zi. Pentru marea majoritate a pacienților, doza trebuie să fie de 0,125 mg pe zi, iar nivelul seric de digoxină trebuie să fie sub 1,0 ng/ml, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții cu o masă corporală scăzută (slabă). Dozele mai mari (de exemplu, digoxină > 0,25 mg pe zi) sunt rareori utilizate și nu sunt recomandate pentru tratamentul pacienților cu IC care sunt în ritm sinusal sau care au fibrilație atrială.

Conținut suplimentar despre acest subiect, inclusiv detalii despre mecanismul de acțiune, farmacocinetica și interacțiunea digitalicelor cu alte medicamente utilizate în mod obișnuit, este disponibil într-un supliment online pentru acest capitol („Glicozide cardiace”).

Deși clinicienii au folosit glicozide cardiace pentru a trata pacienții cu IC cronică de peste 200 de ani, dezbateri considerabile continuă cu privire la eficacitatea acestor agenți la pacienții cu IC. În timp ce studiile de dimensiuni mici și mijlocii efectuate în anii 1970 și

1980 au dat rezultate echivoce, două studii relativ mari de retragere a digoxinei la începutul anilor 1990, Evaluarea randomizată a digoxinei și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (RADIANCE) și Studiul prospectiv de digoxină randomizată și eficientizare. (DOVEDAT), a oferit un sprijin puternic pentru beneficiul clinic al digoxinei.⁴⁷ În aceste studii, agravarea Hf și creșterea spitalizărilor pentru IC au fost mai frecvente în rândul pacienților care au fost retrași de la digoxină decât în rândul celor care au fost menținuți cu digoxină. Deoarece studiile de sevraj sunt dificil de interpretat în ceea ce privește eficacitatea unui anumit agent terapeutic, studiul Digoxin Investigator Group (DIG) a fost efectuat pentru a aborda prospectiv rolul digitalicelor în IC cronică. Deși studiul DIG a arătat că digoxina a avut un efect neutru asupra obiectivului primar al mortalității, digoxina a redus spitalizările (inclusiv reinterne de 30 de zile pentru IC)⁴⁸ și a afectat în mod favorabil obiectivele combinate de deces și spitalizare pentru agravarea IC. Datele din studiul DIG au indicat o tendință puternică ($P = 0,06$) către o scădere a deceselor secundare insuficienței progresive a pompei, care a fost compensată de o creștere a deceselor cardiace subite și a altor decese fără eșec de pompă ($P = 0,04$). Una dintre cele mai importante descoperiri rezultate din studiul DIG a fost că mortalitatea a fost direct legată de nivelul seric de digoxină.¹⁴ La bărbații înscriși în studiul DIG, nivelurile minime între 0,6 și 0,8 ng/mL au fost asociate cu o scădere a mortalității, sugerând că nivelurile minime ale digitalicei ar trebui menținute între 0,5 și 10 ng/mL. Există, de asemenea, dovezi că digoxina poate fi potențial dăunătoare la femei. Într-o analiză multivariabilă post-hoc a studiului DIG, digoxina a fost asociată cu un risc semnificativ mai mare (23%) de deces din orice cauză la femei, dar nu la bărbați, posibil din cauza greutăților corporale relativ mai mici la femei, cărora li s-au prescris doze de digoxină pe baza unei nomograme, mai degrabă decât pe niveluri minime. este disponibil în plus față de terapia atât cu inhibitori ECA, cât și cu beta-blocante.

Complicațiile utilizării digoxinei

Principalele efecte adverse ale digoxinei sunt (1) aritmiile cardiace, inclusiv blocul cardiac (în special la vârstnici) și ritmurile cardiace ectopice și reentrante; (2) plângeri neurologice, cum ar fi tulburări de vedere, dezorientare și confuzie; și (3) simptome gastrointestinale cum ar fi anorexia, greața și vărsăturile. După cum sa menționat anterior, aceste efecte secundare pot fi, în general, reduse la minimum prin menținerea nivelurilor minime de 0,5 până la 1,0 ng/mL. La pacienții cu IC, toxicitatea digitală evidentă tinde să apară la concentrații serice mai mari de 2,0 ng/mL; totuși, toxicitatea digitalică poate să apară cu niveluri mai scăzute de digoxină, în special dacă hipopotasemie sau hipomagnezemie coexistă. Administrarea orală de potasiu este adesea utilă pentru ritmurile ectopice atriale, atrioventriculare sau ectopice ventriculare, chiar și atunci când potasiul seric este în intervalul normal, cu excepția cazului în care este prezent și bloc atrioventricular de grad înalt. Cu toate acestea, nivelurile serice de K^+ trebuie monitorizate cu atenție pentru a evita hiperkaliemia, în special la pacienții cu insuficiență renală sau care iau antagoniști ai receptorilor de aldosteron. Toxicitatea digoxinei care poate pune viața în pericol poate fi inversată prin imunoterapie cu antidigoxină folosind fragmente Fab purificate (a se vedea suplimentul online pentru acest capitol despre „Glicozide cardiace”). Utilizarea

concomitentă a chinidinei, verapamilului, spironolactonei, flecainidei, propafenonei și amiodaronei poate crește nivelul seric de digoxină și poate crește riscul de reacții adverse (vezi suplimentul online „Glicozide cardiace”). Pacienții cu bloc cardiac avansat nu ar trebui să primească digitalicul decât dacă există un stimulator cardiac.

n-3 acizi grași polinesaturați

Un număr mare de dovezi experimentale sugerează că acizii grași polinesaturați n-3 (n-3 PUFA) au efecte favorabile asupra inflamației, inclusiv o reducere a activării endoteliale și a producției de citokine inflamatorii, agregarea trombocitelor, tonusul autonom, tensiunea arterială, ritmul cardiac și funcția VS. GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure) a arătat că administrarea pe termen lung a 1 g/zi de PUFA omega n-3 a dus la o reducere semnificativă atât a mortalității de toate cauzele (HR ajustat, 0,91 [IC 95,5%]; 0,983 la P = 0,990%; mortalitate de orice cauză și internări cardiovasculare (HR ajustat, 0,92 [IC 99%, 0,849 până la 0,999]; P = 0,009), în toate subgrupele predefinite, inclusiv pacienții cu IC asociată cu cardiomiopatie nonischemică.⁴⁹ Cu toate acestea, având în vedere efectul mic de tratament al practicii n-3, acestea nu sunt ghidate de practicile curente.

MANAGEMENTUL BOLII ATEROSCLEROTICE

Evaluarea clinică a bolii cardiovasculare aterosclerotice la pacienții cu IC este discutată în capitolul 23. La pacienții cu infarct miocardic anterior și IC fără angină, s-a demonstrat că utilizarea inhibitorilor ECA și beta-blocantelor scade riscul de reinfarct și deces. Deși rolul aspirinei la pacienții cu IC de etiologie ischemică nu a fost clar stabilit în studiile randomizate și rămâne controversat din cauza îngrijorării că aspirina ar putea atenua efectele benefice ale inhibitorilor ECA, tratamentul de lungă durată cu agenți antiplachetari, inclusiv aspirina (75 până la 81 mg), este recomandat pacienților cu IC, indiferent dacă aceștia sunt inhibitori de ischemie¹⁴. agenții antiplachetari (de exemplu, clopidogrel) pot să nu interacționeze negativ cu inhibitorii ECA și pot avea efecte superioare în prevenirea evenimentelor clinice; cu toate acestea, nu a fost demonstrat un efect favorabil asupra rezultatelor în IC. Nu s-a demonstrat că bypass-ul coronarian (CABG) îmbunătățește funcția cardiacă sau ameliorează simptomele sau previne reinfarctul sau decesul la pacienții cu IC fără angină. Prin contrast, s-a demonstrat că CABG ameliorează simptomele și îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu EF și angină pectorală redusă, deși pacienții cu IC clinică sau cu funcție ventriculară deprimată marcat au fost în general excluși din majoritatea studiilor. Studiul STICH (Tratament chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică), finalizat recent, a arătat că CABG nu a redus decesul de orice cauză (HR, 0,86 [IC 95%, 90,7 până la 1,04]; P = 0,12), care a fost obiectivul principal al studiului (vezi Fig. 28-2), dar a redus orice punct final al cauzelor cardiovasculare, decesului și spitalizării din cauza compoziției de deces și spitalizare. pentru cauze cardiovasculare (HR pentru CABG, 0,74 [IC 95%, 0,64 până la 0,85]; P < 0,001), care a fost o analiză secundară prespecificată (vezi Fig. 28-3). Rezultatele STICH sugerează că CABG este benefic la pacienții cu IC de etiologie ischemică care altfel sunt candidați potriviți pentru intervenție chirurgicală. Deși datele sunt mai puțin solide, intervenția coronariană percutanată poate fi considerată o

alternativă la CABG la pacienții la care intervenția chirurgicală nu este o opțiune bună. Managementul chirurgical al pacienților cu BC și IC este discutat în capitolul 28.

POPULAȚII SPECIALE

Femei

Deși femeile reprezintă o proporție semnificativă a epidemiei de IC în creștere, ele au fost slab reprezentate în studiile clinice. Femeile cu IC au mai multe șanse să fie mai în vârstă (vezi Fig. 25-1), să aibă o FE conservată (vezi Capitolul 27) și o etiologie nonischemică pentru IC (vezi și Capitolul 77). Deși unele studii au raportat că rezultatele IC sunt mai rele pentru femeile cu IC decât pentru bărbați, datele agregate sugerează că femeile au un avantaj de supraviețuire atunci când dezvoltă IC. Deși explicația pentru această observație este neclară, poate fi legată de diferențele de sex în etiologia IC. Cu toate acestea, deși femeile par să aibă un avantaj de supraviețuire după diagnosticul de IC, ele experimentează o morbiditate crescută, cu o calitate mai proastă a vieții și au o depresie crescută. Mai mult decât atât, femeile prezintă un risc crescut de a dezvolta IC după infarct miocardic acut.⁵⁰ Analiza grupată a mai multor studii clinice prospective la scară largă cu beta-blocante și inhibitori ai ECA sugerează că acești agenți oferă beneficii similare de supraviețuire la femeile cu disfuncție sistolică și la bărbați.⁵⁰

Rasa/etnia

Datele epidemiologice și din studiile clinice au sporit gradul de conștientizare a potențialelor domenii de îngrijorare în ceea ce privește evaluarea și tratamentul IC în anumite grupuri rasiale și etnice (vezi mai devreme la Epidemiologie). Eficacitatea tratamentelor farmacologice în astfel de subgrupuri este oarecum controversată, deoarece au fost efectuate atât de puține studii clinice randomizate ale tratamentului IC care au prespecificat o analiză de subgrup a rezultatelor stratificate în funcție de rasă sau etnie, cu un număr suficient de subiecți pentru o analiză statistică semnificativă. Mai multe analize retrospective au evidențiat diferențe între populațiile afro-americane și albe ca răspuns la unele terapii standard pentru IC. Din păcate, datele pentru populațiile hispanice și asiatice cu IC sunt limitate. Analizele retrospective de la SOLVD și studiile Vasodilator in Heart Failure Trial (V-HeFT) au sugerat că afro-americanii nu beneficiază de inhibitorii ECA. Prin contrast, analiza post-hoc a studiilor cu beta-blocante aprobați a arătat că pacienții afro-americani beneficiază, deși amplitudinea efectului pare să fie diminuată în comparație cu caucazienii.⁵¹ Studiul afro-american de insuficiență cardiacă (A-HeFT) a comparat utilizarea adjuvantă a unei formulări brevetate de dinitrat de izosorbid și hidralazină cu un inhibitor standard de ACE, regimuri africane de blocare a HF și regimuri de hidralazină americane. NYHA clasa III sau IV IC.⁵² Obiectivul principal a fost un scor compus alcătuit din valori ponderate pentru deces din orice cauză, o primă spitalizare pentru IC și modificarea calității vieții. Studiul a fost încheiat devreme din cauza unei reduceri semnificative de 43% a ratei de deces din orice cauză (vezi Fig. e25-3) și a unei reduceri relativ semnificative de 33% a ratei primei spitalizări pentru IC. Mecanismul pentru efectul benefic al regimului de hidralazină-izosorbid poate fi legat de o îmbunătățire a

biodisponibilității oxidului nitric; cu toate acestea, grupul de terapie combinată a demonstrat, de asemenea, un efect mic (dar semnificativ) asupra scăderii tensiunii arteriale. Efectul acestei combinații de dinitrat de izosorbid și hidralazină la alți pacienți cu IC care sunt tratați cu terapie standard nu este cunoscut, deoarece populația studiată în A-HeFT a fost limitată la afro-americieni. Cu toate acestea, nu există niciun motiv să credem că acest beneficiu este limitat la negrii. Rezultatele studiului A-HeFT au condus la sugestia că adăugarea de dinitrat de izosorbid și hidralazină la un regim medical standard pentru IC, inclusiv inhibitori ACE și beta-blocante, este rezonabilă și poate fi eficientă la afro-americii cu IC de clasă funcțională NYHA III sau IV (Fig. 25-18). Domeniul emergent al medicinei genomice a început să sugereze că pot fi evidente variații importante în exprimarea anumitor polimorfisme cu un singur nucleotid cu risc ridicat, de-a lungul liniilor rasiale, oferind o bază fiziologică pentru diferențele din istoria naturală a IC și diferențele de răspuns la medicamente.

Persoane în vârstă

După cum sa observat de la început, prevalența IC crește odată cu vârsta (vezi Fig. 25-1) și este cel mai frecvent motiv de spitalizare la pacienții vârstnici (vezi capitolul 76). De notat, prezentarea IC poate diferi la pacienții vârstnici cu IC. Deși în mod obișnuit prezintă simptomele clasice de dispnee și oboseală, pacienții vârstnici sunt mai susceptibili decât pacienții mai tineri de a prezenta simptome atipice, cum ar fi starea mentală alterată, depresia sau funcționarea executivă deficitară.⁹ Abordarea terapeutică a IC la vârstnici.

FIGURA e25-3 Analiza Kaplan-Meier a probabilității de supraviețuire în rândul pacienților din brațele de tratament cu placebo și izosorbid dinitrat plus hidralazină ale studiului A-HeFT. (Modificat din Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 351:2049, 2004.)

persoanele ar trebui să fie, în principiu, identice cu cele ale pacienților mai tineri în ceea ce privește alegerea terapiei farmacologice. Cu toate acestea, proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice modificate ale medicamentelor cardiovasculare la vârstnici pot necesita ca aceste terapii să fie aplicate cu mai multă precauție, cu reduceri ale dozelor de medicamente atunci când este cazul (vezi și capitolul 76). Alți factori de complicare pot include tocirea funcției baroreceptorilor și dereglarea ortostatică a tensiunii arteriale, ceea ce poate face dificilă utilizarea dozelor țintă ale unor antagoniști neurohormonali. Programele multidisciplinare de IC au avut succes în scăderea ratei de readmisie și a

morbidității asociate la pacienții vârstnici (vezi discuția despre Managementul bolii în continuare).

Pacienți cu Cancer

Pacienții cu cancer sunt predispuși în special la dezvoltarea IC ca urmare a efectelor cardiotoxice ale multor agenți chimioterapeutici pentru cancer. Managementul acestor pacienți este discutat în capitolul 69.

ANTICOAGULARE SI TERAPIA ANTIPLACHETARE

Pacienții cu IC au un risc crescut de evenimente tromboembolice arteriale sau venoase. În studiile clinice cu IC, rata accidentului vascular cerebral variază de la 1,3%/an până la 2,4%/an. Se crede că funcția VS deprimată promovează staza relativă a sângelui în camerele cardiace dilatate, cu risc crescut de formare a trombului. Profilaxia tromboembolismului la pacienții cu IC și fibrilație atrială trebuie individualizată și bazată pe o evaluare a riscului de accident vascular cerebral față de riscul de sângerare la un anticoagulant. În general, majoritatea pacienților cu IC cu fracție de ejeție redusă vor avea un risc crescut de accident vascular cerebral, după cum este evaluat de o varietate de scoruri de risc (de exemplu, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, vârstă > 75 [dublată], diabet zaharat, accident vascular cerebral [dublat] - boală casculară, vârstă 65 până la 74 de ani/sex [femeie] [CHA2DS2-VAS] și tratament național cu warfarină [warfarin] obiectivul raportului normalizat [INR], 2,0 la 3,0) este adecvat. De asemenea, tratamentul cu warfarină este recomandat tuturor pacienților cu antecedente de embolii sistemice sau pulmonare, inclusiv accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. Pacienții cu cardiomiopatie ischemică simptomatică sau asimptomatică și IM anterior mare recent documentat sau IM recent cu tromb VS documentat trebuie tratați cu warfarină (obiectiv INR, 2,0 până la 3,0) în primele 3 luni după IM în absența contraindicațiilor. Întrebarea dacă pacienții cu IC care sunt în ritm sinusal ar trebui tratați cu anticoagulate pentru a reduce accidentul vascular cerebral a fost abordată în studiul WARCEF (Warfarin Versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction), care a arătat că tratamentul cu warfarină în comparație cu aspirină nu a redus rezultatul compozit al timpului de la hemoragie, nicio cauză de hemoragie și deces intracerebral și ischemic (HR, 0,93 [95% CI, 0,79 până la 1,10]; P = .40).⁵³ Deși tratamentul cu warfarină a fost asociat cu o reducere semnificativă a ratei accidentului vascular cerebral ischemic (HR, 0,52 [95% CI, 0,33 până la 0,82]; P = 0,005), acest beneficiu a fost compensat de o creștere semnificativă a ratei de hemorha. De interes, ratele hemoragiei intracerebrale și intracraniene nu au diferit semnificativ între cele două grupuri de tratament. Pe baza rezultatelor studiului WARCEF, nu există nici un motiv convingător pentru a utiliza warfarină mai degrabă decât aspirina la pacienții cu HFrEF care sunt în ritm sinusal.

MANAGEMENTUL ARITMIILOR CARDIACE

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie în IC (vezi și capitolele 37 și 38) și apare la 15% până la 30% dintre pacienți. Fibrilația atrială poate duce la agravarea simptomelor IC (vezi Tabelul 25-6) și crește riscul de complicații tromboembolice, în special de accident

vascular cerebral. La pacienții cu IC cronică și antecedente de fibrilație atrială, o strategie de control al ritmului (cardioversie farmacologică sau electrică) nu s-a dovedit a fi superioară unei strategii de control al frecvenței ventriculare în ceea ce privește reducerea decesului din cauze cardiovasculare (grupul de control al ritmului HR, 1,06 [IC 95%, 0,86 până la 1,30]; și grupurile de control al ritmului, inclusiv decesul din orice cauză, accident vascular cerebral, agravarea IC și combinația de deces din cauze cardiovasculare, accident vascular cerebral și agravarea IC.⁵⁴ În consecință, o strategie de control al ritmului este cea mai potrivită pentru utilizarea la pacienții cu o cauză secundară reversibilă a fibrilației atriale sau la pacienții care nu pot tolera simptomele de control al fibrilației și optimizarea fibrilației atriale după IC. Pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, beta-blocantele sunt preferate față de digoxină, în măsura în care digoxina nu asigură controlul frecvenței în timpul efortului. Mai mult, beta-blocantele au efecte favorabile asupra mortalității și morbidității. De importanță, combinația de digoxină și un beta-blocant este mai eficientă decât un beta-blocant singur în controlul frecvenței ventriculare în repaus. Atunci când agenții de blocare beta-adrenergici nu pot fi utilizați, amiodarona a fost recomandată de unii medici, dar utilizarea cronică are riscuri potențial semnificative, inclusiv boala tiroidiană și toxicitatea pulmonară (vezi mai departe). Administrarea intravenoasă pe termen scurt de diltiazem sau amiodarona a fost utilizată pentru tratamentul acut al pacienților cu fibrilație atrială cu răspuns ventricular foarte rapid; cu toate acestea, efectele inotrope negative ale blocantelor canalelor de calciu nondihidropiridine, cum ar fi diltiazem și verapamil, trebuie luate în considerare dacă acești agenți sunt utilizați. Controlul optim al frecvenței ventriculare la pacienții cu IC și fibrilație atrială este neclar în prezent. Deși un răspuns ventricular în repaus de 60 până la 80 bătăi/min și un răspuns ventricular între 90 și 115 bătăi/min în timpul efortului moderat a fost sugerat de unii experți, studiul AF-CHF (fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă) nu a arătat o diferență într-un ansamblu de rezultate clinice atunci când o strategie de control strict al frecvenței de repaus < 80 bătăi/min. pe o plimbare de 6 minute) a fost comparat cu controlul frecvenței indulgente.⁵⁵ Cu recunoașterea faptului că tahicardia susținută poate duce la o cardiomiopatie, ablația nodului atrioventricular și terapia de resincronizare cardiacă (CRT) au fost sugerate pentru controlul frecvenței ventriculare în cazuri extreme de răspuns ventricular rapid cu fibrilație atrială.²

Majoritatea agenților antiaritmici, cu excepția amiodaronei și a dofetilidei, au efecte inotrope negative și sunt proaritmici. Amiodarona este un antiaritmie de clasa III care are efecte inotrope negative și/sau proaritmice negative sau deloc și este eficientă împotriva majorității aritmiilor supraventriculare (vezi și capitolul 38). Amiodarona este medicamentul preferat pentru tratamentul pentru restabilirea și menținerea ritmului sinusal și poate îmbunătăți succesul cardioversiei electrice la pacienții cu IC. Amiodarona crește nivelul de fenitoină și digoxină și va prelungi INR la pacienții care iau warfarină. Prin urmare, de multe ori este necesar să se reducă doza acestor medicamente cu până la 50% la inițierea terapiei cu amiodarona. Riscul de evenimente adverse, cum ar fi hipertiroidismul, hipotiroidismul, fibroza pulmonară și hepatita, este relativ scăzut, în special atunci când sunt utilizate doze mai mici de amiodarona (100 până la 200 mg/zi). Dronedarona este un nou medicament antiaritmie care reduce incidența fibrilației atriale și a flutterului atrial și

are proprietăți electrofiziologice care sunt similare cu cele ale amiodaronei, dar nu conține iod, cu riscul asociat de reacții adverse legate de iod. Deși dronedarona a fost semnificativ mai eficientă decât placebo în menținerea ritmului sinusal în mai multe studii, studiul ANDROMEDA (European Trial of Dronedarone in Moderate to Severe Congestive Heart Failure) a trebuit să fie încheiat prematur, din cauza unei creșteri de două ori a mortalității (raportul HR, 2,13 [95% CI, 1,05%, 1,07; pacienții cu IC tratați cu dronedaronă.⁵⁶ Mortalitatea în exces a fost legată predominant de agravarea IC. Ca urmare a acestui studiu, dronedarona este contraindicată la pacienții cu IC clasa IV NYHA sau la cei cu IC clasa II sau III NYHA care au avut un episod recent de decompensare legată de IC. Datorită probabilității crescute de efecte proaritmice ale agenților antiaritmici la pacienții cu disfuncție VS, este de preferat să se trateze aritmiile ventriculare cu defibrilatoare cardioversoare implantabile (ICD), fie singure, fie în combinație cu amiodarona (vezi și capitolul 26).

TERAPIA DISPOZITIVE

Resincronizare cardiacă

CRT este discutată în detaliu în capitolele 26 și 36. Când CRT este adăugată la terapia medicală optimă la pacienții în ritm sinusal, se realizează o scădere semnificativă a mortalității și spitalizării pacientului, împreună cu o inversare a remodelării VS, precum și o îmbunătățire a calității vieții și a capacității de efort (vezi capitolul 26).⁵⁷

CRT ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu IC de clasă II până la IV NYHA cu FE deprimată sub 30% până la 35% și un QRS larg (vezi Tabelul 25-5 pentru detalii) care au urmat un tratament optim de fundal, inclusiv un inhibitor ECA/ARA, un beta-blocant și un antagonist aldosteronului timp de câteva luni (vezi Fig. QRS (vezi Tabelul 25-5). Pentru pacienții eligibili, ar trebui să se ia în considerare implantarea CRT cu un ICD (CRT-ICD).

Defibrilatoare cardiooverter implantabile

ICD-urile sunt discutate în detaliu în capitolele 26, 36 și 39. S-a arătat pe scurt, implantarea profilactică a ICD-urilor la pacienții cu IC ușoară până la moderată (clasa II sau III NYHA) reduce incidența morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau neischemică (vezi capitolele 39 26). În consecință, implantarea unui ICD ar trebui luată în considerare la pacienții NYHA de clasa II sau III IC cu o FE deprimată la mai puțin de 30% până la 35% care sunt deja sub terapie de fond optimă, inclusiv un inhibitor ECA/BRA, un beta-blocant și un antagonist aldosteronului timp de câteva luni și care au o așteptare rezonabilă de supraviețuire cu o stare funcțională mai lungă decât un an bun. CRT-ICD trebuie luat în considerare pentru pacienții cu IC de clasa IV NYHA.

RESPIRAȚIA TULBURĂRI DE SOMN

Subiectul general al tulburărilor de somn în bolile cardiovasculare este discutat în detaliu în Capitolul 75. Pacienții cu HFrEF (FE < 40%) prezintă de obicei tulburări de respirație în somn: Aproximativ 40% din

Pacienții cu apnee centrală prezintă apnee în somn centrală (CSA), denumită în mod obișnuit respirație Cheyne-Stokes (vezi și capitolul 23), iar alți 10% prezintă apnee obstructivă în somn (OSA). CSA asociată cu respirația Cheyne-Stokes este o formă de respirație periodică, în care apneele și hipopneele centrale alternează cu perioade de hiperventilație care prezintă un model de creștere-scădere a volumului curent. Factorii de risc pentru dezvoltarea CSA la pacienții cu IC includ sexul masculin, vârsta mai mare de 60 de ani, prezența fibrilației atriale și hipocapnia.⁵⁸ Figura 25-19 ilustrează mecanismele propuse care stau la baza oscilațiilor periodice ale ventilației în IC, inclusiv sensibilitatea crescută la presiunea parțială arterială și timpul lung de circulație. Principala semnificație clinică a CSA în IC este asocierea sa cu o mortalitate crescută. Nu este clar dacă acest lucru se datorează pur și simplu pentru că respirația Cheyne-Stokes cu CSA este o reflectare a bolii avansate cu funcție slabă a VS sau dacă prezența acesteia constituie o influență adversă separată și aditivă asupra rezultatelor. În ciuda acestei afirmații, analizele multivariate sugerează că CSA rămâne un factor de risc independent pentru deces sau transplant cardiac, chiar și după controlul factorilor de risc potențial de confuzie. Mecanismele potențiale pentru rezultate adverse la pacienții cu IC și CSA pot fi atribuite activării neuromorale marcate (în special norepinefrină). Studiile au sugerat că respirațiile Cheyne-Stokes se pot rezolva cu un tratament adecvat al IC. Cu toate acestea, dacă pacientul continuă să aibă simptome legate de tulburările de respirație în timpul somnului (insomnie de la începutul somnului sau de întreținere a somnului) în ciuda optimizării terapiilor IC (vezi Fig. 25-19), este indicat un studiu cuprinzător al somnului peste noapte, polisomnografie.

Deși ghidurile actuale recomandă terapia cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională și calitatea vieții la pacienții cu IC asociată cu apnee obstructivă în somn, nu a apărut un consens cu privire la modul în care ar trebui tratată CSA la acești pacienți. Pentru că CSA este într-o oarecare măsură o manifestare a avansat

Excitare

IPaco2

Chemoreceptori

t SNA

Hiperventilația

Receptorii iritanti
pulmonari

Receptorii de întindere a
plămânilor

Vasoconstricția
t BP

Edem pulmonar

t HR

fAportul miocardic de O₂

Insuficiență VS

I Debitul cardiac f Presiunea de umplere VS

t Postsarcina VS f Necesarul miocardic de O₂

FIGURA 25-19 Fiziopatologia respirației CSA și Cheyne-Stokes în IC. HF duce la creșterea presiunii de umplere LV. Congestia pulmonară rezultată activează receptorii iritanti vagali pulmonari, care stimulează hiperventilația și hipocapnia. Excitațiile suprapuse provoacă creșteri bruște suplimentare ale ventilației și conduc presiunea parțială arterială a dioxidului de carbon (PaCO₂) sub pragul de ventilație, declanșând apneea centrală. CSA sunt susținute de excitația recurentă rezultată din hipoxia indusă de apnee și efortul crescut de a respira în timpul fazei ventilatorii secundar congestiei pulmonare și complianței pulmonare reduce. Activitatea simpatică crescută determină creșteri ale tensiunii arteriale (TA) și ale frecvenței cardiace (FC) și crește cererea miocardică de O₂ în prezența unei rezerve reduce. PaO₂ = presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial; SNA = activitatea sistemului nervos simpatic. (Redesenat din Bradley TD, Floras JS: Apneea în somn și insuficiența cardiacă. Partea II: Apneea centrală în somn. Circulation 107:1822, 2003.)

IC, primul aspect este optimizarea terapiei medicamentoase, inclusiv diureza agresivă pentru a scădea presiunea de umplere cardiacă, împreună cu utilizarea inhibitorilor ECA/ARA și beta-blocantele, care pot reduce severitatea CSA. În unele cazuri, totuși, alcaloza metabolică rezultată din utilizarea diureticelor poate predispune pacientul la CSA prin micșorarea diferenței dintre nivelul PaCO₂ circulant și pragul PaCO₂ necesar pentru dezvoltarea apneei. S-a raportat că utilizarea oxigenului nocturn și a dispozitivelor care asigură o presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii atenuează CSA, elimină hipoxia legată de apnee și scad nivelurile nocturne de norepinefrină, precum și pentru a produce îmbunătățiri simptomatice și funcționale la pacienții cu IC atunci când sunt utilizate pe termen scurt (de până la 1 lună). Cu toate acestea, efectele oxigenului suplimentar asupra efectelor cardiovasculare pe perioade mai lungi nu au fost evaluate. Deși nu lipsește nicio dovadă directă pentru prevenirea IC prin tratamentul respirației tulburate în somn, s-a demonstrat că tratamentul cu respirația CPAP îmbunătățește structura și funcționarea VS la pacienții cu sindrom de respirație perturbată fie obstructivă, fie cu apnee centrală în somn.⁵⁸ În ciuda acestor măsurători obiective de îmbunătățire cu CPAP, această modalitate de tratament nu a condus la prelungirea vieții. (CANPAP)⁵⁸, care a fost întrerupt devreme după îngrijorările legate de divergența timpurie a supraviețuirii fără transplant care favorizează grupul de control. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal de deces sau transplant ($P = 0,54$) și nici nu a existat o diferență semnificativă în frecvența spitalizării între grupuri (0,56 față de 0,61 spitalizare/an pacient; $P = 0,45$). O analiză post-hoc a studiului CaNpAP, totuși, a sugerat că suprimarea adecvată a CSA de către CPAP a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită fără transplant de inimă.⁵⁸ Astfel,

datele rămân neclare dacă eliminarea apneei va duce la rezultate clinice îmbunătățite. Celelalte terapii care au fost propuse pentru respirația tulburată de somn în IC includ oxigenul nocturn, administrarea de CO₂ (prin adăugarea de spațiu mort), teofilina, acetazolamidă și stimularea diafragmatică; aceste intervenții nu au fost încă studiate sistematic în studiile randomizate prospective bazate pe rezultate (vezi capitolul 75).⁵⁸

ABORDAREA MANAGEMENTULUI BOLII

În ciuda dovezilor științifice convingătoare că inhibitorii ECA/ARA, beta-blocantele și antagoniștii aldosteronului reduc spitalizările și decesele la pacienții cu IC, aceste terapii de prelungire a vieții continuă să fie subutilizate în afara mediului extrem de artificial al studiilor clinice. Într-adevăr, numeroase studii într-o varietate de medii clinice diferite au documentat că o proporție semnificativă de pacienți cu IC nu primesc tratament cu terapii bazate pe dovezi, recomandate de ghiduri.¹⁴ Eșecul de a oferi îngrijiri medicale optime pacienților cu IC este aproape sigur multifactorial, așa cum este și cu alte afecțiuni cronice complexe care implică morbiditate și mortalitate substanțială. În plus, vârsta înaintată a multora dintre acești pacienți, care au adesea nenumărate afecțiuni comorbide, prezintă, de asemenea, o provocare specială pentru furnizorii de servicii medicale. Îngrijirea optimă a IC include o rețea instruită de furnizori de asistență medicală implicați în gestionarea și intervențiile IC, inclusiv asistente medicale, manageri de caz, medici, farmaciști, lucrători de caz, dieteticieni, terapeuți fizici, psihologi și specialiști în sistemele informaționale; o metodă pentru comunicarea acestor cunoștințe pacientului, inclusiv educarea pacientului, educarea îngrijitorilor și a membrilor familiei, managementul medicamentelor, sprijinul de la egal la egal sau o formă de îngrijire post-acute, împreună cu o metodă de a se asigura că pacientul a primit și a înțeles cunoștințele; un sistem de încurajare a aderării la regimul recomandat; și conformarea pacientului. Numeroase studii au arătat că multe dintre provocările pentru furnizarea de îngrijiri optime

pacienților cu IC poate fi satisfăcută printr-o abordare integrată a clinicii specializate în IC care folosește extensii de asistentă și medic pentru a furniza și asigura implementarea îngrijirii (Fig. 25-20). Strategiile bazate pe tehnologie care utilizează telemonitorizare cu costuri reduse par, de asemenea, promițătoare în ceea ce privește îmbunătățirea managementului și a rezultatelor HF (vezi capitolul 26).⁵⁹ Abordarea optimă a monitorizării la distanță neinvazivă este totuși incertă, iar datele din studiile clinice randomizate au fost inconsecvente, astfel încât metodele studiate nu sunt recomandate de ghidurile de practică actuale.

S-a demonstrat că o abordare a managementului bolii pentru IC reduce spitalizările și crește procentul de pacienți care primesc terapia ideală, recomandată de ghid. Studii recente demonstrează că programele de management al bolii nu trebuie limitate la mediul ambulatoriu și că sistemele de management al bolilor din spital pot, de asemenea, să îmbunătățească îngrijirea medicală și educația pacienților spitalizați cu IC și să accelereze utilizarea terapiilor bazate pe dovezi, recomandate de ghiduri prin administrarea acestora înainte de externarea din spital. În consecință, cea mai mare provocare pentru programele

de management al bolilor va fi stabilirea modului de sprijinire a personalului suplimentar necesar în acest model de îngrijire.

PACIENȚI CU INSUFICIENTĂ CARDIACĂ TERMINALĂ REFRACTARE

Majoritatea pacienților cu HFrEF răspund bine la tratamentele farmacologice și nonfarmacologice bazate pe dovezi și se bucură de o bună calitate a vieții cu o prelungire semnificativă a vieții. Din motive care nu sunt clare, totuși, unii pacienți nu se îmbunătățesc sau vor experimenta o recurență rapidă a simptomelor, în ciuda terapiilor medicale și dispozitivelor optime. Acești pacienți au stadiul cel mai avansat de IC (stadiul D) și ar trebui luați în considerare pentru strategii de tratament specializate, cum ar fi suportul circulator mecanic (vezi capitolul 29), terapia inotropă pozitivă intravenoasă continuă sau trimiterea pentru transplant cardiac (vezi capitolul 28). Înainte de a pune un diagnostic de IC refractară, este indicată o evaluare atentă pentru a identifica orice afecțiuni contributive (vezi Tabelul 25-6) și pentru a se asigura că toate strategiile medicale convenționale au fost utilizate în mod optim (vezi Fig. 25-18). Atunci când nu sunt adecvate alte terapii, trebuie inițiată o discuție atentă a prognosticului și a opțiunilor pentru îngrijirea la sfârșitul vieții (vezi capitolul 31).

PERSPECTIVE DE VIITOR

După cum este analizat în acest capitol, tratamentul cu inhibitori ai ECA/ARA, antagoniști aldosteronului și terapie cu beta-blocante și dispozitive cardiace a îmbunătățit substanțial calitatea și cantitatea de viață pentru pacienții cu HFrEF. Din păcate, se pare că atingem un „plafon” în ceea ce privește antagonismul suplimentar al sistemelor neurohormonale, în măsura în care cele mai recente studii care încearcă să adauge inhibare neurohormonală suplimentară la terapia de fond a inhibării ACE, blocarea beta și antagonismul aldosteronului nu au avut succes (de exemplu, folosind aliskiren). Această experiență recentă indică limitele potențiale ale strategiilor de inhibiție neurohormonală și semnalează puternic că sunt acum necesare abordări diferite de dezvoltare a medicamentelor. În prezent, aceste abordări sunt în curs de desfășurare, cu noi molecule mici, terapie de înlocuire celulară (vezi capitolul 30) și terapia genică (vezi capitolul 30), însoțite de aprecierea crescândă a rolului farmacogeneticii (vezi capitolul 9). O rafinare suplimentară a tehnologiei dispozitivului și selecția adecvată a pacienților pot permite terapiilor cu dispozitive, în special CRT, să fie extinse la un număr mai mare de pacienți eligibili. Este probabil ca una sau mai multe dintre aceste terapii care vizează mecanismele dezadaptative și/sau remodelarea cardiacă să aibă succes în termen scurt.

Referințe

Epidemiologie și prognostic

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 127:e6, 2013.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul de lucru pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. Eur Heart J 33:1787, 2012.

Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP și colab: Incidența și supraviețuirea insuficienței cardiace (din studiul Riscul de ateroscleroză în comunități). Am J Cardiol 101:1016, 2008.

Mendez GF, Cowie MR: Caracteristicile epidemiologice ale insuficienței cardiace în țările în curs de dezvoltare: o revizuire a literaturii. Int J Cardiol 80:213, 2001.

Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ și colab.: Factori de risc pentru insuficiența cardiacă: un studiu de caz-control bazat pe populație. Am J Med 122:1023, 2009.

Bocchi EA: Insuficiența cardiacă în America de Sud. Curr Cardiol Rev 9:147, 2013.

Walsh CR, Larson MG, Evans JC și colab.: Consumul de alcool și riscul de insuficiență cardiacă congestivă în studiul Framingham Heart Study. Ann Intern Med 136:181, 2002.

Yancy CW: Insuficiență cardiacă la afro-americieni. Am J Cardiol 96:3i, 2005.

Thomas S, Rich MW: Epidemiologie, fiziopatologia și prognosticul insuficienței cardiace la vârstnici. Heart Fail Clin 3:381, 2007.

von HS, Anker MS, Jankowska EA și colab.: Anemia în insuficiența cardiacă cronică: putem trata? ce sa tratezi? Insuficiență cardiacă Rev 17:203, 2012.

Anker SD, Comin CJ, Filippatos G și colab.: Carboximaltoză ferică la pacienții cu insuficiență cardiacă și deficit de fier. N Engl J Med 361:2436, 2009.

Cole RT, Masoumi A, Triposkiadis F și colab.: Disfuncția renală în insuficiența cardiacă. Med Clin North Am 96:955, 2012.

Managementul insuficienței cardiace

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: actualizare concentrată în 2009 încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Dezvoltat în colaborare cu International Society for Heart and Lung Transplantation. Tiraj 119:e391, 2009.

Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 16:e1, 2010.

Wittstein IS: Cardiomiopatie acută de stres. Curr Heart Fail Rep 5:61, 2008.

O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL și colab.: Eficacitatea și siguranța antrenamentului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA 301:1439, 2009.

Faris RF, Flather M, Purcell H și colab.: Diuretice pentru insuficiența cardiacă. Cochrane Database Syst Rev (2): CD003838, 2012.

Finley JJ, Konstam MA, Udelson JE: Antagoniști ai vasopresinei argininei pentru tratamentul insuficienței cardiace și hiponatremiei. Circulație 118:410, 2008.

Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr, și colab: Efectele tolvaptanului oral la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA 297:1319, 2007.

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS și colab: Rate de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a Aldactonei. N Engl J Med 351:543, 2004.

Wile D: Diuretice: O recenzie. Ann Clin Biochem 49:419, 2012.

Ellison DH: Terapie diuretică și rezistență în insuficiența cardiacă congestivă. Cardiologie 96:132, 2001.

Felker GM, Lee KL, Bull DA și colab: Strategii diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. N Engl J Med 364:797, 2011.

Stevenson LW, Nohria A, Mielniczuk L: Torent sau chin din tubuli? Provocarea conexiunilor cardiorenale. J Am Coll Cardiol 45:2004, 2005.

Costanzo MR: Ultrafiltrarea în managementul insuficienței cardiace. Curr Opin Crit Care 14:524, 2008.

Felker GM, Mentz RJ: Diuretice și ultrafiltrare în insuficiența cardiacă acută decompensată. J Am Coll Cardiol 59:2145, 2012.

Munoz D, Felker GM: Abordări ale decongestionării la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Curr Cardiol Rep 15:335, 2013.

Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al: Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 367:2296, 2012.

Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al: 2009 axat actualizare: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Dezvoltat în colaborare cu International Society for Heart and Lung Transplantation. Tiraj 119:1977, 2009.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, și colab.: Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și cu funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranți la

inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 362:772, 2003.

Cohn JN, Tognoni G: Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. N Engl J Med 345:1667, 2001.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ și colab.: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 349:1893, 2003.

McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K și colab.: Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet 362:767, 2003.

Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K și colab.: Efectele dozei mari versus doze mici de losartan asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă (studiu HEAAL): un studiu randomizat, dublu-orb. Lancet 374:1840, 2009.

Lee VC, Rhew DC, Dylan M și colab.: Meta-analiză: blocanții receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică și infarctul miocardic acut cu risc ridicat. Ann Intern Med 141:693, 2004.

Mann DL, Bristow MR: Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă: modelul biomecanic și nu numai. Circulation 111:2837, 2005.

Dargie HJ: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 357:1385, 2001.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG și colab.: Comparatie între carvedilol și metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet 362:7, 2003.

Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al: B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation vs. Intreruperea la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva internati pentru un episod de decompensare. Eur Heart J 30:2186, 2009.

Zannad F, Gattis SW, Rossignol P, și colab: Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă: integrarea dovezilor în practica clinică. Eur Heart J 33:2782, 2012.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al: Eplerenonă la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare. N Engl J Med 364:11, 2011.

Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al: Ivabradina și rezultatele în insuficiența cardiacă cronică (SHIFT): Un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 376:875, 2010.

Fox K, Ford I, Steg PG și colab.: Ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet* 372:807, 2008.

Seed A, Gardner R, McMurray J, și colab.: Efectele neuromorale ale noului inhibitor de renina activ pe cale orală, aliskiren, în insuficiența cardiacă cronică. *Eur J Heart Fail* 9:1120, 2007.

Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, și colab.: Actualizare a studiilor clinice de la Congresul Societății Europene de Cardiologie 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT și statine pentru insuficiența cardiacă. *Eur J Heart Fail* 9:1070, 2007.

Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ și colab.: Efectul aliskirenului asupra mortalității post-externare și reinternărilor cu insuficiență cardiacă în rândul pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă: studiul randomizat ASTRONAUT. *JAMA* 309:1125, 2013.

Gheorghiade M, Adams KF, Jr, Colucci WS: Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 109:2959, 2004.

Bourge RC, Fleg JL, Fonarow GC și colab.: Digoxina reduce internarea în spital de 30 de zile pentru toate cauzele la pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă sistolică cronică. *Am J Med* 126:701, 2013.

Investigatorii GISSI-HF: Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet* 372:1223, 2008.

Dunlay SM, Roger VL: Diferențele de gen în fiziopatologia, prezentarea clinică și rezultatele insuficienței cardiace ischemice. *Curr Heart Fail Rep* 9:267, 2012.

Lanfear DE, Hrobowski TN, Peterson EL, et al: Asocierea expunerii la beta-blocante cu rezultate în insuficiența cardiacă diferă între pacienții afro-americi și cei albi. *Circ Heart Fail* 5:202, 2012.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C și colab.: Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. *N Engl J Med* 351:2049, 2004.

Homma S, Thompson JL, Pullicino PM și colab.: Warfarină și aspirina la pacienții cu insuficiență cardiacă și ritm sinus. *N Engl J Med* 366:1859, 2012.

Roy D, Talajic M, Nattel S, et al: Controlul ritmului versus controlul ratei pentru fibrilația atrială și insuficiența cardiacă. *N Engl J Med* 358:2667, 2008.

Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ și colab.: Lenient versus strict rate control la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 362:1363, 2010.

Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ și colab.: Creșterea mortalității după terapia cu dronedarona pentru insuficiența cardiacă severă. *N Engl J Med* 358:2678, 2008.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E și colab.: Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med 352:1539, 2005.

Sharma B, McSharry D, Malhotra A: Respirația cu tulburări de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă: Fiziopatologie și management. Curr Treat Options Cardiovasc Med 13:506, 2011.

Maric B, Kaan A, Ignaszewski A, et al: O revizuire sistematică a tehnologiilor de telemonitorizare în insuficiența cardiacă. Eur J Heart Fail 11:506, 2009.

@ GHIDURI

Managementul insuficienței cardiace cu o fracție de ejeție redusă Douglas L. Mann

Un grup de lucru comun al Colegiului American de Cardiologie și al Asociației Americane a Inimii (ACC/AHA) a publicat ghiduri actualizate pentru evaluarea și gestionarea IC în 2013.1 Aceste ghiduri au înlocuit seturile anterioare de recomandări emise de ACC/AHA în 2005 și actualizate în 2009. 2006.4 Ghidurile Societății Europene (ESC) pentru diagnosticul și tratamentul IC cronică au fost publicate în 2012, care au înlocuit ghidurile în 2008.6

După cum este revizuit în acest capitol, ghidurile ACC/AHA clasifică pacienții în grupuri definite prin patru etape: stadiul A—pacienți cu risc crescut de a dezvolta IC, dar fără tulburări structurale ale inimii; stadiul B—pacienți cu o tulburare structurală a inimii, dar fără simptome de IC; stadiul C—pacienți cu simptome trecute sau actuale de IC asociate cu boala cardiacă structurală subiacentă; și stadiul D - pacienți cu boală în stadiu terminal care necesită strategii de tratament specializate, cum ar fi suport circulator mecanic, perfuzii inotrope continue, transplant cardiac sau îngrijire în hospice. Orientările sunt organizate în recomandări pentru fiecare etapă (Fig. 25G-1). Ca și în cazul altor orientări ACC/AHA, aceste recomandări clasifică intervențiile în una dintre cele trei clase, după cum urmează, inclusiv două niveluri ale grupului intermediar:

Clasa I: Procedura/tratamentul trebuie efectuat/administrat (beneficiu >>> risc).

Clasa IIa: Sunt necesare studii suplimentare cu obiective concentrate. Este rezonabil să se efectueze procedura/administrarea tratamentului (beneficiu >>> risc).

Clasa IIb: Sunt necesare studii suplimentare cu obiective largi; ar fi de ajutor date suplimentare de registru. Se poate lua în considerare procedura/tratamentul (beneficiu > risc).

Clasa III: Niciun beneficiu (nu este util și fără beneficii dovedite) sau Clasa III: Daune (cost excesiv fără beneficii sau dăunător).

Ghidurile ACC/AHA adoptă, de asemenea, o convenție pentru evaluarea nivelurilor de dovezi pe care s-au bazat recomandările: Recomandările de nivel A sunt derivate din date pentru mai multe populații cu date din mai multe studii clinice randomizate și/sau

metaanalize; Recomandările de nivel B sunt derivate din date de la populații limitate cu date dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studii nerandomizate; iar recomandările de nivel C se bazează pe populații foarte limitate sau pe opinia consensuală a experților sau pe studii de caz sau pe standardul de îngrijire. Orientările subliniază că puterea dovezilor nu reflectă neapărat puterea unei recomandări. Un tratament poate fi controversat în ciuda faptului că a fost evaluat în studii clinice controlate; dimpotrivă, o recomandare puternică poate fi susținută doar de date istorice sau de niciun fel de date. Nou pentru setul actual de ghiduri este introducerea termenului de terapie medicală dirijată de ghid (GDMT), care reprezintă terapia medicală optimă, așa cum este definită de terapiile recomandate de ghidul ACC/AHA (în primul rând clasa I).

Etapa A

Etapa B

Etapa C

Etapa D

Pacienți cu:

HTN

Boala aterosclerotică

DM

Obezitatea

Sindromul metabolic

sau

Boala cardiacă structurală

Pacienți cu:

Anterior MI

Remodelarea VS, inclusiv LVH și EF scăzut

Boala valvulară asimptomatică

Dezvoltarea simptomelor de IC

Pacienți cu:

Boală cardiacă structurală cunoscută și

Semne și simptome IC

Simptome refractare ale IC în repaus în ciuda GDMT ,

Pacienți cu:

Simptome marcate de IC în repaus

Spitalizări recurente în ciuda GDMT

Pacienții

Folosind cardiotoxine

Cu istoric familial de cardiomiopatie

HFrEF

TERAPIE

Goluri

Stil de viață sănătos pentru inimă

Preveniți bolile vasculare, coronariene

Preveniți anomalile structurale ale VS

Droguri

IECA sau BRA la pacienții corespunzători pentru boală vasculară sau DZ

Statine după caz

TERAPIE

Goluri

Preveniți simptomele IC

Preveniți remodelarea cardiacă ulterioară

Droguri

ACEI sau ARB după caz

Blocante beta, după caz

TERAPIE

Goluri

Controlați simptomele

Îmbunătățiți HRQOL

Preveniți spitalizarea

Preveniți moartea

TERAPIE

Goluri

Controlați simptomele

Educația pacientului

Preveniți spitalizarea

Preveniți moartea

Strategii

- Identificarea comorbidităților

La pacienții selectați

ICD

Revascularizare sau chirurgie valvulară după caz

Tratament

Diureza pentru ameliorarea simptomelor de congestie

Urmați indicațiile ghidate pentru comorbidități, de exemplu, HTA, FA, CAD, DM

Revascularizare sau chirurgie valvulară după caz

Medicamente pentru uz de rutină

Diuretice pentru retenția de lichide

ACEI sau ARB

Beta-blocante

Antagoniști de aldosteron

TERAPIE

Goluri

Controlați simptomele

Îmbunătățiți HRQOL

Reducerea reinternărilor la spital

Stabiliți obiectivele pacientului la sfârșitul vieții

Medicamente pentru utilizare la pacienți selectați

Dinitrat de hidralazină/izosorbid

ACEI și ARB

Digoxină

La pacienții selectați

CRT

ICD

Revascularizare sau chirurgie valvulară după caz

Măsuri avansate de îngrijire Transplant cardiac Inotropi cronici MCS temporar sau permanent

Chirurgie sau medicamente experimentale

Îngrijiri paliative și hospice

Dezactivarea ICD

FIGURA 25G-1 Etapele dezvoltării IC și terapia recomandată pe etape. IECA = inhibitor ECA; AF = fibrilație atrială; DM = diabet zaharat; HRQOL = calitatea vieții legată de sănătate; HTN = hipertensiune arterială; LVH = hipertrofie VS; MCS = suport circulator mecanic. (Modificat din Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: actualizare concentrată în 2009, încorporată în ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu International Society for Heart and Lung Transplantation^{39,19}; Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA ghid pentru managementul insuficienței cardiace: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 62:e147, 2013.)

EVALUARE ÎNȚIALĂ A PACIENTULUI

Ghidurile ACC/AHA afirmă că un istoric complet și un examen fizic ar trebui să fie primul pas în evaluarea pacienților cu IC (Tabelul 25G-1). Această evaluare poate oferi o perspectivă asupra cauzei IC și poate documenta prezența sau absența anomaliilor cardiovasculare structurale. Alte probleme care trebuie abordate includ prezența

TABELUL 25G-1 Ghid ACC/AHA pentru evaluarea inițială și în serie a insuficienței cardiace

NIVELUL DOVENTEI INDICATII DE CLASA

Istoric, examen fizic și punctaj de risc

I Ar trebui să se obțină/efectueze o anamneză aprofundată și un examen fizic la pacienții care prezintă IC pentru a identifica C

tulburări sau comportamente cardiace și noncardiace care ar putea cauza sau accelera dezvoltarea sau progresia IC.

La pacienții cu DCM idiopatic, trebuie obținut un istoric familial de trei generații pentru a ajuta la stabilirea C.

diagnosticul DCM familial.

Starea volumului și semnele vitale trebuie evaluate la fiecare întâlnire cu pacientul. Aceasta include evaluarea în serie a greutateii, B

precum și estimări ale presiunii venoase jugulare și prezența edemului periferic sau a ortopneei.

Ila Scorurile de risc multivariabile validate pot fi utile pentru estimarea riscului ulterior de mortalitate în ambulatori sau spitalizați C

pacienții cu IC.

Teste de diagnostic și biomarkeri

I Evaluarea inițială de laborator a pacienților care prezintă IC ar trebui să includă hemoleucograma completă, analiza urinei, serul C

electroliți (inclusiv calciu și magneziu), azot ureic din sânge, creatinina serică, glucoză, profil lipidic de jeun, teste ale funcției hepatice și hormon de stimulare a tiroidei.

Monitorizarea în serie, atunci când este indicată, ar trebui să includă electroliții serici și funcția renală. C

Un ECG cu 12 derivații trebuie efectuat inițial la toți pacienții care prezintă IC. C

La pacienții ambulatori cu dispnee, este utilă măsurarea BNP sau a natriureticului N-terminal de tip pro-B (NT-proBNP) A

pentru a sprijini luarea deciziilor clinice cu privire la diagnosticul IC, în special în contextul incertitudinii clinice, iar măsurarea BNP sau NT-proBNP este utilă pentru stabilirea prognosticului sau severității bolii în IC cronică.

Ila Screeningul pentru hemocromatoză sau HIV este rezonabil la pacienții selectați care prezintă IC. C

Testele de diagnostic pentru boli reumatologice, amiloidoză sau feocromocitom sunt rezonabile la pacienții care prezintă C.

cu IC la care există suspiciunea clinică a acestor boli.

Terapia HF ghidată de BNP- sau NT-proBNP poate fi utilă pentru a obține dozarea optimă a GDMT în B select euvoletic clinic

pacienții urmați într-un program de management al bolii IC bine structurat.

Ilb Utilitatea măsurării în serie a BNP sau NT-proBNP pentru a reduce spitalizarea sau mortalitatea la pacienții cu IC B

nu este bine stabilit. Măsurarea altor teste disponibile clinic, cum ar fi biomarkerii leziunii miocardice sau fibroza, poate fi luată în considerare pentru stratificarea aditivă a riscului la pacienții cu IC cronică.

Imagistica cardiacă neinvazivă

I Pacienții cu IC suspectată sau de debut nou sau cei care prezintă IC acută decompensată trebuie să fie supuși unei C toracice.

radiografie pentru a evalua dimensiunea inimii și congestia pulmonară și pentru a detecta alte boli cardiace, pulmonare și alte boli care pot cauza sau contribui la simptomele pacientului.

O ecocardiogramă bidimensională cu Doppler trebuie efectuată în timpul evaluării inițiale a pacienților care prezintă C

cu HF pentru a evalua funcția ventriculară, dimensiunea, grosimea peretelui, mișcarea peretelui și funcția valvei.

Măsurarea repetată a EF și măsurarea severității remodelării structurale sunt utile pentru a furniza C

informații la pacienții cu IC care au avut o modificare semnificativă a stării clinice; care au experimentat sau s-au recuperat după un eveniment clinic; care au primit tratament, inclusiv GDMT, care ar fi putut avea un efect semnificativ asupra funcției cardiace; sau care pot fi candidați pentru terapia cu dispozitive.

Ila Imagistica neinvazivă pentru a detecta ischemia miocardică și viabilitatea este rezonabilă la pacienții care prezintă IC de novo

care au cunoscut CAD și nu au angină, cu excepția cazului în care pacientul nu este eligibil pentru revascularizare de niciun fel.

Evaluarea viabilității este rezonabilă în anumite situații când se planifică revascularizarea la pacienții cu IC și BC B

Ventriculografia cu radionuclizi sau imagistica prin rezonanță magnetică pot fi utile pentru a evalua FEVS și volumul atunci când C

ecocardiografia este inadecvată

Imagistica prin rezonanță magnetică este rezonabilă atunci când se evaluează procesele infiltrative miocardice sau sarcina cicatricelor B

III: Niciun beneficiu Măsurarea repetată de rutină a evaluării funcției VS în absența modificării stării clinice sau a tratamentului B

intervențiile nu trebuie efectuate.

Evaluare invazivă

I Monitorizarea hemodinamică invazivă cu cateter de arteră pulmonară trebuie efectuată pentru a ghida terapia la pacienții C

care au detresă respiratorie sau dovezi clinice de perfuzie afectată la care adecvarea sau excesul presiunilor de umplere intracardiacă nu poate fi determinată din evaluarea clinică.

Ila Monitorizarea hemodinamică invazivă poate fi utilă pentru pacienții selectați cu atenție cu IC acută care au C persistent

simptome în ciuda ajustării empirice a terapiilor standard și (1) a căror stare lichidiană, perfuzie sau rezistență vasculară sistemică sau pulmonară este incertă; (2) a căror presiune sistolică rămâne scăzută sau este asociată cu simptome, în ciuda terapiei inițiale; (3) a căror funcție renală se înrăutățește cu terapie; (4) care necesită agenți vasoactivi parenterali; sau (5) care ar putea avea nevoie de luare în considerare pentru suport circulator mecanic sau transplant.

BNP = peptidă natriuretică de tip B; DCM = cardiomiopatie dilatată.

Orientările recomandă ca evaluarea inițială să includă o hemoleucogramă completă, analize de urină, electroliți serici (inclusiv calciu și magneziu), azot ureic din sânge, creatinina serică, glucoză, profil lipidic a jeun, teste ale funcției hepatice și hormon de stimulare a tiroidei și că trebuie efectuată monitorizarea în serie a electroliților atunci când este indicat. Ghidurile recomandă, de asemenea, o radiografie toracică și o electrocardiogramă cu 12 derivații; ecocardiografia bidimensională cu studii Doppler pentru evaluarea funcției VS și detectarea bolii miocardice, valvulare sau pericardice subiacente a fost considerată un test inițial mai valoros decât ventriculografia cu radionuclizi sau imagistica prin rezonanță magnetică. Screening-ul pentru hemocromatoză, amiloidoză, infecție cu virusul imunodeficienței umane, tulburări de respirație în somn, boli ale țesutului conjunctiv, amiloidoză sau feocromocitom poate fi, de asemenea, un pas rezonabil la pacienții selectați.

Atât ghidurile actualizate ACC/AHA, cât și ale Societății Europene de Cardiologie reflectă cercetări recente asupra biomarkerilor, inclusiv BNP și NT-proBNP. Ghidurile ACC/AHA din 2013 oferă o recomandare de clasa I (nivel de evidență, A) pentru măsurarea BNP sau NT-proBNP la pacienții ambulatori cu dispnee pentru a sprijini luarea deciziilor clinice cu privire la diagnosticul de IC, în special în contextul incertitudinii clinice, iar măsurarea

acestor doi biomarkeri este utilă pentru stabilirea prognosticului de severitate sau a bolii cronice în IC.

Screening-ul și evaluarea CAD la pacienții cu IC au o pondere mai mică în ghidurile ACC/AHA din 2013 decât în ghidurile anterioare. Când ischemia poate contribui la IC, ghidurile indică faptul că arteriografia coronariană este rezonabilă pentru pacienții eligibili pentru revascularizare (clasa IIa; nivel de evidență, C). Ghidurile susțin, de asemenea, imagistica neinvazivă pentru a detecta ischemia miocardică și viabilitatea la pacienții care prezintă IC de novo care au BC cunoscut și nu au angină pectorală, cu excepția cazului în care pacientul nu este eligibil pentru revascularizare de nici un fel, precum și testarea viabilității la pacienți selectați în planificare revascularizare (clasa IIa; nivel de evidență, BC). Deși ghidurile susțin utilizarea biopsiei endomiocardice la pacienții care se prezintă cu IC atunci când se suspectează un diagnostic care ar influența terapia (clasa IIb; nivel de evidență, C), nu se recomandă utilizarea de rutină a acestei proceduri biopsie (clasa III: vătămare). Ghidurile nu acceptă măsurarea în serie a funcției VS în absența modificării stării clinice. Ghidurile actualizate ACC/AHA oferă acum o recomandare de clasa I (nivel de evidență, C) de utilizare a monitorizării hemodinamice invazive cu un cateter de arteră pulmonară pentru a ghida terapia la pacienții cu detresă respiratorie sau dovezi clinice de afectare a perfuziei la care adecvarea sau excesul presiunii de umplere intracardiacă nu poate fi determinată din evaluarea clinică (vezi ghidurile pentru pacienții cu HF pentru managementul spitalului).

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU RISC MARE DE DEZVOLTARE A INSUFICIENȚEI CARDIACĂ (STAPA A)

Ghidurile ACC/AHA din 2013 pentru managementul pacienților în stadiul A (Tabelul 25G-2) sunt simplificate față de ghidurile anterioare și continuă să ofere recomandări puternice (clasa I) pentru tratarea hipertensiunii arteriale și a tulburărilor lipidice în conformitate cu ghidurile contemporane pentru a reduce riscul de IC. Ghidurile sugerează, de asemenea, că alte afecțiuni sau factori care pot duce la sau pot contribui la IC, cum ar fi obezitatea, diabetul zaharat, consumul de tutun și expunerea la agenți cardiotoxici cunoscuți, ar trebui să fie controlate sau evitate.

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU DISFUNCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ CARE NU AU DEZVOLTAT SIMPTOME (STAPA B)

Scopul terapiei în stadiul B HF este de a reduce riscul de deteriorare ulterioară a inimii și de a minimiza rata de progresie a disfuncției VS (Tabelul 25G-3). În absența contraindicațiilor, beta-blocantele și inhibitorii ECA (sau BRA la cei intoleranți la inhibitorii ECA) sunt recomandate pentru toți pacienții cu antecedente de IM, indiferent de FE și pentru toți pacienții cu FE diminuată, indiferent de antecedentele de IM (clasa I; nivel de evidență, AC). În schimb, ghidurile descurajează utilizarea blocaților canalelor de calciu cu negativ

acțiune inotropă la această populație. Ghidurile susțin, de asemenea, utilizarea unui ICD (clasa IIb; nivel de evidență, B) la pacienții cu cardiomiopatie ischemică asimptomatică care au avut un IM recent (în decurs de 40 de zile), cu FE de 30% sau mai puțin și care urmează terapie medicală adecvată și au o așteptare rezonabilă de viață mai mult de 1 an Defibrilatoare în insuficiența cardiacă cu o fracțiune de ejeție redusă” la sfârșitul capitolului 26).

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU DISFUNCTIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ ȘI SIMPTOME ACTUALE SAU ANTERIOARE (STAPA C)

Aplicarea aceluiași măsuri recomandate pentru prevenirea sau minimizarea progresiei disfuncției VS pentru pacienții în stadiul A și B este susținută pentru pacienții în stadiul C, care prezintă simptome actuale sau anterioare atribuibile disfuncției VS (Tabelul 25G-4).

Fizic

activitatea și reabilitarea cardiacă sunt recomandate pacienților în stadiul C. Ghidurile actualizate reflectă, de asemenea, rezultatele studiului recent HF-ACTION (discutat în acest capitol), în care antrenamentul fizic nu a avut un impact favorabil asupra mortalității de orice cauză sau a spitalizării asociate cu IC. Testarea maximă de efort cu sau fără măsurarea schimbului de gaze respirator pentru a facilita un program de exerciții adecvat, care a fost o indicație de clasa IIa în 2009, nu este recomandată în ghidurile ACC/AHA din 2013, deși este încă recomandată în ghidurile ESC din 2012.

Orientările actualizate din 2013 ACC/AHA susțin utilizarea beta-blocantelor (bisoprolol, carvedilol și succinat de metoprolol cu eliberare susținută) și a inhibitorilor ECA (sau ARA la pacienții care nu tolerează inhibitorii ECA) pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiul C, în absența contraindicațiilor și utilizarea de diuretice pentru pacienții cu supraîncărcare de lichide. Pe baza rezultatelor studiului Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), discutat în acest capitol, antagoniștii aldosteronului sunt acum recomandați pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II până la IV NYHA cu o FE de 35% sau mai puțin, pentru

Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă

TABELUL 25G-4 Ghidurile ACC/AHA pentru tratamentul disfuncției sistolice ventriculare stângi simptomatice (stadiul C)—continuare

NIVELUL DE

DOVAZA INDICATII DE CLASA

Anticoagulare

I Pacienți cu IC cronică cu fibrilație atrială permanentă/persistentă/paroxistică și un factor de risc suplimentar pentru A

accident vascular cerebral cardioembolic (antecedente de hipertensiune arterială, diabet zaharat, accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu sau

> 75 de ani) ar trebui să primească tratament anticoagulant cronic.

I Selectarea unui agent anticoagulant (warfarină, dabigatran, apixaban sau rivaroxaban) pentru C permanent/persistent/

fibrilația atrială paroxistică trebuie individualizată pe baza factorilor de risc, cost, tolerabilitate, preferință pacientului, potențial de interacțiuni medicamentoase și alte caracteristici clinice, inclusiv timpul în intervalul terapeutic internațional normalizat dacă pacientul a luat warfarină.

Ila Anticoagularea cronică este rezonabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică care au atrial B permanent/persistent/paroxistic.

fibrilație, dar fără un factor de risc suplimentar pentru accidentul vascular cerebral cardioembolic.

III: Niciun beneficiu Anticoagularea nu este recomandată la pacienții cu ICFr cronică fără fibrilație atrială, un B anterioară

eveniment tromboembolic sau o sursă cardioembolică.

Medicamente cu valoare nedovedită sau care pot provoca daune

III: Niciun beneficiu Suplimentele nutriționale ca tratament pentru IC nu sunt recomandate la pacienții cu simptome actuale sau anterioare ale B

HFrEF.

Terapiile hormonale, altele decât cele pentru corectarea deficiențelor, nu sunt recomandate pacienților cu C actual sau anterioară

simptome de HFrEF.

III: Drăgure Medicamentele cunoscute că afectează negativ starea clinică a pacienților cu simptome actuale sau anterioare de HFrEF sunt B

potențial dăunătoare și trebuie evitată sau retrasă ori de câte ori este posibil (de exemplu, majoritatea medicamentelor antiaritmice, majoritatea medicamentelor care blochează canalele de calciu [cu excepția amlodipinei], AINS sau tiazolidindione).

Utilizarea pe termen lung a medicamentelor inotrope pozitive perfuzate este potențial dăunătoare pentru pacienții cu HFrEF, cu excepția cazului de paliare C

pentru pacienții cu boală în stadiu terminal care nu pot fi stabilizați cu tratament medical standard (vezi recomandările pentru stadiul D).

Blocante ale canalelor de calciu

III: Niciun beneficiu Medicamentele care blochează canalele de calciu nu sunt recomandate pentru terapia de rutină la pacienții cu HFrEF. O

HRQOL = calitatea vieții legată de sănătate.

reduce morbiditatea și mortalitatea, cu excepția cazului în care sunt contraindicate (clasa I; nivel de evidență, A). Ca și în liniile directoare din 2009, utilizarea hidralazinei și izosorbidei rămâne o indicație de clasa I pentru afro-americanii autoidentificați care rămân simptomatici în IC de clasa III până la IV NYHA în ciuda terapiei optime. Combinația de hidralazină și izosorbid este recomandată la pacienții care au intoleranță la un inhibitor ECA sau un BRA. Digitalis rămâne o abordare rezonabilă pentru a reduce spitalizările la pacienții simptomatici. Pe baza rezultatelor studiului WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction, discutat în acest capitol), anticoagularea nu este recomandată la pacienții cu IC cronică fără fibrilație atrială, un eveniment embolic anterior sau o sursă cardioembolice recunoscută (clasa III: fără beneficii). Cu toate acestea, anticoagularea

continuă să fie recomandată pacienților cu IC cronică și fibrilație atrială permanentă/persistentă/paroxistică care au un factor de risc suplimentar pentru AVC cardioembolic (clasa I; nivel de evidență, B). Liniile directoare descurajează în mod explicit utilizarea de rutină a unei combinații de inhibitori ECA, ARA și antagonist al aldosteronului; blocante ale canalelor de calciu, perfuzie pe termen lung de medicamente inotrope pozitive (cu excepția paliatelor la pacienții cu boală în stadiu terminal; vezi Tabelul 25G-5), utilizarea suplimentelor nutriționale, statine ca terapie adjuvantă pentru IC și terapii hormonale, altele decât cele necesare pentru completarea deficiențelor. Recomandările privind utilizarea ICD-urilor și a CRT sunt revizuite în Capitolul 26 și secțiunea cu ghiduri ICD de la sfârșitul aceluiași capitol.

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU INSUFICIENTĂ CARDIACĂ TERMINALĂ REFRACTARĂ (STAPA D)

Ghidurile ACCF/AHA HF din 2009 definesc stadiul D ca fiind pacienți cu IC cu adevărat refractară, care ar putea fi eligibili pentru strategii de tratament specializate, avansate, cum ar fi suportul circulator mecanic (MCS [vezi Capitolul 29]), proceduri pentru a facilita îndepărtarea lichidului, perfuzii continue inotrope sau transplant cardiac (vezi Capitolul 28), proceduri inovatoare de tratament experimental sau chirurgical sau de încheiere a vieții. ca hospice (vezi capitolul 31). Ghidurile oferă indicații clare pentru utilizarea agenților inotropi și a MCS la pacienții în stadiul D (Tabelul 25G-5). Ghidurile susțin utilizarea suportului inotrop intravenos continuu până când poate fi efectuată terapia definitivă (de exemplu, MCS, transplant de inimă) și/sau pentru a menține perfuzia sistemică și a păstra performanța organului terminal până la rezolvarea problemei acute precipitante (clasa I; nivel de evidență, C). Ghidurile sprijină, de asemenea, suportul inotrop ca „terapie punte” la GDMT și/sau terapia cu dispozitiv (clasa IIa; nivel de evidență, B), precum și agenți inotropi intravenosi continui pe termen scurt la pacienții spitalizați cu disfuncție sistolică severă documentată, care prezintă tensiune arterială scăzută și debit cardiac semnificativ deprimat, pentru a menține perfuzia sistemică și pentru a menține perfuzia sistemică și pentru a menține performanța de control padorgantiv (clasa IIb); dovezi, B). Orientările privesc utilizarea pe termen lung a agenților inotropi pozitivi intravenos, fie continui, fie intermitenți, în absența unor indicații specifice sau din alte motive decât îngrijirea paliativă, ca potențial dăunătoare (clasa III: vătămări; nivel de evidență, B)

ACC/AHA 2013 oferă suport calificat pentru MCS la pacienții selecționați cu atenție cu HFrEF în stadiul D, la care este anticipat sau planificat un management definitiv (de exemplu, transplantul cardiac) sau recuperarea cardiacă și indică, de asemenea, că dispozitivele de asistență ventriculară percutanată și extracorporeană (VAD) sunt o opțiune rezonabilă ca o „punte de recuperare către pacienții cu HFr selectați” sau cu o profundă selecție. compromis hemodinamic (clasa IIb; nivel de evidență, B). Liniile directoare oferă, de asemenea, suport calificat pentru utilizarea VAD-urilor durabile pentru a prelungi supraviețuirea cu atenție

pacienți selectați cu HFrEF stadiul D. Ca și în ghidurile anterioare, transplantul cardiac rămâne o indicație de clasa I (nivel de evidență, C) pentru pacienții selectați cu atenție cu HFrEF în stadiul D, în ciuda GDMT și a dispozitivului și a managementului chirurgical.

CONDIȚII COMORBIDE LA PACIENȚI

CU INSUFICIENTA CARDIACA

Orientările de practică ACC/AHA din 2013 recunosc importanța afecțiunilor comorbide în gestionarea IC, inclusiv hipertensiunea arterială, anemie, diabet, artrită, boli renale cronice și depresie. Cu toate acestea, ghidurile nu au generat recomandări specifice, reflectând stadiul dovezilor actuale.

PACIENTUL SPITALIZAT

Ghidurile actualizate din 2010 Heart Failure Society of America (HFSA), 2012 ESC și 2013 ACC/AHA au inclus recomandări specifice privind pacientul spitalizat și sunt rezumate în Tabelul 24G-1 (secțiunea Ghid capitolul 24).

INSUFICIENTIA CARDIACA CU O FRACTIUNE DE EJEȚIE CONSERVATĂ

Ghidurile actualizate HFSA 2010, 2012 ESC și 2013 ACC/AHA au inclus recomandări specifice privind gestionarea pacienților cu HFpEF și sunt rezumate în Tabelul 27G-1 (secțiunea Ghid de la Capitolul 27).

TRATAMENTE CHIRURGICALE/PERCUTANE/TRANSCATETERE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACA

Ghidurile ACC/AHA din 2013 au revizuit terapiile chirurgicale și intervențiile percutanate care sunt de obicei integrate în managementul pacienților cu IC, inclusiv revascularizarea coronariană (de exemplu, CABG, angioplastie, stentarea); înlocuirea valvei aortice, înlocuirea valvei mitrale și reconstrucția chirurgicală VS (Tabelul 25G-6). Orientările revizuite recomandă revascularizarea arterei coronare prin CABG sau intervenția percutanată pentru pacienții cu GDMT cu angină și anatomie adecvată a arterei coronare, în special pentru o stenoză a arterei principale stângi (>50%) sau boala principală echivalentă stângă (clasa I; nivel de evidență, C). CABG a fost, de asemenea, recomandată pentru a îmbunătăți supraviețuirea în disfuncția VS ușoară până la moderată (EF 35% până la 50%) și semnificativă (>70% stenoză cu diametru) CAD multivasală sau stenoza arterei coronare descendente anterioare stângi proximale atunci când este prezent miocard viabil, precum și pentru a scădea morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu funcțiune severă și cardiovasculară (<35%). (clasa IIa; nivel de evidență, B). S-a oferit sprijin calificat pentru un beneficiu de supraviețuire pentru CABG (clasa IIb; nivel de evidență, B) la pacienții cu boală cardiacă ischemică cu disfuncție sistolică VS severă (FE < 35%) și anatomie operabilă a arterei coronare, indiferent dacă miocardul viabil a fost prezent. Noile ghiduri au furnizat o recomandare de clasa IIa (nivel de evidență, B) pentru înlocuirea chirurgicală a valvei

aortice la pacienții cu o mortalitate chirurgicală estimată mai mică de 10% și o recomandare de clasa IIa (nivel de evidență, B) pentru înlocuirea valvei aortice transcater la pacienții inoperabili cu boală critică a valvei aortice. Ghidurile oferă suport calificat pentru repararea valvei mitrale transcater sau chirurgia valvei mitrale pentru insuficiența mitrală funcțională și recomandă ca această abordare să fie luată în considerare după o selecție atentă a candidatului și în plus față de GDMT (clasa IIb; nivel de evidență, B). Un nivel similar

a fost acordat sprijin calificat pentru remodelarea chirurgicală inversă sau anevrismectomia VS pentru IC intratabilă și aritmii ventriculare

COORDONAREA ÎNGRIJIRII PENTRU PACIENȚI

CU insuficiență cardiacă cronică

Orientările recunosc că sistemele de îngrijire concepute pentru a sprijini pacienții cu IC și alte boli cardiace pot produce îmbunătățiri semnificative ale rezultatelor, dar indică faptul că calitatea dovezilor este mixtă pentru componentele specifice ale intervențiilor de management clinic IC, cum ar fi îngrijirea la domiciliu, managementul bolii și programele de telemonitorizare la distanță. Prin urmare, ghidurile recomandă ca intervențiile să se concentreze pe îmbunătățirea aderenței la GDMT (Tabelul 25G-7). Orientările actualizate susțin educația pacienților și implicarea pacienților cu IC și a familiilor acestora, în special în timpul tranzițiilor de îngrijire, pentru a asigura o îngrijire eficientă care este concepută pentru a realiza GDMT și a preveni spitalizările (clasa I; nivel de evidență, B). Ghidurile recomandă, de asemenea, ca fiecare pacient cu IC să aibă un plan de îngrijire clar, detaliat și bazat pe dovezi, care să asigure atingerea obiectivelor GDMT, gestionarea eficientă a afecțiunilor comorbide, urmărirea în timp util cu echipa de îngrijire a sănătății, activitățile dietetice și fizice adecvate și respectarea Ghidurilor de prevenire secundară pentru boli cardiovasculare (clasa I; nivel de evidență, C). Orientările recomandă ca echipele de IC și de îngrijire paliativă să fie cele mai potrivite pentru a ajuta pacienții și familiile să decidă când este adecvată îngrijirea la sfârșitul vieții (inclusiv hospice) (clasa I; nivel de evidență, C). Elementele de bază ale îngrijirii paliative cuprinzătoare pentru IC includ evaluarea și gestionarea simptomelor de către experți, inclusiv controlul simptomelor, suferința psihosocială, calitatea vieții legate de sănătate, preferințele privind îngrijirea la sfârșitul vieții, sprijinul îngrijitorilor și asigurarea accesului la intervenții de modificare a bolii bazate pe dovezi.

Referințe

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA ghid pentru managementul insuficienței cardiace: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 62:e147, 2013.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 actualizare ghid pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de

redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace în colaborare cu Societatea Americană de Insuficiență cardiacă, în colaborare cu Colegiul American pentru Insuficiență cardiacă, în colaborare cu The American College of Heart Failure): Transplantul de inimă și plămâni: aprobat de Societatea de ritm cardiac. Tiraj 112:e154, 2005.

Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al: actualizare concentrată 2009: ghiduri ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Dezvoltat în colaborare cu International Society for Heart and Lung Transplantation. Tiraj 119:1977, 2009.

Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 16:e1, 2010.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul de lucru pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. Eur Heart J 33:1787, 2012.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al: Ghidurile ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008: Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă a ESC (HFA) și aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J 10:933, 2008.

FARMACOGENETICA

Farmacogenetica de domeniu încearcă să definească polimorfisme ale genelor comune, sau seturi de polimorfisme, care stau la baza variabilității acțiunii medicamentului (vezi Capitolul 9). Toate ghidurile actuale de practică pentru IC (vezi ghidurile privind managementul HFrEF la sfârșitul acestui capitol) recomandă titrarea inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină, antagoniștilor aldosteronului și beta-blocanțelor la doze care s-au dovedit a fi benefice în studiile clinice. Deși această abordare tinde să funcționeze bine pentru majoritatea pacienților, are două deficiențe majore. Cel mai evident dintre acestea este că bazarea dozării medicamentului pe dozele selectate în studiile clinice nu permite optimizarea dozei la pacienții care pot metaboliza și/sau distribui medicamentul în mod diferit. A doua problemă este că studiile clinice sunt în general concepute pentru a produce rezultate „binare”. Adică, un medicament aflat în investigație este considerat fie benefic, fie nebenefic, deoarece pacienții din brațul de tratament vor avea sau nu au atins un obiectiv prespecificat (de exemplu, deces sau spitalizare). Un efect benefic într-un studiu clinic pozitiv implică faptul că toți pacienții vor primi același grad de beneficiu de pe urma medicamentului care este administrat. Un rezultat mai probabil, totuși, este că o anumită

terapie va avea un impact semnificativ pozitiv pentru unii pacienți și un efect mai modest la alții și poate fi complet ineficientă sau poate chiar dăunătoare pentru un grup mai mic de pacienți tratați. Astfel, chiar dacă un medicament este considerat benefic într-un studiu clinic, nu există nicio garanție că un pacient individual va beneficia de tratament. De exemplu, s-a demonstrat că beta-blocantele reduc riscul de deces la pacienții cu IC cu aproximativ 35% (vezi Fig. 25-17); cu toate acestea, studiile clinice au arătat, de asemenea, că beta-blocantele vor trebui întrerupte la 8% până la 25% dintre pacienții cu IC ca o consecință a efectelor adverse semnificative, inclusiv agravarea IC.1 Progresele recente în domeniul farmacogeneticii sugerează că o analiză atentă a polimorfismelor genetice subiacente la un anumit pacient poate permite clinicienilor să dezvolte regimuri personalizate pentru pacienții cu IC. Având în vedere rolul central al sistemelor renină-angiotensină-aldosteron și adrenergice în fiziopatologia (vezi capitolul 22) și tratamentul IC, poate nu este surprinzător faptul că polimorfismele din genele care reglează aceste căi par să influențeze eficacitatea terapeutică a inhibitorilor ACE și/sau beta-blocantelor. Tabelul e25-1 oferă o privire de ansamblu asupra variațiilor genetice majore ale acestor căi și impactul funcțional propus al acestor polimorfisme și rezumă modul în care aceste polimorfisme genetice influențează abordările farmacoterapeutice tradiționale în IC.

Una dintre cele mai studiate variante genetice este polimorfismul de inserție/deleție (I/D) ACE, care implică o inserție sau ștergere de 287 de perechi de baze în intronul 16 al genei ACE. Deși semnificația clinică a acestui polimorfism rămâne controversată, asocierea fiziologică cu activitatea enzimatică a ACE a fost demonstrată în mod constant. Studiile au arătat că persoanele cu genotipul DD au cea mai mare activitate ACE și niveluri de angiotensină II,

heterozigoții (I/D) au niveluri intermediare, iar persoanele care sunt homozigote pentru alela I (I/I) au cele mai scăzute niveluri de activitate ACE. Relația dintre ACE I/D și numeroase afecțiuni, inclusiv ateroscleroza, IM, hipertrofia VS, cardiomiopatia hipertrofică și IC a fost, de asemenea, explorată. Deși dovezile actuale nu permit concluzii definitive cu privire la contribuția generală a polimorfismului ACE I/D la rezultatul clinic în aceste condiții, dovezi tot mai mari indică faptul că polimorfismul ACE I/D poate prezice răspunsul la medicamente atât la beta-blocante, cât și la inhibitorii ACE la pacienții cu IC. Într-un studiu efectuat pe pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, polimorfismul ACE DD a fost asociat semnificativ cu decesul sau necesitatea transplantului în comparație cu pacienții cu genotip II sau ID. În cadrul grupului ACE DD, pacienții tratați cu beta-blocante au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără transplant în comparație cu pacienții care nu au primit terapie cu beta-blocante, în timp ce tratamentul cu beta-blocant nu a avut niciun efect asupra rezultatelor clinice în grupurile II sau ID. Întrucât doza de ACE nu a avut niciun efect asupra rezultatelor clinice la pacienții cu genotipul II sau ID. În acest studiu, regimul de inhibitori ai ECA cu doze mari și beta-blocante a avut cel mai mare impact asupra supraviețuirii fără transplant la pacienții cu varianta DD.2 Luate împreună, aceste constatări sugerează un răspuns clinic diferențial la terapia standard IC bazată pe polimorfismul ACE I/D.

Deși impactul eterogenității genetice asupra rezultatelor IC a fost studiat pe larg în cohortele predominant albi, puține studii au investigat impactul variației genomice la negri. Într-un substudiu genetic al studiului African-Americans in Heart Failure (A-HeFT) (vezi mai devreme), s-a demonstrat că un polimorfism cu un singur nucleotid în regiunea promotor a genei aldosteron sintetazei (tranziția C-la-T la poziția -344) prezice capacitatea de reacție la combinația fixă de hidralazină-dinit-izosorbidă cu combinația de hidralazină-FTHe3 fixată. Dinitratul de hidralazină-izosorbid a fost asociat cu un rezultat clinic semnificativ îmbunătățit (mortalitate, spitalizare IC și modificarea calității vieții la 6 luni) la homozigoții TT, dar nu a avut un impact semnificativ în rândul subiecților cu alela -344C, sugerând că variațiile genetice ale producției de aldosteron pot juca un rol important în progresia bolii cu IC la negri. Polimorfismele care afectează funcția receptorilor beta- sau alfa-adrenergici pot influența, de asemenea, răspunsul farmacologic la pacienții cu IC (vezi Tabelul e25-1). Pacienții cu un polimorfism comun al receptorului beta1-adrenergic (AR) care are ca rezultat o substituție fie de arginină (Arg) fie de glicină (Gly) la poziția aminoacizilor 389 prezintă răspunsuri clinice diferite la beta-blocante. În Bucindolol Evaluation of Survival Trial (BEST), pacienții tratați cu bucindolol care au fost homozigoți pentru polimorfismul Arg 389 (Arg389Arg) au avut rezultate clinice îmbunătățite în comparație cu „purători de glicină” (Arg389Gly și Gly389Gly) care au fost tratați cu răspunsul de blocare la bucindolol, ceea ce sugerează că răspunsul diferențiat de către bucindolol a fost blocat. genotipul.4 Genotipul Arg389Arg a fost, de asemenea, asociat cu reduceri semnificativ mai mari ale diametrelor diastolice și telesistolice ale VS după tratamentul cu beta-blocante, în comparație cu purătorii Gly389 tratați identic. Deleția a patru aminoacizi consecutivi în (aa 322-325) în receptorul alfa2c-adrenergic are ca rezultat pierderea mecanismului normal de feedback autoinhibitor sinaptic și, prin urmare, eliberarea presinaptică îmbunătățită de norepinefrină. Se pare că există un risc crescut de a dezvolta IC atunci când polimorfismul alfa2cDel322-325 și Arg389 beta1-AR sunt ambele prezente (adică, un diplotip).6 Deși impactul sinergismului alfa2cDel322-322-325 și Arg389 beta1-AR asupra pacienților cu beta-blocant este probabil că nu se știe că este posibil ca pacienții cu beta-blocant să aibă o reacție crescută. receptivitatea la beta-blocante, pe baza a ceea ce a fost raportat până acum pentru polimorfismul Arg389. Recent, un polimorfism nesinonim în care leucina (Leu) este înlocuită cu glutamina (Gln) la poziția 49 a aminoacizilor a receptorului proteinei G kinazei 5 (GRK5-Leu41), care desensibilizează semnalizarea beta-AR, s-a dovedit a decupla semnalizarea beta-AR mai eficient decât a făcut-o polimorfismul GRK5-G41. Studiile de asociere umană au arătat o interacțiune farmacogenomică între GRK5-Leu41 și tratamentul beta-blocant, în care prezența polimorfismului GRK5-Leu41 a fost asociată cu scăderea mortalității la afro-americani (la care acest polimorfism este mai răspândit) cu IC sau ischemie cardiacă. Studiile ulterioare au arătat că printre pacienții care nu iau beta-blocante, GRK5-Leu41 a fost asociat cu o supraviețuire îmbunătățită la afro-americani, sugerând că GRK5-Leu41 oferă o „beta-blocare genetică” care îmbunătățește supraviețuirea la afro-americani cu IC7. De exemplu, variantele genetice ale genei citocromului P-450 (CYP) 2D6 au un efect marcat asupra concentrațiilor plasmatice de metoprolol și carvedilol. La subiecții cu o enzimă CYP2D6

nefuncțională (metabolizatori slabi), concentrația plasmatică maximă a metoprololului este de șase ori mai mare decât la subiecții cu o enzimă care funcționează normal.¹

Referințe

Muszkat M, Stein CM: Farmacogenetică și răspuns la antagoniștii receptorilor beta-adrenergici în insuficiența cardiacă. Clin Pharmacol Ther 77:123, 2005.

McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, et al: Interacțiuni farmacogenetice între terapia betablocante și polimorfismul de deleție a enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation 103:1644, 2001.

McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML și colab.: Polimorfismul promotorului de aldosteron sintetază prezice rezultatul la afro-americanii cu insuficiență cardiacă: Rezultatele studiului A-HeFT. J Am Coll Cardiol 48:1277, 2006.

Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al: Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului β_1 -adrenergic alterează funcția cardiacă și răspunsul beta-blocant în insuficiența cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA 103:11288, 2006.

Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF și colab.: Polimorfisme ale receptorilor β_1 -adrenergici și modificări de remodelare a ventriculului stâng ca răspuns la terapia beta-blocante. Pharmacogenet Genomics 15:227, 2005.

Small KM, Wagoner LE, Levin AM și colab.: Polimorfisme sinergice ale receptorilor adrenergici β_1 și α_2C și riscul insuficienței cardiace congestive. N Engl J Med 347:1135, 2002.

Cresci S, Kelly RJ, Cappola TP și colab: Modificatori clinici și genetici ai supraviețuirii pe termen lung în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol 54:432, 2009.

GLICOZIDE CARDIACI

Glicozidele cardiace sunt utilizate pentru a trata IC cronică la pacienții cu ritm sinusal și pentru a controla răspunsul ritmului ventricular la aritmii supraventriculare, inclusiv fibrilația atrială.

Mecanisme de acțiune

Digoxina este un agent complex prin faptul că modul său de acțiune, inhibarea Na^+, K^+ -ATPazei, afectează mai multe procese celulare, inclusiv câteva esențiale pentru funcția

miocitelor cardiace. Glicozidele cardiace se leagă de un situs specific de mare afinitate de pe fața extracitoplasmatică a subunității alfa a Na^+, K^+ -ATPazei, echivalentul enzimatic al pompei celulare de sodiu.¹ Afinitatea subunității pentru glicozidele cardiace variază în funcție de specie și între cele trei izoforme de subunități de mamifere cunoscute, fiecare dintre ele fiind codificată de o genă separată¹.

Legarea glicozidelor cardiace și inhibarea pompei de sodiu Na^+, K^+ -ATPazei sunt reversibile și conduse entropic. În condiții fiziologice, aceste medicamente se leagă preferențial de enzimă după fosforilarea unui beta-aspartat pe fața citoplasmatică a subunității alfa, stabilizând astfel ceea ce este cunoscut sub numele de conformația E2P .^{1,2} K^+ extracelular promovează defosforilarea la acest situs, ducând la o scădere a glicozidului cardiac pentru acțiunea crescută a legăturii cardiace. K^+ tinde să inverseze unele manifestări ale toxicității digitale.

Efect inotrop pozitiv

Glicozidele cardiace măresc viteza și amplitudinea scurtării mușchiului cardiac, rezultând astfel o deplasare în sus și spre stânga a curbei funcției ventriculare (Frank-Starling) relaționând performanța cardiacă cu volumul sau presiunea de umplere. Acest proces are loc atât în miocardul normal, cât și în cel cu eșec și în mușchiul atrial și ventricular. Efectul pare a fi susținut pentru perioade de săptămâni sau luni fără dovezi de desensibilizare sau toleranță.³

Efectul inotrop pozitiv se datorează unei creșteri a disponibilității de Ca^{2+} citosolic în timpul sistolei, crescând astfel viteza și amplitudinea scurtării sarcomerului. Creșterea $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelulară este o consecință a inhibării Na^+, K^+ -ATPazei sarcolemale induse de glicozide cardiace.^{1,2} Inhibarea Na^+, K^+ -ATPazei determină o creștere a Na^+ intracelular, care este apoi schimbat cu Ca^{2+} extracelular prin schimbătorul $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$. Efectul net al acestor ajustări este de a crește Ca^{2+} intracelular în timpul sistolei, ceea ce crește funcția sistolică.

În parte, deoarece glicozidele cardiace produc o creștere a funcției contractile fără creșterea frecvenței cardiace, efectele inotrope pozitive sunt mai eficiente din punct de vedere energetic decât efectele agonistilor beta-adrenergici și ale dozelor mai mari de inhibitori ai fosfodiesterazei.⁴ Această diferență poate fi unul dintre motivele pentru care doza mică de digoxină nu crește mortalitatea la pacienții cu IC⁵.

Proprietăți antiadrenergice

Na^+, K^+ -ATPaza este implicată în semnalizarea aferentă baroreflexă și poate fi suprarreglată în sinusul carotidian în IC.⁶ Scăderea controlului baroreflexului este unul dintre mecanismele responsabile pentru creșterea activității adrenergice generalizate și cardiace în IC.⁶ Inhibarea Na^+, K^+ -ATPazei de către ouabain modulează funcția baroreflexă în IC, care este probabil normală în modelele animale⁶, care este probabil normală în HF⁶. glicozidele inhibă activitatea adrenergică în IC.

Acțiuni electrofiziologice

Glicozidele cardiace au efecte electrofiziologice complexe care sunt o combinație de efecte indirecte, parasimpatice și directe asupra stimulatorului cardiac specializat și a țesuturilor de conducere. La concentrații serice terapeutice scăzute până la moderate (0,5 până la 1,9 ng/ml), digoxina scade de obicei automatitatea și crește potențialul maxim al membranei diastolice de repaus în celulele nodale atriale și atrioventriculare ca urmare a creșterii tonusului vagal și a scăderii activității sistemului nervos simpatic. Aceste efecte sunt însoțite de prelungirea perioadei refractare efective și de scăderea vitezei de conducere nodale atrioventriculare. La niveluri mai ridicate, toxice de digoxină sau în prezența unei boli de bază, pacienții sunt susceptibili la bradicardie sau stop sinus, prelungirea conducerii atrioventriculare sau blocarea inimii. La niveluri toxice, glicozidele cardiace pot crește și activitatea sistemului nervos simpatic, contribuind potențial la generarea de aritmii.

Creșterea încărcării intracelulare de Ca^{2+} și creșterea tonusului simpatic contribuie ambele la o rată crescută de depolarizare diastolică spontană (faza 4) și, de asemenea, la postdepolarizări întârziate care pot atinge pragul și pot genera potențiale de acțiune propagate. Combinația dintre automatitatea crescută și conducerea deprimată în rețeaua His-Purkinje predispune pacientul la dezvoltarea de aritmii, inclusiv tahicardie ventriculară și fibrilație. Datele din Digitalis Investigation Group (DIG) Trial7 sugerează că creșterea aritmiei ventriculare manifestată în IC cronică ca o creștere a morții subite se extinde până la niveluri serice de digoxină de 1,0 ng/mL, în măsura în care concentrațiile mai mari au fost asociate cu o creștere a mortalității.

Farmacocinetică și dozare

Digoxina administrată oral este absorbită variabil, în funcție de preparat, și are o biodisponibilitate de 60% până la 80% atunci când este administrată oral. Digoxina se leagă de proteine în plasmă în proporție de aproximativ 25%, are un volum mare de distribuție (4 până la 7 litri/kg) și traversează atât bariera hemato-encefalică, cât și placentă. Digoxina este eliminată în primul rând prin mecanisme renale, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară. Excreția tubulară se face prin enzima de transport prin pompă de eflux legată de membrană, glicoproteina P, care este modulată de multe alte medicamente. Digoxina este în mare parte excretată prin urină nemodificată, cu o rată de clearance proporțională cu rata de filtrare glomerulară, ceea ce duce la excreția zilnică a aproximativ o treime din rezervele corporale. Timpul de înjumătățire al eliminării digoxinei de 36 până la 48 de ore la pacienții cu funcție renală normală sau aproape normală permite administrarea o dată pe zi sau la două zile.⁸ În prezența unui raport crescut de azot ureic din sânge/creatinină serică (adică, „azotemie prerenală”), clearance-ul digoxinei este mai strâns paralel cu clearance-ul ureei, indicând faptul că în anumite circumstanțe ale medicamentului au fost filtrate sub glomer. reabsorbția tubulară.⁸ La pacienții cu IC, creșterea debitului cardiac și a fluxului sanguin renal ca răspuns la tratamentul cu vasodilatatoare sau agenți simpatomimetici poate crește clearance-ul renal al digoxinei, necesitând ajustarea dozei.

Digoxina poate fi încărcată într-o doză de 0,75 până la 1,25 mg pe cale orală (sau intravenos la doze cu 25% mai mici) pe o perioadă de 24 de ore în trei sau patru doze divizate și apoi

administrată într-o doză de întreținere sau o doză zilnică de întreținere de 0,0625 până la 0,25 mg/zi pe cale orală poate fi începută, în funcție de prezența sau absența corpului, în funcție de dimensiunea renală și mini. medicamente cunoscute a provoca interacțiuni farmacocinetice. În absența dozelor de încărcare, nivelurile sanguine aproape la starea de echilibru sunt atinse în patru până la cinci timpi de înjumătățire, sau la aproximativ 1 săptămână după inițierea terapiei de întreținere, dacă este prezentă o funcție renală normală. Dacă medicamentul este administrat intravenos, administrarea trebuie efectuată timp de cel puțin 15 minute pentru a evita răspunsurile vasoconstrictoare la o injecție mai rapidă. Digoxina intramusculară este absorbită în mod imprevizibil, provoacă durere locală și nu este recomandată.

Pacienții cu IC au de obicei un volum redus de distribuție și o funcție renală redusă și ambele pot fi influențate de alte tratamente și de fluxul și refluxul IC. Deși au fost publicate nomograme privind dozarea digoxinei, astfel de nomograme nu trebuie utilizate la pacienții cu IC din cauza indicelui terapeutic îngust și a imprevizibilității numeroși factori care pot altera farmacocinetica digoxinei. În schimb, pacienții trebuie să înceapă cu o doză așa cum tocmai a fost descrisă, iar nivelurile minime (vezi mai târziu) trebuie măsurate la 1 până la 2 săptămâni mai târziu și la intervale frecvente (la fiecare 1 până la 3 luni) după aceea.

Interacțiuni medicamentoase cu digoxină

Numeroase medicamente interacționează cu digoxina la niveluri multiple, inclusiv reducerea excreției tubulare renale de către medicamentele care inhibă transportul tubular renal al glicoproteinei P,9 inducerea glicoproteinei P intestinale, modificări ale florei intestinale de către antibiotice care provoacă un metabolism intestinal mai mic al digoxinei înainte de absorbție, deplasarea de la locurile de legare a proteinelor plasmatică sau reducerea funcției renale. O listă parțială a acestor interacțiuni este dată în Tabelul e25-2. Printre aceste interacțiuni se numără cele care implică medicamente care sunt utilizate în mod obișnuit la pacienții cu IC, inclusiv carvedilolul și amiodarona, în prezența cărora trebuie reduse dozele de digoxină.

Monitorizarea terapeutică a medicamentelor

Digoxina are un indice terapeutic extrem de scăzut, iar utilizarea sa trebuie monitorizată cu atenție prin determinarea nivelurilor serice din sânge. Diferitele stări clinice și interacțiunile medicamentoase care pot modifica farmacocinetica digoxinei se reflectă și în nivelul seric al digoxinei. După cum sa discutat mai devreme, pe baza intervalului de doză a efectelor inotrope pozitive¹⁰, a efectelor de inhibare neurohormonală¹¹ și a datelor de mortalitate din studiile DIG,⁷ nivelul optim de digoxină seric este de 0,5 până la 1,0 ng/mL. Acest interval de concentrație este, de asemenea, cel care ar trebui utilizat pentru a controla răspunsul ratei ventriculare la fibrilația atrială la pacienții cu IC, în special pentru că digoxina nu este un agent foarte eficient în acest sens în stabilirea unor cantități mari de activitate adrenergică¹². orice nivel determinat în timpul zilei este o măsurare minimă.

TABELUL e25-2 Lista parțială a medicamentelor care interacționează cu digoxina

Toxicitatea digitalică

La pacienții cu IC, toxicitatea clinică evidentă tinde să apară la concentrații serice mai mari de 2,0 ng/mL, dar există o suprapunere substanțială a nivelurilor serice între pacienții care prezintă simptome și semne de toxicitate și cei fără dovezi clinice de intoxicație. Tulburările în formarea impulsului cardiac, conducerea sau ambele sunt semnele distinctive ale toxicității digitalice. Printre manifestările electrocardiografice frecvente se numără bătăile ectopice de origine joncțională atrioventriculară sau ventriculară, blocul atrioventricular de gradul I, un răspuns excesiv de lent al frecvenței ventriculare la fibrilația atrială sau un stimulator cardiac joncțional atrioventricular accelerat. Aceste manifestări pot necesita doar ajustarea dozei și monitorizarea. Bradicardia sinusală, stopul sinoatrial sau blocul de ieșire și întârzierea conducerii atrioventriculare de gradul doi sau trei răspund adesea la atropină, dar stimularea ventriculară temporară este uneori necesară și ar trebui să fie disponibilă.

management

Administrarea orală de potasiu este adesea utilă pentru ritmurile ectopice atriale, atrioventriculare sau ectopice ventriculare, chiar și atunci când potasiul seric este în intervalul normal, cu excepția cazului în care este prezent și bloc atrioventricular de grad înalt. Cu toate acestea, nivelul de potasiu trebuie monitorizat cu atenție pentru a evita hiperkaliemia, în special la pacienții cu insuficiență renală. Magneziul poate fi util la pacienții cu fibrilație atrială într-o cale accesorie la care administrarea de digoxină a facilitat un răspuns ventricular rapid mediat de calea accesorie; din nou, este necesară o monitorizare atentă pentru a evita hipermagnezemia.¹³ Afecțiunile neurologice sau gastrointestinale pot fi, de asemenea, manifestări ale toxicității digitalice. Ocazional, ginecomastia rezultă din administrarea de digoxină, aparent din cauza asemănării structurii glicozide cu cea a estrogenilor.

Imunoterapia cu antidigoxină

Toxicitatea digoxinei sau a digitoxinei care poate pune viața în pericol poate fi inversată prin imunoterapia cu antidigoxină. Fragmentele Fab purificate din antiserurile specifice digoxinei sunt disponibile la majoritatea centrelor de control al otrăvirii și a spitalelor mai mari din America de Nord și Europa. Experiența clinică la adulți și copii a stabilit eficiența și siguranța antidigoxinei Fab în tratarea toxicității digoxinei care pune viața în pericol, inclusiv cazurile de ingestie masivă cu intenție suicidală.¹⁴ Dozele de Fab sunt calculate utilizând o formulă simplă bazată fie pe doza estimată de medicament ingerată, fie pe cantitatea totală de digoxină din organism și sunt administrate intravenos într-o perioadă de 600 minute³⁰³⁰.

Referințe

Hauptman PJ, Kelly RA: Digitalis. Circulation 99:1265, 1999.

Blaustein MP: Efectele fiziologice ale ouabainei endogene: Controlul depozitelor intracelulare de Ca^{2+} și al răspunsului celular. Am J Physiol 264:C1367, 1993.

Schmidt TA, Allen PD, Colucci WS și colab.: Nicio adaptare la digitalizare, așa cum este evaluată prin cuantificarea receptorului digital (Na,K-ATPaza) în inimile explantate de la donatori fără boli de inimă și de la destinatari digitalizați cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Am J Cardiol 71:110, 1993.

Holubarsch C, Hasenfuss G, Just H, și colab.: Inotropism pozitiv și energii miocardice: Influența stimulării agonistului receptorului beta, inhibarea fosfodiesterazei și ouabaina. Cardiovasc Res 28:994, 1994.

Digitalis Investigation Group: Efectul digoxinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med 336:525, 1997.

Wang W, Chen JS, Zucker IH: Sensibilitatea baroreceptorilor sinusului carotidian în insuficiența cardiacă experimentală. Circulation 81:1959, 1990.

Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al: Asocierea concentrației serice de digoxină și a rezultatelor la pacienții cu insuficiență cardiacă. JAMA 289:871, 2003.

Magnani B, Malini PL: Glicozide cardiace. Interacțiuni medicamentoase cu semnificație clinică. Drug Saf 12:97, 1995.

Fromm MF, Kim RB, Stein CM, et al: Inhibarea transportului de medicamente mediat de glicoproteina P: un mecanism de unificare pentru a explica interacțiunea dintre digoxină și chinidină [vezi comentariile]. Circulation 99:552, 1999.

Slatton ML, Irani WN, Hall SA, et al: Oferă digoxina beneficii hemodinamice și autonome suplimentare la doze mai mari la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată și ritm sinusal normal? J Am Coll Cardiol 29:1206, 1997.

Leuschner F, Rauch PJ, Ueno T și colab.: Cinetica rapidă a monocitelor în infarctul miocardic acut este susținută de monocitopoieza extramedulară. J Exp Med 209:123, 2012.

Goldman S, Probst P, Selzer A și colab.: Ineficacitatea nivelurilor serice „terapeutice” de digoxină în controlul ratei ventriculare în fibrilația atrială. Am J Cardiol 35:651, 1975.

Merrill JJ, DeWeese G, Wharton JM: Inversarea cu magneziu a ratei ventriculare facilitate de digoxină în timpul fibrilației atriale în sindromul Wolff-Parkinson-White. Am J Med 97:25, 1994.

Bosse GM, Pope TM: Supradozaj recurent de digoxină și tratament cu fragmente de anticorp Fab specifice digoxinei. J Emerg Med 12:179, 1994.

Dispozitive pentru monitorizarea și gestionarea insuficienței cardiace

William T Abraham

DISCRONIA VENTRICULARĂ:

ȚINTA CARDIACului

TERAPIA DE RESINCRONIZARE, 547

Studii controlate randomizate ale terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă III și IV de la New York Heart Association, 547

Studii controlate randomizate ale terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă I și II de la New York Heart Association, 550

Indicații pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă, 550

Limitările terapiei de resincronizare cardiacă, 551

Direcții viitoare în terapia de resincronizare cardiacă, 551

MOARTE SUBĂ CARDIACĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENTĂ CARDIACA, 551

Studii controlate randomizate ale defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile pentru insuficiență cardiacă, 551

Indicații pentru implantarea profilactică a defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă, 552

DISPOZITIVE IMPLANTABILE PENTRU MONITORIZARE

INSUFICIENTIA CARDIACA, 553

Diagnosticarea insuficienței cardiace pe bază de dispozitiv, 553

Monitoare hemodinamice implantabile, 553

REZUMAT ȘI VIITOR

INSTRUCȚIUNI, 554

REFERINȚE, 554

GHID, 555

În anul 2001, o nouă eră a terapiilor cu dispozitive implantabile pentru gestionarea insuficienței cardiace a fost inițiată cu aprobarea Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a primului dispozitiv pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT). În următorii câțiva ani, cardioverter-defibrilatoare (ICD) implantabile și dispozitive combinate CRT-ICD au fost, de asemenea, aprobate de FDA pentru gestionarea insuficienței cardiace. ICD-urile au devenit indicate pentru prevenirea primară a mortalității de orice cauză printr-o reducere a incidenței morții subite cardiace (SCD) la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracții de ejeție reduse. S-a demonstrat că dispozitivele combinate CRT-ICD reduc morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cu o fracție de ejeție redusă (HFrEF) și asincronie ventriculară, cu o sugestie de beneficiu aditiv față de un dispozitiv CRT singur. În semn de recunoaștere a beneficiilor bazate pe dovezi ale acestor dispozitive, actualizarea din 2005 a ghidului de insuficiență cardiacă a Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) a susținut puternic, cu indicații de clasa I, utilizarea dispozitivelor ICD și/sau CRT pentru gestionarea pacienților eligibili cu insuficiență cardiacă¹; aceste indicații au fost actualizate în 2013² (vezi Tabelul 26G-1).

În plus față de aceste dispozitive terapeutice, au fost dezvoltate dispozitive implantabile care monitorizează parametri fiziologici, cum ar fi nivelul de activitate al pacienților, variabilitatea ritmului cardiac (HRV), impedanța intratoracică și/sau hemodinamica. În unele cazuri, aceste date sunt deja disponibile în dispozitivele CRT și ICD implantabile în prezent. Utilitatea unor astfel de informații de diagnosticare sau monitorizare bazate pe dispozitiv este necunoscută și este în prezent investigată. Acest capitol trece în revistă utilizarea CRT și a ICD-urilor pentru gestionarea insuficienței cardiace și discută despre utilitatea potențială a dispozitivelor implantabile de monitorizare a insuficienței cardiace. Managementul medical al insuficienței cardiace este discutat în capitolele 25 și 27.

DISCRONIA VENTRICULARĂ: ȚINTA TERAPIEI DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ

Mai multe anomalii de conducere sunt frecvent observate în asocieră cu insuficiența cardiacă cronică. Printre acestea se numără anomalii ale conducerii ventriculare, cum ar fi blocurile de ramificație, care modifică momentul și modelul contracției ventriculare, astfel încât inima deja în deficiență este plasată într-un dezavantaj mecanic suplimentar. Aceste întârzieri ale conducerii ventriculare produc umplerea ventriculară suboptimă, o reducere a contractilității ventriculare stângi, durata prelungită a insuficienței mitrale și mișcarea paradoxală a peretelui septal.^{3,4} Luate împreună, aceste manifestări mecanice ale conducerii ventriculare alterate au fost denumite asincronie ventriculară. Dissincronia ventriculară a fost definită de o durată prelungită a QRS, în general mai mare de 120 milisecunde, pe electrocardiograma de suprafață. După această definiție, aproximativ o treime dintre pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică au asincronie ventriculară. Pe lângă reducerea capacității inimii în deficiență de a ejecta sânge, asincronia ventriculară a fost asociată și cu o mortalitate crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă.^{3,4}

Dissincronia ventriculară poate fi acum abordată cu terapia de stimulare prin implantarea de derivații de stimulare atât în ventriculul drept, cât și în cel stâng. Această formă de terapie de stimulare a ajuns să fie cunoscută sub numele de CRT. Experiența favorabilă cu

un singur caz cu CRT la mijlocul anilor 1990 a condus la mici studii observaționale care evaluează efectele acute ale CRT asupra hemodinamicii și alte măsuri ale performanței cardiace.⁵ Aceste studii au oferit dovezi suplimentare de concept care susțin utilizarea CRT. Au urmat în curând câteva studii necontrolate sau neorb pentru a evalua în continuare efectele acute și pe termen lung ale CRT asupra stării clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă.⁵ Rezultatele acestor studii au fost la fel de încurajatoare, pacienții demonstrând o îmbunătățire constantă și susținută a toleranței la efort, a calității vieții și a clasei funcționale New York Heart Association (NYHA). În cele din urmă, studiile controlate randomizate pe scară largă au confirmat efectele benefice ale CRT asupra stării funcționale și a rezultatelor, conducând astfel la indicațiile inițiale pentru această terapie. Studiile mai recente s-au extins și, de asemenea, au început să limiteze indicațiile pentru CRT. Studiile în curs de desfășurare explorează indicații potențiale suplimentare pentru CRT.

Studii controlate randomizate ale terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă III și IV din New York Heart Association

Peste 4000 de pacienți au fost evaluați în studii randomizate controlate de CRT pentru insuficiența cardiacă de clasa funcțională III și IV NYHA. Următoarele studii randomizate controlate sunt luate în considerare printre studiile reper ale CRT la această populație de pacienți: studiile MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy), studiul MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation),^{8,9} studiul MIRACLE ICD,¹⁰ studiul CONTAKdia-HF,¹¹ CDARECARE,¹¹ Studiul de eșec,^{12,13} și COMPANION (Comparație de terapie medicală, stimulare și defibrilare în inimă)

Studiul de eșec).^{14,15} Pentru a înțelege beneficiile clinice, riscurile și limitările CRT cu sau fără ICD, aceste studii sunt revizuite.

Stimularea multisite în studiile de cardiomiopatie

Studiile MUSTIC au fost concepute pentru a evalua siguranța și eficacitatea CRT la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, disincronie ventriculară și fie ritm sinus normal⁶, fie fibrilație atrială.⁷ Ele reprezintă primele studii randomizate single-orb ale CRT pentru insuficiență cardiacă. Primul studiu a implicat 58 de pacienți randomizați cu insuficiență cardiacă clasa III NYHA, ritm sinus normal și o durată QRS de cel puțin 150 de milisecunde. Tuturor pacienților li s-a implantat un dispozitiv CRT și, după o perioadă de run-in, au fost repartizați aleatoriu fie la stimulare activă, fie fără stimulare. După 12 săptămâni, pacienții au trecut peste și au rămas în studiul alternativ timp de 12 săptămâni. Al doilea studiu MUSTIC a inclus mai puțini pacienți (doar 37 de persoane care au terminat) cu fibrilație atrială și o frecvență ventriculară lentă (fie spontan, fie ca urmare a ablației cu radiofrecvență). Au fost implantate un stimulator cardiac biventricular VVIR și derivații pentru fiecare ventricul și a fost aplicată aceeași procedură de randomizare descrisă mai sus; totuși, stimularea VVIR biventriculară și stimularea VVIR ventriculară dreaptă cu un

singur loc (mai degrabă decât fără stimulare) au fost comparate la acest grup de pacienți cu fibrilație atrială.

Obiectivele principale ale studiilor MUSTIC au fost toleranța la efort, așa cum a fost evaluată prin măsurarea Vo₂ de vârf sau testul de mers pe sală de 6 minute și calitatea vieții, determinată prin utilizarea chestionarului Minnesota Living with Heart Failure (MLWHF). Obiectivele secundare au inclus respitalizare și/sau modificări ale terapiei medicamentoase pentru agravarea insuficienței cardiace. Rezultatele din brațul de ritm sinusal normal al studiilor MUSTIC au oferit dovezi puternice de beneficiu. Distanța medie parcursă în 6 minute a fost cu 23% mai mare cu CRT decât fără CRT ($P < 0,001$). De asemenea, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții și a clasamentului clasei funcționale NYHA. În plus, au avut loc mai puține spitalizări în timpul terapiei de resincronizare activă. Cohorta de fibrilație atrială evaluată în studiile MUSTIC a demonstrat îmbunătățiri similare, deși amploarea beneficiului a fost puțin mai mică.

Evaluare clinică randomizată multicentrică InSync MIRACLE a fost primul studiu clinic prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat în paralel, conceput pentru a evalua beneficiile CRT. Obiectivele secundare au inclus evaluarea unui răspuns clinic compus, performanța la efort cardiopulmonar, structura și funcția cardiacă, o varietate de măsuri ale agravării insuficienței cardiace și morbiditatea și mortalitatea combinate.

Studiul MIRACLE a fost realizat între 1998 și 2000. Acesta a inclus 453 de pacienți cu simptome moderate până la severe de insuficiență cardiacă asociate cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) de 35% sau mai puțin și o durată QRS de cel puțin 130 milisecunde. Pacienții au fost repartizați aleatoriu (dublu-orb) la CRT ($n = 228$) sau la un grup de control ($n = 225$) timp de 6 luni, în timp ce terapia convențională pentru insuficiența cardiacă a fost menținută. În comparație cu grupul de control, pacienții repartizați aleatoriu la CRT au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a scorului calității vieții (-18,0 față de -9,0 puncte, $P = 0,001$), distanță de mers pe jos de 6 minute (+39 față de +10 metri, $P = 0,005$), clasamentul clasei funcționale NYHA (-1,0 față de clasă de exerciții fizice, timp $< 0,00$ față de treadmill), (+81 față de +19 secunde, $P = 0,001$), Vo₂ maxim (+1,1 față de 0,1 ml/kg/min, $P < 0,01$) și FEVS (+4,6% față de -0,2%, $P < 0,001$). Pacienții alocați la CRT au demonstrat o îmbunătățire foarte semnificativă a punctului final de răspuns al insuficienței cardiace clinice compozit în comparație cu subiecții de control, sugerând astfel o îmbunătățire generală a stării clinice a insuficienței cardiace (Fig. 26-1). În plus, în comparație cu grupul de control, mai puțini pacienți din grupul CRT au necesitat spitalizare (8% față de 15%) sau medicamente intravenoase (7% față de 15%) pentru tratamentul agravării insuficienței cardiace (ambele $P < 0,05$). În grupul de resincronizare, reducerea cu 50% a spitalizării a fost însoțită de o reducere semnificativă a duratei șederii, ceea ce a dus la o scădere cu 77% a numărului total de zile de spitalizare pe o perioadă de 6 luni în comparație cu grupul de control. Maiorul

70% q

60%-

50%-

40%-

30%-

20%-

10% -

0%

FIGURA 26-1 Efectul CRT asupra unui obiectiv final al răspunsului clinic compozit în studiul MIRACLE. Înălțat indică faptul că pacientul moare, este spitalizat din cauza sau asociat cu deteriorarea insuficienței cardiace sau demonstrează o agravare în clasa NYHA la ultima observație reportată (LOCF) sau o înălțare moderată până la marcată a scorului de evaluare globală a pacientului la LOCF. Îmbunătățit indică faptul că pacientul nu s-a înălțat (așa cum este definit mai sus) și demonstrează o îmbunătățire a clasei NYHA la LOCF și/sau o îmbunătățire moderată până la marcată a scorului de evaluare globală a pacientului la LOCF. Neschimbat indică faptul că pacientul nu este nici îmbunătățit, nici înălțat. $P < 0,001$ pentru analiza chi-pătrat. (Modificat din Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, pentru Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation [MIRACLE] Investigators and Coordinators: Double-blind, randomized controlled trial of cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346:1845, 2002.)

limitarea terapiei a fost implantarea nereușită a dispozitivului la 8% dintre pacienți. Rezultatele acestui studiu au condus la aprobarea de către FDA din SUA a sistemului InSync în august 2001, primul sistem CRT aprobat în Statele Unite, permițând astfel introducerea CRT în practica clinică.

Studiul MIRACLE a oferit, de asemenea, dovezi convingătoare care susțin apariția remodelării ventriculare stângi inverse cu CRT cronică. În studiul MIRACLE, ecocardiograme Doppler în serie au fost obținute la momentul inițial și la 3 și 6 luni la un subgrup de 323 de pacienți. CRT timp de 6 luni a fost asociat cu scăderea volumelor diastolice și telesistolice (ambele $P < 0,001$), scăderea masei ventriculare stângi ($P < 0,01$), creșterea fracției de ejeție ($P < 0,001$), scăderea fluxului sanguin de regurgitare mitrală ($P < 0,001$) și îmbunătățirea performanței miocardice a grupului de control ($0,001 < P < 0,001$). Aceste efecte sunt similare cu cele observate în cazul beta-blocantei pentru insuficiența cardiacă, dar au fost observate în studiul MIRACLE la pacienții care au primit deja terapie cu beta-blocante.

Defibrilator cardioverter implantabil multicentric InSync Evaluare clinică randomizată

Studiul MIRACLE ICD a fost conceput pentru a fi aproape identic cu studiul MIRACLE. MIRACLE ICD a fost un studiu clinic prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat în paralel, menit să evalueze siguranța și eficacitatea unui sistem combinat CRT-ICD la pacienții cu cardiomiopatie dilatată (LVEF <35%, dimensiunea diastolică a ventriculului stâng [LVEDD] > 55 mm sau insuficiență cardiacă IVQRSHA III, clasa ventriculară NYQRSHA) >130 milisecunde) și o indicație pentru un ICD.10 Măsurile primare și secundare de eficacitate au fost în esență aceleași cu cele evaluate în studiul MIRACLE, dar au inclus și măsuri ale funcției ICD.

Din 369 de pacienți care au primit dispozitive și alocați aleatoriu, 182 au fost martori (ICD activat, CRT inactiv) și 187 au fost în grupul de resincronizare (ICD activat, CRT activ). La 6 luni, pacienții alocați la CRT activ au avut o îmbunătățire mai mare a scorului median al calității vieții (-17,5 față de -11,0, $P = 0,02$) și a clasei funcționale (-1 față de 0, $P = 0,007$) decât la controlul, dar nu au fost diferențe de controale în ceea ce privește modificarea distanței parcurse în 6 minute (55,6 p = 0,3 metri). Consumul maxim de oxigen a crescut cu 1,1 ml/kg/min în grupul de resincronizare față de 0,1 ml/kg/min la controale ($P = 0,04$), în timp ce durata exercițiului pe banda de alergare a crescut cu 56 de secunde în grupul CRT și a scăzut cu 11 secunde la controale ($P = 0,0006$). Amploarea îmbunătățirii a fost comparabilă cu cea observată în studiul MIRACLE, sugerând astfel că pacienții cu insuficiență cardiacă cu indicație pentru un ICD beneficiază la fel de mult de CRT ca și pacienții fără indicație pentru un ICD. Dispozitivul combinat CRT-ICD utilizat

în acest studiu a fost aprobat de FDA în iunie 2002 pentru utilizare la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică clasa III și IV NYHA, disincronie ventriculară și indicație pentru ICD.

CONTAK CD

Studiul CONTAK CD a înrolat 581 de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică cu asincronie ventriculară și tahiaritmii ventriculare maligne, toți candidați pentru un ICD.11 În urma încercărilor de implantare nereușite și a retragerilor, 490 de pacienți au fost disponibili pentru analiză. Studiul nu și-a îndeplinit obiectivul principal de reducere a progresiei bolii, așa cum este definit de un obiectiv compozit de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, mortalitate de orice cauză și aritmie ventriculară care necesită terapii cu defibrilator, deși tendințele au fost într-o direcție care favorizează îmbunătățirea rezultatelor cu CRT. Cu toate acestea, studiul CONTAK CD a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale absorbției maxime de oxigen și ale calității vieții în grupul de resincronizare în comparație cu subiecții de control, deși calitatea vieții a fost îmbunătățită numai la pacienții din clasa III și IV NYHA fără bloc de ramură dreaptă. Dimensiunile ventriculului stâng au fost, de asemenea, reduse și FEVS au crescut, așa cum sa observat în alte studii de CRT. Foarte important, îmbunătățirea observată în Vo_2 maxim cu resincronizarea cardiacă a fost din nou comparabilă cu cea observată în studiul MIRACLE. Îmbunătățiri ale clasei funcționale NYHA nu au fost observate în acest studiu. Dispozitivul CONTAK CD a fost aprobat de FDA în mai 2002 pentru utilizare la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică clasa III și IV NYHA, disincronie ventriculară și indicație pentru ICD.

Resincronizarea cardiacă în procesul de insuficiență cardiacă

Studiul CARE-HF a fost conceput pentru a evalua efectele terapiei de resincronizare fără ICD asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA și disincronie ventriculară. o durată QRS între 120 și 150 de milisecunde cu dovezi ecocardiografice de asincronie, au fost înrolați în acest studiu randomizat, neorb, controlat și monitorizat pentru o medie de 29,4 luni. Dintre aceștia, 404 pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a primi numai terapie medicală optimă și 409 pacienți pentru terapie medicală optimă plus terapie de resincronizare. Riscul de deces din orice cauză sau spitalizare neplanificată pentru un eveniment cardiac major, obiectivul principal analizat ca timp până la primul eveniment, a fost redus semnificativ cu 37% în grupul de tratament față de subiecții de control (raportul de risc [HR], 0,63; interval de încredere [CI] 95%, 0,51 până la 0,77; $P < 0,001$). În grupul CRT, 82 de pacienți (20%) au murit în timpul urmăririi, spre deosebire de 120 de pacienți (30%) din grupul medical - o reducere semnificativă de 36% a mortalității de toate cauzele cu terapia de resincronizare (HR, 0,64; 95% CI, 0,48 până la 0,85; $P < 0,026$). De asemenea, terapia de resincronizare a redus semnificativ riscul de spitalizare neplanificată pentru un eveniment cardiac major cu 39%, mortalitatea tuturor cauzelor plus spitalizarea pentru insuficiență cardiacă cu 46% și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă cu 52%.

Comparație între terapia medicală, stimularea și defibrilarea pentru insuficiența cardiacă

Început la începutul anului 2000, COMPANION a fost un studiu clinic multicentric, prospectiv, randomizat, controlat, conceput pentru a compara terapia medicamentoasă singură cu terapia medicamentoasă în combinație cu resincronizare cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, un defect de conducere intraventriculară, insuficiență cardiacă clasa NYHA III sau IV și nicio indicație pentru un dispozitiv. din trei grupuri de tratament într-o alocare de 1: 2: 2 - grupul I (308 pacienți) a primit numai îngrijire medicală optimă, grupul II (617 pacienți) a primit îngrijiri medicale optime și Guidant CONTAK TR (generator de puls biventricular) și grupul III (595 pacienți) au primit îngrijiri medicale optime și CONTAK CD (dispozitiv combinat insuficiență cardiacă/bradicardie/tahicardie). Obiectivul principal al studiului COMPANION a fost un compus al mortalității de toate cauzele și spitalizării de toate cauzele, măsurat ca timp până la primul eveniment începând din momentul randomizării. Obiectivele secundare au inclus mortalitatea de toate cauzele și o varietate de măsuri de

LU Q

O

LU LU cc

</>

LU

26

Număr la risc CRT Terapie medicală

409

404

376

365

351

321

ZILE

213

192

89

71

FIGURA 26-2 Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii la pacienții randomizați la CRT față de terapia medicală convențională în studiul CARE-HF. (Modificat din Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al, pentru Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 352:1539, 2005.)

OPTA

CRT HR 0,76 (IC: 0,58-1,01)

CRT-D HR 0,64 (IC: 0,48-0,86)

CRT vs. OPT: RR = 24%, p = 0,060 (limită critică = 0,014)

CRT-D vs. OPT: RR = 36%, p = 0,003 (limită critică = 0,022)

FIGURA 26-3 Estimările Kaplan-Meier ale timpului până la deces din orice cauză la pacienții alocați aleatoriu doar pentru terapia medicală optimă (OPT), OPT cu CRT singur sau OPT cu un dispozitiv combinat CRT-ICD în studiul COMPANION. AR = risc absolut; RR = risc relativ. (Modificat din Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med 350:2140, 2004.)

morbiditate cardiovasculară. În comparație cu terapia medicală optimă în monoterapie, obiectivul final combinat de mortalitate sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă a fost redus cu 35% la pacienții cărora li s-a administrat CRT și cu 40% la pacienții cărora li s-a administrat CRT-ICD (ambele $P < 0,001$). Numai pentru criteriul final al mortalității, pacienții cu CRT au avut o reducere de 24% a riscului ($P = 0,060$), iar pacienții cu CRT-ICD au prezentat o reducere cu 36% a riscului ($P < 0,003$) în comparație cu terapia medicală optimă (Fig. 26-3). Studiul COMPANION a confirmat rezultatele studiilor anterioare de terapie de resincronizare în îmbunătățirea simptomelor, toleranței la efort și a calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cu asincronie ventriculară. În plus, a arătat pentru prima dată impactul CRT-ICD în reducerea mortalității de toate cauzele și a sugerat beneficii incrementale din terapiile cu dispozitive combinate. Aceste studii efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă III și IV NYHA au stabilit recomandarea inițială din 2005 pentru CRT: „Pacienții cu FEVS mai mică sau egală.

Dispozitive pentru monitorizarea și gestionarea insuficienței cardiace

până la 35%, ritm sinusal și simptome de clasa funcțională III NYHA sau clasa IV ambulatorie, în ciuda terapiei medicale optime recomandate și care au asincronie cardiacă, care este definită în prezent ca un QRS mai mare sau egal cu 0,120 secunde, ar trebui să primească CRT, cu sau fără ICD, cu excepția cazului în care sunt contraindicate (nivelul de dovezi actualizat și discutat recent). indicații pentru CRT.

Studiile clinice mai recente ale CRT s-au concentrat pe întârzierea progresiei insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici sau mai puțin simptomatici. Studiul MIRACLE ICD II a sugerat un astfel de beneficiu într-o cohortă mică de subiecți din clasa II NYHA,16 care a condus la studii ulterioare la scară largă în această populație.

Studii controlate randomizate ale terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă I și II de la New York Heart Association

Peste 4500 de pacienți au fost evaluați în studii randomizate controlate de CRT pentru cei cu insuficiență cardiacă de clasa funcțională I și II NYHA. Următoarele studii randomizate controlate sunt considerate a fi printre studiile de referință ale CRT la această populație de pacienți: studiul REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction)17,18 MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Therapy Resynchron),19,200 și RAFT. (Resincronizare/ defibrilare pentru Trial Ambulatory Heart Failure).21

Resincronizarea inversează remodelarea în studiul de disfuncție ventriculară stângă sistolică

Studiul REVERSE a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, conceput pentru a aborda beneficiul CRT față de terapia medicală optimă numai asupra morbidității insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară. mai mari au fost repartizați aleatoriu. Toți pacienții au primit un dispozitiv CRT cu sau fără ICD; 191 au fost alocați grupului de control al terapiei medicale optime singure (CRT off) și 419 grupului CRT combinat cu terapia medicală optimă. Obiectivul principal a fost un scor clinic compus al insuficienței cardiace. Deoarece scopul studiului a fost de a determina efectul CRT în prevenirea progresiei bolii, o stare „înărăutățită” a fost considerată un rezultat negativ.

Chiar dacă procentul de subiecți al căror criteriu final de răspuns clinic compozit s-a înărăutățit nu a fost redus semnificativ în grupul CRT față de subiecții de control (16% versus 21%, $P = 0,10$), un beneficiu semnificativ al CRT a fost observat în îmbunătățirea structurii și funcției ventriculare și a morbidității insuficienței cardiace, cu o reducere de 53% a riscului relativ la prima insuficiență cardiacă în timpul spitalizării (HR, 7; 0,03). Astfel, REVERSE a fost primul studiu randomizat mare, multicentric care a demonstrat potențialul CRT de a încetini progresia bolii prin remodelare inversă la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă I și II NYHA și asincronie ventriculară.

Test de implantare de defibrilator automat multicentric cu terapie de resincronizare cardiacă

MADIT-CRT a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, conceput pentru a aborda beneficiul potențial de supraviețuire și morbiditate al CRT la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa I și II NYHA, prin evaluarea reducerii riscului de deces și a evenimentelor de insuficiență cardiacă non-fatale la această populație. de 130 milisecunde sau mai mult și fie o cauză ischemică (pacienți din clasa I), fie orice cauză (pacienți din clasa II). Studiul nu a fost orbit în sensul că medicii tratați au fost conștienți de sarcinile grupului de studiu.

În perioada de urmărire medie de 2,4 ani, obiectivul principal de deces din orice cauză sau un eveniment de insuficiență cardiacă nefatal a apărut la 17,2% din grupul CRT-ICD față de 25,2% din grupul numai cu ICD, o reducere relativă a riscului de 34% (HR, 0,66; 95% CI, 0,842; 1 = 0,842; 26-4). Acest beneficiu semnificativ a fost determinat de o reducere cu 41% a

ANI DE LA RANDOMIZARE

Nr. la risc (probabilitate de supraviețuire)

Numai ICD 731	621(0,89)	379(0,78)	173(0,71)	43(0,63)
CRT-ICD 1089	985(0,92)	651(0,86)	279(0,80)	58(0,73)

FIGURA 26-4 Estimări Kaplan -Meier ale probabilității de supraviețuire fără insuficiență cardiacă. A existat o diferență semnificativă în estimarea supraviețuirii fără insuficiență cardiacă între grupul care a primit CRT-ICD și grupul care a primit numai un ICD (P neajustat < 0,001 prin testul log-rank). (Modificat din Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med 361:1329, 2009.)

evenimente de insuficiență cardiacă (13,9% față de 22,8%; HR, 0,59; 95% CI, 0,47 până la 0,74; P < 0,001). În ceea ce privește subgrupurile prespecificate, atât grupele ischemice, cât și cele nonischemice au prezentat beneficii cu CRT; cu toate acestea, un beneficiu mai mare a fost observat la femei decât la bărbați și la pacienții cu o durată QRS de 150 milisecunde sau mai mult. Un alt factor care a prezis răspunsul la CRT în acest studiu a fost morfologia QRS, pacienții care au beneficiat cel mai mult având bloc de ramură stângă (BBB).

Resincronizare/defibrilare pentru Proba de insuficiență cardiacă ambulatorie

RAFT a fost diferit de studiul REVERSE și MADIT-CRT prin faptul că, inițial, au fost incluși pacienți din clasa II și III NYHA. Cu toate acestea, după ce datele din studiul CARE-HF au arătat o reducere clară a mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III NYHA, protocolul a fost revizuit pentru a include numai pacienții cu clasa II NYHA. Foarte important, RAFT a fost primul care a arătat un beneficiu al mortalității combinat cu CRT-ICD față de un ICD singur și o reducere a mortalității cu adăugarea de CRT la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II NYHA.²¹ Rezultatul primar al mortalității de toate cauzele sau al spitalizării pentru insuficiență cardiacă a avut loc în 40% și, respectiv, 33% din ICD și, respectiv, CRT-ICD, cu întârzierea semnificativă a grupurilor primare, cu o întârziere semnificativă. În grupul CRT-ICD. În total, 23,5% dintre pacienți au murit. Rata de deces actuarială la 5 ani a fost mai mică (28,6% față de 34,6%) și timpul până la deces a fost mai mare la pacienții cu CRT-ICD decât în grupul ICD. Pe baza acestor rezultate, 14 pacienți ar trebui să fie tratați cu un CRT-ICD timp de 5 ani pentru a preveni un deces față de

tratamentul cu un ICD singur. Aceste beneficii au fost în detrimentul unei rate crescute de evenimente adverse legate de procedură. Cu toate acestea, rezultatele de la RAFT și REVERSE au dus la extinderea de către FDA a indicației pentru anumite dispozitive CRT pentru a include pacienți cu insuficiență cardiacă ușor simptomatică (clasa II NYHA), o FEVS de 30% sau mai mică, LBBB și o durată QRS de 130 milisecunde sau mai mult.

Indicații pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă

De la recomandarea inițială a ghidului CRT din 2005, indicațiile pentru CRT au fost extinse la pacienții mai puțin simptomatici, dar și limitate într-o oarecare măsură pe baza morfologiei QRS și/sau a duratei QRS.²³ Recomandările actuale ale ghidurilor definesc asincronia ventriculară în funcție de durata QRS. Deși ecocardiografia pare a fi o modalitate promițătoare de a defini asincronia ventriculară, studiul PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) nu a susținut utilizarea măsurilor ecocardiografice ale disincroniei ca criterii de selecție pentru CRT la pacienții cu durate QRS de 120 de milisecunde, analiza RESE,²⁵ sau mai mare. MADIT-CRT și RAFT au sugerat că pacienții cu durate QRS de 150 de milisecunde sau mai mult și/sau cei cu morfologie LBBB beneficiază cel mai mult de CRT. Pe baza acestor observații, recomandările pentru utilizarea CRT au fost revizuite substanțial în 2012 (a se vedea Tabelul 26G-1).²³

Conform acestor noi ghiduri CRT, indicațiile pentru CRT includ pacienții care au o FEVS de 35% sau mai puțin, ritm sinusal, LBBB cu o durată QRS de 120 milisecunde sau mai mult și simptome de clasa II, III sau ambulatorie IV NYHA în timp ce primesc tratament medical optim. Deși nivelul de indicație este oarecum mai puternic pentru pacienții care îndeplinesc aceste criterii cu o durată QRS de 150 milisecunde sau mai mare, CRT ar trebui, în general, oferit tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cu o fracție de ejeție redusă și LBBB. La pacienții cu insuficiență cardiacă mai avansată (de exemplu, pacienți de clasa III NYHA și pacienți de clasa IV ambulatori), cei care îndeplinesc criteriile menționate mai sus cu o durată QRS de cel puțin 150 milisecunde și morfologie non-LBBB ar trebui să fie de asemenea luați în considerare pentru CRT.

Limitările terapiei de resincronizare cardiacă

Rata de succes pentru plasarea unui sistem de resincronizare cardiacă transvenoasă a variat de la aproximativ 88% până la 92% în studiile clinice, deși în experiența clinică contemporană este de până la 97% până la 98% în unele centre (de exemplu, experiența Ohio State University). Astfel, unii pacienți supuși unei proceduri de implant nu vor primi un sistem funcțional dacă se utilizează această abordare. Complicațiile legate de implant sunt similare cu cele observate cu stimulatoarele cardiace și defibrilatoarele standard, cu risc suplimentar de disecție sau perforare a sinusului coronar. Acesta este un eveniment rar, dar poate duce la morbiditate substanțială și chiar mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă

În ciuda rezultatelor studiilor randomizate controlate CRT, unii pacienți nu răspund la această terapie. Rata de non-răspuns la CRT pare să fie de aproximativ 25%, o rată care este

similară cu rata de non-răspuns la terapiile medicamentoase pentru insuficiența cardiacă. O varietate de factori au fost propuși pentru a contribui la rata de non-răspuns asociată cu CRT, inclusiv plasarea suboptimă a derivației ventriculare stângi, sincronizarea AV și VV suboptimă, cicatricea ventriculară și progresia bolii insuficienței cardiace.

Direcții viitoare în terapia de resincronizare cardiacă

În prezent, CRT este evaluată la pacienții cu durate QRS înguste și, de asemenea, la cei cu reduceri ușoare ale FEVS (FEVS de 36% până la 50%). Cel mai mare studiu controlat randomizat al CRT la pacienții cu durate QRS înguste a fost studiul Echo-CRT (CRT ghidat ecocardiografic). Acesta a înrolat pacienți cu simptome moderate până la severe de insuficiență cardiacă sistolică, o durată QRS îngustă de mai puțin de 130 de milisecunde și dovezi ecocardiografice de asincronie cardiacă. Pacienții au primit toate terapiile obișnuite pentru insuficiența cardiacă, inclusiv un ICD, și au fost desemnați aleatoriu să primească CRT sau fără CRT. Procesul a fost oprit devreme pentru inutilitate de către consiliul de monitorizare a datelor și siguranței. La închiderea studiului, 809 pacienți au fost repartizați aleatoriu la CRT = ON sau CRT = OFF și observați pentru o medie de 19,6 luni. Rezultatul primar al decesului din orice cauză sau prima spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace a apărut la 116 din 404 pacienți cu CRT față de 102 din 405 pacienți de control (28,7% față de 25,2%, $P = \text{NS}$) și nu a demonstrat un beneficiu al CRT în populația de studiu. Mai mulți pacienți au murit în grupul CRT, dar numărul deceselor a fost prea mic pentru ca rezultatele să fie definitive. Studiul MIRACLE-EF (www.clinicaltrials.gov; identificator NCT01735916) evaluează efectele CRT asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II și III NYHA și o FEVS de 36% până la 50%, o durată QRS mai mică de 130 milisecunde și un LBBB.

MOARTE SUBTA CARDIACA LA PACIENTII CU INSUFICIENTIA CARDIACA

Pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică ventriculară stângă prezintă un risc crescut de MSC (vezi și capitolul 39).²⁷⁻²⁹ MSC este principala cauză de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă și apare cu o rată de șase până la nouă ori mai mare decât cea observată în populația generală. Având în vedere această incidență mare a SCD la pacienții cu insuficiență cardiacă, a fost logic să se presupună că un ICD utilizat ca terapie profilactică ar reduce mortalitatea totală prin scăderea incidenței SCD. O serie de studii au testat această ipoteză.

Studii controlate randomizate ale defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile pentru insuficiență cardiacă

Câteva studii timpurii au susținut beneficiul implantării profilactice a ICD, dar niciunul dintre ele nu s-a dovedit atât de concludent. Studiile de referință care stabilesc un rol pentru ICD ca prevenire primară a mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II),³⁰ studiul DEFINITE (Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated

Cardiomyopathy)³¹ și National Institutes of Health-Heponor (SCD-Heponor) Procesul de insuficiență cardiacă-moarte).³²

Test de implantare de defibrilator automat multicentric II

MADIT II, un studiu controlat randomizat, a fost proiectat și alimentat prospectiv pentru a evalua beneficiul de supraviețuire al ICD într-o populație de pacienți post-infarct miocardic cu fracții de ejeție reduse (<30%).³⁰ Este important, acest studiu nu a inclus markeri aritmici pentru includere, cum ar fi tahicardia ventriculară nesustținută sau inductibilă. Un total de 1232 de pacienți au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 3: 2 pentru a primi un ICD (742 de pacienți) sau terapie medicală convențională (490 de pacienți). Pe parcursul unei urmăririi medii de 20 de luni, ratele mortalității de toate cauzele au fost de 19,8% în brațul cu terapie convențională și de 14,2% în grupul ICD (31% reducere a riscului relativ, $P = 0,016$) (Fig. 26-5). Efectul terapiei cu ICD asupra supraviețuirii a fost similar în analizele de subgrup stratificate în funcție de vârstă, sex, fracție de ejeție, clasa NYHA și intervalul QRS. Mai mult, beta-blocantele au fost utilizate de 72% dintre acești pacienți, care au fost bine echilibrați între grupurile cu ICD și cele cu terapie convențională. De notat, majoritatea pacienților înscriși în MADIT II au fost clasificați ca clasa II sau III NYHA. Pacienții de clasa IV au fost excluși, iar cohorta de clasa I a fost relativ mică. Media FEVS a fost de 23%. Descoperirile au sugerat că pacienții cu insuficiență cardiacă cu simptome ușoare până la moderate și reduceri moderate până la severe ale LVEF pot beneficia cel mai mult de un ICD profilactic. Mai mult, beneficiul de supraviețuire observat în MADIT II a început la aproximativ 9 luni după implantarea dispozitivului. Această observație poate fi importantă atunci când se ia în considerare momentul plasării dispozitivului la pacienții eligibili.

Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu studiu de cardiomiopatie dilatată nonischemică

Deși MADIT II a înrolat exclusiv pacienți post-infarct miocardic cu o cauză ischemică de disfuncție sistolică ventriculară stângă și insuficiență cardiacă, DEFINITE a fost primul studiu randomizat de terapie de prevenție primară cu ICD la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică.³¹ Astfel de pacienți prezintă, de asemenea, rate ridicate de SCD; cu toate acestea, până de curând a existat puțin consens în ceea ce privește managementul riscului de MSC la astfel de pacienți. Acest lucru se poate datora parțial limitărilor în evaluarea obiectivă a riscului, deoarece nu s-a demonstrat că nicio procedură de testare invazivă sau neinvazivă nu poate determina cu exactitate ce pacient cu insuficiență cardiacă nonischemică este probabil să moară brusc. De asemenea, au întunecat imaginea și observațiile mai vechi care sugerează că administrarea profilactică a unui agent antiaritmie, amiodarona, ar putea prelungi supraviețuirea la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică.

Insuficiență cardiacă

503(0,91)

329(0,90)

274(0,84)

170(0,78)

110(0,78)

65(0,69)

9

3

Defibrilator 742

Convențional 490

FIGURA 26-5 Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii la pacienții alocați aleatoriu unui tratament cu ICD sau terapie medicală convențională în MADIT II. Reducerea riscului relativ a fost de 31% cu ICD (P = 0,007 prin testul log-rank). (Modificat din Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med 361:1329, 2009.)

LU

CC

cc o

0,4-i

0,3

0,2

0,1

Amiodarona

Terapia ICD

Placebo

0,0

0 6 12 18 24 30 36 42 48 54 60

LUNI DE URMAR

FIGURA 26-6 Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii la pacienții alocați aleatoriu unui tratament cu ICD, terapie medicală convențională sau terapie medicală convențională plus amiodarona în SCD-HeFT. (Modificat din Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225, 2005.)

Studiul DEFINITE a fost o evaluare prospectivă a 458 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată neischemică. Criteriile de intrare au inclus o fracție de ejeție de 35% sau mai puțin, antecedente de insuficiență cardiacă simptomatică și prezența aritmiei ambientale definite ca un episod de tahicardie ventriculară nesusținută sau cel puțin 10 contracții ventriculare premature pe o perioadă de 24 de ore în timpul monitorizării electrocardiografice ambulatorii continue. Două sute douăzeci și nouă de pacienți au fost repartizați aleatoriu fiecărui grup al studiului și au primit fie un ICD și terapie medicală standard, fie numai terapie medicală standard. Conformitatea cu terapia medicală a fost excelentă și a inclus un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) în 86% din cohortă și un beta-blocant în 85%. Pacienții au fost monitorizați pentru o medie de $29,0 \pm 14,4$ luni cu un obiectiv primar de mortalitate de toate cauzele.

Șaizeci și opt de decese au fost raportate în studiul DEFINITE, 28 în grupul ICD și 40 în grupul cu terapie standard. Implantarea unui ICD a condus la o reducere nesemnificativă de 35% a decesului din orice cauză (HR, 0,65; 95% CI, 0,40 până la 1,06; $P = 0,08$) și a redus semnificativ riscul de moarte subită cu un remarcabil 80% (HR, 0,20; 95% CI, 0,070%; $P = 0,06$). În subgrupul de pacienți din clasa III NYHA, mortalitatea de toate cauzele a fost semnificativ scăzută în brațul ICD (HR, 0,37; 95% CI, 0,15 până la 0,90; $P = 0,02$). Deși acest studiu a fost insuficient și nu a atins o semnificație statistică în ceea ce privește obiectivul primar al mortalității de toate cauzele pentru întreaga cohortă repartizată aleatoriu, rezultatele au demonstrat o tendință puternică către un avantaj de supraviețuire pentru pacienții care au primit un ICD.

Procesul de moarte subită cardiacă-insuficiență cardiacă

Rezultatele SCD-HeFT au fost publicate în 2005 și au avut un impact substanțial asupra ghidurilor de practică curente pentru ICD. au fost eligibili pentru studiu. SCD-HeFT a fost un studiu cu trei brațe în care tratamentul cu un ICD a fost comparat cu amiodarona și placebo. Astfel, SCD-HeFT a abordat cel puțin două probleme importante în managementul insuficienței cardiace: (1) dacă terapia empirică cu amiodarona salvează vieți la pacienții bine tratați cu insuficiență cardiacă de clasa II și III NYHA și nicio indicație aritmică pentru medicament și (2) dacă un ICD profilactic salvează vieți la astfel de pacienți cu insuficiență cardiacă fie dintr-o cauză ischemică sau nonischemică.

În SCD-HeFT, pacienții au primit tratament standard pentru insuficiență cardiacă, dacă a fost tolerat, care a inclus un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină în 85%, un beta-blocant în 69% și un antagonist aldosteronului în 19%, compatibil cu recomandările ghidului la momentul în care

studiu a fost realizat. Urmărirea mediană a fost de 45,5 luni. Foarte important, cohorta a fost împărțită în mod egal între cauzele ischemice și nonischemice ale insuficienței cardiace, permițând astfel să se facă o analiză importantă de subgrup a acestor cohorte.

Ratele de mortalitate în grupurile cu ICD, amiodaronă și placebo au fost de 17,1%, 24% și 22,3% la 3 ani și 28,9%, 34,1% și, respectiv, 35,9% la 5 ani (Fig. 26-6). Un ICD a fost asociat cu o reducere semnificativă statistic cu 23% a mortalității de toate cauzele în comparație cu placebo (HR, 0,77; 97,5% CI, 0,62 până la 0,96; P = 0,007). Mortalitatea în brațul cu amiodaronă nu a fost semnificativ diferită de cea în brațul placebo în toate subgrupele (HR, 1,06; 97,5% CI, 0,86 până la 1,30). Grade similare de beneficiu cu un ICD au fost observate la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică (reducere de 21% a mortalității) și nonischemică (reducere de 27% a mortalității), confirmând astfel constatările MADIT II și, respectiv, DEFINITE. SCD-HeFT oferă cele mai solide dovezi până în prezent care susțin utilizarea profilactică a unui ICD la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică clasa II și III NYHA.

Indicații pentru implantarea profilactică a defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă

Ghidurile pentru insuficiența cardiacă a Colegiului American de Cardiologie (ACCF)/AHA din 2013 au oferit recomandări puternice (nivel I) pentru ICD-uri profilactice în HFrEF2: „Terapia ICD este recomandată pentru prevenirea primară a MSC la pacienții selecționați cu HFrEF cel puțin 40 de zile post-IM cu FEVS < 35% și simptome NYHA direcționate în clasa II sau III, care sunt de așteptat ca simptome vii de terapie cronică sau III. > 1 an (nivel de evidență: A) și terapia ICD este recomandată pentru prevenirea primară a MSC la pacienții selecționați cu HFrEF cel puțin 40 de zile post-IM cu FEVS <30% și simptome de clasa I NYHA în timp ce primesc terapie medicală dirijată, care se așteaptă să trăiască > 1 an (nivel de evidență: B). De remarcat în contextul acestei recomandări, un studiu recent a arătat importanța programării ICD în minimizarea șocurilor inadecvate și îmbunătățirea rezultatelor pacientului.³³ Acest studiu a demonstrat că programarea terapiilor ICD pentru tahiaritmii de 200 bătăi/min sau mai mare sau cu o durată prelungită.

întârzierea terapiei pentru tahiaritmii de 170 bătăi/min sau mai mare, spre deosebire de programarea convențională, a fost asociată cu reduceri ale terapiei inadecvate și a mortalității de toate cauzele pe parcursul unei urmăriri medii de 1,4 ani.

DISPOZITIVE IMPLANTABILE PENTRU MONITORIZAREA INSUFICIENTIEI CARDIACA

Diagnosticarea insuficienței cardiace pe bază de dispozitiv Dispozitivele implantabile pot oferi informații fiziologice substanțiale despre pacienții cu insuficiență cardiacă. Astfel de informații pot fi utile în evaluarea stării clinice a insuficienței cardiace și/sau în prezicerea episoadelor de decompensare a insuficienței cardiace. Dacă aceste dispozitive sunt fiabile în acest din urmă sens, utilizarea acestor informații poate îmbunătăți rezultatele insuficienței cardiace prin reducerea riscului de agravare a insuficienței cardiace. De exemplu, multe dispozitive implantabile CRT și ICD pot furniza informații despre frecvența și ritmul cardiac atrial, ritmul și ritmul cardiac ventricular, nivelul de activitate al pacientului, HRV și, în unele cazuri, impedanța intratoracică, care a fost propusă ca măsură a „umezeții” plămânilor. Multe dispozitive implantabile înregistrează o tendință de activitate, oferind astfel o înregistrare obiectivă a numărului de ore pe zi în care pacienții sunt activi fizic. Nivelul de activitate poate servi ca un instrument util de predare și de întărire atât pentru pacient, cât și pentru familie cu privire la importanța și nivelul de activitate. Deoarece intoleranța la efort este o manifestare a agravării insuficienței cardiace, o scădere a nivelului de activitate al pacientului poate oferi un indiciu obiectiv pentru progresia sau decompensarea bolii.

HRV reflectă echilibrul dintre activitatea sistemului nervos simpatic și parasimpatic din inimă; o scădere a HRV este un marker al tonusului simpatic crescut și al tonusului parasimpatic scăzut (vezi capitolul 89). Un studiu realizat de Adamson și colegii³⁴ a arătat că HRV a scăzut în zilele până la săptămânile care au dus la spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace, sugerând astfel că scăderea HRV poate prezice episoade de agravare a insuficienței cardiace. Având în vedere înțelegerea noastră a schimbărilor din mediul neurohormonal care apar pe măsură ce insuficiența cardiacă se agravează, această abordare a monitorizării insuficienței cardiace se poate dovedi în cele din urmă utilă.

Deoarece majoritatea pacienților cu decompensare prezintă congestie pulmonară din cauza presiunii crescute de umplere a ventriculului stâng, măsurarea indirectă a apei pulmonare sau măsurarea directă a presiunii de umplere a ventriculului stâng sau surogatul acesteia

pot fi utile în gestionarea pacienților cu insuficiență cardiacă în ambulatoriu. Dispozitivele implantabile pot monitoriza starea lichidului prin evaluarea modificărilor impedanței intratoracice. Într-un studiu mic pe 33 de pacienți, modificările impedanței intratoracice au demonstrat capacitatea de a prezice spitalizarea pentru insuficiență cardiacă decompensată cu 10 până la 14 zile înainte de eveniment.³⁵ Un studiu mai recent și mai amplu a confirmat această observație și a demonstrat superioritatea impedanței intratoracice față de monitorizarea zilnică a greutății în prezicerea agravării evenimentelor de insuficiență cardiacă.³⁶

Mai mult, se pare că detectarea modificărilor parametrilor de diagnosticare a insuficienței cardiace bazate pe dispozitiv prin utilizarea unui algoritm bazat pe parametri combinați poate stratifica pacienții în subgrupuri cu risc ridicat și cu risc scăzut. Studiul PARTNERS-HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients with Heart Failure) a arătat că pacienții cu un scor pozitiv de diagnosticare a insuficienței cardiace combinate au avut un risc de 5,5 ori mai mare de spitalizare pentru insuficiență cardiacă într-o lună de la evaluare. a acestei tehnologii. O încercare de a face acest lucru, DOT-HF (Diagnostic Outcome Trial in Heart Failure), a demonstrat o creștere așteptată a vizitelor la clinica pentru insuficiență cardiacă în ambulatoriu și o creștere neașteptată a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.³⁸

Monitoare hemodinamice implantabile

În cele din urmă, o nouă generație de dispozitive de monitorizare implantabile și mai sofisticate este în curs de investigare. Aceste dispozitive permit evaluarea continuă sau intermitentă a hemodinamicii, axată în general pe evaluarea presiunii arteriale intracardiace sau pulmonare. Observațiile timpurii au susținut utilitatea acestor dispozitive,³⁹⁻⁴² și un studiu amplu randomizat cu rezultate controlate a confirmat aceste observații.

Studiul CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA class III Heart Failure Patients) a repartizat aleatoriu 550 de pacienți în două grupuri în care clinicienii au folosit măsurarea zilnică a presiunii arteriale pulmonare în plus față de standardul de îngrijire (grup de tratament; n = 270) versus standard de îngrijire standard (grupul de control pulmonar, n = 240; Sistemul de monitorizare a presiunii arteriale a fost utilizat în acest studiu. Studiul CHAMPION a fost diferit de studiile anterioare ale monitoarelor hemodinamice implantabile prin faptul că ținte specifice de presiune și algoritmi de tratament au fost mandatați prin protocol pentru a asigura testarea adecvată a ipotezei. Obiectivul principal al studiului a fost rata de spitalizare pentru insuficiență cardiacă pe o perioadă de 6 luni, iar rezultatele pe termen lung au fost, de asemenea, evaluate prospectiv.

Pe o perioadă de 6 luni, au avut loc semnificativ mai puține spitalizări pentru insuficiență cardiacă în grupul de tratament decât în grupul de control (83 în grupul de tratament față de 120 în grupul de control). Pe parcursul întregii urmăriri simple-orb, cu o medie de 15 luni, grupul de tratament a avut o reducere a riscului relativ de 37% în spitalizările cu

insuficiență cardiacă față de grupul de control (Fig. 26-7). Cele mai multe modificări ale medicamentelor bazate pe presiune (aproximativ 75%) au implicat, așa cum era de așteptat, diuretice și nitrați cu acțiune prelungită. Toate cele patru prespecificate și alimentate statistic

> 6 luni 45% RRR, $p < 0,0001$

obiectivele secundare au fost îndeplinite și au favorizat grupul de tratament, inclusiv reducerea presiunii arteriale pulmonare, proporția de pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă, zile în viață și în afara spitalului pentru insuficiență cardiacă și scorul de calitate a vieții. Rata de lipsă de complicații legate de dispozitiv sau de sistem a fost de 98,6%, iar rata de eliberare generală de defecțiuni ale senzorului de presiune a fost de 100%.

Unul dintre aceste sisteme, un sistem implantabil de monitorizare a presiunii atriale stângi, poate schimba radical modul în care pacienții cu insuficiență cardiacă sunt gestionați cronic prin promovarea unei paradigme de autogestionare a pacientului, direcționată de medic. Utilizarea acestui sistem este similară cu modul în care indivizii diabetici autotitrază insulina cu ajutorul unui glucometru. Datele preliminare au demonstrat fezabilitatea și utilitatea potențială a acestei abordări la pacienții cu insuficiență cardiacă.⁴²

REZUMAT ȘI DIRECȚII VITORIALE

CRT oferă o abordare terapeutică pentru tratarea pacienților cu asincronie ventriculară și insuficiență cardiacă. Experiența substanțială sugerează că este sigur și eficient, pacienții demonstrând o îmbunătățire semnificativă atât a simptomelor clinice, cât și a multiplelor măsuri ale stării funcționale, capacității de efort și rezultatelor. Recomandările pentru CRT se bazează acum nu numai pe durata QRS, ci și pe morfologie. Implantarea profilactică a unui ICD este, de asemenea, un beneficiu dovedit la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tehnologiile de monitorizare implantabile au potențialul de a ne îmbunătăți capacitatea de a evita episoadele de decompensare a insuficienței cardiace și pot îmbunătăți istoria naturală a bolii.

Referințe

Dissincronia ventriculară

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 actualizare ghid pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult-articol rezumat. *Circulation* 112:1825, 2005 și *J Am Coll Cardiol* 46:1116, 2005.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA ghid pentru managementul insuficienței cardiace: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulația* 62(16):e147, 2013.

Cheng A, Helm RH, Abraham TP: Mecanisme patofiziologice care stau la baza disincroniei ventriculare. *Europace* 11:v10, 2009.

Abraham WT: Terapia de resincronizare cardiacă este importantă pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și asincronie ventriculară. *Circulație* 114:2692, 2006.

Abraham WT, Smith SA: Dispozitive în managementul insuficienței cardiace cronice avansate. *Nat Rev Cardiol* 10:98, 2013.

Studii controlate randomizate ale terapiei de resincronizare cardiacă

Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T și colab.: pentru investigatorii studiului Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC). Efectele stimulării biventriculare multisite la pacienții cu insuficiență cardiacă și întârziere a conducerii intraventriculare. *N Engl J Med* 344:873, 2001.

Leclercq C, Walker S, Linde C și colab: Efecte comparative ale stimulării permanente biventriculare și univentriculare drepte la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fibrilație atrială cronică. *Eur Heart J* 23:1780, 2002.

Abraham WT, în numele anchetatorilor și coordonatorilor evaluării clinice randomizate Multicenter InSync (MIRACLE): justificarea și proiectarea unui studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: Evaluarea clinică randomizată Multicenter InSync (MIRACLE). *J Card Fail* 6:369, 2000.

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL și colab.: pentru anchetatorii și coordonatorii Evaluării clinice aleatorii multicentri InSync (MIRACLE). Studiu controlat, dublu-orb, randomizat de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă cronică. *N Engl J Med* 346:1845, 2002.

Young JB, Abraham WT, Smith AL și colab.: Siguranța și eficacitatea terapiei combinate de resincronizare cardiacă și defibrilarea cardioversiei implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată. Studiul multicentric InSync ICD de evaluare clinică randomizată (MIRACLE ICD). *JAMA* 289:2685, 2003.

Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu întârziere a conducerii intraventriculare și tahiaritmii ventriculare maligne. *J Am Coll Cardiol* 42:1454, 2003.

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E și colab., în numele Comitetului de conducere și anchetatorilor studiului CARE-HF: Studiul CARE-HF (Cardiac RESynchronisation in Heart Failure study): Raționament, proiectare și obiective. *Eur J Heart Fail* 3:481, 2001.

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E și colab.: pentru investigatorii studiului de resincronizare cardiacă-insuficiență cardiacă (CARE-HF). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. *N Engl J Med* 352:1539, 2005.

Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA, pentru Comitetul de conducere COMPANION și anchetatorii clinici COMPANION: managementul insuficienței cardiace folosind dispozitive implantabile pentru resincronizare ventriculară: comparație între terapie medicală,

stimulare și defibrilare în studiul insuficienței cardiace cronice (COMPANION). J Card Fail 6:276, 2000.

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med 350:2140, 2004.

Abraham WT, Young JB, Leon AR și colab: Efectele resincronizării cardiace asupra progresiei bolii la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, o indicație pentru un defibrilator cardioverter implantabil și insuficiență cardiacă cronică ușor simptomatică. Circulation 110:2864, 2004.

Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC: Motivația și proiectarea unui studiu controlat randomizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică cu simptome anterioare sau insuficiență cardiacă ușoară: studiul Resynchronization Reverses Remodeling in Ventricular Dystolic Leftfunction (REVERSE) . Am Heart J 151:288, 2006.

Linde C, Abraham WT, Gold MR și colab.: Studiu randomizat de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă ușor simptomatică și la pacienții asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă și simptome anterioare de insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol 52:1834, 2008.

Moss AJ, Brown MW, Cannom DS și colab.: Test de implantare a defibrilatorului automat multicentric-terapie de resincronizare cardiacă (MADIT-CRT): Design și protocol clinic. Ann Electrophysiol noninvaziv 10:34, 2005.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med 361:1329, 2009.

Tang AS, Wells GA, Talajic M și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru insuficiență cardiacă ușoară până la moderată. N Engl J Med 363:2385, 2010.

Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, și colab.: Eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă prin morfologia QRS în terapia de resincronizare cardiacă (MADIT-CRT) cu implantare de defibrilator automat multicentric. Tiraj 123:1061, 2011.

Indicații pentru terapia de resincronizare cardiacă

Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al: 2012 ACCF/AHA/HRS actualizare concentrată a ghidurilor din 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Heart Rhythm Society [corectat]. Circulație 126:1784, 2012.

Yu CM, Abraham WT, Bax JJ și colab.: Predictor al răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă (PROSPECT): Proiectarea studiului. Am Heart J 149:600, 2005.

Chung ES, Leon AR, Tavazzi A, și colab.: Rezultatele studiului privind predictorii de răspuns la CRT (PROSPECT). *Circulație* 117:2608, 2008.

Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP și colab: Terapia de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă cu un complex QRS îngust. *N Engl J Med* 369:1395, 2013.

Prevenirea primară a morții subite cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă

Vest RN 3rd, Gold MR: Stratificarea riscului de aritmii ventriculare la pacienții cu insuficiența cardiacă sistolică. *Curr Opin Cardiol* 25:268, 2010.

Santangeli P, Dello Russo A, Casella M, et al: Frația de eiecție a ventriculului stâng pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă: prieten sau dușman? *Intern Med J* 41:55, 2011.

Lorvidhaya P, Addo K, Chodosh A și colab: Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Insuficiență cardiacă Clin* 7:157, 2011.

Moss AJ, Zareba W, Hall J și colab.: pentru investigatorii studiului II de implantare a defibrilatorului automat multicentric. Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracție de eiecție redusă. *N Engl J Med* 346:877, 2002.

Kadish A, Dyer A, Daubert JP și colab: Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. *N Engl J Med* 350:2151, 2004.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB și colab.: Amiodarona sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. *N Engl J Med* 352:225, 2005.

Moss AJ, Schuger C, Beck CA și colab: Reducerea terapiei neadecvate și a mortalității prin programarea ICD. *N Engl J Med* 367:2275, 2012.

Dispozitive implantabile pentru monitorizarea insuficienței cardiace

Adamson P, Smith A, Abraham W și colab: Evaluare autonomă continuă la pacientul cu insuficiență cardiacă simptomatică. *Tiraj* 2389, 2004.

Yu CM, Wang L, Chau E și colab.: Monitorizarea impedanței intratoracice la pacienții cu insuficiență cardiacă. Corelația cu starea lichidelor și fezabilitatea avertizării timpurii înainte de spitalizare. *Circulation* 112:841, 2005.

Abraham WT, Compton S, Haas G și colab.: impedanța intratoracică vs monitorizarea zilnică a greutății pentru prezicerea evenimentelor de agravare a insuficienței cardiace: Rezultatele studiului privind starea de acumulare a fluidelor (FAST). *Congest Heart Fail* 17:51, 2011.

Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM și colab.: Diagnosticarea combinată a dispozitivelor pentru insuficiență cardiacă identifică pacienții cu risc mai mare de spitalizări ulterioare cu insuficiență cardiacă: Rezultatele studiului PARTNERS HF (Program de acces și revizuire a

informațiilor despre tendințe și evaluarea corelației cu simptomele la pacienții cu insuficiență cardiacă). J Am Coll Cardiol 55:1803, 2010.

van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al: Monitorizarea impedanței intratoracice, alertele audibile ale pacientului și rezultatul la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulație 124:1719, 2011.

Magalski A, Adamson P, Gadler F și colab.: Măsurători continue ambulatorii ale presiunii inimii drepte cu un monitor hemodinamic implantabil: un studiu de urmărire multicentric de 12 luni al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. J Card Fail 8:63, 2002.

Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F și colab.: Hemodinamica ventriculară dreaptă în curs de insuficiență cardiacă: Valoarea clinică a măsurătorilor derivate dintr-un sistem de monitorizare implantabil. J Am Coll Cardiol 41:565, 2003.

Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB și colab.: Studiu controlat randomizat al unui monitor hemodinamic continuu implantabil la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: studiul COMPASS-HF. J Am Coll Cardiol 51:1073, 2008.

Ritzema J, Troughton R, Melton I, și colab.: Autogestionarea presiunii atriale stângi în insuficiența cardiacă cronică avansată, dirijată de medic. Circulație 121:1086, 2010.

Adamson PB, Abraham WT, Aaron M și colab.: Motivația și designul studiului CHAMPION: Siguranța pe termen lung și eficacitatea clinică a unui sistem de monitorizare fără fir a presiunii arterei pulmonare. J Card Fail 17:3, 2011.

Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC și colab.: Monitorizarea hemodinamică a arterei pulmonare fără fir în insuficiența cardiacă cronică: un studiu controlat randomizat. Lancet 377:658, 2011.

@ GHIDURI

Terapia de resincronizare cardiacă și defibrilatoare cardiace implantabile pentru insuficiență cardiacă cu o fracție de ejeție redusă

William T. Abraham

În 2012, Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) a actualizat ghidurile din 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive pentru anomalii de ritm cardiac. include o revizuire cuprinzătoare a indicațiilor pentru terapia de resincronizare cardiacă

(CRT) bazat pe toate studiile disponibile până în 2013. Orientările au extins indicațiile pentru CRT la unii pacienți din clasa II de la New York Heart Association (NYHA) și clasa I foarte selecționați, limitează indicațiile CRT după morfologia QRS și durata QRS și încearcă să armonizeze indicațiile între clasele NYHA atunci când este posibil. Cele mai sigure indicații sunt pentru pacienții care au o fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) de

35% sau mai puțin, ritm sinusal, bloc de ramură stângă (BBB) cu o durată QRS de 150 milisecunde sau mai puțin și simptome de clasa II, III sau ambulatorie NYHA în timp ce primesc tratament medical optim.

Pacienții cu o FEVS redusă prezintă un risc crescut de tahiaritmii ventriculare care conduc la moarte subită cardiacă. Pacienții care au avut tahicardie ventriculară susținută, fibrilație ventriculară, sincopă inexplicabilă sau stop cardiac prezintă cel mai mare risc de recidivă. Indicațiile terapiei cu cardioverter-defibrilator implantabil (ICD) ca prevenire secundară a morții subite cardiace sunt, de asemenea, discutate în ghidurile ACCF/AHA 2013 pentru insuficiența cardiacă (Tabelul 26G-2),² precum și în ghidurile pentru terapie bazată pe dispozitive ACCF/AHA/HRS.³

26

GDMT = terapie medicală dirijată de ghid.

Dispozitive pentru monitorizarea și gestionarea insuficienței cardiace

Insuficiență cardiacă

IIb Terapie ICD pentru prevenirea morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică care au cel puțin 40 de zile B

după infarct miocardic, au o FEVS <35%, au simptome de clasa funcțională II sau III NYHA în timp ce urmează un tratament medical optim cronic și au așteptări rezonabile de supraviețuire > 1 an cu stare funcțională bună

Utilitatea implantării unui ICD este de un beneficiu incert în prelungirea supraviețuirii semnificative la pacienții cu un B.

risc ridicat de moarte non-subită, așa cum este prezis de spitalizări frecvente, fragilitate avansată sau afecțiuni comorbide, cum ar fi malignitatea sistemică sau disfuncția renală severă

GDMT = terapie medicală dirijată de ghid; HFrEF = insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă; MI = infarct miocardic.

Referințe

Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al: 2012 ACCF/AHA/HRS actualizare concentrată a ghidurilor din 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Heart Rhythm Society [corectat]. *Circulație* 126:1784, 2012.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA ghid pentru managementul insuficienței cardiace: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulația* 128(16):e147, 2013.

3. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm anomalies: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui actualizarea ACC/AHA/NASPE Cardiologie pentru ghidul de implantare 20002002 Pacacei și dispozitive antiaritmie) dezvoltate în colaborare cu Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică și Societatea Chirurgilor Toracici. *J Am Coll Cardiol* 51:e1, 2008.

Insuficiență cardiacă cu o fracțiune de ejeție conservată

Michael R. Zile și William C. Little

PREZENTARE GENERALĂ, 557

TERMINOLOGIE, 557

EPIDEMIOLOGIE, 557

ISTORIA NATURALĂ, 558

Mortalitate, 558

Modul morții, 558

Morbiditate, 558

Conversie de la insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată la insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, 560

Fiziopatologie, 560

Proprietăți diastolice normale, 560

Relaxare ventriculară stângă, 560

Rigiditatea diastolică a ventriculului stâng,

Conformitate și distensibilitate, 561

CARACTERISTICI CLINICE, 563

Criterii de diagnostic, 563

Caracteristici demografice, 564

Condiții comorbide, 564

Insuficiență cardiacă acută decompensată în

Pacienți cu HFpEF, 565

Evaluarea clinică a sistemului cardiovascular

Structură și funcție, 566

TERAPIE, 568

Rezumatul studiilor randomizate controlate, 569

Studii de fază II de farmacologic nou

Tratamentul HFpEF, 570

Managementul insuficienței cardiace cu conservat

Fracția de ejeție, 570

PERSPECTIVE DE VIITOR, 571

REFERINȚE, 572

GHID, 574

PREZENTARE GENERALĂ

Pacienții cu insuficiență cardiacă pot fi împărțiți în cei cu (1) insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFrEF) și (2) insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată (HFpEF). Toți acești pacienți, indiferent de starea fracției de ejeție (valoarea EF), au sindromul clinic de insuficiență cardiacă. În plus, multe caracteristici sunt similare pe tot spectrul FE, inclusiv dinamica anormală de umplere a ventriculului stâng (LV), presiunea diastolică a VS crescută, disfuncția sistolică și diastolică VS, activarea neurohormonală, toleranța afectată la efort, spitalizarea frecventă și supraviețuirea redusă. morbiditate (rată de spitalizare la 6 luni de 50%) și simptome debilitante (consumul maxim de oxigen miocardic [MVo₂] în medie de 14 ml/g/min).^{5,6} De asemenea, sunt recunoscute diferențe clare între HFpEF și HFrEF. Comparativ cu cei cu FE redusă, pacienții cu FE conservată sunt mai în vârstă și mai probabil să fie femei; totuși, HFpEF apare atât la bărbați, cât și la femei de-a lungul deceniilor a 5-a până la a 9-a de viață.⁷ Cea mai frecventă boală antecedentă care duce la HFpEF este hipertensiunea sistolică, care este prezentă la mai mult de 85% dintre pacienți, în timp ce boala cardiacă ischemică este mult mai puțin frecventă decât în ICfr.⁷ HFpEF are un volum final diastolic al VS normal și un FE normal (sau aproape normal) și un volum stroke și prezintă de obicei remodelare concentrică fie a camerei VS și/sau a cardiomiocitelor. În cele din urmă, diferențele sunt evidente și în ceea ce privește

efectele tratamentului farmacologic la pacienții cu HFrEF versus HFpEF. Terapia standard pentru insuficiență cardiacă demonstrată a fi eficientă în HFrEF nu s-a dovedit să reducă morbiditatea sau mortalitatea asociată cu HFpEF, lăsând o zonă substanțială de nevoie nesatisfăcută.¹³

Acest capitol rezumă înțelegerea actuală a informațiilor clinice, prognostice, fiziopatologice și terapeutice despre pacienții cu HFpEF și sugerează unde este probabil să apară progrese viitoare.

TERMINOLOGIE

O varietate de termeni au fost folosiți pentru a descrie pacienții cu ceea ce se numește acum insuficiență cardiacă cu o fracție de ejeție conservată (HFpEF). Acești termeni includ insuficiența cardiacă cu o FE normală, insuficiența cardiacă cu funcție sistolică normală, insuficiența cardiacă diastolică și insuficiența cardiacă cu disfuncție diastolică. Ghidurile privind insuficiența cardiacă, publicațiile recente și acest capitol folosesc termenul HFpEF. EF medie la populațiile normale depinde oarecum de metoda utilizată pentru măsurarea acesteia, dar, în general, se consideră că este peste 60%. Limita inferioară de încredere de 95% pentru FE este de aproximativ 55%, în timp ce o FE mai mare de 50% este adesea folosită ca criteriu de diagnostic pentru HFpEF; acest termen a fost aplicat și insuficienței cardiace la unii pacienți cu FE în afara limitei normale. De exemplu, unele studii randomizate controlate (RCT) au inclus pacienți cu FE mai mari de 35%, 40% sau 45%. Prin urmare, deoarece termenul HFpEF a fost aplicat acestui spectru mai larg de pacienți cu insuficiență cardiacă, termenul „insuficiență cardiacă cu FE normală” este mai puțin frecvent utilizat. Deși este clar că pacienții cu FE sub 50% prezintă anomalii ale funcției sistolice, studii recente au arătat că chiar și pacienții cu FE peste 50% pot prezenta disfuncție sistolică mediană și/sau longitudinală. Prin urmare, termenul „insuficiență cardiacă cu funcție sistolică normală” nu este o descriere exactă nici măcar pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și FE peste 50%.

Deoarece pacienții cu sindrom clinic de HFpEF au anomalii ale funcției diastolice VS, funcției sistolice și proprietăților vasculare; termenii „insuficiență cardiacă diastolică” și „insuficiență cardiacă cu disfuncție diastolică”, care evidențiază anomaliile din diastolă, sunt acum utilizați mai puțin frecvent. Termenul de disfuncție diastolică se referă la anomalii ale umplerii VS secundare modificării complianței, relaxării și/sau reculului. Anomaliile funcției diastolice pot apărea în prezența sau absența unui sindrom clinic de insuficiență cardiacă și cu funcție sistolică normală sau anormală. În timp ce disfuncția diastolică descrie performanța anormală a VS, HFpEF descrie un sindrom clinic de insuficiență cardiacă.

EPIDEMIOLOGIE

O proporție substanțială (mai mult de 50% în multe studii) dintre pacienții care sunt diagnosticați sau internați cu insuficiență cardiacă au HFpEF.^{14,15} Această observație este consecventă între diferitele grupuri rasiale, regiuni geografice și studii la nivelul spitalelor și ale comunității. Prevalența HFpEF crește dramatic odată cu vârsta, iar acest sindrom de

insuficiență cardiacă este mult mai frecvent la femei decât la bărbați la orice vârstă (Fig. 27-1). Prevalența HFpEF pare să fie în creștere, probabil ca o funcție a populației în vârstă și a recunoașterii crescute a entității clinice. Distribuția EF în

Insuficiență cardiacă

cc LU </>

LU cc

</>

LU

$r = 0,92, P < 0,001$

populațiile neselectate de pacienți cu insuficiență cardiacă este bimodală, cu vârfuri centrate pe 35% și 55%¹⁶ (Fig. 27-2). Aceste date subliniază în continuare că HFpEF este o cauză importantă a sindromului de insuficiență cardiacă.

ISTORIE NATURALĂ

FIGURA 27-1 Prevalența și internările spitalicești legate de insuficiență cardiacă la pacienții cu ICfEp. A, Procentul de pacienți cu forma HFpEF de insuficiență cardiacă a crescut din 1987 până în 2001, demonstrând că prevalența HFpEF continuă să crească. B, În același interval de timp de 15 ani, numărul de spitalizări legate de insuficiență cardiacă la pacienții cu HFrEF a rămas stabil sau a avut o tendință ușor în scădere, în timp ce la pacienții cu ICFC, numărul a crescut semnificativ. CHF = insuficiența cardiacă congestivă. (De la Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al: Trends in prevalence and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355:251, 2006.)

Mortalitatea

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent de FE, este mai mică de 50%. Deși supraviețuirea s-a îmbunătățit de-a lungul timpului pentru pacienții cu ICfEF, ea nu s-a schimbat la pacienții cu ICfEp (Fig. 27-3A, B).¹⁴ Unele studii epidemiologice au constatat că mortalitatea de toate cauzele pentru ICfEp este similară cu cea pentru ICfR; alte studii epidemiologice și RCT sugerează că mortalitatea de toate cauzele este oarecum mai mică în HFpEF decât în HFrEF (vezi capitolul 25). De exemplu, trei ECR au înrolat atât pacienți cu ICfE, cât și pe cei cu ICfR, au permis comparații directe și au demonstrat o rată mai scăzută a mortalității în ICfR versus ICfR.¹⁷ Luate împreună, datele din studiile epidemiologice ale ICfEp constată că mortalitatea anuală este de aproximativ 10%, dar ECR la pacienții cu ICfEp sugerează că mortalitatea anuală este de aproximativ 5%. Această diferență aparentă se poate datora excluderii pacienților cu afecțiuni

comorbide din ECR. Cu toate acestea, ratele de mortalitate constatate la pacienții cu ICFeP nu se datorează exclusiv bolilor comorbide. În RCT, pacienții cu HFpEF, care au factori antecedente și comorbidi, cum ar fi hipertensiunea arterială, boala coronariană și diabetul zaharat, s-au dovedit a avea mai mult de două ori rata mortalității pacienților cu hipertensiune arterială, boală coronariană sau diabet care nu au HFpEF¹⁷ (Fig. 27-3C, D).

Modul Morții

Majoritatea (>70%) dintre decesele la pacienții cu ICFeP sunt de natură cardiovasculară, cu 20% din cauza insuficienței cardiace și 35% din cauza morții subite¹⁸ (Tabelul 27-1). Această distribuție a modurilor de deces cardiovascular este similară cu cea pentru ICfREF. Incidența deceselor non-cardiovasculare este semnificativ mai mare pentru ICFeP (30%) decât pentru ICfREF (15%), reflectând vârsta mai mare și comorbiditatea crescută la pacienții cu ICFeP.

Morbiditate

În rândul pacienților cu ICFeP, ratele de morbiditate sunt comparabile cu cele cu ICfER; ratele de readmisie în spitale legate de insuficiență cardiacă

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

FRAȚIA DE EJECTIE VENTRICULARĂ STÂNGA (%)

FIGURA 27-2 Distribuția FE ventriculară stângă (FEVS) la pacienții internați cu diagnostic primar de externare de insuficiență cardiacă. Datele din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru inițierea tratamentului salvator la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă) au examinat FE la 48.612 subiecți și au demonstrat o distribuție bimodală, cu vârfuri centrate pe 35% și 55%. (De la Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al: Caracteristici, tratamente și rezultate ale pacienților cu funcție sistolică conservată internați pentru insuficiență cardiacă: un raport din Registrul OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol 50:7687, 2007.)

Nu. în pericol

C (DM) (CAD) (HTN) (HF-PEF)

Pacienți cu fracțiune de ejeție conservată

Nu. în pericol

FIGURA 27-3 Mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu HFrEF sau HFpEF în studii epidemiologice versus RCT. A, B, În studiile epidemiologice, rata de supraviețuire la 5 ani pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent de FE, este mai mică de 50%; supraviețuirea s-a îmbunătățit de-a lungul timpului în HFrEF, dar nu s-a modificat în HFpEF. RCT-urile sugerează că mortalitatea este oarecum mai scăzută în ICFpEF decât în ICFrEF C, D, Mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu ICFep nu sunt determinate exclusiv de condițiile comorbide. În RCT, printre pacienții cu HFpEF, care au factori antecedenti și comorbidi, cum ar fi hipertensiunea arterială (HTN), boala coronariană (CAD) și diabetul zaharat (DM), rata mortalității și rata de spitalizare legată de insuficiență cardiacă sunt de peste două ori mai mari decât la pacienții cu HTN, CAD sau Dm care nu au insuficiență cardiacă congestivă. (A, B, De la Owan TE, Hodge DO, Herges RM și colab.: Trends in prevalence and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 355:251, 2006. C, D, From Campbell R, Jhund PS, Castagno D, et al: What have we learned about patients with ejection heart failure) DIG-PEF, CHARM-preserved și I-Preserve J Am Coll Cardiol 60:2349, 2012.)

Insuficiență cardiacă cu o fracțiune de ejeție conservată

TABELUL 27-1 Modul de distribuție a morții în studiile controlate randomizate

HFPEF HFREF

N (%) MEAN % (RANGE)

CV = cardiovascular; NR = neraportat.

De la Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, și colab.: Mod de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție conservată: Rezultatele studiului Irbesartan în insuficiența cardiacă cu studiul fracțiunii de ejeție conservate (I-Preserve). Circulație 121:1393-2010.

aproximativ 50% la 6 luni atât pentru HFrEF cât și HFpEF. Povara pe parcursul vieții pentru spitalizarea de orice cauză este mare și aproape echivalentă pentru pacienții cu ICfEp și cei cu ICFR. Toți pacienții cu insuficiență cardiacă (atât ICfEc cât și ICFEr) au multe afecțiuni comorbide care influențează atât morbiditatea, cât și mortalitatea.¹⁹ La fel ca mortalitatea, ratele de spitalizare cu insuficiență cardiacă la pacienții cu ICfEp nu se bazează doar pe prezența unor afecțiuni anterioare sau comorbide în sine. Datele din RCT au arătat că ratele de spitalizare cu insuficiență cardiacă la pacienții cu HFpEF (care au factori anterioari și comorbidi cum ar fi hipertensiunea arterială, boala coronariană și diabetul zaharat) sunt mai mult de două ori decât cele la pacienții cu hipertensiune arterială, boala coronariană sau diabet zaharat care nu au HFpEF (vezi Fig. 27-3D pentru insuficiența cardiacă progresivă sunt de asemenea similare¹⁷). la pacienții cu ICfEp și la cei cu ICFR. În plus față de spitalizările legate de insuficiență cardiacă, anomaliile toleranței la efort, MVo₂ și evaluarea calității vieții sunt similare pentru HFrEF și HFpEF.

Conversia de la insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată la insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă

Conversia de la HFpEF la HFrEF este neobișnuită și în general este asociată cu o leziune incidentă (cum ar fi ischemia miocardică).^{1,20-22} De exemplu, într-un studiu, 1233 de pacienți cu insuficiență cardiacă au avut ecocardiograme în serie pentru a determina cursul în timp al modificărilor FE VS pe o perioadă medie de observație de 5 ani, FE a scăzut cu aproximativ 5 ani. 5 ani în grupul HFpEF, în timp ce a crescut cu aproape 0,07 în grupul HFrEF. Aceste rate ar trebui interpretate în lumina următoarelor limitări: HFpEF și HFrEF au fost împărțite pe baza unui EF de 50%. Această valoare este o limită arbitrară. În mod clar, pacienții cu EF de 51% și cei cu EF de 49% nu sunt substanțial diferiți și este probabil să treacă înainte și înapoi peste prag. În plus, nu a avut loc o deteriorare uniformă a FE la pacienții cu HFpEF. Unii nu au înregistrat o scădere a FE, iar o majoritate (>60%) nu a demonstrat o scădere a FE sub 50%. Un alt studiu prospectiv pe 343 de subiecți cu remodelare concentrică a VS (dar fără insuficiență cardiacă) a constatat că în decurs de 7 ani, doar 7% au dezvoltat remodelare excentrică cu dilatarea VS și o scădere a FE.²² Astfel, deși tratamentul HFrEF poate duce la normalizarea FE, o scădere a FE în HFpEF pare să se datoreze, cel mai frecvent, unui eveniment intercurrent, cel mai frecvent în HFpEF.

Fiziopatologie

Mecanismele fiziopatologice care provoacă dezvoltarea HFpEF se reflectă în modificări ale relaxării și umplerii VS, remodelării structurale VS și geometriei modificate și modificări ale VS și complianței vasculare (Tabelul 27-2).

Proprietăți diastolice normale

Funcția diastolică normală (vezi capitolul 21) permite ventriculului să se umple adecvat în timpul repausului și al efortului, fără o creștere anormală a presiunii atriale stângi (LA). Fazele diastolei sunt scăderea presiunii izovolumice și umplerea. Faza de umplere este împărțită în umplere rapidă precoce, diastază și sistolă atrială. Umplerea rapidă timpurie contribuie cu 70% până la 80% din umplerea VS la indivizii normali. Această contribuție se diminuează odată cu vârsta și cu diferite stări de boală. Umplerea diastolică precoce este determinată de gradientul de presiune LA-LV, care depinde de o interacțiune complexă de factori - relaxarea miocardică, reculul elastic VS, rigiditatea diastolică VS, presiunile LA, interacțiunea ventriculară, constrângerea pericardică, proprietățile venei pulmonare și zona orificiului mitral. Diastaza apare în mijlocul diastolei, când presiunile LA și VS sunt de obicei aproape egale. Contribuie cu mai puțin de 5% la umplerea VS, iar durata acestuia se scurtează cu tahicardie. La subiecții normali, sistola atrială contribuie cu 15% până la 25% din umplerea diastolică VS fără a crește presiunea medie LA. Această contribuție depinde de intervalul PR, starea inotropă atrială, preîncărcarea atrială, postîncărcarea atrială, tonusul autonom și ritmul cardiac.

Relaxare ventriculară stângă

Relaxarea VS este un proces activ, dependent de energie, care începe cu scăderea capacității de generare a forței, urmează finalizarea TABELULUI 27-2 Mecanisme/factori care contribuie la patofiziologia insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeecție conservată

Cardiovascular

Structura LV

Remodelare concentrică, hipertrofie VS

Funcția LV

Disfuncție diastolică: relaxare anormală, recul scăzut, umplere anormală, distensibilitate scăzută, presiune diastolică crescută

Disfuncție sistolică: scurtarea anormală a peretelui median și a axului lung, scăderea răsucirii

Sarcina hemodinamica

Postîncărcare și sarcină de umplere crescute

Eterogenitate

Disinerție, disincronie

Structura și funcția atriului stâng

Creșterea volumului și rigidității LA, scăderea funcției rezervorului LA, funcție de conductă pasivă și funcție activă a pompei de rapel Ischemie

Boala subendocardică și microvasculară, afectarea rezervei de flux coronarian, pulmonar și periferic

Anomalii de ritm și ritm

Incompetență cronotropă, fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară

Disfuncție vasculară

Rigidizare arterială, disfuncție endotelială

Cardiomiocit

Homeostazie anormală a calciului (calcul diastol T sau rata T de recaptare a calciului relaxare incompletă sau afectată)

Canale sarcolemale de calciu (schimbător $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ și pompă de calciu) Reticulul sarcoplasmatic Ca^{2+} -ATPază (SERCA) Abundență și funcție Proteine care modifică activitatea SERCA: fosfolamban, calmodulină, abundența calsequestrinei și starea de fosforilare

Canalele de eliberare a calciului reticulului sarcoplasmatic

Energetice (T ATP sau T ADP încetinește eliberarea de punte încrucișată actină-miozină)

Raportul ADP/ATP, concentrația de ADP și P_i , funcție de transfer de fosfocreatină

Proteine care reglează formarea punților încrucișate și sensibilitatea la calciu

Troponina C: legarea calciului

Troponina I: starea de fosforilare

Proteinele citoscheletice

Microtubuli (densitate crescută) T rigiditate diastolică

Izoforme de titin (izoforma T neconformă și stare de fosforilare) T rigiditate diastolică

Matricea extracelulară

Structura collagenului, geometria, conținutul, raportul collagen I/III

Homeostazia collagenului, sinteza, procesarea postsintetică, reticulare posttranslațională, degradarea

Proteinele membranei bazale

Proteine și peptide bioactive: MMP/TIMP, SPARC, TGF- β

Structura fibroblastelor, funcția, fenotipul

Transdiferențierea miofibroblastelor

Extracardic

Forțe extrinseci (interacțiunea RV-LV și constrângere pericardică)

Disfuncție musculară periferică și ergoreflex

Hipertensiunea pulmonară (secundară hipertensiunii venoase pulmonare cronice)

Activarea neurohormonală

Condiții comorbide (disfuncție renală, anemie, boală pulmonară cronică)

SPARC = proteină secretată, acidă și bogată în cisteină [osteonectină].

faza de ejeție a sistolei și continuă prin scăderea presiunii izovolumice și faza de umplere rapidă. Umplerea este dependentă atât de relaxarea activă, cât și de recul/aspirația care rezultă din eliberarea de energie potențială stocată în timpul sistolei prin contracție. Astfel, sângele este „tras” efectiv în ventriculul stâng.²³ În inimile normale, într-un interval de ritm cardiac normal, relaxarea și reculul sunt adecvate.

pentru a permite presiunilor LA să rămână normale. În plus, îmbunătățirea relaxării și reculului indusă de catecolamine în timpul efortului scade presiunile VS în diastola precoce, crescând astfel gradientul de presiune LA-LV fără a crește presiunile LA, precum și îmbunătățirea umplerii în timpul exercițiului. În schimb, la pacienții cu HFpEF, relaxarea și reculul sunt anormale în repaus și nu sunt îmbunătățite în timpul creșterii FC sau efortului. Ca urmare, umplerea poate fi menținută doar prin creșterea presiunii LA; sângele trebuie „împins” în ventriculul stâng.

Scăderea presiunii izovolumice. Cursul de timp al scăderii presiunii izovolumetrice a fost descris cantitativ de rata maximă de scădere a presiunii (dP/dt_{min}) și constanta de timp t (τ) a scăderii exponențiale a presiunii izovolumetrice LV. Fiecare dintre acestea necesită ca presiunea VS să fie măsurată folosind un cateter cu vârf de micromanometru.

dP/dt_{min} măsoară rata de scădere a presiunii la un singur moment în timp, este puternic influențată de presiunea VS în momentul închiderii valvei aortice și, prin urmare, ca toți indicii funcției diastolice, este dependent de postsarcină. Pacienții cu HFpEF au un dP/dt_{min} mai mare, ceea ce înseamnă că rata de relaxare este scăzută.

Constanta de timp t descrie rata de scădere a presiunii VS pe parcursul relaxării izovolumice. Datele de presiune (P) și timp (t) în perioada de la sfârșitul sistolei (închiderea valvei aortice) până la debutul umplerii VS (deschiderea valvei mitrale) sunt potrivite unei ecuații exponențiale, cum ar fi următoarea: presiunea VS = $P_0 e^{-t/T}$, unde P_0 este presiunea VS la endjeecție și t este constanta exponențială. Cu cât valoarea lui t este mai mare, cu atât este nevoie de mai mult pentru ca presiunea VS să scadă și cu atât relaxarea este mai

afectată. O valoare normală pentru t este mai mică de 40 de milisecunde în majoritatea grupelor de vârstă, ceea ce sugerează că relaxarea este aproape completă cu $3,5 \times t$ (mai puțin de 140 de milisecunde).

Timpul de relaxare izovolumică (IVRT) poate fi, de asemenea, estimat prin tehnici de eco ca fiind timpul dintre închiderea valvei aortice și deschiderea valvei mitrale. Deși mai puțin precis decât t , IVRT este util în evaluarea neinvazivă a proprietăților diastolice. Cu toate acestea, IVRT depinde nu numai de rata de relaxare a VS, ci și de presiunea aortică în momentul închiderii valvei aortice și de presiunea LA la deschiderea valvei mitrale. Astfel, IVRT poate fi crescută printr-o creștere a presiunii aortice sau scăzută printr-o creștere a presiunii LA. Cursul în timp al scăderii presiunii VS în timpul relaxării izovolumetrice poate fi, de asemenea, caracterizat utilizând măsurarea Doppler neinvazivă a vitezei unui jet regurgitant prin valva mitrală. În această metodă, ecuația Bernoulli modificată este utilizată pentru a aproxima presiunea VS în timpul relaxării izovolumetrice, permițând calcularea ratei maxime de scădere a presiunii VS și constanta de timp exponențială.

Recul și umplerea ventriculară stângă. În timpul sistolei, energia potențială este stocată în elementele elastice ale cardiomiocitelor și ale matricei extracelulare (ECM).²³ Elementele elastice sunt comprimate și răsucite în timpul contracției sistolice. În timpul relaxării, această energie potențială este eliberată pe măsură ce elementele elastice se retrag și revin la lungimea și orientarea lor inițială. Recul face ca presiunea VS să scadă rapid în timpul relaxării izovolumetrice. În plus, în primele 30 până la 40 de milisecunde după deschiderea valvei mitrale, relaxarea tensiunii peretelui VS este în mod normal suficient de rapidă pentru a face ca presiunea VS să continue să scadă în ciuda creșterii volumului VS. Această scădere a presiunii VS produce un gradient precoce de presiune diastolică din LA care se extinde până la apexul VS (vezi Fig. e27-1A). Acest lucru accelerează sângele din LA și produce un flux diastolic precoce rapid care se propagă rapid la vârf. Deoarece gradientul de presiune intraventriculară diastolică trage sângele la vârf, acesta poate fi considerat o măsură a sucției VS. Este redusă atât la modelele experimentale, cât și la pacienții cu ischemie, cardiomiopatie hipertrofică²⁴ și insuficiență cardiacă, inclusiv HFpEF.²⁵⁻²⁷ Gradientul de presiune intraventriculară poate fi măsurat neinvaziv din harta diastolică spațio-temporală a vitezei obținută folosind ecocardiografia apicală color M-mode.

Deoarece apexul VS rămâne fix în timpul ciclului cardiac, viteza inelară mitrală oferă o măsură a ratei de alungire a axului lung.²⁸ În condiții normale, viteza maximă a inelarului mitral diastolică precoce (e') apare coincident cu sau înaintea E mitrală (vezi Fig. e27-1A, B).^{29,30} Aceasta este o manifestare a expansiunii precoce a sângelui di-symtric a ventrului stâng. se deplasează rapid către apexul VS ca răspuns la un gradient de presiune progresiv de la atriul stâng la apexul VS. În plus, retragerea rapidă a inelului mitral și a valvei în atriul stâng la începutul diastolei relocalizează sângele din atriul stâng în ventriculul stâng. În circumstanțe normale, atât E cât și e' răspund la modificări ale gradientului de presiune LA-la-LV. De exemplu, atât E cât și e' cresc în mod normal ca răspuns la o sarcină de volum crescută și la efort.³⁰⁻³²

Determinanți ai relaxării ventriculare stângi

Relaxarea VS este sub controlul mai multor factori care includ sarcina hemodinamică (sarcină diastolică precocă și postîncărcare), inactivarea miofibrelor (vezi discuția despre determinanții celulari mai departe) și uniformitatea distribuției sarcinii și inactivării în spațiu și timp (dissincronie, disinerție, Treppe). Fiecare dintre acești determinanți pot afecta indici de relaxare diastolică, recul și umplere.

Sarcina hemodinamică

Atât scăderea presiunii izovolumice, cât și umplerea precocă sunt afectate de postsarcina (stresul sistolic VS). O creștere a stresului sistolic VS are ca rezultat o întârziere și o rată încetinită a scăderii presiunii și umplerea precocă. Creșterile sarcinii sistolice pot avea efecte diferite, în funcție de momentul în care sarcina este impusă în timpul sistolei. Creșterile presiunii VS la sfârșitul sistolei grăbesc debutul relaxării VS, dar relaxarea are loc într-un ritm mai lent (t crescut). Creșterile presiunii VS la sfârșitul sistolei apar odată cu îmbătrânirea din cauza rigidizării vasculare legate de vârstă, care modifică momentul unde de presiune reflectate în arborile vasculare, astfel încât unda reflectată ajunge mai degrabă în sistolă târzie decât în diastolă. În practica clinică, o creștere acută a tensiunii arteriale, fie în repaus, fie în timpul exercițiului, va afecta ejecția, încetinește scăderea presiunii, prelungește timpul până la relaxarea completă și reduce reculul. Aceste modificări ale relaxării scad gradientul LA-la-LV, scad umplerea precocă și au ca rezultat creșterea presiunii diastolice și LA LV. În plus, sarcina prezentă în momentul deschiderii valvei mitrale (gradient LA-vers-LV, adică sarcina diastolică precocă) afectează umplerea precocă a VS.

Eterogenitate

Sincronia (momentul relaxării diferitelor segmente miocardice) și sinergia (măsura în care segmentele miocardice se relaxează) vor îmbunătăți relaxarea VS, în timp ce asincronia sau disinerția (de exemplu, cauzate de infarct, ischemie, asimetria hipertrofiei sau anomalii de conducere) vor afecta relaxarea globală a VS. Dissincronia, măsurată folosind o varietate de măsurători ecocardiografice, poate fi prezentă la pacienții cu HFpEF, în special la cei cu bloc de ramură stângă (BBB) sau stimulare ventriculară dreaptă (RV). În prezent, este în curs de investigare dacă tratamentul care vizează resincronizare (adică terapia de resincronizare cardiacă [CRT]) va afecta sau nu o îmbunătățire clinică la pacienții cu HFpEF.

Mecanisme celulare

Inactivarea miofibrelor se referă la numeroasele procese celulare (Capitolul 21) care influențează în cele din urmă procesul prin care ventriculul stâng, cardiomiocitele sale constitutive și sarcomere individuali revin la o lungime normală de diastolică, cu cicluri minime încrucișate și generare de forță scăzută. Pentru a realiza această stare de relaxare completă necesită (1) resechestrarea calciului în reticulul sarcoplasmatic, urmată de extrudarea calciului în spațiul extracelular; (2) disponibilitatea unui ATP suficient; (3)

funcția normală a miofilamentului; și (4) proprietăți elastice normale ale cardiomiocitelor și ale ECM.

Material suplimentar pe această temă este prezentat într-un supliment online pentru acest capitol (Mecanisme celulare ale relaxării miocardice).

Prevalența și prognosticul pentru relaxarea anormală

Relaxarea afectată este prezentă în HFpEF și contribuie la dezvoltarea presiunii LA crescute în repaus. Rata de relaxare este în continuare afectată în timpul efortului și stresului hemodinamic. Orice factor care scurtează perioada de umplere diastolică (contractie prelungită sau interval PR lung) va spori efectul relaxării afectate asupra presiunii diastolice VS în timpul umplerii și astfel va afecta presiunea medie LA necesară pentru a umple ventriculul stâng. Dacă se pot dezvolta în mod direct și în mod specific terapii pentru a îmbunătăți relaxarea și dacă astfel de terapii vor ameliora simptomele, rămâne o zonă de investigare activă.

Rigiditate, complianță și distensibilitate ventriculară stângă

Metode de măsurare

Caracteristicile pasive ale ventriculului stâng în timpul diastolei pot fi descrise prin relația pasivă presiune diastolică-volum

0

200

Fluxul mitral _ viteză

Viteza
inelară mitrală
(mm/sec)

50-1

FIGURA e27-1 A, dinamica umplerii VS înregistrată la un animal conștient. B, Înregistrări la un animal conștient a presiunilor în vârful ventriculului stâng (Plv) și atriului stâng (Pla) și a vitezei de curgere a valvei mitrale. Sunt prezentate viteza de curgere mitrală diastolică târzie (A), viteza maximă de curgere diastolică timpurie (E), viteza maximă inelară mitrală timpurie (e') și timpul de decelerare E (DT). (A și B, From Little WC, Oh JK: Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice poate fi utilizată pentru a ghida îngrijirea clinică. Circulation 120:802, 2009.)

Mecanisme celulare ale relaxării miocardice

Detașarea actinei de miozină necesită scăderi prompte ale concentrațiilor de calciu citosolic în timpul diastolei. Sunt recunoscute mai multe cauze de prelungire a tranzitoriului de

calciu (vezi capitolul 21), dar în special o recaptare redusă a calciului în reticulul sarcoplasmatic, secundară scăderii cantității sau activității calciului-ATPazei reticulului sarcoplasmatic (SERCA). activitatea, grăbind astfel recaptarea calciului și relaxarea VS. Fosforilarea troponinei I mediată de beta-adrenergici/PKA grăbește, de asemenea, relaxarea prin scăderea sensibilității la calciu, iar fosforilarea redusă a troponinei I poate accentua modificările de relaxare induse de postîncărcare. dovezi clinice, la pacienții cu HFpEF.3 Activarea cronică a catecolaminei contribuie la reglarea scăderii și desensibilizarea receptorilor beta-adrenergici, iar nivelurile de catecolamine sunt crescute în HFpEF, sugerând că semnalizarea beta-adrenergică afectată poate contribui la afectarea relaxării în HFpEF. Mai recent, incompetența cronotropă și afectarea funcției sistolice și lusitropice de rezervă au fost raportate în insuficiența cardiacă cu o FE normală (HFnlEF), constatări care susțin și mai mult rolul semnalării beta-adrenergice afectate în HFpEF.4-9 Fosforilarea fosfolambanului poate fi, de asemenea, redusă prin creșterea proteinei kinazei C-10 prin efectul protein kinazei C-10. Activitatea proteinei kinazei C (PKC) este crescută în HFrEF și în modelele animale de supraîncărcare de presiune cu relevanță pentru HFpEF. Prin urmare, semnalizarea beta-adrenergică/PKA afectată, cantitatea și activitatea redusă a SERCA, creșterea activității PKC și scăderea funcției schimbătorului $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ contribuie toate la dezvoltarea funcției diastolice anormale și pot oferi potențiale noi ținte terapeutice pentru terapiile HFpEF.

Aportul de energie (ATP) influențează relaxarea prin reglarea reabsorbției de calciu prin intermediul SERCA și prin influențarea detașării punților încrucișate la capetele miozinei, unde mecanismul de transfer al fosfocreatinei asigură livrarea ATP din mitocondrii și îndepărtarea ADP și a fosfatului anorganic (Pi) din locul formării punților transversale (vezi capitolul 222). ATP inadecvat și nivelurile crescute de ADP la locurile de trecere a podurilor afectează detașarea podului transversal și relaxarea lentă. Relaxarea afectată este prima anomalie funcțională care apare în timpul ischemiei acute și cu ischemie persistentă este însoțită de deplasări paralele în sus ale relației presiune diastolică-volum (distensibilitate scăzută) datorită legăturilor de rigoare. Ambele caracteristici pot contribui la presiunile de umplere crescute cu ischemie. Inimile hipertrofiate sunt mai sensibile la ischemie, cu creșteri mai mari ale presiunilor de umplere rezultate din ischemie. Cinetica ATP a creatinkinazei afectate a fost descrisă la pacienții cu ICFep și asociată cu tulburarea relaxării și a funcției de rezervă sistolice.7

Modificările proteinelor miofilamentului (cum ar fi titina) și proteinelor extramiofilamentului (cum ar fi microtubulii) pot afecta, de asemenea, proprietățile elastice ale cardiomiocitelor și pot modifica funcția diastolică la pacienții cu HFpEF. Modificările izoformelor titinei și ale stării de fosforilare afectează distensibilitatea cardiomiocitelor. Starea de polimerizare a microtubulilor afectează distensibilitatea cardiomiocitelor. Aceste proteine, împreună cu homeostazia calciului, funcția miofilamentului și energia, determină proprietățile elastice ale cardiomiocitelor (și, ca urmare, ventriculului stâng) și determină forța de distensie necesară pentru a obține un volum final-diastolic adecvat și volumul sistolic rezultat.

Referințe

Zile MR, Gaasch WH: Homeostazia anormală a calciului: Un mecanism în insuficiența cardiacă diastolică. J Am Coll Cardiol 58:155, 2011.

Bilchick KC, Duncan JG, Ravi R și colab.: Modificările asociate cu insuficiența cardiacă în fosforilarea troponinei 1 afectează relaxarea ventriculară-după sarcină și răspunsurile de forță-frecvență și funcția sistolică. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292:H318, 2007.

Perrino C, Naga Prasad SV, Mao L și colab.: Supraîncărcarea intermitentă a presiunii declanșează disfuncție cardiacă independentă de hipertrofie și rarefacție vasculară. J Clin Invest 116:1547, 2006.

Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD și colab.: rezervele cronotrope și vasodilatatoare afectate limitează capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție păstrată. Circulation 114:2138, 2006.

Tan YT, Wenzelburger F, Lee E și colab.: Fiziopatologia insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție normală: ecocardiografia la efort dezvăluie anomalii complexe ale funcției ventriculare sistolice și diastolice care implică torsiunea, derularea și mișcarea longitudinală. J Am Coll Cardiol 54:36, 2009.

Phan TT, Shivu GN, Abozguia K și colab.: Recuperare afectată a frecvenței cardiace și incompetență cronotropă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată. Circ Heart Fail 3:29, 2010.

Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, et al: Insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată este caracterizată prin afectarea dinamică a relaxării active și a contracției ventriculului stâng la efort și asociată cu deficiența de energie miocardică. J Am Coll Cardiol 54:402, 2009.

Ennezat PV, Lefetz Y, Marechaux S, et al: Răspunsul anormal al ventriculului stâng în timpul exercițiului dinamic la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție a ventriculului stâng conservată în repaus. J Card Fail 14:475, 2008.

Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP și colab: Lipsa rezervei diastolice la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție normală. Circ Heart Fail 3:35, 2010.

Braz JC, Gregory K, Pathak A, et al: PKC-alfa reglează contractilitatea cardiacă și înclinația către insuficiența cardiacă. Nat Med 10:248, 2004.

(DPVR).²³ În mod optim, această relație ar trebui să fie construită din puncte care sunt obținute după ce relaxarea este completă și la viteze lente de umplere, astfel încât efectele vâscoase să nu fie prezente. În practică, aceasta poate fi aproximată utilizând punctele obținute târziu în diastolă, când se presupune că relaxarea este completă, prin corectarea datelor de presiune afectate de relaxare incompletă sau prin utilizarea datelor de la bățile încărcate variabil la sfârșitul diastolei. DPVR rezultat este neliniar și poate fi aproximat

printr-o funcție exponențială. Rigiditatea VS este definită ca raportul dintre presiunea diastolică VS și volumul diastolic VS (dP/dV VS) la orice volum diastolic VS dat. Conformitatea LV este reciproca rigidității ($LV\ dV/dP$). Deoarece DPVR poate fi aproximat ca exponențial, rigiditatea va crește pe măsură ce ventriculul stâng se umple la volume diastolice mai mari ale VS; astfel, pe măsură ce ventriculul stâng se umple, acesta devine mai rigid. Distensibilitatea diastolică VS este definită ca presiunea finală diastolică necesară pentru a dilata ventriculul stâng până la un volum telediastolic. Pacienții cu HFpEF au o distensibilitate redusă, indicată de un volum telediastolic normal sau redus și o presiune terminală diastolică ridicată.^{2,33} Deoarece DPVR poate fi aproximată printr-o funcție exponențială, poziția și forma sa pot fi descrise prin constantele dintr-o ecuație precum următoarea: $P = a \exp V$, unde constantele a și P reprezintă „stiff”. Trebuie recunoscut faptul că P nu indică rigiditatea, ci descrie cât de rapid a crescut rigiditatea odată cu creșterea volumului ($P = [dP/dV]/V$). „Constantele de rigiditate” derivate în acest mod pot fi utilizate pentru a compara proprietățile diastolice pasive la diferiți pacienți sau grupuri de pacienți. Raportul presiune-diastolică-vers-volum (distensibilitatea operativă instantanee) poate fi, de asemenea, utilizat în compararea pacienților sau a grupurilor de pacienți. Pacienții cu HFpEF au DPVR anormale cu P crescut și distensibilitate anormală (Fig. 27-4).

Pacienții cu insuficiență cardiacă și o presiune diastolică VS crescută pot fi împărțiți în patru grupuri definite prin modele de DPVR, așa cum este prezentat în Figura 27-5. DPVR la pacienții cu HFpEF este caracterizată de obicei prin curba D reprezentată grafic în figură, în care remodelarea excentrică are ca rezultat o deplasare a DPVR spre dreapta, reprezentând o creștere a distensibilității. Trebuie recunoscut faptul că, deși ventriculul este mai distensibil, volumul diastolic al ventriculului VS la acești pacienți este de obicei foarte mare și rigiditatea diastolică finală în regiunea operațională este mare. DPVR la pacienții cu HFpEF poate fi caracterizată prin curbele grafice de la A la C. În Figura 27-5C, constrângerea pericardică determină o deplasare paralelă în sus a DPVR. La pacienții cu HFpEF, când relaxarea este prelungită semnificativ și diastola este prescurtată (după cum se vede în Fig. 27-5A), presiunea diastolică VS scade pe toată durata diastolei, dar rămâne crescută. În modelul cel mai răspândit în HFpEF (reprezentat în Fig. 27-5B), DPVR este deplasat în sus și la stânga, indicând o distensibilitate redusă, unde presiunea VS este crescută la orice volum VS.

Determinanți ai relației presiunii ventriculare stângi versus volum

Doi dintre factorii determinanți asociați cu o deplasare în sus și spre stânga a DPVR la pacienții cu HFpEF sunt prezența remodelării concentrice ale VS și a cardiomiocitelor și hipertrofia și modificările proprietăților materiale ale mușchiului miocardic însuși (adică, rigiditatea miocardică). Rigiditatea diastolică miocardică poate fi determinată prin evaluarea stresului miocardic diastolic VS versus. relație de încordare. Relația stres-deformare reprezintă rezistența miocardului la întindere (creștere în lungime) atunci când este supus la stres (forță de dilatare). Calculul tensiunii necesită utilizarea unui model geometric al VS, iar calculul deformării necesită presupunerea volumului VS nesolicitat, care nu poate fi măsurat direct în circulația intactă. Pe lângă aceste limitări teoretice potențiale,

aceste calcule necesită măsurători precise pe o gamă largă de presiuni LV, volume, dimensiuni și grosimi de perete. Aceste provocări în determinarea relațiilor miocardic stres-tulpina și-au limitat aplicația clinică, dar rămân importante pentru eforturile de cercetare de bază și translaționale.

LV DPVR este afectată de factori care influențează ECM cardiacă, cum ar fi colagenul fibrilar, structura celulară și procesele la nivelul cardiomiocitelor, cum ar fi homeostazia și energia calciului (discutate anterior) și proteinele miofilamentului și citoscheletice precum titina și microtubulii.³⁴⁻³⁶

FIGURA 27-5 Mecanisme care au ca rezultat creșterea presiunii diastolice VS. Printre pacienții cu insuficiență cardiacă și o presiune diastolică VS crescută, pot fi identificate patru modele de DPVR. DPVR la pacienții cu HFpEF poate fi caracterizată prin curbele grafice de la A la C. În modelul cel mai răspândit în HFpEF, reprezentat de curba B, DPVR este deplasată în sus și spre stânga, indicând o distensibilitate redusă, unde presiunea VS este crescută la orice volum VS. La pacienții cu HFpEF, când relaxarea este prelungită semnificativ și diastola este prescurtată, așa cum se arată în curba A, presiunea diastolică VS scade pe toată durata diastolei, dar rămâne crescută. În curba C, constrângerea pericardică determină o deplasare paralelă în sus a DPVR. DPVR la pacienții cu HFrEF este de obicei caracterizată de curba D, în care remodelarea excentrică are ca rezultat o deplasare a DPVR spre dreapta, reprezentând o creștere a distensibilității. Trebuie recunoscut faptul că, deși ventriculul este mai distensibil, volumul diastolic final la acești pacienți este de obicei foarte mare și rigiditatea diastolică finală în regiunea operațională este mare. (De la Carroll JD, Lang RM, Neumann AL și colab.: Efectele diferențiale ale terapiei inotrope și vasodilatatoare pozitive asupra proprietăților diastolice la pacienții cu cardiomiopatie congestivă. *Circulation* 74:815, 1986.)

ECM constă din proteine fibrilare, inclusiv colagen de tip I și de tip III, elastina și proteoglicani; proteine ale membranei bazale, cum ar fi colagenul de tip IV, laminina și fibronectina; și un număr mare de peptide și proteine bioactive, cum ar fi metaloproteinazele matriceale (MMP), inhibitorii tisulare ai metaloproteinazelor (TIMP), proteinele de semnalizare precum factorul de creștere transformator- α (TGF- β) și citokinele (vezi și capitolul 22). Rețeaua de colagen miocardic este compusă din fibre endomiziale care înconjoară miocite și capilare individuale; fibre perimisiale, care împletesc fascicule musculare; și fibre epimisiale, care formează o matrice adiacentă suprafețelor epicardice și endocardice. Structura ECM este dinamică și reglată de mediatori fizici, neurohormonali și inflamatori. Acestea modulează cele patru etape ale homeostaziei colagenului: sinteza colagenului, procesarea postsintetică, reticularea posttranslațională și degradarea (vezi capitolul 22).³⁷⁻⁴⁰ Conținutul de colagen fibrilar ECM este crescut la pacienții cu HFpEF (Fig. 27-6). Studiile experimentale au arătat că degradarea acută a fibrelor de colagen prin perfuzia de collagenază sau activarea MMP-urilor are ca rezultat scăderea rigidității VS. Modelele animale au demonstrat că intervențiile asociate cu creșterea sau scăderea fibrozei miocardice sunt asociate cu creșterea sau scăderea rigidității diastolice a VS. Astfel, dovezile că ECM poate contribui la disfuncția diastolică prin

creșterea rigidității diastolice sau contribuind la afectarea relaxării prin modificarea încărcării sau uniformității regionale este puternică și susține strategia terapeutică potențială de prevenire sau reducere a fibrozei în terapia HFpEF.

Proteine de miofilament și extramiofilament

Proteina miocardică gigantică titina se întinde pe liniile Z și servește ca un arc molecular care rezistă la distensie, contribuind astfel la rigiditatea VS (Capitolul 21). O serie de factori, inclusiv comutarea izoformei titinei (la o izoformă N2B mai puțin compatibilă) și starea de fosforilare a titinei, afectează rigiditatea diastolică. Astfel de modificări ale titinei sunt prezente în HFpEF contribuind la creșterea rigidității diastolice a VS.^{41,42} Interacțiunea titinei cu alte molecule de semnalizare și cu canalele ionice poate contribui, de asemenea, la rigiditatea diastolică. Rolul modificărilor titinei și interacțiunile titinei cu ECM la pacienții cu HFpEF constituie un domeniu important de investigație. Pe lângă titin, alte proteine structurale ale cardiomiocitelor și modificările stării lor de fosforilare pot afecta rigiditatea diastolică. Acestea includ modificări ale proteinelor de legare a miozinei, microtubuli și altele.

Prevalența și prognosticul pentru distensibilitatea diastolică scăzută

Măsurarea DPVR la serii mari de pacienți cu HFpEF, în special în RCT, este nepractică. Cu toate acestea, mai multe studii care utilizează atât măsurători invazive, cât și estimări neinvazive ale rigidității VS au arătat că rigiditatea diastolică a VS este crescută la pacienții cu ICfEp, în comparație cu cohortele de control de vârstă egală și cu pacienții cu hipertrofie hipertensivă VS, dar fără insuficiență cardiacă. că prevalența creșterii rigidității diastolice este mare în HFpEF. Mai multe studii care utilizează monitoare hemodinamice implantabile au arătat că presiunile diastolice ale VS crescute (sau echivalentele lor în presiunea diastolică a arterei pulmonare, presiunile atriale stângi) la pacienții cu ICfEc prezic o creștere a frecvenței insuficienței cardiace decompensate acute ulterioare.

CARACTERISTICI CLINICE

Criterii de diagnostic

Diagnosticul de HFpEF necesită ca pacientul să aibă semne și simptome de insuficiență cardiacă, o FE mai mare de 50% și dovezi obiective de disfuncție cardiacă⁴⁵ (Fig. 27-7). Manifestările clinice ale insuficienței cardiace sunt similare indiferent de FE. Acestea includ toleranță redusă la efort, dispnee la efort, ortopnee,

Ghid ESC

dispnee paroxistică nocturnă, edem periferic și congestie pulmonară evidentă pe radiografiile toracice (vezi și capitolul 23). Deși se presupune că un impuls apical VS deplasat și pulsul alternans sunt prezente numai în HFrEF, nicio caracteristică clinică (simptome, semne sau radiografie toracică) nu poate fi utilizată pentru a distinge în mod fiabil între HFpEF și HFrEF. Astfel, determinarea FE (de obicei prin ecocardiografie) este

necesară la pacienții evaluați pentru insuficiență cardiacă. În plus, simptomele și semnele comune în insuficiența cardiacă pot avea alte cauze care nu sunt legate de insuficiența cardiacă. De exemplu, intoleranța la efort și dispneea se pot datora obezității, bolilor pulmonare, anemiei sau decon condiționării. Edemul poate rezulta din obezitate sau insuficiență venoasă. Din aceste motive, demonstrarea obiectivă a disfuncției cardiovasculare și/sau remodelării sunt necesare pentru a confirma diagnosticul de insuficiență cardiacă. O FE redusă oferă această dovadă la pacienții cu HFrEF, dar în HFpEF FE nu este anormală (adică $FE > 50\%$) și volumul diastolic final nu este crescut, astfel încât o creștere a biomarkerului peptidei natriuretice de tip B (BNP) (sau a formei sale N-terminale pro), funcție diastolică anormală a VS (determinată sau nemăsurată direct de presiunea LV sau diastolică), volumul LA crescut este necesar pentru diagnosticul de HFpEF. În cele din urmă, diagnosticul de HFpEF necesită excluderea cauzelor noncardiace ale simptomelor și semnelor.

Biomarkeri. Cei mai bine caracterizați biomarkeri la pacienții cu HFpEF sunt peptidele natriuretice, BNP și proBNP N-terminal (NT-proBNP). Nivelurile circulante ale acestor proteine sunt crescute la pacienții cu HFpEF în comparație cu cele la persoanele fără insuficiență cardiacă, dar sunt mai mici decât la pacienții cu ICFr (vezi și capitolul 23). La pacienții cu HFpEF, creșterea BNP este direct legată de presiunea de umplere diastolică a VS și de stresul peretelui final-diastolic. Pentru orice presiune de umplere diastolică a VS la pacienții cu HFpEF, nivelurile BNP sunt mai mici la pacienții obezi și mai mari la femei, persoanele în vârstă și pacienții cu boală pulmonară concomitentă (boală obstructivă cronică, hipertensiune pulmonară și embolă pulmonară) și disfuncție renală. Deoarece pacienții cu HFpEF au o cavitate VS mai mică și pereții VS mai groși, stresul peretelui final diastolic este mult mai mic decât în HFrEF, chiar și în cazul presiunii sistolice și diastolice ridicate, producând astfel un stimul mai scăzut pentru producția de BNP. În medie, pacienții cu HFpEF care se prezintă cu decompensare acută au o valoare BNP de 100 până la 500 pg/ml, față de 500 până la 1500 pg/ml la pacienții cu HFrEF. Valorile standard de partiție pentru BNP de 100 pg/mL și pentru NT-proBNP de 800 pg/mL au fost sugerate pentru a sprijini diagnosticul de HFpEF. Atât valorile inițiale, cât și modificarea față de valoarea inițială prezic rezultate cardiovasculare la pacienții cu ICFr (vezi Fig. e27-2A, B).^{46,47} Creșterea BNP indică, de asemenea, un risc crescut pentru evenimente ulterioare, chiar și la persoanele asimptomatice. Măsurarea frecventă a BNP și NT-proBNP poate fi utilă în managementul medical al HFpEF. Alți biomarkeri sunt în curs de dezvoltare pentru a ajuta la diagnosticarea și gestionarea HFpEF (vezi capitolul 23).

Caracteristici demografice

Incidența HFpEF crește odată cu vârsta, iar afecțiunea este mai răspândită la femei. Aceste caracteristici demografice pot diferi în anumite populații. De exemplu, afro-americanii pot dezvolta HFpEF la o vârstă mai fragedă. Această predilecție poate fi o consecință a unei boli comorbide mai severe, inclusiv hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul. Condițiile antecedente și comorbide sunt diferite în HFrEF față de HFpEF. Un istoric de hipertensiune arterială este prezent la majoritatea pacienților cu HFpEF (80% până la 90%), iar tulburarea poate să se fi dezvoltat doar mai târziu în viață. Obezitatea este observată la 30%

până la 50%, diabetul la 20% până la 30% și fibrilația atrială la până la 20% până la 30% dintre pacienți. Prevalența bolii renale este mare și poate fi progresivă. Prevalența bolii coronariene este de 20% până la 40%. Prezența fiecăreia dintre aceste afecțiuni comorbide prezice morbiditate și mortalitate mai mare.⁴⁸ Medicamentele utilizate de pacienții cu ICfEp și cei cu ICfEr sunt similare și includ diuretice, digoxină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), blocați ai receptorilor de angiotensină (BRA), agenți beta-blocante, agenți de blocare a canalelor de calciu și diverse alte medicamente anti-vasopertensine. Deși aceste medicamente nu sunt prescrise ca parte a unei abordări terapeutice bazate pe ghiduri, ele vizează condițiile comorbide și starea congestivă prezentă în HFpEF.

Condiții comorbide

Pacienții cu HFpEF și cei cu ICfEr au frecvent boli comorbid importante. Unele dintre aceste afecțiuni sunt boli antecedente care contribuie la modificările structurale și funcționale care stau la baza patofiziologiei ICfEp și/sau precipită dezvoltarea decompensării acute și contribuie la morbiditate și mortalitate.⁴⁸ Frecvența și severitatea stărilor comorbide par a fi mai mari în ICfEp, cel puțin în parte datorită vârstei mai înaintate a pacienților. Deoarece nu s-a dovedit nicio abordare de tratament specifică HFpEF să reducă morbiditatea și mortalitatea, sugestiile de tratament s-au concentrat pe stările comorbide. Deși comorbiditatea joacă un rol esențial atât în HFrEF, cât și în HFpEF, unii investigatori au ridicat întrebarea dacă HFpEF reprezintă insuficiență cardiacă adevărată sau doar o colecție de afecțiuni comorbide.

Un număr de studii recente au furnizat date care susțin concluzia că HFpEF este un sindrom clinic important, unic al insuficienței cardiace.¹ De exemplu, rolul comorbidității la 386 de pacienți cu HFpEF a fost examinat într-un raport recent.⁴⁹ Hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul, anemie și disfuncția renală au fost prezente la mulți dintre acești pacienți. Cu toate acestea, chiar și după luarea în considerare a vârstei, sexului, dimensiunii corpului și comorbidității, pacienții cu HFpEF ca grup au prezentat o masă VS mai mare, un grad mai mare de disfuncție sistolică și diastolică, mai multă mărire a LA și rigiditate arterială crescută. Aceste observații indică faptul că condițiile comorbide contribuie la dezvoltarea anomaliilor cardiovasculare ale HFpEF, dar anomaliile sunt mai mult decât s-ar putea aștepta cu aceste afecțiuni.¹ În plus, alte analize recente ale datelor din RCT au indicat că prognosticul cu HFpEF este mult mai rău decât cel așteptat doar cu o afecțiune comorbidă specifică. Astfel, este de așteptat ca tratarea bolilor comorbide (în special hipertensiunea arterială) să întârzie sau să prevină apariția HFpEF, dar poate să nu fie o terapie adecvată pentru HFpEF.

FIGURA e27-2 A, Valorile inițiale ale NT-proBNP au valoare prognostică semnificativă și prezic rezultatele morbidității și mortalității. Cu cât valoarea inițială a NT-proBNP este mai mare, cu atât este mai mare rata obiectivelor primare și insuficienței cardiace în studiul I-Preserve. B, Schimbarea față de valorile inițiale ale NT-proBNP au valoare prognostică semnificativă și prezic rezultatele morbidității și mortalității. Datele din studiul I-Preserve au indicat că schimbarea direcțională a NT-proBNP a prezis ratele de rezultat primar și insuficiența cardiacă. (A, De la McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, et al: Plasmă de bază NT-proBNP și caracteristici clinice: Rezultatele studiului Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată. J Card Fail 16:128, 2010.)

odată ce se dezvoltă. Prin urmare, deși condițiile comorbide sunt frecvente și importante, HFpEF este mai mult decât o colecție de astfel de afecțiuni.

Îmbătrânire. Incidența ICFep crește odată cu vârsta, probabil ca o consecință a comorbidității crescute la pacienții vârstnici și a efectelor adverse ale îmbătrânirii normale asupra sistemului cardiovascular. Funcția diastolică a VS devine anormală odată cu îmbătrânirea normală. Această scădere este evidentă ca rate mai lente ale relaxării VS, modificări ale modelului de umplere VS și reducerea vitezei inelare diastolice timpurii care progresează lent odată cu vârsta. Astfel, corecția de vârstă este utilizată pentru valorile normale ale acestor parametri. În plus, rigiditatea arterială, VS sistolică și VS diastolică cresc odată cu îmbătrânirea. Modificările cardiace structurale odată cu îmbătrânirea (de exemplu, dimensiunea crescută a cardiomiocitelor, apoptoza crescută cu scăderea numărului de cardiomiocite, reglarea alterată a factorului de creștere și depunerea focală de colagen) și modificările funcționale la nivel celular care implică o reacție beta-adrenergică tocită, cuplarea excitație-contracție și modificarea proteinelor de manipulare a calciului pot contribui, de asemenea, la difuncția normală de manipulare a calciului. Unele dovezi sugerează că antrenamentul de duranță prelungit și susținut poate încetini sau preveni unele dintre schimbările legate de vârstă.

Sex. Sexul feminin este un factor de risc puternic pentru HFpEF.⁵⁰ Motivele proeminenței feminine în HFpEF nu sunt complet clare, dar femeile au mai multă rigiditate arterială și VS sistolică și diastolică în comparație cu bărbații, iar rigiditatea arterială și ventriculară crește mai dramatic odată cu vârsta la femei. Femeile au o statură mai mică decât bărbații, ceea ce

poate spori impactul undelor arteriale reflectate asupra presiunii sistolice. În cele din urmă, aceste diferențe pot rezulta și din efectele hormonilor reproductivi asupra structurii și funcției VS și a răspunsului la modificări ale sarcinii.⁵¹

Hipertensiune arterială. Hipertensiunea arterială (vezi, de asemenea, capitolele 43 și 44) este afecțiunea cardiacă asociată cel mai frecvent la pacienții cu HFpEF. Creșterea cronică a tensiunii arteriale sistolice este un stimul important pentru remodelarea structurală cardiacă și modificările funcționale. Boala cardiacă hipertensivă rezultată este caracterizată prin remodelare concentrică sau hipertrofie evidentă a VS, creșterea rigidității sistolice arteriale și ventriculare, relaxarea afectată și rigiditatea diastolică crescută - toți factori legați de patogeneza HFpEF. În prezența bolii cardiace hipertensive, ischemia produce creșteri exagerate ale presiunilor de umplere, iar cardiopatia hipertensivă și ischemică sunt adesea prezente în combinație la pacienții cu HFpEF. Determinarea factorilor care mediază tranziția la HFpEF la persoanele cu boală cardiacă hipertensivă este o zonă de investigare activă.

Boala coronariană. Prevalența raportată a bolii coronariene (vezi și capitolul 54) sau a ischemiei miocardice la pacienții cu HFpEF variază foarte mult. Deși se știe că ischemia acută provoacă disfuncție diastolică, rolul bolii coronariene și al ischemiei în contribuția la disfuncția și simptomele diastolice cronice la pacienții cu HFpEF rămâne speculativ. În ciuda incertitudinii cu privire la rolul ischemiei în patofiziologia HFpEF și a lipsei de date care să documenteze că revascularizarea îmbunătățește rezultatele la pacienții cu ICfEp, ghidurile de management al insuficienței cardiace recomandă revascularizarea acei pacienți cu ICfEp la care „se consideră că ischemia contribuie la disfuncția diastolică.”^{52,53}.

Fibrilația atrială și alte tulburări de ritm. Fibrilația atrială (vezi și capitolul 38) este recunoscută ca un precipitant frecvent al decompensării acute la pacienții cu ICfEp. Acest lucru se datorează atât pierderii contracției atriale, cât și tahicardiei rezultate. În timp ce fibrilația atrială poate provoca decompensarea acută a insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncție diastolică, disfuncția diastolică (chiar și în absența insuficienței cardiace) are ca rezultat mărirea atriului stâng și crește riscul de fibrilație atrială. Astfel, îmbătrânirea, disfuncția diastolică, fibrilația atrială și HFpEF sunt afecțiuni legate.

Obezitatea. Obezitatea este asociată cu un risc crescut de insuficiență cardiacă, indiferent de FE. În general, pacienții cu ICfEp sunt mai des obezi decât pacienții cu ICfEr, iar prevalența disfuncției diastolice este crescută la persoanele obeze. Creșterea adipozității nu numai că impune o încărcare hemodinamică adversă asupra inimii, dar este și o sursă a unui număr mare de mediatorii peptidici și nonpeptidici biologic activi, mulți legați de inflamația cronică. Creșterea indicelui de masă corporală (IMC) este un factor de risc pentru hipertensiune arterială, diabet zaharat, boala coronariană și fibrilație atrială, toate acestea fiind asociate cu HFpEF. Studiile care utilizează imagistica Doppler tisulară sau măsurarea invazivă a presiunii VS au raportat o asociere între disfuncția diastolică, presiunile de umplere crescute și obezitate, chiar și în absența unui diagnostic de insuficiență cardiacă.

Diabet zaharat. Diabetul (vezi și capitolul 61) este un factor de risc puternic pentru insuficiența cardiacă, iar prevalența diabetului este similară la pacienții cu ICFCr și la cei cu HFpEF, ceea ce sugerează că diabetul contribuie la patofiziologia ambelor forme de insuficiență cardiacă. Diabetul predispune la boală coronariană, disfuncție renală și hipertensiune arterială. În plus, au fost descrise efectele directe ale diabetului și hiperglicemiei asupra structurii și funcției miocardice. Modificările morfologice ale inimii diabetice includ hipertrofia miocitelor, creșterea matricei extracelulare (fibroză) și microangiopatia intramiocardică. Modificările funcționale includ afectarea vasodilației dependente de endoteliu și independentă de endoteliu, afectarea relaxării VS, creșterea rigidității diastolice pasive și disfuncția contractilă. Mecanismele care contribuie la modificările vasculare și miocardice coronariene structurale și funcționale includ tulburările metabolice, activarea mediatorilor proinflamatori și profibrotici, neuropatia autonomă cardiacă și creșterea produselor finale de glicajie avansată (AGE), care promovează acumularea și rigiditatea crescută de colagen. Acumularea AGE poate juca un rol în rigidizarea cardiovasculară legată de vârstă. Se pare că un control mai bun al glicemiei este asociat cu o îmbunătățire a funcției diastolice VS măsurată prin măsuri neinvazive.⁴⁴

Boală cronică de rinichi. Impactul critic al funcției renale asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă este bine stabilit.⁵⁶ Nu există o diferență clară în severitatea disfuncției renale între pacienții cu ICfREF și cei cu ICfEF.^{14,57} În plus, incidența agravării funcției renale în timpul terapiei insuficienței cardiace este similară la pacienții cu ICfREF și la cei cu ICfEF. Deși prevalența bolii vasculare renale în insuficiența cardiacă a fost slab delimitată, evaluarea arterelor renale ar trebui luată în considerare la pacienții care prezintă triada hipertensiunii arteriale, disfuncției renale și HFpEF.

Apneea în somn. Apneea obstructivă în somn (vezi, de asemenea, capitolul 75) este frecventă la pacienții cu HFpEF, poate contribui la severitatea simptomelor și este probabil să promoveze progresia insuficienței cardiace. Apneea centrală în somn poate apărea în asociere cu HFpEF severă.

Hipertensiune pulmonară. Majoritatea pacienților cu ICfEp au cel puțin un anumit grad de hipertensiune pulmonară, cu presiuni sistolice în artera pulmonară mai mare de 40 mm Hg.⁵⁸ Aceasta este cel puțin parțial o consecință a presiunilor de umplere crescute ale VS, care rezultă din creșterea presiunii venoase pulmonare.²⁶ În plus, rezistența vasculară pulmonară poate fi crescută prin vasoconstricție arterială pulmonară reactivă. Acest proces reactiv poate fi cel mai evident în timpul exercițiilor fizice. La unii pacienți, hipertensiunea venoasă pulmonară cronică determină remodelare vasculară pulmonară (vasculopatie pulmonară congestivă), ducând la hipertensiune pulmonară ireversibilă. Prezența presiunii crescute în artera pulmonară are implicații prognostice și este asociată cu rate mai mari de morbiditate și mortalitate.

Cauze mai rare ale insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată

Cardiomiopatia hipertrofică (vezi capitolul 66), cardiomiopatiile infiltrative cum ar fi amiloidoza (vezi capitolul 65), boala valvulară (vezi capitolul 63) și pericardita constrictivă

(vezi capitolul 71) trebuie întotdeauna luate în considerare la pacienții cu ICfEF. Cu toate acestea, aceste boli reprezintă o mică minoritate de cazuri de HFpEF. Prezentarea clinică și aspectul ecocardiografic la persoanele în vârstă cu ICfEF pot fi identice cu cele la pacienții etichetați anterior ca având cardiomiopatie restrictivă. O considerație importantă la pacienții cu malignitate anterioară tratați cu iradiere mediastinală este boala cardiacă indusă de radiații (vezi capitolul 69). Radiațiile pot provoca leziuni pericardice și miocardice concomitente, iar insuficiența cardiacă persistentă după pericardiectomie este frecventă din cauza bolii miocardice concomitente. Boala valvulară concomitentă și boala coronariană prematură sunt, de asemenea, frecvente la pacienții cu iradiere mediastinală anterioară și pot contribui la patofiziologia HFpEF la pacienții cu boală cardiacă indusă de radiații.

Insuficiența cardiacă acută decompensată la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată (vezi și capitolul 24) Insuficiența cardiacă acută decompensată (ADHF) este un rezultat frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă și poate necesita tratament urgent în spital, departamentul de urgență sau cabinetul ambulatoriu. O

majoritatea pacienților internați pentru ADHF au insuficiență cardiacă preexistentă; cel puțin 50% dintre acești pacienți au HFpEF. Reinternările sunt frecvente, dar mulți pacienți cu HFpEF pot fi minim simptomatici între episoadele de ADHF. În marea majoritate, ADHF se datorează congestiei pulmonare care însoțește creșterile presiunii de umplere diastolică a VS59 (Fig. 27-8A). Atât presiunea de umplere diastolică a VS, cât și modificările presiunii de umplere sunt predictorii sensibili ai viitoarelor evenimente ADHF (Fig. 27-8B). ADHF la pacienții cu HFpEF poate rezulta din creșterea presiunii de umplere cu sau fără modificări semnificative ale volumului diastolic VS.60 În plus, creșterea presiunii și volumului diastolic VS poate rezulta din creșterea volumului intravascular total sau modificări ale volumului intravascular datorate vasoconstricției splanhnice. Mecanismele responsabile pentru aceste modificări includ agravarea disfuncției diastolice, creșterea activării neurohormonale și boala comorbidă slab controlată. La pacienții cu HFpEF, hipertensiunea arterială, ischemia miocardică și diabetul zaharat pot acționa asupra anomaliilor structurale și funcționale preexistente pentru a provoca deteriorarea funcției diastolice VS și precipitarea ADHF. Aritmiile atriale pot duce la pierderea funcției atriale și pot stimula creșterile compensatorii ale presiunii de umplere diastolică pentru a menține umplerea VS și a menține debitul cardiac. Scăderea funcției diastolice a VS și funcția anormală a LA pot duce la activarea neurohormonală, care joacă un rol important în ADHF prin producerea retenției crescute de sodiu și apă, creșterea întoarcerii venoase, creșterea tonusului splanhnic și vasoconstricție arterială. Chiar și după ce starea normală a volumului este restabilită și activarea neurohormonală este suprimată, incitarea

-70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 gP p- 10 20

TIMP (zile) Insuficiență cardiacă—

A * = eveniment închiriat în medie pe 24 de ore pe zi

Modificarea presiunii diastolice față de valoarea inițială

FIGURA 27-8 A, Pacienții cu HFpEF au crescut presiunea diastolică VS (indexată aici ca ePAD) chiar și atunci când sunt considerați în bună compensare de către medicul lor și experimentează creșteri suplimentare ale presiunii odată cu dezvoltarea ADHF care necesită internare în spital. (A, De la Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, și colab.: Tranziția de la insuficiență cardiacă cronică compensată la acută decompensată: Perspective patofiziologice obținute din monitorizarea continuă a presiunilor intracardiace. *Circulation* 118:14331, 2008; B, de la Stevenson LW, Zile M, ambulatoria cardiacă și colab. evenimente de eșec. *Circ Heart Fail* 3:580, 2010.)

starea comorbidă poate rămâne și poate influența evoluția clinică ulterioară. Acest proces în desfășurare poate contribui la o rată ridicată de reinterne după un episod de insuficiență cardiacă, care nu sunt legate de insuficiență cardiacă.^{19,61.}

Evaluarea clinică a structurii și funcției cardiovasculare

Evaluarea structurii și funcției VS este un pas esențial în evaluarea clinică a pacienților cu suspiciune de ICFEp pentru a stabili diagnosticul, a evalua prognosticul și a monitoriza eficacitatea tratamentului.²⁸ În plus, modificările structurii și funcției contribuie la mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării ICFE. Deși ecocardiografia rămâne cea mai utilizată tehnică de imagistică clinică neinvazivă, evaluarea poate fi completată sau îmbunătățită de alte tehnici imagistice, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și scanarea tomografiei computerizate (CT). La fel ca și în cazul pacienților cu HFrEF, caracteristicile structurale și funcționale ale pacienților cu ICFEp au unele caracteristici pe care toți (sau aproape toți) pacienții le împărtășesc în comun și altele care demonstrează o oarecare variabilitate a prevalenței.

Structura ventriculară stângă

Volumul ventricular stâng

Majoritatea (>90%) pacienților cu HFpEF au dimensiunea, suprafața și volumul camerei VS normale; până la 5% dintre pacienți au o creștere ușoară a volumului VS peste valoarea normală superioară a partiției de 75 mL/m².^{10,62,63} În plus, la mulți pacienți cu HFpEF, volumele VS sunt mici, contribuind la o limitare a volumului și a răspunsului debitului

cardiac la efort. Un volum VS mai mic de 75 ml/m² este unul dintre criteriile de diagnostic bazate pe ghiduri pentru HFpEF.

Masa ventriculară stângă

Masa VS este crescută și atinge criteriile pentru hipertrofia VS la aproximativ 30% până la 50% dintre pacienții cu ICFEp.⁸ Unele dovezi sugerează că prevalența hipertrofiei VS poate fi mai mare la pacienții afro-americi și la femeile cu ICFE.^{64,65} Când este prezentă, hipertrofia VS este asociată cu un prognostic semnificativ mai rău. Chiar și la acei pacienți care nu îndeplinesc criteriile pentru hipertrofia VS, s-ar putea să se fi dezvoltat remodelarea structurală, evidențiată ca remodelare concentrică și hipertrofie a cardiomiocitelor (vezi Fig. 27-6).

Geometria ventriculară stângă

Raportul dintre masa VS și volumul (M/V), sau grosimea peretelui VS și dimensiunea internă VS (grosimea relativă a peretelui [RWT]), descrie geometria ventriculului stâng.⁹ Când masa sau grosimea este crescută în raport cu (sau disproporționat cu) volumul sau dimensiunea, modificările rezultate sunt denumite remodelare concentrică. Remodelarea concentrică poate apărea chiar și în absența unei hipertrofii clare a VS la aproximativ 20% până la 30% dintre pacienții cu HFpEF și este asociată cu un risc cu 25% până la 35% mai mare de evenimente de insuficiență cardiacă.

Funcția ventriculară stângă

Proprietăți diastolice

Pacienții cu HFpEF pot prezenta anomalii în toate aspectele funcției diastolice. Acestea pot include o relaxare întârziată și lentă, scăderea reculului, umplerea precoce lentă și incompletă, umplerea crescută în timpul contracției atriale și distensibilitatea scăzută. Metodele necesare pentru cuantificarea individuală a acestor proprietăți și mecanismele care le determină să devină anormale au fost descrise mai devreme în secțiunea despre fiziopatologie. Cu toate acestea, tehnicile ecocardiografice pot fi utilizate pentru a evalua aceste proprietăți într-o manieră combinatorie pentru a caracteriza un grad de funcție diastolică de 0 (normal), 1 (relaxare anormală), 2 (pseudonormalizată), 3a (restrictive reversibile) sau 3b (restrictive ireversibile)²⁸ (Fig. 27-9). Această scară de gradare ecocardiografică și Doppler este cea mai comună metodă clinică de evaluare a severității disfuncției diastolice.

Disfuncția diastolică de gradul 1 se caracterizează prin prezența disfuncției diastolice ușoare cu relaxare lentă a VS. Presiunea diastolică precoce

Creșterea disfuncției diastolice

gradientul dintre ventriculul stâng și atriul stâng care accelerează fluxul de transmitere în ventriculul stâng este scăzut deoarece nu există o creștere a presiunii LA, iar presiunea

diastolică timpurie a VS este mai mare din cauza relaxării anormale.²⁸ Acest lucru are ca rezultat o scădere atât a vitezei timpurii a fluxului de transmisie E, cât și a vitezei precoce a țesutului, e' , și o creștere a importanței vitezei diastolice tardive (rezultatul vitezei de transmisie mitrală A) contracție, producând un raport E/A mai mic de 1. Relaxarea întârziată are ca rezultat o prelungire a timpului de decelerare a undei E (DT) și poate fi asociată cu un vârf mediu-diastolic al fluxului mitral (undă L).⁶⁶ Contribuția la umplerea VS produsă de contracția atrială este crescută. Acest model de umplere a fost denumit model de relaxare afectat sau disfuncție diastolică de grad I.⁶⁷ La majoritatea pacienților cu model de relaxare afectat, presiunea medie LA nu este crescută în ciuda unei presiuni fine-diastolice crescute a VS, care este menținută printr-o contracție atrială viguroasă.

Disfuncția diastolică de gradul 2 apare atunci când agravarea progresivă a disfuncției diastolice este asociată cu o creștere a presiunii LA și există restabilirea gradientului precoce al presiunii diastolice în ciuda presiunilor diastolice precoce crescute ale VS. Aceste modificări au ca rezultat o revenire a undei E la intervalul normal (model de intrare mitral pseudonormal). Deplasarea ventriculului stâng pe o porțiune mai abruptă a curbei presiune-volum are ca rezultat o scurtare a DT. Cu o relaxare mai lentă, e' este întârziat, care apare după E. Acest lucru indică faptul că ventriculul stâng nu se extinde simetric în diastolă, dar că propagarea umplerii până la apex și expansiunea longitudinală are loc lent după ce ventriculul stâng este umplut prin mișcarea sângelui din atriul stâng în tractul de intrare VS. În prezența relaxării lente, e' nu apare în timpul gradientului de presiune LA-la-LV, deci e' este redus și devine aproape independent de presiunea LA.²⁹ Atât e' mitrală inelar scăzută, cât și întârzierea în e' în raport cu E se corelează cu o constantă crescută de timp a scăderii presiunii izovolumetrice VS.²⁹ Astfel, modelul de intrare mitral pseudonormal este o creștere e' redusă și redusă și se distinge și se diferențiază de E' normal. raport.

Disfuncția diastolică de gradul 3 apare atunci când disfuncția diastolică severă determină o relaxare semnificativ încetinită și presiune LA crescută; E crește și mai mult, DT devine foarte scurt și e' este redus și întârziat în continuare, rezultând o creștere marcată a E/e' .³⁰ În cazul disfuncției diastolice severe, viteza inelare diastolică tardivă (a') poate fi, de asemenea, redusă, iar viteza fluxului sistolic venos pulmonar înainte este redusă, de asemenea, la mai puțin decât viteza diastolică înainte. Cu gradul 3, dacă o manevră Valsalva determină o reducere a vitezei undei E, condiția este desemnată reversibilă; dacă Valsalva nu schimbă E, este desemnat ireversibil.

ESTIMARE NEINVAZIVĂ A PRESIUNII DE UMPLEARE DIASTOLĂ VENTRICULARĂ STÂNGA. Cunoașterea presiunii diastolice VS la pacienții cu ICFEp cunoscută sau suspectată este importantă pentru stabilirea diagnosticului, prezicerea prognosticului și direcționarea terapiei. Cu toate acestea, deoarece măsurătorile directe ale presiunii diastolice sunt invazive și nu sunt potrivite pentru măsuri repetate, au fost dezvoltate și aplicate clinic măsurătorile ecou și eco Doppler neinvazive. Măsurătorile utilizate în sistemul de gradare diastolică pot fi, de asemenea, utilizate pentru a estima presiunile de umplere diastolică VS și pentru a urmări progresia bolii și răspunsul la terapie. Modelele de umplere

pseudonormalizate și restricționate indică prezența atât a disfuncției diastolice, cât și a presiunii LA crescute.³⁰ În schimb, modelul de relaxare afectat indică disfuncție diastolică fără o creștere marcată a presiunii LA.

Măsurătorile eco-Doppler suplimentare care pot reflecta presiunile de umplere diastolică includ estimarea presiunii sistolice de vârf a VD (PRVSP) din viteza de regurgitare tricuspidiană și volumul LA.²⁶ Cea mai frecventă cauză a creșterii presiunii sistolice în artera pulmonară în HFpEF este o creștere a presiunii LA, iar parametrii ecocardiografici sunt cel mai bine corelați cu funcția DT și PRV/diastodia. gradul și PRVSP estimează presiunea diastolică instantanee. Modificările volumului LA reflectă modificări pe termen mai lung ale presiunilor de umplere ale VS.^{2,58,65} Volumul LA este dependent de produsul presiunii diastolice și timp, deci cu cât presiunile sunt crescute mai mult și cu cât acestea sunt mai mari, cu atât este mai mare volumul LA. Gradul de disfuncție diastolică anormală, PRVSP crescut și volumul LA crescut sunt foarte prevalente la pacienții cu ICfEp și au valoare prognostică semnificativă (Fig. 27-10).

Toate măsurile de mai sus sunt utile în identificarea pacienților cu sau fără creșteri ale presiunii LA. Cu toate acestea, cel mai frecvent utilizat și mai ușor de interpretat parametrul pentru estimarea presiunii LA este raportul E/e' .²⁸ S-a descoperit că E/e' se corelează cu presiunile capilare pulmonare în pană (PCWP) la o gamă largă de pacienți studiați în mai multe laboratoare. ²⁷⁻⁴.⁶⁷ Valoarea limită a lui E/e' de 15 pentru a recunoaște presiunea LA crescută a fost obținută utilizând viteza e' din inelul mitral medial. Deoarece viteza e' din anulul lateral este de obicei mai mare decât viteza e' medială, valoarea limită ar trebui ajustată la 12 dacă este utilizată viteza inelară laterală. A fost recomandată o medie a vitezelor inelare mediale și laterale.⁶⁷ În unele situații, totuși, E/e' poate să nu ofere o evaluare precisă a PCWP.

Setările clinice în care această aplicare a E/e' poate fi inexactă sunt descrise într-un supliment online pentru acest capitol (Limitări în utilizarea E/e').²⁸

PREVALENȚA ȘI PROGNOSTICUL DISFUNCȚIILOR DIASTOLICE ÎN HFPEF. Distribuția de frecvență a gradului de disfuncție diastolică, a PRVSP crescut și a volumului LA variază în funcție de caracteristicile populației studiate, adică de nivelul de compensare hemodinamică a pacientului și de severitatea bolii; un profil cu adevărat normal al funcției diastolice, totuși, este mai puțin frecvent la pacienții cu HFpEF.⁶⁹ De exemplu, un grad anormal de disfuncție diastolică a fost găsit la 60% până la 70% dintre pacienții înscriși în studiile I-Preserve și CHARM; Mărirea LA a fost prezentă la 66%, iar disfuncția diastolică de gradul II până la IV sau mărirea LA a fost găsită la 85%.

Rezultatele ecocardiografice legate de funcția diastolică oferă informații importante de prognostic într-o mare varietate de populații de pacienți. Un model de umplere normal la subiecții care locuiesc în comunitate indică un prognostic excelent.⁷⁰ În schimb, un model de umplere anormal împreună cu anomalii progresive de agravare ale modelului de umplere VS (relaxare afectată versus umplere pseudonormalizată și restrânsă) indică

subiecții cu un risc progresiv crescut de mortalitate ulterioară. Stadiul disfuncției diastolice se corelează cu afectarea capacității de efort la pacienții fără ischemie miocardică, în timp ce FE VS nu.⁷¹ La pacienții cu insuficiență cardiacă, stadiul disfuncției diastolice este un predictor mai puternic al mortalității decât EF.⁷²

Limitări în utilizarea E/e'

Aici sunt descrise mai multe situații clinice în care E/e' poate să nu ofere o evaluare precisă a PCWP.¹ În primul rând, într-o inimă normală, e' apare coincident cu E și răspunde la modificările presiunii LA. De exemplu, E/e' nu a fost crescută, dar poate scădea ca răspuns la încărcarea masivă de fluide la animalele de experiment obișnuite.² Cu toate acestea, presiunea LA este rareori crescută la pacienții cu o inimă normală.³ Astfel, eșecul E/e' de a recunoaște presiunile atriale stângi crescute la cei normali este de mică importanță clinică. În al doilea rând, E/e' nu crește la pacienții cu pericardită constrictivă în ciuda PCWP crescute.⁴ De fapt, mediana e' crește pe măsură ce constricția se înrăutățește, ceea ce are ca rezultat o scădere a E/e' pe măsură ce constricția devine mai severă și presiunea de umplere diastolică crește (anulus paradoxus). Dacă pacientul prezintă semne clinice de insuficiență cardiacă, în special cu creșterea presiunii venoase jugulare, o viteză mediană normală sau crescută sugerează puternic pericardită constrictivă. În al treilea rând, E/e' poate să nu ofere o estimare a presiunii LA la pacienții cu stenoză mitrală sau insuficiență mitrală, în special fără o reducere a EF.^{5,6} Viteza inelară mitrală nu ar trebui să funcționeze la fel de bine la pacienții cu înlocuire a valvei aortice sau mitrale și calcificare a inelului mitral. Cu toate acestea, această problemă nu a fost evaluată sistematic. În al patrulea rând, deși E/e' se corelează cu presiunea LA la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, împrăștierea substanțială a datelor limitează utilizarea sa numai la un pacient individual.⁷

Referințe

Little WC, Oh JK: Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice poate fi utilizată pentru a ghida îngrijirea clinică. *Circulație* 120:802, 2009.

Masutani S, Little WC, Hasegawa H, et al: Modelul restrictiv de umplere a ventriculului stâng nu rezultă doar din creșterea presiunii atriale stângi. *Circulație* 117:1550, 2008.

Oh JK: Ecocardiografia ca cateter Swan-Ganz neinvaziv. *Circulație* 111:3192, 2005.

Ha JW, Oh JK, Ling LH, și colab.: Annulus paradoxus: viteza fluxului transmisiv la raportul inelar mitral este invers proporțional cu presiunea capilară pulmonară la pacienții cu pericardită constrictivă. *Circulation* 104:976, 2001.

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC și colab.: Recomandări pentru evaluarea funcției diastolice ventriculare stângi prin ecocardiografie. *J Am Soc Echocardiogr* 22:107, 2009.

Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM și colab: Estimarea Doppler a presiunilor de umplere a ventriculului stâng la pacienții cu boală mitrală. *Circulation* 111:3281, 2005.

Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA și colab.: Evaluarea presiunilor de umplere a ventriculului stâng prin ecocardiografie Doppler la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică: corelație cu măsurarea directă a presiunii atriale stângi la cateterismul cardiac. *Circulație* 116:2702, 2007.

Insuficiență cardiacă

Un DT scurt indică o rigiditate operațională crescută a VS, este un semn distinctiv al modelului de umplere restrictiv și conotă un prognostic prost la pacienții cu antecedente de infarct miocardic, persoanele cu cardiomiopatie dilatată, primitorii de transplant de inimă și pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sau restrictivă.

riscul de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă și boală coronariană.⁷³ În mod similar, un E/e' crescut indică un prognostic nefavorabil la o mare varietate de pacienți.⁶⁷ În sfârșit, la pacienții cu ICfEF, funcția diastolică anormală măsurată ca grad de disfuncție diastolică sau mărirea LA prezice de asemenea o creștere marcată a morbidității și mortalității (evenimentele 27-1).

MĂRIRE A ATRICULUI STÂNG

La ani de la randomizare

La ani de la randomizare

DISFUNCTIE DIASTOLICĂ VENTRICULARĂ STÂNGA

Obiectiv primar

Punct final de insuficiență cardiacă

B Ani după randomizare Ani după randomizare

HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÂNGA

60

50

>

LLI uj 30

P

< 20

z>

S

ZD 10

O

Punct final de insuficiență cardiacă

* = $P=0.03$ vs.

fără LVH, fără remodelare concentrică

LVH

Remodelarea concentrică

Fără LVH,

fără remodelare concentrică

01234560123456

C Ani după randomizare Ani după randomizare

Proprietăți sistolice

Proprietățile globale ale camerei sistolice ale VS sunt normale în repaus la pacienții cu HFpEF. Prin definiție, pacienții cu HFpEF au o FE normală (sau aproape normală). În plus, pacienții cu HFpEF au dP/dt_{max} normale, volumul de inhalare, munca de accident vascular cerebral și lucrul de preîncărcare pentru accident vascular cerebral recrutabil. Mai mult, indicii de contractilitate camerei, cum ar fi elastața sistolică VS sunt de fapt creșcuți în HFpEF, potrivit-se cu elasticitatea arterială crescută, astfel încât cuplarea dintre aceste proprietăți este păstrată.^{74,75} În schimb, în HFrEF, elasticitatea sistolică VS este redusă, iar elasticitatea arterială este crescută astfel încât cuplarea ventricular-vasculară este impotrivă. De fapt, prezența unei FE normale indică faptul că cuplarea dintre ventriculul stâng și sistemul arterial este aproape optimă pentru a converti energia de contracție în lucrul accidentului vascular cerebral.⁷⁶ Astfel, vasodilatația arterială îmbunătățește performanța sistolică a VS în HFrEF, dar nu și în HFpEF.⁷⁷ Deoarece indicii de elasticitate telesistolice sunt modificați prin remodelare, contractilitatea cronică ar trebui normalizată în LV. raportul masă/volum final-diastolic. Cu această ajustare, măsurătorile de elasticitate la pacienții cu HFpEF sunt normale în starea de repaus.

Deși performanța sistolică globală a VS este normală în HFpEF, indicii funcției contractile miocardice, cum ar fi scurtarea peretelui median, pot fi reduceți.⁷⁸ Acest efect pare să fie compensat de remodelarea concentrică sau hipertrofie. În plus, mulți pacienți cu HFpEF au viteza redusă de scurtare longitudinală a VS, efortul și rata de deformare și torsiune sistolică apicală redusă. Scurtarea circumferențială îmbunătățită compensează impactul acestor anomalii regionale asupra performanței ejeției VS. Deși aceste anomalii ale

performanței regionale apar în timpul sistolei, cel mai mare impact al lor poate apărea în timpul diastolei. Scăderea scurtării și torsiune pe axa lungă diminuează recul diastolic al elementelor elastice comprimate în timpul ejeției, diminuând astfel capacitatea ventriculului stâng de a funcționa ca o pompă de aspirație, astfel încât umplerea VS devine mai dependentă de presiunea LA. Astfel, aceste anomalii sistolice regionale au ca rezultat creșteri semnificative ale presiunilor de umplere venoasă pulmonară și simptome de congestie și supraîncărcare de volum.

În timpul efortului, pacienții cu HFpEF au o capacitate scăzută de a crește indicii performanței sistolice, funcției și contractilității camerei VS.

Material suplimentar despre testarea toleranței la efort la acești pacienți este prezentat într-un supliment online pentru acest capitol (Evaluarea capacității de efort în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată).

Această scădere a adaptabilității la cerințele exercițiilor fizice poate rezulta din anomalii ale funcției diastolice, incompetență cronotropă, scăderea răspunsului la stimularea simpatică și a sistemului renină-angiotensin-aldosteron (RAAS) sau creșterea exagerată a postsarcinii. De exemplu, distensibilitatea diastolică scăzută împiedică ventriculul stâng să recruteze forțele Starling la pacienții cu HFpEF; astfel funcția diastolică anormală limitează creșterea proprietăților sistolice. În plus, deoarece boala cardiacă hipertensivă este frecventă în HFpEF, mulți pacienți cu HFpEF au toleranță limitată la efort din cauza creșterii exagerate a tensiunii arteriale care însoțește exercițiul; această postsarcină crescută prelungește relaxarea și scade distensibilitatea diastolică. În cele din urmă, deoarece elanțele sistolice și arteriale sunt crescute în HFpEF, creșterile RAAS induse de efort și stimularea simpatică nu sunt în măsură să mărească proprietățile sistolice suficient pentru a menține volumul vascular cerebral adecvat.⁷⁹

FIGURA 27-10 Semnificația prognostică a modificărilor structurii și funcției cardiace la pacienții cu HFpEF. Mărirea atriului stâng (A), gradul de disfuncție diastolică (B) și hipertrofia VS (C) au crescut riscul de obiective primare și de insuficiență cardiacă în studiul I-Preserve. LVH = hipertrofie VS. (Din Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ: Prevalența și semnificația modificărilor structurii și funcției cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție conservată. *Circulation* 124:2491, 2011.)

TERAPIE

Un număr mare de studii randomizate randomizate prospective au fost efectuate la pacienții cu HFrEF, rezultatele fiind folosite pentru a ghida bazate pe dovezi.

Evaluarea capacității de efort în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată

Pacienții cu HFpEF au o dizabilitate simptomatică care se evidențiază ca o reducere a toleranței la efort. Această dizabilitate poate fi evaluată în mod obiectiv folosind o plimbare de 6 minute pe sală, o bandă de alergare standard și teste de efort cardiopulmonar. Aceste teste au o utilitate diagnostică importantă la pacienții cu HFpEF, în special dacă cauza intoleranței la efort este neclară sau diagnosticul este, altfel, incert. În plus, testele de efort cardiopulmonar pot identifica motivația slabă, decon condiționarea și bolile pulmonare ca explicații alternative pentru dispnee (vezi și capitolul 13). Aceste măsuri obiective ale toleranței la efort sunt afectate în mod similar în HFpEF și HFrEF, cu scăderi echivalente în timp și distanță pe banda de alergare și scăderi ale MVo₂. Testele de efort pot identifica factorii care contribuie la sindromul clinic al HFpEF și pot fi potențial modificați. De exemplu, o creștere exagerată a presiunii arteriale sistolice în timpul efortului poate provoca disfuncție diastolică dependentă de sarcină. Reducerea farmacologică a acestui răspuns poate îmbunătăți toleranța la efort în HFpEF. Deoarece creșterea volumului stroke este limitată în HFpEF, debitul cardiac este foarte dependent de creșterea frecvenței cardiace. La pacienții cu HFpEF care prezintă o creștere inadecvată a frecvenței cardiace în timpul efortului (incompetență cronotropă), limitarea agenților de blocare beta-adrenergică sau chiar stimularea care răspunde la frecvență poate îmbunătăți toleranța la efort. În cele din urmă, antrenamentul fizic îmbunătățește toleranța la efort în HFpEF prin inversarea unora dintre efectele decon condiționării. În plus, antrenamentul poate îmbunătăți, de asemenea, indicii funcției diastolice. Modificările capacității de efort care limitează capacitatea funcțională pot fi evaluate folosind o varietate de instrumente care măsoară calitatea vieții. O serie de anchete privind calitatea vieții au fost validate și utilizate în studii în HFpEF. Acestea includ Chestionarul pentru calitatea vieții în insuficiența cardiacă severă (QLQ-SHF), Chestionarul pentru insuficiența cardiacă cronică (CHQ), Chestionarul pentru disfuncția ventriculară stângă (LVD) și Chestionarul Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ). Cele trei cele mai utilizate sunt QLQ-SHF, CHQ și MLHFQ.¹

Referință

Dunderdale K, Thompson DR, Miles JN, et al: Măsurarea calității vieții în insuficiența cardiacă cronică: luăm în considerare perspectiva pacientului? Eur J Heart Fail 7:572, 2005.

Numărul de pacienți cu risc

Irbesartan	2067	1929	1812	1730	1640	1569	1513	1291	1088	816	497
C Placebo	2061	1921	1808	1715	1618	1539	1466	1246	1051	776	446

Numărul de pacienți cu risc

Perindopril	424	374	184
D Placebo	426	356	186

diferențe în caracteristicile de bază. În plus, nu a existat niciun impact asupra mortalității.

În studiul Perindopril la persoanele vârstnice cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF), pacienții cu vârsta mai mare de 70 de ani cu HFpEF (FE > 0,45) cu dovezi ecocardiografice de disfuncție diastolică au fost repartizați aleatoriu pentru a primi perindopril (un inhibitor ECA) sau placebo pentru toate criteriile finale primare ale mortalității.⁸⁴ Spitalizare legată de insuficiență cardiacă. Atât ratele de înscriere, cât și ratele evenimentelor au fost mai scăzute decât se anticipase și o rată ridicată de încetare a terapiei în orb, cu trecere la utilizarea deschisă a inhibitorilor ECA, a fost raportată pentru ambele grupuri. Acești factori au limitat puterea studiului, care nu a arătat o reducere semnificativă a obiectivului primar. Unele tendințe spre beneficii, determinate în principal de reducerea spitalizărilor legate de insuficiență cardiacă, au fost observate într-o analiză post-hoc a rezultatelor la 1 an, când ratele de terapie încrucișată au fost mai scăzute.

Studiul Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) a testat ARB irbesartan la 4128 de pacienți care aveau cel puțin 60 de ani și aveau insuficiență cardiacă de clasa II, III sau IV a New York Heart Association (NYHA), cu un FE de peste 45%.⁸⁵ Rezultatul principal a fost decesul din orice cauză, insuficiență cardiacă infarctă sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă infarctă, insuficiență cardiacă, angină, aritmie sau accident vascular cerebral). Rezultatele secundare au inclus decesul din insuficiență cardiacă sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, decesul din orice cauză și din cauze cardiovasculare și calitatea vieții afectată. Irbesartanul nu a avut efect asupra niciunui dintre rezultatele prespecificate.

Studiul Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Reshospitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS) a testat efectul agentului blocant beta1-selectiv nebivolol la pacienții cu insuficiență cardiacă fără o cerință de EF.⁸⁶ Nebivololul are, de asemenea, proprietăți vasodilatatoare considerate a fi legate de efectele sale asupra eliberării de oxid nitric. S-a observat o reducere modestă, dar semnificativă, a criteriului final primar al mortalității de orice cauză sau al spitalizărilor cardiovasculare, determinată în principal de efectul asupra spitalizărilor. Analiza subgrupelor prespecificate la pacienții cu FE mai mare decât sub 35% nu a detectat nicio tendință spre beneficii reduse la cei cu FE mai mare. Din păcate, foarte puțini pacienți cu FE peste 50% au fost incluși în studiu. Astfel, nu este posibil să se tragă concluzii despre beneficiul agenților beta-blocant în HFpEF din acest studiu. Cu toate acestea, analiza unui studiu observațional amplu nu a găsit niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea tratamentului cu un agent beta-blocant după o spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu FE peste 40%.⁸⁷ În schimb, la pacienții cu FE sub 40%, a fost găsit un beneficiu clar al mortalității, în concordanță cu rezultatele studiilor randomizate ale agenților beta-blocant cu HFrEF.

Studii de fază II de tratament farmacologic nou al HFpEF

Mai multe abordări noi ale tratamentului farmacologic al HFpEF sunt dezvoltate și examinate în studiile de fază II și III. Acestea includ tratamentul cu antagonist aldosteronului spironolactonă; inhibitorul de neprilizină a receptorului de angiotensină (ARNI) LCZ696; și inhibitor PDE-5 sildenafil.

Comparația prospectivă a ARNI versus ARB privind managementul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată (PARAMOUNT) a fost un studiu de fază II, randomizat, grup paralel, dublu-orb, multicentric la pacienți cu HFpEF clasa II sau III NYHA (EF > 45%) și nivel NT-proBNP mai mare de 400 pg/ml receptor angiotenly LC968sin și angiotenlysin. inhibitor.⁸⁸ O cohortă de 149 de pacienți au fost desemnați să primească terapie cu LCZ696 (200 mg de două ori pe zi) și alți 152 de pacienți să primească valsartan (160 mg de două ori pe zi) timp de 36 de săptămâni. Obiectivul principal a fost modificarea NT-proBNP de la momentul inițial la 12 săptămâni. La 12 săptămâni, LCZ696 a redus semnificativ NT-proBNP cu aproximativ 15%, în comparație cu valsartan (nicio modificare semnificativă; pentru diferența de răspuns, $P = 0,005$). La 36 de săptămâni, LCZ696 a redus semnificativ volumul LA cu aproximativ 5% în comparație cu valsartan (nicio modificare semnificativă; pentru diferența de răspuns, $P = 0,003$). LCZ a îmbunătățit clasa funcțională NYHA față de valsartan ($P = 0,05$). LCZ696 a fost bine tolerat, cu efecte adverse similare cu cele pentru valsartan. Dacă aceste constatări se vor traduce în rezultate îmbunătățite, trebuie testat într-un studiu randomizat amplu.

Efectele inhibitorului de fosfodiesteraza-5 sildenafil (50 mg de trei ori pe zi) au fost examinate la 44 de pacienți cu HFpEF (semne și simptome de insuficiență cardiacă, disfuncție diastolică, FE de 50% sau mai mare și presiune sistolică în artera pulmonară mai mare de 40 mm Hg) comparativ cu placebo într-un studiu de 8 luni și 192 luni la un singur centru. a dus la o scădere a presiunii medii în artera pulmonară, îmbunătățirea funcției VD, reducerea conținutului de apă pulmonară, îmbunătățirea conductanței gazelor alveolo-

capilare și o reducere cu 16% a presiunii în pană pulmonară. Totuși, în studiul RELAX, când sildenafilul a fost studiat la un grup mai mare de pacienți cu ICFEp fără a fi necesară hipertensiunea pulmonară, nu s-a observat nicio îmbunătățire a toleranței la efort sau a funcției diastolice.⁹⁰

Efectele spironolactonei asupra rezultatelor clinice și structurii și funcției VS au fost examinate într-un studiu retrospectiv și un mic studiu prospectiv. Până în prezent, s-a demonstrat că spironolactona îmbunătățește indicii funcției diastolice, dar nu și rezultatele clinice. Un mare RCT (TOPCAT [ClinicalTrials.gov identificat: NCT00094302]) a finalizat recrutarea și se apropie de finalizare.

Managementul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată

Managementul clinic practic al HFpEF are trei componente principale. Primul aspect al managementului este reducerea și prevenirea congestiei venoase pulmonare și periferice. Aceste obiective pot fi atinse cu restricție de lichide și de sodiu, utilizarea judicioasă a diureticelor și nitratilor, aplicarea selectivă a modulării neurohormonale și îngrijirea personalizată bazată pe monitorizare de la distanță. A doua componentă este tratamentul agresiv al bolilor antecedente și comorbide. Strategiile includ controlul tensiunii arteriale în repaus și modificarea răspunsului tensiunii arteriale la efort, controlul glucozei, tratarea și prevenirea ischemiei și menținerea funcției renale adecvate. A treia componentă a managementului este optimizarea stării funcționale cardiace - pentru a preveni tahicardia sau bradicardia excesivă, pentru a potrivi frecvența cardiacă cu nevoile metabolice, pentru a menține sau a restabili ritmul sinus normal și pentru a controla rata de răspuns ventricular în timpul aritmiilor atriale.

Terapie nonfarmacologică

Măsurile generale care pot fi utilizate în gestionarea pacienților cu ICFEp includ atenția la dietă și stilul de viață, evitarea sau inversarea obezității, creșterea exercițiilor fizice, aderarea la strategiile de management, monitorizarea zilnică a greutății, educarea pacientului și urmărirea medicală atentă folosind managementul la domiciliu facilitat. Restricția sodiului la mai puțin de 2 g/zi poate fi eficientă. Aportul excesiv de lichid trebuie evitat, dar echilibrat în ceea ce privește funcția renală (vezi mai departe). Dacă restricția de sodiu și lichide, împreună cu utilizarea diureticelor, are ca rezultat scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG), starea optimă a volumului poate fi caracterizată printr-o anumită cantitate de edem periferic permisiv.

Mici studii randomizate au demonstrat că antrenamentul la pacienții cu HFpEF îmbunătățește toleranța la efort, deși efectele asupra indicilor funcției diastolice au fost variabile⁹¹⁻⁹⁴.

Tratamentul afecțiunilor comorbide

Pacienții cu ICFC au frecvent boli antecedente și comorbide importante care pot contribui la dezvoltarea ICFEp, pot afecta severitatea clinică a acestora și pot precipita decompensarea.

În consecință, tratarea bolilor comorbide este un element important al managementului pacienților cu HFpEF. Cele mai importante și frecvente afecțiuni comorbide includ hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul, boala cronică de rinichi, apneea obstructivă în somn și anemia.

Majoritatea pacienților (>85%) cu HFpEF au hipertensiune arterială actuală sau anterioară. Hipertensiunea arterială netratată este un factor de risc puternic pentru dezvoltarea insuficienței cardiace. Tratamentul hipertensiunii sistolice la pacienții vârstnici (care au cel mai mare risc de apariție a HFpEF) este asociat cu o reducere cu peste 50% a frecvenței insuficienței cardiace.⁹¹ Terapia bazată pe dovezi a ICFC include prin urmare controlul hipertensiunii sistolice. Scopul terapiei este presiunea arterială sistolică sub 140 mm Hg și tensiunea arterială diastolică sub 90 mm Hg. Din cauza rigidizării arteriale prezente la mulți pacienți, în special la vârstnici, un control adecvat al tensiunii arteriale poate fi dificil de realizat. Acești pacienți sunt, de asemenea, predispuși la dezvoltarea hipotensiunii arteriale ortostatice. Tratamentul adecvat al pacienților cu

boala de inimă hipertensivă include nu numai controlul tensiunii arteriale, ci și prevenirea hipertrofiei VS sau măsuri pentru a induce regresia hipertrofiei, ceea ce va duce la reducerea morbidității și mortalității, la îmbunătățirea toleranței la efort și la îmbunătățirea funcției diastolice.⁹⁵

Diabetul și apneea obstructivă în somn sunt frecvente în HFpEF și sunt asociate cu rezultate mai proaste. Datele disponibile sugerează că tratamentul diabetului zaharat și al apneei în somn îmbunătățește funcția diastolică și starea clinică la pacienții cu HFpEF. Astfel, utilizarea terapiilor dovedite pentru aceste afecțiuni este o componentă importantă a gestionării pacienților cu ICfEp.

Obezitatea este foarte răspândită în rândul pacienților cu HFpEF. De exemplu, marele registru ADHERE a constatat că mai mult de jumătate dintre pacienți cântăresc mai mult de 172 de lire sterline, iar un sfert cântărește mai mult de 213 de lire sterline. Aceasta este o constatare impresionantă, deoarece majoritatea pacienților sunt femei în vârstă.⁹⁶ Obezitatea în sine afectează intoleranța la efort, dar contribuie și la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat și a apneei în somn. IMC este un predictor important al rezultatelor la pacienții cu HFpEF.⁹² Pierderea în greutate produsă de chirurgia bariatrică sau reducerea calorică îmbunătățește indicii funcției diastolice. Astfel, scăderea în greutate prin dietă sau chirurgie bariatrică poate reprezenta o strategie importantă de management pentru pacienții obezi cu HFpEF.

Boala cronică de rinichi însoțește frecvent HFpEF și contribuie la decompensări. RFG este un predictor important al rezultatelor la pacienții cu HFpEF, scăderea RFG estimată predicând rate crescute de evenimente. În cele din urmă, anemia este frecventă în HFpEF și este asociată cu un prognostic mai rău.

Strategii farmacologice și bazate pe dispozitiv

RCT prospective au evaluat eficacitatea digitalicelor, inhibitorilor ECA, BRA și agenților beta-blocant la pacienții cu HFpEF; fiecare dintre aceste studii nu a găsit niciun beneficiu clar pentru aceste terapii. Un punct important în acest context este că aceste studii au înrolat pacienți cu hipertensiune arterială relativ bine controlată. Prin urmare, rezultatele RCT nu ar trebui interpretate ca însemnând că inhibitorii ECA, BRA și agenții beta-blocant nu au un rol important în controlul hipertensiunii sistolice la pacienții cu sau cu risc de HFpEF. De fapt, un studiu observațional amplu a găsit un beneficiu al mortalității asociat cu utilizarea inhibitorilor ECA și a BRA la pacienții spitalizați cu HFpEF, dintre care mulți aveau hipertensiune arterială necontrolată.⁹⁷ Antagonismul RAAS este astfel o componentă importantă a tratamentului la pacienții cu HFpEF, în special pentru gestionarea hipertensiunii, prevenirea sau inversarea hipertrofiei VS și păstrarea funcției renale la pacienții cu diabet zaharat.

Sunt dezvoltate o serie de noi strategii de management bazate pe dispozitive care sunt foarte promițătoare pentru tratamentul HFpEF. Acestea includ sisteme de monitorizare de la distanță pentru a ajuta la adaptarea managementului și sisteme care modulează activarea neurohormonală. Sistemele de monitorizare de la distanță includ atât monitoare hemodinamice implantabile, monitoare neinvazive (pentru a evalua măsurile privind starea volumului, ritmul cardiac, ritmul, tonusul simpatic și activitatea) și biomarkeri. Sistemele de modulare neurohormonală le includ pe cele bazate pe denervarea arterei renale și stimularea vagală, baroreceptor carotidian și spinării.

Sisteme de monitorizare de la distanță pentru a ajuta la adaptarea managementului În studiul Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure (Busola-HF), 70 de pacienți cu HFpEF (cu FE >50%) au fost studiați folosind un monitor hemodinamic implantabil (IHM) care măsura o estimare a arterei pulmonare diastolice, o măsurare aproximativă a presiunii arteriale pulmonare în absența bolii vasculare. PCWP. Acest studiu a demonstrat că (1) pacienții cu HFpEF au demonstrat o creștere semnificativă a presiunilor de umplere chiar și atunci când medicii lor considerau a fi într-o stare compensată; (2) aceste presiuni au crescut și mai mult atunci când au devenit decompensate; și (3) atât presiunile inițiale, cât și schimbările față de presiunile inițiale au prezis rezultatele.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Anchetatorii au emis ipoteza că modificarea tratamentului pe baza datelor obținute din monitorizarea de la distanță folosind un IHM ar scădea presiunea inițială, ar preveni creșterea presiunii și scăderea evenimentelor de insuficiență cardiacă în HFpEF. Această ipoteză a fost testată în CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION). O jumătate din cei 152 de pacienți înrolați cu HFpEF au fost gestionați folosind informații despre presiunea diastolică a arterei pulmonare de la un IHM; cealaltă jumătate a primit terapie medicală standard fără cunoașterea datelor IHM. Cei din brațul de tratament activ au demonstrat o scădere cu 152% a presiunii diastolice și sistolice ale arterei pulmonare și o scădere cu 52% a evenimentelor legate de insuficiența cardiacă (atât $P < 0,0001$, cât și control). Această ipoteză este supusă unei examinări suplimentare în studiul de monitorizare a presiunii atriale stângi pentru a optimiza terapia insuficienței cardiace

(LAPTOP-HF), folosind IHM pentru a măsura presiunea atrială stângă, care încorporează, de asemenea, conceptul de autogestionare a pacientului dirijată de medic. În plus față de sistemele IHM, sunt dezvoltate și testate sisteme neinvazive care măsoară indici de impedanță, variabilitatea ritmului cardiac, ritmul și activitatea. În cele din urmă, sunt evaluate măsurători repetate ale biomarkerilor, atât la birou, cât și la domiciliu. Acestea includ utilizarea BNP (studiul HABIT-I și -II) și galectină (studiul REGAL-HF).101-104.

Modulația neurohormonală

Managementul agresiv și eficient al hipertensiunii arteriale este o componentă esențială a tratamentului în HFpEF. Cu toate acestea, mulți pacienți cu HFpEF nu au un control adecvat al tensiunii arteriale, iar unii au hipertensiune arterială refractară la medicamente. Managementul complet al HFpEF include prevenirea dezvoltării hipertrofiei VS sau inducerea regresiei acesteia. Această remodelare structurală și anomaliile asociate ale funcției diastolice prevestesc un risc crescut de evenimente mortale și morbide.^{13,105} Tratamentul care duce la regresia hipertrofiei VS este asociat cu o reducere a acestor rate de evenimente.^{2,8,9,74} Anomaliile sistemului nervos autonom par să contribuie la rezistența atât la tratament, cât și la inducerea remodelării structurale.⁷⁵ Rolul jucat de dezechilibrul autonom la pacienții cu ICFEc servește pentru a sublinia importanța dezvoltării unei serii de strategii noi de management care vizează modularea autonomă.^{106,107} denervarea arterei (RAD) sau utilizarea dispozitivelor implantate pentru terapia de activare a baroreceptorilor (BAT) sau stimularea vagală au arătat că aceste strategii reduc tensiunea arterială și provoacă regresia hipertrofiei VS și îmbunătățirea funcției diastolice. Mecanismele responsabile pentru aceste efecte includ atât reducerea postsarcină VS, cât și modificarea modulației autonome în sine. BAT și alte strategii de modulare autonomă sunt promițătoare pentru tratamentul pacienților cu boală cardiacă hipertensivă, inclusiv a celor cu HFpEF.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Ghidurile bazate pe dovezi pentru tratamentul pacienților simptomatici cu HFrEF includ utilizarea mai multor medicamente și dispozitive. Astfel, pacienții cu HFrEF (FE <30%) și statut de clasa III NYHA pot primi un agent beta-blocant, inhibitor al ECA sau ARA, antagonist aldosteronului, digitalice, diuretice, CRT și tratament cu defibrilator cardioverter implantabil (ICD). Fiecare dintre aceste tratamente vizează un număr de mecanisme fiziopatologice care s-au dovedit a fi operative în dezvoltarea sau progresia HFrEF. Până în prezent, când au fost aplicate tratamente cu agent beta-blocant, inhibitor ECA, BRA și digitalice în HFpEF, rezultatele nu au avut succes. Aceste fapte ar trebui să informeze dezvoltarea unor strategii noi și eficiente de management pentru HFpEF în felul următor. În primul rând, diferența de rezultate ale RCT care utilizează aceiași agenți în HFrEF versus HFpEF oferă dovezi ale diferențelor importante și fundamentale între aceste două sindroame de insuficiență cardiacă. Aceste diferențe includ ținte patofiziologice subiacente distincte pentru tratament. Managementul nou și eficient al HFpEF trebuie să vizeze aceste

mecanisme patofiziologice, inclusiv tratamente care modifică structura și funcția VS, miocardică, celulară/extracelulară și moleculară. De exemplu, tratamente care refac calciul

homeostazia, schimbarea stării de fosforilare a titinei, reducerea fibrozei ECM și normalizarea nivelurilor de peptide natriuretice pot contribui fiecare la îmbunătățirea rezultatelor în HFpEF. În al doilea rând, tratamentul cuprinzător va necesita mai multe medicamente și dispozitive care vizează individual mai multe mecanisme independente. Această abordare multidirecționată este necesară deoarece fiecare mecanism, independent de alte mecanisme, contribuie probabil la progresia bolii. Prin urmare, la fel ca HFrEF, care necesită adesea cinci medicamente și două dispozitive pentru un tratament eficient, HFpEF va necesita o abordare similară multi-țintită ale cărei componente acționează sinergic pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea în HFpEF.

Referințe

Prezentare generală și terminologie

Little WC, Zile MR: HFpEF: Anomalii cardiovasculare nu doar comorbidități. *Circ Heart Fail* 5:669, 2012.

Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al: Structura cardiacă și funcția ventricular-vasculară la persoanele cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție conservată: din comitatul Olmstead, Minnesota. *Circulație* 115:1982, 2007.

Kitzman DW, Little WC: Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și prognostic. *Circulație* 125:743, 2012.

Iwano H, Little WC: Insuficiență cardiacă: ce legătură are fracția de ejeție cu ea? *J Cardiol* 62:1, 2013.

Little WC, Zile MR, Klein A, et al: Efectul losartanului și hidroclorotiazidei asupra toleranței la efort în hipertensiunea la efort și disfuncția diastolică a ventriculului stâng. *Am J Cardiol* 98:383, 2006.

Rector TS, Carson PE, Anand IS, și colab.: Evaluarea efectelor pe termen lung ale irbesartanului asupra insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată, măsurată prin chestionarul Minnesota Living with Heart Failure, în studiul I-Preserve. *Circ Heart Fail* 5:217, 2012.

McMurray JJ, Carson PE, Komajda M și colab.: Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: Caracteristicile clinice ale a 4133 de pacienți înscriși în studiul I-Preserve. *Eur J Heart Fail* 10:149, 2008.

Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al: Prevalența și semnificația modificărilor structurii și funcției cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție conservată. *Circulație* 124:2491, 2011.

Gaasch WH, Zile MR: Remodelarea structurală a ventriculului stâng în sănătate și boală: cu accent special pe volum, masă și geometrie. J Am Coll Cardiol 58:1733, 2011.

Zile MR, LeWinter MM: Volumul telediastolic al ventriculului stâng este normal la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție normală. Un consens reînnoit în insuficiența cardiacă diastolică (editorial). J Am Coll Cardiol 49:982, 2007.

Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG și colab: Modele de remodelare structurală și funcțională a ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cronică. Am J Cardiol 102:459, 2008.

van Heerebeek L, Franssen CP, Hamdani N, et al: Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. Curr Heart Fail Rep 9:293, 2012.

Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al: actualizare concentrată 2009: ghiduri ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Dezvoltat în colaborare cu International Society for Heart and Lung Transplantation. Tiraj 119:1977, 2009.

Epidemiologie

Owan TE, Hodge DO, Herges RM și colab: Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată. N Engl J Med 355:251, 2006.

Bhatia RS, Tu JV, Lee DS și colab: Rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție conservată într-un studiu bazat pe populație. N Engl J Med 355:260, 2006.

Gaasch WH, Delorey DE, Kueffer FJ, et al: Distribuția fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu boală cardiacă ischemică și hipertensivă și insuficiență cardiacă cronică. Am J Cardiol 104:1413, 2009.

Istorie naturală

Campbell R, Jhund PS, Castagno D și colab.: Ce am învățat despre pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție conservată (HF-PEF) de la DIG-PEF, CHARM-preserved și I-Preserve? J Am Coll Cardiol 60:2349, 2012.

Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, și colab: Mod de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție conservată: Rezultatele studiului Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată (I-Preserve). Circulație 121:1393, 2010.

Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA și colab.: Spitalizări după diagnosticul insuficienței cardiace o perspectivă comunitară. J Am Coll Cardiol 54:1695, 2009.

Drazner MH: Progresia bolii cardiace hipertensive. Circulație 123:327, 2011.

Dunlay SM, Roger VL, Weston SA și colab.: Modificări longitudinale ale fracției de ejeție la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată și redusă. *Circ Heart Fail* 5:720, 2012.

Desai RV, Ahmed MI, Mujib M, et al: Istoria naturală a geometriei ventriculare stângi concentrice la adulții în vârstă care locuiesc în comunitate fără insuficiență cardiacă pe parcursul a șapte ani de urmărire. *Am J Cardiol* 107:321, 2011.

Fiziopatologia

Little WC: Disfuncție diastolică dincolo de distensibilitate: Efecte adverse ale dilatației ventriculare. *Circulation* 112:2888, 2005.

Rovner A, Smith R, Greenberg NL și colab: Îmbunătățirea gradientilor de presiune intraventriculară diastolică la pacienții cu HOCM după reducerea septului cu etanol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2492, 2003.

Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC și colab: O metodă neinvazivă pentru evaluarea sucției diastolice afectate la pacienții cu cardiomiopatie dilatată. *Circulație* 112:2921, 2005.

Ohara T, Ohte N, Little WC: Hipertensiunea pulmonară în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng conservată: Diagnostic și management. *Curr Opin Cardiol* 27:281, 2012.

Stewart KC, Kumar R, Charonko JJ și colab.: Evaluarea funcției diastolice VS din ecocardiografia color M-mode. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:37, 2011.

Little WC, Oh JK: Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice poate fi utilizată pentru a ghida îngrijirea clinică. *Circulație* 120:802, 2009.

Hasegawa H, Little WC, Ohno M și colab: Viteza inelară mitrală diastolică în timpul dezvoltării insuficienței cardiace. *J Am Coll Cardiol* 41:1590, 2003.

Masutani S, Little WC, Hasegawa H, et al: Modelul restrictiv de umplere a ventriculului stâng nu rezultă doar din creșterea presiunii atriale stângi. *Circulație* 117:1550, 2008.

Fukuta H, Little WC: Creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng după exercițiul maxim prezice niveluri plasmatice crescute de peptide natriuretice de tip B la pacienții cu model de relaxare afectat de umplere diastolică. *J Am Soc Echocardiogr* 20:832, 2007.

Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, și colab.: Determinanți ai vitezei de alungire precoce a diastolică a ventriculului stâng. *Circulație* 119:2578, 2009.

Westermann D, Kasner M, Steendijk P și colab: Rolul rigidității ventriculare stângi în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție normală. *Circulație* 117:2051, 2008.

Zile MR, Brutsaert DL: Noi concepte în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică. Partea I: Diagnosticul, prognosticul și măsurarea funcției diastolice. *Circulation* 105:1387, 2002.

Zile MR, Brutsaert DL: Noi concepte în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică: Partea a II-a: Mecanisme cauzale și tratament. *Circulation* 105:1503, 2002.

Katz AM, Zile MR: Noul mecanism molecular în insuficiența cardiacă diastolică. *Circ Heart Fail* 113:1922, 2006.

Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, și colab.: Alterări induse de suprasarcină de presiune în conținutul de collagen fibrilar și funcția diastolică miocardică: Rolul SPARC în procesarea post-sintetică a procolagenului. *Circulație* 119:269, 2009.

Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, și colab.: Alterări dependente de vârstă în conținutul de collagen fibrilar și funcția diastolică miocardică: Rolul SPARC în procesarea procolagenului post-sintetic. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298:H614, 2010.

Baicu CF, Li J, Zhang Y, et al: Time course of right ventricular pressure-overload induced myocardial fibrosis: Relationship to changes in fibroblast dependent post-sintetic procolagen processing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303:H1128, 2012.

Spinale FG, Janicki JS, Zile MR: Proteoliza matricei asociate membranei și insuficiența cardiacă. *Circ Res* 112:195, 2013.

Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, și colab.: Hipofosforilarea izoformei de titină N2B rigidă crește tensiunea de repaus a cardiomiocitelor în miocardul uman defect. *Circ Res* 104:780, 2009.

Borbely A, van Heerebeek L, Paulus WJ: Modificări transcripționale și posttranslaționale ale titinei: Implicații pentru diastolă. *Circ Res* 104:12, 2009.

Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH: Insuficiență cardiacă diastolică — anomalii în relaxarea activă și rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. *N Engl J Med* 350:1953, 2004.

van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al: Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importante of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulație* 117:43, 2008.

Caracteristici clinice

Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, și colab.: Cum se diagnostichează insuficiența cardiacă diastolică: o declarație de consens privind diagnosticul insuficienței cardiace cu fracțiune normală de ejeție a ventriculului stâng de către Asociațiile de insuficiență cardiacă și ecocardiografie ale Societății Europene de Cardiologie. *Eur Heart J* 28:2539, 2007.

McKelvie RS, Komajda M, McMurray J și colab.: NT-proBNP plasmatic de bază și caracteristici clinice: Rezultatele studiului Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată. J Card Fail 16:128, 2010.

Jhund PS, Anand IS, Komajda M, și colab: Modificarea nivelurilor și a rezultatelor peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: o analiză a studiului I-Preserve. Eur Heart J în presă.

Komajda M, Carson PE, Hetzel S și colab.: Factori asociați cu rezultatul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată: Constatări ale studiului Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată (I-Preserve). Circ Heart Fail 4:27, 2011.

Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL și colab.: Comorbiditate și structura și funcția ventriculară și vasculară în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: un studiu comunitar. Circ Heart Fail 5:710, 2012.

Lam CSP, Carson PE, Anand IS și colab.: Diferențele de sex în caracteristicile clinice și rezultatele la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție conservată: Trialul Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată (I-Preserve). Circ Heart Fail 5:571, 2012.

Little WC, Lam C, Little WC: Sexul și riscul cardiovascular: sunt femeile avantajate sau bărbații dezavantajați? Circulație 126:913, 2012.

Heart Failure Society of America: Rezumat: HFSA 2006 ghid cuprinzător de practică pentru insuficiența cardiacă. J Card Fail 12:10, 2006.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 actualizare ghid pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult - articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea și managementul Colegiului American de inimă în colaborare cu Colegiul American de inimă în colaborare cu Colegiul American de Inimă). și Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Lung: Aprobate de Societatea Ritmului Inimii. Circulation 112:1825, 2005.

Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, et al: Asocierea obezității cu remodelarea ventriculului stâng și disfuncția diastolică la pacienții fără boală coronariană. Am J Cardiol 98:116, 2006.

Vest AR, Heneghan HM, Schauer PR, et al: Managementul chirurgical al obezității și relația cu bolile cardiovasculare. Tiraj 127:945, 2013.

Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB și colab: Insuficiență renală și rezultate în insuficiența cardiacă: revizuire sistematică și meta-analiză. J Am Coll Cardiol 47:1987, 2006.

Ahmed A, Rich MW, Sanders PW și colab.: Mortalitatea asociată cu boala renală cronică în insuficiența cardiacă diastolică versus insuficiență cardiacă sistolică: un studiu de potrivire a înclinației. Am J Cardiol 99:393, 2007.

Lam C, Roger V, Rodeheffer R și colab: Hipertensiunea pulmonară în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: un studiu bazat pe comunitate. J Am Coll Cardiol 53:1119, 2009.

Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, și colab.: Tranziția de la insuficiența cardiacă cronică compensată la acută decompensată: perspective fiziopatologice obținute din monitorizarea continuă a presiunilor intracardiace. Circulație 118:1433, 2008.

Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM și colab.: Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiune arterială. N Engl J Med 344:17, 2001.

Jencks SF, Williams MV, Coleman EA: Rehospitalizări în rândul pacienților din programul de taxă pentru serviciu Medicare. N Engl J Med 360:1418, 2009.

Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, et al: Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. Circulation 111:2306, 2005.

Zile MR, DeSantis SM, Baicu CF, et al: Biomarkerii plasmatici care reflectă determinanții compoziției matricei identifică prezența hipertrofiei ventriculare stângi și a insuficienței cardiace diastolice. Circ Heart Fail 4:246, 2011.

Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD și colab.: rezervele cronotrope și vasodilatatoare afectate limitează capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție păstrată. Circulation 114:2138, 2006.

Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B și colab.: Caracteristicile cardiovasculare ale insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată versus hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă fără eșec în comunitatea urbană Baltimore: Rolul remodelării/disfuncției atriale. J Am Coll Cardiol 49:198, 2007.

Shumuylovich L, Kovacs SJ: Este posibil ca timpul de decelerare a undei E să nu ofere o determinare precisă a rigidității camerei VS dacă relaxarea/vâscoelasticitatea VS nu este cunoscută. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292:H2712, 2007.

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC și colab.: Recomandări pentru evaluarea funcției diastolice ventriculare stângi prin ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 22:107, 2009.

Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM și colab.: Evaluarea optimă noninvazivă a presiunilor de umplere a ventriculului stâng: o comparație a ecocardiografiei Doppler tisulare și a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu catetere de arteră pulmonară. Circulation 109:2432, 2004.

Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al: Insuficiența cardiacă sistolică și diastolică în comunitate. JAMA 296:2209, 2006.

Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Povara disfuncției ventriculare sistolice și diastolice în comunitate: Aprecierea domeniului de aplicare a epidemiei de insuficiență cardiacă. JAMA 289:194, 2003.

Grewal J, McCully RB, Kane GC, et al: Funcția ventriculară stângă și capacitatea de efort. JAMA 301:286, 2009.

Brucks S, Little WC, Chao T și colab: Relația anemiei cu insuficiența cardiacă diastolică și efectul asupra rezultatului. Am J Cardiol 93:1055, 2004.

Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK și colab.: Umplerea mitrală pseudonormală este asociată cu un prognostic la fel de prost ca umplerea restrictivă la pacienții cu insuficiență cardiacă și boală coronariană: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor prospective. J Am Soc Echocardiogr 22:494, 2009.

Borlaug BA, Paulus WJ: Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: Fiziopatologie, diagnostic și tratament. Eur Heart J 32:670, 2011.

Borlaug BA, Kass DA: Interacțiunea ventricular-vasculară în insuficiența cardiacă. Cardiol Clin 29:447, 2011.

Little WC, Pu M: Cuplaj ventriculo-arterial stâng. J Am Soc Echocardiogr 22:1246, 2009.

Schwartzberg S, Redfield MM, De la AM, și colab.: Efectele vasodilației în insuficiența cardiacă cu implicații ale fracțiunii de ejeție conservate sau reduse ale patofiziologiilor distincte asupra răspunsului la terapie. J Am Coll Cardiol 59:442, 2012.

Borlaug BA, Lam CS, Roger VL și colab.: Contractilitatea și rigidizarea ventriculară sistolică în bolile de inimă hipertensive informații despre patogeneza insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată. J Am Coll Cardiol 54:410, 2009.

Zile MR, Kjellstrom B, Bennett T, et al: Efectele exercițiului asupra proprietăților sistolice și diastolice ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție conservată versus insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție redusă. Circ Heart Fail 6:508, 2013.

Terapie

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul de lucru pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. Eur Heart J 33:1787, 2012.

Ahmed A, Rich MW, Fleg JL și colab.: Efectele digoxinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă diastolică: studiul de grup de investigare digitală auxiliară. Circulație 114:397, 2006.

Ahmed A, Zile MR, Rich MW și colab.: Spitalizări datorate anginei pectorale instabile în insuficiența cardiacă diastolică și sistolică. *Am J Cardiol* 99:460, 2007.

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, și colab.: Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiune de ejeție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM Preserved. *Lancet* 362:777, 2003.

Cleland JGF, Tendera M, Adamus J și colab.: Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). *Eur Heart J* 27:2338, 2006.

Massie BM, Carson PE, McMurray JJ și colab.: Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție conservată. *N Engl J Med* 359:2456, 2008.

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ și colab.: Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internării în spitale cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS). *Eur Heart J* 26:215, 2005.

Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al: Eficacitatea clinică a beta-blocantelor în insuficiența cardiacă: Constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă). *J Am Coll Cardiol* 53:184,

2009.

Solomon SD, Zile M, Pieske B și colab.: Inhibitorul de neprilizină a receptorului de angiotensină Icz696 în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: un studiu controlat, dublu-orb, randomizat de fază. *Lancet* 380:1387, 2012.

Guazzi M, Vicenzi M, Arena R și colab.: Hipertensiunea pulmonară în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: O țintă a inhibării fosfodiesterazei-5 într-un studiu de 1 an. *Circulație* 124:164, 2011.

Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA și colab.: Efectul inhibării fosfodiesterazei-5 asupra capacității de efort și a stării clinice în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: un studiu clinic randomizat. *JAMA* 309:1268, 2013.

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab.: Tratamentul hipertensiunii la pacienții cu vârstă de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* 358:1887, 2008.

Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al: Indicele de masă corporală și rezultatele cardiovasculare adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată: Rezultatele studiului Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată (I-Preserve). *Circ Heart Fail* 4:324, 2011.

Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM și colab.: Antrenamentul la pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție conservată: un studiu randomizat, controlat, single-orb. *Circ Heart Fail* 3:659, 2010.

Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD și colab.: Exercițiul de antrenament îmbunătățește capacitatea de efort și funcția diastolică la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: Rezultatele studiului pilot Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure). J Am Coll Cardiol 58:1780, 2011.

Solomon SD, Janardhanan R, Verma A și colab: Efectul blocării receptorilor de angiotensină și al medicamentelor antihipertensive asupra funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială și disfuncție diastolică: un studiu randomizat. Lancet 369:2079, 2007.

Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT și colab.: Caracteristici, tratamente și rezultate ale pacienților cu funcție sistolică conservată internați pentru insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol 50:768, 2007.

Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, și colab: Asociere între utilizarea antagoniștilor sistemului renină-angiotensină și mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție conservată. JAMA 308:2108, 2012.

Stevenson LW, Zile M, Bennett TD și colab: Presiuni intracardiace cronice ambulatorii și evenimente viitoare de insuficiență cardiacă. Circ Heart Fail 3:580, 2010.

Zile MR, Adamson PB, Cho YK și colab.: Factori hemodinamici asociați cu insuficiența cardiacă acută decompensată: Partea 1 - Perspective asupra fiziopatologiei. J Card Fail 17:282, 2011.

Adamson PB, Zile MR, Cho YK și colab.: Factori hemodinamici asociați cu insuficiență cardiacă acută decompensată: Partea 2 - utilizare în detectarea automată. J Card Fail 17:366, 2011.

Zile MR, Bourge RC, Bennett TD și colab.: Aplicarea monitorizării hemodinamice implantabile în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă diastolică: o analiză de subgrup a studiului COMPASS-HF. J Card Fail 14:816, 2008.

Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB și colab.: Studiu controlat randomizat al unui monitor hemodinamic continuu implantabil la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: Studiul C-COMASS-HF. J Am Coll Cardiol 51:1073, 2008.

Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC și colab.: Monitorizarea hemodinamică a arterei pulmonare fără fir în insuficiența cardiacă cronică: un studiu controlat randomizat. Lancet 377:658, 2011.

Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al: Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients (HOMEOSTASIS) Study Group. Autogestionarea pacientului dirijată de medic a presiunii atriale stângi în insuficiența cardiacă cronică avansată. Circulație 121:1086,

2010.

Konstam MA, Kramer DG, Patel AR și colab: Remodelarea ventriculară stângă în insuficiența cardiacă: Concepte actuale în semnificația și evaluarea clinică. JACC Cardiovasc Imaging 4:98,

2011.

Georgakopoulos D, Little WC, Abraham WT și colab: Activarea baroreflexă cronică: O abordare potențială terapeutică a insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată. J Card Fail 17:167, 2011.

88.

89.

90.

91.

92.

93.

94.

95.

96.

97.

98.

99.

100.

101.

102.

103.

104.

105.

106.

107.

Zile MR, Little WC: Efectele modulării autonome: Mai mult decât tensiunea arterială. J Am Coll Cardiol 59:910, 2012.

@ GHIDURI

Insuficiență cardiacă cu o fracțiune de ejeție conservată

Michael R. Zile și William C. Little

Nu s-a demonstrat niciun tratament care să reducă morbiditatea sau mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție conservată (HFpEF). Prin urmare, recomandările pentru gestionarea pacienților cu HFpEF se bazează pe consensul experților, așa cum este descris în ghidurile privind insuficiența cardiacă din 2013 ale American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (Tabelul 27G-1). Managementul clinic practic al HFpEF include trei componente. În primul rând, reduceți și preveniți congestia venoasă pulmonară și periferică. Acest lucru poate fi realizat cu restricție de lichide și sodiu, utilizarea judicioasă a diureticelor și nitraților, aplicarea selectivă a modulării neurohormonale și monitorizarea adecvată de la distanță, bazată pe îngrijire personalizată. În al doilea rând, tratamentul agresiv al bolilor antecedente și comorbide. Acestea includ controlul tensiunii arteriale atât în repaus, cât și modificarea răspunsului tensiunii arteriale la efort, controlul diabetului zaharat, tratarea și prevenirea ischemiei și menținerea funcției renale adecvate. În al treilea rând, previne tahicardia sau bradicardia excesivă, potrivirea ritmului cardiac la nevoile metabolice, menținerea sau restabilirea ritmului sinusal și controlul ratei de răspuns ventricular în timpul aritmiilor atriale.

ACE = enzima de conversie a angiotensinei; ARB = blocant al receptorilor angiotensinei; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; HFSA = Societatea de insuficiență cardiacă din America. Consultați textul Ghidurilor pentru definirea categoriilor de clasă și nivel de dovezi.

Managementul chirurgical al insuficienței cardiace

Mariell Jessup și Michael A. Acker

REVASCULARIZAREA ARTERIEI CORONARE, 575

Cardiomiopatie ischemică, 575

Selecția pacienților pentru revascularizarea arterei coronare, 575

Riscurile bypassului coronarian, 575 de beneficii ale bypassului coronarian

Altoire, 576

CHIRURGIA SUPAPA LA PACIENȚI CU STÂNG

DISFUNCȚIE VENTRICULARĂ, 578

Valva mitrală, 578

Valva aortică, 580

RECONSTRUCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGA, 581

DISPOZITIVE DE SUPPORT CARDIAC PASIV, 581

TRANSPLANT CARDIAC, 582

Sistemul de alocare a donatorilor, 582

Evaluarea beneficiarului potențial, 582 Donatorul cardiac, 583

Considerații chirurgicale, 584

Imunosupresie, 584

Respingere, 585

Infecție, 586

Complicații medicale și afecțiuni comorbide, 586

Rezultatele după transplantul cardiac, 588

PERSPECTIVE DE VIITOR, 588

REFERINȚE, 588

În era actuală a managementului insuficienței cardiace asociată cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng deprimat (FEVS), clinicienii întâlnesc frecvent pacienți tratați optim care rămân simptomatici. Într-adevăr, în ciuda varietății de terapii medicale disponibile și a intervențiilor electrofiziologice, cum ar fi plasarea stimulatorilor cardiace biventriculare și a defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile (vezi capitolul 26), mulți pacienți care au fost astfel tratați au încă o calitate redusă a vieții și un prognostic prost. Într-o subpopulație a acestor pacienți, intervenția chirurgicală poate fi adecvată pentru a atenua ischemia, pentru a atenua disfuncția valvulară, pentru a reduce dezavantajele mecanice cauzate de remodelarea ventriculară sau, atunci când toate celelalte opțiuni de tratament au eșuat, pentru a efectua transplantul cardiac sau implantarea unui dispozitiv de asistență ventriculară permanentă (VAD) (vezi capitolul 29). fracția de ejeție. Managementul medical al pacienților cu fracție de ejeție redusă este discutat în capitolul 25, iar rolul dispozitivelor de asistență circulatorie este discutat în capitolul 29.

REEVASCULARIZAREA ARTEREI CORONARE

Cardiomiopatie ischemică

Termenul de cardiomiopatie ischemică este folosit pentru a descrie disfuncția miocardică care apare ca urmare a bolii coronariene ocluzive sau obstructive (vezi capitolul 54). Deși cardiomiopatia ischemică a fost considerată a doua cea mai frecventă cauză (după hipertensiune arterială) a insuficienței cardiace în Studiul Framingham (vezi capitolul 25), cardiomiopatia ischemică este acum recunoscută drept cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace în studiile clinice efectuate la pacienții cu FEVS scăzută. Această secțiune se concentrează pe impactul și rezultatul revascularizării arterei coronare chirurgicale la pacienții cu cardiomiopatie ischemică.

Cardiomiopatia ischemică poate fi văzută ca trei procese fiziopatologice interdependente: hibernarea miocardică, definită ca disfuncție contractilă persistentă în repaus, cauzată de fluxul sanguin coronarian redus care poate fi restabilit parțial sau complet la normal prin revascularizarea miocardică; asomare miocardică, în care miocardul viabil poate demonstra o disfuncție contractilă postischemică prelungită, dar reversibilă, cauzată de generarea de radicali liberi derivați de oxigen la reperfuzie și de o pierdere a sensibilității filamentelor contractile la calciu; și moartea ireversibilă a celulelor miocitelor, ducând la remodelare ventriculară și disfuncție contractilă.

Selectarea pacienților pentru revascularizarea arterei coronariene

Până la proiectarea, finalizarea și publicarea studiului STICH (Tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice)², niciun studiu clinic randomizat nu a evaluat rezultatele revascularizării la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Cele trei studii clinice majore randomizate care au comparat bypass-ul coronarian (CABG) cu managementul medical - Studiul Cooperativ al Administrației Veteranilor, Studiul European de Chirurgie Coronară și Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare - toate au exclus pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție severă a ventriculului stâng (LV). Mai mulți factori clinici au jucat în mod

tradițional un rol major în procesul de luare a deciziilor în ceea ce privește selecția pacienților candidați potriviți cu insuficiență cardiacă pentru a fi supuși revascularizării arterei coronare, inclusiv prezența anginei, severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă, dimensiunile VS, gradul de compromis hemodinamic și prezența și severitatea afecțiunilor comorbide. Alte probleme tehnice majore care trebuie luate în considerare sunt adecvarea vaselor țintă pentru revascularizare și o strategie adecvată a conductelor. Cel mai important determinant rămâne extinderea miocardului pus în pericol, dar încă viabil (vezi capitolele 14, 16 și 17). Studiile au sugerat că pentru o reducere semnificativă a simptomelor de insuficiență cardiacă și îmbunătățirea funcției VS, precum și a supraviețuirii după revascularizarea coronariană, cel puțin 25% din miocard ar trebui să fie viabil. De interes, în studiul STICH (vezi mai departe), prezența miocardului viabil a fost asociată cu o probabilitate mai mare de supraviețuire la pacienții cu boală coronariană și disfuncție VS, indiferent de tratament. Evaluarea viabilității miocardice, totuși, nu a identificat pacienții cu un beneficiu diferențial de supraviețuire cu CABG față de terapia medicală singură. Rolul testării viabilității în procesul de luare a deciziilor este încă în evoluție după publicarea acestui substudiu al studiului STICH.³

Riscurile grefei de bypass coronarian

Riscurile perioperatorii la pacienții cu disfuncție severă a VS variază de la 2% până la aproape 10%, în funcție de disponibilitatea țintelor și de viabilitatea acestora, disfuncție ventriculară dreaptă, simptome avansate de insuficiență cardiacă (New York Heart Association [NYHA] clasa IV), creșterea presiunii fine-diastolice VS, comorbidități de vârstă înaintată, boli pulmonare obstructive și periferice. Riscul de deces estimat de chirurghi (STS) în 2006 pentru un pacient de 70 de ani fără afecțiuni comorbide, dar cu o FEVS de 20% a fost de 1,6%; pentru un bărbat de aceeași vârstă cu o FEVS normală, acest risc a fost de 0,9%. Ratele mortalității cresc substanțial atunci când FEVS este sub 20% sau când insuficiența cardiacă este severă (clasa IV NYHA).

Studiile au indicat că la pacienții cu insuficiență cardiacă clinică, ratele mortalității perioperatorii variază de la aproximativ 2,6% până la 8,7%, în funcție de vârstă și prezența uneia sau mai multor afecțiuni comorbide. Pocar și asociații⁵ au găsit o rată a mortalității pe 30 de zile de 4,4% la 45 de pacienți consecutivi fără angină pectorală cu clasa NYHA III sau IV, FEVS.

sub 35% și viabilitate semnificativă prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Predictorii decesului au inclus presiunea finală diastolică VS peste 25 mm Hg, vârsta mai mare de 70 de ani și boala vasculară periferică semnificativă. În studiul CABG Patch, pacienții fără angină pectorală sau insuficiență cardiacă au avut o mortalitate perioperatorie de 1,3%. Mortalitatea a crescut la 4,8% pentru pacienții fără angină și insuficiență cardiacă ușoară, clasa I sau II NYHA și 7,4% fără angină și insuficiență cardiacă clasa NYHA III sau

IV.5 Pentru șocul cardiogen după infarctul miocardic, rezultatele CABG emergente sunt slabe, dar totuși mai bune decât terapia medicală. Studiul ȘOC (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) a dat rate de mortalitate la 30 de zile și la 6 luni după CABG de 47% și, respectiv, 50% pentru pacienții aflați în șoc cardiogen. Aceste rate au fost de 56% și 63% numai cu terapia medicală.⁶

Studiul STICH a fost un studiu prospectiv, randomizat, cu intenție de tratare pe 2800 de pacienți din 100 de centre.² Pacienții cu un regim medical optim cu disfuncție VS și boală coronariană susceptibilă de CABG au fost repartizați aleatoriu la una dintre cele trei strategii de tratament diferite: CABG, CABG plus terapie chirurgicală (SVRME) sau reconstrucție chirurgicală (Fig. 28-1). Acest studiu a fost dezvoltat pentru a aborda două ipoteze principale: (1) CABG combinată cu terapia medicală îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung față de cea obținută cu MED; și (2) SVR oferă beneficii suplimentare de supraviețuire pe termen lung atunci când este combinată cu CABG și terapie medicală. Între iulie 2002 și mai 2007, un total de 1212 pacienți cu FEVS de 35% sau mai puțin și boală coronariană susceptibilă de CABG au fost repartizați aleatoriu pentru a primi doar terapie medicală (602 pacienți) sau terapie medicală plus CABG (610 pacienți). Rezultatul principal a fost rata deceselor din orice cauză. Rezultatele secundare majore au inclus ratele deceselor din cauze cardiovasculare și ale deceselor din orice cauză sau spitalizării pentru cauze cardiovasculare. Din cei 610 de pacienți repartizați aleatoriu la CABG, 555 (91%) au suferit CABG înainte de sfârșitul studiului. O operație concomitentă a valvei mitrale a fost efectuată la 63 de pacienți (11%). Rata mortalității de toate cauzele în 30 de zile de la atribuirea tratamentului, care este o estimare aproximativă a mortalității perioperatorii, a fost de 4% în brațul tratament medical plus CABG, comparativ cu rata de mortalitate la 30 de zile de 1% în grupul de tratament medical (Fig. 28-2).

Beneficiile bypass-ului coronarian

Efectul benefic al revascularizării ar trebui, teoretic, să rezulte din îmbunătățirea fluxului sanguin către miocardul hipoperfuzat, dar viabil, cu o îmbunătățire ulterioară a funcției VS și a rezultatelor clinice. De asemenea, atenuarea ischemiei poate diminua tendința spre proaritmii, reducând astfel incidența morții subite cardiace. În consecință, revascularizarea arterei coronare are potențialul de a ameliora simptomele insuficienței cardiace, de a îmbunătăți funcția VS și de a spori supraviețuirea.

În studiul STICH, analiza intenției de tratare (vezi Fig. 28-2) nu a găsit nicio diferență semnificativă statistic în decesul din orice cauză între grupurile medicale (MED) și cele chirurgicale (raportul de risc [HR] pentru CABG, 0,86; IC 95%, 0,7 până la 1,04; P = 0,182, după cum a fost stabilit în prealabil) o diferență semnificativă între grupurile medicale și chirurgicale în ceea ce privește obiectivele combinate de deces cardiovascular, deces din orice cauză și spitalizare pentru cauze cardiovasculare (HR pentru CABG, 0,74 [IC 95%, 0,64 până la 0,85]; P < 0,001). HR pentru decesul cardiovascular a fost cu 19% mai mic în brațul CABG (HR, 0,81; IC 95%, 0,66 până la 1,00) și pentru combinatul de deces sau spitalizare

cardiovasculară a fost cu 16% mai mic în brațul CABG (HR, 0,84; IC 95%, 0,71 până la 0,98). Aceste constatări au fost consistente în mai multe subgrupuri prespecificate. Deși studiul STICH nu a arătat nicio diferență semnificativă între terapia medicală în monoterapie și terapia medicală plus CABG în ceea ce privește decesul de orice cauză, 17% dintre pacienții din grupul MED au trecut de la acel braț al studiului pentru a face CABG. De remarcat, pacienții din grupul chirurgical (CABG) au avut rate mai mici de deces din cauze cardiovasculare și deces din orice cauză sau rate de spitalizare pentru cauze cardiovasculare, în comparație cu acei pacienți alocați numai terapiei medicale. Ulterior, Velasquez și colegii au aplicat prospectiv criteriile de intrare în studiul STICH într-o bază de date observațională pentru a determina dacă CABG scade mortalitatea în comparație cu MED pentru pacienții cu boală coronariană și FEVS deprimată. Curbele de mortalitate ajustate au fost construite pentru acei pacienți din cele trei chintile cu cea mai mare probabilitate de a primi CABG. Curbele au divergent timpuriu, cu rate de mortalitate ajustate la risc la 5 ani de 46% pentru MED și 29% pentru CABG, iar beneficiul de supraviețuire al CABG peste MED a continuat pe parcursul a 10 ani de urmărire (HR, 0,63; 95% CI, 0,45 până la 0,88). Cercetătorii au concluzionat că într-o cohortă observațională adaptată în funcție de tendință, de pacienți cu boală coronariană, FEVS mai mică de 35% și fără stenoză a arterei principale stângi mai mare de 50%, CABG este asociată cu un avantaj de supraviețuire față de MED pe parcursul a 10 ani de urmărire.

Îmbunătățirea funcției ventriculare stângi

Înainte de publicarea studiului de viabilitate STICH, o analiză a datelor cumulate de viabilitate a demonstrat că viabilitatea semnificativă (25% până la 30%) a prezis o îmbunătățire a FEVS. Studiile nucleare, PET și ecocardiografia cu dobutamină prezic îmbunătățirea funcției VS cu aproximativ 8% până la 10% după CABG atunci când este prezentă viabilitatea miocardului. În mod similar, PET-ul, studiile nucleare sau imaginile ecocardiografice cu dobutamina care demonstrează absența viabilității sunt la fel.

TABELUL 28-1 Rezultatele studiului STICH

*Toate valorile P au fost calculate cu ajutorul testului log rank, cu excepția uneia dintre analizele decesului din orice cauză în decurs de 30 de zile de la randomizare, pentru care, după cum sa menționat, valoarea P a fost calculată cu utilizarea modelului de regresie logistică.

+Această valoare este mai degrabă un raport de cote decât un raport de hazard.

PCI = intervenție coronariană percutanată.

De la Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA și colab.: Chirurgie de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. N Engl J Med 364:1607, 2011.

28

Managementul chirurgical al insuficienței cardiace

O

m

LU Q

mo cc

Nu. în pericol

Terapie medicală 602

CABG 610

532

532

487

486

435

459

312

340

154

174

80

91

FIGURA 28-2 Curbele Kaplan -Meier pentru probabilitatea decesului din orice cauză în studiul STICH. (De la Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, și colab: Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 364:1607, 2011.)

utilă pentru a prezice absența ameliorării FEVS după intervenția chirurgicală.^{8,9} În studiul STICH, dintre cei 1212 pacienți înscrși în studiul randomizat, 601 au fost supuși evaluării viabilității miocardice.³ Din acești pacienți, 298 de pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a primi terapie medicală plus CABG și 303 numai pentru a primi terapie medicală. Un total de 178 din 487 de pacienți cu miocard viabil (37%) și 58 din 114 pacienți fără miocard viabil (51%) au murit (HR pentru deces în rândul pacienților cu miocard viabil, 0,64; IC 95%, 0,48 până la 0,86; $P = 0,003$). Prezența miocardului viabil a fost asociată cu o probabilitate mai mare de supraviețuire la pacienții cu boală coronariană și disfuncție VS, dar această relație nu a fost semnificativă după ajustarea pentru alte variabile inițiale. În plus, după cum sa menționat mai devreme, nu a fost găsită nicio interacțiune semnificativă între starea de viabilitate și atribuirea tratamentului în ceea ce privește mortalitatea ($P = 0,53$), prezentată în Figura 28-3. Deși motivele precise ale discrepanței

între rezultatele studiului de viabilitate STICH și studiile anterioare care au arătat că importanța viabilității în prezicerea rezultatelor CABG nu este cunoscută, aceasta poate avea legătură cu utilizarea mai agresivă a terapiei medicale în studiul STICH, care a dus la o scădere a mortalității anuale în comparație cu ratele de mortalitate care au fost publicate în analizele de viabilitate anterioare. Impactul CABG asupra FEVS în studiul STICH nu a fost publicat.

Îmbunătățirea simptomatică

Mai multe studii au raportat o reducere marcată a simptomelor de insuficiență cardiacă după revascularizare. În 1999, un studiu de la Verona¹⁰ a urmărit 167 de pacienți, cu o FEVS medie de 28%, cu simptome de angină și insuficiență cardiacă și a demonstrat o lipsă semnificativă de angină după intervenție chirurgicală, 98% și 81% la 1 și 5 ani. Ratele de lipsă de insuficiență cardiacă au fost de 78% și 47% la 1 și, respectiv, 5 ani. Doar 54% dintre pacienți nu prezentau simptome atât de angină pectorală, cât și de insuficiență cardiacă la evaluarea de urmărire. Di Carli și colegii săi au studiat 36 de pacienți cu FEVS de 28% prin imagistica PET.¹¹ Ei au găsit o corelație semnificativă între amplexarea totală a nepotrivirii fluxului sanguin PET-metabolism și îmbunătățirea procentuală a clasei funcționale după CABG. O nepotrivire de peste 18% a fost asociată cu o sensibilitate de 76% și o specificitate de 78% pentru prezicerea unei modificări a stării funcționale după revascularizare. O îmbunătățire obiectivă substanțială a activității fizice a fost observată la pacienții cu nepotriviri prechirurgicale care au ocupat cel puțin 20% din miocardul ventricular. Astfel, pacienții cu nepotrivire mare perfuzie-metabolism au prezentat cel mai mare beneficiu clinic după revascularizare. Impactul strategiei CABG asupra simptomelor ulterioare ale pacienților din studiul STICH nu a fost publicat.

O strategie rezonabilă de management pentru pacienții care prezintă insuficiență cardiacă secundară bolii coronariene (adică, cardiomiopatie ischemică) include angiografia coronariană (vezi capitolul 20), mai ales dacă pacienții au vreo componentă a anginei pectorale. Studiile de viabilitate pot fi adecvate pentru acei pacienți cu boală severă și ținte chirurgicale adecvate. Dacă este documentată o viabilitate semnificativă ($>25\%$), ponderea

dovezilor clinice disponibile în prezent sugerează că CABG poate fi superioară terapiei medicale în monoterapie în măsurarea rezultatului de supraviețuire și calitatea vieții.

Insuficiență cardiacă

ANI DE LA RANDOMIZARE

ANI DE LA RANDOMIZARE

i—i	1	1	1—i—i—i—	1
0,25	0,5	1,0	2,0	

CABG Medical

terapie mai bună

mai bine

FIGURA 28-3 Analiza Kaplan-Meier a probabilității de deces în funcție de starea de viabilitate miocardică și de tratament în studiul STICH. A, La 5 ani în analiza intenționării de tratament, ratele de deces pentru pacienții fără viabilitate miocardică au fost de 41,5% în grupul desemnat să fie supus grefei de bypass coronarian (CABG) și de 55,8% în grupul desemnat să primească terapie medicală. B, În rândul pacienților cu viabilitate miocardică, ratele respective au fost de 31,2% și 35,4%. C, Nu a fost găsită nicio interacțiune semnificativă între starea de viabilitate și atribuirea tratamentului în ceea ce privește mortalitatea ($P = 0,53$). (Din Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med 364:1617, 2011.)

CHIRURGIA VALVULUI LA PACIENȚI CU DISFUNCTIE VENTRICULARĂ STÂNGA

Valva mitrală

După cum sa discutat în capitolul 63, tratamentul chirurgical al bolii valvulare primare care duce la disfuncție VS sau insuficiență cardiacă este acum larg acceptat. Cu toate acestea, pacienții care au disfuncție valvulară secundară sau în asociere cu o cardiomiopatie primară reprezintă o problemă de management mult mai dificilă. Următoarea discuție se concentrează pe impactul și rezultatul reparației sau înlocuirii valvulare pentru pacienții cu cardiomiopatie dilatată și insuficiență mitrală secundară (MR).¹⁵ Cu toate acestea, o mare parte din aceeași controversă se referă la decizia de a repara sau înlocui valva mitrală regurgitante la pacientul cu cardiomiopatie ischemică și FEVS scăzută care este supus CABG.

RM este frecvent observată la pacienții cu insuficiență cardiacă și este asociată cu un prognostic prost. Remodelarea progresivă a VS, caracterizată prin creșterea dilatației VS cu schimbarea la o formă mai sferică, poate avea ca rezultat RM funcțional secundar dilatației inelare, deplasării mușchilor papilari și legăturii cordalelor. RM funcțional duce la o preîncărcare crescută, creșterea tensiunii peretelui și creșterea sarcinii de lucru VS, toate acestea contribuind la o buclă de feedback pozitiv la insuficiența cardiacă progresivă. Prezența RM în sine este un factor de risc independent pentru rezultatul slab, atât în formele nonischemice, cât și în cele ischemice ale tulburării. Chiar și RM ușoară necorectată, precum și MR moderată până la severă asociată cu cardiomiopatia ischemică, sunt asociate cu o supraviețuire redusă pe termen lung. În plus, RM este o tulburare progresivă în care supraîncărcarea volumului VS legată de regurgitare promovează o remodelare suplimentară a VS, ducând la agravarea problemei.

Repararea sau înlocuirea valvei mitrale pentru a restabili competența valvei este o procedură bine stabilită atunci când sunt prezente simptome de insuficiență cardiacă și boala primară este a foilor valvei (vezi capitolul 63). Mai precis, totuși, interesul s-a concentrat asupra insuficienței mitrale funcționale sau secundare, în care foile valvulare sunt anatomic normale, dar nu se acoperă complet din cauza dilatației inelare și a mișcării reduse a foii secundare creșterii dimensiunii și sfericității ventriculare. O astfel de remodelare a ventriculului este adesea asociată cu o FEVS de 40% sau mai puțin și cu simptome de insuficiență cardiacă de clasa III sau clasa IV NYHA. Intervenția chirurgicală în această situație este controversată, deoarece RM este consecința și nu cauza disfuncției VS, iar prognosticul este, prin urmare, mai specific legat de procesul cardiomiopatic subiacent.

Deși este clar că apariția insuficienței mitrale secundare este asociată cu un prognostic mai rău, nu este clar dacă rezultatele mai rele provin din RM în sine sau dacă MR este pur și simplu un marker pentru agravarea insuficienței cardiace și corectarea MR va îmbunătăți simptomele sau supraviețuirea. Mai exact, se poate interveni chirurgical la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și disfuncție VS cu o mortalitate operatorie acceptabilă? Dovezile disponibile arată că eliminarea RM are ca rezultat remodelarea inversă a VS sau o supraviețuire îmbunătățită? Învățătura convențională a fost că corectarea chirurgicală a RM la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată cu funcție slabă a VS este asociată cu mortalitate operatorie prohibitivă.

**TABELUL 28-2 Chirurgie pentru managementul insuficienței cardiace (IC):
Recomandări ghid**

**Ghidurile ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și
cronice 2012¹²**

***Recomandări pentru revascularizarea miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă
cronică și disfuncție VS sistolice***

CABG este recomandată pacienților cu angină pectorală și stenoză LM semnificativă, care altfel sunt potriviți pentru intervenție chirurgicală și care se așteaptă să supraviețuiască > 1 an cu stare funcțională bună, pentru a reduce riscul de deces prematur; clasa I, nivel de evidență: C

CABG este recomandată pacienților cu angină pectorală și boală coronariană cu două sau trei vase, inclusiv stenoză LAD, care de altfel sunt candidați potriviți pentru intervenție chirurgicală și se așteaptă să supraviețuiască > 1 an cu stare funcțională bună, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru cauze cardiovasculare și riscul de deces prematur din cauze cardiovasculare; clasa I, nivel de evidență: B

Ghidurile ESC/EACTS privind revascularizarea miocardică 2010¹³

Recomandări pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică VS (FEVS <35%), prezentând predominant simptome anginoase

CABG este recomandat pentru: stenoză LM semnificativă, echivalent LM (stenoza proximală atât a LAD, cât și a LCx), stenoză LAD proximală cu boală cu două sau trei vase; clasa I, nivel de evidență: B

CABG cu RVS poate fi luată în considerare la pacienții cu indice LVESV > 60 mL/m² și teritoriu LAD marcat; clasa IIb, nivel de evidență: B

Ghidul ACCF/AHA din 2011 pentru chirurgia de bypass a arterei coronariene⁴

CABG pentru a îmbunătăți supraviețuirea în comparație cu terapia medicală

FEVS 35% până la 50%; clasa IIa, nivel de evidență: B

FEVS <35% fără CAD principal stânga semnificativă; clasa IIb, nivel de evidență: B

CABG pentru a îmbunătăți supraviețuirea

CABG este rezonabilă la pacienții cu disfuncție sistolică LV moderată ușoară (FEVS 35% până la 50%) și CAD multivasală semnificativă (>70% stenoză cu diametru) sau stenoză LAD proximală, când miocardul viabil este prezent în regiunea revascularizării intenționate; clasa IIa, nivel de evidență: B

Ghid ESC/EACTS privind managementul bolilor cardiace valvulare (versiunea 2012)¹⁴

Indicații pentru chirurgia valvei mitrale în insuficiența mitrală cronică secundară

Intervenția chirurgicală este indicată la pacienții cu RM severă supuși CABG și FEVS >30%; clasa I, nivel de evidență: C

Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu RM moderată supuși CABG; clasa IIa, nivel de evidență: C

Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții simptomatici cu RM severă, FEVS <30%, opțiune pentru revascularizare și dovezi de viabilitate; clasa IIa, nivel de evidență: C

Intervenția chirurgicală poate fi luată în considerare la pacienții cu RM severă, FEVS >30%, care rămân simptomatici în ciuda managementului medical optim (inclusiv CRT dacă este indicat) și au comorbiditate scăzută, când revascularizarea nu este indicată; clasa IIb, nivel de evidență: C

CAD = boala coronariană; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; ESC/EACTS = Societatea Europeană de Cardiologie/Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică; LAD = artera coronară descendentă anterioară stângă; LCx = artera coronară circumflexă stângă; LM = artera coronară principală stângă; LVESV = volumul telesistolic al ventriculului stâng. Modificat de la McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Ghid ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul operativ pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. Eur Heart J 33:1787, 2012.

Acest punct de vedere a fost contestat de Bolling la mijlocul anilor 1990, inaugurând era atât reparației valvei mitrale, cât și a altor proceduri chirurgicale pentru inima în deficiență.¹⁶ Ipoteza tradițională a susținut că valva mitrală funcționează ca un mecanism „pop-off” pentru ventriculul defect și că corecția chirurgicală are ca rezultat o mortalitate prohibitivă. Ipoteza Bolling este că există o „soluție inelară pentru o problemă ventriculară.”¹⁷ . astfel încât reconstrucția anomaliei geometrice a inelului valvei mitrale printr-un inel subdimensionat restabilește competența valvulară, atenuează volumul excesiv de muncă ventricular, îmbunătățește geometria ventriculară și îmbunătățește funcția ventriculară.¹⁷ Miller și colegii săi din Stanford au raportat că într-un model ischemic de oaie de MR, reducerea inelului cu o mică curbura a inelului ventricular stâng și a curburii bazei ventriculare stângi reduce nivelurile apicale.¹⁸ Această constatare susține conceptul că un inel mic poate restabili o formă ventriculară mai eliptică. Se recunoaște acum că

mortalitatea chirurgicală pentru înlocuirea valvei mitrale observată în trecut a fost probabil rezultatul pierderii aparatului subvalvular și nu secundară pierderii valvei pop-off așa cum se credea anterior, subliniind importanța primordială a menținerii continuității inelare și subvalvulare în timpul intervenției chirurgicale a valvei mitrale. Bolling a fost primul care a arătat o mortalitate operatorie acceptabilă (5%) la o serie de 140 de pacienți NYHA de clasă III și clasa IV cu o FEVS mai mică de 25% și cardiomiopatie nonischemică. El a demonstrat o îmbunătățire a FEVS și o scădere a volumelor telediastolice în decurs de 3 până la 5 ani, precum și o îmbunătățire a clasei funcționale.

O analiză mai cuprinzătoare a corecției RM la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată cu disfuncție neischemică a ventriculului ventricul vine de la Acker și colegii săi din studiul Acorn.¹⁹ Acest studiu a evaluat siguranța și eficacitatea intervenției chirurgicale de valvă mitrală cu și fără dispozitivul de suport cardiac CorCap. Studiul clinic Acorn, deși nu a fost randomizat pentru a studia eficacitatea reparației valvei mitrale, a evaluat prospectiv siguranța și eficacitatea intervenției chirurgicale a valvei mitrale la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată în mai multe centre de studiu. Din 193 de subiecți înscriși, 73% erau în clasa a III-a. Majoritatea pacienților aveau boală idiopatică sau valvulară; doar 6% aveau cardiomiopatie ischemică. Durata medie a insuficienței cardiace s-a apropiat de 5 ani; 97% dintre pacienți luau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, iar 80% luau beta-blocante. Media FEVS a fost de 23,9%, picul de NO₂ a fost de 14 ml/kg/min, iar dimensiunea diastolică a VS a fost de aproape 70 mm. Rata mortalității operaționale a fost de doar 1,6% - mai ales demn de remarcat deoarece reprezintă rezultatele pentru aproape 30 de centre diferite. Supraviețuirea cumulată la douăsprezece luni a fost de 86,5%; la 2 ani, supraviețuirea cumulată a fost de 85,2%. Majoritatea pacienților au suferit o reparație completă, mică, de anuloplastie. Insuficiența valvei mitrale a fost redusă de la 2,7 la momentul inițial la 0,6 la 18 luni, însoțită de dovezi de remodelare inversă. O scădere semnificativă a volumului diastolic al VS, LVESV și a masei VS a fost observată până la 5 ani.²⁰ În cele din urmă, clasa inițială NYHA de 2,8 a fost redusă semnificativ la 2,2 la 2 ani. În rezumat, pentru pacienții cu insuficiență cardiacă avansată în principal neischemică și disfuncție severă a VS, chirurgia valvei mitrale s-a dovedit a fi sigură, cu o rată scăzută a mortalității operatorii și asociată cu inversarea semnificativă a remodelării VS în comparație cu valoarea inițială, precum și îmbunătățirea clasei funcționale NYHA.

Remodelarea inversă a VS a fost, de asemenea, demonstrată în mai multe studii ca rezultat al reparării valvei mitrale fie singură, fie în combinație cu revascularizarea arterei coronare la pacienții cu boală ischemică. Braun și colegii săi au arătat că combinația dintre repararea valvei mitrale și CABG a dus la o scădere semnificativă a volumului final diastolic al VS până la 4 ani după operație.²¹ Fattouch și asociații au demonstrat, într-un studiu randomizat de CABG versus CABG și repararea valvei mitrale, că adăugarea de reparare a valvei mitrale îmbunătățește

Clasa funcțională NYHA postoperatorie și remodelarea ventriculară, scade presiunea arterială pulmonară și duce la o scădere a spitalizării pentru insuficiență cardiacă.²² Aceleași studii au arătat, de asemenea, rate scăzute ale mortalității operatorii pentru

chirurgia combinată a valvei mitrale și procedurile de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție semnificativă a VS și simptome avansate de insuficiență cardiacă.

În studiul STICH, decizia de a trata valva mitrală în timpul CABG a fost lăsată la latitudinea chirurgului.²³ Din 1212 pacienți care au fost repartizați aleatoriu, 435 (36%) au avut MR minimă, 554 (46%) au avut MR ușoară, 181 (15%) au avut MR moderată și 39 (3%) au avut MR severă. În brațul medical, 70 de decese (32%) au avut loc la pacienții cu MR minimă, 114 (44%) la cei cu MR ușor și 58 (50%) la cei cu MR moderat până la sever. La pacienții cu MR moderată până la severă, au existat 29 de decese (53%) în rândul celor 55 de pacienți repartizați aleatoriu la CABG care nu au primit intervenție chirurgicală mitrală (HR versus terapie medicală, 1,20 [IC 95%, 0,77 până la 1,87]) și 21 decese (43%) la 49 de pacienți care au primit terapie mitrală [5% față de terapie medicală, 0,77 până la 1,87] 0,35 până la 1,08). După ajustarea pentru variabilele de prognostic inițial, raportul de risc pentru CABG cu chirurgie mitrală față de CABG singur a fost de 0,41 95% CI, 0,22 până la 0,77; $P < .006$), (Fig. 28-4). Deși acesta nu a fost un studiu randomizat între chirurgia valvei mitrale și CABG versus CABG singur, această analiză retrospectivă sugerează un posibil beneficiu pentru procedurile chirurgicale concomitente.

Într-un alt studiu, 21 de centre au repartizat aleatoriu 75 de pacienți la un CABG plus anuloplastie mitrală de reducere ca strat în brațul de control al studiului RESTOR-MV (Evaluare aleatorie a unui tratament chirurgical pentru repararea în afara pompei a valvei mitrale), cu o perioadă medie de urmărire de 24,6 luni, inclusiv criteriile de prezență a simptomatologiei severe sau de intrare²⁴. RM ischemic funcțional moderat, o FEVS de 25% sau mai mare, o dimensiune diastolică a VS de 7,0 cm sau mai puțin și mai mult de 30 de zile de la infarctul miocardic acut. Mortalitatea la 30 de zile a fost de 4,1% (3/73, [doi pacienți nu au fost repartizați aleatoriu]). Gradul mediu de RM a fost redus de la $2,6 \pm 0,8$ preoperator la $0,3 \pm 0,6$ la 2 ani. Rata de lipsă de moarte sau reoperație valvulară a fost de $78\% \pm 5\%$ la 2 ani. S-a observat o îmbunătățire semnificativă a clasei LVEF și NYHA, cu reducerea dimensiunii diastolice a VS. Analizele de regresie Cox au sugerat că creșterea vârstei și boala renală au fost asociate cu scăderea supraviețuirii.

Repararea valvei mitrale poate fi realizată printr-o procedură de investigație care implică implantarea percutanată a unui clip care prinde și aproximează marginile foitelor mitrale de la originea jetului regurgitant.²⁵ Dacă astfel de proceduri mai puțin invazive se vor schimba.

1.0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

0,5 1 1,5 2 2,5 3 3,5 4 4,5

ANI DE LA RANDOMIZARE, abordarea de management a pacienților cu funcție slabă a VS și MR semnificativă rămâne de explorat. Un rezumat al ghidurilor recente despre intervenția chirurgicală pentru RM la pacienții cu insuficiență cardiacă este prezentat în Tabelul 28-2.

Mai multe studii sugerează că ratele recurente ale RM după reparare sunt de aproximativ 30% până la 40%. Aceste studii, în general, nu reușesc să abordeze selecția inelului și cantitatea de reducere a dimensiunilor ca un aspect important pentru rezultate durabile în populația MR ischemică. Eșecul precoce cu RM recurentă la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică după CABG și inel de anuloplastie s-a datorat probabil utilizării unei benzi sau inel flexibil. Aceste rezultate sunt în contrast puternic cu RM puțin recurent observat până la 4 ani mai târziu, când un inel rigid a fost redus cu două până la patru dimensiuni. Spoor și colegii au descoperit că rata de recurență a RM a fost de 9,5% cu un inel flexibil față de 2,5% cu un inel neflexibil la pacienții cu o FEVS preoperatorie mai mică de 30% și fără boală mitrală primară.²⁶ Eșecul unei benzi flexibile în RM ischemic poate fi explicat prin faptul că distanța intratrigoanală nu este supusă unei protecții de dilatare. În plus, fixarea dimensiunii laterale a septului este foarte importantă în prevenirea revenirii RM, iar un inel rigid subdimensionat va aborda acest lucru. Nu au fost efectuate studii randomizate pentru a compara repararea valvei mitrale cu managementul medical la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și disfuncție VS.

În rezumat, literatura actuală sugerează că insuficiența mitrală funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și disfuncție VS poate fi corectată cu o mortalitate operativă scăzută în cardiomiopatiile ischemice sau neischemice. Există serii nerandomizate care sugerează un beneficiu simptomatic precum și un beneficiu de remodelare la pacienții care suferă repararea valvei mitrale în cardiomiopatiile dilatate idiopatice și revascularizare coronariană cu repararea valvei mitrale în cardiomiopatiile ischemice.¹⁵ În prezent, nu există dovezi că eliminarea insuficienței mitrale la pacienții cu insuficiență cardiacă ar aduce un beneficiu de supraviețuire.

Valva aortică

Indicațiile pentru înlocuirea valvulară în stenoza și regurgitarea aortică sunt discutate în capitolul 63. Aici, accentul se pune pe înlocuirea valvei aortice (AVR) pentru pacienții cu

boală valvulară aortică și disfuncție ventriculară semnificativă, care provoacă de obicei insuficiență cardiacă. Pacienții cu stenoză aortică pot dezvolta disfuncție ventriculară cu un gradient scăzut pe valva aortică (vezi capitolul 63). AVR este justificată la acești pacienți dacă disfuncția VS este secundară stenozei aortice. Prin urmare, este important să se facă diferența între pseudoobstrucția, cu o funcție ventriculară slabă care duce la deschiderea redusă a valvei aortice și stenoza aortică adevărată. În acest din urmă caz, o obstrucție primară a valvei duce la disfuncția VS la pacienții cu stenoză aortică și debit cardiac scăzut. Ecocardiografia cu dobutamina este utilă pentru a face această determinare (vezi capitolul 14).

Deși pacienții cu stenoză aortică adevărată și disfuncție VS au fost considerați inoperabili în trecut din cauza îngrijorării mortalității perioperatorii, prognosticul pentru acești pacienți, dacă nu primesc un AVR, este extrem de prost, cu rate de supraviețuire la 1 an, 5 ani și 10 ani de 62%, respectiv 327%, nu au fost definitive. efectuat pentru a demonstra că farmacoterapia concomitentă are vreun impact asupra supraviețuirii. În schimb, studiile au indicat că această populație de pacienți poate fi supusă unei intervenții chirurgicale în siguranță, cu rezultate mai bune decât numai cu terapia medicală. Într-un studiu de la Clinica Cleveland, mortalitatea în spital pentru acest grup de pacienți a fost de 8%, cu o rată de supraviețuire la un an de 82%, față de 41% pentru cei tratați numai cu terapie medicală; Au fost observate rate de supraviețuire la 4 ani de 78% și 15% pentru cei tratați cu AVR și terapie medicală numai, respectiv.²⁸ Presupunând că pacientul are stenoză aortică adevărată cu un debit cardiac deprimat și un gradient scăzut, raportul risc-beneficiu ar favoriza intervențiile chirurgicale la acei pacienți care, altfel, sunt suficient de sănătoși pentru a fi supuși unei intervenții chirurgicale. Mai recent, disponibilitatea tot mai mare a înlocuirii valvulare transcateretice (TAVR), o abordare bazată pe cateter pentru înlocuirea valvei aortice, poate schimba din nou procesul de luare a deciziilor în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și stenoză aortică (vezi capitolul 63). Un alt scenariu clinic comun este cel în care pacientul care urmează să fie supus CABG are și un anumit grad de stenoză aortică. Studiile și recomandările ghidurilor sugerează că, în multe situații, o procedură dublă de CABG și AVR poate fi efectuată în siguranță, cu rezultate mai bune pe termen lung.³⁰

Managementul pacienților cu insuficiență aortică severă și disfuncție VS pune o problemă diferită. Unii pacienți dezvoltă insuficiență cardiacă avansată și au fost luați în considerare pentru transplant cardiac, deoarece disfuncția VS a fost considerată a fi ireversibilă. Deși mortalitatea operatorie în acest grup a fost istoric ridicată, un studiu de la Cleveland Clinic a indicat că la pacienții cu insuficiență aortică pură, mortalitatea operatorie a fost neglijabilă din 1985.³¹ În această serie, regresia masei VS și îmbunătățirea volumelor VS au fost observate la majoritatea pacienților după intervenția chirurgicală de înlocuire a valvei aortice. Un studiu mai recent a sugerat că regresia masei ventriculare stângi după AVR pentru insuficiența aortică cronică este cea mai mare la pacienții cu cea mai mare masă VS preoperatorie indexată. Deși supraviețuirea târzie poate să nu fie la fel de bună pentru pacienții cu funcție preoperatorie normală a VS cu insuficiență aortică severă, rezultatele pot fi mai bune decât în cazul opțiunii de transplant cardiac sau terapie medicală continuă.

Deși o serie de serii au examinat variabilele de prognostic după intervenția chirurgicală de valvă aortică, pacienții atât cu FEVS scăzută, cât și cu insuficiență aortică semnificativă sunt incluși doar în număr mic.^{30,32} Ghidurile au încurajat managementul chirurgical al pacienților cu insuficiență aortică semnificativă înainte de apariția simptomelor de insuficiență cardiacă semnificativă și/sau dilatare severă a VS de mulți ani. Mai recent, procedurile chirurgicale mai noi au folosit repararea valvei aortice sau înlocuirea rădăcinii aortice ca proceduri mai bune decât AVR singur la pacientul cu insuficiență aortică în principal.³³

În rezumat, în centrele cu experiență, repararea valvei mitrale pentru pacienții cu disfuncție VS și RM poate fi adecvată pentru cei supuși CABG, precum și pentru pacienții selectați cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale optime. Chirurgia valvei aortice poate fi efectuată în siguranță, deși cu risc operator mai mare, la pacienții cu disfuncție severă a VS și insuficiență cardiacă și pare să aibă un rezultat clinic mai bun decât cel obținut cu terapia medicală actuală în studiile observaționale.

RECONSTRUCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGA

Revascularizarea și operațiile valvulare duc la îmbunătățirea clinică la mulți pacienți, dar la alții, dilatarea și disfuncția ventriculară sunt atât de severe încât s-a propus intervenția chirurgicală ventriculară directă pentru optimizarea funcției cardiace. Pacienții care au un infarct miocardic transmural pot dezvolta dilatare și remodelare ventriculară care duc la modificări ale stresului crescut al peretelui VS și disfuncției VS. Sunt inițiate o serie de evenimente adverse, inclusiv consumul crescut de oxigen miocardic, secundar creșterii stresului pe perete, nivelurilor crescute de neurohormon și citokine, nepotrivire a postsarcinii și hipoperfuzie subendocardică. Obiectivele declarate ale reconstrucției ventriculare sunt de a elimina sau de a exclude segmentul infarctat pentru a reface o cameră ventriculară eliptică, pentru a diminua stresul peretelui de la distanță, pentru a promova orientarea fibrelor elicoidale și pentru a crește îngroșarea porțiunii akinetice sau diskinetice a camerei, pentru a reduce volumul telesistolic, pentru a diminua rezidualitatea, insuficiența mitrală și a insuficienței ischemice. CABG concomitent este adesea necesară și, dacă este prezentă un MR mai mare decât moderat, aceasta trebuie corectată separat. Acest tip de operație este denumit diferit reconstrucție ventriculară chirurgicală (SVR) sau procedura Dor (după Vincent Dor), în care anevrismul sau segmentul akinetic este reconstruit, de obicei cu un plasure (plastie plasure endoventriculară).³⁴

Operația se efectuează prin zona cicatricei. Între miocardul infarctat și normal este plasată o sutură cu șnur. Un plasure Dacron endoventricular este de obicei utilizat pentru a exclude segmentul infarctat, cu închiderea sacului anevrismului peste plasure. Un dorn este adesea folosit pentru a asigura menținerea unui volum ventricular adecvat. Această operație este de obicei rezervată pacienților care au avut un infarct anterio-apical mare care implică apexul, peretele anterior și septul, cu remodelarea VS. În mod ideal, operația a fost concepută pentru a reduce volumele telesistolice cu cel puțin 30%, asigurând în același timp dimensiunea adecvată a ventriculului.

Studiul multicentric RESTORE (Reconstructive Endoventricular Surgery returning Torsion Original Radius Elliptical shape to the left ventricle) a investigat diverse tehnici de reconstrucție a VS într-un registru de 1198 de pacienți cu insuficiență cardiacă post-infarct anterior operați între 1998 și 2003. Procedurile concomitente au inclus repararea CABG% și valva mitrală 2% 95%. Rata mortalității operatorii la pacienții cărora li s-a efectuat reconstrucția VS a fost de 5,3%. La 5 ani, rata de supraviețuire globală a fost de $68\% \pm 2,8\%$, iar absența reinternării pentru insuficiență cardiacă a fost confirmată la 78%. Analiza de regresie logistică a identificat FEVS de mai puțin de 30%, indicele de volum final-sistolic al VS de 80 ml/m² sau mai mare, clasa funcțională NYHA avansată și vârsta mai mare de 75 de ani ca factori de risc pentru deces. Reconstrucția VS a dus la o scădere semnificativă a indicelui de volum final-sistolic al VS (de la $80,0 \pm 5,1$ la $56,0 \pm 34,3$ ml/m²) și o creștere semnificativă a FEVS (de la $29\% \pm 11,0\%$ la $39\% \pm 12,3\%$).³⁵ Studiul STICH a explorat în continuare utilitatea acestei proceduri operative pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică.

Partea SVR a studiului STICH (ipoteza 2) a testat dacă adăugarea SVR la CABG la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică ar scădea decesul din orice cauză sau rehospitalizarea cardiacă în comparație cu CABG numai. cicatricea anterioară a peretelui VS supusă SVR. Doar intervenția chirurgicală de bypass a fost efectuată la 499 de pacienți, iar CABG plus SVR a fost efectuată la 501 de pacienți. Aceștia au fost studiați pentru o perioadă medie de urmărire de 48 de luni. Nu a fost găsită nicio diferență semnificativă în variabila rezultatului primar de deces din orice cauză sau spitalizare pentru cauze cardiace (HR pentru RVS plus CABG, 0,99; IC 95%, 0,84 până la 1,17; P = 0,90) pe parcursul celor 5 ani de studiu¹⁷ (Fig. 28-5).

Rezultatele studiului au fost criticate deoarece reducerea procentuală medie a volumului telesistolic după CABG plus RVS a fost de numai 19% – sub criteriul acceptat pentru reconstrucția cu succes a VS, care necesită o reducere de 30% (minimă) a volumului telesistolic. mL/m². Rezultatele lui Menicanti și colegii săi au demonstrat că pacienții care au rămas cu un indice de volum final-sistolic rezidual mai mare de 60 ml/m² au avut o supraviețuire mai proastă decât cea obținută la cei cu un indice de volum final-sistolic mai optim, mai mic de 30 ml/m². O critică finală este că, cu o prejudecată de selecție în curs de desfășurare, studiul nu a inclus pacienți despre care se crede că beneficiază în mod clar de RVS. Mulți chirurghi cred că, din cauza acestor posibile neajunsuri ale studiului, STICH nu a dovedit sau infirmat ipoteza inițială.^{38,39} Cu siguranță, investigațiile în curs urmăresc predictorii de succes folosind operația SVR în alte cohorte în afara studiului STICH.

DISPOZITIVE DE SUPPORT CARDIAC PASIV

Secțiunile precedente au subliniat reconstrucția chirurgicală directă a arterelor coronare, a valvelor sau a ventriculului stâng. De asemenea, s-au întreprins noi abordări chirurgicale pentru a inhiba sau pentru a inversa remodelarea VS, inclusiv dispozitive de suport cardiac pasiv dezvoltate din observații originale cu cardiomioplastie dinamică, care inițial a fost intenționată să acționeze ca o pompă auxiliară pentru inima în deficiență. Evaluările

hemodinamice ulterioare la animale și la oameni au sugerat că o mare parte din beneficiile observate ale cardiomioplastiei dinamice par să fie derivate din efectul de încălzire pasiv al

învelișul muscular, care limitează dilatarea ventriculară, reduce stresul peretelui VS și previne remodelarea VS. Aceste experiențe timpurii cu cardiomioplastia dinamică și cunoștințele asupra efectelor sale biologice au condus la dezvoltarea de terapii chirurgicale care vizează în mod special inhibarea remodelării VS. Din păcate, cele două dispozitive diferite de suport cardiac care au fost supuse unor studii clinice (Acorn Pivotal Trial și PEERLESS-HF) fie au fost oprite pentru inutilitate (PEERLESS-HF) fie nu au reușit să prezinte un profil risc/beneficiu convingător (Acorn Pivotal Trial) în ciuda unei evaluări de urmărire pe termen lung a pacienților care nu a identificat niciun rezultat aparent favorabil privind siguranța. În prezent, în Statele Unite nu sunt disponibile dispozitive de sprijin cardiac aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA.

TRANSPLANT CARDIAC

Sistemul de alocare a donatorilor

În Statele Unite, alocarea organelor donatoare se realizează sub supravegherea Rețelei Unite de Partajare a Organelor (UNOS), a inotropilor. Un candidat care nu îndeplinește criteriile pentru statutul 1A sau 1B este listat ca statutul 2; acești candidați sunt adesea acei pacienți ambulatori care sunt stabili pe un regim medical. Un candidat care este listat ca statutul 7 este considerat temporar nepotrivit pentru a primi un transplant de organ toracic (a se vedea, de asemenea, politicile Rețelei de Procurare și Transplant de Organe [<http://optn.transplant.hrsa.gov/>]).

În Statele Unite, până la 40% dintre pacienții enumerați și care așteaptă un transplant de inimă li se implantează un VAD pentru a menține integritatea organului final, pentru a reduce rezistența vasculară pulmonară și pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională. A apărut o dezbatere serioasă cu privire la costul acestor două proceduri, rezultatele pentru acești pacienți în comparație cu cele pentru primitorii de transplant fără VAD în timpul perioadei de așteptare și rațiunea conferirii unui statut de așteptare mai ridicat automat pacienților după intervenția chirurgicală VAD ca o punte către transplant.⁴⁰

Evaluarea Beneficiarului Potențial

Figura 28-6 subliniază întrebările la care trebuie să se răspundă pentru a evalua un pacient potențial pentru transplant cardiac.

Pacienții estimați a avea o speranță de viață mai mică de 1 an sunt candidații obișnuiți, deoarece trebuie luate în considerare riscurile considerabile ale procedurii de transplant. De obicei, pacienții care trebuie luate în considerare au (1) șoc cardiogen care necesită suport mecanic sau medicamente inotrope sau vasopresoare în doze mari (caz în care ireversibilitatea cursului lor este de obicei clară); (2) simptome cronice progresive, refractare sau de insuficiență cardiacă în stadiul D, în ciuda terapiei optime⁴¹; (3) aritmii recurente care pun viața în pericol în ciuda intervențiilor maxime, inclusiv defibrilatoare

implantate; sau, rar, (4) angină refractară fără potențial de revascularizare.⁴² Mai recent, pacienții adulți cu boală cardiacă congenitală reparată prezintă mai des cu insuficiență cardiacă progresivă; Acești pacienți sunt din ce în ce mai luați în considerare pentru transplant de inimă.⁴³ Au fost propuse mai multe modele pentru a ajuta la stratificarea riscului pacienților cu insuficiență cardiacă prin utilizarea atât a metodelor invazive, cât și a celor neinvazive.⁴⁴ Au fost propuse și două modele de evaluare a riscului la un pacient care va fi supus transplantului, dintre care unul este prezentat în Figura 28-7.^{45,46} test de stres metabolic limitat de simptome pentru a calcula consumul maxim de oxigen sau $\dot{V}O_2$ de vârf. Un $\dot{V}O_2$ maxim mai mic de 12 ml/kg/min indică un prognostic prost, cu probabilitatea de supraviețuire mai mică decât cea cu transplant.⁴⁷ Lipsa aplicabilității $\dot{V}O_2$ la pacienții prea bolnavi.

a exercita, totuși, a necesitat utilizarea altor metode de evaluare a riscurilor. Pacienții nonambulatori care necesită suport inotrop intravenos continuu și care nu pot fi înțărcați sau care necesită suport mecanic pentru a menține un indice cardiac adecvat sunt mai evident expuși unui risc mai slab pentru un rezultat slab fără transplant, dar semnele și simptomele de insuficiență a organelor terminale ale sistemului pulmonar, hepatic și renal, care pot semnala un prognostic neplăcut chiar și cu o procedură de transplant, se manifestă adesea.

Fiecare pacient trebuie apoi să fie supus unei evaluări medicale și psihosociale extinse de către echipa de transplant pentru a exclude contraindicațiile transplantului, pentru eforturi suplimentare de prognostic, pentru a determina urgența transplantului și pentru a determina starea imunologică. Sunt recunoscute o serie de contraindicații relative la transplantul de inimă; una dintre cele mai dezbătute și variabile între centre este limita superioară de vârstă de luat în considerare. În general, pacienții cu vârsta mai mare de 70 de ani sunt neeligibili și mai des sunt alocați unei intervenții chirurgicale reparatorii cu risc ridicat, dispozitive permanente de asistență cardiacă sau terapii investigaționale, cum ar fi transplantul de celule, sau pentru a primi inimi de la o listă alternativă de donatori mai puțin decât optimi. Cu toate acestea, unele centre de transplant susțin că pacienții selectați cu atenție peste 70 de ani pot obține rezultate echivalente cu cele obținute la pacienții mai tineri.⁴⁸ Un neoplasm malign activ sau recent, diabetul cu afectare severă a organelor terminale și alte anomalii metabolice care pot limita speranța de viață după transplant sunt motive comune pentru a exclude potențialii primitori. Boala pulmonară semnificativă complică managementul postoperator și exclude posibilitatea unei funcționări fizice normale; De asemenea, s-a demonstrat că extremele de greutate, măsurate prin indicii de masă corporală (IMC), agravează prognosticul post-transplant. Pacienții cu insuficiență cardiacă avansată asociată cu disfuncție renală sunt în general excluși de la transplantul cardiac, deoarece funcția renală anormală crește morbiditatea după transplant. Alternativ, unele centre au efectuat cu succes transplanturi de inimă și rinichi simultane la pacienți cu boală renală avansată, folosind organe de la același donator. Prin urmare, este important să se distingă în mod clar pacienții cu insuficiență renală potențial reversibilă de acei pacienți la care disfuncția renală este asociată cu boală renală avansată, ireversibilă în stadiu terminal. Hipertensiunea arterială pulmonară, cu o rezistență vasculară pulmonară mai

mare de 6 unități Wood care nu poate fi redusă prin terapie medicală sau după plasarea unui VAD, este considerată o contraindicație absolută la transplantul cardiac. În cazul hipertensiunii pulmonare fixe, ventriculul drept al donatorului va eșua adesea, ducând la o rată ridicată a mortalității postoperatorii precoce.⁴⁹ La pacienții cu presiuni pulmonare ireversibile, unele centre pot lua în considerare pacienții individuali pentru o procedură combinată de transplant inimă-plămân. Alte afecțiuni comorbide care pot avea un impact negativ asupra deciziei echipei de transplant de a lua în considerare în continuare un potențial primitor includ hepatita C sau ciroza, boala vasculară periferică sau cerebrală, neuropatia avansată, starea virusului imunodeficienței umane (HIV), dependența de alcool sau de droguri ilicite și tulburările sociale sau psihiatrice.

Se face o evaluare imunologică din ce în ce mai sofisticată a fiecărui pacient pentru determinarea tipului de sânge ABO și screening-ul de anticorpi, determinarea nivelului de anticorpi reactiv-panou (PRA) și tiparea antigenului leucocitar uman (HLA). Testul PRA poate identifica prezența anticorpului anti-HLA circulant, dar nu specificitatea sau puterea anticorpului. Testele imunologice legate de enzime și citometria în flux pot determina, de asemenea, nivelul PRA și sunt mai sensibile decât testul citotoxic.⁵⁰ Metodele virtuale de corelare încrucișată, în care testele cu microbule cu un singur antigen pe bază de citometrie de flux permit identificarea clară a specificității anticorpilor, sunt acum utilizate cu oarecare succes. Potențialii donatori cu acești antigeni pot fi evitați și un donator compatibil poate fi selectat fără a fi nevoie de o potrivire încrucișată prospectivă.⁵¹ Această abordare permite o rată crescută de potrivire a donatorilor în afara ariei geografice a organizației locale de prelevare de organe.

Donatorul cardiac

Având în vedere creșterea cererii de organe, gestionarea eficientă a donatorului și selecția meticuloasă sunt cruciale pentru menținerea excelentă

rezultatele transplantului. Evident, este esențial să obțineți un istoric medical complet pentru donator, inclusiv orice tulburări cardiovasculare relevante înainte de moartea cerebrală. Toți donatorii sunt testați pentru boli transmisibile, inclusiv tulburări virale, cum ar fi hepatita și infecția cu HIV. Informațiile specifice care sunt relevante pentru evaluarea adecvării donatorului cardiac includ, de asemenea, prezența sau absența traumatismului toracic, cancerul diseminat, stabilitatea hemodinamică a donatorului, cerințele presoare și inotrope, durata stopului cardiac și nevoia de resuscitare cardiopulmonară. La unii donatori cardiaci, deteriorarea hemodinamică poate fi cauzată de moartea cerebrală. Ecocardiografia cardiacă este necesară pentru toți donatorii, iar arteriografia coronariană este necesară pentru a evalua prezența bolii coronariene la donatorii cu vârsta peste 45 până la 50 de ani, în funcție de alți factori de risc.

Timpul acceptabil de ischemie la rece pentru transplantul cardiac este de aproximativ 4 până la 5 ore. Timpul ischemic prelungit s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ pentru deces după transplantul cardiac, mai ales atunci când este cuplat cu alți factori de risc, cum ar fi vârsta mai înaintată a donatorului. În prezent, sunt luați în considerare donatorii cu

vârsta cuprinsă între 60 și 65 de ani, în funcție de distanța de transport și de alți factori de risc ale donatorilor. Decizia finală de a accepta o inimă pentru transplant se ia în momentul recoltării, după examinarea directă a inimii pentru calcificarea coronariană, precum și hipertrofia sau dilatarea VS. Un studiu randomizat recent a arătat că tratamentul donatorilor în moarte cerebrală cu dopamină de 4 pg/kg/min nu va dăuna alogrefelor cardiace, dar pare să îmbunătățească evoluția clinică la pacientul cu transplant de inimă.⁵²

Considerații chirurgicale

Cele mai frecvente două abordări chirurgicale pentru implantarea inimii donatorului sunt anastomozele biatriale și bicavale. Tehnica anastomozelor bicavale a fost introdusă cu intenția de a reduce dimensiunea atrială dreaptă, de a minimiza distorsiunea inimii primitive, de a păstra căile de conducere atrială și de a reduce regurgitarea tricuspidiană. Această procedură alternativă presupune cinci anastomoze: atriul stâng, artera pulmonară, aorta, vena cavă inferioară și vena cavă superioară. Deși nu a fost efectuat niciun studiu prospectiv pentru

A 0 6 LUNI 1 AN

FIGURA 28-7 Supraviețuirea cumulată de 1 an Kaplan-Meier a primitorilor în cohorta de derivare (A) și cohorta de validare (B), stratificată cu creșteri de trei puncte ale riscului în scorul IMPACT utilizat pentru a prezice riscul de deces la pacienții supuși transplantului cardiac ortotopic. (De la Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ și colab.: Crearea unui indice cantitativ de risc al primitorului pentru predicția mortalității după transplant cardiac (IMPACT). *Ann Thorac Surg* 92:914, 2011.)

Stabilirea superiorității oricărei tehnici, tehnica bicavală se face acum cel mai des în Statele Unite, în primul rând pentru că pare să scadă nevoia de stimulatoare cardiace permanente la primitorii de transplant.⁵³ Cel mai important, numărul de pacienți care vin la transplant cu dispozitive de asistență ventriculară instalate a crescut constant, astfel încât procedurile de transplant sunt mai riscante și au ca rezultat mai multe sângerări.⁵⁴

Cel mai frecvent motiv pentru eșecul de a înțărca un pacient cu transplant de inimă de la bypass cardiopulmonar este insuficiența cardiacă pe partea dreaptă, evidențiată de un debit cardiac scăzut, în ciuda creșterii presiunii venoase centrale. Partea dreaptă a inimii poate fi văzută în câmpul chirurgical că se dilată și se contractă slab. Ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie arată un ventricul drept dilatat, slab contractat și un ventricul stâng subumplut, care se contractă viguros. Funcția ventriculului drept poate fi îmbunătățită cu inotropi și vasodilatatoare pulmonare, dar importanța prognostică a

rezistenței vasculare pulmonare preoperatorii devine evidentă în primele ore după intervenție chirurgicală^{55,56}.

Imunosupresie

Regimurile imunosupresoare încep cu utilizarea simultană a trei clase de medicamente: glucocorticoizi, inhibitori ai calcineurinei și agenți antiproliferativi. Într-un subgrup de pacienți, echipele de transplant folosesc o varietate de medicamente pentru terapia de inducție pentru a crește rapid toleranța imună. În perioada imediat postoperatorie, agenții imunosupresori sunt administrați parenteral cu o tranziție rapidă la formulări orale.

Corticosteroizii sunt agenți antiinflamatori nespecfici care acționează în principal prin epuizarea limfocitelor. Pacienții primesc inițial doze mari de corticosteroizi intravenos și apoi oral, care se reduc treptat în următoarele 6 luni; scopul adesea este de a retrage complet terapia cu corticosteroizi. În multe centre, corticosteroizii sunt administrați cu câteva ore înainte de operația de transplant. Efectele secundare includ aspect cushingoid, hipertensiune arterială, dislipidemie, creștere în greutate cu obezitate centrală, formare de ulcer peptic și sângerare gastrointestinală, pancreatită, modificări de personalitate, formarea cataractei, hiperglicemie care evoluează spre diabet cu corticosteroizi și osteoporoză cu necroză avasculară a osului. Profilul de efecte secundare adverse bine-apreciat al corticosteroizilor a condus la o serie de strategii inovatoare pentru a le elimina cât mai devreme posibil după operația de transplant. Corticosteroizii sunt de obicei agenții de primă alegere pentru a trata și respingerea acută.⁵⁷

Există doi inhibitori ai calcineurinei, ciclosporină și tacrolimus. Principalul lor mecanism de acțiune implică legarea de proteine specifice pentru a forma complexe care blochează acțiunea calcineurinei, un participant cheie în activarea celulelor T. Inhibitorii calcineurinei servesc la blocarea căilor de transducție a semnalului responsabile de activarea celulelor T și B și, prin urmare, acționează în mod specific asupra sistemului imunitar și nu afectează alte celule cu proliferare rapidă. Efectele adverse critice și adesea limitative includ nefrotoxicitatea la 40% până la 70% dintre pacienți și hipertensiunea arterială cu dezvoltarea hipertrofiei VS; ambele medicamente provoacă un număr aproximativ echivalent din aceste evenimente nefavorabile. Hirsutismul, hiperplazia gingivală și hiperlipidemia sunt mai frecvente în cazul ciclosporinei, iar diabetul și neuropatia sunt mai frecvente la tacrolimus. În plus, cu ambele medicamente a fost raportată o incidență crescută a trombozei venoase profunde, tremor, dureri de cap, convulsii și parestezii ale membrelor.⁵⁸

Agenții antiproliferativi lucrează pentru a inhiba fie direct, fie indirect expansiunea celulelor T aloactivate și a clonelor de celule B. Azatioprina a fost agentul mai devreme utilizat în această clasă și a servit drept pilon al imunodepresiei chiar înainte de utilizarea de rutină a ciclosporinei. În ultimul deceniu, micofenolatul de mofetil (MMF) a înlocuit azatioprina ca agent antiproliferativ de primă linie, cu mai multe studii randomizate care demonstrează superioritatea în comparație cu azatioprina.⁵⁹ MMF este hidrolizată în acid micofenolic, care inhibă sinteza purinelor de novo. Atât azatioprina, cât și MMF provoacă

leucopenie ca efect advers major; utilizarea MMF poate fi limitată de diaree sau greață debilitante. Este probabil ca combinația de MMF și tacrolimus să potențeze efectele lor adverse individuale.

Sirolimus (numit adesea rapamicin) și everolimus sunt doi agenți mai noi care blochează activarea celulelor T după stimularea autocrină de către interleukina-2. De asemenea, se știe că inhibă proliferarea celulelor endoteliale și a fibroblastelor. Acțiunea lor este complementară cu cea a inhibitorilor de calcineurină și atât sirolimus, cât și everolimus au fost utilizați ca imunosupresie de întreținere, ca alternative la imunodepresia standard și ca medicamente de salvare pentru respingere. S-a demonstrat că sirolimus, un inhibitor m-TOR, încetinește progresia vasculopatiei alogrefei cardiace (CAV) cu boala stabilită,⁶⁰ și s-a demonstrat că everolimus reduce atât respingerea acută, cât și CAV. Într-un studiu randomizat care a comparat sirolimus și azatioprină, cu ciclosporină și corticosteroizi, regimul de sirolimus a scăzut cu jumătate din numărul de pacienți care se confruntă cu respingere acută, ceea ce a dus la o dezvoltare mai puțin ulterioară a CAV. Chirurgie, deși mai multe centre au raportat rezultate încurajatoare folosind sirolimus ca agent imunosupresor primar ca alternativă la un inhibitor de calcineurină. De asemenea, medicamentele au fost asociate cu dezvoltarea unor revărsări pericardice semnificative. Sirolimus a fost din ce în ce mai folosit pentru a înlocui inhibitorii calcineurinei ca strategie de ameliorare a disfuncției renale sau de a inversa hipertrofia VS.⁵⁸

Utilizarea îndelungată a combinației de întreținere de ciclosporină, azatioprină și corticosteroizi a fost contestată într-un număr de studii. Tacrolimus plus MMF, sau tacrolimus plus sirolimus, a fost evaluat față de ciclosporină plus MMF într-un studiu multicentric.⁶² Supraviețuirea globală la un an nu a fost diferită între cele trei regimuri, dar respingerea statistic mai puțin semnificativă, cu sau fără compromis hemodinamic, a fost raportată în brațul tacrolimus plus MMF, comparativ cu brațul MMF cu ciclosporină. În general, pacienții din grupul tacrolimus plus MMF au avut o funcție renală și niveluri de trigliceride mai bune la 1 an. Acest studiu a fost esențial în mutarea tacrolimusului într-un rol de inhibitor primar de calcineurină utilizat în întreaga lume. Studiul TICTAC (Tacrolimus în combinație, Tacrolimus Alone Compared) a raportat că adăugarea de micofenolat la imunosupresia cu un singur agent cu tacrolimus nu a oferit un avantaj față de imunodepresia cu un singur agent în ceea ce privește respingerea, CAV sau supraviețuirea la 3 ani.⁶³ Corticosteroizii au fost întrerupți cu succes la toți pacienții. Puterea statistică a studiului, care a inclus doar 150 de pacienți, a fost pusă la îndoială, dar aceste constatări au determinat comunitatea transplantului de inimă să exploreze o strategie de imunosupresie și mai mică la pacienții selectați.

Respingere

Respingerea implică leziuni cardiace mediate de celule sau anticorpi care rezultă din recunoașterea alogrefei cardiace ca non-sine. După criterii histologice și imunologice, acest proces este clasificat în trei tipuri majore de respingere: hiperacută, acută și cronică. Respingerea hiperacută are loc atunci când o pierdere bruscă a funcției alogrefei apare în câteva minute până la ore după restabilirea circulației în inima donatorului și este rară în

transplantul modern. Fenomenul este mediat de anticorpi preexistenți la antigenele alogene de pe celulele endoteliale vasculare ale organului donor, ceea ce este acum evitat cu tehnicile actuale de tipare HLA. Acești anticorpi fixează complementul, care favorizează tromboza intravasculară. Ulterior, are loc ocluzia rapidă a vascularizației grefei, urmată de eșecul rapid și copleșitor al grefei cardiace.

Respingerea celulară acută sau respingerea mediată celular este un răspuns inflamator mononuclear, predominant limfocitar, îndreptat împotriva inimii donatorului; este cel mai frecvent din prima săptămână până la câțiva ani după transplant și apare la până la 40% dintre pacienți în primul an după operație. Evenimentul cheie atât în inițierea, cât și în coordonarea răspunsului de respingere este activarea celulelor T, moderată de interleukina-2, o citokină. Interleukina-2 este produsă de celulele CD4+ și într-o măsură mai mică de celulele CD8+ și exercită atât un răspuns autocrin, cât și un răspuns paracrin. Spre deosebire de transplanturile renale și hepatice, nu au fost identificați markeri serologici de încredere pentru respingere în transplantul cardiac. Prin urmare, biopsia endomiocardică rămâne standardul de aur pentru diagnosticul de respingere acut (vezi și capitolul 67). Biopsiile sunt efectuate prin abord transjugular săptămânal și apoi la două săptămâni timp de câteva luni; biopsiile lunare continuă timp de 6 până la 12 luni în multe programe și ani după aceea în unele. Respingerea mediată celular este gradată conform unui sistem universal agreat, așa cum se arată în Tabelul 28-3.64 Biopsiile endomiocardice sunt invazive și dureroase și pot provoca evenimente adverse grave, cum ar fi tamponada pericardică sau insuficiența tricuspidiană. În consecință, eforturile continuă să dezvolte un test serologic compus din expresia genei sau factori transcripționali care sunt reglați în mod semnificativ în timpul respingerii cardiace. biopsiile de rutină, nu a fost asociată cu un risc crescut de rezultate adverse grave și a dus la efectuarea de biopsii semnificativ mai puține.⁶⁶ Nu este clar cât de ușor a fost adoptat acest test în Statele Unite, deși studiul pare să fi dus la o rată mai mică de biopsii endomiocardice efectuate numai pentru protocol.

Factorii de risc pentru respingerea timpurie includ vârsta mai tânără a primitorului, sexul feminin, donatorul de sex feminin, rezultatele pozitive ale testelor serologice pentru citomegalovirus, infecțiile anterioare, rasa primitorului negru și numărul de nepotriviri HLA. Cel mai important, pacienții care nu reușesc să ia sau să-și tolereze medicamentele imunosupresoare, în special la începutul cursului postoperator, prezintă un risc foarte mare de respingere celulară severă sau recurentă. Apariția unuia sau mai multor episoade de respingere tratată în primul an este un factor de risc atât pentru eșecul de a atinge supraviețuirea la 5 ani, cât și pentru dezvoltarea bolii coronariene asociate transplantului. De asemenea, tratamentul rejetului acut în primele 6 luni după transplant contribuie la o reabilitare globală mai lentă a pacientului.

Agresivitatea tratamentului pentru respingerea mediată celular depinde de gradul biopsiei, corelația clinică, factorii de risc ale pacientului,

istoricul de respingere, durata de timp după transplant și dacă nivelurile țintă ale medicamentelor imunosupresoare sunt sau nu atinse. De exemplu, o respingere moderată precoce, asimptomatică, care apare imediat după transplant, la un pacient la care

imunosupresoarele sunt la sau peste nivelurile țintă, sau care are unul sau mai mulți factori de risc pentru respingere precoce, ar fi tratată mai agresiv decât pacientul cu risc scăzut, fără antecedente de respingere mediată celular.

O altă formă de respingere acută este respingerea acută umorală sau respingerea mediată de anticorpi, care apare la câteva zile după transplant și este inițiată de anticorpi mai degrabă decât de celulele T. Aloanticorpii sunt direcționați împotriva HLA donatorului sau antigenelor celulelor endoteliale. Respingerea mediată de anticorpi este o complicație gravă după transplantul cardiac și se manifestă ca „disfuncție a grefei” sau anomalii hemodinamice în absența respingerii celulare la biopsie. Respingerea mediată de anticorpi este acum recunoscută ca o entitate clinică distinctă și au fost stabilite criterii histopatologice și imunologice stricte pentru diagnosticul său, așa cum se arată în Tabelul 28-4.64. Pacienții cu cel mai mare risc de respingere mediată de anticorpi sunt femeile și pacienți cu un nivel ridicat de PRA sau un cross-match pozitiv. Se estimează că respingerea semnificativă mediată de anticorpi apare la aproximativ 7% dintre pacienți, dar rata poate fi de până la 20%. Deoarece testele de anticorpi devin din ce în ce mai precise, este probabil ca mai multă respingere mediată de anticorpi să fie recunoscută, cu necesitatea corelată de algoritmi de tratament mai noi.

Respingerea cronică sau eșecul tardiv al grefei este o deteriorare treptată ireversibilă a funcției grefei care apare în multe alogrefe la luni până la ani după transplant. Conceptele actuale sugerează că disfuncția inimii donatorului în stadiile cronice ale imunosupresiei de întreținere este fie legată de respingerea cronică, mediată de anticorpi, fie un rezultat al pierderii progresive a grefei din ischemie. Ultimul proces este caracterizat prin îngroșarea intimală și fibroză, care duce la ocluzia luminală a vascularizației grefei și este adesea denumit CAV sau boală coronariană de transplant.

Infecție

În ciuda progreselor în managementul imunosupresor, o consecință nefastă majoră rămâne apariția infecțiilor care pun viața în pericol. Infecțiile cauzează aproximativ 20% din decese în primul an de la transplant și continuă să fie un factor comun care contribuie la morbiditate și mortalitate de-a lungul vieții primitorului. Cele mai frecvente infecții în prima lună după intervenție chirurgicală sunt infecțiile nosocomiale bacteriene și fungice legate de ventilația mecanică, cateterele și locul chirurgical. Mortalitatea este cea mai mare pentru infecțiile fungice, urmate de infecțiile cu protozoare, bacterii și virale. Aspergiloza și candidoza sunt cele mai frecvente infecții fungice după transplantul de inimă. Infecțiile virale, în special cele datorate citomegalovirusului, pot spori imunosupresia, ducând potențial la infecții oportuniste suplimentare. În consecință, pacienților li se administrează în mod obișnuit un regim profilactic împotriva infecțiilor cu citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* și herpes simplex și a candidozei orale, pentru a fi utilizat în primele 6 până la 12 luni după transplant. Ganciclovirul profilactic intravenos sau valganciclovirul oral se administrează, în general, pe perioade variabile la primitorii citomegalovirus seronegativi ai unui transplant de la un donator pozitiv pentru citomegalovirus.

Complicații medicale și

Condiții comorbide

Complicațiile care urmează după transplantul de inimă reflectă, parțial, starea premorbidă a majorității primitorilor de transplant, care au boli vasculare și alte afecțiuni medicale semnificative.⁶⁷ După 5 ani, peste 90% dintre primitori au hipertensiune arterială, cel puțin 80% au hiperlipidemie și mai mult de 30% au diabet, așa cum se arată în tabelul 28-5.⁶⁸ transplantul — se va dezvolta la un număr mai mare de pacienți. Până la 5 ani, aproape 30% dintre beneficiari vor avea CAV, iar cel puțin jumătate vor fi astfel afectați la 10 ani, așa cum se arată în Figura 28-8. De asemenea, insuficiența renală progresivă este o problemă insidioasă care a fost abordată doar recent prin protocoale de substituție pentru limitarea administrării inhibitorilor de calcineurină.⁶¹

Neoplazie malignă

Amploarea suprainmunosupresiei la mulți primitori de transplant este ilustrată de predicția unei incidențe de 30% până la 40% a neoplaziei la acești pacienți în ultimii 30 de ani. Riscul de boală malignă fatală crește progresiv în anii de după transplant și există un risc substanțial mai mare la pacienții imunodeprimați decât în populația normală. Boala limfoproliferativă post-transplant și cancerul pulmonar sunt cele mai frecvente neoplasme maligne fatale, așa cum se arată în tabelul 28-6.⁶⁸

Diabet

Pacienții la care se dezvoltă diabet zaharat nou debut după transplant au un risc crescut de morbiditate și mortalitate. Dovezile acumulate sugerează că rezultatele pe termen lung, inclusiv supraviețuirea pacientului și supraviețuirea grefei, pot fi afectate negativ. O mare parte din diabetul care apare este atribuită corticosteroizilor în doze mari utilizate timpuriu după operația de transplant, dar acum se apreciază că și inhibitorii calcineurinei joacă un rol important. Funcția afectată a celulelor B pare a fi mecanismul principal al diabetului zaharat de nou debut indus de inhibitori de calcineurină.

Factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat după transplant includ obezitatea, vârsta crescută, antecedentele familiale de diabet zaharat, toleranța anormală la glucoză și descendența afro-americană sau hispanică. Tendințele în schimbare în demografia pacienților cu transplant, cum ar fi vârsta crescută și IMC crescut, sugerează că acești pacienți pot prezenta acum un risc mai mare de diabet nou debut decât în trecut. Afro-americanii sunt mai susceptibili de a se dezvolta

TABELUL 28-6 Tipuri de neoplazie malignă, cu prevalență cumulativă, raportate după transplantul cardiac*

*Prevalența cumulativă la supraviețuitori (aprilie 1994 până în iunie 2006).

Modificat de la Hertz MI, Aurora P, Christie JD și colab: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: a quarter century of thoracic transplantation. J Heart Lung Transplant 27:937, 2008.

20-

„I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1								
0	1	2	3	4	5	6	7 8	9	10 11	12 13	14

TIMP DUPĂ RAPORTUL CAV (ANI)

FIGURA 28-8 Supraviețuirea Kaplan-Meier după raportarea vasculopatiei de alogrefă cardiacă (CAV) în decurs de 3 ani de la transplant și supraviețuirea la pacienții fără CAV în funcție de epocă. (De la Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, și colab.: Registrul Societății Internaționale pentru Transplantul de Inimă și Plămân: al 29-lea raport oficial de transplant de inimă pentru adulți—2012. J Heart Lung Transplant 31:1052, 2012.)

diabet zaharat nou debut, indiferent de imunosupresia utilizată, dar sunt deosebit de sensibile după tratamentul cu tacrolimus.

Hipertensiune arterială

Excesul de risc de hipertensiune arterială este legat în primul rând de utilizarea inhibitorilor de calcineurină, atât din cauza efectelor directe ale medicamentelor asupra rinichilor, cât și a insuficienței renale asociate, care este, de asemenea, foarte răspândită. Incidența hipertensiunii arteriale poate fi mai mică cu tacrolimus decât cu ciclosporină.⁷⁰ Hipertensiunea post-transplant este dificil de controlat și necesită adesea o combinație a mai multor agenți antihipertensivi.

Insuficiență Renală

Într-un registru mare de aproape 70.000 de primitori de transplant de organe solide nonrenale, riscul de dezvoltare a insuficienței renale cronice a fost de 16% la 10 ani.⁷¹ Diferitele cauze postulate ale insuficienței renale precoce asociate cu inhibitori de calcineurină includ vasoconstricție arteriolară renală mediată de inhibitori de calcineurină directă, niveluri crescute de endotelină și scăderea producției de nioxid-1, scăderea potențială a producției de endotelină-1. capacitatea rinichiului de a se adapta la modificările tonicității serului. Odată ce apare insuficiența renală precoce, insuficiența renală progresivă părea a fi inexorabilă, până de curând. O serie de noi studii sunt în desfășurare pentru a evalua efectele asupra funcției renale, precum și asupra episoadelor de respingere, ale înlocuirii unui inhibitor de calcineurină cu un inhibitor m-TOR, sirolimus sau everolimus.

Hiperlipidemie

Hiperlipidemia este frecventă după transplant, așa cum este și în populația generală. Îngrijorarea a fost că multe studii au demonstrat o asociere a hiperlipidemiei cu dezvoltarea CAV și a bolii cerebrovasculare și vasculare periferice, cu morbiditatea și mortalitatea asociate acestor tulburări vasculare. De obicei, colesterolul total, colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și trigliceridele cresc cu 3 luni după transplant și, în general, scad oarecum după primul an. O serie de medicamente utilizate în mod obișnuit după transplant contribuie la hiperlipidemia observată. Corticosteroizii pot duce la rezistența la insulină, creșterea sintezei de acizi grași liberi și creșterea producției de lipoproteine cu densitate foarte mică. Ciclosporina crește colesterolul LDL seric și se leagă de receptorul LDL, scăzând disponibilitatea acestuia de a absorbi colesterolul din sânge; tacrolimus cauzează probabil mai puțină hiperlipidemie. Sirolimus și MMF au, de asemenea, efecte nefavorabile asupra lipidelor. S-a demonstrat că sirolimusul în doze crescânde are ca rezultat creșterea proeminentă a nivelului de trigliceride.

Terapia hipolipemiantă cu orice statină sau inhibitor de HMG-CoA reductază a fost puternic asociată cu o îmbunătățire marcată a supraviețuirii la 1 an în registrul lipidelor de transplant cardiac. La pacienții cu transplant de inimă, pravastatina și simvastatina au fost asociate cu rezultate benefice în ceea ce privește supraviețuirea, severitatea respingerii și incidența CAV.

Vasculopatia alogrefă cardiacă

Dezvoltarea vasculopatiei de transplant rămâne cea mai descurajantă complicație pe termen lung a transplantului de inimă, cu o

rata anuală de incidență de 5% până la 10%. Prognosticul pentru primitorii de transplant cardiac este determinat în mare măsură de apariția CAV; după primul an postoperator, CAV devine din ce în ce mai importantă ca cauză de deces. CAV se poate dezvolta încă de la 3 luni după transplant și este detectată angiografic în 20% din grefe la 1 an și în 40% până la 50% la 5 ani.⁷² Spre deosebire de leziunile excentrice observate în boala ateromatoasă, CAV rezultă din proliferarea neointimă a celulelor musculare netede vasculare, astfel încât este un proces generalizat. Afecțiunea este caracterizată de obicei prin îngustarea concentrică care afectează întreaga lungime a arborelui coronarian, de la segmentele epicardice până la cele intramiocardice, ducând la reducerea rapidă, tăierea și obliterarea vaselor de ramuri de ordinul trei. Majoritatea pacienților nu vor prezenta simptome anginoase, din cauza denervării arterelor coronare. Prima manifestare clinică a CAV poate fi ischemia și infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, aritmia ventriculară sau moartea subită.

Cauzele vasculopatiei de transplant sunt multifactoriale. Riscul pentru CAV crește pe măsură ce numărul de nepotriviri HLA și numărul și durata episoadelor de respingere cresc. Diferiți factori nonimunologici, inclusiv infecția cu CMV a primitorului, donatorului sau factorilor primitorului (de exemplu, vârsta, sexul, diagnosticul înainte de transplant) și factorii legați de intervenție chirurgicală (leziunea de ischemie-reperfuzie), au fost asociați

cu dezvoltarea CAV și cresc riscul de CAV. Factorii de risc clasici pentru bolile vasculare, cum ar fi fumatul, obezitatea, diabetul, dislipidemia și hipertensiunea, contribuie, de asemenea, la dezvoltarea CAV.

În efortul de a detecta CAV, echipele de transplant trebuie să elaboreze o abordare pentru screening-ul bolii și, atunci când este găsită, pentru a controla progresia acesteia. Angiografia coronariană este limitată de faptul că CAV produce leziuni concentrice care afectează vasele distale și mici, adesea înainte de a deveni evidentă în vasele epicardice principale. Ecografia intravasculară (IVUS) este cea mai sensibilă tehnică imagistică pentru studiul vasculopatiei de transplant precoce. IVUS oferă informații cantitative despre morfologia peretelui vasului și dimensiunile lumenului. O creștere a grosimii intinale de cel puțin 0,5 mm în primul an după transplant este un indicator de încredere atât al dezvoltării CAV, cât și al mortalității la 5 ani.⁷³ Invazivitatea inerentă a IVUS și costul procedurii împiedică aplicarea sa pe scară largă, totuși. Ecocardiografia de stres cu dobutamina are o sensibilitate ridicată (83% până la 95%) și o specificitate (între 53% și 91%) în comparație cu evaluarea angiografică a CAV și o specificitate chiar mai mare decât cea pentru boala detectată prin IVUS. Majoritatea centrelor de transplant fac unul dintre aceste teste de screening anual pentru a evalua riscul de apariție a noilor CAV.

Recent, a fost întreprins un număr crescut de studii pentru a examina eficacitatea sirolimusului sau everolimusului în prevenirea dezvoltării sau progresiei CAV la primitorii de transplant de inimă. Rolul precis al celor două medicamente în imunosupresia de întreținere nu a fost încă determinat, dar ele sunt utilizate frecvent, cu rezultate promițătoare pentru reducerea îngroșării intinale coronariene odată ce CAV a fost detectată.

Rezultate după transplantul cardiac

Supraviețuire

Figura 28-9 prezintă cele mai recente date de la Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân cu privire la supraviețuirea globală a transplantului.⁷⁴ În timpul primului an după transplant, cauzele timpurii de deces sunt eșecul grefei, infecția și respingerea, cu o rată globală de supraviețuire la 1 an de 87%. De interes, deși abordările la nivel mondial ale managementului pacientului cu transplant cardiac sunt substanțial diferite de la un centru la altul, rezultatele sunt surprinzător de similare. De exemplu, ratele de supraviețuire la 5, 10 și 15 ani după transplantul de inimă au fost comparabile în două centre, unul din Nantes, Franța,⁷⁵ și altul din Utrecht, Țările de Jos.⁷⁶ Într-adevăr, acest fenomen de rezultate similare, în ciuda diferențelor marcate în managementul programatic, poate fi privit ca o dovadă a strategiei globale antirejecție. Eșecul grefei nespecifice a reprezentat 41% din decesele în primele 30 de zile după transplant, în timp ce infecția cu noncitomegalovirus a fost cauza principală de deces în primul an. După 5 ani, CAV și eșecul tardiv al grefei (31% împreună),

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

ANI

FIGURA 28-9 Supraviețuirea Kaplan-Meier la adulți cu transplant de inimă la primitorii primitori în funcție de epocă, arătând o rată de supraviețuire la 10 ani de cel puțin 50% și o îmbunătățire a supraviețuirii după epocă. (De la Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, și colab.: Registrul Societății Internaționale pentru Transplantul de Inimă și Plămân: al 29-lea raport oficial de transplant de inimă pentru adulți—2012. J Heart Lung Transplant 31:1052, 2012.)

neoplazia malignă (24%) și infecția cu non-citomegalovirus (10%) sunt cele mai importante cauze de deces.

Rezultate funcționale

Până în primul an după operația de transplant, 90% dintre pacienții supraviețuitori nu raportează limitări funcționale și aproximativ 35% revin la locul de muncă.⁷⁷ Aceste cifre se pot schimba pe măsură ce demografiile primitorilor de transplant cardiac evoluează. Au fost identificate numeroase provocări pentru a asigura rezultate funcționale optime, dintre care nu în ultimul rând este nerambursarea programelor de reabilitare cardiacă de către mulți plătitori terți din Statele Unite, împreună cu reticența angajatorilor din Statele Unite de a angaja supraviețuitorul transplantului.

Procedura de transplant cardiac reduce semnificativ presiunile de umplere cardiacă observate la primitor înainte de transplant și mărește debitul cardiac. Debitul cardiac maxim anormal în timpul efortului poate fi secundar denervației, funcției atriale limitate, complianței miocardice scăzute din cauza respingerii sau leziunii ischemice și nepotrivirea mărimei donor-recipient. O mare parte din această anomalie hemodinamică poate fi normalizată cu exerciții fizice regulate. Imediat după intervenție chirurgicală, se observă frecvent un model hemodinamic restrictiv care scade treptat în câteva zile până la săptămâni. Aproximativ 10% până la 15% dintre primitori dezvoltă un răspuns cronic de tip restrictiv cardiac în timpul efortului, care poate produce oboseală și dificultăți de respirație. În absența inervației parasimpatice, care scade în mod normal ritmul cardiac, ritmul cardiac în repaus al unui beneficiar este de obicei de 90 până la 115 bătăi/min. De asemenea, beta-blocantele pot afecta și mai mult răspunsul la efort la pacientul cu transplant și nu trebuie administrați ca agenți de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la acest grup.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Există multe motive potențiale pentru care intervenția chirurgicală poate fi luată în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă, în special la cei cu cardiomiopatie ischemică. Cea mai utilizată procedură chirurgicală pentru insuficiența cardiacă este CABG

și nu este clar ce impact vor avea rezultatele studiului STICH asupra frecvenței acestor proceduri în viitor. În mod clar, mortalitatea perioperatorie imediată pentru toate procedurile chirurgicale a scăzut remarcabil în ultimele două decenii. Disponibilitatea VAD-urilor (vezi capitolul 29) și a procedurilor mai puțin invazive, cum ar fi TAVR (vezi capitolul 63) vor schimba, fără îndoială, domeniul de aplicare al intervenției chirurgicale pentru insuficiența cardiacă în următorii ani.

Referințe

Revascularizarea arterei coronare

George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS: Tratatamentul chirurgical al insuficienței cardiace avansate: alternative la transplantul cardiac și dispozitivele mecanice de asistență circulatorie. *Prog Cardiovasc Dis* 54:115, 2011.

Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA și colab.: Chirurgie de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. *N Engl J Med* 364:1607, 2011.

Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 364:1617, 2011.

Hillis LD, Smith PK, Anderson JL și colab.: 2011 Ghid ACCF/AHA pentru chirurgia grefă de bypass coronarian: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 124:e652, 2011.

Pocar M, Moneta A, Grossi A, Donatelli F: Bypass arterial coronarian pentru insuficiența cardiacă în cardiomiopatia ischemică: urmarire la 17 ani. *Ann Thorac Surg* 83:468, 2007.

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG și colab: Revascularizare precoce în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen. Anchetatorii ȘOC. Ar trebui să revascularizăm în mod urgent coronarele ocluzate pentru șoc cardiogen. *N Engl J Med* 341:625, 1999.

Velazquez EJ, Williams JB, Yow E și colab.: Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu cardiomiopatie ischemică tratați prin bypass coronarian versus terapia medicală. *Ann Thorac Surg* 93:523, 2012.

Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE: Testarea viabilității miocardice și impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă: o meta-analiză. *J Am Coll Cardiol* 39:1151, 2002.

Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE: Uimirea, hibernarea și evaluarea viabilității miocardice. *Circulație* 117:103, 2008.

Pagano D, Bonser RS, Camici PG: Revascularizare miocardică pentru tratamentul insuficienței cardiace post-ischemice. *Curr Opin Cardiol* 14:506, 1999.

Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al: Relația cantitativă între viabilitatea miocardică și îmbunătățirea simptomelor insuficienței cardiace după revascularizare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. *Circulation* 92:3436, 1995.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Ghid ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul operativ pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. *Eur Heart J* 33:1787, 2012.

Wijns W, Kolh P, Danchin N și colab.: Ghid privind revascularizarea miocardică. *Eur Heart J* 31:2501, 2010.

Chirurgia valvulară la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, și colab.: Linii directoare privind managementul bolii cardiace valvulare (versiunea 2012): Grupul de lucru comun pentru managementul bolilor cardiace valvulare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Asociației Europene pentru Chirurgia Cardio-Toracică (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 42:S1, 2012.

Atluri P, Acker MA: Chirurgia valvei mitrale pentru cardiomiopatie dilatată: starea actuală și rolurile viitoare. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 24:51, 2012.

Bach DS, Bolling SF: Îmbunătățirea după corectarea insuficienței mitrale secundare în cardiomiopatia în stadiu terminal cu anuloplastie mitrală. *Am J Cardiol* 78:966, 1996.

Bolling SF: Repararea mitrală pentru insuficiența mitrală funcțională în cardiomiopatia dilatativă idiopatică: O operație bună făcută bine poate ajuta. *Eur J Cardiothorac Surg* 42:646, 2012.

Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F și colab.: Anuloplastia mitrală subdimensionată modifică forma ventriculului stâng în timpul insuficienței mitrale ischemice acute. *Circulație* 110:II98, 2004.

Acker MA, Bolling S, Shemin R și colab.: Chirurgia valvei mitrale în insuficiența cardiacă: Perspective din studiul clinic Acorn. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:568, 2006.

Acker MA, Jessup M, Bolling SF și colab: Repararea valvei mitrale în insuficiența cardiacă: Urmărire pe cinci ani din stratul de înlocuire a valvei mitrale a studiului randomizat Acorn. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:569, 2011.

Braun J, van de Veire NR, Klautz RJ, et al: Anuloplastia mitrală restrictivă cure ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg* 85:430, 2008.

Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R și colab.: PUNCT: Eficacitatea adăugării anuloplastiei restrictive ale valvei mitrale la bypass-ul arterei coronare la pacienții cu regurgitare

ischemică moderată a valvei mitrale: un studiu randomizat. J Thorac Cardiovasc Surg 138:278, 2009.

Deja MA, Grayburn PA, Sun B și colab: Influența reparării insuficienței mitrale asupra supraviețuirii în tratamentul chirurgical al studiului insuficienței cardiace ischemice. Circulație 125:2639, 2012.

Grossi EA, Woo YJ, Patel N și colab.: Rezultatele grefei de bypass coronarian și anuloplastiei de reducere pentru insuficiența mitrală ischemică funcțională: un studiu prospectiv multicentric (Evaluarea aleatorie a unui tratament chirurgical pentru repararea în afara pompei a valvei mitrale). J Thorac Cardiovasc Surg 141:91, 2011.

Feldman T, Foster E, Glower DD și colab: Reparație percutanată sau chirurgie pentru insuficiență mitrală. N Engl J Med 364:1395, 2011.

Spoor MT, Geltz A, Bolling SF: Inele valvulare mitrale flexibile versus neflexibile pentru insuficiența cardiacă congestivă: durabilitate diferențială a reparației. Circulație 114:167, 2006.

Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG: Profilul clinic și istoria naturală a 453 de pacienți tratați nechirurgical cu stenoză aortică severă. Ann Thorac Surg 82:2111, 2006.

Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M și colab.: Supraviețuirea după înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică severă cu gradienti transvalvulari mici și disfuncție ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol 39:1356, 2002.

Webb JG, Wood DA: Starea actuală a înlocuirii valvei aortice transcater. J Am Coll Cardiol 60:483, 2012.

Ashikhmina EA, Schaff HV, Dearani JA și colab.: Înlocuirea valvei aortice la vârstnici: determinanți ai rezultatului tardiv. Tiraj 124:1070, 2011.

Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS și colab: Rezultate îmbunătățite după intervenția chirurgicală a valvei aortice pentru insuficiența aortică cronică cu disfuncție ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol 49:1465, 2007.

Brown ML, Schaff HV, Suri RM și colab.: Regresia în masa ventriculară stângă după înlocuirea valvei aortice pentru insuficiența aortică cronică nu are legătură cu dimensiunea valvei protetice. J Thorac Cardiovasc Surg 142:e5, 2011.

McCarthy FH, Bavaria JE, Pochettino A, și colab.: Compararea înlocuirilor rădăcinii aortice: biorădăcinile porcine versus rădăcinile compozite pericardice versus mecanice: remodelarea hemodinamică și ventriculară la o urmărire mai mare de un an. Ann Thorac Surg 94:1975, 2012.

Reconstrucție ventriculară stângă

Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW și colab.: Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienței cardiace congestive datorate dilatației ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol 44:1439, 2004.

Dor V, Sabatier M, Montiglio F și colab.: Reconstrucția plasturelui endoventricular a ventriculului ischemic care eșuează: un singur centru cu 20 de ani de experiență. Avantajele evaluării imagistice prin rezonanță magnetică. Insuficiență cardiacă Rev 9:269, 2004.

Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE și colab.: Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală. N Engl J Med 360:1705, 2009.

Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR și colab.: Perspective din studiul STICH: Schimbarea dimensiunii ventriculului stâng după grefarea bypassului coronarian cu și fără reconstrucție ventriculară chirurgicală. J Thorac Cardiovasc Surg 2012.

Oh JK, Velazquez EJ, Menicanti L, et al: Influența funcției ventriculare stângi de bază asupra rezultatului clinic al reconstrucției ventriculare chirurgicale la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Eur Heart J 2012.

Witkowski TG, ten Brinke EA, Delgado V și colab.: Restaurarea ventriculară chirurgicală pentru pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică: determinanți ai supraviețuirii la doi ani. Ann Thorac Surg 91:491, 2011.

Transplantul cardiac

Dardas T, Mokadam NA, Pagani F și colab.: Solicitanții de transplant cu dispozitive de asistență ventriculară stângă implantate au un risc insuficient pentru a justifica obținerea electivă de organe și starea rețelei de transplant de timp 1A. J Am Coll Cardiol 60:36, 2012.

Stevenson LW, Pagani FD, Young JB și colab.: Profiluri INTERMACS ale insuficienței cardiace avansate: imaginea curentă. J Heart Lung Transplant 28:535, 2009.

Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R și colab.: Criteriile de listare pentru transplantul de inimă: Ghidurile Societății Internaționale pentru Transplantul de Inimă și Plămân pentru îngrijirea candidaților la transplant cardiac - 2006. J Heart Lung Transplant 25:1024, 2006.

McGlothlin D, De Marco T: Transplantul la adulți cu boală cardiacă congenitală. Prog Cardiovasc Dis 53:312, 2011.

Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, et al: Utilitatea modelului de insuficiență cardiacă Seattle la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol 53:334, 2009.

Hong KN, Iribarne A, Worku B, et al: Cine este destinatarul cu risc ridicat? Predicția mortalității după transplantul de inimă folosind factori de risc pretransplant donator și primitor. Ann Thorac Surg 92:520, 2011.

Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, et al: Crearea unui indice cantitativ de risc al primitivului pentru predicția mortalității după transplantul cardiac (IMPACT). *Ann Thorac Surg* 92:914, 2011.

Mancini D, Lietz K: Selecția candidaților la transplant cardiac în 2010. *Circulation* 122:173, 2010.

Daneshvar D, Czer LS, Phan A și colab.: Transplantul cardiac la pacienții cu vârsta de 70 de ani și peste: o experiență de două decenii. *Transplant Proc* 43:3851, 2011.

Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al: Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: To transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg* 82:1770, 2006.

Kobashigawa J, Mehra M, West L și colab.: Raport de la o conferință de consens privind pacientul sensibilizat care așteaptă transplantul de inimă. *J Heart Lung Transplant* 28:213, 2009.

Yanagida R, Czer LS, Reinsmoen NL și colab.: Impactul potrivirii încrucișate virtuale asupra timpilor de așteptare pentru transplantul de inimă. *Ann Thorac Surg* 92:2104, 2011.

Benck U, Hoeger S, Brinkkoetter PT și colab.: Efectele pre-tratamentului donatorului cu dopamină asupra supraviețuirii după transplantul de inimă: Un studiu de cohortă a beneficiarilor de transplant de inimă a inclus într-un studiu multicentric randomizat controlat. *J Am Coll Cardiol* 58:1768, 2011.

Davies RR, Russo MJ, Morgan JA și colab.: tehnici standard versus bicavale pentru transplantul cardiac ortotop: o analiză a bazei de date United Network for Organ Sharing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:700, 2010.

Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, și colab.: Schimbarea rezultatelor la pacienții supuși transplantului de inimă cu dispozitive de asistență ventriculară cu flux continuu versus pulsatil: o analiză a registrului Societății Internaționale pentru Transplantul de Inimă și Plămân. *J Heart Lung Transplant* 30:854, 2011.

Ramakrishna H, Jaroszewski DE, Arabia FA: Transplant cardiac pentru adulți: O revizuire a managementului perioperator (partea a II-a). *Ann Card Anaesth* 12:155, 2009.

Ramakrishna H, Jaroszewski DE, Arabia FA: Transplant cardiac pentru adulți: O revizuire a managementului perioperator Partea I. *Ann Card Anaesth* 12:71, 2009.

Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF și colab.: Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: Partea I: respingere cardiacă și medicamente imunosupresoare. *Circulation* 110:3734, 2004.

Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G: Regimuri de economisire a inhibitorilor de calcineurina în transplantul de organe solide: Concentrarea pe îmbunătățirea funcției renale și a nefrotoxicității. Clin Transplant 22:1, 2008.

Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD și colab.: Tacrolimus cu micofenolat mofetil (MMF) sau sirolimus vs. ciclosporină cu MMF la pacienții cu transplant cardiac: raport de 1 an. Am J Transplant 6:1377, 2006.

Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, et al: Conversia la sirolimus ca imunosupresie primară atenuează progresia vasculopatiei alogrefei după transplantul cardiac. Circulație 116:2726, 2007.

Groetzner J, Kaczmarek I, Schulz U, et al: Micofenolatul și sirolimusul ca imunosupresie fără inhibitori ai calcineurinei îmbunătățește funcția renală mai bine decât reducerea inhibitorului calcineurinei la primitorii tardivi de transplant cardiac cu insuficiență renală cronică. Transplant 87:726, 2009.

Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H și colab.: Rezultatele de cinci ani ale unui studiu randomizat, unicentric, de tacrolimus vs ciclosporină microemulsie la pacienții cu transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 25:434, 2006.

Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH și colab.: Un studiu prospectiv, randomizat de imunosupresie cu un singur medicament versus cu două medicamente în transplantul de inimă: Trial Tacrolimus în combinație, Tacrolimus Alone Compared (TICTAC). Circ Heart Fail 4:129, 2011.

Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al: Revizuirea formulării de lucru din 1990 pentru standardizarea nomenclaturii în diagnosticul de respingere a inimii. J Heart Lung Transplant 24:1710, 2005.

Holweg CT, Potena L, Luikart H și colab.: Identificarea și clasificarea rejetului cardiac acut prin profil transcripțional intragrefă. Circulație 123:2236, 2011.

Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG și colab.: Profilarea expresiei genelor pentru supravegherea respingerii după transplantul cardiac. N Engl J Med 362:1890, 2010.

Kilic A, Weiss ES, George TJ, et al: Ce prezice supraviețuirea pe termen lung după transplantul de inimă? O analiză a 9.400 de supraviețuitori de zece ani. Ann Thorac Surg 93:699, 2012.

Hertz MI, Aurora P, Christie JD și colab.: Registrul Societății Internaționale pentru Transplantul Inimii și Plămânilor: Un sfert de secol de transplant toracic. J Heart Lung Transplant 27:937, 2008.

Kilic A, Conte JV, Shah AS, Yuh DD: Transplantul cardiac ortotopic la pacienții cu factori de risc metabolici. Ann Thorac Surg 93:718, 2012.

Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R: Tacrolimus versus microemulsie de ciclosporină pentru beneficiarii de transplant de inimă: O meta-analiză. J Heart Lung Transplant 28:58, 2009.

Lonze BE, Warren DS, Stewart ZA și colab.: Transplant de rinichi la primitorii anteriori de inimă sau plămâni. Am J Transplant 9:578, 2009.

Schmauss D, Weis M: Cardiac allograft vasculopathy: Recent developments. Circulație 117:2131, 2008.

Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC și colab.: Studiu de validare cu ultrasunete intravascular multicentric în rândul beneficiarilor de transplant cardiac: Rezultate după cinci ani. J Am Coll Cardiol 45:1532, 2005.

Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, și colab.: Registrul Societății Internaționale pentru Transplant de Inimă și Plămân: al 29-lea raport oficial de transplant de inimă pentru adulți-2012. J Heart Lung Transplant 31:1052, 2012.

Roussel JC, Baron O, Perigaud C, et al: Rezultatul transplanturilor de inimă acum 15 până la 20 de ani: supraviețuirea grefei, morbiditatea post-transplant și factorii de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant 27:486, 2008.

Tjang YS, van der Heijden GJ, Tenderich G și colab.: Analiza supraviețuirii în transplantul cardiac: Rezultatele unei analize a 1290 de cazuri într-un singur centru. Eur J Cardiothorac Surg 33:856, 2008.

Grady KL, Naftel DC, Young JB și colab.: Modele și predictorii ai dizabilității funcționale fizice la 5 până la 10 ani după transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant 26:1182,

2007.

Suport circulator mecanic

Keith D. Aaronson și Francis D. Pagani

INDICAȚII PENTRU SUPORT MECANIC CIRCULATOR ȘI SELECTAREA DISPOZITIVELOR, 590

Podul către recuperare, 590

Podul către transplant, 590

Terapia de destinație, 590

PREZENTARE GENERALĂ A DESIGNĂRIILOR INGINERIE DE	
DISPOZITIVE DE ASISTENȚĂ VENTRICULARĂ, 592	
SELECȚIA PACIENȚILOR, COMORBIDITATEA PACIENȚILOR ȘI MOMENTUL INTERVENȚIEI	
SUPPORTULUI CIRCULATOR MECANIC, 592	
Funcția renală, 593	
Funcția pulmonară, 593	
Funcția hepatică, 593	
Funcția ventriculară dreaptă, 593	
Coagulare, 593	
Nutriție, 594	
Alte considerații medicale importante, 594	
REZULTATELE PACIENȚILOR CU	
CIRCULATORIE MECANICA	
SPRIJIN, 594	
Circulatorie mecanică temporară	
Suport, 594	
Dispozitive destinate mecanicilor pe termen lung	
Suport circulator, 595	
REGISTRUL INTERAGENȚII AL SUPORTULUI CIRCULATOR ASISTAT MECANIC, 597	
PERSPECTIVE DE VIITOR, 597	
REFERINȚE, 599	

Dispozitivele de suport circulator mecanic (MCS) sunt pompe mecanice concepute pentru a asista sau înlocui funcția ventriculului stâng sau drept, sau ambelor ventricule ale inimii. Caracteristicile importante ale dispozitivelor MCS includ (1) locația camerei de pompare; (2) ventricul(i) specific(i) susținut(e); (3) mecanism de pompare; și (4) durata indicată a

sprijinului, fie pentru utilizare temporară (de zile la săptămâni) fie pe termen lung (de la luni la ani) (Tabelul 29-1). În mod obișnuit, dispozitivele pe termen scurt sunt pompe extracorporale sau paracorporale (situate în afara corpului), în timp ce dispozitivele durabile sunt sisteme implantabile (intracorporale).

INDICAȚII PENTRU SUPORT MECANIC CIRCULATOR ȘI SELECTAREA DISPOZITIVELOR

Trei indicații pentru MCS sunt aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și rambursate de Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid (CMS): bridge to recovery (BTR), bridge to transplant (BTT) și destinație terapie (DT).

Podul către recuperare

BTR se referă la utilizarea dispozitivelor MCS la pacienții cu șoc cardiogen acut sau insuficiență cardiacă acută decompensată care este refractară la managementul medical optim (OMM), caracterizată, de asemenea, printr-o așteptare rezonabilă că leziunea miocardică este reversibilă și că funcția miocardică se va recupera într-o perioadă scurtă de MCS temporară. Utilizarea pe termen scurt a MCS pentru BTR este cea mai comună aplicare a acestei modalități în Statele Unite. Exemple de forme reversibile de leziune miocardică sunt infarctul miocardic acut, miocardita acută și șocul cardiogen postcardiotomie care rezultă din asomarea ischemică a miocardului. Mai multe tipuri de dispozitive pot oferi suport circulator temporar în aceste circumstanțe, inclusiv pompele cu balon intra-aortic (IABP), dispozitivele de asistență ventriculară extracorporeală (VAD) (Fig. e29-1) și sistemele pentru susținerea vieții extracorporale (ECLS), denumite anterior oxigenare cu membrană extracorporeală (ECMO), care oferă suport atât cardiac, cât și pulmonar. În mod obișnuit, dispozitivele MCS temporare sunt plasate percutanat pentru a facilita inițierea rapidă a suportului cardiac și ușurința îndepărtării atunci când funcția cardiacă își revine. Unele tipuri de sisteme VAD extracorporale necesită proceduri operatorii majore cu sternotomie pentru accesul și plasarea canulelor de ieșire și aflux și mai frecvent sunt inițiate în sala de operație pentru insuficiență cardiacă postcardiotomie.

Presupunerea că mecanismul leziunii miocardice este reversibil poate să nu fie aplicabilă în toate situațiile clinice în care pacientul prezintă un compromis hemodinamic semnificativ și leziuni de organ semnificative. MCS temporară poate fi instituită în așteptarea unei îmbunătățiri clinice, cu recunoașterea ulterioară a faptului că recuperarea miocardică este puțin probabil să apară sau nu a avut loc în ciuda unei perioade extinse de sprijin. În astfel de situații, MCS temporară poate fi continuată ca o punte către plasarea unui VAD implantabil pe termen lung (aplicație punte la punte [BTB]) sau ca punte către transplantul de inimă. Utilizarea MCS temporară în acest mod nu este o indicație aprobată, dar ocazional poate fi adecvată, din cauza dificultăților inerente în evaluarea cu acuratețe a potențialului de recuperare a miocardului în toate situațiile clinice. De regulă, pacienții ar trebui excluși de la luarea în considerare a MCS temporară dacă recuperarea miocardică este puțin probabilă și opțiunea de transplant de inimă sau de implantare a unui VAD pe termen lung și durabil nu este fezabilă. În aceste circumstanțe, MCS este în general considerat inutil și nu ar trebui instituit.

Podul către transplant

A doua indicație pentru MCS se aplică pacienților care prezintă șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă avansată decompensată refractară la OMM la care funcția miocardică este puțin probabil să se recupereze (de exemplu, cardiomiopatie ischemică, valvulară sau idiopatică de lungă durată; infarct miocardic acut sever sau miocardită) și care sunt considerați eligibili pentru transplant de inimă. Dispozitivele MCS durabile, implantabile, care sunt concepute pentru utilizare pe termen lung și care permit mobilitatea nelegată a pacientului și externarea din spital sunt dispozitive adecvate pentru indicarea BTT (vezi Figurile 29-1 și 29-2). În majoritatea cazurilor, este necesară o procedură chirurgicală majoră, inclusiv bypass cardiopulmonar. În mod ideal, aceste dispozitive sunt plasate la pacienții cu simptome semnificative de insuficiență cardiacă, care fie primesc inotropi intravenoși, fie care nu sunt pe inotropi, dar au simptome limitative în repaus și la care hemodinamica este stabilă și funcția organului final este păstrată. Pacienții selectați cu hemodinamică acută instabilă și funcționarea organelor compromise pot fi mai bine serviți de o strategie BTB constând în MCS temporară urmată de plasarea ulterioară a unui dispozitiv MCS durabil pentru cei care răspund cu îmbunătățiri ale hemodinamicii și ale funcției organelor.

Terapia de destinație

Fezabilitatea dispozitivelor MCS durabile și implantabile pentru a oferi suport pe termen lung, demonstrată prin experiența BTT, a determinat extinderea în continuare a indicațiilor pentru dispozitivele MCS durabile și implantabile.

Conținut suplimentar este disponibil online la ExpertConsult.

Suport circulator mecanic

FIGURA e29-1 VAD extracorporal. Un exemplu de dispozitiv MCS extracorporeal care oferă asistență biventriculară. Pompele externe de sânge, fiecare susținând câte un ventricul, sunt acționate de o consolă mare care asigură acționarea pneumatică. Inserate, canulele sunt poziționate pentru sprijin biventricular. Ventriculul stâng: o canulă este poziționată în vena pulmonară superioară dreaptă (RSPV) și drenează sângele din atriul stâng și îl pompează înapoi în aortă. Ventriculul drept: o canulă poziționată în atriul drept drenează sângele din inimă și îl pompează în artera pulmonară principală.

TABELUL 29-1 Terminologie care descrie caracteristicile dispozitivelor mecanice de suport circulator*

*Coloanele reprezintă caracteristici ale dispozitivelor circulatorii mecanice. Coloanele sunt caracteristici distincte și nu sunt legate de coloanele adiacente LVAD = dispozitiv de asistență ventriculară stângă; RVAD = dispozitiv de asistență ventriculară dreaptă; TAH = Inima Artificială Totală.

29

Suport circulator mecanic

ieșire-

carcasa

supapei

Adaptorul de aerisire și filtrul de aerisire

Aortă

Pachet de baterii externe

Carcasa supapei de intrare

Linia de transmisie

\ Proteză _ r \ Sistem ventricul stâng \ controler \

Linia pielii

FIGURA 29-1 HeartMate VE/XVE (A), prezentat aici ca versiune electrică, și Novacor LVAS (B) au apărut ca fiind cele mai de succes LVAD implantate la sfârșitul anilor 1980 și 1990. (Retipărit cu permisiunea Thoratec Corporation.)

FIGURA 29-2 Dispozitivul HeartMate II are o canulă de intrare din titan sinterizat și o canulă de ieșire Dacron, prezentate aici cu relief de îndoire pentru a reduce îndoirea și rănila la esternotomie (A). Sistemul asigură mobilitatea pacientului (B). (Retipărit cu permisiunea Thoratec Corporation.)

ca alternativă permanentă la transplantul cardiac. DT este aplicarea MCS la pacienții cu simptome cronice refractare de insuficiență cardiacă avansată care rezultă din forme ireversibile de cardiomiopatie fie nonischemică, fie ischemică și care nu sunt eligibili pentru transplant de inimă. Utilizarea dispozitivelor durabile, implantabile, care să permită mobilitatea nelegată „mâini libere” a pacientului la domiciliu este adecvată în această situație clinică. Este necesară o procedură chirurgicală majoră pentru plasarea acestor pompe implantabile, care, la fel ca în cazul BTT, sunt utilizate în mod ideal la pacienții cu simptome semnificative de insuficiență cardiacă avansată, dar hemodinamică stabilă și fără manifestări de leziuni semnificative de organ, debilitare sau cașexie. Beneficiul MCS pentru DT, în ceea ce privește supraviețuirea, funcția și calitatea vieții, pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice avansate a fost stabilit într-un studiu prospectiv, randomizat, cunoscut sub numele de REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the

Treatment of Congestive Heart Failure).1 REMATCH a evaluat utilizarea unui VAD stâng implantabil (LVAD) pentru insuficiența cardiacă cronică refractară (LVAD) implantabilă pentru insuficiență cardiacă cronică refractară. Terapia LVAD a înjumătățit (risc relativ, 0,52; limită de încredere 95%, 0,34 până la 0,78) mortalitatea observată la populația de control (92% la 2 ani) tratată cu OMM. În ciuda evenimentelor adverse grave (de exemplu, accident vascular cerebral, infecție, sângerare, defecțiune a dispozitivului) atribuite MCS, beneficiarii LVAD au experimentat o calitate mai bună a vieții decât cei din grupul OMM.

Pacienții evaluați pentru DT trebuie să îndeplinească criterii specifice pentru rambursarea de la CMS, care includ (1) neeligibilitatea pentru transplant de inimă; (2) limitări funcționale semnificative în concordanță cu simptomele de clasă IIIB sau IV ale New York Heart Association (NYHA) pentru 45 din ultimele 60 de zile, în ciuda utilizării dozelor maxim tolerate de medicamente descrise în ghidurile pentru tratamentul insuficienței cardiace; (3) fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) mai mică de 25%; și (4) un consum maxim de oxigen la efort (vârf Vo₂) de 14 ml/kg/min sau mai puțin, cu excepția cazului în care pacientul este dependent de inotropi intravenos timp de 14 zile sau de IABP timp de 7 zile. Mulți pacienți prezintă compromis hemodinamic, hipertensiune pulmonară semnificativă, leziuni de organ, cașexie sau debilitare care reprezintă contraindicații relative la transplantul cardiac, dar pot fi reversibile cu o perioadă de MCS. Termenii „punte către candidatura” (BTC) și „punte către decizie” (BTD) reflectă eficacitatea necunoscută a terapiei MCS de a inversa acele afecțiuni clinice care reprezintă bariere relative în calea transplantului de inimă. În schimb, pacienții cărora li se administrează MCS pentru indicație BTT pot prezenta complicații semnificative după implantarea unui dispozitiv MCS care ar putea afecta negativ statutul candidatului la transplant. Deși BTC sau BTD reflectă mai precis starea dinamică de eligibilitate pentru transplant, BTC și BTD nu sunt recunoscute de FDA ca o indicație aprobată pentru utilizarea terapiei MCS (și nici de CMS ca eligibile pentru acoperire). În viitor, este probabil ca o indicație unificatoare și o determinare a acoperirii să cuprindă terapia MCS cu dispozitive durabile pentru sprijin pe termen lung, independent de eligibilitatea pentru transplant.

Utilizarea prevăzută și indicația pentru MCS au influențe semnificative asupra selecției și utilizării adecvate a dispozitivului. Decizia de a iniția MCS trebuie să includă o analiză a utilizării preconizate și a cadrului clinic, împreună cu variabilele și condițiile pacientului, tipul de dispozitive MCS disponibile și aprobarea FDA, ghidurile societății medicale pentru utilizarea dispozitivului și considerente financiare.

PREZENTARE GENERALĂ A DESIGNĂRIILOR INGINERIE ALE DISPOZITIVELOR DE ASISTENȚĂ VENTRICULARĂ

Pompele MCS pot fi poziționate un dispozitiv de asistență ventriculară (RVAD) sau, mai frecvent, un LVAD. Caracteristica pompei le substratifică în continuare în pulsatile sau nepulsabile. Pompele volumetrice pulsatile de prima generație au fost mari, dependente de preîncărcare și asociate cu durabilitate scăzută, cum ar fi HeartMate XVE și Novacor LVAS3 (Fig. 29-1). Pompele nepulsabile cu flux continuu de a doua generație sunt mai mici ca profil, capabile de un grad similar de suport de pompare (10 litri/minut) și mai durabile și

depind funcțional atât de preîncărcare, cât și de postîncărcare — de exemplu, HeartMate II (Fig. 29-2), HeartWare (Fig. 29-3) și Jarvik 2000 (Fig. 4-29-4).

Conținut suplimentar despre acest subiect, inclusiv figurile e29-2 până la e29-6, este disponibil în suplimentul online pentru acest capitol intitulat „Proiecte tehnice ale dispozitivelor de asistență ventriculară”.

Îmbunătățirile în atributele de proiectare ale celei de-a treia generații de pompe rotative cu design centrifugal, inclusiv uzura mecanică scăzută, funcționarea la debit scăzut și potențialul îmbunătățit perceput de hemocompatibilitate, sunt în prezent în curs de dezvoltare. Până în prezent, însă, lipsesc datele clinice care să demonstreze superioritatea unui design față de celălalt.

SELECȚIA PACIENȚILOR, COMORBIDITATEA PACIENTULUI ȘI MOMENTUL CIRCULATORII MECANICE

SPRIJIN INTERVENȚIE

Momentul inițierii MCS este crucial pentru rezultatul pacientului. Nu există criterii hemodinamice absolute de îndeplinit pentru a iniția MCS pentru orice indicație. În general, pacienții care prezintă forme acute de

FIGURA 29-3 HeartWare HVAD (HeartWare International, Inc., Framingham, Mass) este un exemplu de pompă rotativă cu debit continuu de a treia generație cu design centrifugal care încorporează levitația magnetică și hidrodinamică a rotorului (design cu motor fără rulment). A, Dispozitivul constă dintr-o canulă de intrare care se inserează în ventriculul stâng, pompă și grefa de evacuare (nu este prezentată) care se atașează la aorta ascendentă. O linie de transmisie percutanată traversează pielea și se atașează la un controler extern și o sursă de alimentare. B, rotorul intern este levitat de forțele magnetice poziționate în rotor și stâlpul central. Forțele hidrodinamice generate de suprafața superioară a rotorului stabilizează poziția rotorului.

leziunile miocardice prezintă modificări vizibile ale hemodinamicii. Un indice cardiac mai mic de 1,8 până la 2,2 L/min/m², tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg, presiune capilară pulmonară mai mare de 20 mm Hg, presiune atrială dreaptă mai mare de 18 până la 20 mm Hg și dovezi de perfuzie tisulară deficitară, reflectată de oligurie, creșterea creatininei, modificări ale ficatului, starea rece a transpirației sau extremităților mentale, ale OMM, constituie linii directoare generale pentru inițierea MCS. Istoricul pacientului și cadrul clinic general trebuie, de asemenea, să fie luate în considerare în decizie. Când pacientul atinge acest grad de compromis hemodinamic, riscul de deces este substanțial și depășește 50% la 30 de zile, în ciuda disponibilității OMM, monitorizării circulatorii invazive, trombolizei și suportului IABP.⁷

Pot fi prezente indicații mai subtile pentru inițierea MCS, în special în grupul de pacienți care suferă de insuficiență cardiacă cronică avansată, care sunt evaluați pentru BTT sau DT. Aceste indicații includ tahicardia în repaus, disfuncția progresivă a organelor și simptomele persistente semnificative ale insuficienței cardiace care au ca rezultat capacitatea funcțională limitată și calitatea vieții precare în ciuda OMM cu sau fără terapie inotropă. Deteriorarea funcției organului terminal sau scăderea progresivă a performanței funcționale pot apărea în absența unei modificări semnificative a parametrilor hemodinamici (adaptare cronică la debit cardiac scăzut). Pacienții ambulatori cu simptome de clasa IV NYHA care nu tolerează OMM pentru insuficiență cardiacă avansată și prezintă insuficiență renală sau hipotensiune arterială la stabilirea dozelor optime de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau beta-blocante pot necesita evaluarea pentru terapia MCS. Pacienții care necesită terapie inotropă sau care nu tolerează terapia inotropă ca urmare a aritmiilor ventriculare refractare sau cei care au anatomie coronariană care pune viața în pericol și angină instabilă care nu este supusă revascularizării și care prezintă risc de deces iminent (ore, zile sau săptămâni), pot fi luați în considerare pentru MCS fără a îndeplini neapărat criteriile hemodinamice.

După cum sa menționat mai devreme, în general, pacienții ar trebui excluși de la luarea în considerare pentru MCS dacă recuperarea cardiacă este puțin probabilă și opțiunile de transplant de inimă și DT nu sunt fezabile. În aceste circumstanțe, sprijinul MCS este, în general, considerat inutil. Contraindicațiile mai generale pentru inițierea MCS includ insuficiență renală, hepatică sau respiratorie ireversibilă, sepsis și deficit cognitiv semnificativ.

Funcția renală

Disfuncția renală a fost în mod constant unul dintre cele mai mari riscuri de morbiditate și mortalitate cu utilizarea MCS. Disfuncția renală este adesea secundară scăderii perfuziei renale în șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă avansată, dar se poate datora și efectelor nefrotoxice ale medicamentelor utilizate pentru terapia insuficienței cardiace, tulburări hemodinamice intrarenale care reflectă hiperactivitatea renină-angiotensină-aldosteron și sistemele nervoase simpatice în complicațiile avansate ale insuficienței cardiace, noncardice sau comorbidității. La pacienții cu șoc sau insuficiență cardiacă avansată, este dificil de evaluat reversibilitatea disfuncției renale. Debutul acut al insuficienței renale care necesită terapie de substituție renală nu este neapărat o contraindicație pentru inițierea MCS pe termen scurt, dar poate fi un obstacol mai mare în calea sprijinului de succes pe termen lung cu dispozitive implantabile pentru BTT și în special, DT. În cadrul șocului cardiogen cu insuficiență renală acută, stabilirea hemodinamicii normale cu MCS poate rezolva insuficiența renală într-o perioadă relativ scurtă de timp. Astfel, gradul și durata șocului cardiogen, împreună cu funcția renală inițială a pacientului, trebuie luate în considerare în estimarea probabilității de refacere a funcției renale.

Funcția pulmonară

Insuficiența cardiacă poate fi asociată cu un model restrictiv asupra testării funcției pulmonare. Cu toate acestea, acest lucru se îmbunătățește adesea odată cu îndepărtarea lichidului interstițial și a revărsărilor intratoracice după plasarea unui dispozitiv MCS și rezolvarea congestiei pulmonare. Pacienții cu un istoric lung de fumat sau un istoric de altă boală pulmonară intrinsecă cu anomalii semnificative la testarea funcției pulmonare - de exemplu, mai puțin de 50% din valoarea normală estimată pentru capacitatea vitală forțată (FVC), volumul expirator forțat la 1 secundă (FEV1) sau capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (DLco) - ar trebui să fie supuși unei mografii de înaltă rezoluție (CT). Pacienții cu saturație scăzută de oxigen (<92%) pe aerul camerei necesită, de asemenea, evaluare cu ecocardiografie pentru a exclude un șunt dreapta la stânga de la un defect septal atrial sau foramen oval permeabil; dacă rezultatele sunt negative, se justifică scanarea CT spirală (helidiană) sau radionuclizi pentru a exclude boala tromboembolică. Pacienții cu boală pulmonară severă pot avea o rezistență vasculară pulmonară crescută care este fixă (nu răspunde la vasodilatatoarele arterei pulmonare). Rezistența vasculară pulmonară fixă mare (în general > 6 unități Wood) reprezintă o contraindicație pentru transplantul cardiac și, în consecință, pentru utilizarea MCS pentru indicația BTT. Hipoxia perioperatorie secundară unei boli pulmonare subiacente semnificative poate contribui, de asemenea, la vasoconstricția pulmonară, ducând la insuficiența VD după instituirea suportului VAD. Apneea în somn este prezentă la un număr semnificativ de pacienți cu insuficiență cardiacă, ceea ce poate contribui la hipertensiune pulmonară. Creșteri moderate ale rezistenței vasculare pulmonare pot fi întâlnite la pacienții cu șoc cardiogen; o astfel de rezistență crescută nu exclude utilizarea cu succes a MCS dacă reversibilitatea sau scăderea rezistenței vasculare pulmonare este realizată cu inotropi sau vasodilatatoare pulmonare.

Funcția hepatică

Studiile anterioare au raportat că nivelul bilirubinei totale și nivelurile enzimelor celulare hepatice mai mari de trei ori normal sunt factori de risc independenți pentru rezultate adverse. Etiologia hiperbilirubinemiei poate fi multifactorială, incluzând „congestie cardiacă” sau ciroză, icter colestatic sau o combinație de tulburări cauzale. Funcția hepatică anormală este adesea asociată cu factori de coagulare anormali, precum și cu albumină serică scăzută. Trebuie făcute încercări de normalizare a tuturor indicilor funcției hepatice și a oricăror cauze preoperatorii ale hipertensiunii portale. Cirroza este o contraindicație pentru inițierea suportului MCS. Un istoric de consum semnificativ de alcool trebuie exclus la toți potențialii candidați pentru terapia MCS, în special cei cu funcție hepatică anormală, de asemenea, pacienții trebuie testați pentru infecția anterioară cu virusuri hepatice A, B sau C sau alții. scăderea congestiei hepatice și recuperarea funcțiilor sintetice ale ficatului poate apărea cu instituirea MCS.

Funcția ventriculară dreaptă

Pacienții cu insuficiență cardiacă avansată au frecvent insuficiență VD coexistentă. Această entitate poate contribui major la mortalitate sau morbiditate după inițierea MCS.^{8,9} Insuficiența VD la majoritatea pacienților este rezultatul insuficienței VS. Pacienții cu etiologie nonischemică prezintă adesea insuficiență semnificativă a VD și pot avea un risc

crescut de trei până la patru ori de a necesita suport atât pentru VD, cât și pentru VD. Pacienții care necesită suport BiVAD au niveluri preoperatorii semnificativ mai mari ale creatininei și bilirubinei totale și o nevoie mai mare de ventilație mecanică înainte de inserarea dispozitivului MCS în comparație cu pacienții care necesită doar suport LVAD. Nevoia de sprijin BiVAD este asociată cu o supraviețuire substanțial mai proastă atât cu dispozitivele MCS pe termen scurt, cât și pe termen lung, ca urmare a unui grad mai mare de compromis al funcției preoperatorii a organelor. reducerea producției de urină și rezistența la terapia diuretică. Optimizarea preoperatorie a funcției VD cu o presiune atrială dreaptă a obiectivului, în mod ideal, mai mică de 15 mm Hg, este importantă pentru reducerea nevoii de sprijin postoperator pentru VD. Cu cât este mai mare presiunea atrială stângă sau în până în momentul implantării dispozitivului, cu atât este mai mare beneficiul pentru ventriculul drept și presiunea arterei pulmonare atunci când ventriculul stâng este complet descărcat și presiunea atrială stângă scade. Recuperarea funcției VD poate întârzia însă câteva zile, deoarece decompresia totală a ventriculului stâng permite o deplasare semnificativă a septului interventricular către ventriculul stâng, cu distensie și disfuncție suplimentară a ventriculului drept.¹¹

Coagulare

Coagulopatia este un factor de risc semnificativ și o anomalie frecventă observată la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară. Un raport internațional normalizat (INR) anormal în absența utilizării warfarinei este un motiv suplimentar de îngrijorare, deoarece poate reflecta presiunile atriale drepte cronic ridicate, ducând la congestie hepatică și, în cele din urmă, la fibroză hepatică și ciroză. INR anormal prelungit și numărul scăzut de trombocite combinate cu utilizarea anticoagulantului sau a terapiei antiagregante plachetare sunt asociate cu sângerări perioperatorii semnificative, necesitând transfuzii multiple, ducând la creșterea rezistenței vasculare pulmonare, insuficiență VD, scădere a funcției renale, instabilitate hemodinamică și insuficiență multiorganică. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă severă au de obicei

o bază nutrițională pentru coagularea anormală din cauza epuizării mai multor factori specifici de coagulare, cum ar fi factorul VII. Screeningul preoperator minim pentru anomalii de coagulare ar trebui să includă timpul de protrombină (PT), timpul parțial de tromboplastină (PTT), INR, numărul de trombocite, studiile de agregare a trombocitelor și, având în vedere probabilitatea mare de expunere anterioară la heparină, un test de trombocitopenie indusă de heparină (HIT). Prezența sau dezvoltarea HIT este asociată cu un risc ridicat de sângerare, precum și cu tromboză a dispozitivelor MCS.

Nutriție

Nutriția este o contribuție importantă la rezultatul general al MCS. O albumină serică scăzută (<3,3 mg/dL) a fost factorul de risc proeminent pentru mortalitate și a fost asociată cu o creștere relativă a riscului de 6,6 ori în studiul efectuat de Lietz și colegii,^{12,13} care au evaluat rezultatele terapiei LVAD pentru DT. Deficiența nutrițională semnificativă este adesea asociată cu vindecarea slabă a rănilor și riscul crescut de infecție și funcționarea

afectată a celulelor limfocitelor T, așa cum se manifestă prin anergia cutanată a testelor cutanate. Obiceiul corporal este un marker al nutriției și o considerație importantă în selecția pacienților și este definit în mod sigur de indicii de masă corporală (IMC). Pacienții al căror IMC este fie sub 22, fie peste 36 sunt expuși riscului de complicații perioperatorii, dar rezultatele sunt afectate mai negativ de cașexie decât de obezitate. hepatomegalie sau edem intestinal.^{12,13} Oprirea aportului de calorii pentru doar 24 de ore poate fi asociată cu o reducere cu 50% a producției de proteine critice necesare pentru repararea rănilor. Atunci când este fezabil, poate fi justificată întârzierea de câteva săptămâni a instituirii terapiei MCS, pentru a permite îmbunătățirea stării nutriționale, fie prin ingestia diferitelor suplimente nutritive orale, fie cu hrăniri enterale furnizate printr-un tub mic de hrănire, de preferință cu hrănire nocturnă la pacienții care nu pot consuma calorii adecvate în timpul zilei. Suplimentarea calorică precoce și agresivă în perioada postoperatorie este de asemenea esențială pentru prevenirea sau corectarea malnutriției.

Alte considerații medicale importante

Alte considerații medicale importante în instituirea MCS includ prezența sau absența unei boli semnificative ale valvei aortice, mitrale sau tricuspide, 14-16 boala coronariană și aritmii atriale și ventriculare, precum și șunturi intracardiace.

Conținut suplimentar despre aceste subiecte este disponibil în suplimentul online pentru acest capitol intitulat „Condiții medicale importante în instituirea suportului circulator mecanic”.

REZULTATELE PACIENȚILOR CU SUPORT MECANIC CIRCULATOR

Suport circulator mecanic temporar

MCS temporară (Tabelul e29-1) este indicată la pacienții cu șoc cardiogen refractar la terapia medicală atunci când sunt necesare creșterea rapidă a debitului cardiac și reducerea presiunii de umplere ventriculare pentru a susține viața. Atunci când este utilizat în cadrul miocarditei refractare medical sau al cardiomiopatiei takotsubo, MCS temporară poate oferi timp pentru recuperarea spontană și întreruperea MCS. Atunci când șocul cardiogen complică insuficiența cardiacă de lungă durată, MCS temporară poate oferi timpul necesar pacienților, membrilor familiei și medicilor pentru a lua decizii critice cu privire la MCS pe termen lung și transplantul cardiac. Pacienții cu insuficiență cardiacă suficient de severă pentru a justifica MCS pe termen lung, dar cu caracteristici clinice reversibile (de exemplu, coagulopatie din congestie hepatică, insuficiență renală acută din debit cardiac scăzut și presiune atrială dreaptă ridicată, hipoalbuminemie rezultată din cașexie cardiacă și edem intestinal) care îi pun la risc crescut de deces perioperator cu un dispozitiv pe termen lung dacă riscul lor temporar ar putea fi îmbunătățit cu MCS temporară. În măsura în care ar deveni candidați buni pentru un dispozitiv MCS durabil. Evaluarea clinică a dispozitivelor MCS temporare pentru tratamentul șocului cardiogen, în general, nu a necesitat un design de studiu clinic randomizat, dar s-a bazat pe utilizarea unor studii prospective de observare cu un singur braț pentru a valida proiectarea, siguranța și eficacitatea dispozitivului.

Suport extracorporeal/Oxigenare extracorporeală a membranei

Numeroase serii clinice mari au raportat utilizarea cu succes a ECLS pentru suport cardiac și/sau respirator la pacienții adulți, copii și neonatali. În cea mai mare serie de până în prezent, Bartlett și colegii de la Universitatea din Michigan au raportat rezultatele pentru 1000 de pacienți susținuți cu ECLS din 1980 până în 1998.¹⁷ Insuficiența cardiacă a fost indicația pentru sprijin în 146 de cazuri. Supraviețuirea până la externarea a avut loc la 33% dintre pacienții adulți (31 de cazuri) și la 48% dintre pacienții pediatrici (105 cazuri). Supraviețuirea la pacienții adulți a fost îmbunătățită prin utilizarea ECLS ca o punte către plasarea dispozitivelor implantabile pe termen lung la pacienții care nu au demonstrat recuperarea precoce a funcției miocardice. În schimb, disponibilitatea dispozitivelor implantabile pe termen lung a extins utilizarea ECLS în situațiile în care recuperarea funcției miocardice este puțin probabilă.

TandemHeart pVAD

Într-o comparație randomizată a IABP cu un VAD paracorporeal (pVAD), Tandem Heart pVAD, Thiele și colegii au raportat o îmbunătățire mai eficientă a indicelui de putere cardiacă, precum și a altor variabile hemodinamice și metabolice cu Tandem Heart pVAD în comparație cu IABP. Ratele de mortalitate la treizeci de zile au fost similare între grupuri, dar studiul a fost insuficient pentru a compara mortalitatea între grupuri.

Impella

Într-un studiu clinic prospectiv, randomizat, care a comparat Impella 2.5 (Fig. 29-5) și un IABP, indicele cardiac a fost semnificativ crescut la pacienții cu Impella 2.5 comparativ cu pacienții susținuți cu un IABP.¹⁹ Ratele globale de mortalitate la 30 de zile au fost similare în ambele grupuri, dar studiul nu a fost adecvat pentru diferențele de mortalitate între putere și evaluare.

În ciuda absenței unor studii clinice randomizate cu putere adecvată care să demonstreze un beneficiu al mortalității față de terapia IABP, este probabil ca utilizarea dispozitivelor MCS temporare la pacienții cu șoc cardiogen să continue. În comparație cu un IABP, aceste dispozitive oferă o creștere mult mai mare a debitului cardiac și o descărcare superioară a VS.

TABEL e29-1 Dispozitive mecanice temporare de suport circulator*

*Tabelul include dispozitive MCS reprezentative și nu este menit să fie o listă exhaustivă a tuturor dispozitivelor disponibile în prezent în Statele Unite sau la nivel internațional.

+Valorile suportului cardiac reprezintă intervalele și capacitățile aproximative ale dispozitivului.

*Un dispozitiv de investigare conceput pentru sprijinul RV este în evaluare clinică.

Support circulator mechanic

Eficacitatea contrapulsării IABP a fost recent evaluată în SHOCK II, un studiu randomizat, prospectiv, deschis, multicentric care compară terapia IABP cu cea mai bună terapie medicală disponibilă pentru tratamentul infarctului miocardic acut complicat de șoc cardiogen. La 30 de zile, 119 pacienți din grupul IABP (39,7%) și 123 pacienți din grupul de control (41,3%) au murit (risc relativ cu IABP, 0,96; interval de încredere [IC] 95%, 0,79 până la 1,17; $P = 0,69$). Nu au fost găsite diferențe semnificative în ceea ce privește obiectivele secundare sau în măsurile procesului de îngrijire, inclusiv timpul până la stabilizarea hemodinamică, durata șederii în unitatea de terapie intensivă, nivelurile de lactat seric, doza și durata terapiei cu catecolamine și funcția renală. Utilizarea contrapulsării IABP nu a redus semnificativ mortalitatea la 30 de zile la pacienții cu infarct miocardic acut complicat de șoc cardiogen pentru care a fost planificată o strategie de revascularizare precoce.

Dispozitive destinate suportului circulator mecanic pe termen lung

Tabelul 29-2 rezumă caracteristicile dispozitivelor MCS durabile destinate utilizării pe termen lung.

Dispozitive de asistență ventriculară

Thoratec HeartMate II

HeartMate II este cel mai evaluat dispozitiv MCS până în prezent, cu peste 13.000 de implanturi în întreaga lume.^{4,21-24} Rezultatele pacientului după implantarea HeartMate II au fost evaluate pe larg în cinci rapoarte științifice majore privind utilizarea dispozitivului pentru indicații BTT și DT în contextul acestor studii clinice pre- și post-aprobare (Tabelul de mai multe,²²⁹¹⁻³⁴). rezumat în continuare.

(Conținut suplimentar despre acest subiect este disponibil în suplimentul online pentru acest capitol intitulat „Triile clinice cu dispozitivul HeartMate II.”)

Testul pivot HeartMate II pentru BTT a fost un studiu multicentric, prospectiv, nerandomizat, aprobat de FDA, pe 133 de pacienți cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal care erau pe o listă de așteptare pentru un transplant de inimă și au primit implantarea dispozitivului HeartMate II. Obiectivul principal a fost un compus din proporțiile de pacienți care, la 180 de zile, au suferit transplant, au fost explantați pentru recuperare cardiacă sau au avut MCS în curs de desfășurare cu HeartMate II, rămânând eligibili pentru transplant. Dintre cei 133 de pacienți care au primit sprijin cu dispozitivul HeartMate II, principalele rezultate au fost observate la 100 de pacienți (75%).⁴ La 3 și 6 luni, suportul dispozitivului cu HeartMate II a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă a stării funcționale (clasa funcțională NYHA și distanța testului de mers pe jos de 6 minute) și a calității vieții (Minnesota Living with Heart Chestionare cu insuficiență cardiacă inclusă și chestionarele adverse ale Kansas City). sângerări postoperatorii, accident vascular cerebral,

insuficiență cardiacă dreaptă, infecție percutanată cu plumb și funcționare defectuoasă a dispozitivului (Tabelul e29-2).

Studiul pivot HeartMate II DT a repartizat aleatoriu 200 de pacienți cu simptome de clasă NYHA IIIB până la IV și o FEVS de 25% sau mai puțin pentru a primi un HeartMate II sau un HeartMate XVE22. pompa cu balon intra-aortic timp de 7 zile sau mai mult.²² Obiectivul principal a fost un compus de supraviețuire până la 24 de luni fără a dezactiva accidentul vascular cerebral sau necesitatea unei operații pentru repararea sau înlocuirea dispozitivului. O creștere mai mare de patru ori a fost observată în procentul de pacienți cu HeartMate II care au atins cu succes obiectivul primar (46% față de 11%; $P < .001$).⁶ Toate evenimentele adverse au fost mai puțin frecvente în rândul pacienților cărora li s-a administrat HeartMate II, cu reduceri semnificative ale sepsisului, infecțiilor asociate dispozitivului, insuficienței cardiace pe partea dreaptă, insuficienței renale și rehospitalizării. Modificările capacității funcționale, distanța de mers pe jos de 6 minute și scorurile calității vieții au fost similare între grupuri, sugerând că îmbunătățirile observate în aceste valori la pacienții susținuți de VAD sunt mai strâns legate de efectele favorabile ale creșterii debitului cardiac și scăderii presiunii de umplere pe partea stângă, mai degrabă decât de caracteristicile fluxului sanguin.

Introducerea tehnologiei cu flux continuu în practica clinică a reprezentat o piatră de hotar în domeniul terapiei MCS și a condus la îmbunătățiri semnificative ale supraviețuirii și la reducerea evenimentelor adverse majore grave, în special în zona defecțiunilor dispozitivului. În comparație cu dispozitivele cu flux pulsatil, tehnologia cu flux continuu a demonstrat o eficacitate cel puțin egală în ceea ce privește suportul hemodinamic, capacitatea de a îmbunătăți funcția renală și hepatică, ratele de transplant de inimă,

TABELUL 29-2 Dispozitive mecanice durabile de suport circulator pe termen lung*

*Tabelul include dispozitive reprezentative de suport circulator mecanic și nu este menit să fie o listă exhaustivă a tuturor dispozitivelor disponibile în prezent în Statele Unite sau la nivel internațional.

În curs de evaluare clinică în Statele Unite pentru indicația DT.

*Posibilă desemnare a utilizării umanitare pentru DT în viitor.

TABELUL e29-2 Evenimente adverse din studiile clinice majore ale dispozitivelor mecanice durabile de suport circulator în Statele Unite*

*Evenimentele adverse sunt afișate numai pentru dispozitivul de investigație. Evenimentele adverse nu sunt raportate pentru brațul comparator, dacă este cazul.

*HeartWare HVAD este poziționat în pericard și nu necesită un buzunar preperitoneal pentru plasare.

Definițiile fiINTERMACS au fost utilizate pentru studiul BTT după aprobare HeartMate II. Definiția sângerării încorporează sângerarea care necesită intervenție chirurgicală și alte tipuri de sângerare. Definiția insuficienței cardiace drepte încorporează nevoia de RVAD și grade mai mici de insuficiență cardiacă dreaptă care necesită utilizarea prelungită a inotropului. A fost raportat numărul de pacienți care au necesitat utilizarea RVAD, dar fără incidența cumulativă a pacienților.

§ Datele obținute din TRIAL pivotal DT HeartMate II și CAP.23 Ratele individuale de infecție percutanată cu plumb și infecția pungii pompei nu au fost raportate în studiul pivot DT HeartMate II — cohorta originală.²²

CAP = protocol de acces continuu; HCVA = hemoragie accident vascular cerebral; ICVA = accident vascular cerebral ischemic.

IV

Insuficiență cardiacă

TABELUL 29-3 Studii clinice cu dispozitive rotative cu flux continuu, durabile, implantabile pentru suport mecanic circulator în Statele Unite

CAP = protocol de acces continuu.

„În prezent, în curs de evaluare clinică pentru indicația DT în Statele Unite.

și supraviețuirea generală a pacientului. De importanță, au fost observate semnificativ mai puține decese în timpul urmăririi târzii (6 până la 18 luni) decât cele observate cu HeartMate XVE, ceea ce sugerează că incidența evenimentelor majore care contribuie la decese, cum ar fi accidentul vascular cerebral, infecția și funcționarea defectuoasă a dispozitivului, a fost semnificativ mai mică. Supraviețuirea târzie excelentă pe suport LVAD a fost menținută în absența unor rate ridicate continue de uzură la transplantul de inimă, ceea ce sugerează că complicațiile semnificative nu au fost tratate cu transplant de urgență. Acest rezultat probabil poate fi atribuit în parte durabilității îmbunătățite a dispozitivului și nevoii semnificativ reduse de înlocuire.

HVAD (Dispozitiv de asistență ventriculară HeartWare)

HVAD a fost supus unei evaluări clinice în Statele Unite pentru indicația BTT într-un studiu clinic prospectiv, nerandomizat, ADVANCE^{25,26} (vezi Tabelul 29-3). Caracteristica unică a ADVANCE a fost utilizarea unui braț de control contemporan, de observație, derivat de la solicitantii înregistrării înregistrați în INTERMACS. Rezultatul primar în ADVANCE a fost succesul definit ca supraviețuire pe dispozitivul implantat inițial, transplantul sau explantarea pentru recuperarea ventriculară la 180 de zile și a fost evaluat atât pentru non-inferioritate, cât și pentru superioritate. Un total de 140 de pacienți au primit pompa de investigație, iar 499 de pacienți au primit o pompă disponibilă comercial implantată în același timp. Succesul a fost obținut la 90,7% dintre pacienții aflați pe pompa de investigație și la 90,1% dintre subiecții de control, stabilindu-se neinferioritatea pompei de investigație ($P < 0,001$; marja de non-inferioritate 15%). La 6 luni, distanța mediană de mers pe jos de 6 minute a crescut cu 128,5 metri, iar scorurile de calitate a vieții specifice bolii și globale s-au îmbunătățit semnificativ. HVAD a fost aprobat pentru utilizare în Statele Unite pentru indicația BTT în 2012 și în prezent este în curs de studiu în Statele Unite pentru indicația DT.

Inimă artificială totală

SynCardia CardioWest TAH-t

O altă opțiune pentru MCS este inima artificială totală (TAH). Versiunea cu volumul vascular de 70 ml a SynCardia CardioWest TAH-t (Fig. 29-6)

FIGURA 29-6 SynCardia TAH-t.

a fost evaluată într-un studiu amplu, prospectiv, nonrandomizat, efectuat în cinci centre pentru indicația BTT la 81 de pacienți cu risc de deces iminent din cauza insuficienței cardiace biventriculare ireversibile.²⁷ Cohorta de studiu a fost comparată cu o cohortă de control observațională nerandomizată de 35 de pacienți. Obiectivele principale ale studiului au inclus ratele de supraviețuire până la transplantul de inimă și supraviețuirea după transplant. Rata de supraviețuire până la transplant a fost de 79% (IC 95%, 68% până la 87%). Dintre cei 35 de pacienți din cohorta de control care au îndeplinit aceleași criterii de intrare, dar nu au primit TAH-t, 16 (46%) au supraviețuit până la transplant ($P < 0,001$). În general, rata de supraviețuire la un an în rândul pacienților care au primit TAH a fost de 70%, comparativ cu 31% în rândul subiecților de control ($P < 0,001$). După transplant, ratele de supraviețuire la 1 an și 5 ani în rândul pacienților care au primit TAH au fost de 86% și 64%.²⁷ SynCardia CardioWest TAH-t a fost aprobat de FDA pentru BTT în 2007.

REGISTRUL INTERAGENȚII AL SUPORTULUI CIRCULATOR ASISTAT MECANIC

O piatră de hotar importantă în avansarea terapiei MCS a fost dezvoltarea registrului național sponsorizat de Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI), Registrul Interagenției pentru Sprijin Circulatoriu Asistat mecanic (INTERMACS). INTERMACS este cel mai mare depozit de date disponibil pentru studiul rezultatelor MCS durabile.²⁸ INTERMACS reprezintă o colaborare între NHLBI, FDA, CMS, producătorii de dispozitive și comunitatea profesională și a început înrolarea potențială a pacienților și colectarea de date în iunie 2006. În martie 2009, CMS și Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA au aprobat ca toate datele MCS ale spitalelor din SUA să fie aprobate pentru utilizarea MCS a tuturor datelor din SUA. INTERMACS pentru toate dispozitivele MCS non-investigative aprobate de FDA. De la înființarea INTERMACS, evoluția continuă a strategiilor de aplicare a dispozitivelor și a tipurilor de dispozitive disponibile a continuat să rafineze peisajul MCS. Limitarea majoră a registrului INTERMACS este incapacitatea de a introduce informații despre pacient pe dispozitivele de investigație aflate în prezent în evaluare în Statele Unite și nevoia de consimțământ informat care reprezintă o barieră pentru capturarea tuturor pacienților care primesc terapie MCS. Până în prezent, date despre peste 8000 de pacienți care au primit terapie MCS durabilă au fost raportate la INTERMACS.²⁸ Rata globală de supraviețuire pentru toți pacienții supuși implantării primare a unui dispozitiv MCS durabil este de aproximativ 80% la 1 an și 70% la 2 ani²⁸ (Figura 29-7). Supraviețuirea pacienților care au suferit implantare primară cu un LVAD a fost superioară suportului sau suportului biventricular după implantarea unui TAH (datele nu sunt prezentate).

Una dintre cele mai importante contribuții în domeniu a fost dezvoltarea unui sistem subiectiv de clasificare bazat pe severitatea bolii, denumit „Profiluri de pacienți INTERMACS”, care variază de la Profilul 1 (șoc cardiogen critic) la Profilul 7 (insuficiență cardiacă avansată de clasa III NYHA) (Tabelul 29-4). oferite de clasificarea NYHA a simptomelor de insuficiență cardiacă. Profilurile de pacienți INTERMACS au corelat severitatea bolii cu rezultatul și au furnizat informații suplimentare despre momentul adecvat al intervenției cu dispozitive MCS durabile, implantabile. Pacienții care efectuează implantarea unui dispozitiv MCS în prezența șocului cardiogen critic (Profilul pacientului INTERMACS 1) au rezultate mai proaste în comparație cu implantarea dispozitivului MCS la pacienții cu forme mai stabile de insuficiență cardiacă avansată (Profilul pacientului INTERMACS nivelurile 2 până la 7)²⁸ (Fig. 29-8). Pacienții cu disfuncție semnificativă a organelor în momentul implantării dispozitivului MCS, însoțiți de un grad mai mare de compromis hemodinamic, au un risc semnificativ mai mare de a necesita sprijin BiVAD și prezintă un risc mai mare de evenimente adverse majore și un risc semnificativ mai mare de deces în timpul utilizării dispozitivelor MCS.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Progresele tehnologice rapide recente și aplicațiile clinice de succes ale MCS au oferit un impuls major pentru extinderea utilizării acestei modalități. În acest sens, o serie de inițiative importante în curs de desfășurare vor contribui semnificativ la direcțiile viitoare în terapia MCS. Aceste inițiative includ (1) introducerea de noi dispozitive MCS care se concentrează pe miniaturizare și aplicații de suport biventricular; (2) implementarea dispozitivelor și regimurilor MCS cu suport parțial; (3) proiectarea dispozitivelor MCS complet implantabile, cu eliminarea derivației percutanate și introducerea transferului de energie fără fir; (4) dezvoltări specifice în domeniul MCS pediatric, inclusiv dispozitive MCS dimensionate și proiectate corespunzător, studii clinice și dezvoltarea registrului național; (5) evaluarea terapiei MCS la pacienții cu insuficiență cardiacă mai puțin avansată; și (6) armonizarea experienței globale MCS prin inițiative internaționale de registru.

Se așteaptă ca o serie de noi dispozitive MCS să fie introduse în evaluarea clinică în viitorul apropiat. Aceste dispozitive includ HeartMate III (Thoratec Corp., Pleasanton, Calif) (Fig. e29-7) și MVAD (HeartWare International, Inc., Framingham, Mass) (Fig. e29-8).^{6,29,30} HeartMate III este o pompă rotativă implantabilă, cu flux continuu l^k , cu design centrifugal MCS6, lung și lung. plasare intrapericardică, ca

LVAD și BIVAD-uri cu flux continuu primar pentru adulți, DT și BTT: n = 5436 Implanturi:
iunie 2006-iunie 2012

</>

n=5436, Decese=1120

80

60

cc

40

20

Hazard

Luni

1

12

24

36

48

% Supraviețuire

95%

80%

70%

59%

47%

12 18 24 30 36

LUNI POST IMPLANT

0,20

0,18

0,16

0,14 o

m

0,12 >

0,10

0,08

0,06

0,04

0,02

0,00

48

C/>

C/>

FIGURA 29-7 Supraviețuirea actuarială și parametrică după implantarea LVAD-urilor primare cu flux continuu și BiVAD-urilor. Curba inferioară indică funcția de pericol sau riscul instantaneu în timp. Liniile întrerupte indică limitele de încredere de 70%. (Date de la Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL și colab.: Al cincilea raport anual INTERMACS: Analiza factorilor de risc de la peste 6.000 de pacienți cu sprijin circulator mecanic. J Heart Lung Transplant 32:141, 2013.)

LVAD-uri și BIVAD-uri cu flux continuu primar pentru adulți, DT și BTT: n = 5346
Implanturi: iunie 2006-iunie 2012 Supraviețuire la nivelul INTERMACS

DC

</>

100

90

80 f-

70 i

60 r

50 ?

Nivelurile 1: n =819 Decese=195

Nivelurile 2: n =2180 Decese=506

Nivelurile 3: n = 1399 Decese=238

Nivelurile 4-7: n=1038

Decese=181

20 r

$P < .0001$

10 „Eveniment: Moarte (cenzurat la transplant și recuperare)

1	I	I	I	I	J	I	!	I	1	I	—J
	I	I	I	I	I						

0 6 12 18 24 30 36 42 48

LUNI POST IMPLANT

0,

FIGURA 29-8 Supraviețuirea actuarială este prezentată stratificată în funcție de nivelul de profil al Registrului interagenției pentru suport circulator asistat mecanic (INTERMACS). Barele de eroare indică ± 1 eroare standard. (Date de la Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL și colab.: Al cincilea raport anual INTERMACS: Analiza factorilor de risc de la peste 6.000 de pacienți cu sprijin circulator mecanic. J Heart Lung Transplant 32:141, 2013.)

FIGURA e29-7 Thoratec HeartMate III. Acest dispozitiv este o pompă rotativă cu debit continuu cu design centrifugal. Rotorul intern este suspendat cu levitație magnetică completă. Pompa este proiectată pentru plasare intrapericardică. (Retipărit cu permisiunea Thoratec Corporation.)

FIGURA e29-8 HeartWare MVAD. Acest dispozitiv este o pompă rotativă cu debit continuu cu design axial. Designul elimină un pivot mecanic pentru suportul rotorului și folosește levitația magnetică și forțele hidrodinamice pentru levitația și stabilizarea rotorului.

cc Z) —J

<

L1_

H CC <

X

ADL = activități din viața de zi cu zi.

Modificat de la Stevenson LW, Pagani FD, Young JB și colab: Profiluri INTERMACS de insuficiență cardiacă avansată: imaginea curentă. J Heart Lung Transplant 28:535, 2009.

cu HVAD. Dispozitivul încorporează un design fără rulment cu levitație magnetică completă a rotorului. MVAD este o pompă rotativă cu debit continuu implantabilă mică, cu design axial.^{6,29} Pompa folosește levitația hidromagnetică a rotorului care elimină necesitatea unui lagăr intern pentru suportul rotorului. Dimensiunea mică a pompei facilitează aplicațiile la implanturi chirurgicale minim invazive, aplicații de sprijin biventricular și diferite configurații de intrare și ieșire.²⁹

Sonda percutanată a fost o sursă semnificativă de morbiditate și influențează negativ calitatea vieții pacienților cu suport MCS.³¹ Introducerea transferului de energie fără fir va permite sistemelor MCS să primească energie transcutanat, fără a fi nevoie de derivația percutanată.³² Întregul sistem MCS va fi implantabil, cu o sursă de alimentare internă care să permită perioade scurte de sprijin, permițând pacientului să desfășoare activități de înot, cum ar fi tehnologia de înot sau scăldat. Încorporarea acestui tip de tehnologie, dacă are succes, poate crește semnificativ satisfacția pacientului și calitatea vieții.

Până în prezent, majoritatea dispozitivelor MCS au fost proiectate pentru a oferi debit cardiac complet sau suport complet. Pe măsură ce terapia MCS se mută în populații de pacienți cu insuficiență cardiacă mai puțin avansată, conceptul de dispozitive MCS mici, cu asistare parțială, a fost dezvoltat pentru a inversa simptomele insuficienței cardiace cu doar asistență limitată a funcției cardiace. pompă rotativă cu debit continuu implantabilă cu design axial utilizând suportul rulmentului rotorului intern. Dispozitivul este destinat MCS pe termen lung. Canula de intrare a dispozitivului este atașată la atriul stâng folosind un abord de toracotomie dreaptă. Grefa de ieșire este atașată de artera subclaviană dreaptă. Pompa este implantată într-un mic buzunar subcutanat în peretele toracic drept. Synergy nu este disponibil comercial. C-Pulse este un dispozitiv de contrapulsare similar ca concept cu IABP, dar este implantat în jurul aortei ascendente, mai degrabă decât să fie plasat în circulație.³⁴ Caracteristica majoră a dispozitivului este reducerea riscului potențial de accident vascular cerebral, deoarece dispozitivul nu este încorporat în circulație și poate fi pornit și oprit fără risc de tromboză a dispozitivului.

Evoluții importante în domeniul pediatric includ PumpKIN Trial (Pompe pentru copii, sugari și nou-născuți).³⁵ PumpKIN este o inițiativă NHLBI pentru a investiga utilizarea mai multor modele noi de pompe și sisteme ECLS pentru aplicarea MCS pediatrică. Studiul investighează două sisteme ECLS miniaturizate unice și un design de pompă implantabil bazat pe Jarvik 2000 VAD.³⁵ Inițiativa este o colaborare între industrie, centre clinice și New England Research Institutes (NERI), desemnat ca centru de coordonare a datelor pentru studiu. Două registre naționale vor servi drept brațe de control de observație contemporane pentru noile dispozitive studiate în PumpKIN. PediMACS, o inițiativă INTERMACS dedicată pacienților pediatrici, va servi drept braț de observație contemporan pentru studiul PumpKIN folosind dispozitivul pediatric aprobat de FDA, Berlin Heart Excor Pediatric VAD (Berlin Heart, GmbH Berlin). Date pentru dispozitivele MCS proiectate pentru

Suport circulator mecanic

FIGURA e29-9 Sistemul HeartWare Synergy prezentat după inserția chirurgicală prin toracotomie mică. Canula de intrare este conectată la atrul stâng, iar canula de ieșire este conectată la artera axilară. Pompa se sprijină subcuticular într-un buzunar subclavicular de tip stimulator cardiac. A, reconstrucția CT 3D a pompei și plasarea acesteia. B, Desen care demonstrează poziționarea canulelor de intrare și de evacuare. (De la HeartWare Inc., Framingham, Mass.)

ECLS din studiul PumpKIN va fi comparat cu rezultatele contemporane pentru ECLS din registrul Extracorporeal Life Support Organization (ELSO).

Introducerea LVAD-urilor mai sigure, mai mici și mai durabile a crescut semnificativ adoptarea terapiei LVAD pentru DT în tratamentul insuficienței cardiace avansate.²⁸ Aplicarea mai largă a terapiei LVAD a fost asociată cu o schimbare către implantare la pacienții cu stadii mai puțin avansate de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, reducerea minimă a riscului de mortalitate și morbiditate prin insuficiență cardiacă care este necesară pentru ca un pacient să experimenteze supraviețuire, calitatea vieții sau îmbunătățirea funcțională din terapia VAD pentru DT este necunoscută. Evaluarea randomizată a intervenției VAD înainte de terapia inotropă (REVIVE-IT) Trial pilot (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01369407)³⁶ este un studiu controlat prospectiv, randomizat sponsorizat de National Institutes of Health (NIH) care va investiga utilizarea terapiei VAD cu insuficiență cardiacă avansată la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată.

(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01369407>). Subiecții studiului vor fi alocați în mod aleatoriu fie terapiei LVAD cu HeartMate II LVAD, fie OMM. Ipoteza studiului este că implantarea LVAD la pacienții cu simptome mai puțin avansate de insuficiență cardiacă va obține rezultate superioare datorită reducerii evenimentelor adverse asociate de obicei cu tratamentul pacienților cu stadii foarte avansate și târzii de insuficiență cardiacă.

Interesul larg răspândit pentru terapiile MCS a dus la adoptarea globală și aplicarea clinică a acestei tehnologii. O înțelegere a rezultatelor internaționale bazată pe definiții uniforme ale rezultatelor și evenimentelor adverse este esențială pentru durabilitatea terapiei MCS și pentru a stimula dezvoltarea eficientă a dispozitivelor și evaluarea clinică. IMACS este o colaborare internațională de registru susținută de Societatea Internațională de Transplant de Inimă și Plămân și INTERMACS, care a fost inițiată pentru a realiza o cooperare internațională privind raportarea rezultatelor MCS.³⁷ Eforturile de a crea cerințe uniforme de înregistrare și raportare la nivel mondial constituie o inițiativă importantă a FDA pentru a facilita evaluarea dispozitivelor clinice în Statele Unite.³⁸

Referințe

Indicații pentru suportul circulator mecanic și selecția dispozitivului

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ și colab: Asistență mecanică pe termen lung a ventriculului stâng pentru insuficiența cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med 345:1435, 2001.

Centre pentru servicii Medicare și Medicaid: Notă de decizie pentru dispozitivele de asistență ventriculară ca terapie de destinație (CAG-00119R).

([http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=187&ver=16&NcaName=Ventricular+Assist+Device+as+Destination+Therapy+\(1st+Recon\)&bc=BEAAAAAAEAA=&&fromd](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=187&ver=16&NcaName=Ventricular+Assist+Device+as+Destination+Therapy+(1st+Recon)&bc=BEAAAAAAEAA=&&fromd)).

Prezentare generală a proiectelor de inginerie ale dispozitivelor mecanice de susținere a circulației

Frazier OH, Rose EA, Oz MC și colab.: Evaluarea clinică multicentrică a sistemului de asistență electrică ventriculară stângă cu ventilație HeartMate la pacienții care așteaptă un transplant de inimă. J Thorac Cardiovasc Surg 122:1186, 2001.

Miller LW, Pagani FD, Russell SD și colab: Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienții care așteaptă un transplant de inimă. N Engl J Med 357:885, 2007.

Pagani FD: Dispozitive de asistență ventriculară stângă rotativă cu flux continuu cu design „a treia generație”. Semin Thorac Cardiovasc Surg 20:255, 2008.

Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M și colab.: Pompe rotative cu debit continuu axial și centrifugal: o traducere de la mecanica pompei la practica clinică. J Heart Lung Transplant 32:1, 2013.

Selectarea pacientului, comorbiditatea pacientului și momentul intervenției mecanice de sprijin circulator

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG și colab: Revascularizare precoce în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen. N Engl J Med 341:625, 1999.

Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD și colab.: Insuficiența ventriculară dreaptă la pacienții cu dispozitiv de asistență ventriculară stângă cu flux continuu HeartMate II: Incidență, factori de risc și efect asupra rezultatelor. J Thorac Cardiovasc Surg 139:1316, 2010.

Dang NC, Topkara VK, Mercado M, et al: Insuficiența cardiacă dreaptă după implantarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. J Heart Lung Transplant 25:1, 2006.

Cleveland JC, Naftel DC, Reece TB și colab: Supraviețuirea după implantarea dispozitivului de asistență biventriculară: o analiză a bazei de date Registrul interagenții pentru suportul circulator asistat mecanic. J Heart Lung Transplant 30:862, 2011.

Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, și colab: Impactul acut al descarcării ventriculare stângi prin dispozitivul de asistență al ventriculului stâng asupra geometriei și funcției ventriculului drept: Efectul inhalării de oxid nitric. J Thorac Cardiovasc Surg 141:1009, 2011.

Lietz K, John R, Burke EA, et al: Cașexia pretransplant și obezitatea morbidă sunt predictori ai mortalității crescute după transplantul de inimă. Transplant 72:277, 2001.

Lietz K, Long JW, Kfoury AG și colab.: Rezultatele implantării dispozitivului de asistență ventriculară stângă ca terapie de destinație în era post-REMATCH: Implicații pentru selecția pacienților. Circulație 116:497, 2007.

Santamore WP, Gray LA: Contribuții ale ventriculului stâng la funcția sistolică a ventriculului drept în timpul suportului LVAD. Ann Thorac Surg 61:350, 1996.

Pavie A, Leger P: Fiziologia suportului univentricular versus biventricular. Ann Thorac Surg 61:347, 1996.

Mandarino WA, Winowich S, Gorcsan J, et al: Performanța ventriculară dreaptă și umplerea dispozitivului de asistență a ventriculului stâng. Ann Thorac Surg 63:1044, 1997.

Rezultatele pacientului cu suport circulator mecanic

Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR și colab.: Suport extracorporeal: experiența Universității din Michigan. JAMA 283:904, 2000.

Thiele H, Sick P, Boudriot E și colab.: Comparatie randomizată a suportului balonului intra-aortic cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă percutanată la pacienții cu infarct miocardic acut revascularizat complicat de șoc cardiogen. Eur Heart J 26:1276, 2005.

Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, și colab.: Un studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea unui dispozitiv de asistență ventriculară stângă percutanată față de pomparea cu balon intra-aortic pentru tratamentul șocului cardiogen cauzat de infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 52:1584, 2008.

Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ și colab.: Suport cu balon intraaortic pentru infarctul miocardic cu șoc cardiogen. N Engl J Med 367:1287, 2012.

Pagani FD, Miller LW, Russell SD și colab.: Suport circulator mecanic extins cu un dispozitiv de asistență ventricular stâng rotativ cu flux continuu. J Am Coll Cardiol 54:312, 2009.

Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA și colab.: Insuficiență cardiacă avansată tratată cu dispozitiv de asistență ventriculară stângă cu flux continuu. N Engl J Med 361:2241, 2009.

Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al: Left ventricular assist devices as destination therapy: A new look at survival. J Thorac Cardiovasc Surg 129:9, 2005. [erarea în J Thorac Cardiovasc Surg 129:1464, 2005].

Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, și colab.: Rezultatele studiului de aprobare post-US Food and Drug Administration cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă cu flux continuu ca punte către transplantul de inimă: un studiu prospectiv folosind INTERMACS (Registrul interagenție pentru suport circulator asistat mecanic). J Am Coll Cardiol 57:1890, 2011.

Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW și colab.: Utilizarea unei pompe centrifuge intrapericardice, cu flux continuu, la pacienții care așteaptă transplantul cardiac. Circulație 125:3191, 2012.

Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, et al: HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: Combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. J Heart Lung Transplant 32:675, 2013.

Copeland JG, Smith RG, Arabia FA și colab.: Înlocuirea cardiacă cu o inimă artificială totală ca punte către transplant. N Engl J Med 351:859, 2004.

Registrul interagenției al suportului circulator asistat mecanic

Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL și colab.: Al cincilea raport anual INTERMACS: Analiza factorilor de risc de la peste 6.000 de pacienți cu suport circulator mecanic. J Heart Lung Transplant 32:141, 2013.

Perspective de viitor

Slaughter MS, Sobieski MA, Tamez D și colab.: Dispozitiv de asistență ventriculară cu flux axial miniatural HeartWare: proiectare și test inițial de fezabilitate. Tex Heart Inst J 36:12, 2009.

Farrar DJ, Bourque K, Dague CP și colab.: Caracteristici de proiectare, stare de dezvoltare și rezultate experimentale cu sistemul de asistență centrifugal pentru ventricul stâng Heartmate III cu un rotor levitat magnetic. ASAIO J 53:310, 2007.

Goldstein DJ, Naftel D, Holman W, et al: Dispozitive cu flux continuu și infecții percutanate ale locului: Rezultate clinice. J Heart Lung Transplant 31:1151, 2012.

Kassif Y, Zilbershlag M, Levi M și colab.: Un nou sistem universal de transfer transcutanat de energie (TET) fără fir pentru LVAD implantabile: rezultate preliminare in vitro și in vivo. J Heart Lung Transplant 32:S140, 2013.

Barbone A, Pini D, Rega F și colab.: Suport circulator la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică care utilizează sistemul CircuLite® Synergy®. Eur J Cardiothorac Surg 44:207, 2013.

Milsom FP, Ruygrok PN, Peters WS și colab.: Primul studiu uman al unei noi pompe de contrapulsare aortică extraascendentă implantabilă (C-Pulse) la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Heart Lung Circ 16:S96, 2007.

Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW, și colab.: Programul de sprijin pentru circulația pediatrică a Institutului național, inimii, plămânilor și a sângelui: un rezumat al experienței de 5 ani. *Circulație* 123:1233, 2011.

Baldwin JT, Mann DL: Programul NHLBI pentru terapia VAD pentru insuficiența cardiacă moderat avansată: studiul pilot REVIVE-IT. *J Card Fail* 16:855, 2010.

Kirklin JK, Mehra MR: Zorii Registrului ISHLT Suport circulator asistat mecanic (IMACS): Îndeplinirea misiunii noastre. *J Heart Lung Transplant* 31:115, 2012.

Centrul de Administrare a Alimentelor și Medicamentelor pentru Dispozitive și Sănătate Radiologică: CDRH 2010. Japonia – Inițiativa Programului Pilot HBD „Harmonization by Doing” din SUA. 2010. (<http://www.fda.gov/Medical-Devices/DeviceRegulationandGuidance/InternationalInformation/ucm053067.htm>).

PROIECTE INGINERIE ALE DISPOZITIVELOR DE ASISTENȚĂ VENTRICULARĂ

Caracteristici generale

VAD-urile au în comun o serie de componente de bază, în ciuda diferențelor de design și indicații de utilizare. Toate sistemele de susținere pe partea stângă (sistem arterial), indiferent dacă sunt temporare sau concepute pentru utilizare pe termen lung, constau într-o canulă de intrare care drenează sângele din inimă (cel mai frecvent direct de la apexul VS sau din atriul stâng prin vena pulmonară superioară dreaptă sau abord transseptal) către pompă și o canulă de ieșire care transportă sângele înapoi în sistem prin intermediul arterei femurale sau carotidei. respectivul dispozitiv MCS. Pentru sistemele de susținere a VD, canulele sunt de obicei poziționate pentru a drena sângele din atriul drept (cel mai frecvent) sau din ventriculul drept și să returneze sângele în artera pulmonară. Dispozitivele temporare au de obicei canule lungi care se atașează la inimă, traversează pielea și apoi se conectează la pompă. Deși pompa reală poate să se afle în corp, ca și în cazul dispozitivului Impella (Abiomed, Inc., Danvers, Mass) (Fig. e29-2), motorul care conduce pompa pentru dispozitivele MCS temporare este situat în afara corpului (în poziție extracorporală) (vezi Fig. e29-1). Dispozitivele MCS implantabile pe termen lung sunt, în general, proiectate cu canule de intrare foarte scurte, așa cum HeartMate II (Thoratec) (vezi Fig. e29-2) au încorporat canula de intrare în pompă, ca și în cazul HeartWare HVAD.

FIGURA e29-2 A, Thoratec pVAD este un VAD cu acționare pneumatică proiectat pentru sprijin pe partea dreaptă, pe partea stângă sau biventriculară. B, Thoratec pVAD în configurațiile de asistență VS (partea stângă) și asistență biventriculară (partea dreaptă). (Retipărit cu permisiunea Thoratec Corporation.)

(HeartWare) (Fig. 20-3) sau, ca și în cazul Jarvik 2000 (Jarvik Heart, Inc., New York) (Fig. 29-4), au eliminat complet canula de intrare și au plasat pompa în ventriculul stâng. Sursa de alimentare pentru pompele implantabile este furnizată printr-un cablu percutan care traversează pielea și conectează sistemul de alimentare extern cu pompa internă (vezi Fig. 29-1). Componentele externe ale unui sistem implantabil constau în general dintr-o sursă de alimentare (adică, baterii sau o unitate de alimentare cu curent alternativ) și un mic computer portabil (controler) care controlează viteza dispozitivului și monitorizează funcționarea dispozitivului.

Pompe pulsabile, cu volum

Dispozitivele MCS timpurii, denumite de obicei dispozitive de prima generație, s-au bazat pe un design de deplasare a volumului cu flux pulsatil care imita contracțiile fazice ale inimii umane. Proiectele pulsatile, de deplasare a volumului, sunt acum limitate în mare parte la sisteme paracorporeale pentru indicarea BTR sau BTT. Sistemele cu flux pulsatil rămânând în uz clinic în Statele Unite și la nivel internațional reprezintă sisteme paracorporeale, cum ar fi Abiomed AB 5000 (Abiomed) (nu este prezentat), Thoratec pVAD (Thoratec) (vezi Fig. e29-2) sau Berlin Excor (Berlin Heart) (nu este prezentat). Ultimul sistem pulsatil, implantabil rămas în uz clinic în Statele Unite este Thoratec IVAD (Thoratec) (vezi Fig. e29-3), care rămâne singurul sistem VAD implantabil disponibil pentru suport biventricular pe termen lung. Caracteristica majoră a acestor sisteme pulsatile, paracorporeale sau implantabile care contribuie la utilizarea lor continuă este flexibilitatea de a oferi suport biventricular. Astăzi, utilizarea pompelor pulsatile este în mare măsură limitată la suportul MCS temporar ca pompe extracorporeale pentru BTR sau ca pompe paracorporeale pentru indicația BTT la pacienții care nu au alte opțiuni pentru pompe implantabile, durabile. Sistemele paracorporeale nu sunt aprobate pentru indicația DT. Toate pompele pulsatile implantabile timpurii aprobate pentru indicație BTT sau DT, cum ar fi HeartMate XVE (Thoratec) (nu este prezentat) și Novacor (WorldHeart, Salt Lake City, Utah) (nu sunt prezentate), sunt doar de interes istoric, deoarece nu mai sunt fabricate.

Pompe rotative cu debit continuu

Domeniul MCS a evoluat în mod semnificativ de la pompe pulsatile cu deplasare în volum la pompe rotative cu debit continuu. Această tendință a continuat atât pentru modelele de dispozitive MCS pe termen scurt, cât și pe termen lung. Pompele rotative cu debit continuu oferă mai multe avantaje față de pompele cu deplasare de volum pulsatile. Aceste avantaje includ dimensiuni mai mici, mai puține părți în mișcare (rezultând o durabilitate și fiabilitate mai mari), suprafețe limitate de contact cu sângele și cerințe reduse de energie.

O pompă cu flux continuu constă din porturi de intrare și ieșire a sângelui și un singur rotor rotativ suspendat într-un tub care propulsează sângele înainte prin rotirea rotorului intern la mare viteză.

FIGURA e29-3 Thoratec VAD intracorporeal (IVAD) (dispozitiv inferior) lângă Thoratec pVAD. Thoratec IVAD este o versiune implantabilă a Thoratec pVAD. (Retipărit cu permisiunea Thoratec Corporation.)

viteze, conferind astfel energie cinetică semnificativă sângelui (Fig. e29-4). Învârtirea rotorului se realizează prin acționarea unui curent electric și a unui câmp magnetic în jurul rotorului, care conține magneți interni. Deși fluxul continuu prin pompă are loc pe tot parcursul ciclului cardiac, există și modificări fazice suprapuse ale debitului pompei. Debitul pompei este mai mare în timpul sistolei cardiace native decât în timpul diastolei cardiace native, deoarece contracția VS nativă crește presiunea intracardiacă, scăzând astfel gradientul de presiune (diferența dintre presiunile aortice și VS) pe care pompa trebuie să o depășească pentru a genera un flux înainte (Fig. e29-5). Mărimea presiunii pulsului este în mod obișnuit diminuată în comparație cu cea generată cu o contracție a inimii native sau o pompă de flux pulsatil. În circumstanțe normale (pompa funcționează împreună cu contracția nativă a inimii), modelul de flux aortic cu o pompă rotativă este descris mai precis ca fiind continuu, mai degrabă decât să folosească descrierea fluxului nepulsatil. În circumstanțe în care există absența contracției native a inimii (de exemplu, fibrilația ventriculară), fluxul printr-o pompă rotativă cu flux continuu nu este pulsatil.

Alte caracteristici distinctive importante ale pompelor cu debit continuu sunt modelul de curgere și mecanismul de susținere a rotorului (vezi Fig. e29-4).^{1,2} O trăsătură distinctivă a pompelor cu debit continuu este metoda prin care rotorul intern este susținut. Rotorul intern în modele axiale sau centrifuge poate fi sau nu susținut de rulmenți mecanici (design cu pivot mecanic). Proiectele de pompe cu debit continuu care încorporează un lagăr pentru suportul rotorului au fost denumite în mod tradițional pompe de a doua generație.^{1,2} Un design mai avansat fără rulmenți în care rotorul intern este suspendat în calea sângelui de forțe magnetice active sau pasive sau forțe hidrodinamice este denumit un proiect de pompă de a treia generație. Sistemele de levitare utilizate în pompele rotative de a treia generație suspendă rotorul în mișcare în câmpul sanguin fără niciun contact mecanic. Forțele magnetice pot fi pasive fără consumul de energie (magnet permanent) sau active (inducerea câmpului magnetic cu electricitate) în proiectare. Levitația hidrodinamică depinde de forțele fluidului generate de rotorul rotativ pentru a levita rotorul intern. Proiectele pompelor pot fi deosebite prin utilizarea numai a levitației hidrodinamice, a levitației hidrodinamice care funcționează în sinergie cu levitația magnetică pentru suspensie sau a variațiilor levitației magnetice active și/sau pasive. Levitația magnetică activă a rotorului folosește în mod obișnuit sisteme complexe de detectare și control a poziției, care cresc cerințele pentru o dimensiune mai mare a pompei. Suspensia hidrodinamică nu utilizează senzori de poziție rezultați

Magnet rotor

Rotor

Rulmenți

Stator de admisie

Capsulă motor Înfășurare motor Carcasă admisie

FIGURA e29-4 A, Un exemplu de pompă rotativă cu debit continuu de a doua generație cu design cu debit axial. Rotorul intern este susținut de statoare de ieșire și de intrare (design pivot mecanic) cu rulmenți. Rotorul intern conține un magnet. Rotirea rotorului este realizată printr-un câmp magnetic alternant generat de motor și bobinele electrice din jurul rotorului. B, Un exemplu de pompă rotativă cu debit continuu de a treia generație cu design centrifugal. Rotor intern susținut de levitație magnetică. Rulmentii sunt eliminați. Rotația rotorului este realizată de statoarele motorului care sunt cuplate magnetic la rotor. Diagrama schematică demonstrează traseul fluxului de sânge din secțiunea de intrare (a), calea fluxului de sânge prin rotor și căile de reflux deasupra carcasei și între rotor și motor (b) și calea de ieșire (c). (De la Farrar DJ, Bourque K, Dague CP și colab.: Caracteristici de proiectare, stare de dezvoltare și rezultate experimentale cu sistemul de asistență centrifugal LV Heartmate III cu un rotor levitat magnetic ASAIO J 53:310, 2007.)

FIGURA e29-5 Modelul de curgere al unei pompe rotative cu debit continuu. Fluxul de sânge într-o pompă rotativă cu flux continuu este atât continuu pe parcursul întregului ciclu cardiac, cât și fazic (se observă mai mult flux prin pompă în timpul sistolei cardiace native decât în timpul diastolei cardiace native, ca urmare a interacțiunii contracției cardiace native și proprietăților hidrodinamice ale pompei).

Aceste modificări fazice ale fluxului sanguin cu o pompă rotativă sunt cauzate de o modificare a gradientilor de presiune în pompă, ca urmare a modificărilor presiunilor native diastolice și sistolice. În timpul diastolei, gradientul de presiune în pompă (diferența dintre presiunile aortice [Paorta] și VS [Plv]) este cel mai mare, rezultând un debit mai mic. În timpul sistolei, gradientul de presiune în pompă (diferența dintre Paorta și Plv) este mai mic, rezultând un debit mai mare. Aceste modificări de presiune induc modificări corespunzătoare ale fluxului care imprimă un impuls circulației native.

FIGURA e29-6 Proprietăți hidrodinamice ale unei pompe rotative cu debit continuu. A, Fluxul de sânge printr-o pompă rotativă cu flux continuu este invers legat de gradientul de presiune (diferența dintre presiunile aortice și cele ale VS) în pompă și este direct legat de viteza pompei. Această relație presiune-debit este vizualizată prin serii de curbe de debit presiune la diferite viteze ale pompei. B, Relația presiune-debit pentru o pompă cu debit axial este mai abruptă decât cea pentru o pompă cu debit centrifugă. Relația presiune-debit mai puțin abruptă a unei pompe centrifuge determină o variație mai mare a debitelor pompei în timpul ciclului cardiac - adică modificări mai mici ale presiunii duc la modificări mai mari ale debitului pompei.

într-un design electronic mai puțin complicat și capacitatea de a miniaturiza dimensiunea pompei. Cu toate acestea, în circumstanțe de viteze de rotație scăzute sau în cazul în care pompa s-ar opri, forțele hidrodinamice pot fi inadecvate pentru a preveni contactul rotorului cu carcasa exterioară a dispozitivului, cauzând potențial deteriorarea rotorului sau generarea de căldură, ducând la formarea de trombi.

Există beneficii teoretice ale încorporării unui design fără rulmenți în pompele de a treia generație. Rulmenții prezenți în traseul sângelui care suspendă rotorul în pompele de a doua generație constituie un punct potențial de uzură prin frecare și de generare de căldură. Uzura prin frecare a rulmentului poate duce la defectarea dispozitivului și la necesitatea ulterioară de schimbare a dispozitivului. Rulmenții pot reprezenta, de asemenea, un loc potențial pentru formarea de trombi la interfața rotorului și rulmentului, dacă designul rulmentului nu permite „spălarea” adecvată cu sânge a suprafețelor rulmentului și creează zone localizate de stază sanguină. Căldura generată de contactul rotorului cu rulmentul este disipată de fluxul de sânge prin pompă. Perioadele de debit scăzut printr-o pompă pot duce la un transfer inadecvat de căldură de la rulment și pot duce la denaturarea și depunerea proteinelor pe rulment. Această depunere ar putea contribui la formarea viitoare de trombi sau hemoliză. În plus, prezența statoarelor care susțin rulmenții și acționează pentru a

redirecționa fluxul de sânge în pompele de a doua generație reprezintă, de asemenea, o obstrucție în calea fluxului sanguin și un loc potențial pentru depunerea de trombi.

Fluxul de sânge prin pompele cu flux continuu, atât axial, cât și centrifugal, este direct proporțional cu viteza pompei și invers legat de diferența de presiune pe orificiile de intrare (presiune LV) și de ieșire (presiune aortică) ale pompei. Dispozitivele centrifuge sunt mai eficiente la transferul de energie și asigură un flux continuu la viteze de rotație mult mai lente, aproximativ 2000 până la 4000 rpm, comparativ cu 8000 până la 15.000 rpm pentru pompele cu design cu debit axial. relația presiune-debit (Fig. e29-6). Relația dintre debit și presiune cu pompele axiale diferă de cea a pompelor centrifuge. În cazul pompelor centrifuge de sânge, relația cu presiunea fluxului tinde să fie mai puțin abruptă, astfel încât micile modificări ale presiunii într-o pompă centrifugă produc modificări mai mari ale fluxului sanguin în comparație cu cele care apar cu o pompă axială (vezi Fig. e29-6). Relația presiune-debit mai receptivă în pompele centrifuge are ca rezultat un grad mai mare de variabilitate a debitului de-a lungul ciclului cardiac (debit mai mic în diastolă și mai mult debit în sistolă). În teorie, beneficiile pompelor centrifuge față de pompele axiale sunt o presiune mai mare a pulsului aortic și o tendință mai mică de a crea colaps VS sau un „eveniment de aspirație” rezultat din scăderea mai mare a debitului pompei pe măsură ce presiunile diastolice ale VS scad. Colapsul VS sau evenimentele de „aspirație” provocate de un VAD pot provoca aritmii ventriculare sau pot crește tendința de a forma trombi pe lagăre ca urmare a debitului scăzut sau asupra endocardului din cauza traumatismei.

Referințe

Pagani FD: Dispozitive de asistență ventriculară stângă rotativă cu flux continuu cu design „a treia generație”. Semin Thorac Cardiovasc Surg 20:255, 2008.

Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M și colab.: Pompe rotative cu debit continuu axial și centrifugal: o traducere de la mecanica pompei la practica clinică. J Heart Lung Transplant 32:1, 2013.

CONDIȚII MEDICALE IMPORTANTE ÎN INSTITUIREA SUPPORTULUI CIRCULATOR MECANIC

Boala cardiacă valvulară

Anomaliile valvelor cardiace au consecințe adverse importante la pacienții luați în considerare pentru MCS și pot necesita reparații sau înlocuiri pentru a iniția cu succes MCS sau pentru a obține înțărirea de la suport. Stenoza aortică ușoară până la moderată în absența insuficienței nu este o contraindicație pentru plasarea unui VAD. Stenoza aortică severă trebuie corectată înainte de plasarea unui VAD, de preferință cu o valvă bioprotetică, pentru a facilita înțărirea viitoare sau pentru a optimiza funcția cardiacă nativă în cazul eșecului dispozitivului. Prezența insuficienței aortice moderate poate avea un impact semnificativ asupra eficacității terapiei MCS. În cazurile în care asistența VS este inițiată cu canulare atrială stângă-aortică, insuficiența aortică va duce la distensie VS în prezența unei disfuncții semnificative a VS. Distensia VS afectează negativ fluxul sanguin subendocardic și

poate preveni înțărarea de la MCS. În cazurile în care suportul MCS este inițiat cu dispozitive care necesită canulare apicală-aortică VS, reducerile presiunii VS provocate de MCS cresc gradientul de presiune în valva aortică și cresc gradul de insuficiență aortică. Sângele pompat în aortă de către LVAD va curge înapoi prin valva aortică incompetentă (insuficiență aortică), scăzând fluxul net înainte și compromițând perfuzia organului final. Insuficiența aortică ușoară până la moderată poate deveni mai severă odată cu inițierea MCS de la un LVAD, deoarece presiunea diastolică terminală a VS crescută va fi redusă semnificativ prin golirea cavității VS de către dispozitiv, iar presiunea rădăcinii aortice va fi crescută peste valoarea inițială din cauza fluxului dispozitivului. Prezența unei insuficiențe aortice semnificative poate fi confirmată prin ecocardiografie. Pacienții cu o proteză valvulară mecanică în poziția valvei aortice trebuie înlocuite cu valva mecanică cu o valvă bioprotetică înainte de instituirea asistenței VS. În timpul descărcării complete a ventriculului stâng de către un VAD, valva aortică poate să nu se deschidă și valva mecanică poate fi predispusă la formarea de trombi. Plasarea unui plasture peste valva mecanică poate fi o altă alternativă, dar poate crește riscul tromboembolic.

Pacienții cu stenoză mitrală semnificativă la momentul inițierii suportului dispozitivului pot necesita corectarea problemei valvulare înainte de implantarea unui dispozitiv, în funcție de selecția dispozitivului și de locul canulării. În cazul stenozei mitrale semnificative, umplerea VS este afectată. VAD-urile care utilizează ventriculotomia apicală pentru plasarea canulei pentru drenajul ventricular pot prezenta limitări în umplerea dispozitivului ca urmare a stenozei mitrale. Această problemă poate fi ocolită fie prin alegerea unui dispozitiv care poate utiliza drenajul atrial stâng, fie prin corectarea anomaliilor patologice valvulare subiacente (repararea valvei mitrale sau înlocuirea cu o valvă bioprotetică). Impactul insuficienței mitrale asupra limitării fluxului înainte printr-un VAD nu este bine înțeles și lipsesc date care să sugereze repararea de rutină sau înlocuirea valvei mitrale pentru insuficiență. Cu toate acestea, în situațiile în care înțărarea de la MCS poate fi fezabilă, corectarea stării patologice mitrale, fie stenoză, fie regurgitare, este necesară pentru optimizarea funcției ventriculare.

Funcția RV adecvată este extrem de importantă pentru menținerea fluxului LVAD în perioada postoperatorie timpurie. Insuficiența tricuspidiană severă poate afecta semnificativ fluxul înainte de sânge din ventriculul drept, în special în anomaliile sitice ale rezistenței vasculare pulmonare ridicate. Regurgitarea tricuspidiană severă contribuie la creșterea presiunii venoase centrale, congestie hepatică și disfuncție renală. Insuficiența tricuspidiană severă poate fi prezentă preoperator în situația de supraîncărcare de volum și insuficiență biventriculară sau se poate dezvolta după instituirea suportului LVAD ca o consecință a dilatației VD din deplasarea spre stânga a septului interventricular.

Boala coronariană

Pacienții cu boală coronariană obstructivă semnificativă sau pacienții cu șoc postcardiotomie în urma operațiilor de bypass coronarian eșuate pot prezenta angină pectorală în timpul MCS. În general, boala coronariană nu are consecințe hemodinamice adverse în perioada MCS. Cu toate acestea, prezența bolii coronariene obstructive cu

ischemie continuă poate limita gradul de recuperare a miocardului și poate afecta capacitatea de înțărare de la MCS temporară.

Ischemia perioperatorie a ventriculului drept poate avea o semnificație hemodinamică în timpul instituirii suportului LVAD. Ischemia VD care provoacă asomare sau infarct miocardic care apare în timpul sau imediat după implantarea unui LVAD poate provoca insuficiență RV, ducând la scăderea fluxului către LVAD. La pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală de bypass coronarian și sunt candidați pentru MCS, grefele de bypass patentate, în special pe artera coronară dreaptă sau pe artera coronară descendentă anterioară stângă trebuie păstrate pentru a reduce riscul de insuficiență perioperatorie a VD și aritmii. În situații selectate, poate fi important să se efectueze un bypass coronarian către artera coronară dreaptă sau către sistemele arterelor coronare descendente anterioare stângi pentru a optimiza funcția VD în perioada perioperatorie dacă în distribuția acestor artere sunt prezente leziuni coronariene obstructive semnificative susceptibile de bypass.

Aritmii

Aritmiile atriale și ventriculare sunt frecvente la pacienții cu șoc cardiogen și cardiomiopatii ischemice sau idiopatice subiacente. Aceste aritmii persistă în general în perioada imediat postoperatorie și ulterior se rezolvă în timp pe măsură ce starea hemodinamică a pacientului se îmbunătățește și terapia inotropă este înțărată. Unii pacienți vor avea aritmii persistente ca urmare a patologiei lor subiacente (de exemplu, miocardită cu celule gigante). În mod tradițional, s-a considerat că aritmiile ventriculare severe sunt o contraindicație pentru suportul univentricular. Cu toate acestea, consecințele hemodinamice la pacienții la care se dezvoltă aceste aritmii în perioada postoperatorie târziu, în general, nu pun viața în pericol. În absența hipertensiunii pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare crescute în perioada postoperatorie, pacienții mențin fluxuri LVAD adecvate în timpul fibrilației ventriculare. Această situație este analogă cu o circulație Fontan (venă sistemică la artera pulmonară). În perioada perioperatorie precoce, unii pacienți cu aritmii ventriculare refractare pot necesita sprijin biventricular până când rezistența vasculară pulmonară scade și este tolerată o circulație Fontan. Adăugarea suportului VD pentru compromisul hemodinamic din cauza aritmiei ventriculare refractare este neobișnuită. În situațiile în care înțărarea de la MCS este fezabilă sau planificată, eliminarea aritmiilor ventriculare cu terapie antiaritmică este esențială.

Șunturi intracardiace

Șunturile intracardiace, cum ar fi un foramen oval permeabil sau defectul septului atrial, trebuie închise în momentul implantării unui LVAD pentru a preveni șuntarea de la dreapta la stânga. Aceste anomalii trebuie identificate înainte de operație folosind ecocardiografie transesofagiană. În timpul inițierii asistenței VS, presiunea atrială stângă este redusă în comparație cu presiunea atrială dreaptă. În prezența unui defect septal atrial sau a unui foramen oval permeabil, acest gradient are ca rezultat hipoxemie sistemică semnificativă, deoarece sângele dezoxigenat este derivat din atriul drept la atriul stâng.

Referințe

Santamore WP, Gray LA: Contribuții ale ventriculului stâng la funcția sistolică a ventriculului drept în timpul suportului LVAD. *Ann Thorac Surg* 61:350, 1996.

Pavie A, Leger P: Fiziologia suportului univentricular versus biventricular. *Ann Thorac Surg* 61:347, 1996.

Mandarino WA, Winowich S, Gorcsan J, et al: Performanța ventriculară dreaptă și umplerea dispozitivului de asistență a ventriculului stâng. *Ann Thorac Surg* 63:1044, 1997.

TESTELE CLINICE CU

DISPOZITIV HEARTMATE II

Studiul pivot HeartMate II pentru BTT a fost un studiu multicentric, prospectiv, nerandomizat, aprobat de FDA, pe 133 de pacienți cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal care erau pe o listă de așteptare pentru transplant de inimă și au primit implantarea dispozitivului HeartMate II (vezi Tabelul 29-3). Obiectivul principal a fost un compus din proporțiile de pacienți care, la 180 de zile, au suferit transplant, au fost explantați pentru recuperare cardiacă sau au avut MCS în curs de desfășurare cu HeartMate II, rămânând eligibili pentru transplant. Dintre cei 133 de pacienți care au primit sprijin cu dispozitivul HeartMate II, principalele rezultate au fost observate la 100 de pacienți (75%).¹ La 3 și 6 luni, suportul dispozitivului cu HeartMate II a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă a stării funcționale (clasa funcțională NYHA și distanța testului de mers pe jos de 6 minute) și a calității vieții (Minnesota Living cu chestionarele adverse ale insuficienței cardiace din Kansas City). sângerări postoperatorii, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă dreaptă, infecție percutanată cu plumb și funcționare defectuoasă a dispozitivului (vezi Tabelul e29-2). După acest raport inițial de date pentru 133 de pacienți, a fost efectuată o evaluare de urmărire printr-un protocol de acces continuu (CAP) care a inclus încă 148 de pacienți.² La 18 luni, 222 de pacienți (79%) au îndeplinit obiectivul principal, așa cum a fost definit anterior pentru studiul pivot. Episoadele de sângerare care au necesitat transfuzii și intervenții chirurgicale au fost cele mai frecvente evenimente adverse din studiu, urmate de accident vascular cerebral, infecție localizată fără legătură cu dispozitivul, infecție asociată cu derivația percutanată, infecția buzunarelor pompei preperitoneale și insuficiența cardiacă dreaptă. Nu au existat defecțiuni mecanice ale mecanismului de pompare. Libertatea de a înlocui dispozitivul pentru toate cauzele, inclusiv infecția, tromboza dispozitivului și insuficiența percutanată a plumbului, a fost de 92% (95% CI, 88% până la 97%) la 18 luni.²

După finalizarea studiului pivot FDA pentru evaluarea HeartMate II pentru indicația BTT, a fost efectuat un studiu clinic al HeartMate II pentru primii 169 de pacienți consecutivi înrolați în faza post-aprobare, iar rezultatele au fost comparate cu cele pentru primii 169 de pacienți consecutivi care au primit un alt VAD aprobat de FDA (79% IV HeartMate INTERMACS% Supraviețuirea Kaplan-Meier la 12 luni a fost semnificativ mai mare pentru primitorii HeartMate II decât pentru subiecții de control ($P = 0,001$), iar acest avantaj a fost

susținut după ajustarea diferențelor inițiale semnificative ale creatininei, ureei sanguine, ritmului cardiac, numărului de globule albe transaminazei, azot (ritmul cardiac alb, tipul de pompă, transaminaza, azotul (AST) .009). Un procent mai mare de pacienți din grupul HeartMate II (90%; n = 152) față de grupul de control (80%; n = 130) au atins rezultatele de succes de supraviețuire la transplant, recuperarea inimii sau sprijinul continuu la 6 luni (P = 0,018).

Testul pivot HeartMate II DT a repartizat aleatoriu 200 de pacienți cu simptome de clasa IIIB până la IV NYHA și FEVS < 25%, pentru a primi un HeartMate II sau un HeartMate XVE4. pompa cu balon timp de 7 zile sau mai mult.4 Obiectivul principal a fost un compus de supraviețuire până la 24 de luni fără a dezactiva accidentul vascular cerebral sau necesitatea unei operații pentru repararea sau înlocuirea dispozitivului. Populația de pacienți a fost predominant de sex masculin, cu o vârstă medie de 62 de ani. Aceasta a fost o populație grav bolnavă, reflectată de o FEVS medie de 17% și creatinina medie de 1,6, utilizarea relativ scăzută a antagoniștilor neurohormonali de bază și utilizarea substanțială a inotropilor (77%) și a pompelor cu balon intra-aortic (22%). A existat o creștere mai mare de patru ori a procentului de pacienți cu HeartMate II care au atins cu succes obiectivul primar (46% față de 11%; P < 0,001).5 (vezi Tabelul 29-3) Toate evenimentele adverse au fost mai puțin frecvente la pacienții cu HeartMate II, cu reduceri semnificative ale sepsisului, infecțiilor asociate dispozitivului, insuficienței renale și rehospitalizării cardiace drepte. Modificările capacității funcționale, distanța de mers pe jos de 6 minute și scorurile calității vieții au fost similare între grupuri, sugerând că îmbunătățirile observate în aceste valori la pacienții susținuți de VAD sunt mai strâns legate de efectele favorabile ale creșterii debitului cardiac și scăderii presiunii de umplere pe partea stângă, mai degrabă decât de caracteristicile fluxului sanguin. Rezultatele favorabile ale testului pivot HeartMate II DT au dus la aprobarea FDA a acestui dispozitiv în 2010, fiind al doilea LVAD indicat pentru suport pe termen lung pentru DT.

Un studiu de urmărire a raportat rezultatele pacienților intrați în studiul pivot HeartMate II pentru terapia de destinație printr-un CAP față de cei introduși în cohorta inițială pentru a determina dacă rezultatele din ultimul grup au fost superioare celor din primul grup. Pacienți cu HeartMate II din martie 2005-mai 2007 (grupul Early Trial). Criteriile de intrare ale pacienților au fost aceleași, iar caracteristicile inițiale importante au fost similare pentru cele două grupuri. Supraviețuirea Kaplan Meier pentru studiile timpurii și experiențele de la mijlocul procesului sunt afișate în Tabelul 29-3.6 Au existat îmbunătățiri nominale ale supraviețuirii, calității vieții și multe evenimente adverse, dintre care unele au atins semnificație statistică (vezi Tabelul 29-4).

Referințe

Miller LW, Pagani FD, Russell SD și colab: Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienții care așteaptă un transplant de inimă. N Engl J Med 357:885, 2007.

Pagani FD, Miller LW, Russell SD și colab.: Suport circulator mecanic extins cu un dispozitiv de asistență ventricular stâng rotativ cu flux continuu. J Am Coll Cardiol 54:312, 2009.

Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, și colab.: Rezultatele studiului de aprobare post-US Food and Drug Administration cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă cu flux continuu ca punte către transplantul de inimă: un studiu prospectiv folosind INTERMACS (Registrul interagenție pentru suport circulator asistat mecanic). J Am Coll Cardiol 57:1890, 2011.

Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA și colab.: Insuficiență cardiacă avansată tratată cu dispozitiv de asistență ventriculară stângă cu flux continuu. N Engl J Med 361:2241, 2009.

Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M și colab.: Pompe rotative cu debit continuu axial și centrifugal: o traducere de la mecanica pompei la practica clinică. J Heart Lung Transplant 32:1, 2013.

Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al: Left ventricular assist devices as destination therapy: A new look at survival. J Thorac Cardiovasc Surg 129:9, 2005. [erarea în J Thorac Cardiovasc Surg 129:1464, 2005].

Regenerare cardiovasculară și terapie genică

Roger J. Hajjar și Joshua M. Hare

TERAPIA CELULARĂ, 600

Principiile cardiace bazate pe celule și gene

Terapii regenerative, 600

Tipuri de celule utilizate: trecut, prezent și viitor

Strategii, 600

Aplicații clinice ale celulelor stem, 604

Profilul de siguranță al terapiei cu celule cardiace, 604

Rezumat și perspective de viitor pentru terapia celulară, 605

INGINERIA ȚESUTURILOR, 605

TERAPIA GENICA, 605

Vectori de terapie genetică, 605

Țintele moleculare ale terapiei genice, 606

Homing of Stem Cells, 607

Sisteme de livrare celulară și genică, 608

Studii clinice în terapia genică, 608

Rezumat și perspective de viitor pentru Gene

Terapie, 609

REFERINȚE, 609

O căutare de lungă durată în terapia cardiovasculară este de a regenera țesutul lezat sau de a corecta defectele moleculare fundamentale în căile de semnalizare care cauzează disfuncția organelor în cazul insuficienței cardiace. Indiferent de tulburarea etiologică specifică, miocardul defectuos este compus din miocite cardiace bolnave, miocite cardiace pierdute definitiv, care sunt înlocuite cu țesut fibros și miocite cardiace normale. Așa cum se arată în Figura 30-1, scopul terapiei celulare este de a înlocui miocite cardiace pierdute definitiv în miocard, în timp ce scopul terapiei genice este de a îmbunătăți funcția miocitelor cardiace defectuoase prin modularea expresiei unor gene specifice. Există o suprapunere semnificativă între terapiile genetice și cele celulare. S-a demonstrat că celulele modificate genetic au o capacitate mai bună de supraviețuire și de diferențiere odată transplantate în miocard. În plus, diferențierea directă a fibroblastelor în miocite folosind terapia genică a fost demonstrată experimental, iar expresia factorilor secretați care induc homing-ul celulelor progenitoare poate fi realizată prin terapia genică miocardică. După zeci de ani de cercetare, fezabilitatea ambelor strategii este susținută de date clinice și translaționale.

În prezent, atât terapiile celulare, cât și cele genetice sunt abordări experimentale pentru tratarea bolilor de inimă. Deși au fost finalizate puține studii clinice în stadiu avansat, s-au făcut multe progrese în ceea ce privește strategiile de livrare și profilurile de selecție a pacienților care vor modela aplicarea clinică finală a terapiei celulare și genice în medicina cardiovasculară.

TERAPIA CELULARĂ

Principii ale terapiilor regenerative cardiace bazate pe celule și gene

Pe primele principii, scopul terapiei pe bază de celule cardiace este de a repopula zonele miocardului deteriorat cu celule capabile de grefare și diferențiere trilineare în miocite cardiace, mușchi neted vascular și endoteliu, în timp ce scopul terapiei genice este de a modifica expresia genelor în miocard pentru a îmbunătăți funcția cardiacă. Datele din studiile de bază, preclinice și clinice au stabilit principiul că repararea cu succes a țesuturilor pe bază de celule rezultă dintr-o orchestrare integrată a evenimentelor celulare și moleculare. Abordările de terapie genetică au vizat căi critice care sunt modificate în bolile cardiovasculare. Studiile clinice inițiale care au testat terapia pe bază de celule pentru bolile de inimă au folosit măduva osoasă integrală autologă (AWBM), mioblaste scheletice și celule stem mezenchimale (MSC). Un al doilea val de abordări terapeutice, dintre care multe sunt încă investigate în studii în curs, utilizează celule stem cardiace (CSC), celule precursor mezenchimale (MPC) și combinații de celule (Tabelul 30-1). Studiile clinice în terapia genică pentru bolile cardiovasculare au fost mai puține, dar odată cu dezvoltarea de noi vectori și identificarea de noi ținte, terapiile bazate pe gene sunt luate în considerare pentru bolile cardiovasculare. Munca extinsă de dezvoltare a pus bazele injectării cu celule stem transendocardice și transmiodardice pe bază de cateter. Împreună, progresele realizate în ultimul deceniu fac posibilă imaginarea disponibilității pe scară largă a terapiei pe bază de celule pentru o multitudine de tulburări cardiace considerate în prezent cronice și incurabile.

Conceptul de tratare a unei game largi de boli ale inimii umane printr-o strategie regenerativă a fost avansat atât de cercetarea biologică de bază, cât și de cercetare translațională în ultimul deceniu.^{1,2} Ideea că repopularea celulară, dacă este realizabilă, ar putea fi o strategie terapeutică eficientă are ca bază paradigma conform căreia inima umană, spre deosebire de cea a amfibienilor, peștilor și, eventual, este o viață diferențiată post-terminală a mamiferelor. inima omului este un organ postmitotic). De interes, o serie de studii recente au arătat că inima umană posedă capacitatea de turnover a miocitelor, deși rata acestui proces variază între diferitele studii.³⁻⁵ După cum este descris în continuare, această capacitate de regenerare endogenă joacă un rol critic în repararea țesuturilor pe bază de celule.

Abordările pentru găsirea unei terapii eficiente bazate pe celule au evoluat considerabil în ultimul deceniu. În primul rând, atenția majoră s-a mutat de la celulele stem embrionare/pluripotente spre surse de celule adulte care ar putea avea capacitatea de reparare a țesutului cardiac. avansarea aspectelor practice ale eliberării celulare prin dezvoltarea unor sisteme eficiente de livrare celulară și progrese în producția de celule; livrarea eficientă este probabil să joace un rol esențial în traducerea cu succes a acestei noi strategii.^{6,12} Sistemele de livrare a genelor și vectorilor au evoluat, de asemenea, considerabil de la primul studiu de terapie genică pentru tratamentul bolilor monogenice. Țintele moleculare pentru intervenția terapeutică au crescut, de asemenea, semnificativ în ultimele 2 decenii pentru aspecte sau elemente specifice de fiziopatologie cardiacă. Potențialul tehnologiei noi de transfer de gene și cerințele impuse de patofiziologia cardiacă de interes sunt discutate în acest capitol.

Tipuri de celule utilizate—strategii trecute, prezente și viitoare

Terapeutică celulară de prima generație

Celule autologe ale măduvei osoase întregi

Imediat după publicarea raportului fundamental în 2001 de către Orlic și colaboratorii, conform căruia celulele c-kit-pozitive ale măduvei osoase murine ar putea repara inima murină infarctată¹³, a urmat un val de studii clinice pentru a testa ipoteza că AWBM ar putea îmbunătăți structura și funcția inimii post-infarct miocardic (IM)⁹.

dovezile din aceste studii sugerează că AWBM intracoronarian administrat la pacienți după IM a crescut fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) cu 2% până la 3%, într-un efect care a crescut cu grade mai mari de scădere a FEVS după infarct. tipuri de celule. În ciuda faptului că lipsesc date pentru diferențierea miocitelor, analizele din studiile clinice sugerează că AWBM intracoronarian poate avea beneficii clinice, reducând ratele de spitalizare și de reinfarct cu insuficiență cardiacă.¹⁶ Ca urmare, meritul AWBM ca terapie clinică va fi supus unui studiu pivot de fază III, Efectul Intracoronary Marrow Reinfusions of Bone-NCC Mononuclear Cells Derived (MBM) Studiul privind mortalitatea în toate cauzele în infarctul miocardic acut (BAMI) (NCT01569178). Pentru acest studiu de fază III randomizat cu 3000 de pacienți, desfășurat în Europa, mortalitatea este variabila principală a rezultatului (vezi Tabelul 30-1).

Celulele stem mezenchimale

O altă strategie notabilă supusă testării clinice în stadiu incipient este utilizarea MSC-urilor. Aceste celule stem adulte se găsesc în mod prototip în măduva osoasă, din care pot fi cultivate. MSC-urile sunt celule de reglare a nișei, distribuite pe scară largă în țesutul adipos, sângele din cordonul ombilical, endometru și alte surse¹, care au capacitatea de diferențiere multipotentă și neovascularizare. MSC-urile au fost testate în studii de fază I pentru tratamentul infarctului miocardic acut¹⁷, studii de dovadă a conceptului pentru tratamentul insuficienței cardiace ischemice⁶ și studii clinice de fază I și faza II pentru tratamentul insuficienței cardiace datorate cardiomiopatiei ischemice și nonischemice și a IM acut. MSC-urile sunt deosebit de atractive ca terapie celulară, deoarece sunt imunoprivilegiate (Fig. 30-2) și, prin urmare, au potențial ca o terapie „disponibilă”⁹. Într-un studiu efectuat la pacienți cu cardiomiopatie ischemică cronică, care a comparat MSC-urile derivate din măduva osoasă alogene și autologă, profilul celular și MSC-urile imunologice erau acceptabile. eficacitate (Fig. 30-3). În două studii, MSC-urile (atât alogene, cât și autologe) au redus dimensiunea MI cu ~33%, au îmbunătățit indicii remodelării miocardice și au îmbunătățit calitatea vieții și capacitatea funcțională a pacientului.^{18,19}.

Pe lângă celulele derivate din măduva osoasă, MSC-urile derivate din surse alternative de țesut, în special grăsimea, sunt, de asemenea, în curs de evaluare pentru a fi utilizate ca terapii cardiace.

Mioblaste scheletice

Mioblastele scheletice reprezintă un al treilea tip de celulă care a fost supus testării clinice. După finalizarea mai multor studii în stadiu incipient care sugerează beneficii, o investigație de fază II care a implicat repartizarea aleatorie a 97 de pacienți la tratamente specifice nu a reușit să arate beneficii clinice semnificative. Astfel, abordarea utilizării mioblastelor scheletice autologe are un viitor incert.

Celule precursorare endoteliale (celule CD34+)

O altă aplicație a terapiei celulare a presupus o strategie de neo-angiogeneză folosind celule precursorare endoteliale CD34+ la pacienții cu angină pectorală cronică și MI acut.^{21,22} Această strategie se bazează pe ideea că aceste celule pot genera microvasculatură în secțiuni de țesut slab perfuzate. S-a acumulat un sprijin abundent pentru această ipoteză, iar un studiu recent de fază II oferă perspective asupra posibilității eficacității clinice.²³ Succesul studiului de fază II a celulelor CD34+ a deschis calea pentru un studiu de fază III în curs care va testa impactul clinic al acestei forme de terapie celulară (vezi Tabelul 30-1).

Terapeutică celulară de a doua generație

Domeniul terapiei pe bază de celule avansează rapid în ceea ce privește căutarea unor produse celulare mai eficiente, iar numeroase strategii intră acum în investigațiile clinice în stadiu incipient de dovadă a conceptului. O abordare a avansării strategiilor MSC implică identificarea unei celule precursorare MSC într-o sursă de țesut, de obicei măduva osoasă. În plus față de cultivarea MSC-urilor, MPC-urile pot fi obținute prin tehnici de îmbogățire a celulelor bazate pe epitop, inclusiv utilizarea Stro-1, Stro-3,²⁴ și potențial CD271. Alte celule asociate cu MSC de a doua generație includ celule precursorare adulte multipotetice (MAPC)^{25,26} și MSC cardiopoietice.²⁷ În timp ce MAPC-urile sunt celule asemănătoare MSC, care sunt mai primitive și, prin urmare, se teoretizează că au o capacitate de diferențiere mai mare, MSC-urile cardiopoietice sunt MSC-uri care sunt cultivate cu un cocktail de diferențiere cardiopoietică pentru a îmbunătăți diferențierea cardiopoietică a SC. in vitro si in vivo. În ceea ce privește testarea clinică, Stro-3 MPC și MAPC sunt fiecare în testarea de fază II pentru o varietate de indicații, inclusiv insuficiență cardiacă ischemică și/sau IM acut (vezi Tabelul 30-1). În studiul recent finalizat C-CURE cu MSC cardiopoietice, administrarea intramiocardică a acestor celule autologe a crescut fracția de ejeție, a redus volumul final-sistolic și a îmbunătățit atât distanța de mers pe jos de 6 minute, cât și scorul clinic compus.²⁷

Celule stem cardiace

Una dintre cele mai incitante și transformatoare descoperiri ale ultimului deceniu este cea a CSC adult.²⁸ Un compartiment de celule stem capabile de diferențiere în trei linii a fost descris în inima mamiferelor care poartă receptorul c-kit.²⁸ Aceste celule există în nișe, asemănătoare nișelor găsite în alte sisteme de organe (Fig. e30-1). Alte CSC sunt definite prin expresia factorului de transcripție Isl-1 (găsit în inima fetală - probabil un al doilea precursor al câmpului cardiac), receptorul Sca-1 (găsit la mamiferele inferioare fără analog uman), celulele care exprimă factorul de transcripție WT1, care sunt descrise a fi în

subepicard. testarea. Un preparat pur de CSC, amplificat din probe de apendice atrial autologe, a fost testat pentru siguranța clinică în tulpina cardiacă.

Regenerare cardiovasculară și terapie genică

FIGURA e30-1 Nișă de celule stem cardiace umane (CSC). CSC-urile A, C-kit-pozitive (verzi) sunt imbricate împreună în interstițiul miocardic și sunt înconjurate de fibronectină (Fn) (albastru strălucitor). Aceste CSC umane sunt conectate prin joncțiuni gap reprezentate de conexină 43 (Cx43) (puncte galbene) și joncțiuni aderente prezentate de N-cadherină (N-cadh) (magenta) la cardiomiocite (actina a-sarcomeric [a-SA]) (roșu). B, Zona dreptunghiulară conturată în A la o mărire mai mare. Comunicațiile de la celulă la celulă dintre CSC și cardiomiocite sunt indicate prin vârfuri de săgeată. În plus, Cx43 este detectat între CSC. C, Structurile asemănătoare nișei pot fi reconstituite în miocardul lezat. MSC-urile atunci când sunt injectate nu numai că se diferențiază în structuri vasculare și miocite, dar formează și grupuri de celule în care se unesc cu celule stem cardiace endogene. DAPI = 4',6-diamidino-2-fenilindol; gFp = proteina verde de fluorescență. (A, B, De la Leri A, Anversa P: Stem cells and myocardial regeneration: cooperation wins over competition. *Circulation* 127:165, 2013; C, from Hatzistergos KE, Quevedo H, Oskouei BN, et al: Bone meduse mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cells proliferation and Res diferențierea circ. 2010.)

Insuficiență cardiacă

IV

TABEL 30-1 Studii clinice în curs de desfășurare sau finalizate recent de terapie celulară pentru boli cardiovasculare (fazele II și III)

NCT01508910

AWBM = măduvă osoasă întreagă autologă; CMP = cardiomiopatie; comp = complet; EPC = celula precursor endotelial; MSC = celula stem mezenchimală.

f Apoptoză

Neutrofile

celula T

Celulă ucigașă naturală

celula B

I Diferențierea

Celula dendritică

Celula stem mezenchimală

MHC II(-), B7 (-), CD40 (-)

f INF- γ

I INF- γ

I Explozie respiratorie

Factori secreti:

IL-6

Factor de creștere a hepatocitelor Prostaglandina E2 Indoleamină 2,3-dioxigenază Heme
oxigenază-1 TGF-P1 Oxid azotic

| CD4+ și CD8+

Proliferarea celulelor T

I TNF- α

| Prezentarea antigenului

Imunitatea înnăscută

Imunitatea adaptativă

FIGURA 30-2 Interacțiuni MSC cu celulele imune. MSC-urile sunt celule imunoprivilegiate care inhibă atât celulele imune înnăscute (neutrofile, celule dendritice, celule natural killer) cât și adaptive (celule T și celule B). IL-4, IL-6 = interleukine 4, 6; INF = interferon; MHC = complex major de histocompatibilitate; TGF = factor de creștere transformator; TNF = factor de necroză tumorală. (De la Williams A, Hare JM: Celulele stem mezenchimale: biologie, fiziopatologie, constatări

translaționale și implicații terapeutice pentru bolile cardiovasculare. Circ Res 109:923, 2011.)

Studiul SCPIO.^{32,33} Perfuzia intracoronară a celulelor c-Kit cardiace autologe a condus la o creștere a fracției de ejeție și o scădere a dimensiunii infarctului, ambele fiind susținute pe o perioadă de 2 ani (Fig. 30-4).⁷ CSC-uri. Recent a fost identificat că CSC-urile pozitive pentru c-kit care poartă receptorul factorului de creștere a insulinei (IGF)-1 sunt mai cardiopoietice.³⁴ În plus, este clar că CSC-urile cuprind subpopulații de celule vasculogenice și cardiopoietice.³⁵

CSC-urile pozitive pentru C-Kit pot fi preparate fie din probe chirurgicale ale anexului atrial³³, fie din probe de biopsie endomiocardică ale septului ventricular drept.⁷ Țesutul digerat cu collagenază produce celule c-Kit purificate prin panning antigenic, care sunt apoi extinse în cultură, producând cantități terapeutice de celule. După extinderea culturii, gradul de expresie c-Kit poate scădea. După cum se discută mai departe, recunoașterea prezenței CSC în inimă a oferit o perspectivă majoră asupra mecanismului de acțiune al MSC pentru a stimula miogeneza.²

FIGURA 30-3 Rezultate din studiul POSEIDON: După IM, injectarea transendocardică de celule stem, fie autologe, fie MSC-uri alogene derivate din măduva osoasă, a redus dimensiunea infarctului cu o treime, rezultând un indice de sfericitate îmbunătățit. TESI = injectare transendocardică cu celule stem. (De la Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G și colab.: Compararea celulelor stem mezenchimale ale măduvei osoase alogene și autologe eliberate prin injecție transendocardică la pacienții cu cardiomiopatie ischemică: studiul randomizat POSEIDON. JAMA 308:2369, 2012).

ALLO MSC-uri AUTO MSC-uri GLOBAL

Regenerare cardiovasculară și terapie genică

(n=14) (n=13)

11,4 g

5,6 g

5,9 g

12,8 g

7,2 g

Pre-CSC

4 luni după CSC

12 luni după CSC

FIGURA 30-4 Rezultate din studiul SCIPIO: în acest studiu, celulele cardiace autologe c-kit-pozitive au fost amplificate din materialul de biopsie a anexei atriale drepte obținut la intervenție chirurgicală. Infuzia intracoronară ulterioară a acestor CSC a produs o dimensiune redusă a infarctului și o fracție de ejecție crescută. FWHM = jumătate-maxim pe toată lățimea. (De la Chugh AR, Beache GM, Loughran GH, et al: Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy. The SCIPIO trial: Surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. Circulation 126(11 Suppl): S54, 2012; celule stem la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (SCIPIO): rezultatele inițiale ale unui studiu randomizat de fază 1 Lancet 378:1847, 2011.)

Din perspectiva testării clinice, o altă abordare în terapia pe bază de celule implică extinderea culturii colecțiilor de celule care au fost numite cardiosfere. Aceste colecții de celule, care pot fi obținute din materialul de biopsie cardiacă, au fost demonstrate în studiul CADUCEUS (la pacienții cu disfuncție ischemică ventriculară stângă după un IM recent) pentru a reduce dimensiunea infarctului. Sunt anticipate încercări suplimentare pentru această abordare.

Mecanismele de acțiune ale celulelor stem cardiace. După IM, inima suferă un proces de remodelare care este proporțional, ca natură și amploarea reparării, cu dimensiunea leziunii (vezi capitolul 22).⁶ Acest proces, care implică depunerea de colagen, alterarea matricei de colagen și pierderea microvasculaturii, duce la un fenotip în care cicatricea miocardică se subțiază și se dilată, alterând forma întregului ventric. Cicatricea și modificările de formă și eficiența contractilă ale camerei ventriculare devin substratul pentru moartea subită cardiacă și insuficiența cardiacă. Astfel, deși atenția inițială s-a concentrat asupra capacității unei terapii celulare de a reface noi miocite cardiace, noi perspective au sugerat că unele strategii terapeutice celulare sunt eficiente datorită unei combinații de efecte care, pe lângă repopularea celulară, promovează și neovascularizarea³⁶ și reducerea dimensiunii efective a cicatricii. eliberarea metaloproteazelor matriceale, care ar putea contribui la reducerea fibrozei tisulare.

Regenerarea cardiomiocitelor. Scopul final al terapiei pe bază de celule este de a reface cardiomiocite care sunt pierdute ca o consecință a leziunii cardiace directe, care la rândul său inițiază procesul de formare și remodelare a cicatricilor. Deși măsura în care celulele AWBM și MSC-urile se diferențiază în cardiomiocite este controversată, aceste tipuri de celule au produs îmbunătățiri măsurabile în starea de remodelare a ventriculului.³⁸ Într-adevăr, MSC-urile sunt demonstrate a fi capabile atât de prevenirea, cât și de inversarea remodelării, iar acest lucru se dovedește a fi datorat, cel puțin parțial, diferențierii MSC-urilor în elemente cardio-vasculare. Trebuie remarcat totuși că acest lucru este foarte controversat și multe studii dezvăluie o diferențiere minimă sau deloc a cardiomiocitelor. Acesta din urmă a determinat ipoteza „paracrină” conform căreia MSC-urile îmbunătățesc funcția cardiacă în mare parte datorită eliberării factorilor de creștere și a citokinelor.^{1,39} Pe de altă parte, studiile experimentale susțin puternic capacitatea CSC de a grefă și de a se diferenția, iar acest lucru a fost demonstrat atât la modelele animale mici, cât și la cele mari.⁴⁰

Descoperirea și caracterizarea CSC endogene au avansat foarte mult înțelegerea mecanismelor de acțiune ale terapiei celulare de succes. Într-o consecință foarte importantă a acestei înțelegeri, recent a devenit apreciat că MSC-urile derivate din măduva osoasă amplifică numărul și angajamentul de linie al celulelor stem endogene c-kit-pozitive.

celulele pentru a stimula repararea endogenă cardiacă a fost confirmat, utilizând modele de urmărire a liniei murine, de către Loffredo și colegii de muncă.¹¹ De remarcat, acest principiu a fost testat într-un model de infarct porc în care celulele c-kit cardiace umane au avut o eficacitate mai mare atunci când sunt amestecate cu MSC în reducerea dimensiunii infarctului.⁴¹

Importanța interacțiunilor celulă-celulă. Poate că una dintre cele mai mari perspective în domeniul cardiologiei regenerative este aceea a două sau mai multe tipuri de celule care lucrează împreună pentru a obține rezultatul terapeutic dorit. Un exemplu cheie derivă din observațiile grupului nostru și ale altor cercetători conform cărora MSC-urile stimulează recrutarea endogenă de CSC c-kit.⁸ Mai mult, aceste experimente au demonstrat importanța interacțiunilor celulă-celulă. MSC-urile și CSC-urile pozitive pentru c-kit formează joncțiuni gap și conexiuni mecanice mediate de N-cadherină (vezi Fig. e30-1). Astfel, ideea că celulele exercită un efect paracrin important pare să aibă o complexitate mai mare. Formarea de joncțiuni între celule permite comunicarea directă celulă-celulă și, de importanță, joncțiunile gap sunt probabil capabile să transmită micro-ARN-uri.⁴² Alte strategii care utilizează combinații de celule ca terapie pot fi acum raționalizate. De exemplu, celulele puternic cardiopoietice pot fi combinate cu celule vasculogenice.⁴³

Perspectiva că diferite tipuri de celule pot lucra împreună pentru a obține o regenerare a țesuturilor cu succes deschide oportunitatea terapeutică majoră de a utiliza combinații de celule. Realizarea, de exemplu, că regenerarea țesutului cardiac necesită nu numai noi miocite, ci și vase de sânge mici și mari adecvate, acțiuni antifibrotice și elemente de susținere adecvate face atractivă propunerea că o celulă cardiopoietică ar putea fi combinată cu un precursor endotelial sau un MSC. La un nivel superior, conceptul că terapia celulară ar putea reconstitui de fapt nișele CSC lipsă oferă ideea extrem de atractivă că reconstituirea nișei ar putea crea un mediu reparator durabil și durabil în inima rănită.⁴⁴

Aplicații clinice ale celulelor stem

Boala cardiacă ischemică

Totalitatea dovezilor susțin acum eficacitatea potențială a terapiei celulare pentru o multitudine de stări ischemice, inclusiv IM acut (în care terapia celulară previne remodelarea),^{17,45} miocard ischemic cronic (reversează remodelarea), miocardul hibernant (demonstrat la modelele animale mari, dar netradusă încă) și angina pectorală intratabilă. Fiecare dintre aceste zone de boală a fost supusă unui studiu de fază I cu succes și, în unele cazuri, studiului de fază II și, în special în cazul IM acut, este gata să inițieze investigația pivot de fază III. Succesul clinic al acestor abordări va fi dezvăluit numai atunci când studiile pivot, alimentate pentru obiective clinice dure, sunt finalizate (vezi Tabelul 30-1).

Indicații clinice netradiționale

Deși accentul principal în domeniul terapiei celulare a fost pe boala cardiacă ischemică, alte câteva scenarii clinice merită luate în considerare ca ținte potențiale.

Cardiomiopatie dilatată idiopatică

Poate că un domeniu de cea mai mare nevoie nesatisfăcută este cel al cardiomiopatiei dilatate idiopatice (DCM), o tulburare care afectează aproximativ 2 milioane de americani, într-o gamă de vârstă foarte largă (vezi capitolele 25 și 65). DCM se datorează unor leziuni slab caracterizate ale miocitelor cardiace, cu un grad variabil de pierdere a miocitelor. În DCM, inima prezintă niveluri crescute de apoptoză a miocitelor, hipertrofie a miocitelor și fibroză interstițială. O constatare importantă în această stare este conservarea rezervoarelor intacte de CSC; pacienții afectați sunt, prin urmare, candidați pentru terapia celulară cu preparate autologe sau terapii concepute pentru a promova recrutarea de celule stem/precursoare endogene. Această ipoteză formează baza studiului POSEIDON-DCM în curs, NCT01392625, care înrolează în prezent pacienți (clinicaltrials.gov).

Tulburări ale copilăriei/boli cardiace congenitale

Tulburările copilăriei sunt boli critice în care terapia celulară ar putea aborda nevoi majore nesatisfăcute. Copiii cu cardiomiopatie se confruntă cu morbiditate și mortalitate substanțială, iar abordarea actuală a bolilor cardiace congenitale implică de obicei proceduri chirurgicale majore. Strategiile regenerative care implică regenerarea valvelor tisulare și construcția de plasturi biologice au potențialul de a avansa în tratamentul bolilor cardiace din copilărie. Experiența cu terapia celulară pentru cardiomiopatie poate avea, de asemenea, implicații substanțiale pentru gestionarea cardiomiopatiilor din copilărie, inclusiv DCM idiopatică, miocardita și cardiomiopatiile post-chimioterapie sau induse de radiații.

Profilul de siguranță al terapiei cu celule cardiace

Totalitatea dovezilor din studiile de până în prezent, care utilizează diferite celule de măduvă osoasă pentru pacienții cu infarct miocardic acut sau insuficiență cardiacă ischemică, au evidențiat un profil de siguranță remarcabil. Preocupările notabile care au fost ridicate includ riscul de proaritmie, formarea tumorii sau a altor țesuturi ectopice, riscurile legate de livrare și riscurile legate de migrarea celulelor în locații nedorite. În mod remarcabil, puține dintre aceste preocupări au părut să se materializeze, în special în ceea ce privește formarea țesutului ectopic sau reacțiile imunologice. Într-un studiu de fază I cu MSC-uri alogene intravenoase pentru IM acut, nu s-a observat o creștere a efectelor secundare, cum ar fi formarea de tumori sau țesut ectopic, iar o constatare provocatoare în unele cazuri a fost o scădere a efectelor secundare pulmonare și a aritmiilor, sugerând un efect terapeutic¹⁷.

Succesul relativ în această etapă a investigației, cu siguranță în ceea ce privește profilul de siguranță, a determinat extrapolarea testelor clinice către alte domenii ale disfuncției miocardice și căutarea unor produse terapeutice celulare cu potențial mai mare eficacitate. Stadiul incipient

investigația clinică este în curs de desfășurare pentru produsele celulare de a doua generație. După cum s-a descris mai devreme, acestea includ MPC, celule stem cardiopoiectice îmbunătățite și combinații de celule.

Un rol pentru celulele stem embrionare și celulele stem pluripotente inductibile?

Utilizarea celulelor stem pluripotente pentru repararea cardiacă are ca scop obținerea repopulării celulare. În modelele experimentale, celulele stem embrionare (ESC) și celulele stem pluripotente inductibile (celule iPS) grefează robust și se diferențiază în miocite cardiace. De remarcat, succesul strategiilor, discutate mai devreme, care utilizează celule stem adulte și/sau celule stem specifice țesutului poate evita sau reduce necesitatea utilizării celulelor ESC sau iPS într-o manieră larg răspândită din punct de vedere terapeutic. O utilizare importantă a acestor celule este pentru screeningul medicamentelor și pentru dezvoltarea miocitelor specifice pacientului.⁴⁶

Diferențierea Dirijată

Recent a fost demonstrată experimental și noțiunea de diferențiere dirijată a fibroblastelor gazdă.^{47,48} Aceasta ridică o nouă strategie interesantă de stimulare a reparației cardiace prin inducerea diferențierii fibroblastelor cardiace endogene în miocite.

Rezumat și perspective de viitor pentru terapia celulară

Ultimul deceniu a fost martorul unor eforturi extraordinare pentru a promova medicina regenerativă în zona cardiovasculară. Au fost depuse eforturi extraordinare pentru a testa ipoteza că terapia pe bază de celule poate fi eficientă pentru a trata o multitudine de tulburări cardiace, inclusiv IM acut, insuficiență cardiacă, miocard în hibernare și angina pectorală cronică. Rezultatele în prezent sunt încurajatoare, deși nu atât de dramatice pe cât au imaginat unii anchetatori. De fapt, au fost realizate progrese rapide în tehnologiile atât pentru procesarea celulară, cât și pentru strategiile de livrare, a căror combinație optimă va spori, fără îndoială, eficacitatea abordării. În ciuda controverselor, domeniul a avansat translațional până la punctul în care strategiile celulare multiple sunt în studii de fază II. Se poate aștepta ca cele mai bune dintre aceste abordări să fie testate în studiile pivot pentru eficacitatea clinică în următorul deceniu.

INGINERIA ȚESUTURILOR

Ingineria tisulară, în concepția sa inițială, urmărește furnizarea de grefe de țesut vii care ar putea fi utilizate pentru a repara chirurgical sau a înlocui miocardul mort sau defect congenital. Construcțiile mușchiului inimii pot fi generate folosind populații de celule înșămânțate într-o schelă matrice pentru a forma țesut cardiac proiectat tridimensional. Până acum, a fost o provocare să se genereze țesut in vitro cu forță contractilă și dimensiune suficientă pentru a susține inima în deficiență.⁴⁹ Diverse condiții de cultură au fost utilizate în combinație cu mai multe amestecuri de celule (de exemplu, cardiomiocite neonatale, fibroblaste, mioblaste scheletice, celule stem adulte și ESC) pentru crearea unei game de plasturi, benzi, bucle de țesut și camera mea de țesut in vitro. Grefarea țesutului cardiac

modificat din cardiomiocite de șobolan neonatal pe inimile de șobolan după MI a îmbunătățit funcția contractilă și s-a dovedit a fi cuplată electric cu miocardul nativ. ESC-urile și celulele iPS, de la animale și oameni, sunt surse alternative pentru generarea de țesut cardiac in vitro și, deși a fost demonstrată supraviețuirea țesutului cardiac artificial implantat la șobolan, maturarea fenotipului tisular este o provocare importantă, iar grefarea urmată de îmbunătățirea funcțională a inimii umane rămâne un obiectiv ambițios. În plus, dimensiunea structurilor tipice de țesut cardiac proiectat avascular este limitată de difuzia oxigenului. În consecință, cercetătorii au fuzionat mai multe inele sau foi de țesut individual cultivate individual și sunt în curs de dezvoltare diverse strategii pentru a crea construcții vascularizate care pot fi perfuzate și integrate cu circulația gazdei.

La interfața dintre ingineria tisulară și terapia celulară, dezvoltarea de noi biomateriale a câștigat un interes din ce în ce mai mare recent. Au fost dezvoltate materiale de matrice biodegradabile cu proprietăți chimice și mecanice sofisticate pentru a fi utilizate ca restricții ventriculare și pentru a oferi schele pentru ingineria tisulară in vitro. regenerarea și repararea cardiacă ulterioară.

TERAPIA GENICA

În timp ce baza terapiei celulare este repopularea zonelor deteriorate din interiorul inimii cu celule noi, baza terapiei genice este repararea miocitelor cardiace compromise în inima în deficiență. Prin expresia unor proteine specifice sau prin reglarea lor în jos, transferul de gene țintit poate salva funcția celulelor cardiace in vivo.

Vectori de terapie genică

Dezvoltarea intervenției de transfer de gene cardiovasculare necesită abordarea mai multor factori pentru a asigura o eficiență ridicată în timp ce minimizează toxicitatea.⁵¹ Acestea includ înțelegerea biologiei celulelor țintă și a transgenelor și a modelelor temporale și spațiale ale procesului fiziopatologic cardiovascular specific. În plus, alegerile sistemelor de livrare a genelor și vectorilor determină, de asemenea, în mod critic rezultatele clinice. Răspunsul la aceste întrebări va dicta proporția de celule țintă din miocard care trebuie modificate cu succes genetic pentru a obține cardioprotecție. Restabilirea contractilității miocardice în contextul insuficienței cardiace necesită transferul de succes al genei către o mare majoritate a miocitelor cardiace din miocardul ventricular pentru a permite un impact semnificativ asupra funcției ventriculare. În plus, modelul temporal necesar al expresiei transgenei va determina alegerea sistemului de transfer al genelor care poate fi folosit pentru rezultate eficiente și pozitive. Sistemele de livrare a genelor pot fi clasificate în două categorii, sisteme nevirale și sisteme virale recombinante, fiecare având profiluri unice în exprimarea transferului de gene și avantaje/dezavantaje așa cum se arată în Figura 30-5. Vectorii nevirali includ ADN plasmidic gol, complexe ADN lipozomal, ADN purtat de polimer și oligonucleotide. Plasmidele sunt ADN-uri circulare dublu catenare care conțin transgene care codifică proteine de interes, pe lângă faptul că au secvențe amplificatoare și promotoare.⁵¹

Vectorii virali din familia Retroviridae includ retrovirusul și lentivirusul.⁵¹ Retrovirusurile conțin ARN cu sens pozitiv monocatenar, care utilizează o transcriptază inversă codificată viral pentru a genera ADN dublu catenar. Pentru integrarea ADN-ului viral în genomul celulei gazdă, membrana nucleară a celulei gazdă trebuie să fie descompusă, așa cum se întâmplă în timpul diviziunii celulare; prin urmare, retrovirusurile sunt limitate la infectarea celulelor în diviziune și nu pot transduce eficient majoritatea cardiomiocitelor. Vectorii lentivirali, tot din familia Retroviridae, sunt viruși ARN monocatenar care utilizează transcriptaza inversă și integrarea genomului pentru exprimarea pe termen lung a transgenelor. Integrarea aleatorie oferită de lentivirus continuă să fie o preocupare.

Adenovirusul este un virus neînvelit, neintegrator, care conține ADN dublu catenar cu două regiuni transcripționale principale, fază timpurie și fază târzie. Faza timpurie codifică proteinele virale E1, E2, E3 și E4, care sunt necesare pentru activarea fazei S a ciclului celular, ADN polimeraza și proteinele de splicing. Proteinele E1 la E4 provoacă un răspuns imun înăscut semnificativ, care este provocarea terapeutică majoră în utilizarea adenovirusului în aplicații umane. Vectorii adenovirali „fără intestin” de a treia generație cu E1 până la E4 șters au un profil de imunogenitate mai scăzut, depășind astfel parțial acest obstacol.⁵¹ În inimă, expresia transgenei adenovirale este robustă, dar tranzitorie. Nivelurile de expresie a transgenelor atinge vârful în 2 până la 3 zile, dar revin la niveluri nedetectabile în 2 săptămâni. Această limitare impune provocări terapeutice pentru procesele patologice cronice, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, dar utilizarea vectorilor adenovirali recombinanți poate fi adecvată pentru exprimarea pe termen scurt a factorilor proangiogenici.

Virușii adeno-asociați (AAV) sunt membri ai familiei Parvoviridae și sunt viruși ADN monocatenar, fără anvelopă.⁵² AAV-urile sunt relativ mici (20 nm) și, prin urmare, sunt limitate în genomul lor.

capacitate de 4,7 kilobaze. Cele 13 serotipuri raportate de AAV prezintă diferite grade de tropism tisular, în funcție de structura proteinei capsidei.⁵² Serotipurile AAV 1, 6, 8 și 9 au fost identificate ca fiind cele mai cardiotrope; cu toate acestea, transducția semnificativă în țesuturile nețintă, cum ar fi ficatul, mușchiul scheletic și plămânul, persistă. Anticorpii neutralizanți la diferite serotipuri de AAV sunt prezenți la aproximativ 20% până la 80% din populație, limitând sever utilizarea potențială terapeutică a AAV și constituie un criteriu major de excludere în multe studii clinice bazate pe AAV.

Diferitele sisteme de vectori au toate cinetici de expresie și tropisme tisulare diferite care trebuie luate în considerare în proiectarea studiilor de terapie genetică umană. Expresia nespecifică și efectele în afara țintei sunt obstacole pentru orice modalitate terapeutică.

Țintele moleculare ale terapiei genice

Ultimele 2 decenii au fost martorii unei evoluții semnificative în înțelegerea noastră a fiziopatologiei insuficienței cardiace în dimensiunile sale moleculare și celulare, lărgând astfel sfera intervențiilor disponibile pentru terapia genică. Pentru ca țintele să fie validate,

este important ca acestea să salveze funcția pe modele animale atunci când insuficiența cardiacă a fost deja stabilită, ca salvarea să nu fie asociată cu aritmogeneză și să se stabilească un efect de doză de genă (adică, odată cu creșterea expresiei genelor, se observă o îmbunătățire concomitentă a funcției). Cuplarea excitație-contrație este dereglată la mai multe niveluri în dezvoltarea insuficienței cardiace. Din acest motiv, diferitele canale, transportori și proteine critice au fost vizate farmacologic și prin editare genetică pentru a restabili funcția contractilă. În Figura 30-6, sunt prezentate diferitele ținte în cuplarea excitație-contrație.

Vizează sistemul 0-adrenergic

Semnalizarea beta-adrenergică este afectată negativ de multiple modificări care duc la reglarea și desensibilizarea receptorilor beta-adrenergici (β -AR) (vezi capitolele 21 și 22). Reglarea pozitivă a receptorului kinazei 2 cuplate cu proteina G critică (GRK2) a fost legată de anomalii de semnalizare β -AR. Mai multe experimente bazate pe gene au testat ipoteza că manipularea genetică a sistemului miocardic β -AR poate îmbunătăți funcția cardiacă. Atât livrarea miocardică directă, cât și intracoronară a adenovirusului care conține transgena umană β 2-AR au avut ca rezultat o performanță cardiacă îmbunătățită la rozătoare și modele de mamifere.⁵³

Interacțiunea dintre β -AR activate și proteinele G este reglată de kinaze care modulează activitatea receptorului prin fosforilarea capătului său carboxil terminal. Desensibilizarea dependentă de agonist este mediată de o familie de receptori cuplați cu proteina G

la șoarecii transgenici a dus la îmbunătățirea funcției cardiace ca răspuns la stimularea adrenergică, împreună cu producția crescută de AMPc în miocite cardiace izolate. De importanță, AC VI a avut un efect neutru asupra funcției bazale a inimii și nu a fost asociat cu nicio anomalie structurală a inimii. Într-un model de stimulare a insuficienței cardiace la porci, administrarea intracoronară a adenovirusului care codifică AC VI a dus la îmbunătățirea funcției ventriculare stângi și remodelare, asociată cu creșterea capacității de generare a cAMP.⁵⁵ Efectele favorabile ale AC VI în studiile preclinice sunt încurajatoare, iar această abordare este în prezent în investigație pentru inițierea studiilor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Vizând proteinele ciclice Ca^{2+} . Insuficiența cardiacă este caracterizată prin defecte multiple ale proteinelor de manipulare a Ca^{2+} implicate în cuplarea excitației contractiei (vezi Fig. 30-6) (vezi capitolele 21 și 22). Inversarea acestor defecte prin tehnici de terapie genetică a arătat rezultate foarte promițătoare. Cu mai bine de 20 de ani în urmă, Gwathmey și asociații au raportat pentru prima dată că ciclul calciului este anormal în insuficiența cardiacă umană⁵⁶ și că această anomalie s-a datorat în parte scăderii activității SERCA2a (reticulul sarcoplasmatic Ca^{2+} -ATPaza de tip 2a), indiferent de etiologia insuficienței cardiace. Mai important, supraexprimarea pe termen lung a SERCA2a prin eliberarea intracoronară a AAV purtător de SERCA2a a fost asociată cu menținerea funcției sistolice și remodelarea ventriculară îmbunătățită într-un model de supraîncărcare a volumului porc al insuficienței cardiace.⁵⁷ Dincolo de efectele sale asupra creșterii contractilității, transferul

genei SERCA2a s-a dovedit că restabilește aprovizionarea cu energie și scăderea stării energetice a inimii, atât în ceea ce privește scăderea stării de utilizare a inimii. aritmii⁵⁷ și sporesc fluxul coronarian prin activarea oxidului nitric sintetazei (NOS) în celulele endoteliale (adică, eNOS).⁵⁷ O preocupare cu reumplerea reticulului sarcoplasmatic cu Ca²⁺ în stabilirea unui receptor de rianodină permeabil a fost posibilitatea de a induce aritmii ventriculare. De fapt, mai multe studii au arătat acum că transferul genei SERCA2a scade incidența aritmiilor ventriculare în cadrul modelelor de insuficiență cardiacă, îmbunătățește substratul aritmogen și limitează factorii declanșatori.⁵⁹

O altă abordare pentru îmbunătățirea manipulării Ca²⁺ implică inhibarea fosfolambanului (PLN) (vezi capitolul 21). Scăderea PLN în miocitele cardiace umane a arătat o îmbunătățire a vitezelor de contracție și relaxare similară cu beneficiul observat cu transferul genei SERCA2a. Reducerea la tăcere a exprimării PLN într-un model de insuficiență cardiacă de oaie a dus la îmbunătățirea activității SERCA împreună cu îmbunătățirea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng. Vectorul AAV9-ARNi a generat o producție cardiacă stabilă a unei secvențe de ARN reglatoare, care, la rândul său, a suprimat expresia PLN. Proteina SERCA2a a fost ulterior crescută, însoțită de restabilirea funcției cardiace sistolice și diastolice.⁶⁰

Insuficiența cardiacă este, de asemenea, asociată cu o activitate crescută a proteinei fosfatazei 1 la om, ducând la defosforilarea PLN.

Supraexprimarea PP1 la șoareci a fost asociată cu scăderea răspunsurilor contractile mediate de p-AR, funcția cardiacă deprimată și moartea prematură în concordanță cu insuficiența cardiacă. Exprimarea unui I-1 activ constitutiv la șoarecii transgenici a condus la inhibarea PP1, cu fosforilare crescută a PLN și contractilitate cardiacă îmbunătățită.⁶¹ Un studiu recent pe un model animal mare de insuficiență cardiacă indusă de leziuni ischemice a arătat că AAV9 supraexprimand o formă activă constitutiv a I-1 (I-1c) a îmbunătățit funcția contractilă⁶¹.

S100 face parte dintr-o familie de proteine Ca²⁺-modulate implicate în activitățile de reglare intracelulară. S100A1 este cea mai abundentă izoformă a proteinei S100 din inimă. Promovează funcția contractilă și de relaxare cardiacă prin îmbunătățirea activității ambelor receptori de rianodină și transferul genei SERCA2a,⁶² AAV9 a S100A1 într-un model preclinic de cardiomiopatie ischemică a indus îmbunătățiri semnificative ale funcției contractile, întărind rațiunea că un studiu clinic al insuficienței cardiace umane ar trebui să fie⁶² pentru insuficiența cardiacă umană.

Recent, Kho și colegii au raportat că nivelurile și activitatea SERCA2a în cardiomiocite sunt modulate în paralel cu nivelurile modulatorului mic de tip ubiquitin-like tip 1 (SuMo1).⁶³ SUMO-urile sunt o familie de peptide care modifică în linii mari funcția altor proteine din celule printr-o modificare post-translațională cunoscută sub numele de sumoilare. Grupul lui Kho a descoperit că sumoilarea a îmbunătățit stabilitatea SERCA2a în celulă, precum și creșterea activității acesteia. Nivelurile de SUMO1 au fost reduse la modelele de insuficiență cardiacă murine și de porc și la ventriculii umani care nu suferă. Creșterea nivelurilor

SUMO1 prin transferul genei AAV9 a condus la o restabilire a nivelurilor SERCA2a, la îmbunătățirea performanței hemodinamice și la reducerea mortalității în rândul animalelor cu insuficiență cardiacă.

Homing de celule stem

După cum sa menționat mai devreme, atunci când țesutul cardiac este deteriorat de o ofensă ischemică, celulele progenitoare cardiace sunt recrutate la locul leziunii pentru a ajuta repararea. Este prea clar, însă, din numărul supraviețuitorilor unui atac de cord care suferă de hipertrofie și insuficiență cardiacă, că acest proces de reparare este limitat. S-a demonstrat că un număr de factori endogeni îmbunătățesc mobilizarea celulelor stem în zona leziunii. Un astfel de factor, factorul de celule stem (SCF), este ligand pentru receptorul c-kit de suprafață celulară, exprimat pe celulele progenitoare, și atât recrutează celule progenitoare, cât și promovează proliferarea acestora. După transferul de gene al SCF în

modele experimentale de ischemie miocardică, inimile au prezentat fibroză scăzută, mai puțină hipertrofie ventriculară stângă și, de importanță, o funcție îmbunătățită.⁶⁴ Inimile care supraexprima SCF au recrutat un număr mai mare de celule progenitoare și au supraviețuit mai mult. Complexul factor-1 derivat din celulele stromale (SDF-1)-CXCR4 este un alt factor și a apărut ca o țintă terapeutică în insuficiența cardiacă ischemică, datorită capacității sistemului SDF-1-CXCR4 de a promova orientarea celulelor stem în zonele lezate ale miocardului.⁶⁵

Sisteme de livrare celulară și genetică

Lista tehnologiilor cateterelor pentru administrarea agenților biologici direct în miocard continuă să se extindă.⁶⁶ Capacitatea de a viza în mod adecvat inima cu agenți terapeutici și caracteristicile sistemului de livrare joacă un rol cheie în succesul abordării. Într-adevăr, caracteristicile acului pot juca un rol crucial în retenția celulară. Diferite căi de administrare au folosit anatomia coronariană și ventriculară a inimii umane. Infuzia intracoronariană a agenților biologici în arterele coronare selective, cu și fără ocluzie, a fost utilizată în studiile clinice⁶⁶ (Fig. 30-7). În plus, perfuzia retrogradă prin sinusurile coronariene a fost testată mai ales în medii preclinice cu diferite grade de succes. Injecțiile directe miocardice folosind tehnici chirurgicale sau pe bază de cateter sunt testate într-un număr de studii clinice (Fig. 30-8). Injecțiile ventriculare pe bază de cateter sunt îmbunătățite de sisteme de cartografiere electromecanice. În cele din urmă, injectarea pericardică a agenților biologici a fost testată și pe modele animale, dar eficacitatea acestora nu a fost confirmată (vezi Fig. 30-8). profilul și efectele biologice ale transferului de gene ale ADN-ului complementar SERCA2a (ADNc) prin administrarea unui AAV1 recombinant (AAV1. SERCA2a) la pacienți cu insuficiență cardiacă avansată.⁶⁶ Acest studiu de fază I pe 12 pacienți cu insuficiență cardiacă avansată tratați cu una dintre cohortele de patru doze de AAV1. proces. În studiul de fază II, eficacitatea a trei cohorte de doze diferite de AAV1.SERCA2a (doză mică: 6×10^{11} DRP [particule rezistente la ADNzază]; doză medie: 3×10^{12} DRP; și doză mare: 1×10^{13} DRP) față de placebo a fost evaluată la 39 de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată. La 12 luni de urmărire, în comparație cu grupul placebo, grupul cu doze mari a prezentat

semne și simptome reduse de IC și stare funcțională îmbunătățită, profil biomarker și funcție ventriculară stângă. O scădere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare (spitalizări legate de insuficiență cardiacă, episoade de agravare a insuficienței cardiace, deces sau necesitatea dispozitivelor de asistență ventriculară stângă sau transplant cardiac) a fost evidentă la pacienții care au primit doze mari de AAV1.SERCA2a comparativ cu cei care au primit placebo, așa cum se arată în Figura 30-9. Nu s-au observat creșteri ale evenimentelor adverse, evenimentelor legate de boală, anomalii de laborator sau aritmii la pacienții tratați cu AAV1.SERCA2a în comparație cu cei din grupul placebo.⁶⁷ Sunt acum în curs de desfășurare studii clinice suplimentare, inclusiv un studiu internațional pe 250 de pacienți (desemnați aleatoriu pentru a primi tratament sau placebo într-un raport de 1. 1 x 1013 DRP este o terapie eficientă pentru reducerea evenimentelor clinice în insuficiența cardiacă avansată (NCT01643330).

Alte două studii clinice care vizează SERCA2a înrolează în prezent pacienți. Primul studiu se referă la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată care au primit dispozitive de asistență ventriculară stângă cu cel puțin 1 lună înainte

tratament și care vor primi fie AAV1.SERCA2a, fie ser fiziologic. Acest

Studii clinice în terapia genică

După ani de eșecuri consecutive, studiile de terapie genică pentru anumite boli monogenice au demonstrat unele succese, în special pentru orbirea moștenită la un pacient pediatru cu amauroză congenitală a lui Leber și în hemofilie.⁶⁶

Primul studiu clinic de terapie genetică la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost lansat în Statele Unite în 2007. CUPID (Calcium Up-Regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease) este un studiu multicentric conceput pentru a evalua studiul de siguranță care se desfășoară în Regatul Unit (NCT00534703). Al doilea studiu este un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, la Spitalul Pitie-Salpetriere din Paris, cu obiectivul principal de a investiga impactul AAV1.SERCA2a asupra parametrilor de remodelare cardiaca la pacienții cu insuficiența cardiacă severă (NCT01966887).

Într-un studiu clinic separat, sponsorizat de Departamentul Afacerilor Veteranilor din SUA și de National Institutes of Health (NIH), adenovirusul-5 care codifică AC VI uman este administrat prin injecție intracoronară la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (NCT00787059). Obiectivele primare ale eficacității sunt un compus din modificări ale timpului de exercițiu pe banda de alergare, ale funcției ventriculare stângi prin ecocardiografie înainte și în timpul perfuziei cu dobutamina și ale ratei de dezvoltare și scădere a presiunii ventriculare stângi (dP/dt și $-dP/dt$) înainte și în timpul perfuziei cu dobutamina.

Un studiu suplimentar⁶⁵ a examinat efectele injectării SDF-1 direct în miocard la pacienții cu boală cardiacă ischemică (NCT01082094). A fost efectuat un studiu deschis de creștere a

dozei pentru a evalua siguranța unei doze unice de SDF-1 administrată prin injecție endomiocardică la cohorte de adulți cu insuficiență cardiacă ischemică. În acest studiu de fază I, pacienții cu cardiomiopatie ischemică au primit oricare dintre cele trei doze diferite de SDF-1: 5, 15 sau 30 mg, administrate prin injecție endomiocardică. Pacienții au fost urmăriți timp de 12 luni cu evaluarea mai multor rezultate clinice. Administrarea endomiocardică a SDF-1 s-a dovedit a fi fezabilă și sigură.⁶⁵ Deși acest studiu de fază I a fost conceput în primul rând pentru a evalua siguranța abordării la oameni, s-a constatat că pacienții cărora li s-a administrat cele mai mari doze (15 și 30 mg) au o îmbunătățire a stării clinice, așa cum se reflectă în calitatea vieții, distanța de 6 minute de mers pe jos a inimii (NYHA) și New York.

FIGURA 30-8 Injecția miocardică directă și injecția pericardică. A, Injecție miocardică percutanată. Vectorul este eliberat printr-un cateter de injecție folosind o abordare endocardică. B, Injecție chirurgicală miocardică. Vectorul este eliberat folosind o abordare epicardică. C, Injecție pericardică percutanată.

Regenerare cardiovasculară și terapie genică

1-6n - Placebo

LU I- <

CC

LU >

I- < —I z>

S z> o

LU

1.4-

LU

1.2-

1-

lu 0,8- cc CC0,6-

U0.4- LU CC0.2-

AAV1.SERCA2a Doză mică

AAV1.SERCA2a Doza medie

— AAV1.SERCA2a Doză mare

LUNĂ

FIGURA 30-9 Ratele cumulate ale evenimentelor clinice ajustate pentru riscul competitiv de evenimente terminale în studiul de fază II CUPID la pacienții cu insuficiență cardiacă severă care au primit injecții intracoronare cu (1) soluție salină, (2) AAV1.SERCA2a în doză mică, (3) AAV1.SERCA2a în doză medie sau (4) injecții AAV1.SERCA2a mai mari. Pacienții au fost urmăriți timp de 12 luni. (De la Jessup M, Greenberg B, Mancini D și colab.: Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): un studiu de fază 2 a terapiei genice intracoronariene a reticulului sarcoplasmic Ca^{2+} -ATPaza la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. *Circulație* 124:0114, 2:0114).

Rezumat și perspective de viitor pentru terapia genică

Pe măsură ce înțelegerea noastră a mecanismelor moleculare asociate cu insuficiența cardiacă s-a îmbunătățit și vectori cu proprietăți cardiotrope sunt în curs de dezvoltare, terapia genică poate fi considerată acum ca un tratament adjuvant viabil la terapiile mecanice și farmacologice pentru insuficiența cardiacă. În următorii ani, vor apărea mai multe ținte care sunt susceptibile de manipulări genetice, împreună cu sisteme de vectori mai avansate, ceea ce va duce, fără îndoială, la studii clinice mai sigure și mai eficiente în terapia genică pentru insuficiența cardiacă.

Strategiile terapeutice celulare și genetice apar în prezent ca noi abordări promițătoare pentru a modifica în mod fundamental structura și funcția inimii bolnave. Ambele strategii au un sprijin experimental semnificativ care stă la baza aplicării lor, iar datele din studiile clinice acumulate susțin siguranța și eficacitatea potențială a acestora.

Aceste abordări sunt importante deoarece abordează probleme fundamentale ale fiziopatologiei bolii care nu sunt abordate de terapiile actuale. Evoluțiile acestor strategii au potențialul de a avea un impact major în managementul pacienților în viitor.

Mulțumiri

Activitatea Dr. Hare este susținută de granturile NIH R01 HL094849, P20 HL101443, R01 HL084275, R01 HL107110 și U54 HL081028. Activitatea Dr. Hajjar este susținută de granturile NIH R01 HL093183, P20HL100396 și P50 HL112324.

Referințe

Terapia celulară

Williams AR, Hare JM: Celulele stem mezenchimale: biologie, fiziopatologie, constatări translaționale și implicații terapeutice pentru bolile cardiace. *Circ Res* 109:923, 2011.

Anversa P, Kajstura J, Rota M, Leri A: Regenerarea inimii noi cu celule stem. J Clin Invest 123:62, 2013.

Garbern JC, Lee RT: Terapia cu celule stem cardiace și promisiunea regenerării inimii. Cell Stem Cell 12:689, 2013.

Mollova M, Bersell K, Walsh S și colab.: Proliferarea cardiomiocitelor contribuie la creșterea inimii la oamenii tineri. Proc Natl Acad Sci USA 110:1446, 2013.

Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al: Dovezi pentru reînnoirea cardiomiocitelor la om. Science 324:98, 2009.

Williams AR, Trachtenberg B, Velazquez DL și colab: Injectarea intramiocardică de celule stem la pacienții cu cardiomiopatie ischemică: recuperare funcțională și remodelare inversă. Circ Res 108:792, 2011.

D'Amario D, Fiorini C, Campbell PM și colab: Celulele stem cardiace competente din punct de vedere funcțional pot fi izolate din biopsiile endomiocardice ale pacienților cu cardiomiopatii avansate. Circ Res 108:857, 2011.

Hatzistergos KE, Quevedo H, Oskouei BN și colab.: Celulele stem mezenchimale din măduva osoasă stimulează proliferarea și diferențierea celulelor stem cardiace. Circ Res 107:913, 2010.

Suncion VY, Schulman IH, Hare JM: Analiza concisă: rolul studiilor clinice în descifrarea mecanismelor de acțiune a terapiei bazate pe celule cardiace. Stem Cells Transl Med 1:29, 2012.

Suzuki G, Iyer V, Lee TC, Canty JM Jr: Celulele stem mezenchimale autologe mobilizează celulele progenitoare ale măduvei osoase cKit+ și CD133+ și îmbunătățesc funcția regională în miocardul hibernant. Circ Res 109:1044, 2011.

Loffredo FS, Steinhauser ML, Gannon J, Lee RT: Terapia celulară derivată din măduva osoasă stimulează progenitorii cardiomiocite endogene și promovează repararea cardiacă. Cell Stem Cell 8:389, 2011.

de la Fuente LM, Stertzer SH, Argentieri J, și colab.: Măduva osoasă autologă transendocardică în infarctul miocardic cronic folosind un cateter cu ac elicoidal: urmărire de 1 an într-un studiu pilot openlabel, nonrandomizat, unic (studiul TABMMI). Am Heart J 154:79 e71, 2007.

Orlic D, Kajstura J, Chimenti S și colab.: Celulele de măduvă osoasă regenerează miocardul infarct. Nature 410:701, 2001.

Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ și colab.: Celule stem autologe de măduvă osoasă pentru a trata infarctul miocardic acut: o revizuire sistematică. Eur Heart J 29:1807, 2008.

Schachinger V, Erbs S, Elsasser A și colab.: Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 355:1210, 2006.

Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, și colab.: Rezultat clinic îmbunătățit după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe 1 an ale studiului REPAIR-AMI. Eur Heart J 27:2775, 2006.

Hare JM, Traverse JH, Henry TD și colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu creșterea dozei de celule stem mezenchimale umane adulte intravenoase (Prochymal) după infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 54:2277, 2009.

Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G și colab.: Comparatie dintre celulele stem mezenchimale derivate din măduva osoasă alogene și autologe eliberate prin injecție transendocardică la pacienții cu cardiomiopatie ischemică: studiul randomizat POSEIDON. JAMA 308:2369,

2012.

Heldman AW, DiFede D, Fishman JE și colab.: Celule stem mezenchimale transendocardice și celule de măduvă osoasă mononucleare pentru cardiomiopatie ischemică: Trial randomizat Tac-Hft. JAMA 311:62, 2014.

Mazo M, Gavira JJ, Pelacho B, Prosper F: celule stem derivate din adipos pentru infarctul miocardic. *J Cardiovasc Transl Res* 4:145, 2011.

Kang HJ, Lee HY, Na SH și colab.: Efectul diferențial al perfuziei intracoronariene a celulelor stem din sângele periferic mobilizat prin factorul de stimulare a coloniilor de granulocite asupra funcției ventriculare stângi și remodelare la pacienții cu infarct miocardic acut versus infarct miocardic vechi: MAGIC Cell-3-DES trirandomizat, controlat. Tiraj 114:1145, 2006.

Assmus B, Honold J, Schachinger V, și colab: Transcoronary transplant of progenitor cells after myocardial infarct. *N Engl J Med* 355:1222, 2006.

Losordo DW, Henry TD, Davidson C și colab.: Terapie cu celule CD34+ intramiocardică autologă pentru angina refractară. *Circ Res* 109:428, 2011.

Vezi F, Seki T, Psaltis PJ și colab.: Efectele terapeutice ale celulelor precursor mezenchimale umane STRO-3-selectate și factorii lor solubili în ischemia miocardică experimentală. *J Cell Mol Med* 15:2117, 2011.

Jameel MN, Li Q, Mansoor A și colab.: Îmbunătățirea funcțională pe termen lung și modificările expresiei genelor după transplantul de celule progenitoare multipotente derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298:H1348, 2010.

Zeng L, Hu Q, Wang X și colab.: Consecințele bioenergetice și funcționale ale transplantului de celule progenitoare multipotente derivate din măduva osoasă în inimile cu remodelare ventriculară stângă postinfarct. *Circulație* 115:1866, 2007.

Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D și colab.: Terapie cu celule stem cardiopoietice în insuficiența cardiacă: Trial multicentric randomizat cu C-Cure (Terapie cu celule stem cardiopoietice în insuficiența cardiacă) cu substanțe biologice specifice filiației. *J Am Coll Cardiol* 61:2329, 2013.

Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al: Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:14068, 2007.

Selem C, Hatzistergos KE, Hare JM: Celulele stem cardiace: biologie și aplicații terapeutice. În Atala A, Lanza R, Thomson JA (eds): *Principles of Regenerative Medicine*. San Diego, Elsevier, 2011, pp. 327-346.

Rudat C, Kispert A: Wt1 și cartografierea destinului epicardic. *Circ Res* 111:165, 2012.

Zhou B, Ma Q, Rajagopal S și colab.: Progenitorii epicardici contribuie la descendența cardiomiocitelor din inima în curs de dezvoltare. *Nature* 454:109, 2008.

Bolli R, Chugh AR, D'Amario D și colab.: Celulele stem cardiace la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (SCIPIO): rezultatele inițiale ale unui studiu randomizat de fază 1. *Lancet* 378:1847, 2011.

Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, și colab: Administrarea celulelor stem cardiace la pacienții cu cardiomiopatie ischemică: studiul SCIPIO: Aspecte chirurgicale și analiza intermediară a funcției miocardice și a viabilității prin rezonanță magnetică. *Circulație* 126:S54, 2012.

D'Amario D, Cabral-Da-Silva MC, Zheng H, et al: Receptorul factorului de creștere asemănător insulinei-1 identifică un grup de celule stem cardiace umane cu potențial terapeutic superior pentru regenerarea miocardică. *Circ Res* 108:1467, 2011.

Leri A, Hosoda T, Kajstura J, Anversa P, Rota M: Identificarea unei celule stem coronare în inima umană. *J Mol Med (Berl)* 89:947, 2011.

Schuleri KH, Amado LC, Boyle AJ și colab.: Îmbunătățirea timpurie a perfuziei țesutului cardiac datorită celulelor stem mezenchimale. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H2002, 2008.

Schuleri KH, Feigenbaum GS, Centola M și colab.: Celulele stem mezenchimale autologe produc remodelare inversă în cardiomiopatia ischemică cronică. *Eur Heart J* 30:2722, 2009.

Quevedo HC, Hatzistergos KE, Oskouei BN și colab.: Celulele stem mezenchimale alogene restaurează funcția cardiacă în cardiomiopatia ischemică cronică prin capacitatea de diferențiere a trilineajului. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:14022, 2009.

Mirotsoy M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gneccchi M, Dzau VJ: Mecanisme paracrine ale acțiunilor reparatoare și regenerative ale celulelor stem în inimă. *J Mol Cell Cardiol* 50:280, 2011.

van der Spoel TI, Jansen de Lorkeers SJ, Agostoni P, și colab: Relevanța umană a studiilor preclinice în terapia cu celule stem: revizuire sistematică și meta-analiză a modelelor animale mari de boli cardiace ischemice. *Cardiovasc Res* 91:649, 2011.

Williams AR, Hatzistergos KE, Addicott B și colab.: Efect îmbunătățit al combinării celulelor stem cardiace umane și celulelor stem mezenchimale ale măduvei osoase pentru a reduce dimensiunea infarctului și pentru a restabili funcția cardiacă după infarctul miocardic. *Circulație* 127:213, 2013.

Hosoda T, Zheng H, Cabral-da-Silva M, et al: Diferențierea celulelor stem cardiace umane este reglată de un mecanism mirocrine. *Circulație* 123:1287, 2011.

Stevens KR, Kreutziger KL, Dupras SK și colab.: Funcția fiziologică și transplantul de țesut muscular cardiac uman fără schelă și vascularizat. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:16568, 2009.

Mazhari R, Hare JM: Mecanisme de acțiune ale celulelor stem mezenchimale în repararea cardiacă: potențiale influențe asupra nișei celulelor stem cardiace. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4(Suppl 1): S21, 2007.

Dill T, Schachinger V, Rolf A și colab.: Administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă îmbunătățește funcția ventriculară stângă la pacienții cu risc de remodelare adversă după infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: Rezultatele reinfuziei de celule progenitoare îmbogățite și a studiului de remodelare a infarctului miocardic în infarct miocardic infarct (REF) substudiu imagistică prin rezonanță. *Am Heart J* 157:541, 2009.

Moretti A, Bellin M, Welling A și colab: Modele de celule stem pluripotente induse de pacient pentru sindromul QT lung. *N Engl J Med* 363:1397, 2010.

Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P și colab: Reprogramarea directă a fibroblastelor în cardiomiocite funcționale prin factori definiți. *Celula* 142:375, 2010.

Cordes KR, Sheehy NT, White MP și colab: miR-145 și miR-143 reglează soarta și plasticitatea celulelor musculare netede. *Nature* 460:705, 2009.

Ingineria țesuturilor; Terapie genică

Eschenhagen T, Eder A, Vollert I, Hansen A: Aspecte fiziologice ale ingineriei țesutului cardiac. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303:H133, 2012.

Johnson TD, Christman KL: Terapii cu hidrogel injectabil și strategiile lor de livrare pentru tratarea infarctului miocardic. *Expert Opin Drug Deliv* 10:59, 2013.

Tilemann L, Ishikawa K, Weber T, Hajjar RJ: Terapie genică pentru insuficiența cardiacă. *Circ Res* 110:777, 2012.

Asokan A, Schaffer DV, Samulski RJ: Setul de instrumente vectoriale AAV: Posed at the clinical crossroads. *Mol Ther* 20:699, 2012.

Maurice JP, Hata JA, Shah AS și colab.: Îmbunătățirea funcției cardiace după livrarea genei receptorului intracoronar beta2-adrenergic in vivo mediată de adenoviral. *J Clin Invest* 104:21, 1999.

Shah AS, White DC, Emani S, și colab.: Livrarea in vivo a genei ventriculare a unui inhibitor al kinazei receptorului beta-adrenergic la inima defectuoasă inversează disfuncția cardiacă. *Circulation* 103:1311, 2001.

Lai NC, Roth DM, Gao MH și colab.: Adenovirusul intracoronar care codifică adenilil ciclaza VI crește funcția ventriculară stângă în insuficiența cardiacă. *Circulație* 110:330, 2004.

Gwathmey JK, Copelas L, MacKinnon R și colab: Manipularea anormală a calciului intracelular în miocard de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. *Circ Res* 61:70, 1987.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ: Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling - ținte pentru terapia insuficienței cardiace. *Nat Rev Cardiol* 9:717, 2012.

del Monte F, Harding SE, Schmidt U, și colab.: Restaurarea funcției contractile în cardiomiocite izolate din inimile umane defectuoase prin transferul de gene al SERCA2a. *Circulation* 100:2308, 1999.

Cutler MJ, Wan X, Plummer BN și colab.: Livrarea genei Ca²⁺ ATPaza 2a a reticulului sarcoplasmatic ținut pentru a restabili stabilitatea electrică în inima în deficiență. *Tiraj* 126:2095, 2012.

Suckau L, Fechner H, Chemaly E și colab.: Interferența pe termen lung a ARN-ului vizat de inimă pentru tratamentul insuficienței cardiace restabilește funcția cardiacă și reduce hipertrofia patologică. *Circulație* 119:1241, 2009.

Kranias EG, Hajjar RJ: Modularea contractilității cardiace de către reglatoarul fosfolamban/SERCA2a. *Circ Res* 110:1646, 2012.

Pleger ST, Shan C, Ksienzyk J, și colab: Terapia genică cardiacă AAV9-S100A1 salvează insuficiența cardiacă post-ischemică într-un model animal preclinic mare. *Sci Transl Med* 3:92ra64, 2011.

Kho C, Lee A, Jeong D și colab.: Modularea dependentă de SUMO-1 a SERCA2a în insuficiența cardiacă. *Nature* 477:601, 2011.

Yaniz-Galende E, Chen J, Chemaly E și colab.: Transferul genetic al factorului de celule stem promovează repararea cardiacă după infarctul miocardic prin recrutarea in situ și extinderea celulelor c-kit+. *Circ Res* 111:1434, 2012.

Penn MS, Mendelsohn FO, Schaer GL și colab.: Un studiu deschis de creștere a dozei pentru a evalua siguranța administrării plasmidei factor-1 derivate din celulele stromale nevireale pentru a trata insuficiența cardiacă ischemică simptomatică. *Circ Res* 112:816, 2013.

Hajjar RJ: Potențialul terapiei genice ca tratament pentru insuficiența cardiacă. *J Clin Invest* 123:53, 2013.

Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al: Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): Un studiu de fază 2 de terapie genică intracoronariană a reticulului sarcoplasmatic Ca²⁺-ATPaza la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. *Tiraj* 124:304, 2011.

Îngrijirea pacienților cu boală cardiacă în stadiu terminal

Sarah J. Goodlin și Robert O. Bonow

PROGNOSTICĂ ȘI CURS PROBABILE DE INSUFICIENTĂ CARDIACA AVANSATĂ, 611

COMUNICARE ȘI LUARE A DECIZIILOR ÎN INSUFICIENTA CARDIACA AVANSATĂ, 612

Insuficiența cardiacă avansată, definită ca simptome semnificative, compromiterea organelor terminale sau limitarea funcțională severă din cauza insuficienței cardiace, în ciuda terapiei medicale și dispozitivelor optime,¹ se dezvoltă la un număr incert de persoane cu insuficiență cardiacă. Creșterea numărului de persoane care supraviețuiesc până la sfârșitul vieții, când insuficiența cardiacă este mai frecventă, și îmbunătățirea continuă a managementului bolilor cardiovasculare precoc sugerează că insuficiența cardiacă avansată va fi din ce în ce mai comună în practica cardiologiei. Deoarece 80% dintre persoanele cu insuficiență cardiacă au mai mult de 65 de ani și insuficiența cardiacă este cea mai răspândită la persoanele cu vârsta peste 80 de ani, sindromul de insuficiență cardiacă se dezvoltă de obicei în contextul altor probleme medicale și funcționale. Clinicienii vor fi frecvent provocați să gestioneze insuficiența cardiacă avansată atât în cazul bolilor interdependente, cum ar fi diabetul și bolile renale, cât și în condițiile coexistente, cum ar fi hipertensiunea pulmonară, afectarea cognitivă și fragilitatea. Acest capitol discută aspectele etice și practice ale managementului insuficienței cardiace avansate.

PROGNOSTICĂ ȘI CURS PROBABILE DE INSUFICIENTĂ CARDIACA AVANSATĂ

Tinerii (<70 ani) cu insuficiență cardiacă sunt, în general, tratați agresiv. În această populație, predomină o fracție de ejeție redusă din cardiomiopatia familială sau ischemică. Titrarea agresivă la dozele maxime de beta-blocante, medicamente pentru blocarea tulburării renină-angiotensină-aldosteron a insuficienței cardiace și pentru unii pacienți, implantarea unui stimulator cardiac biventricular pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT) va îmbunătăți funcția, va îmbunătăți simptomele insuficienței cardiace și va prelungi viața (vezi capitolele 25 și 26). Pacienții cu o fracție de ejeție redusă în mod persistent, în ciuda terapiei medicale optimizate, vor primi un cardioverterdefibrilator (ICD) implantabil pentru profilaxia morții subite cardiace.

Unii pacienți tineri vor fi grav bolnavi, în ciuda terapiilor menționate mai sus, iar unii vor fi eligibili pentru tratament de urgență cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă (LVAD) sau transplant cardiac, dacă au noroc, care le va oferi mai mulți ani de viață cu o funcție îmbunătățită (vezi capitolele 28 și 29). La acești oameni foarte bolnavi, insuficiența cardiacă are un impact semnificativ asupra vieții lor și a familiilor lor. Pacienții și familiile lor au nevoie de sprijin pentru a face față bolii și amenințării cu o boală care pune capăt

vieții. Chiar și terapia LVAD de succes sau transplantul de inimă implică sarcini și sarcini semnificative. Amenințarea cu moartea rămâne încă; LVAD poate cumpăra 2 până la 8 ani, iar transplantul cardiac va cumpăra, în medie, 15 ani înainte ca pacientul să necesite intervenții suplimentare sau să moară.

Chiar și atunci când pacienții cu insuficiență cardiacă se îmbunătățesc cu terapie, viața lor este modificată de a face față bolilor cronice. Pe lângă faptul că fac față schimbărilor în stilul de viață și dizabilității cronice și simptomelor, mulți pacienți și familiile lor trăiesc cu incertitudine cu privire la viitorul lor. Deseori, totuși, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nu percep boala lor ca pe o scurtare a vieții.² Pe baza modelelor de prognostic, speranța de viață a persoanelor cu insuficiență cardiacă cronică poate fi de 10 până la 20 de ani, deși un mic procent moare în fiecare an. Progresia insuficienței cardiace sau deteriorarea care pune viața în pericol poate șoca acești pacienți și familiile care nu au înțeles că insuficiența cardiacă scurtează viețile și duce la moarte. În mod ideal, la începutul bolii și la punctele de decizie pe parcursul îngrijirii, este adecvat să se permită tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă și familiilor lor să știe că acești pacienți sunt expuși riscului de deces din cauza insuficienței cardiace progresive sau a morții cardiace subite. Aceste informații sunt furnizate cel mai bine atunci când discutăm despre obiectivele tratamentelor de a prelungi viața și de a reduce șansa de moarte subită, deoarece ambele aceste conversații necesită recunoașterea faptului că persoanele cu insuficiență cardiacă mor.

Prevederea speranței de viață sau a evoluției probabile a unui anumit pacient cu insuficiență cardiacă este dificilă. Chiar și cu insuficiență cardiacă avansată, prognosticul pentru un anumit pacient este incert. Datele din studiul COMPANION sugerează că un sfert dintre persoanele cu insuficiență cardiacă avansată mor din cauza unor probleme care nu au legătură cu boala lor cardiacă și că trei sferturi mor în cele din urmă din cauza insuficienței cardiace progresive sau a morții subite cardiace.³ Modelele predictive pot ajuta la identificarea duratelor aproximative de viață așteptate pentru pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Cu toate acestea, cuvântul operativ este „aproximativ”.

O anumită moarte subită este evitată prin șocul ICD, dar șocurile ICD conferă rate de deces crescute în anul următor.⁴ Cursul până la moarte variază după implantarea ICD.⁵ De exemplu, într-o analiză a unei baze de date din Ontario, pacienții cu insuficiență cardiacă care au primit un ICD care aveau mai mult de 70 de ani cu două sau mai multe afecțiuni comorbide au avut o rată de mortalitate de 63% la 2 ani, spre deosebire de rata mortalității la 2 ani, spre deosebire de rata mortalității la 2 ani, în comparație cu 6% pacienții tineri cu insuficiență cardiacă cu două sau mai multe afecțiuni comorbide și 9% până la 20% mortalitate la 2 ani pentru pacienții cu insuficiență cardiacă fără afecțiuni comorbide.⁶

Evoluția clinică și prognosticul pentru pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și fracție de ejeție conservată (ICFpEF) sunt chiar mai dificil de prezis decât pentru cei cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție redusă (ICFr) (vezi capitolul 27). Un studiu comunitar al pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă a sugerat că prognosticul la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică este comparabil cu cel al indivizilor cu fracții de

ejecție reduse și conservate.⁷ Cu toate acestea, aceasta nu a fost o constatare consecventă, întrucât un alt studiu pe pacienți cu ICFC a găsit o rată scăzută de spitalizare sau deces pentru insuficiență cardiacă. Calculatoarele de prognostic ale insuficienței cardiace bazate pe web (EFFECT și Seattle)^{9,10} includ pacienți cu fracții de ejecție conservate și astfel pot oferi o referință generală. Cu toate acestea, nu se cunoaște modul în care aceste calculatoare funcționează în lumea reală pentru pacienții cu HFpEF avansat.

Cursul pentru pacienții cu vârsta peste 75 de ani cu insuficiență cardiacă este dominat de alte afecțiuni. Persoanele în vârstă spitalizate cu insuficiență cardiacă au mai multe șanse să fie readmise la spital pentru un diagnostic fără legătură decât pentru insuficiență cardiacă. Afecțiunile cardiace sunt mai frecvent bolile comorbide pentru tineri (65 până la 75 de ani),

în timp ce afecțiunile neînrudite, cum ar fi demența și osteoporoza, sunt mai frecvente la cei cu vârsta peste 76 de ani.¹¹ La pacienții cu vârsta de 85 de ani și peste internați cu insuficiență cardiacă, a avea trei sau mai multe afecțiuni comorbide non-cardiace crește probabilitatea decesului în decurs de 6 luni. ani.

Scăderea progresivă a statusului funcțional la vârstnici foarte în vârstă poate fi legată mai mult de fragilitate decât de insuficiența cardiacă în sine, iar atât spitalizarea, cât și decesul sunt adesea rezultatul altor procese, cum ar fi fractura de șold sau pneumonia la bătrâni. Astfel, deși coexistă cu insuficiența cardiacă, fragilitatea singură nu este un marker al morții în viitorul apropiat. Caracteristicile fiziopatologice ale sarcopeniei (pierderea musculară) a fragilității și cea a insuficienței cardiace sunt echivalente și ambele se pot îmbunătăți cu blocarea angiotensină-renină-aldosteron^{7,14}.

Deficiența cognitivă este prezentă la aproximativ jumătate din toate persoanele cu vârsta peste 80 de ani. Demența vasculară secundară bolii cerebrovasculare și afectarea cognitivă secundară insuficienței cardiace compromit și mai mult managementul persoanelor foarte vârstnice cu insuficiență cardiacă. În ciuda absenței datelor specifice insuficienței cardiace avansate, un diagnostic de demență a fost prezent la 22% până la 25% dintre beneficiarii Medicare cu insuficiență cardiacă într-o singură bază de date și a fost asociat cu o creștere de două ori a mortalității pacienților vârstnici nehospitalizați cu insuficiență cardiacă¹¹. Insuficiența cardiacă avansată trebuie, prin urmare, să integreze planuri care să ajute la respectarea medicamentelor, gestionarea dietei de sodiu, evaluarea stării volumului și titrarea diureticilor.

Unii pacienți își pot articula în mod clar obiectivele, în timp ce alții nu și-au clarificat obiectivele sau prioritățile. Întrebarea la ce speră în următorul an sau în următoarele luni poate ajuta la identificarea obiectivelor concrete. Reflectarea asupra a ceea ce a fost important pentru ei în timp ce privesc înapoi la viața lor este o modalitate de a identifica

valorile cu pacienții. Este important ca clinicianul să înțeleagă prioritățile pacienților, să clarifice o abordare a îngrijirii și apoi să facă recomandări pentru intervenții în concordanță cu această abordare.

Comunicarea centrată pe pacient între clinicieni și pacienți poate urma un cadru de bază de „întrebare-spune-întrebare”:

Întrebați pacienții înțelegerea lor actuală, ce ar dori să afle și cum doresc să primească informații.

Spuneți informațiile în cantități mici digerabile, în conformitate cu preferințele lor.

Întrebați ce au înțeles pentru a verifica înțelegerea lor și întrebați „Care sunt întrebările dvs.?”

Întrebarea despre înțelegerea pacienților permite clinicienilor să-și orienteze discuțiile astfel încât să îndeplinească problemele specifice ale pacienților lor. Atunci când există o nevoie semnificativă de educație, alți membri ai echipei de îngrijire pot cheltui timpul necesar pentru a le oferi înainte de a trece la alegerea îngrijirii.

Unii pacienți preferă să nu cunoască detalii sau să participe la luarea deciziilor. În această situație este oportun să se ceară pacienților să identifice pe cineva care să vorbească în numele lor și să ia decizii în numele lor. Pe lângă deciziile privind intervențiile sau abordarea îngrijirii, toți pacienții cu insuficiență cardiacă avansată ar trebui să identifice o împuternicire durabilă pentru îngrijirea sănătății sau un surogat care poate lua decizii de îngrijire într-un moment în care nu pot vorbi de la sine (Tabelul 31-1). Alte directive prealabile, cum ar fi testamentul de viață, pot ajuta în deciziile viitoare de îngrijire. Limbajul testamentului viu variază în funcție de legea sau statutul statului din Statele Unite și, în general, identifică în ce circumstanțe persoana nu ar dori anumite intervenții care prelungesc viața. Chiar dacă astfel de documente sunt utile, adesea ele nu se aplică în mod specific situației pacientului. O împuternicire durabilă pentru îngrijirea sănătății sau un mandatar de îngrijire a sănătății este, prin urmare, un mijloc mai util de a se asigura că persoanele primesc îngrijiri în concordanță cu preferințele lor.

COMUNICAREA ȘI LUAREA DECIZIILOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ AVANSATĂ

Opțiunile de montare pentru îngrijirea pacienților cu HFrEF avansat în ultimul deceniu au crescut complexitatea luării deciziilor. Multe decizii în îngrijirea pacienților cu insuficiență cardiacă avansată se bazează atât pe ceea ce este rezonabil din punct de vedere medical pentru pacient, cât și pe valorile și obiectivele pacientului. Discuțiile conform cărora există opțiuni la un moment dat în îngrijire și că aceste alegeri depind de ceea ce este important pentru pacient în această etapă a vieții sunt de obicei salutate de pacienți și de familiile lor. Majoritatea pacienților preferă atât să se simtă cât mai bine posibil, cât și să trăiască cât mai mult timp în timp ce se simt bine, dar unii vor prefera un echilibru între calitatea și

cantitatea vieții. Astfel, unii pacienți vor decide să nu se supună unei proceduri chirurgicale sau implantării dispozitivului sau vor prefera să nu petreacă timp în spital, chiar dacă potențial nu vor trăi atât de mult fără aceste intervenții.

Comunicarea cu pacienții cu insuficiență cardiacă avansată include recunoașterea faptului că moartea este posibilă. Clinicienii ar trebui să fie pregătiți să răspundă la întrebările pacienților și ale membrilor familiei cu privire la prognostic sau speranța de viață, dar nu este necesar să le predea pacienților despre moarte sau speranța lor de viață. În mod ideal, posibilitatea decesului este prezentată devreme în îngrijirea unui pacient cu insuficiență cardiacă. Acest lucru face mai ușor pentru pacient, familie și medic să facă față morții și morții subite în cursul insuficienței cardiace.

Uneori, medicii se îngrijorează că discuțiile despre moarte le pot dispărea speranța. Un instrument util este de a identifica ceea ce speră pacientul și apoi de a planifica, de asemenea, ce să facă dacă lucrurile nu merg așa cum s-a sperat. Această conversație „speranță pentru ce este mai bun, dar plan pentru ce este mai rău” îi permite clinicianului să stabilească o dihotomie – sperând împreună cu pacientul pentru cel mai bun rezultat, recunoscând simultan ceea ce se poate întâmpla în mod mai realist, inclusiv moartea.¹⁵

Obiectivele de îngrijire se pot schimba pe măsură ce starea pacientului se schimbă. Mulți oameni își modifică aprecierea a ceea ce aduce calitatea vieții lor și acceptă mai multă limitare funcțională în timp cu o boală cronică sau progresivă. Astfel, condițiile pe care o persoană le-ar fi putut considera inacceptabile anterior pot deveni tolerate, iar preferințele pacientului se pot schimba. Obiectivele îngrijirii trebuie reabordate atunci când există o schimbare a stării de sănătate, la momentul spitalizării și la momentul punctelor de decizie ale terapiei (cum ar fi discuțiile despre ICD, CRT, LVAD sau lista de transplant).

MANAGEMENTUL MEDICAL AL INSUFICIENTIEI CARDIACA AVANSATE

Managementul medical al HFrEF avansat este inițial axat pe optimizarea blocării sistemelor beta-adrenergice și renină-angiotensină-aldosteron și pe gestionarea stării volumului (vezi capitolul 25). Dereglările acestor sisteme neurohormonale stau la baza simptomelor în insuficiența cardiacă (Fig. 31-1). La pacienții vârstnici fragili cu insuficiență cardiacă sau cei cu insuficiență cardiacă avansată, hipotensiunea arterială și disfuncția renală pot limita dozele de medicamente, totuși la cei cu HFrEF, dozele mici de medicamente sunt justificate pentru a contracara tulburările renină-angiotensină-aldosteron și beta-adrenergic și astfel ajuta la gestionarea simptomelor. Nu există date utile pentru a determina ce medicamente trebuie continuate și ce trebuie întreruptă în cazul insuficienței cardiace avansate.

Majoritatea specialiștilor cântăresc potențialele beneficii ale medicamentelor și le întrerup pe cele care este puțin probabil să îmbunătățească funcția sau simptomele actuale. Un exemplu de medicament care trebuie întrerupt este o statină, care are un impact asupra mortalității pe termen lung, dar nu ameliorează simptomele.

Eforturile de a gestiona starea volumului cu alte abordări decât diureticele de ansă sunt adecvate. În insuficiența cardiacă, hipoxia este o cauză potențială a hipertensiunii pulmonare,¹⁶ iar hipoxia nocturnă contribuie la înrăutățirea stării de volum.¹⁷ Identificarea și tratamentul respirației tulburări de somn fie cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) fie cu suplimentarea nocturnă cu oxigen (vezi capitolul 75) pot îmbunătăți starea volumului, precum și calitatea vieții și simptomele¹⁸.

Restricția agresivă a aportului de lichid oral și de sodiu poate îmbunătăți starea insuficienței cardiace,¹⁹ dar pacienții trebuie să fie dispuși să limiteze aportul oral la 1 litru de lichid pe zi. Dacă este tolerat de funcția renală, adăugarea de blocați de aldosteron poate îmbunătăți starea volumului. Potasiul seric trebuie monitorizat cu atenție la pacienții cărora li se administrează blocante aldosteronului.

În HFrEF avansat, studiile timpurii au documentat că atât simptomele, cât și supraîncărcarea de volum se îmbunătățesc cu blocarea sistemelor beta-adrenergic și renină-angiotensină-aldosteron, astfel încât aceste medicamente

blocantele receptorilor de angiotensină sunt adecvate la pacienții care nu tolerează inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Nu este clar că dozele de beta-blocante mai mici decât țintă sunt benefice²⁰, așa că beta-blocantele ar putea fi întrerupte înainte de inhibitorul ECA. Niciun studiu nu a informat îngrijirea pe măsură ce pacienții se apropie de sfârșitul vieții, dar este posibil să se evalueze fiecare modificare a medicației și impactul acesteia asupra simptomelor și funcției individuale ale pacientului.

TABELUL 31-1 Directive prealabile

Atunci când clinicienii consideră că prognosticul este prost, îngrijirea care poate prelungi viața este adecvată dacă ajută la gestionarea simptomelor sau dacă încercările continue de a prelungi viața îndeplinesc un obiectiv specific pentru pacient sau familie. În această din urmă situație, este oportun să se stabilească obiective pentru îngrijire și să se identifice o perioadă după care aceste obiective și abordarea îngrijirii vor fi reevaluate. De asemenea, clinicienii ar trebui să identifice cu pacientul în ce circumstanțe ar fi întrerupt eforturile de prelungire a vieții. În cazul unor rezultate nedorite (accident vascular cerebral, comă) și pacientul își pierde capacitatea de a comunica, clinicienii trebuie să reevalueze împreună cu factorul de decizie surogat și să schimbe focalizarea îngrijirii pentru a permite moartea.

Managementul simptomelor

În perioada avansată a insuficienței cardiace, durerea, dispneea, oboseala, anxietatea, starea de spirit depresivă și tulburările de somn sunt simptome comune. Indiferent de obiectivele îngrijirii, aceste simptome ar trebui evaluate și trebuie făcute eforturi pentru a le gestiona. Managementul trebuie să includă întotdeauna tratamentul renină-angiotensină-aldosteron și tulburările beta-adrenergice și să încerce să optimizeze starea insuficienței cardiace.

Auto-raportul pacientului este cel mai fiabil mijloc de evaluare a simptomelor. Un instrument care ar putea fi util din punct de vedere clinic este Scala de evaluare a simptomelor Edmonton. Deși este concepută pentru a monitoriza severitatea simptomelor zilnice la pacienții cu cancer, această scală a fost utilizată într-o varietate de cercetări la pacienții cu insuficiență cardiacă.^{13,21}

Pur și simplu cereți pacienților să descrie ceea ce este cel mai deranjant sau ceea ce interferează cu viața lor este o modalitate rezonabilă de a viza evaluarea și gestionarea simptomelor. Ar trebui să se întrebe severitatea și frecvența unui simptom, precum și ce se îmbunătățește și ce agravează simptomul.

de asemenea, deși nu sunt disponibile date privind utilizarea lor în insuficiența cardiacă avansată.

Dispneea

Restricția de sodiu și lichide împreună cu diureticele este esențială în menținerea echilibrului de lichide și, astfel, în scăderea dispneei din congestie. Dispneea este prezentă la pacienții cu insuficiență cardiacă chiar și atunci când este euvolemică și este legată de miopatia scheletică asociată cu sindromul de insuficiență cardiacă.²⁴ Întărirea mușchilor coapsei reduce dispneea și oboseala la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă funcțională II de la New York Heart Association, eventual prin modificarea miopatiei scheletice, și este indicat să se încerce la cei cu insuficiență cardiacă avansată. reducerea senzației de dispnee în insuficiența cardiacă moderată.

Medicamentele opioide modifică chemosensibilitatea pentru a scădea percepția dispneei,²⁶ reduc capacitatea de răspuns a centrului de control respirator și scad anxietatea. Opioidelor cresc toleranța la efort a pacienților cu insuficiență cardiacă, rezultând astfel o scădere a efortului respirator și o scădere a senzației de dispnee.¹⁴ Deși efectele hemodinamice ale opioidelor variază, morfina reduce preîncărcarea și este adecvată pentru managementul acut al dispneei. Metaboliții activi ai morfinei se acumulează la pacienții cu disfuncție renală și provoacă delir, mioclon și alte toxicități, astfel încât morfina nu este adecvată pentru utilizare cronică la cei cu insuficiență cardiacă avansată (vezi Tabelul 31-2).

Nitrații reduc presiunea finală diastolică a ventriculului stâng și pot reduce dispneea și pot îmbunătăți toleranța la efort la pacienții cu și fără o cauză ischemică de insuficiență cardiacă.

Suplimentarea cu oxigen este indicată atunci când dispneea este legată de hipoxemia arterială, iar oxigenul sau aerul care curge prin nas și față poate stimula receptorii senzoriali care modulează senzația de dispnee. Suplimentarea nocturnă de oxigen nazal îmbunătățește capacitatea de efort și calitatea vieții la pacienții cu HFrEF.²⁷

Ventilația neinvazivă prin dispozitive CPAP poate ameliora dispneea prin scăderea disociației neuromecanice a impulsului respirator și contrabalansarea sarcinii inspiratorii asupra mușchilor respiratori. CPAP poate inversa remodelarea ventriculară, poate scădea

postsarcina, poate îmbunătăți volumul vascular cerebral, poate reduce activitatea simpatică cardiacă și poate îmbunătăți calitatea vieții.¹⁸

Anxietate și depresie

Anxietatea și depresia sunt predominante în insuficiența cardiacă avansată. Toate eforturile de a îmbunătăți starea insuficienței cardiace pot diminua anxietatea, la fel ca și înțelegerea și planificarea pacientului și a familiei cu privire la gestionarea insuficienței cardiace. Deoarece nivelurile de norepinefrină și epinefrină sunt semnificativ crescute la cei cu apnee în somn și hipoxie nocturnă, identificarea tulburărilor de respirație în somn și tratamentul fie cu CPAP, fie cu suplimente nocturne de oxigen sunt importante pentru a reduce anxietatea și simptomele depresive.

Sertralina este sigură în insuficiența cardiacă moderată și poate fi eficientă pentru unii pacienți, deși îmbunătățirea stării insuficienței cardiace se corelează și cu ameliorarea depresiei.^{28,29} Paroxetina a fost eficientă în scăderea simptomelor depresiei într-un studiu mic de pacienți cu insuficiență cardiacă stabilă,¹⁷ dar niciun antidepresiv nu a fost studiat la cei cu insuficiență cardiacă avansată. De remarcă, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei provoacă supraîncărcare de volum și hiponatremie la persoanele vârstnice cu insuficiență renală, astfel încât starea sodiului seric și a volumului trebuie monitorizate pe toată durata utilizării lor.

Alte antidepresive pot fi, de asemenea, adecvate la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Antidepresivele triciclice nortriptilina și desipramina sunt sigure, dar la doze mai mari provoacă hipotensiune ortostatică și pot prelungi intervalul QT. Antidepresivele triciclice necesită săptămâni de titrare pentru a ajunge la doze eficiente la majoritatea pacienților. O altă opțiune, care este, de asemenea, nestudiată la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, este metilfenidatul în doză mică, deoarece acest agent poate îmbunătăți oboseala și starea de spirit la unii pacienți. Are avantajul debutului rapid de acțiune, astfel încât poate fi titrat pe o perioadă de câteva zile. Dacă este inefficientă, poate fi întreruptă brusc.

Simptome gastrointestinale

Anorexia, pierderea în greutate și malnutriția proteică sunt caracteristici comune ale insuficienței cardiace avansate și sunt legate de anomalii neurohormonale și citokinelor asociate cu cașexia în sindromul de insuficiență cardiacă. Edemul intestinal, ascita și congestia hepatică pot contribui la sațietatea precoce la cei cu supraîncărcare de volum pe partea dreaptă. Optimizarea statusului volumului și tratarea apneei de somn și a altor factori care contribuie la hipertensiunea pulmonară pot scădea sațietatea timpurie. Beta-blocanțele și inhibitorii ECA contracarează cașexia la pacienții cu HFrEF, probabil prin reducerea disfuncției neurohormonale și imune.²⁷

Oboseală

La pacienții cu insuficiență cardiacă, oboseala este predominantă și asociată cu un prognostic înrăutățit și o mortalitate crescută.³⁰ Oboseala se poate datora scăderii debitului cardiac, nivelurilor crescute de neurohormoni și citokine inflamatorii, decon condiționării, tulburărilor de somn și depresiei și/sau anxietății. Evaluarea și tratamentul oboselii ar trebui să aibă mai multe fațete. Restricționarea aportului de lichide și sodiu are ca rezultat reducerea oboselii, precum și reducerea edemului și a dispneei. La pacienții cu insuficiență cardiacă cu anemie, terapia cu eritropoietină poate crește capacitatea de efort. Opioidelor, cofeina și, probabil, alți stimulenți pot îmbunătăți oboseala prin efort.^{26,31} Întărirea selectivă a mușchilor coapsei poate îmbunătăți oboseala la cei cu insuficiență cardiacă cronică.²⁵

ÎNGRIJIREA LA sfârșitul vieții

Îngrijirea pacienților care mor din cauza insuficienței cardiace variază în funcție de locul îngrijirii și de severitatea disfuncției lor de organ. Moartea într-un spital de îngrijire acută poate apărea brusc sau pe o perioadă de câteva zile, în timp ce în ambulatoriu, sfârșitul vieții se poate întinde pe mai multe luni.

În orice situație, clarificarea stării pacientului și stabilirea de obiective pentru a gestiona sfârșitul vieții sunt probleme cheie care ar trebui abordate devreme în cursul insuficienței cardiace. Reevaluarea terapilor pentru a se concentra pe managementul simptomelor este un al doilea pas important.

Terapiile care nu intensifică simptomele, cum ar fi ICD-urile, pot fi întrerupte într-un mod organizat pentru a permite moartea naturală. Dezactivarea unui ICD este corectă din punct de vedere etic odată ce a fost luată decizia de a permite moartea naturală.

Când un pacient este grav bolnav, dar tratamentele agresive în desfășurare nu vor restabili funcția independentă semnificativă sau nu sunt în concordanță cu obiectivele și preferințele pacientului, se poate lua decizia de a întrerupe tratamentele care prelungesc viața. Întreruperea tratamentelor care sunt considerate esențiale pentru susținerea vieții poate fi mai dificilă pentru clinicieni. Cu toate acestea, zeci de ani de etică medicală susțin retragerea tratamentelor nedorite sau inutile. Un tratament care nu este de așteptat să atingă obiectivele dorite poate fi considerat „inutil”.

În general, abordarea retragerii terapilor ar trebui să urmeze o abordare consecventă:

Sunt stabilite obiective de îngrijire în cadrul specific pentru acest pacient individual.

Sunt identificate tratamente incompatibile cu obiectivele.

Se clarifică cursul probabil cu și fără un tratament specific. Mai exact, sunt identificate un interval de timp în care moartea poate apărea cu sau fără tratament și natura morții (brută versus persistentă, orice posibilă suferință).

Este stabilit un plan specific, inclusiv o dată și o oră programate pentru întreruperea unei terapii. În general, monitoarele pentru ritmul și ritmul cardiac, saturația de oxigen și tensiunea arterială sunt întrerupte.

Pacientului, familiei și altora li se oferă posibilitatea de a-și lua rămas bun și de a efectua ritualuri religioase sau de altă natură.

Dispozitivul sau tratamentul este întrerupt, fiind disponibile sedare și medicamente pentru gestionarea dispneei sau a altor simptome. Un clinician desemnat rămâne cu pacientul sau este disponibil pentru a gestiona orice simptome supărătoare în timp.

Astfel, în unele circumstanțe, cum ar fi întreruperea unui stimulator cardiac permanent la un pacient cu un bloc cardiac anterior de gradul trei sau întreruperea unui LVAD la un pacient cu debit scăzut, întreruperea tratamentului va duce probabil la moarte rapidă. În astfel de situații, opioidele ar trebui să fie disponibile pentru a gestiona dispneea, iar benzodiazepinele pot fi folosite pentru a gestiona agitația. În schimb, întreruperea dializei ar putea duce la deces în decurs de aproximativ o săptămână, iar întreruperea unui ICD sau a unui stimulator cardiac biventricular la un pacient care nu a răspuns la CRT ar putea să nu schimbe în mod perceptibil cursul spre deces.

Îngrijire Hospice

Pacienții care mor în comunitate sunt adecvați pentru îngrijirea hospice dacă medicul care îi îngrijește (împreună cu directorul medical hospice) certifică că speranța de viață este de aproximativ 6 luni. Proporțional, mai puțini pacienți cu insuficiență cardiacă decât cu cancer primesc îngrijire în hospice, poate în parte din cauza dificultății de identificare a ultimelor 6 luni de viață pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Îngrijirea hospice este variabilă, fiecare agenție implementând beneficiul hospice în funcție de resurse, disponibilitatea personalului, cunoștințe și abilități.³² Clinicienii cu insuficiență cardiacă pot gestiona îngrijirea pacienților împreună cu personalul hospice sau pot lucra cu hospice pentru a stabili planuri de îngrijire pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.²⁴

Confruntarea cu decesele pacienților

Clinicienii care îngrijesc pacienții cu o boală care limitează viața sunt martori la moarte în mod repetat. Frecvent este de așteptat moartea, ceea ce permite clinicianului să se pregătească împreună cu pacientul și familia pentru moarte și să-și ia rămas bun de la pacient, dar moartea vine și ea pe neașteptate, în ciuda tuturor eforturilor de a o respinge. În orice formă, moartea este tristă și îi afectează pe furnizorii de servicii medicale, precum și pe cei dragi pacientului. Medicii și alți clinicieni trebuie să dezvolte strategii pentru a face față deceselor pacienților.

Recunoașterea pacienților și familiilor că moartea este posibilă devreme în cursul îngrijirii, de asemenea, pregătește clinicianul și îl face mai ușor să facă față morții chiar și atunci când este o surpriză. Evaluarea sinceră a prognosticului față de sine, recunoașterea incertitudinii cursului sau a duratei de viață a oricărui pacient și a fi capabil să comunice aceste probleme

cu onestitate, după cum este necesar, pacienților și familiilor acestora, sunt esențiale în gestionarea insuficienței cardiace ca medic sau asistent medical. Medicii și alți clinicieni care îngrijesc pacienții cu insuficiență cardiacă construiesc relații cu ei și cu ceilalți semnificativi ai lor. În special atunci când pacientul este bolnav, relația este foarte intensă. Moartea pune capăt relației și, adesea, atunci când relația a fost întemeiată pe încercarea de a menține persoana în viață, moartea ne atrage atenția inadecvarea și limitările noastre. Pentru a face față emoțiilor generate de numeroasele implicații ale morții ne cere să le identificăm și să le acceptăm.

Ritualurile după moarte sunt o modalitate de a numi și de a accepta emoțiile. Unii medici participă la memoriale sau la alte servicii pentru pacienți, dar cel mai adesea moartea și amintirile au loc în timpul unei zile pline. A scrie sau a suna familiei pentru a-și exprima condoleanțe este o modalitate de a închide relația cu pacientul și de a-și recunoaște propria durere. O notă sau un apel trebuie să transmită condoleanțe pentru pierderea familiei, să comunice că clinicianul și-a apreciat rolul în furnizarea de îngrijiri și să identifice aspectele pozitive ale vieții pacientului și ale efortului familiei.

În cele din urmă, este, de asemenea, important să găsim surse de sprijin pentru propria tristețe și durere a clinicianului. Pentru mulți, pur și simplu recunoașterea tristeții prietenilor și colegilor ajută. Îngrijirea insuficienței cardiace ne obligă să asistăm la tristețe în timpul bolii și la sfârșitul vieții. Moartea este o realitate a îngrijirii insuficienței cardiace, iar clinicienii trebuie să se sprijine reciproc în preajma morții, la fel de sânguincios precum lucrăm împreună pentru a prelungi viața.

Referințe

Metra M, Ponikowski P, Dickstein K și colab.: Insuficiență cardiacă cronică avansată: o declarație de poziție a Grupului de studiu privind insuficiența cardiacă avansată a Asociației de insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. Eur J Heart Fail 9:684, 2007.

Allen LA, Yager JE, Funk MJ și colab.: Discordanță între speranța de viață prevăzută de pacient și cea prezisă de model în rândul pacienților ambulatori cu insuficiență cardiacă. JAMA 299:2533, 2008.

Carson P, Anand I, O'Connor C, și colab: Modul de deces în insuficiența cardiacă avansată: Compararea terapierilor medicale, de stimulare și de defibrilare în insuficiența cardiacă (COMPANION) Trial. J Am Coll Cardiol 46:2329, 2005.

Moss AJ, Schuger C, Beck CA și colab: Reducerea terapiei neadecvate și a mortalității prin programarea ICD. N Engl J Med 367:2275, 2012.

Pan A, Kumar R, Macey PM și colab.: Evaluarea vizuală a imagistică prin rezonanță magnetică cerebrală detectează leziuni ale site-urilor de reglare cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail 19:94, 2013.

Lee DS, Krahn AD, Healey JS, et al: Evaluarea complicațiilor precoce legate de implantarea de novo a defibrilatorului cardioverter: Perspective din baza de date Ontario ICD. J Am Coll Cardiol 55:774, 2010.

Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H și colab.: Prognosticul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată: un studiu prospectiv de 5 ani bazat pe populație. Eur Heart J 29:339, 2008.

Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al: Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J 27:2338, 2006.

Ko DT, Alter DA, Austin PC și colab: Speranța de viață după o spitalizare indice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă: un studiu bazat pe populație. Am Heart J 155:324, 2008.

Mozaffarian D, Anker SD, Ananad I, et al: Predicția modului de deces în insuficiența cardiacă: modelul insuficienței cardiace Seattle. Circulație 116:392, 2007.

Ahluwalia SC, Gross CP, Chaudhry SI, et al: Schimbarea prevalenței comorbidității odată cu înaintarea în vârstă în rândul persoanelor cu insuficiență cardiacă. J Gen Intern Med 26:1145, 2011.

Kosiborod M, Lichtman JH, Heidenreich PA, et al: Tendințe naționale în rezultatele în rândul pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă. Am J Med 119:616, 2006.

Cacciatore F, Abete P, Mazzella F și colab: Fragilitatea prezice mortalitatea pe termen lung la subiecții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Clin Invest 35:723, 2005.

Goodlin SJ: Îngrijiri paliative în insuficiența cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 54:386, 2009.

Goodlin SJ, Quill TE, Arnold RM: Comunicarea și luarea deciziilor despre prognostic în îngrijirea insuficienței cardiace. J Card Fail 14:106, 2008.

Taylor BJ, Mojica CR, Olson TP și colab: Un posibil rol pentru hipoxia sistemică în componenta reactivă a hipertensiunii pulmonare în insuficiența cardiacă. J Card Fail 19:50, 2013.

Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, și colab: Absența calcificării coronariene nu exclude boala coronariană obstructivă sau necesitatea revascularizării la pacienții trimiși pentru angiografia coronariană convențională. J Am Coll Cardiol 55:627, 2010.

Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ și colab.: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn și insuficiența cardiacă. N Engl J Med 353:2025, 2005.

Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, et al: Insuficiență cardiacă acută decompensată: Actualizare privind dovezile și direcțiile noi și emergente pentru cercetările viitoare. J Card Fail 19:371, 2013.

Fiuzat M, Wojdyla D, Kitzman D, și colab.: Relația dintre doza de beta-blocant cu rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă ambulatorie cu disfuncție sistolică: Rezultatele studiului HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training). J Am Coll Cardiol 60:208, 2012.

Fried TE, Bradley E, O'Leary J: Comunicarea prognosticului în bolile grave: Percepțiile pacienților în vârstă, îngrijitorilor și clinicienilor. J Am Geriatr Soc 51:1398, 2003.

Goodlin SJ, Wingate S, Pressler SJ și colab.: Investigarea durerii la pacienții cu insuficiență cardiacă: Motivația și designul studiului de evaluare a durerii, incidență și natură în insuficiența cardiacă (PAIN-HF). J Card Fail 14:276, 2008.

Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A și colab.: Morfină pentru ameliorarea dispneului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: un studiu pilot. Eur J Heart Fail 4:753, 2002.

Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, et al: Declarație de consens: Îngrijire paliativă și de susținere în insuficiența cardiacă avansată. J Card Fail 10:200, 2004.

Beniaminovitz A, Land CC, LaManca J, Mancini DM: Antrenamentul selectiv al mușchilor picioarelor la nivel scăzut ameliorează dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol 40:1602, 2002.

Chua TP, Harrington D, Ponikowski P și colab.: Efectele dihidrocodeinei asupra chimiosensibilității și toleranței la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 29:147, 1997.

Toyama T, Seki R, Kasama S, et al: Eficacitatea terapiei cu oxigen nocturn la domiciliu pentru a îmbunătăți capacitatea de efort, funcția cardiacă și activitatea nervilor simpatici cardiaci la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și apnee centrală de somn. Circ J 73:299, 2009.

Rutledge T, Reis VA, Linke SE și colab.: Depresia în insuficiența cardiacă o revizuire meta-analitică a prevalenței, efectelor intervenției și asocierilor cu rezultatele clinice. J Am Coll Cardiol 48:1527, 2006.

Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG: Clasele de traiectorie ale depresiei într-un studiu randomizat asupra depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă: O reanaliza a studiului SADHART-CHF. Am J Geriatr Pharmacother 9:483, 2011.

Fink AM, Gonzalez RC, Lisowski T, et al: Oboseală, inflamație și mortalitate proiectată în insuficiența cardiacă. J Card Fail 18:711, 2012.

Notarius CF, Morris B, Floras JS: Cofeina prelungește durata exercițiului în insuficiența cardiacă. J Card Fail 12:220, 2006.

Goodlin SJ, Kutner JS, Connor SR și colab.: Îngrijirea în hospice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. J Pain Symptom Manag 29:525, 2005.

I partea a V-a

Aritmii, moarte subită și sincopă

Genetica aritmiilor cardiace

David J. Tester și Michael J. Ackerman

Celelalte canale, 624

Ventricular polimorf catecolaminergic

Tahicardie, 624

Sindromul Brugada, 625

Sindromul de repolarizare precoce, 626

Boala progresivă a conducerii cardiace, 626

Sindromul sinusului bolnav, 626

Aritmiile cardiace cuprind un grup mare și eterogen de anomalii electrice ale inimii, cu sau fără boală cardiacă structurală subiacentă. Aritmiile cardiace pot fi inofensive, pot predispune la dezvoltarea unui accident vascular cerebral sau embolism potențial letal sau pot fi o afecțiune de urgență, care pune viața în pericol, care poate duce la moarte subită cardiacă (SCD), una dintre cele mai frecvente cauze de deces în țările dezvoltate. În Statele Unite, de exemplu, se estimează că între 300.000 și 400.000 de persoane mor brusc în fiecare an, marea majoritate implicând persoane în vârstă; 80% sunt cauzate de fibrilația ventriculară în contextul bolii cardiace ischemice. În comparație, MSC la tineri este relativ neobișnuită, cu o incidență între 1,3 și 8,5 la 100.000 de pacienți-ani.¹ Cu toate acestea, în mod tragic, mii de indivizi altfel sănătoși mai tineri de 40 de ani mor brusc în fiecare an, fără avertisment. Majoritatea MSC la tineri pot fi atribuite anomaliilor cardiovasculare structurale identificabile la autopsie, dar la 30% până la 50% dintre astfel de indivizi, moartea subită rămâne neexplicată în urma unei autopsii complete și a unei investigații medicolegale (vezi capitolul 39).

Sindroamele de aritmie potențial letale și ereditabile, incluse sub umbrela „canalopatiilor cardiace”, cum ar fi sindromul QT congenital lung (LQTS), sindromul Brugada (BrS), tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (CPVT) și tulburările asociate, implică tulburări electrice de setare a arpenșiei normale, cu o probabilitate normală a structurii.

inima. Aceste anomalii electrice deseori modeste au capacitatea de a determina dezvoltarea unei aritmii potențial letale în inima unui individ nebănuț, altfel sănătos și să conducă la moarte bruscă și precoce.¹ De fapt, acum este recunoscut că aproape o treime din decesele subite inexplicabile (SUD) autopsienegative la tineri² și aproximativ 10% din cazurile de moarte subită a sugarului provin din sindromul de moarte subită a sugarului (SIDS) canalopatii cardiace ereditare.^{3,4}

Prin progresele moleculare din domeniul geneticii cardiovasculare, bazele genetice de bază responsabile pentru multe sindroame de aritmie cardiacă moștenite au ieșit la lumină, iar substraturile genetice de bază responsabile pentru alte astfel de sindroame sunt pe punctul de a fi descoperite. În ultimul deceniu, un anumit set de teme, inclusiv heterogenitate genetică extremă, penetranță redusă sau incompletă și expresivitate variabilă, s-au dovedit a fi obișnuite în rândul canalopatiilor cardiace. Cu toate acestea, pentru unele tulburări, au fost recunoscute corelații importante genotip-fenotip și au avut un impact diagnostic, prognostic și terapeutic. Descrierea clinică, baza genetică și corelațiile genotipfenotipului asociate cu aceste sindroame aritmice moștenite sunt discutate în acest capitol.

QT-OPATIILE

Sindromul QT lung

Descrierea clinică și manifestările sindromului QT lung

LQTS congenital cuprinde un grup distinct de canalopatii cardiace caracterizate prin repolarizare întârziată a miocardului, prelungire QT ($QT_c > 480$ msec ca a 50-a percentilă în cohortele LQTS confirmate genetic) și risc crescut de sincopă, convulsii și MSC în contextul unei inimi sănătoase structural și în alt mod. Incidența LQTS poate depăși 1 din 2500 de persoane.⁵ Persoanele cu LQTS pot manifesta sau nu prelungirea QT pe o electrocardiogramă de suprafață (ECG) cu 12 derivații în repaus. Această anomalie de repolarizare este aproape întotdeauna fără consecințe; totuși, declanșatorii precum efortul, înotul, emoția, stimulii auditivi (de exemplu, ceasul cu alarmă) și perioada postpartum pot cauza rareori instabilitatea electrică a inimii și duce la dezvoltarea aritmiei potențial amenințătoare de viață și uneori letală a torsadei vârfurilor (TdP) (vezi capitolul 37). Deși ritmul cardiac revine cel mai adesea la normal spontan, cu doar un episod tranzitoriu de sincopă, 5% dintre indivizii cu LQTS netratat și nebănuț cedează la o aritmie fatală ca eveniment santinelă. Cu toate acestea, se estimează că aproape jumătate dintre persoanele care se confruntă cu MSC care rezultă din această tulburare aritmogenă foarte tratabilă ar putea fi prezentat anterior semne de avertizare (de exemplu, sincopă de efort, antecedente familiale de moarte subită prematură) care au rămas nerecunoscute.

Bazele genetice pentru sindromul QT lung. LQTS este o tulburare genetic eterogenă moștenită în mare parte într-un model autosomal dominant; a fost cunoscut anterior sub numele de sindrom Romano-Ward. Rareori, LQTS este moștenit ca o trăsătură recesivă descrisă pentru prima dată de Jervell și Lange-Nielsen și este caracterizată printr-un fenotip

cardiac sever și pierderea auzului senzorieural. Mutații spontane/sporadice ale liniei germinale

Aritmii, moarte subită și sincopă

poate reprezenta aproape 5% până la 10% din cazurile de LQTS. Până în prezent, sute de mutații au fost identificate în 10 gene de susceptibilitate LQTS responsabile pentru un fenotip LQTS „clasic” non-sindrom. În plus, au fost descrise două tulburări multisistem extrem de rare, asociate cu prelungirea marcată a intervalului QT: sindromul Timothy (TS), anterior adnotat ca LQT8 și intervalele QU prelungite (sindromul Anderson-Tawil [ATS], anterior adnotat ca LQT7) și o a treia tulburare, LQT4, care este mai bine clasificată ca sindrom anchirin-B.

Aproximativ 75% dintre pacienții cu un diagnostic solid din punct de vedere clinic de LQTS găzduiesc fie mutații cu pierdere a funcției, fie cu câștig de funcție într-o singură.

a trei gene majore LQTS (Tabelul 32-1) - canalul de potasiu codificat cu KCNQ1 IK (Kv7.1) (LQT1, -35%; pierderea funcției), canalul de potasiu codificat cu KCNH2 IKr (Kv11.1) (LQT2, -30%; pierderea funcției SCN5 (Av11.1) codificată cu Na1. (LQT3, -10%, câștig de funcție)—care sunt responsabile pentru orchestrarea potențialului de acțiune cardiac^{6,7} (Fig. 32-1). Aproximativ 5% până la 10% dintre pacienți au mutații multiple în aceste gene, iar cei cu mutații multiple LQTS sunt afectați la o vârstă mai fragedă și prezintă o expresivitate mai mare⁶ (vezi capitolul 8). Cea mai recentă descoperire a fost raportată în 2012 de către Boczek și colegii săi, după secvențierea întregului exom,

TABELUL 32-1 Rezumatul genelor de susceptibilitate a sindromului de aritmie ereditară

potențialul și fenotipul clinic al LQTS. Analiza lor mutațională ulterioară a 102 pacienți neînrușiți cu dovezi clinice solide de LQTS a indicat că 3% până la 5% din cazurile evazive genetice de LQTS pot fi atribuite mutațiilor CACNA1C, făcând astfel CACNA1C al cincilea cel mai frecvent substrat genetic pentru LQTS nonsindrom. Majoritatea mutațiilor identificate rezidă în domeniul PEST critic codificat CACNA1C al canalului de calciu de tip L (LTCC), care semnalează degradarea rapidă a proteinelor. Aceste mutații au ca rezultat o creștere biogenă a LTCC la nivelul membranei suprafeței celulare.

Restul de șapte gene minore de susceptibilitate a LQTS codifică fie canalele ionice cardiace, fie proteinele cheie care interacționează cu canalele cardiace ("ChIPs") care, în general, reglează curentul canalului ionic nativ și explică în mod colectiv probabil 5% din cazurile de LQTS. Marea majoritate a mutațiilor de susceptibilitate a LQTS constau în substituții de un singur nucleotid sau mici inserții/deleții care au ca rezultat un non-sens greșit (substituție de aminoacizi pentru un alt aminoacid), nonsens (substituție de aminoacizi pentru un codon de terminare) sau modificări ale locului de îmbinare (rezultând sărirea exonilor sau includerea intronului) sau mutații normale colaterale care au ca rezultat mutații precoce ale unui acid colateral. terminarea).^{6,7,9} Recent, au fost descrise câteva rearanjamente mari de gene care implică sute până la mii de nucleotide care au ca rezultat deleții/duplicări unice sau multiple ale exonilor întregi.^{10,11} Este important că „punctele fierbinți” mutaționale prin excelență nu sunt prezente în aceste gene, marea majoritate a familiilor „private” neînrudite având propria lor mutație unică. În 2013, este important de menționat că aproape 20% din cazurile clinic definite de LQTS rămân evazive din punct de vedere genetic.

Spre deosebire de mutațiile rare, patologice ale canalelor asociate cu LQTS, prezente la mai puțin de 0,04% (1/2500) dintre persoane și în 75% din cazurile clinic robuste de LQTS, testele genetice cuprinzătoare pentru KCNQ1, KCNH2 și SCN5A la mai mult de 1300 de voluntari aparent sănătoși au evidențiat că aproximativ 4% până la 8% dintre indivizi aparent sănătoși găzduiesc variante genetice rare (<0,5% frecvență alelică) ale acestor gene specifice ale canalelor cardiace.¹² De fapt, un total de 79 de variante de canal distincte au fost detectate la acești subiecți sănătoși, inclusiv 14 variante în KCNQ1, 28 în KCNH2 și 37 în SCN5A. Variante probabil inofensive.¹² Natura probabilistică mai degrabă decât cea binară a testării genetice este descrisă în Figura 32-2, care arată că mutațiile rare, altele decât mutațiile missense (aproximativ 20% din spectrul mutațiilor LQTS) sunt mutații cu probabilitate ridicată asociate cu LQTS, în timp ce probabilitatea de apariție a patogenității este cea mai comună mutație acidă, cea mai comună mutație acidă, cea mai frecventă

puternic dependent de locație. De exemplu, mutațiile missense care se localizează în domeniile transmembranare/pori ale canalelor de potasiu asociate LQT1 și LQT2 sunt mutații ale bolii cu probabilitate ridicată, în timp ce o mutație missense la fel de rară care se localizează la linkerul domeniul I-II al canalului de sodiu Nav1.5 este nedeterminată, o variantă de semnificație nesigură (VUS). Fără cosegregare sau date funcționale, o astfel de mutație are o estimare punctuală a probabilității de patogenitate mai mică de 50%.

În plus față de această frecvență de fond (4% până la 8%) a variantelor rare în sănătate, au fost identificate 15 polimorfisme comune unice (frecvență alele > 0,5%) în cele patru gene ale subunității canalului de potasiu (KCNQ1, KCNH2, KCNE1 și KCNE2) și 8 polimorfisme comune au fost identificate în gena canalului de sodiu (SCN5A). Multe dintre aceste polimorfisme rare și comune reprezintă trecători nevinovați; cu toate acestea, geneticii acestor canalopatii se adaugă un strat de complexitate, iar managementul pacienților cu variante aparent inofensive poate modifica boala. De exemplu, cea mai comună variantă de canal de sodiu, H558R, care are o frecvență alelică minoră de aproximativ

29% la negri, 23% la hispanici, 20% la albi și 9% la asiatici pot oferi un efect modificador asupra stării bolii prin „complementarea intragenică” (interacțiunea a două mutații în cadrul aceleiași gene care produce un efect funcțional nou) a altor mutații SCN5A. risc pentru aritmii cardiace, în special în cazul medicamentelor care induc TdP sau alți factori de mediu, așa cum se discută mai târziu în acest capitol.

Genotip-Fenotip se corelează în sindromul QT lung

Apariția unor asociații specifice genotip/fenotip în LQTS sugerează declanșatori relativ specifici genei, modele ECG și răspuns la terapie (Fig. 32-3). Evenimentele cardiace induse de înot și efort sunt puternic asociate cu mutațiile KCNQ1 (LQT1), în timp ce declanșatoarele auditive și evenimentele care apar în perioada postpartum apar cel mai adesea la pacienții cu LQT2. În timp ce evenimentele induse de efort sau stres emoțional sunt cele mai frecvente în LQT1, evenimentele care apar în timpul perioadelor de somn sau de odihnă sunt cele mai frecvente în LQT3. Într-o populație de studiu de 721 de pacienți LQT1 și 634 LQT2 confirmați genetic din partea SUA a registrului internațional LQTS, a fost utilizată o analiză multivariată pentru a evalua contribuția independentă a factorilor clinici și specifici mutațiilor la apariția unui prim eveniment declanșat asociat cu exercițiul, excitarea sau somnul/odihna. 14,221. adesea asociat cu exercițiul (55%), urmat de somn/odihnă (21%), excitare (14%) și declanșatori nespecfici (10%); dimpotrivă, cei 204 pacienți simptomatici cu LQT2 au avut cel mai adesea primul eveniment asociat fie cu declanșatoare de excitare (44%), fie cu declanșatoare fără exercițiu/nonexcitare (43%) și doar 13% dintre pacienții cu LQT2 simptomatic au avut un prim eveniment declanșat de efort. În plus, bărbații cu vârsta sub 13 ani cu LQT1 au avut o creștere de aproape 3 ori a

riscului de evenimente declanșate de exerciții fizice, în timp ce femeile cu vârsta de 13 ani sau mai mult cu LQT1 au avut o creștere de 3,5 ori a riscului de evenimente non-excitare de somn/odihnă. Pentru pacienții cu LQT2, rata evenimentelor declanșate de excitare a fost similară între băieți și fete, dar rata evenimentelor declanșate de excitare a fost semnificativ mai mare la femei decât la bărbați (26% față de 6% la vârsta de 40 de ani) după debutul adolescenței. Modelele ECG caracteristice genetice au fost descrise anterior. LQT1 este asociat cu o undă T cu bază largă, LQT2 cu o undă T creștă sau bifazică de amplitudine mică și LQT3 cu un segment izoelectric lung urmat de o undă T cu bază îngustă.

Cu toate acestea, există excepții de la aceste modele de unde T relativ specifice genelor și, prin urmare, trebuie luată precauția cuvenită atunci când se face o predicție pre-genetică a subtipului special de LQTS implicat, deoarece cel mai frecvent imitator clinic al unui ECG cu aspect LQT3 este observat la pacienții cu LQT1. Acest lucru este esențial de reținut, deoarece, important, baza genetică de bază influențează puternic răspunsul la farmacoterapia standard LQTS (beta-blocante), beta-blocantele fiind extrem de protectoare la pacienții cu LQT1 și moderat protectoare la pacienții cu LQT2 și LQT3. reprezintă o opțiune terapeutică specifică genei pentru LQT3.^{17,18} Atenuarea repolarizării cu scurtarea aparentă clinic a QTc a fost demonstrată cu o astfel de strategie, deși până acum nu s-a demonstrat niciun beneficiu de supraviețuire bazat pe dovezi.¹⁸ În mod realist, totuși, cel puțin un

Pentru acesta din urmă poate fi necesar un studiu de 30 de ani. Chiar dacă generalizarea că eficacitatea beta-blocantelor depinde de genotip a fost bine acceptată, eficacitatea terapiei cu beta-blocante poate fi în mare măsură specifică declanșatorului, mai degrabă decât dependentă de genotip. La pacienții cu LQT1 sau LQT2, beta-blocarea a fost asociată cu o reducere pronunțată de 71% (pacienți LQT2) până la 78% (pacienți LQT1) a riscului de evenimente cardiace declanșate de efort, dar nu a avut un efect statistic semnificativ asupra riscului aparent de excitare sau de evenimente declanșate de somn/odihnă.^{4,15.} experimentează un eveniment cardiac ulterior asociat cu un declanșator diferit. De exemplu, un pacient LQT2 care experimentează mai întâi un eveniment de excitare sau unul în timpul somnului poate avea ulterior un eveniment declanșat de exerciții. Prin urmare, terapia cu beta-blocante rămâne terapia de primă linie chiar și pentru pacienții care se confruntă cu un prim eveniment care nu este asociat cu exercițiile fizice.

În plus, stratificarea riscului intragenotip a fost finalizată pentru cele mai frecvente două subtipuri de LQTS, pe baza tipului de mutație, a locației mutației și a funcției celulare.¹⁹⁻²² Pacienții cu LQT1 secundar mutațiilor greșit Kv7.1 localizate în domeniile transmembranare au clinic un risc de două ori mai mare pentru un eveniment cardiac LQT1 declanșat de regiune LQT1 cu mutație locală LQT1. În plus, mutațiile missense care se localizează la așa-numitele bucle citoplasmice (bucle C) în domeniile transmembranare, o zonă a proteinei implicată în reglarea canalelor adrenergice, sunt asociate cu cea mai mare rată a evenimentelor declanșate atât de efort, cât și de excitare, dar nu cu o rată de creștere a evenimentelor asociate cu somn/odihnă. asociat cu o creștere mai mare de șase ori a

riscului de evenimente declanșate de efort în comparație cu mutațiile nonmissense și o creștere de aproape trei ori în comparație cu mutațiile missense N- și C-terminale.¹⁵

Pacienții cu mutații care au ca rezultat un grad mai mare de pierdere a funcției Kv7.1 la nivel celular in vitro (adică, dominant negativ) au un risc clinic de două ori mai mare decât cel al pacienților cu mutații care afectează mai puțin sever biologia canalului Kv7.1 (haploinsuficiență). Adăugând la factorii de risc clinici tradiționali, localizarea moleculară și funcția celulară sunt factori de risc independenți utilizați în evaluarea pacienților cu LQTS.²⁰ Asemănător cu stratificarea riscului molecular în LQT1, pacienții cu LQT2 secundar mutațiilor regiunii poroase Kv11.1 au un QTc mai lung și o manifestare clinică mai severă a tulburării și experimentează semnificativ mai multe evenimente cardiace la vârste mai tinere. cu mutații non-legate de pori la Kv11.1.²³ În mod similar, într-o cohortă japoneză de pacienți LQT2, cei cu mutații ale porilor au avut un QTc mai lung și, deși nu sunt semnificativi în rândul probelor, nonprobanzii cu mutații ale porilor au experimentat primul lor eveniment cardiac la o vârstă mai devreme decât cei cu pacienți fără pori care nu au legătură cu porii sugerează că mutația LQ21 a fost recentă. cu mutații care implică regiunea transmembranară a porilor au avut cel mai mare risc pentru evenimente cardiace, cei cu mutații frameshift/nonsens în orice regiune au avut un risc intermediar, iar cei cu mutații missens la capătul C-terminal au avut cel mai mic risc de evenimente cardiace. Pacienții cu LQT2 cu mutații ale regiunii transmembranare ale buclei non-poroase au o creștere de aproape șapte ori a riscului de evenimente cardiace declanșate de efort față de pacienții cu mutații N-terminal/C-terminal (non-domeniu PAS)²⁴.

Penetranța incompletă și expresivitatea variabilă sunt caracteristicile clinice distinctive ale LQTS și s-a crezut de mult timp că moștenirea unei adevărate mutații cauzatoare de boală și a unei variante genetice de canal comun sau rar poate determina severitatea exprimată a tulburării. De exemplu, coexistența polimorfismului comun K897T-KCNH2 și a mutației A1116V-KCNH2 (pe alele opuse) a condus la o evoluție clinică mai severă într-o singură familie LQTS italiană. Mutația A1116V a produs în sine un fenotip subclinic de prelungire ușoară a QT și un curs asimptomatic, în timp ce probanda care găzduiește ambele variante a avut o boală evidentă clinic constând în prelungirea QT diagnostică, episoade de presincopă și stop cardiac. care codifică proteina adaptor de oxid nitric sintaza 1), ADRA2C (receptorul alfa2C-adrenergic) și ADRB1 (receptorul beta1-adrenergic) pot modifica severitatea bolii în LQTS.²⁶⁻²⁹.

În 2012, Amin și colegii au furnizat dovezi convingătoare pentru un efect puternic de modificare a bolii al unei regiuni 3' netraduse (3'UTR), haplotip specific alelei KCNQ1 în genealogii pozitivi pentru mutația LQT1; magnitudinea efectului asupra QTc și simptomatologiei depășește cu mult orice alți modificatori genetici descriși în prezent.³⁰ Gena KCNQ1 codifică pentru o singură subunitate alfa canalului ionic Kv7.1. În urma expresiei genei KCNQ1 și a modificărilor post-tranlaționale, patru subunități alfa sunt asamblate pentru a crea un canal tetrameric Kv7.1 care se formează pori. Prin urmare, dacă un pacient a avut o mutație heterozigotă KCNQ1 (adică o alelă normală a genei KCNQ1 și o alelă mutantă), ne-am aștepta ca, dacă ambele alele genei normale și mutante ar fi

exprimate în cantități egale, Yk ale canalelor ar fi tetrameri homomeri normali și Yk ar fi tetrameri homomeri mutanți. Canalele rămase ar fi hibrizi care conțin atât subunități alfa normale, cât și subunități mutante. S-ar putea prezice că, dacă expresia normală a alelei genei KCNQ1 ar fi suprimată într-un fel, ar exista relativ mai multe subunități alfa mutante KCNQ1 traduse și în cele din urmă asamblate pentru a furniza mai multe canale KCNQ1 disfuncționale și astfel să conducă la o manifestare mai severă a tulburării (Fig. 32-4). Pur și simplu, s-ar crea mult mai multe canale proaste (mutante) decât canale bune (sănătoase). Opusul ar fi adevărat dacă mutația care conține alela KCNQ1 ar fi suprimată.

Majoritatea genelor au un 3'UTR care produce un transcript de ARNm care conține regiuni de site-uri de legare reglatoare cis pentru mici necodare

molecule de microARN (miARN) care se leagă de transcript și în cele din urmă inhibă expresia acelei gene. Variația genetică care apare în mod natural în cadrul acestor 3'UTR (miR-SNP) poate fie să desființeze existente, fie să creeze noi site-uri de legare a miARN. Amin și colegii au identificat trei SNP care apar în mod natural (rs2519184, rs8234 și rs10798) în cadrul KCNQ1 3'UTR, prin care prezența alelelor lor minore (A, G, G) generează un haplotip „supresiv” prin crearea de noi site-uri de legare a miARN care suprimă expresia genei KCNQ1 în care se află în gena KCNQ3. cohorta de 168 de indivizi cu mutație pozitivă KCNQ1 (LQT1) din 41 de familii, Amin și colegii săi au arătat că moștenirea haplotipului „supresiv” care rezidă pe alela normală „sănătoasă” a produs un fenotip LQT1 mai sever în ceea ce privește QTc și simptomatologie decât a făcut moștenirea „aletipului” rezident pe aceeași reziduală de haplotip. Mutația KCNQ1 (QTc mai scurt și mai puține simptome).³⁰ Această descoperire intrigantă poate nu numai să explice o componentă semnificativă a penetranței reduse și a expresivității variabile, care este o caracteristică comună a sindroamelor de aritmie, dar poate reprezenta și o schimbare de paradigmă în gândirea noastră despre factorii genetici care modifică boala ai tulburărilor mendeliane, deoarece unul dintre cei mai importanți determinanți genetici ai severului LQT1 pare să fie determinanții genetici ai LQT1. Haplotipul KCNQ1 pe alela moștenită de la părintele „non-LQTS” neafectat.

În 2011, Heart Rhythm Society (HRS) și European Heart Rhythm Association (EHRA) au lansat primele ghiduri sponsorizate de HRS/EHRA pentru testarea genetică clinică pentru LQTS și celelalte canale și pot fi revizuite în acestea.³¹

Sindromul Andersen-Tawil

Descrierea clinică și manifestările sindromului Andersen-Tawil

ATS, descris pentru prima dată în 1971 într-un raport de caz de Andersen și descris mai târziu de Tawil în 1994, este acum recunoscut ca o tulburare rară, multisistem, caracterizată printr-o triadă de constatări clinice, inclusiv paralizie periodică, caracteristici dismorfice și aritmii ventriculare. de expresie fenotipică variabilă și penetranță incompletă, cu până la 20% dintre subiecții cu mutație pozitivă fiind nepenetranți.³² Vârsta medie la debutul

paraliziei periodice a fost raportată a fi de 5 ani (cuprinzând între 8 luni și 15 ani) și puțin mai mare, 13 ani (interval, ~4 până la 25 de ani) pentru simptomele cardiace.³²

Anomaliile ECG în ATS pot include prelungirea pronunțată a QTU, unde U proeminente și ectopie ventriculară, inclusiv tahicardie ventriculară polimorfă (TV), bigeminie și TV bidirecțională. Chiar dacă ectopia ventriculară este frecventă și densitatea ectopică poate fi mare la unii pacienți, majoritatea pacienților cu ATS sunt asimptomatici și SCD este extrem de rară.³³ ATS1 a fost propus inițial ca LQTS de tip 7 (LQT7) datorită observării prelungirii extreme a intervalului QT; totuși, aceste măsurători au inclus unda U proeminentă.³⁴ În consecință, această tulburare clinică complexă, manifestată uneori doar cu o prelungire modestă a intervalului QT, este probabil cel mai bine considerată ca entitate clinică proprie și să fie denumită ATS1 mai degrabă decât ca parte a regimului LQTS. Cu toate acestea, având în vedere potențialul de interpretare falsă a intervalului QT din cauza undei U proeminente și a probabilității de exprimare fenotipică numai a simptomatologiei derivate din inimă (adică, sincopă, palpitații, tulburări de ritm ventricular), un număr considerabil de pacienți cu ATS sunt, probabil, diagnosticați greșit ca având LQTS clasic. În mod similar, prezența TV bidirecțională, un semn distinctiv acceptat al CPVT (vezi mai târziu), adesea duce la diagnosticarea greșită a ATS ca tulburare potențial letală CPVT. Distingerea corectă între ATS și CPVT este critică deoarece strategiile de tratament sunt diferite.³⁵

Bazele genetice pentru sindromul Andersen-Tawil. Până în prezent, aproape 40 de mutații unice în KCNJ2 au fost descrise ca fiind cauzatoare de ATS1. Mutațiile din KCNJ2 reprezintă aproximativ două treimi din cazurile de ATS, în timp ce baza moleculară a treimii reziduale a cazurilor de ATS rămâne evazivă din punct de vedere genetic și mecanic. Cu toate acestea, prevalența mutațiilor KCNJ2 poate fi de până la 75% la pacienții cu cel puțin două trăsături fenotipice ATS (adică ATS tipic).³⁶ Localizat pe cromozomul 17q23, KCNJ2 codifică Kir2.1, o subunitate alfa a canalului de potasiu mic exprimată în creier, mușchii scheletici și inimii responsabil de curentul critic IK1 care afectează inima. (vezi Tabelul 32-1 și Fig. 32-1). În inimă, IK1 joacă un rol important în stabilirea potențialului membranei de repaus al inimii, tamponarea potasiului extracelular și modularea formei de undă a potențialului de acțiune. Majoritatea mutațiilor KCNJ2 descrise în ATS sunt mutații missense care provoacă o pierdere a funcției IK1, fie printr-un efect negativ dominant asupra ansamblului subunității Kir2.1, fie prin suficiența haploină ca urmare a defectelor de trafic de proteine.³⁷

Genotip-Fenotip se corelează în sindromul Andersen-Tawil

Caracteristicile ECG specifice genotipului ale ATS încep să apară. Într-un studiu realizat de Zhang și colegii, în care a fost examinată morfologia TU ECG, 91% dintre pacienții ATS1 pozitivi pentru mutația KCNJ2 au avut modele caracteristice de undă TU (inclusiv o pantă în jos a undei T terminale prelungite, o joncțiune TU largă și undă U bifazice și mărite) spre deosebire de niciunul dintre cei 61 de pacienți cu genotip ATS neafecți sau neafecți. Studiul din 2012 realizat de Kimura și asociații, 88% dintre pacienții lor ATS pozitivi pentru mutația KCNJ2 au avut o undă U anormală.³⁶ În plus, deși unda U este semnificativ anormală în ATS1, este de obicei normală în LQTS. În consecință, această caracteristică ECG specifică genei KCNJ2 a morfologiei TU poate fi foarte utilă în diferențierea pacienților cu

ATS1 de ATS și LQT1 cu mutație negativă KCNJ2 și pacienții cu LQT3 și poate facilita o abordare rentabilă a testării genetice a tulburării adecvate. Marea majoritate (=90%) a mutațiilor KCNJ2 rezidă fie în capătul N- sau C-terminal al acestui canal transmembranar cu două pori. Mutațiile C-terminale par a fi asociate mai des cu ATS tipic (mai mult de două caracteristici ATS), dismorfism și paralizie periodică, în timp ce mutațiile N-terminale au fost observate mai des în cazurile de ATS atipice (doar o caracteristică ATS, predominant doar un fenotip cardiac).³⁶

Sindromul Timothy

Descrierea clinică și manifestările sindromului Timothy

TS este o tulburare de aritmie extrem de rară (<30 de pacienți descriși în întreaga lume) multisistem, extrem de letală, asociată atât cu anomalii cardiace, cât și cu anomalii extracardiace. Manifestările cardiace tipice ale ST includ bradicardia fetală și prelungirea extremă a intervalului QT (QTc >500 msec), adesea cu alternanți macroscopici de undă T și bloc atrioventricular (AV) 2: 1 la naștere.³⁸ Aceste anomalii coincid frecvent cu defecte cardiace congenitale sau cardiomiopatii. Anomaliile extracardiace constau adesea în sindactilie simplă (pânză a degetelor de la picioare și de la mâini), trăsături faciale dismorfice, dentiție anormală, deficiență imună, hipoglicemie severă și întârziere în dezvoltare (inclusiv autism).³⁸ În prezent, majoritatea pacienților cu ST mor înainte de a ajunge la pubertate. Deși majoritatea cazurilor de TS au fost descrise ca apariții sporadice de novo, au existat acum câteva cazuri raportate cu mozaicism somatic, care este asociat cu un fenotip mai puțin sever.³⁹ La astfel de pacienți, de exemplu, mutația CACNA1C poate fi prezentă în mușchiul scheletic, dar doar într-o cantitate minusculă sau chiar complet absentă în alte tipuri de celule din corpul uman (adică, sânge și alte tipuri de celule absente în inima umană), în care cazuri de celule limfotice. pacientul poate avea sindactilie simplă dar nu un fenotip cardiac evident.

Bazele genetice pentru sindromul Timothy. În 2004, Splawski și colegii săi au identificat baza moleculară pentru această tulburare de aritmie extrem de letală și au inventat-o sindromul Timothy după Katherine Timothy, dr. Coordonatorul studiului lui Keating și Splawski, care au fenotipat meticulos aceste cazuri.³⁸ În mod remarcabil, la toți cei 13 pacienți neînruțiți de la care a fost disponibil ADN-ul, Splawski și colegii au identificat aceeași mutație recurentă sporadică de novo missense, G406R, în exonul 8A spliced alternativ, care este codificată pentru CACv1LTCCC-CACv1. cuplarea excitație-contrație în inimă și, ca și canalul de sodiu cardiac SCN5A, mediază an

Curentul de depolarizare spre interior în cardiomiocite (vezi Tabelul 32-1 și Fig. 32-1).³⁸ Prin mecanismul de splicing alternativ, LTCC uman constă din două izoforme care se exclud reciproc, una conținând exonul 8A și cealaltă conținând exonul 8. Un an mai târziu, Splawski și colegii de muncă au descris încă două cazuri similare de TS (TS2typical) sindactilie. Ca și în cazul altor cazuri de TS, aceste două cazuri atipice au fost identificate ca având mutații sporadice de novo CACNA1C nu în exonul 8A, ci mai degrabă în exonul 8. Un pacient a găzduit o mutație analogă cu mutația clasică TS G406R, în timp ce celălalt a găzduit o

mutație missense G402R. se află foarte aproape de capătul segmentului transmembranar S6 al domeniului I la începutul buclei intracelulare dintre domeniile I și II ale subunității alfa Cav1.2. În 2012, Gillis și asociații au identificat o nouă mutație CACNA1C, A1473G, la un singur pacient cu un interval QT prelungit, trăsături faciale dismorfice, sindactilie și contracturi articulare în concordanță cu TS41. la poziția celor trei mutații TS originale (segmentul S6 al domeniului I).

Sindromul QT scurt

Descrierea clinică și manifestările sindromului QT scurt

Sindromul QT scurt (SQTS), descris pentru prima dată în 2000 de Gussak și colegii, este asociat cu un interval QT scurt (de obicei <320 msec) pe un ECG cu 12 derivații, fibrilație atrială paroxistică, sincopă și risc crescut de MSC. cohorta studiată până în prezent și a constatat că 62% dintre pacienți erau simptomatici, stopul cardiac fiind cel mai frecvent simptom (31% dintre pacienți) și frecvent prima manifestare a tulburării.⁴³ O pătrime dintre pacienți aveau antecedente de sincopă, iar aproape 30% aveau antecedente familiale de MSC. Simptomele, inclusiv sincopa sau stopul cardiac, au apărut cel mai adesea în perioadele de odihnă sau de somn. Aproape o treime a avut fibrilație atrială.⁴³ SCD a fost observată în timpul copilăriei, sugerând astfel un rol potențial pentru SQTS ca bază patogenă rară pentru unele cazuri de SIDS.⁴²

Bazele genetice pentru sindromul QT scurt. SQTS este de cele mai multe ori moștenit într-o manieră autosomal dominantă; cu toate acestea, au fost descrise unele cazuri sporadice de novo. Până în prezent, mutațiile în șase gene (a se vedea Tabelul 32-1) au fost implicate în patogeniza SQTS, inclusiv mutații de creștere a funcției în genele care codifică canalele de potasiu KCNH2 (SQT1), KCNQ1 (SQT2) și KCNJ2 (SQT3) și mutațiile cu pierdere de funcție în CNBQ25), (CNBQACT) și (CNBQACTb) CACNA2D1 (SQT6), care codifică pentru subunitățile LTCC alfa, beta și, respectiv, delta (vezi Tabelul 32-1 și Fig. 32-1).^{42,44,45} Cu toate acestea, în ciuda identificării acestor șase gene de susceptibilitate SQTS, rămâne necunoscut ce proporție de SQTS este de așteptat să fie SQT6 genotip pozitiv și ce proporție genetică SQT6 awa1 este pozitivă. elucidare. Se estimează că mai mult de 75% din cazurile de SQTS rămân evazive din punct de vedere genetic.

Genotip-Fenotip se corelează în sindromul QT scurt

Chiar dacă datele sunt insuficiente pentru a defini în mod clar corelațiile genotipfenotipului în SQTS, probabil că mai puțin de 60 de cazuri au fost descrise în literatură până în prezent, modelele ECG specifice genelor încep să apară. Modelul tipic ECG constă dintr-un interval QT de 320 milisecunde sau mai puțin (QTc <340 msec) și unde T înalte, cu vârf în derivațiile precordiale, fie fără segment ST, fie cu un segment ST scurt. Undele T tind să fie simetrice în SQT1, dar asimetrice în SQT2 la SQT4. În SQT2, pot fi observate unde T inversate. În SQT5, poate fi observată o supradenivelare ST asemănătoare BrS în derivația precordială dreaptă.⁴²

În ciuda faptului că este prematur din cauza unei dimensiuni reduse a eșantionului, un raport recent a sugerat că pacienții cu SQTS cu mutații KCNH2 au un interval QT mai scurt și un răspuns mai mare la terapia cu hidrochinidină decât pacienții cu un SQTS nemediat de KCNH2.⁴⁶

Torsades de Pointes induse de droguri

Descrierea clinică și manifestările torsadelor de vârf induse de medicamente

Prelungirea intervalului QT indusă de medicamente și/sau torsada vârfurilor (DI-TdP) indusă de medicamente reprezintă o preocupare constantă pentru medicii care prescriu anumite medicamente cu capacitatea de a produce astfel de reacții adverse nedorite și care pot pune viața în pericol (vezi capitolele 9 și 37). Incidența estimată a TdP indusă de medicamente antiaritmice a variat de la 1% la 8%, în funcție de medicament și doză.⁴⁷ DI-TdP și moartea subită ulterioară sunt evenimente rare; totuși, lista potențialelor medicamente cu „răspundere QT” sau „torsadegenice” este extinsă și include nu numai medicamente antiaritmice, cum ar fi chinidina, sotalol și dofetilida, ci și multe medicamente noncardiace, cum ar fi antipsihoticele, metadona, antimicrobienele, antihistaminicele și stimulentele gastrointestinale cisapride (listă cuprinzătoare de droguri).

Blocanții canalelor IKr și rezerva de repolarizare

În plus față de funcția intenționată și ținta lor de acțiune, marea majoritate a medicamentelor cu un potențial efect secundar nedorit care predispozează TdP sunt blocanți ai canalelor IKr/Kv11.1 (denumite și blocante ale canalelor HERG). De fapt, medicamentele care prelungește QT creează un fenotip „asemănător LQT2” prin reducerea eficienței repolarizării și prelungirea ulterioară a potențialului de acțiune cardiacă.⁴⁹ Cu toate acestea, blocarea medicamentului IKr în sine nu pare suficientă pentru a furniza substratul TdP potențial letal. O teză specială se concentrează pe observația că repolarizarea cardiacă se bazează pe interacțiunea mai multor curenți de ioni care asigură un anumit nivel de redundanță în protejarea împotriva prelungerii extreme a QT prin medicamentele de „răspundere QT”. De fapt, studii recente au arătat că 10% până la 15% dintre pacienții cu DI-TdP găzduiesc mutații rare ale canalelor ionice.⁵⁰ Un studiu mai mic a găsit potențiale mutații de susceptibilitate a LQTS în 40% din cazurile de LQTS aparent izolate, induse de medicamente. Mutații cu pierdere a funcției asociate cu LQTS clasic, autozomal dominant, promovând astfel ipoteza cu lovituri multiple care stă la baza „rezervei reduse de repolarizare”.

Polimorfisme comune ale canalului ionic și torsade de vârf induse de medicamente. Dintre polimorfismele comune ale canalului de potasiu IKr care codifică KCNH2, polimorfismele K897T și R1047L au primit cea mai mare atenție (vezi Capitolul 9). După cum s-a observat în revizuirea lui Fitzgerald și Ackerman,⁴⁸ Paavonen și asociații au observat că canalele T897-KCNH2 prezintă o cinetică de activare mai lentă, cu un grad mai mare de inactivare, o modificare care se așteaptă să scadă funcția canalului și poate să modifice sensibilitatea la

medicament, deoarece mai multe medicamente utilizate în mod obișnuit care inhibă funcția canalului IKr se leagă în mod preferențial de starea inactivată a canalului. Aceste date sugerează că canalele T897 pot „reduce genetic rezerva de repolarizare” și pot facilita un răspuns proaritmie care poate fi îmbunătățit în cazul medicamentelor care blochează canalele IKr în comparație cu canalele K897 de tip sălbatic. Schullze-Bahr, 13 dintre cei 105 de pacienți cu fibrilație atrială tratați cu dofetilidă, R1047L a fost suprareprezentat la cei la care s-a dezvoltat DI-TdP în comparație cu pacienții care nu aveau TdP, precum și aceste polimorfisme comune ale subunității alfa ale canalului de potasiu, trei polimorfisme comune (D81, CNE, T-K și D81, CNE. Q9E-KCNE2) care implică subunități beta auxiliare au fost implicate în susceptibilitatea la aritmie indusă de medicamente.⁴⁸

Pe lângă variantele genetice din canalele majore de repolarizare, variantele canalului major depolarizant Nav1.5 pot oferi un substrat pentru un răspuns proaritmie în stabilirea medicamentelor care blochează IKr sau la pacienții cu alți factori de risc pentru DI-TdP. Cel mai proeminent polimorfism de canal care conferă susceptibilitate la aritmie într-o manieră specifică etnică este S1103Y-SCN5A (adnotat inițial ca varianta Y1102). Acest polimorfism, observat la 13% dintre americanii de culoare, dar neobservat la niciun control alb sau asiatic (>1000 de subiecți), a fost suprareprezentat în cazurile de aritmie (56,5%) în comparație cu martorii (13%) care implică americani de culoare (odds ratio = 8,7).⁴⁷ S1103Y a fost

s-a descoperit că produce modificări subtile în cinetica canalului în studiile de expresie heterologă atunci când sunt studiate în condiții bazale. Cu toate acestea, studiile funcționale și de modelare au susținut potențialul de prelungire a intervalului QT, reactivarea canalelor de calciu timpuriu după depolarizare și aritmii, în special în cazul expunerii concomitente la medicamente care blochează IKr.

Studii recente de asociere la nivelul genomului au asociat variante comune ale proteinei adaptoare de oxid nitric sintaza 1 codificată de NOS1AP cu durata intervalului QT. NOS1AP este un regulator al oxidului nitric sintetazei neuronale (nNOS), care reglează nivelul de calciu intracelular și contracția miocitelor prin efectul său asupra LTCC. SNP-urile comune din NOS1AP par să fie asociate cu prelungirea QT indusă de medicamente și cu aritmia ventriculară.⁵² Această asociere a fost cel mai pronunțată la pacienții care au luat amiodarona, în prezent unul dintre cele mai comune medicamente antiaritmice. S-a emis ipoteza că variantele genetice din NOS1AP care suprimă expresia genei pot duce la rândul lor la creșterea curenților LTCC și prelungirea ulterioară a QT și că indivizii cu astfel de variante pot prezenta un risc aritmogen crescut în timp ce iau amiodarona.

În plus, variația genetică sau diferențele individuale în eliminarea sau metabolismul medicamentelor pot contribui la riscul individual de DI-TdP. De exemplu, pacienții cu o reducere mediată genetic a activității enzimatică CYP3A ar putea fi vulnerabili la DI-TdP în stabilirea blocaților IKr care depind de enzima CYP3A a citocromului P-450 pentru metabolismul său.¹³

CELALTE CANALOPATII

Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică

Descrierea clinică și manifestările tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminergice

CPVT este un sindrom de aritmie ereditară care se manifestă în mod clasic ca sincopă indusă de efort sau moarte subită, este predominant exprimată la tineri și imită îndeaproape linia fenotipică a LQT1, dar pare a fi mult mai letal. De fapt, s-a demonstrat că atât LQT1, cât și CPVT stau la baza mai multor cazuri de înec inexplicabil sau aproape de înecare la tinerii înotători sănătoși.⁵⁵ Cu toate acestea, CPVT este asociată cu un ECG de repaus complet normal (poate bradicardie și unde U ușoare) și este suspectată pe ECG după exerciții fizice sau catecolamină, care include ocazional teste de stres ventriculare care includ ocazional testul de stres cu catecolamină, care include CPVT. aritmia patognomonică a TV bidirecțională.

Din punct de vedere clinic, sincopa indusă de efort și un QTc mai mic de 460 de milisecunde ar trebui să determine întotdeauna prima luare în considerare și trebuie să excludă CPVT, mai degrabă decât așa-numitul interval QT ascuns sau normal LQT1. În plus, complexe ventriculare premature induse de efort în bigeminie sunt mult mai probabile decât descoperirea mai specifică, dar mai puțin sensibilă, a VT56 CPVT bidirecțională este asociată cu o inimă normală din punct de vedere structural. Cândva se credea că se manifestă doar în copilărie, studii mai recente au sugerat că vârsta la debut poate varia de la copilărie până la 40 de ani. Letalitatea potențială a CPVT este ilustrată de rate de mortalitate de 30% până la 50% până la vârsta de 35 de ani și prezența unui istoric familial pozitiv de SCD tineri (<40 de ani) la mai mult de o treime dintre persoanele cu CPVT și la până la 60% dintre familiile care găzduiesc mutații RyR2. atribuite CPVT.^{2,57}

Baze genetice pentru tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică. Perturbațiile componentelor cheie ale eliberării intracelulare de calciu induse de calciu din reticulul sarcoplasmatic servesc drept bază patogenă pentru CPVT (vezi capitolul 33). Moștenite într-un mod autosomal dominant, mutațiile în receptorul cardiac de rianodină codificat RyR2/canalul de eliberare a calciului reprezintă cel mai comun subtip genetic al CPVT (CPVT1); astfel de mutații reprezintă 60% din cazurile clinic „puternice” de CPVT (Fig. 32-5; vezi și Tabelul 32-1). Mutațiile de creștere a funcției din RyR2 duc la scurgeri de canale de eliberare a calciului, ceea ce are ca rezultat eliberarea excesivă de calciu, în special în timpul stimulării simpatice, care poate precipita supraîncărcare cu calciu, depolarizări întârziate și aritmii ventriculare. pacienții găzduiesc multiple mutații patologice presupuse.⁵⁸

RyR2 este una dintre cele mai mari gene din genomul uman, cu 105 exoni care transcriu/traduc una dintre cele mai mari proteine ale canalelor ionice cardiace constând din 4967 reziduuri de aminoacizi. Deși nu pare să existe „puncte fierbinți” specifice de mutație, există trei puncte fierbinți regionale sau domenii în care se află mutații unice (vezi Fig. 32-5). Această observație s-a împrumutat către testarea genetică țintită pentru RyR2

Schimbător de
sodiu
calciu
(NCX)

CICR

RyR2

Reticulul sarcoplasmatic (-61 exoni) mai degrabă decât o scanare cuprinzătoare de 105 exoni. Mai mult de 90% dintre mutațiile RyR2 descoperite până în prezent reprezintă mutații missens; totuși, poate până la 5% dintre pacienții cu CPVT neînrușiți găzduiesc rearanjamente mari de gene în concordanță cu deleții mari ale întregului exon, asemănătoare cu ceea ce s-a observat în LQTS.⁵⁸ Chiar dacă corelațiile genotipfenotipului sunt foarte limitate până în prezent, o publicație recentă a sugerat că membrii familiei care găzduiesc C-terminal (domeniul de formare a canalelor ionice) pot avea mutații ventriculare non-uriculare RyR2. VT decât indivizii care găzduiesc mutații de localizare a domeniului N-terminal sau central RyR2.⁵⁹

În mod surprinzător, aproape o treime dintre pacienții „posibili/atipici” cu LQTS (QTc <480 msec) și sincopă indusă de efort au fost, de asemenea, identificați ca fiind pozitivi pentru mutația RyR2.⁵⁸ De fapt, s-a raportat că aproape 30% dintre pacienții cu CPVT au fost diagnosticați greșit ca având „LQTS cu intervale QT normale”, indicând astfel importanța corespunzătoare a LQTS sau „conceasă” critică. distingerea între CPVT și LQTS la nivel clinic, deoarece evaluările riscurilor și strategiile de tratament pentru aceste tulburări unice pot varia. În mod similar, unii pacienți la care CPVT este diagnosticat pe baza prezenței TV bidirecțională în timpul efortului au fost identificați cu mutații KCNJ2 care sunt asociate cu ATS rar letal.³⁵ Diagnosticarea greșită a ATS ca tulburare potențial letală CPVT poate duce la o terapie profilactică mai agresivă (adică, implantarea unui defibrilator cardiovertor) decât este necesar. Au fost identificate două forme autozomale recesive de CPVT care implică mutații fie în proteina calsequestrin-2 codificată de CASQ2, fie în triadina codificată în TRDN. a fost identificată o singură mutație missens care s-a segregat cu un fenotip CPVT într-un pedigree suedez mare (vezi Tabelul 32-1).⁶²

Sindromul Brugada

Descrierea clinică și manifestările sindromului Brugada

BrS este un sindrom de aritmie ereditară caracterizat printr-un model ECG constând din supradenivelare de tip ST a segmentului ST (>2 mm) urmată de o undă T negativă în derivațiile precordiale drepte V1 prin V3 (deseori denumit model Brugada ECG de tip 1) și risc crescut de moarte subită ca urmare a episoadelor de tahiaritmii ventriculare polimorfe.^{63,64} Penetranța și expresivitatea tulburării sunt foarte variabile și variază de la indivizi asimptomatici de-a lungul vieții până la MSC în primul an de viață. BrS este, în general, considerată o tulburare care implică adulți tineri de sex masculin, poate cea mai mare la bărbații din Asia de Sud-Est, cu manifestări aritmogene care apar mai întâi la o

vârstă medie de 40 de ani și moartea subită survin de obicei în timpul somnului. Cu toate acestea, BrS a fost demonstrată și la copii și sugari.⁶⁷ Într-un studiu populațional din 2007 pe 30 de copii (<16 ani) afectați de BrS din 26 de familii, febra a fost cel mai frecvent factor care declanșează evenimentele cardiace aritmice, inclusiv sincopa și SCD.⁶⁷

Bazele genetice pentru sindromul Brugada. BrS este moștenit ca o trăsătură autosomal dominantă; cu toate acestea, mai mult de jumătate din cazurile de BrS pot fi sporadice. Aproximativ 20% până la 30% din cazurile de BrS provin din mutații cu pierdere a funcției în canalul de sodiu cardiac codificat de SCN5A (vezi Tabelul 32-1 și Fig. 32-1) și sunt clasificate ca sindrom Brugada tip 1 (BrS1). În 2010, un compendiu internațional de mutații SCN5A la pacienții trimiși pentru testarea genetică BrS a raportat aproape 300 de mutații distincte la 438 din 2111 (21%) pacienți neînruțiți, iar randamentul de detectare a mutațiilor a variat de la 11% la 28% în nouă centre. Schulze-Bahr și colegii au identificat mutații SCN5A în 38% din cazurile lor familiale de BrS, spre deosebire de niciunul în 27 de cazuri sporadice ($P = 0,001$). Aproximativ 3% dintre pacienții cu genotip pozitiv găzduiesc mai multe mutații patogene presupuse SCN5A și, ca și observațiile genotip-fenotipului în LQTS, 6 pacienții care găzduiesc mai multe mutații SCN5A tind să fie mai tineri la diagnostic ($29,7 \pm 16$ ani) decât cei cu o singură mutație ($39,2 \pm 14$ ani, deoarece nu există mutații LQTS A4, deoarece nu există o mutație specială ± 18 ani). spot, cu aproape 80% dintre mutațiile SCN5A legate de BrS care apar ca mutații „private” unifamiliale. Cu toate acestea, aproape 10% dintre cei 438 de pacienți neînruțiți cu mutația SCN5A pozitivă au găzduit una dintre cele patru mutații: E1784K (14 pacienți), F861WfsX90 (11 pacienți), D356N (8 pacienți) și G1408R (7 pacienți). mutația SCN5A asociată cu LQT3 observată în mod obișnuit, ilustrând astfel modul în care aceeași modificare exactă a ADN-ului într-o anumită genă poate duce la două sindroame distincte de aritmie cardiacă, cel mai probabil ca urmare a altor factori de mediu sau de modificare genetică. De fapt, E1784K reprezintă exemplul prin excelență de mutație cardiacă a canalului de sodiu cu capacitatea de a furniza un fenotip clinic mixt de LQT3, BrS și tulburări de conducere.⁷⁰

În plus față de mutațiile patogene în SCN5A, polimorfismele comune pot avea un efect modificador asupra tulburării. După cum s-a observat în revizuirea lui Antzelevitch și Nof,⁷¹ Bezzina și colegii au descris un haplotip specific asiatic de șase polimorfisme de promotor SCN5A în dezechilibru aproape complet de legătură care a avut loc cu o frecvență alelică de 22% și a fost relativ absent la albi și negri. Aceste polimorfisme ale regiunii promotoare pot modula variabilitatea conducerii cardiace și pot contribui parțial la prevalența mai mare a BrS observată în populația asiatică. Brugada și coautorii au furnizat date care susțin polimorfismul comun H558R ca modulator al fenotipului BrS, cu alela minoră R558 oferind un curs clinic mai puțin sever la cei 75 de pacienți genotipați cu BrS. simptome decât heterozigoții H558R sau homozigoții R558.⁶⁴

Mutații au fost acum descoperite în 13 gene de susceptibilitate BrS în plus față de SCN5A (vezi Tabelul 32-1). Din punct de vedere mecanic, fie scăderea curenților de sodiu sau de calciu din interior, fie creșterea curentului de potasiu extern Kv4.3 produc fenotipul BrS prin perturbarea fie a subunităților alfa canalelor respective, fie a proteinelor care

interacționează cu canalul (vezi Fig. 32-1). canal la membrana plasmatică, reducând astfel curentul general de sodiu și dând naștere la fenotipul BrS,⁷² în timp ce mutațiile care implică subunitățile LTCC alfa și beta codificate de genele CACNA1C și, respectiv, CACNB2b, au fost implicate în aproximativ 10% din cazurile de BrS. fenotipul BrS cu un interval QT scurt concomitent este evident, 50% dintre pacienții cu BrS/interval QT scurt găzduind o mutație în subunitatea LTCC. De fapt, în 2012, Crotti și colegii au efectuat prima analiză mutațională cuprinzătoare a unei cohorte mari de pacienți neînruțiți cu BrS și, deși au identificat mutații SCN5A în 16% din cohortă, doar 1,5% dintre cazurile de BrS au avut o mutație într-una dintre genele subunității LTCC în absența unui interval QT mai scurt decât două treimi. cazurile diagnosticate clinic de BrS rămân evazive, sugerând astfel un grad ridicat de eterogenitate genetică pentru această tulburare. Acest grad de evaziune genetică ridică, de asemenea, întrebarea dacă majoritatea BrS este o tulburare monogenă eterogenă din punct de vedere genetic sau de fapt o malformație cardiacă congenitală/tulburare de dezvoltare care implică tractul de ieșire al ventriculului drept epicardic.⁷⁵

Genotip-Fenotip se corelează în sindromul Brugada

Deoarece majoritatea cazurilor de BrS sunt evazive din punct de vedere genetic, corelațiile genotip-fenotip în BrS nu au fost analizate în același grad ca în LQTS. Mutațiile SCN5A sunt asociate cu o incidență mai mare a anomaliilor de conducere la pacienții cu BrS, iar prezența unui interval PQ lung poate indica BrS1 mediat de SCN5A, în timp ce prezența unui interval QT scurt ($QT_c < 350$ msec) poate indica o patologie BrS mediată de LTCC. De fapt, Crotti și coautorii au raportat că, deși mai puțin de 10% dintre pacienții cu un interval PQ mai mic de 200 de milisecunde au avut un test genetic SCN5A pozitiv, randamentul a fost de aproape 40% la pacienții cu un interval PQ de 200 de milisecunde sau mai mult. bărbații cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani (21%) și cei peste 40 de ani (11%, $P < 0,0001$).⁷⁴ În plus, pacienții cu BrS1 și mutații nonsens, frameshift sau trunchieri premature au prezentat un fenotip mai sever.⁷⁶ Spre deosebire de testarea genetică pentru LQTS, în care a fost evaluat diagnosticul și diagnosticul de impact. îndeplinite, testarea genetică pentru BrS este în prezent limitată de randamentul său mai scăzut (25% pentru BrS față de 75% pentru LQTS) și absența relativă a unei contribuții terapeutice din cunoașterea genotipului.^{31,77.}

Sindromul de repolarizare precoce

Descrierea clinică și manifestările sindromului de repolarizare precoce

Modelul de repolarizare precoce (ER) este caracterizat prin constatarea ECG a unei elevații (>1 mm deasupra liniei de bază) a joncțiunii QRS-ST (așa-numitul punct J) manifestată fie prin slurring QRS (la tranziția QRS la segmentul ST) fie prin creșteră (o deviație pozitivă înscrisă pe unda S terminală), supradenivelări ale segmentului ST și T superioară, cu două coniguități proeminente ale segmentului ST și coniguitate. derivații.⁷⁸ Prevalența modelului ER în populația generală a fost raportată că variază de la mai puțin de 1% până la 13%, în funcție de vârstă, sex, rasă și de criteriile pentru elevarea punctului J.⁷⁸ Acest fenomen ECG a fost mult timp considerat o variantă inofensivă la indivizii sănătoși. Cu toate acestea, Haissaguerre și colegii au remarcat că înălțimea punctului J (>1 mm peste valoarea inițială)

pe derivațiile ECG inferolaterale a fost semnificativ suprareprezentată (31%) și mai mare ca magnitudine la 206 subiecți care au suferit stop cardiac secundar fibrilației ventriculare idiopatice (FIV) decât la 412 controale (5%, $P < 0,000$, nivel de sex și rasă, egală cu vârsta. Pacienții cu ER au fost mai des bărbați și au avut antecedente personale de sincopă sau stop cardiac în timpul somnului decât cei fără un model ER.⁷⁹ În mod similar, Rosso și asociații au observat o suprareprezentare a creșterii punctului J la cei 45 de pacienți cu FIV în comparație cu martorii (45% față de 13%, $P = 0,001$ preponderență la cei cu ER cu aceeași pondere în cazul bărbaților).

Într-o populație generală comunitară de 10.864 subiecți finlandezi de vârstă mijlocie (30 până la 59 de ani, 52% bărbați), Tikkanen și colegii au identificat 630 de subiecți (5,8%) cu o creștere a punctului J de cel puțin 0,1 mV. După o urmărire de 30 de ani, cu obiectivul final fiind moartea cardiacă, Tikkanen și colegii au remarcat că, în comparație cu subiecții fără o creștere a punctului J, subiecții cu ER (punct J > 0,1 mV) în derivațiile inferioare au avut un risc crescut pentru ambele deces cardiace (risc relativ ajustat [ARR] = 1,28; 95% = interval de încredere 1,594 până la 1,594 până la 1,594 p. 0,03) și aritmii (ARR = 1,43; IC 95% = 1,06 până la 1,94; $P = 0,03$) și că acest risc a fost și mai crescut (ARR de moarte cardiacă = 2,98; IC 95% = 1,85 până la 4,92; $P < 0,001$; IC = rhym. 1,45 până la 5,89; $P < 0,001$) cu creșterea cotei (>0,2 mV) a punctului J. Cu toate acestea, un model ER localizat doar la derivațiile laterale nu a arătat o asociere semnificativă statistic cu risc crescut de moarte cardiacă aritmică.⁸¹ Evident, dificultățile clinice supărătoare în ceea ce privește acest sindrom de repolarizare precoce inferolateral (ERS) este aceea de a distinge ERS potențial letal de ERS cu potențial letal de cele prea des observate la subiecții ER juvenili și sănătoși, în special la subiecții sănătoși.

Bazele genetice pentru sindromul de repolarizare precoce. Înclinația pentru o bază genetică pentru ERS provine din observația lui Haissaguerre și a colegilor, că 16% dintre pacienții lor cu FIV și un model ER aveau antecedente familiale de SUD.⁷⁹ Prima genă care a fost implicată în ERS a fost descrisă de Haissaguerre și asociații, care au raportat că au găsit o mutație rară, necaracterizată funcțional, în codificarea KCN22J8 (S4) subunitatea Kir6.1 a canalului de potasiu sensibil la adenzină trifosfat la o fată de 14 ani cu FIV.⁸² De atunci, aceeași mutație a fost descrisă în cazuri suplimentare de BrS și ERS și s-a demonstrat că are un câștig de funcție în fenotipul electrofiziologic. genele care codifică subunitățile beta-2 (CACNB2b) și alfa-2-delta (CACNA2D1) în patogenia ERS cu identificarea lor a mutațiilor în 4 din 24 (16,7%) cazuri de index ERS⁸⁵; cu toate acestea, nu toate aceste variante genetice au fost caracterizate funcțional, iar unele pot reprezenta un VUS rar.

Boala progresivă a conducerii cardiace

Descrierea clinică și manifestările bolii progresive de conducere cardiacă

Boala de conducere cardiacă (CCD) provoacă o modificare care poate pune viața în pericol în propagarea normală a impulsurilor prin sistemul de conducere cardiac. CCD poate fi rezultatul unui număr de mecanisme fiziologice, de la dobândit la congenital, cu sau fără boală cardiacă structurală. Boala progresivă a conducerii cardiace (PCCD), cunoscută și sub

denumirea de boala Lev-Lenegre, este una dintre cele mai frecvente tulburări de conducere cardiacă în absența bolii cardiace structurale și se caracterizează printr-o alterare progresivă (legată de vârstă) a propagării impulsului prin sistemul His-Purkinje, cu blocarea ramurului drept sau stâng și lărgirea complexului QRS ducând la moarte subită completă, bloc AV66, uneori sincope.

Bazele genetice pentru boala progresivă de conducere cardiacă. După cum sa menționat într-o revizuire a lui Raun și asociații,⁶⁶ Schott și colegii au extins și mai mult spectrul bolii SCN5A cu pierdere a funcției în 1999, cu includerea PCCD familială. Ei au identificat o mutație SCN5A a locului de îmbinare (c.3963+2 T>C) asociată cu un model de moștenire autosomal dominant într-o familie mare franceză. De atunci, cercetătorii au identificat mai mult de 30 de mutații asociate cu PCCD în SCN5A; în plus, mutațiile în SCN1B pot provoca BrS cu boală de conducere. Aceste mutații au ca rezultat un fenotip de pierdere a funcției prin reducerea densității curentului și inactivarea lentă sporită a canalului. Ca și în cazul majorității bolilor SCN5A cu pierdere a funcției, expresia fenotipică a PCCD poate fi complexă și este adesea însoțită de un fenotip concomitent BrS sau BrS-like. De fapt, Probst și colaboratorii au arătat că PCCD este fenotipul predominant la purtătorii mutației SCN5A asociate cu BrS, la care penetranța defectelor de conducere a fost de 76%.⁶⁷

În 2009, Meregalli și colegii săi au demonstrat că tipul de mutație SCN5A poate avea un efect profund asupra severității PCCD și BrS.⁷⁶ Studiind 147 de indivizi care găzduiesc una dintre cele 32 de mutații SCN5A diferite, Meregalli și colegii au descoperit că pacienții fie cu o mutație de trunchiere prematură (MT, adică pierderea de sens greșită, fie cu pierdere de sens severă) mutația (Minactive, reducere >90% a vârfului INa) a avut un interval PR semnificativ mai lung decât pacienții cu mutații missense care provoacă mai puțină afectare a curentului de sodiu (Mactive, reducere <90%). Mai mult, pacienții cu o mutație de trunchiere au avut semnificativ mai multe episoade de sincopă decât cei cu o mutație „activă” (Mactive).⁷⁶ Aceste date sugerează că mutațiile cu pierderi mai dăunătoare de curent de sodiu produc un fenotip mai sever de sincopă și defect de conducere, oferind astfel primele dovezi pentru stratificarea riscului intragenotip asociat cu pierderea de SCN5A a bolii.

Cel mai recent, mutațiile de creștere a funcției (E7K, R164W, A432T și G844D) în canalul ionic potențial al receptorului tranzitoriu codificat TRPM4 melastatină de tip 4 au fost implicate ca o cauză a CCD izolat autozomal dominant și a blocului cardiac familial progresiv tip 1 (PFHB1) în urma analizei legăturii și a analizei mutaționale ulterioare ale TRPM4, identificând patru generații esențiale ale TRPM4. rol pentru activitatea canalului cationic neselectiv activat de calciu în sistemul de conducere cardiac.^{86,87}

Când CCD este asociat cu un fenotip LQTS concomitent, intervalul QRS este de obicei îngust și defectul de conducere este de obicei un bloc AV intermitent 2:1. Pacienții cu LQT2, TS1 sau ATS1 pot avea, de asemenea, o conducere AV disfuncțională.

Sindromul sinusului bolnav

Descrierea clinică și manifestările sindromului de sinus bolnav

Disfuncția nodului sinusal (SND) sau sindromul sinusal bolnav (SSS) manifestată ca bradicardie sinusală inadecvată, stop sinusal, oprirea atrială, sindromul tahicardie-bradicardie sau incompetența cronotropă este principalul motiv pentru implantarea stimulatorului cardiac și a fost atribuită disfuncției sinusului (SA) fără cap. SSS apare frecvent la vârstnici (1 din 600 de pacienți cardiaci > 65 de ani) cu afecțiuni cardiace dobândite, inclusiv cardiomiopatie, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică sau boli metabolice. Cu toate acestea, un număr semnificativ de pacienți nu au anomalii cardiace identificabile sau afecțiuni cardiace care stă la baza disfuncției nodului sinusal („SND idiopatic”), care poate apărea la orice vârstă, inclusiv în utero.³⁷ În plus, au fost raportate forme familiale de SND idiopatică în concordanță cu moștenirea autosomal dominantă cu penetranță redusă și forme recesive cu penetrare completă⁶⁶.

Bazele genetice pentru sindromul sinusului bolnav. Analiza mutațională a cohortelor mici și rapoartele de caz ale pacienților cu SSS idiopatică au implicat până acum trei gene: SCN5A, HCN4 și ANKB (vezi Tabelul 32-1). Până în prezent, 15 mutații asociate cu SSS au fost raportate în SCN5A.^{66,88}

Mutațiile au produs fie canale nefuncționale de sodiu prin pierderea expresiei, fie canale cu pierdere ușoară până la severă a funcției printr-un mecanism biofizic alterat al canalului.⁸⁸ După cum s-a observat într-o revizuire a lui Raun și asociații,⁶⁶ în 2003, bazându-și munca pe observațiile anterioare ale aritmiilor și tulburărilor de conducere, Benson și colegii SCN5A au examinat gena congenitală pentru SCN5A. 10 copii și adolescenți din șapte familii la care SSS a fost diagnosticat în prima decadă de viață. Ei au identificat mutații heterozigote compuse (T220I + R1623X, P1298L + G1408R și delF1617 + R1632H) la cinci indivizi din trei din cele șapte familii, implicând astfel SCN5A în SSS autosomal recesiv. Nu este surprinzător, mulți dintre pacienții SCN5A-pozitivi au prezentat un fenotip mixt constând din SSS, BrS și/sau CCD. Expresivitatea fenotipului mixt poate fi foarte variabilă în cadrul familiilor afectate. În 2007, a fost prezentat cazul unui băiat de 12 ani cu SSS, CCD și TV recurentă. Pacientul a fost identificat cu o mutație de deplasare a cadrelor L1821fsX10 care a afișat un fenotip de canal unic cu o densitate de curent redusă cu 90% (consecvent cu BrS/SSS/CCD), dar o creștere a curentului târziu de sodiu în raport cu curentul de vârf (consecvent cu LQT3) în canalele care sunt exprimate. După cum este ilustrat de această familie, în care mutația a fost prezentă la șase membri asimptomatici ai familiei și doi au prezentat doar fenotipuri ECG ușoare, această tulburare este adesea asociată cu penetranță incompletă sau scăzută.

Două mutații cu pierdere a funcției în gena HCN4 a canalului 4, activată de hiperpolarizare, activată de nucleotide ciclice, au fost identificate în două cazuri de SND idiopatică. Gena HCN4 codifică așa-numitul curent If sau stimulator cardiac și joacă un rol cheie în automatizarea nodului sinusal. Într-un studiu, la un pacient cu SND idiopatică, a fost identificată o deleție heterozigotă de un singur nucleotid (c.1631delC) care creează o mutație de deplasare a cadrelor (P544fsX30) cu trunchierea precoce a proteinei, iar într-un al doilea studiu, un alt pacient cu SND idiopatic a avut o mutație missense (D553N), deși are

ca rezultat un trafic anormal de stimulator al ritmului⁹⁸. mutația frameshift identificată la o femeie de 66 de ani a produs un fenotip ușor asociat cu ritmul sinusal în timpul efortului, mutația D553N missense identificată la o femeie de 43 de ani a fost asociată cu bradicardie severă, sincopă recurentă, prelungirea QT și TV polimorfă (TdP), sugerând astfel potențialul de boală letală în HCN4⁹⁹. randamentul preliminar de 10% până la 15% din canalele stimulatorie cardiace codificate cu HCN4 defecte în SND idiopatic derivat din cele două cohorte mici este durabil va necesita studii suplimentare care implică cohorte mult mai mari.

În 2008, Le Scouarnec și coautorii au raportat mecanismul genetic și molecular care implică anchirina-B codificată ANK2 (cunoscută și ca ANKB) în două familii mari cu SND puternic penetrant și sever.⁹⁰ Ankyrin-B este esențială pentru organizarea normală a membranei canalelor ionice și transportatorilor cardiocitelor din nodul SA și este necesară pentru stimularea fiziologică corectă. Disfuncția căii de trafic pe bază de anchirina B determină activitate electrică anormală în nodul SA și SND.⁹⁰ Similar canalului de sodiu, variantele din ANK2 provoacă o varietate de disfuncții cardiace.

CONCLUZII

Această disciplină relativ nouă a sindroamelor de aritmie ereditară/canalopatiilor cardiace a explodat în ultimul deceniu. Perspectivile patogene asupra bazelor moleculare pentru aproape toate aceste sindroame s-au maturizat pe parcursul întregului continuum de cercetare de la descoperire, traducere și, cel mai recent, încorporare în practica clinică. Această maturare de la bancă la noptiere necesită acum o interpretare învățată a testelor genetice disponibile pentru aceste sindroame și o înțelegere clară a implicațiilor diagnostice, prognostice și terapeutice asociate cu testarea genetică pentru aceste canalopatii.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Apariția platformelor de secvențiere de ultimă generație și a algoritmilor de bioinformatică pentru biologia sistemelor oferă noi instrumente pentru a interoga eficient întregul genom sau exom al unui individ (întreaga regiune a genomului care codifică aminoacizii) într-o singură reacție. Această tehnologie extrem de competentă oferă în mod eficient o listă a fiecărei substituții de nucleotide și inserții/deleții mici (comune sau rare, benigne sau patologice) pentru fiecare genă din genomul unui pacient și este crucială pentru faza actuală și următoarea descoperirii de noi gene chiar și în cadrul unor genotipuri genotip negative în prezent. Prin tehnologiile avansate actuale de secvențiere și algoritmii de bioinformatică de biologie a sistemelor și cei de la orizont vom putea în curând să închidem decalajul genetic în înțelegerea noastră a acestor sindroame de aritmie cardiacă potențial letale, dar foarte tratabile.

În plus, progresele recente în programarea celulară au oferit noi căi pentru înțelegerea cauzei bolilor complexe. Promisiunea biomedicală a cardiomiocitelor generate de celule stem pluripotente induse de om, derivate din specimenul de biopsie cutanată a pacientului

(fibroblast) este enormă și poate avea o promisiune semnificativă în cercetarea cardiacă care implică modele de boală, dezvoltarea personalizată a medicamentelor și întrebări cheie despre penetranța redusă și expresivitate variabilă care este comună în aceste canalopatii cardiace.

Referințe

Tester D, Ackerman M: Autopsia moleculară – ar trebui să continue evaluarea lor după înmormântare? *Pediatr Cardiol* 33:461, 2012.

Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML și colab.: Autopsie moleculară a canalului cardiac: Perspective din 173 de cazuri consecutive de moarte subită neexplicată negativă la autopsie, trimise pentru testare genetică post-mortem. *Mayo Clin Proc* 87:524, 2012.

Arnestad M, Crotti L, Rognum TO și colab: Prevalența variantelor genelor sindromului QT lung în sindromul morții subite a sugarului. *Circulație* 115:361, 2007.

Van Norstrand DW, Ackerman MJ: Sindromul morții subite a sugarului: canalele ionice joacă un rol? *Ritmii inimii* 6:272, 2009.

Sindromul QT lung

Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulație* 120:1761, 2009.

Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ: Compendiu de mutații ale canalului cardiac la 541 de pacienți consecutivi neînruși trimiși pentru testarea genetică a sindromului QT lung. *Ritmii inimii* 2:507, 2005.

Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ și colab.: Testare genetică în sindromul QT lung: Dezvoltarea și validarea unei abordări eficiente a genotipării în practica clinică. *JAMA* 294:2975, 2005.

Boczek NJ, Best JM, Tester DJ și colab: Caracterizarea moleculară și funcțională a unui nou substrat patogen pentru sindromul QT lung autosomal dominant descoperit prin secvențierea întregului exom, triangularea genomică și biologia sistemelor. *Ritmii inimii* 9:1911, 2012.

Kaplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al: Spectrul și prevalența mutațiilor de la primii 2500 de pacienți consecutivi neînruși trimiși pentru testul genetic al sindromului QT lung FAMILIO. *Ritmii inimii* 6:1297, 2009.

Eddy CA, McCormick JM, Chung SK și colab.: Identificarea delețiilor și dublărilor mari ale genelor în KCNQ1 și KCNH2 la pacienții cu sindrom QT lung. *Ritmii inimii* 5:1275, 2008.

Tester DJ, Benton AJ, Train L și colab.: Prevalența și spectrul delețiilor mari sau dublărilor în genele majore de susceptibilitate la sindromul QT lung și implicațiile pentru testarea genetică a sindromului QT lung. *Am J Cardiol* 106:1124, 2010.

Kapa S, Tester DJ, Salisbury BA, et al: Testare genetică pentru sindromul QT lung: Distingerea mutațiilor patogene de variantele benigne. *Circulație* 120:1752, 2009.

Schulze-Bahr E: Gene de susceptibilitate și modificatori pentru aritmii cardiace. *Prog Biophys Mol Biol* 98:289, 2008.

Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, et al: Factori de risc specifici declanșatorului și răspunsul la terapie în sindromul QT lung tip 2. *Ritm cardiac* 7:1797, 2010.

Goldenberg I, Thottathil P, Lopes CM și colab: Mecanisme ale canalelor ionice specifice declanșatorului, factori de risc și răspuns la terapie în sindromul QT lung de tip 1. *Ritm inimii* 9:49, 2012.

Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, și colab.: Eficacitatea ridicată a beta-blocantelor în sindromul QT lung tip 1: Contribuția medicamentelor de neconformitate și prelungirea intervalului QT la apariția „eșecurilor” tratamentului cu betablocante. *Circulație* 119:215, 2009.

Moss AJ, Windle JR, Hall WJ și colab.: Siguranța și eficacitatea flecainidei la subiecții cu sindrom QT-3 lung (mutație deltaKPQ): un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Ann Electrocardiol noninvaziv* 10:59, 2005.

Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ și colab.: Ranolazina scurtează repolarizarea la pacienții cu curent susținut de sodiu în interior din cauza sindromului QT lung de tip 3. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19:1289, 2008.

Jons C, Moss AJ, Lopes CM și colab: Mutații în aminoacizii conservați în canalul KCNQ1 și riscul de evenimente cardiace în sindromul QT lung de tip 1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:859, 2009.

Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA și colab: Aspecte clinice ale sindromului QT lung de tip 1 în funcție de locație, tip de codificare și funcție biofizică a mutațiilor care implică gena KCNQ1. *Circulație* 115:2481, 2007.

Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H și colab.: Variabilitatea dependentă de site-ul de mutație a evenimentelor cardiace în forma japoneză LQT2 a sindromului QT lung congenital. *Circ J* 72:694, 2008.

Shimizu W, Moss A, Wilde A și colab.: Genotip-phenotype aspects of type-2 long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54:2052, 2009.

Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES și colab: Risc crescut de evenimente aritmice în sindromul QT lung cu mutații în regiunea porilor a canalului de potasiu al genei umane eter-a-go-go. *Circulation* 105:794, 2002.

Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, et al: Factori de risc specifici declanșatorului și răspunsul la terapie în sindromul QT lung tip 2. *Ritm cardiac* 7:1797, 2010.

Crotti L, Lundquist AL, Insolia R și colab.: KCNH2-K897T este un modificador genetic al sindromului QT lung congenital latent. *Circulație* 112:1251, 2005.

Aarnoudse AJ, Newton-Cheh C, de Bakker PI și colab: Variantele comune NOS1AP sunt asociate cu un interval QTc prelungit în studiul Rotterdam. *Circulație* 116:10, 2007.

Lehtinen AB, Newton-Cheh C, Ziegler JT și colab: Asocierea variantelor genetice NOS1AP cu durata intervalului QT în familii din Studiul Diabetes Heart. *Diabet* 57:1108, 2008.

Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M și colab: Variante genetice ale receptorului beta2-adrenergic și risc de moarte subită cardiacă. *Circulation* 113:1842, 2006.

Schwartz PJ, Vanoli E, Crotti L și colab.: Controlul neuronal al ritmului cardiac este un modificador al riscului de aritmie în sindromul QT lung. *J Am Coll Cardiol* 51:920, 2008.

Amin AS, Giudicessi JR, Tijssen AJ și colab: Variante în regiunea 3' netradusă a canalului de potasiu Kv7.1 codificat KCNQ1 modifică severitatea bolii la pacienții cu sindrom QT lung de tip 1 într-o manieră specifică alelei. *Eur Heart J* 33:714, 2012.

Ackerman M, Priori S, Willems S, et al: Declarație de consens al experților HRS/EHRA privind starea testării genetice pentru canalopatii și cardiomiopatii: Acest document a fost dezvoltat ca un parteneriat între Societatea Ritmului Inimii (HRS) și Asociația Europeană a Ritmului Inimii (EHRA). *Ritmul inimii* 8:1308, 2011.

Sindromul Andersen-Tawil

Yoon G, Oberoi S, Tristani-Firouzi M, et al: Andersen-Tawil syndrome: Prospective cohort analysis and expansion of the phenotype. *Am J Med Genet A* 140:312, 2006.

Peters S, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Tristani-Firouzi M: Moarte subită cardiacă în sindromul Andersen-Tawil. *Europace* 9:162, 2007.

Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M și colab.: Caracteristici electrocardiografice la pacienții cu sindrom Andersen-Tawil cu mutații KCNJ2: modelele caracteristice de unde TU prezic genotipul KCNJ2. *Circulation* 111:2720, 2005.

Tester DJ, Arya P, Will M și colab.: Heterogenitatea genotipică și mimica fenotipică în rândul pacienților neînruți trimiși pentru testarea genetică a tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminergice. *Ritmul inimii* 3:800, 2006.

Kimura H, Zhou J, Kawamura M și colab: Variabilitatea fenotipului la pacienții care poartă mutații KCNJ2. *Circ Cardiovasc Genet* 5:344, 2012.

Sindromul Timothy

Wilde AAM, Bezzina CR: Genetica aritmiilor cardiace. *Heart* 91:1352, 2005.

Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM și colab: Disfuncția canalului de calciu Cav1.2 cauzează o tulburare multisistem, inclusiv aritmie și autism. *Cell* 119:19, 2004.

Etheridge SP, Bowles NE, Arrington CB și colab.: Mozaicismul somatic contribuie la variația fenotipică a sindromului Timothy. *Am J Med Genet A* 155:2578, 2011.

Splawski I, Timothy KW, Decher N și colab.: Tulburare de aritmie severă cauzată de mutații ale canalului de calciu de tip L cardiac. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:8089; discuție 8086, 2005.

Gillis J, Burashnikov E, Antzelevitch C și colab.: QT lung, sindactilie, contracturi articulare, accident vascular cerebral și mutație nouă CACNA1C: extinderea spectrului sindromului Timothy. *Am J Med Genet A* 158:182, 2012. Epub înainte de tipărire 2011 Nov 11.

Sindromul QT scurt

Zareba W, Cygankiewicz I: sindromul QT lung și sindromul QT scurt. *Prog Cardiovasc Dis* 51:264, 2008.

Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C și colab.: Sindrom QT scurt: constatări clinice și implicații diagnostic-terapeutice. *Eur Heart J* 27:2440, 2006.

Brugada R, Hong K, Dumaine R și colab: Moarte subită asociată cu mutații legate de sindromul QT scurt în HERG. *Tiraj* 109:30, 2004.

Templin C, Ghadri JR, Rougier JS și colab.: Identificarea unei noi mutații ale genei canalului de calciu cu pierdere a funcției în sindromul QT scurt (SQTS6). *Eur Heart J* 32:1077, 2011.

Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A și colab.: Urmărirea pe termen lung a pacienților cu sindrom QT scurt. *J Am Coll Cardiol* 58:587, 2011.

Torsade de vârfuri induse de droguri

Roden DM: Sindrom QT lung: Rezervă redusă de repolarizare și legătura genetică. *J Intern Med* 259:59, 2006.

Fitzgerald PT, Ackerman MJ: Torsadele vârfurilor induse de medicamente: rolul evolutiv al farmacogeneticii. *Ritmul inimii* 2:S30, 2005.

Modell SM, Lehmann MH: Familia sindromului QT lung al canalopatiilor ionice cardiace: O revizuire uriașă. *Genet Med* 8:143, 2006.

Yang P, Kanki H, Drolet B și colab: Variante alelice în genele bolii QT lung la pacienții cu torsade vârfuri asociate medicamentelor. *Circulation* 105:1943, 2002.

Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG și colab: Fundaluri genetice latente și patogeneză moleculară în sindromul QT lung indus de medicamente. *Circulație* 2:511, 2009.

Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C și colab: Variația comună a genei NOS1AP este asociată cu prelungirea QT indusă de medicamente și aritmia ventriculară. J Am Coll Cardiol 60:841, 2012.

Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică

Liu N, Ruan Y, Priori SG: Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. Prog Cardiovasc Dis 51:23, 2008.

Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ: Spectrul și prevalența mutațiilor receptorului cardiac de rianodină (RyR2) într-o cohortă de pacienți neînruțiți în mod explicit pentru testarea genetică a sindromului QT lung. Ritmul inimii 2:1099, 2005.

Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Ackerman MJ: Încurile inexplicabile și canalopatiile cardiace: O serie de autopsie moleculară. Mayo Clin Proc 86:941, 2011.

Horner JM, Ackerman MJ: Ectopia ventriculară în timpul testării de efort pe banda de alergare în evaluarea sindromului QT lung. Ritmul inimii 5:1690, 2008.

Tester DJ, Dura M, Carturan E și colab.: Un mecanism pentru sindromul morții subite a sugarului (SIDS): scurgere indusă de stres prin receptorii de rianodină. Ritmul inimii 4:733, 2007.

Medeiros-Domingo A, Bhuiyan Z, Tester D și colab.: Analiză mutațională cu cadru deschis de lectură a canalului de eliberare a receptorului de rianodină codificat RYR2/canal de eliberare a calciului la pacienții diagnosticați anterior fie cu tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică, fie cu sindrom QT lung indus de efort cu genotip negativ. J Am Coll Cardiol 54:2065, 2009.

van der Werf C, Nederend I, Hofman N și colab.: Evaluare familială în tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică: penetranța și expresia bolii în rudele purtătoare de mutații ale receptorului de rianodină cardiacă. Circulație 5:748, 2012.

Eldar M, Pras E, Lahat H: O mutație missense în gena CASQ2 este asociată cu tahicardie ventriculară polimorfă indusă de catecolamine autosomal-recesivă. Trends Cardiovasc Med 13:148, 2003.

Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvin A, et al: Absența triadinei, o proteină a complexului de eliberare a calciului, este responsabilă pentru aritmia cardiacă cu moarte subită la om. Hum Mol Genet 21:2759, 2012.

Nyegaard M, Overgaard Michael T, Sondergaard Mads T, et al: Mutațiile în calmodulin provoacă tahicardie ventriculară și moarte subită cardiacă. Am J Hum Genet 91:703, 2012.

Sindromul Brugada

Chen PS, Priori SG: Sindromul Brugada. J Am Coll Cardiol 51:1176, 2008.

Brugada P, Benito B, Brugada R, Brugada J: Sindromul Brugada: Actualizare 2009. Hellenic J Cardiol 50:352, 2009.

Shimizu W: Impactul clinic al studiilor genetice în aritmiile cardiace letale moștenite. Circ J 72:1926, 2008.

Ruan Y, Liu N, Priori SG: Mutații și aritmii ale canalelor de sodiu. Nat Rev Cardiol 6:337, 2009.

Probst V, Denjoy I, Meregalli PG și colab: Aspecte clinice și prognostic ale sindromului Brugada la copii. Circulație 115:2042, 2007.

Kapplinger J, Tester D, Alders M și colab: Un compendiu internațional de mutații în canalul de sodiu cardiac codificat SCN5A la pacienții trimiși pentru testarea genetică a sindromului Brugada. Ritmul inimii 7:33, 2010.

Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, și colab.: Mutații ale genei canalului de sodiu (SCN5A) la 44 de pacienți index cu sindromul Brugada: Incidențe diferite în boala familială și sporadică [erratum appears in Hum Mutat. 2005 iulie;26(1):61]. Hum Mutat 21:651, 2003.

Makita N, Behr E, Shimizu W și colab: Mutația E1784K în SCN5A este asociată cu fenotipul clinic mixt al sindromului QT lung de tip 3. J Clin Invest 118:2219, 2008.

Antzelevitch C, Nof E: Sindromul Brugada: Progrese recente și controverse. Curr Cardiol Rep 10:376, 2008.

London B, Michalec M, Mehdi H, și colab.: Mutația în gena glicerol-3-fosfat dehidrogenază 1 (GPD1-L) scade curentul Na⁺ cardiac și provoacă aritmii moștenite. Circulație 116:2260, 2007.

Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM și colab.: Mutațiile cu pierdere a funcției în canalul de calciu cardiac stau la baza unei noi entități clinice caracterizate prin supradenivelare a segmentului ST, intervale QT scurte și moarte cardiacă subită. Circulație 115:442, 2007.

Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, et al: Spectrul și prevalența mutațiilor care implică genele de susceptibilitate BrS1-prin BrS12 într-o cohortă de pacienți neînruți trimiși pentru testarea genetică a sindromului Brugada: implicații pentru testarea genetică. J Am Coll Cardiol 60:1410, 2012.

Wilde AAM, Postema PG, Di Diego JM și colab: The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: Depolarization versus repolarization. J Mol Cell Cardiol 49:543, 2010.

Meregalli PG, Tan HL, Probst V și colab.: Tipul de mutație SCN5A determină severitatea clinică și gradul de încetinire a conducerii în canalopatiile de sodiu cu pierderea funcției. Ritmul inimii 6:341, 2009.

Tester DJ, Ackerman MJ: Testare genetică pentru cardiomiopatii/canalele moștenite cu potențial letale, foarte tratabile, în practica clinică. Tiraj 123:1021, 2011.

Sindromul de repolarizare precoce

Miyazaki S, Shah AJ, Haissaguerre M: Sindromul de repolarizare precoce - o nouă tulburare electrică asociată cu moartea subită cardiacă. *Circ J* 74:2039, 2010.

Haissaguerre M, Derval N, Sacher F și colab: Stop cardiac brusc asociat cu repolarizare precoce. *N Engl J Med* 358:2016, 2008.

Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al: Elevarea punctului J la supraviețuitorii fibrilației ventriculare primare și subiecții de control potriviți: Incidență și semnificație clinică. *J Am Coll Cardiol* 52:1231, 2008.

Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ și colab.: Rezultatul pe termen lung asociat cu repolarizarea timpurie pe electrocardiografie. *N Engl J Med* 361:2529, 2009.

Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F și colab: Fibrilație ventriculară cu repolarizare precoce proeminentă asociată cu o variantă rară a canalului KCNJ8/KATP. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:93, 2009.

Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L și colab.: Mutația S422L a câștigului de funcție în canalul KATP cardiac codificat KCNJ8 Kir6.1 ca substrat patogen pentru sindroamele J-wave. *Ritmul inimii* 7:1466, 2010.

Barajas-Martinez H, Hu D, Ferrer T și colab: Asocierea moleculară genetică și funcțională a Brugada și a sindroamelor de repolarizare timpurie cu mutația S422L missense în KCNJ8. *Ritmul inimii* 9:548, 2012.

Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H și colab.: Mutații în canalul de calciu de tip L cardiac asociate cu sindroame de unde J moștenite și moarte subită cardiacă. *Ritmul inimii* 7:1872, 2010.

Boala progresivă de conducere cardiacă și sindromul sinusului bolnav

Kruse M, Schulze-Bahr E, Corfield V și colab.: Endocitoza afectată a canalului ionic TRPM4 este asociată cu blocul cardiac familial progresiv uman de tip I. *J Clin Invest* 119:2737, 2009.

Liu H, El Zein L, Kruse M și colab: Mutațiile câștig-de-funcție în TRPM4 cauzează boală de conducere cardiacă izolată autosomal dominantă. *Circ Cardiovasc Genet* 3:374, 2010.

Lei M, Huang CL, Zhang Y: Canalopatii genetice Na⁺ și disfuncție a nodului sinusal. *Prog Biophys Mol Biol* 98:171, 2008.

Ueda K, Nakamura K, Hayashi T și colab: Caracterizarea funcțională a unei mutații HCN4 defectuoase în trafic, D553N, asociată cu aritmia cardiacă. *J Biol Chem* 279:27194, 2004.

Le Scouarnec S, Bhasin N, Vieyres C și colab.: Disfuncția canalului ionic dependent de anchirina B și țințirea transportorului cauzează boala nodului sinusal uman. Proc Natl Acad Sci USA 105:15617, 2008.

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

Michael Rubart și Douglas P Zipes

ANATOMIA CARDIILOR

SISTEM DE CONDUȚIE, 629

Nodul sinoatrial, 629

Zona jonțională atrioventriculară și

Sistemul de conducere intraventricular, 632

Inervația nodului atrioventricular, His

Bundle și miocard ventricular, 633

Aritmii și nervos autonom

Sistem, 635

ELECTROFIZIOLOGIC DE BAZĂ

PRINCIPII, 637

Fiziologia canalelor ionice, 637

Discuri intercalate, 638

Fazele potențialului de acțiune cardiacă, 639

Automatitate normală, 644

ANATOMIA SISTEMULUI DE CONDUȚIE CARDIACĂ

Nodul sinoatrial

La om, nodul sinoatrial este o structură în formă de fus compusă dintr-o matrice de țesut fibros cu celule strâns împachetate. Are 10 până la 20 mm lungime și 2 până la 3 mm lățime și grosime și tinde să se îngusteze caudal către vena cavă inferioară. Se află la mai puțin de 1 mm de suprafața epicardică, lateral în șanțul terminal atrial drept la joncțiunea venei cave superioare și atriul drept (Fig. 33-1 și 33-2). Artera care alimentează nodul sinoatrial se ramifică din dreapta (55% până la 60% din timp) sau din stânga (40% până la 45%) artera coronară circumflexă și se apropie de nodul din sensul acelor de ceasornic sau în sens invers acelor de ceasornic în jurul joncțiunii venei cave superioare și atriului drept.

Structura celulară. Celulele din regiunea nodului sinoatrial prezintă o mare varietate de caracteristici morfologice, inclusiv celule fusiforme și în formă de păianjen, celule atriale în formă de baston cu striatii clare și celule rotunde mici corespunzătoare celulelor endoteliale. condiții fiziologice.²

Funcție. Mecanismul ionic care stă la baza automatității celulelor nodului sinoatrial a fost controversat. Unele grupuri promovează un model în care canalele ionice ciclice activate de hiperpolarizare (HCN) sunt principalul regulator al frecvenței cardiace, în timp ce alte grupuri promovează un model în care oscilațiile intracelulare de Ca^{2+} care afectează canalele ionice sensibile la Ca^{2+} și transportoarele de ioni din membrana exterioră dau naștere la acțiunea diastolică a membranei, care nu declanșează depolarizări ale membranei diastolice, care nu declanșează apoi depolarizări ale membranei diastolice,³⁴ mai târziu). În mod similar, mecanismul de antrenare care permite sincronizarea activității electrice a mai multor celule individuale ale nodului sinoatrial pentru a da naștere la descărcarea nodului sinoatrial a fost incert. Foarte probabil, nici o singură celulă din nodul sinoatrial nu servește drept stimulator cardiac. Mai degrabă, celulele nodale sinoatriale funcționează ca oscilatoare cuplate electric care se descarcă sincron. Interacțiunea depinde de gradul de cuplare și de caracteristicile electrofiziologice ale celulei individuale ale nodului sinoatrial. Rata rezultată nu este doar o medie simplă a fiecărei celule. Cu o celulă de stimulare cardiacă individuală cuplată la o medie de alte cinci celule, fiecare cu proprietăți electrofiziologice potențial diferite, rata de descărcare rezultată nu este evidentă.

Funcționarea nodului sinoatrial ca stimulator cardiac necesită un echilibru delicat al cuplării electrice intercelulare. Cuplarea electrică în exces deprimă automatitatea nodului sinoatrial deoarece potențialul de membrană a nodului sinoatrial este amortizat de miocardul atrial înconjurător la un potențial mai negativ decât potențialul diastolic maxim normal, inhibând astfel depolarizarea diastolică spontană (vezi Fig. 33-18). Prea puțină cuplare poate preveni transmiterea impulsurilor către mușchiul atrial adiacent.

Restricționarea influenței hiperpolarizante a mușchiului atrial asupra nodului sinoatrial, menținând în același timp ieșirea impulsurilor în miocardul atrial adiacent, se realizează prin compoziția și organizarea spațială a conexinelor, proteine care formează canalele de joncțiune intercelulară responsabile de fluxurile ionice intercelulare (vezi mai târziu, Discursurile intercalate). Conexinele 40 și 45, dar nu și conexina 43, sunt exprimate în nodul sinoatrial central (Fig. 33-3). Cea mai mare parte a graniței crista terminalis-nodul sinoatrial prezintă o limită de demarcație ascuțită a miocitelor atriale care exprimă conexină 43 și a miocitelor care exprimă conexină 40/45. Pe partea endocardică, există o

zonă de tranziție (zonă paranodală; vezi Fig. 33-2) între crista terminalis și nodul periferic în care sunt colocalizate conexinele 45 și 43. Această colocalizare a diferitelor izoforme de conexină ridică posibilitatea ca canalele joncționale gap individuale din zona de tranziție să fie formate de mai mult de o izoforme de conexină.²

Aceste fenotipuri disparate de conexine pot crea tipuri specifice de canale hibride cu proprietăți electrice de rectificare care asigură menținerea activității stimulatorului cardiac al nodului sinoatrial, dar diminuează interferența electrotonică din mușchiul atrial⁵. La nivelul nodului sinoatrial intact in situ, studii mai recente care combină imunohistochimia și dovezi optice de înaltă rezoluție au furnizat evidențierea cartografierii structurale și a potențialului optic de înaltă rezoluție a funcției structurale și a potențialului optic. Căi care conectează electric nodul sinoatrial și atriile la canini, a căror structură tridimensională a nodului sinoatrial seamănă foarte mult cu cea a oamenilor. În acest model (Fig. 33-4), excitația electrică în timpul ritmului sinoatrial își are originea în porțiunea centrală a nodului sinoatrial și se răspândește bidirecțional la viteză mică (1 până la 14 cm/sec) în nodul sinoatrial, cu eșecul de a conduce lateral către crista terminalis și septul interatrial. După o întârziere a conducerii de aproximativ 50 de milisecunde în nodul sinoatrial, impulsul ajunge la miocardul atrial prin două căi principale de ieșire superioare sau inferioare situate la câțiva milimetri de locul principal al stimulatorului cardiac. Nodul sinoatrial elipsoidal este astfel izolat funcțional de miocardul de lucru adiacent. Această izolație coincide cu lipsa exprimării conexinei 43 și prezența țesutului conjunctiv și a arterelor coronare la marginea sinoatrială (vezi Fig. 33-4C-F).⁶ Locația intranodală a locului primar de stimulare cardiacă nu este fixă, ci mai degrabă pare să se schimbe în diferite condiții (de exemplu, stimularea simpatică în acest capitol ulterior).

O serie de studii experimentale au investigat utilitatea abordărilor bazate pe livrarea genelor sau pe celule pentru a genera stimulatatoare cardiace biologice în inima mamiferelor. Tehnicile bazate pe gene au inclus transducția in situ a cardiomiocitelor ventriculare stângi cu gene care codifică un canal de potasiu cu redresare interioară dominant-negativ sau izoforme ale canalului HCN. Abordările bazate pe celule au folosit cardiomiocite asemănătoare stimulatorului cardiac derivate de celule stem pluripotente induse de om (iPSC) și celule stem mezenchimale care exprimă ectopic izoforma HCN 2. Translabilitatea clinică a acestor abordări va necesita teste experimentale suplimentare.⁷

Inervație. Nodul sinoatrial este dens inervat de terminalele nervoase adrenergice și colinergice postganglionare.⁸ Căi eferente vagale discrete inervează atât regiunile sinoatriale, cât și cele atrioventriculare (AV) ale câinelui și primatelor non-umane. Cele mai multe fibre vagale eferente către atriile par să convergă mai întâi într-un singur strat adipos între porțiunea medială a venei cave superioare și rădăcina aortică, superioară arterei pulmonare drepte; fibrele se proiectează apoi pe alte două tampoane adipoase găsite la joncțiunea venei cave inferioare și

Aritmii, moarte subită și sincopă

atriul stâng și joncțiunea venei pulmonare drepte și atriul și apoi se proiectează către ambele atri. Fibrele vagale către nodurile sinoatrial și AV converg, de asemenea, la nivelul venei cava superioare-rădăcinii aortice, înainte de proiectarea către vena pulmonară dreaptă și către pernițele adipoase ale venei cave inferioare. enzima necesara sintezei acetilcolinei) au fost gasite in concentratie cea mai mare in nodul sinoatrial, urmatoarea cea mai mare concentratie localizata in atriul drept si apoi in atriul stang. Concentrația de acetilcolină în ventriculi este de doar 20% până la 50% din cea din atri.

Neurotransmițătorii modulează viteza de descărcare a nodului sinoatrial prin stimularea receptorilor beta-adrenergici și muscarinici. Atât subtipurile de adrenoceptori beta, cât și beta2 sunt prezente în

nodul sinoatrial. Nodulii sinoatriali umani conțin o densitate mai mare de trei ori mai mare de receptori colinergici beta-adrenergici și muscarinici decât o are țesutul atrial adiacent. Semnificația funcțională a diversității subtipului de adrenoceptor beta în nodul sinoatrial este neclară. Legarea agoniștilor receptorilor eliberați de la terminalele nervoase simpatice determină un răspuns cronotrop pozitiv printr-o cale beta, activată de receptor, care implică proteina regulatoare (Gs) stimulatorie a guanozin trifosfat (GTP), activarea adenililciclazei, acumularea intracelulară a adenozin monofosfat ciclic (cAMP), stimularea proteinei cAMP-fosfatului (cAMP), dependentă și stimularea kinafozazei A. proteine de manipulare a ionilor, care în cele din urmă are ca rezultat o rată crescută de descărcare a nodului sinoatrial (pentru o descriere mai detaliată a mecanismelor ionice care stau la baza accelerării declanșării potențialului de acțiune al nodului sinoatrial vezi mai târziu în acest capitol).⁹ Răspunsul cronotrop negativ al stimulării vagale este mediat de legarea acetilcolinei de receptori muscarinici M2 și care rezultă din activarea acestora.

Pe lângă efectul cronotrop negativ, acetilcolina prelungește și timpul de conducere intranodal, uneori până la blocarea ieșirii nodale sinoatrial. Acetilcolina crește, în timp ce norepinefrina scade refractaritatea în centrul nodului sinoatrial. Faza (momentul) din ciclul cardiac la care apare scurgerile vagale și tonul simpatic de fundal influențează în mod important efectele vagale asupra frecvenței sinusale și a conducerii (vezi mai târziu). După încetarea stimulării vagale, automatismul nodal sinoatrial se poate accelera tranzitoriu (tahicardie postvagală). Neurotransmițătorii neuropeptida Y (NPY) și peptida intestinală vasoactivă (VIP) sunt localizați în simpatii și

Cresta terminală

Trunchiul pulmonar

Apendice

Aortă

Cresta apendicelui

Nodul sinusal în șanțul terminal

Vena cavală superioară

Mușchi pectinați

Paranodal

\ / zonă

Nodul sinusal

1 mm

nodului sinusal

FIGURA 33-1 Nodul sinusal uman. Această fotografie, făcută în sala de operație, arată locația nodului sinusal normal în formă de trabuc de-a lungul marginii laterale a șanțului terminal la joncțiunea venei cave superioare și atriul (vârfurile de săgeată). (Din Anderson RH, Wilcox BR, Becker AE: Anatomy of the normal heart. În Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR [eds]: Atlas of the Heart. New York, Gower, 1988, p 1.2.)

FIGURA 33-2 Secțiune colorată cu tricrom Masson prin regiunea nodului sinusal uman. Nodul (linia punctată roșie) este identificat pe baza prezenței arterei nodului sinusal și a cantității mari de țesut conjunctiv (colorat în albastru; miocitele colorate în violet-roz). Secțiunea dezvăluie, de asemenea, prezența unei zone paranodale (linia întreruptă verde) care este compusă din miocite slab împachetate și cuprinse între crista terminalis (linia întreruptă galbenă) și nodul sinusal. (De la Chandler NJ, Greener ID, Tellez JO, et al: Molecular architecture of the human sinus node. Circulation 119:1562, 2009. Cu permisiunea American Heart Association.)

FIGURA 33-3 Secțiuni prin nodul sinoatrial dublu marcat cu conexină 45 (Cx45)/Cx43 (stânga) și CX40/Cx43 (dreapta). Regiunile pozitive pentru Cx40/Cx45 (semnale mici punctate verzi) care nu prezintă semnal Cx43 detectabil (roșu) sunt delimitate clar de regiunile adiacente care exprimă Cx43 ale cristei terminale. O zonă de țesut conjunctiv (asteriscuri) contribuie la separarea dintre zone, deși în altă parte (săgeată) zonele par a fi mai apropiate. (De la Coppen SR, Kodama I, Boyett MR, et al: Connexin45, o conexină majoră a nodului sino-atrial de iepure, este co-exprimită cu connexin43 într-o zonă restrânsă la granița nodal-crista terminalis. J Histochem Cytochem 47:907, 1999.)

SCL = 527 msec

(Bloc)

FIGURA 33-4 Maparea tensiunii optice endocardice într-un preparat canin atrial drept. A, Fotografia aspectului endocardic al preparatului. CT = crista terminalis; IAS = sept interatrial; OFV = câmpul de vedere optic din care au fost luate înregistrările optice; RAA = apendice atrial drept; SVC și IVC = vena cavă superioară și respectiv inferioară. Nodul sinoatrial (SAN; oval roșu) este flancat de ramuri ale arterei SAN (desenate schematic în albastru deschis). B, Potențialele de acțiune optice înregistrate în timpul ritmului sinusal de la locurile 1 până la 4 descrise în fotografia din A. Siturile 1 și 2 sunt din partea superioară (SAN sup) și inferioară (SAN infer) a SAN, în apropierea căilor de ieșire SAN. Locul 3 este de la locul principal al stimulatorului cardiac (SAN cent), iar locul 4 este din zona blocului IAS. Excitația electrică își are originea în porțiunea centrală a SAN (oval albastru închis în A) și se răspândește bidirecțional în interiorul SAN, cu eșecul de a conduce într-o direcție perpendiculară în IAS și CT. După o întârziere de conducere de aproximativ 50 de milisecunde în SAN, excitația ajunge la miocardul atrial prin căile de ieșire atriale superioare (urme superioare în B) sau inferioare (urme inferioare în B) la aproximativ 9 mm de locul principal al stimulatorului cardiac. Structura SAN elipsoidală (linia roșie în A) este izolată funcțional de miocardul atrial, așa cum este indicat de liniile albe și negre întrerupte în A, cu excepția a două căi de ieșire (inferioară și superioară). Liniile întrerupte verticale indică începutul activării SAN, CT și IAS. SCL denotă lungimea ciclului sinusal. Numerele din stânga trasărilor potențialului de acțiune optic corespund locurilor de înregistrare respective din fotografia din A. CF, Model tridimensional al SAN. Zona verde reprezintă miocardul. Țesutul fibrotic (violet) și arterele coronare (albastru) înconjoară SAN (roșu).

Excitația inițială în timpul ritmului sinusal este indicată de un oval alb. Săgețile indică cele două direcții principale de propagare a impulsului în cadrul SAN. Mănunchiurile galbene arată căile de ieșire ale nodului sinusal. C și D arată proiecțiile laterale și, respectiv, superioare. E și F arată secțiuni transversale în planul zy și, respectiv, zx. (De la Fedorov VV, Schuessler RB, Hemhill M, et al: Dovezi structurale și funcționale pentru căile de ieșire discrete care conectează nodul sinoatrial canin și atriile. Circ Res 104:915, 2009. Cu permisiunea Asociației Americane a Inimii.)

SCL = 526 msec

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

respectiv terminalele nervoase parasimpatice. VIP crește reversibil dacă, în timp ce NPY scade reversibil dacă. Rolul altor neurotransmițători periferici (cum ar fi peptida legată de gena calcitoninei, substanța P) în controlul electrofiziologiei nodului sinoatrial este neclar.

Zona de joncțiune atrioventriculară și sistemul de conducere intraventriculară Nodul atrioventricular

Pe baza histologiei și imunomarcării, zona normală a joncțiunii AV (Fig. 33-5 și 33-6) este compusă din mai multe structuri distincte, inclusiv țesut de tranziție, extensie ganglionară inferioară, porțiune compactă, fascicul penetrant, fascicul His, mușchiul atrial și ventricular, corpul fibros central, tendonul lui Todaro și valvele generate de computer, figura B130-1. reconstrucția tridimensională a zonei joncțiunii AV într-o inimă de iepure. La nivelul joncțiunii AV, tractul de țesut nodal este împărțit în două componente majore, extensia ganglionară inferioară și fascicul penetrant (zone roșii și, respectiv, violet, în Fig. 33-7A, B). Extensia ganglionară inferioară este situată între sinusul coronar și valva tricuspidiană, iar capătul extensiei ganglionare inferioare este acoperit de țesut de tranziție (zona verde deschis în Fig. 33-7A, B). Miocitele mici din extensia ganglionară inferioară sunt dispersate

în țesutul conjunctiv și nu exprimă conexina 43, în timp ce miocitele din zona de tranziție exprimă conexina 43; totuși, spre deosebire de miocitele atriale conexine 43-pozitive din miocardul de lucru, acestea sunt împachetate lejer între septurile de collagen. Extensia ganglionară inferioară este continuă cu fasciculul penetrant, care pătrunde în țesutul fibros care separă atriile și ventriculii și iese în ventriculi ca fascicul de His. Ambele structuri sunt acoperite de țesut conjunctiv (tecile din Fig. 33-7A) și, prin urmare, sunt închise. Miocitele din fasciculul penetrant exprimă conexina 43 și sunt dispersate în țesutul conjunctiv. Un tract de țesut ganglionar pozitiv conexină 43 se proiectează în extensia ganglionară inferioară conexină 43-negativă.

Porțiunea compactă a nodului AV (zona galbenă în Fig. 33-7A, B) este o structură superficială situată chiar sub endocardul atrial drept, anterior de ostium al sinusului coronar și direct deasupra inserției foiței septale a valvei tricuspide. Se află la vârful unui triunghi format din inelul tricuspidian și tendonul lui Todaro (zona albastră din Fig. 33-7A, B), care își are originea în corpul fibros central și trece posterior prin septul atrial pentru a continua cu valva eustachiană (vezi Fig. 33-5 și 33-6A). Cu toate acestea, termenul de triunghi al lui Koch trebuie folosit cu prudență, deoarece studiile histologice ale inimii adulte anatomice normale au demonstrat că tendonul lui Todaro, care formează o parte a triunghiului lui Koch, este absent în aproximativ două treimi din inimi. Nodul compact este situat la joncțiunea în care țesutul nodal conexin 43-negativ (zona roșie din Fig. 33-7A, B) se întâlnește cu țesutul nodal conexin 43-pozitiv (zona violet din Fig. 33-7A, B). Miocitele din porțiunea ganglionară sunt mici și slab pozitive pentru conexina 43. În 85% până la 90% din inimile umane, alimentarea arterială către nodul AV este derivată dintr-o ramură a arterei coronare drepte care își are originea la intersecția posterioară a șanțurilor AV și interventriculare (crux). O ramură a arterei coronare circumflexe asigură alimentarea arterială către nodul AV din inimile rămase. Fibrele din partea inferioară a nodului AV pot prezenta formarea automată a impulsurilor.¹¹ Funcția principală a nodului AV este de a întârzia transmiterea impulsurilor atriale către ventriculi, coordonând astfel contracțiile atriale și ventriculare (Fig. 33-7C, D).

În timpul conducerii AV anterograde normale, potențialul de acțiune se propagă de la nodul sinoatrial prin miocardul de lucru atrial (existența unor căi de conducere internodale specializate a fost controversată) și intră în tractul țesutului nodal în două puncte (vezi Fig. 33-7C; vezi și Video 33-1). Primul punct se află la capătul extensiei nodale inferioare (lângă fasciculul penetrant) prin țesutul de tranziție. Această cale de conducere corespunde cel mai probabil cu calea rapidă observată anterior în experimentele de cartografiere electrică.¹¹ În al doilea rând, potențialul de acțiune intră spre începutul extensiei nodale inferioare. Această cale de conducere constituie probabil calea lentă. Potențialul de acțiune nu poate intra în țesutul nodal în alte puncte de țesut, deoarece țesuturile nodale și atriale sunt izolate unul de celălalt printr-o venă de-a lungul acestei lungimi.

FIGURA 33-5 A, Fotografia unei inimi umane normale care arată reperele anatomice ale triunghiului Koch. Acest triunghi este delimitat de tendonul lui Todaro superior, de comisura fibroasă a lamboului care protejează deschiderile venei cave inferioare și sinusului coronar, de atașarea foitei septale a valvei tricuspide în jos și de gura sinusului coronar de la bază. B, Zona marcată adiacentă corpului fibros central este locul aproximativ al nodului AV compact. (De la Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, și colab.: reintrare „AV nodal”: I. reintrare „AV nodal” revăzută. J Cardiovasc Electrophysiol 4:561, 1993.)

de țesut (zona verde închis în Fig. 33-7B, C). Din cele două puncte de intrare, potențialele de acțiune se propagă atât anterograd cât și retrograd de-a lungul extensiei nodale inferioare și în cele din urmă se anihilează reciproc. Potențialul de acțiune care intră în tractul nodal prin zona de tranziție se propagă de asemenea în nodul compact și apoi ajunge la fascicul His și se propagă în jos pe ramurile fascicului stâng și drept. Potențialele de acțiune transmembranare înregistrate din cardiomiocite in situ în diferite locații din tractul nodal prezintă forme și cursuri de timp distincte (vezi Fig. 33-7D). Potențialele de acțiune din țesutul atrial extranodal și din fascicul His (locațiile 1 și, respectiv, 5, în Fig. 33-7C) au potențiale diastolice mai hiperpolarizate și creșteri mai rapide decât miocitele din zona de tranziție (locația 3) și fasciculul penetrant (locația 4). Această rată mai mică de depolarizare are ca rezultat încetinirea conducerii în porțiunea compactă și fascicul de penetrare (viteza de conducere, <10 cm/sec față de 35 cm/sec în miocardul de lucru atrial), dând astfel naștere la întârzierea conducerii AV.

VIDEO 33-1

Simularea conducerii anterograde prin nodul atrioventricular (AVN) folosind un model electroanatomic. Preparatul este stimulat la nivelul septului interatrial, după cum arată electrozii de stimulare. Există un flash și un clic care coincid cu stimulul. (Din Li J, Greener ID, Inada S, et al: Computer three dimensional reconstruction of the atrioventricular node. Circ Res 102:975, 2008.)

Ci

0)

Triunghiul lui Koch

Tendonul lui Todaro

Septul artificial

Nodul AV

Pachetul AV penetrant

Septul atrial

Tendonul lui Todaro

FIGURA 33-6 Secțiunile prin jonctiunea AV arată poziția nodului AV (vârfurile de săgeată) în triunghiul lui Koch (A) și fasciculul AV penetrant al lui His (punctele de săgeți) în corpul fibros central (B).

<75'

0

n QJ

Q.

S'

>

3"

3"

3 S' in

m

s

6

23

3"

v>

00

IQ

Bundle of His (porțiunea penetrantă a fasciculului atrioventricular)

Această structură este continuarea fasciculului penetrant pe partea ventriculară a joncțiunii AV înainte de a se diviza pentru a forma fasciculele stânga și dreapta (vezi Fig. 33-6A). Miocitele din fascicul His sunt mici și pozitive pentru conexină 43 (vezi Fig. 33-7C). Cu toate acestea, conexiunile fasciculoventriculare mari, bine formate, între porțiunea de penetrare a fasciculului AV și creasta septală ventriculară sunt rareori găsite în inimile adulte. Ramurile din arterele coronare descendente anterioare și posterioare alimentează septul interventricular muscular superior cu sânge, ceea ce face ca sistemul de conducere din acest loc să fie mai impermeabil la afectarea ischemică, cu excepția cazului în care ischemia este extinsă.

Ramuri de fascicule (porțiunea de ramificare a fasciculului atrioventricular)

Aceste structuri încep la marginea superioară a septului interventricular muscular, imediat sub septul membranos, cu celulele ramului fascicul stâng descendând în cascadă ca o foaie continuă pe sept sub cuspidul aortic noncoronar (Fig. 33-8A). Fasciculul AV poate degaja apoi alte ramuri ale fasciculului stâng, constituind uneori un adevărat sistem bifascicular cu o ramură anterosuperioară, în alte inimi dând naștere unui grup de fibre centrale, iar în altele aparând mai mult ca o rețea fără diviziune clară într-un sistem fascicular (Fig. 33-8B). Ramura fasciculului drept continuă intramiocardic ca o extensie neramificată a fasciculului AV în jos pe partea dreaptă a septului interventricular până la vârful ventriculului drept și baza mușchiului papilar anterior. În unele inimi umane, mănunchiul His traversează creasta interventriculară dreaptă și dă naștere unei tulpini înguste din partea dreaptă a ramului fasciculului stâng. Anatomia sistemului de ramură stângă poate fi variabilă și nu se

conformează unei diviziuni bifasciculare constante. Totuși, conceptul de sistem trifascicular rămâne util atât pentru electrocardiografi, cât și pentru clinicieni (vezi capitolul 12).

nu 3 jz> vârfuri musculare. Ele pătrund în miocard pe distanțe diferite, în funcție de specia animală. La om, aparent pătrund doar în treimea interioară a endocardului, în timp ce la porci, ajung aproape la epicard. Astfel de variații ar putea influența modificările O produse de ischemia miocardică, de exemplu, deoarece fibrele Purkinje par a fi mai rezistente la ischemie decât fibrele miocardice obișnuite. Miocitele Purkinje se găsesc în fasciculele His și ramurile mănunchiului, acoperă o mare parte din endocardul ambilor ventriculi (vezi Fig. 33-8B) și se aliniază pentru a forma fascicule multicelulare în fire longitudinale separate de collagen. Deși conducerea impulsurilor cardiace pare a fi funcția lor principală, fibrele Purkinje care rulează liber, compuse din multe celule Purkinje într-o serie, uneori numite tendoane false, sunt capabile de contracție. Potențialele de acțiune se propagă în cadrul fasciculelor subțiri de fibre Purkinje de la bază până la vârf înainte să aibă loc activarea miocitelor din jur. Miocitelor Purkinje le lipsesc în mare măsură tubuli transversali (Fig. e33-1), ceea ce reduce capacitatea membranei și astfel accelerează propagarea potențialului de acțiune.12 Propagarea potențialului de acțiune în cadrul sistemului His-Purkinje și a miocardului de lucru este mediată de conexine. Miocitele ventriculare exprimă în principal conexina 43, iar fibrele Purkinje exprimă conexinele 40 și 45. Identitatea moleculară a tipului de conexină care permite transmiterea impulsurilor la joncțiunea fibre-miocite Purkinje (PMJ) este neclară. De asemenea, încă nu este clar cum cantitatea mică de curent depolarizant furnizată de mănunchiul subțire de fibre Purkinje poate activa o masă mult mai mare de mușchi ventricular (nepotrivire curent-încărcare).13 Este posibil ca canalele joncționale gap individuale la PMJ să fie formate de mai mult de o izoformă de conexină. Aceste fenotipuri de conexine disparate pot crea tipuri specifice de canale hibride cu proprietăți unice care asigură o conducere sigură la PMJ. Deoarece celulele Purkinje au timpi de repolarizare semnificativ mai lungi decât au miocitele din jur (vezi Fig. 33-17E), acești hibrizi de conexină ar putea de asemenea să scadă antrenarea repolarizării la PMJ și, prin urmare, să crească gradientii de repolarizare.

Fibre Purkinje terminale

Aceste fibre se conectează cu capetele ramurilor mănunchiului pentru a forma rețele de împletire pe suprafața endocardică a ambilor ventriculi și transmit impulsul cardiac aproape simultan către întregul endocard ventricular drept și stâng. Fibrele Purkinje tind să fie mai puțin concentrate la baza ventriculului și la nivelul papilar

Inervația nodului atrioventricular, a fasciculului său și a miocardului ventricular

Căile de inervație. Nodul AV și regiunea fasciculului His sunt inervate de o bogată aprovizionare de fibre colinergice și adrenergice cu densități care depășesc pe cele găsite în miocardul ventricular.¹⁴

FIGURA e33-1 Imagini de fluorescență confocale ale unei celule Purkinje (A) și ale unui cardiomiocit ventricular stâng (B) izolate dintr-o inimă de iepure. Celulele au fost colorate cu colorant fluorescent selectiv de membrană di-8-ANEPPS pentru a vizualiza sarcolema. Miocitele ventriculare prezintă în mod obișnuit linii distanțate în mod regulat de intensitate crescută a fluorescenței coloranților care rulează perpendicular pe membrana exterioară. Aceste linii corespund unor invaginări ale membranei exterioare, așa-numiții tubuli transversali. Miocitele Purkinje sunt lipsite de tubuli transversali. (Din Cordeiro JM, Spitzer KW, Giles WR și colab.: Locația site-ului de inițiere a tranzitorilor de calciu și a scânteilor în celulele Purkinje ale inimii de iepure. J Physiol 531:301, 2001.)

Imunomarcarea cu markeri pentru nervii simpatici și parasimpatici a evidențiat o densitate neuniformă de inervație în zona joncțiunii AV. De exemplu, extensia ganglionară inferioară s-a dovedit că prezintă o densitate mai mare a ambelor tipuri de nervi decât miocardul atrial de lucru, în timp ce opusul este adevărat pentru nodul compact.¹⁵ Ganglionii, fibrele nervoase și rețelele nervoase se află aproape de nodul AV. Nervii parasimpatici din regiunea nodului AV intră în inima caninului la joncțiunea venei cave inferioare și partea inferioară a atrului stâng, adiacent intrării în sinusul coronar. Au fost observați nervii în contact direct cu fibrele nodale AV, alături de procese veziculare agranulare și granulare, care reprezintă probabil procese colinergice și adrenergice.

În general, intrarea neuronală autonomă către inimă prezintă un anumit grad de „lateralitate”, nervii simpatici și vagali drepti afectând nodul sinoatrial mai mult decât nodul AV și nervii simpatici și vagali stângi afectând nodul AV mai mult decât nodul sinoatrial. Distribuția intrării neuronale către nodurile sinoatrial și AV este complexă din cauza inervației suprapuse substanțiale. În ciuda suprapunerii, ramurile specifice ale nervilor vagali și simpatici pot fi demonstrate că inervează anumite regiuni în mod preferențial. Supersensibilitatea la acetilcolină urmează denervarea vagală. Stimularea ganglionului stelat drept produce tahicardie sinusală cu efect mai mic asupra conducerii nodale AV, în timp ce stimularea ganglionului stelat stâng produce, în general, o deplasare a stimulatorului cardiac sinusal la un loc ectopic și scurtează constant timpul de conducere nodal AV și refractaritatea, dar accelerează în mod inconsecvent rata de descărcare a

ganglionului sinoatrial. Stimularea nervului vag cervical drept încetinește în primul rând rata de descărcare a ganglionului sinoatrial, iar stimularea vagului stâng prelungește în primul rând timpul de conducere nodal AV și refractaritatea atunci când este prezentă lateralitatea. Nici stimularea simpatică, nici stimularea vagală nu afectează conducerea normală în fascicul His. Răspunsul dromotropic negativ al inimii la stimularea vagală este mediat de activarea IK_{AChAde}, care are ca rezultat hiperpolarizarea celulelor nodale AV și, prin urmare, influențează proprietățile conductoare ale nodului. Efectul dromotrop pozitiv al stimulării simpatică apare ca o consecință a creșterii nivelurilor de AMP_c citosolic și care rezultă din activarea curentului de Ca²⁺ de tip L I_{Ca L} (vezi Tabelul 33-3).

Cele mai multe impulsuri simpatică eferente ajung la ventriculii canini peste ansa subclaviei, ramuri din ganglionii stelati. Nervii simpatici fac sinapse în primul rând în ganglionii cervicali caudali și formează nervi cardiaci individuali care inervează părți relativ localizate ale ventriculilor. Calea principală către inimă este nervul cardiac recurent din partea dreaptă și nervul cardiac ventrolateral din stânga. În general, lanțul simpatic drept scurtează refractaritatea în primul rând a porțiunii anterioare a ventriculilor, iar stânga afectează în primul rând suprafața posterioară a ventriculilor, deși apar zone de distribuție suprapuse.

Calea intraventriculară a nervilor simpatici urmează în general arterele coronare. Datele funcționale au sugerat că nervii simpatici aferenți și eferenți călătoresc în straturile superficiale ale epicardului și se scufundă pentru a inerva endocardul, iar observațiile anatomice au susținut această concluzie. Fibrele vagale se deplasează intramural sau subendocardic și se ridică la epicard la nivelul șanțului AV (Fig. 33-9A). Densitatea nervului simpatic în ventriculul stâng pare a fi mai mare în porțiunea epicardică decât în porțiunea endocardică a ventriculului, ceea ce, cel puțin parțial, rezultă din gradientii transmurali în exprimarea citokinelor în timpul dezvoltării cardiace care atrag și resping, respectiv, creșterea nervului simpatic (Fig. 33-9B).

Efectele stimulării vagale. Vagul modulează activitatea simpatică cardiacă la locurile prejoncționale și postjoncționale prin reglarea cantității de norepinefrină eliberată și prin inhibarea fosforilării induse de cAMP a proteinelor cardiace, inclusiv canalele ionice

stimularea exclude orice reglare bătăi la bătăi prin activitatea simpatică. Erupția vagală periodică, așa cum poate apărea de fiecare dată când o undă de presiune sistolică ajunge la regiunile baroreceptoare din sinusurile aortice și carotide, induce modificări fazice ale lungimii ciclului sinus și poate antrena nodul sinus să se descarce mai rapid sau mai lent în perioade identice cu cele ale izbucnirii vagale. Într-o manieră fazică similară, exploziile vagale prelungec timpul de conducere nodal AV și sunt influențate de nivelurile de fond ale tonusului simpatic. Deoarece efectele vagale de vârf asupra frecvenței sinusale și conducției nodale AV apar în momente diferite ale ciclului cardiac, o explozie vagală scurtă poate încetini frecvența sinusală fără a afecta conducerea nodale AV sau poate prelungi timpul de conducere nodal AV și nu încetini rata sinusală. Stimularea nervului vagal bilateral, dar nu

unilateral, crește și inversează dispersia spațială a repolarizării ventriculare pe măsură ce direcția de repolarizare de la apex la bază în ritm sinusal se schimbă de la bază la apex. Acest efect este atribuit prelungirii mai pronunțate a potențialului de acțiune la vârful decât la baza inimii (Fig. e33-2).¹⁷

Efectele stimulării simpatică. Similar cu stimularea nervului vagal bilateral, stimularea nervului simpatic crește și inversează gradientii spațiali ai repolarizării ventriculare pe măsură ce direcția de polarizare de la apex la bază în ritmul sinusal se schimbă de la bază la apex. Această inversare rezultă dintr-o scurtare marcată a duratei potențialului de acțiune la bază, cu niciun efect sau foarte puțin asupra cursului timpului de repolarizare la vârful inimii (vezi Fig. e33-2).¹⁷ Distribuția neuniformă a nervilor simpatici – și, prin urmare, nivelurile de norepinefrină – poate contribui parțial la unele dintre efectele electrofiziologice neuniforme ale bazei ventriculare, deoarece nu există efecte electrofiziologice neuniforme ale bazei ventriculare. a inimii.¹¹ La om, atât stimularea simpatică directă cât și cea reflexă măresc diferențele regionale în repolarizarea cardiacă. Dispersia repolarizării este semnificativ îmbunătățită la pacienții cu cardiomiopatie ischemică.¹⁸ Activitatea vagală aferentă pare să fie mai mare în miocardul ventricular posterior, ceea ce poate explica efectele vagomimetice ale infarctului miocardic inferior.

Vagii exercită efecte minime, dar măsurabile asupra țesutului ventricular; scad puterea contracției miocardice și prelungesc refractaritatea. În anumite circumstanțe, acetilcolina poate provoca un efect inotrop pozitiv. Acum este clar că vagul (acetilcolina) poate exercita efecte directe asupra unor tipuri de fibre ventriculare, precum și efecte indirecte prin modularea influențelor simpatică.

Dincolo de reglarea bătăi-la-bătăi a ratei și a forței contractile, aportul simpatic către inimă, prin modificări atât translaționale, cât și post-translaționale, exercită, de asemenea, reglarea pe termen lung a sensibilității receptorilor adrenergici și a canalelor ionice. Aceste modificări pe termen lung în răspunsul autonom și proprietățile electrice cardiace par a fi mediate, cel puțin parțial, de cascade de semnalizare foarte localizate care implică molecule eliberate neuronal, cum ar fi NPY.¹⁹

Aritmii și sistemul nervos autonom

Modificările inervației vagale și simpatică (remodelare autonomă) pot influența dezvoltarea aritmiilor și pot duce la moarte cardiacă subită din cauza tahiaritmiilor ventriculare.²⁰ Leziuni ale nervilor extrinseci inimii, cum ar fi ganglionii stelati, și ale nervilor cardiaci intrinseci din boli care pot afecta în primul rând bolile cardiace, cum ar fi infecții virale, care pot provoca leziuni secundare ale inimii. cardioneuropatie. Deși mecanismele prin care inervația simpatică modificată modulează proprietățile electrice cardiace sunt în mare parte necunoscute, hiperinervația simpatică eterogenă din punct de vedere spațial ar putea duce la o dispersie sporită a excitabilității miocardice și a refractarității prin stimularea adrenergică neregulată a curenților ionici, inclusiv ICaL, IKs și ICl (vezi Tabelul 33-3). S-a demonstrat că hipoinervația simpatică crește sensibilitatea receptorilor adrenergici la activarea de către catecolaminele circulante (suprasensibilitate la denervare).¹⁴

Numeroase studii au sugerat un rol principal al inervației simpatice cardiace alterate în aritmogeneză. Infuzia cronică a factorului de creștere a nervilor în ganglionul stelat stâng la câinii cu infarct miocardic cronic și bloc AV complet a cauzat hiperinervație cardiacă simpatică eterogenă spațial (încolțirea nervilor) și a crescut dramatic incidența morții subite din tahiaritmii ventriculare. aritmiile ventriculare maligne au fost precedate de descărcări neuronale crescute,

VNSR

VNSL

VNSBL

SNS

FIGURA e33-2 Inversarea secvenței de repolarizare ventriculară în timpul stimulării nervilor autonomi într-o inimă de iepure. Fiecare hartă reprezintă dispersia repolarizării pentru o singură bătaie cardiacă și este afișată ca o hartă izocronă cu linii la 2 milisecunde între ele. Nuanțele deschise până la întunecate reprezintă momente de timp de repolarizare timpurie până la târzie. Săgețile indică direcția secvenței de repolarizare. CTRL = control; SNS = stimularea nervului simpatic; VNSBL = stimulare bilaterală a nervului vagal; VNSL = stimularea nervului vagal stâng; VNSR = stimularea nervului vagal drept. (Din Mantravadi R, Gabris B, Liu T, et al: Autonomic nerve stimulation reverses ventricular repolarization sequence in rabbit hearts. Circ Res 100:e72, 2007. Cu permisiunea American Heart Association.)

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

Simpatic Parsimpatic

Aritmii, moarte subită și sincopă

LAD

perete LV

nerv nervos

TH CHT

B Actinina Actinina

FIGURA 33-9 A, Calea intraventriculară a nervilor simpatic și vagal către ventriculul stâng (LV). LAD = artera descendentă anterioară stângă. B, Distribuția nervilor simpatici și parasimpatici în inima mamiferelor. Colorația prin imunofluorescență pentru markerii nervilor simpatici și parasimpatici tirozin hidroxilază (TH) și transportor de colină (CHT) este prezentată în ventriculul stâng al inimii de șobolan (verde: nervi; roșu: alfa-actinină, un marker de cardiomiocite). Nervii TH-pozitivi sunt mai abundenți în stratul subepicardic (epi) decât în stratul subendocardic (endo). Săgeata indică nervii simpatici la suprafața epicardică. Nu sunt prezenți nervi CHT-pozitivi la suprafața epicardică, iar nervii CHT-pozitivi sunt mai abundenți în stratul subendocardic. Vederile cu mărire mai mare ale regiunilor în casete sunt afișate în inserturi. Bare de scară = 100 g. (A, From Ito M, Zipes DP: Efferent sympathetic and vagal innervation of the canine right ventricle. *Circulation* 90:1459, 1994. Cu permisiunea American Heart Association; B, de la Kanazawa H, Ieda M, Kimura K, et al: Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardyner-to-sympalingsympathing 130 la rozătoare. *J Clin Invest* 120:408, 2010.)

G5

O

'q.

UJ

FIGURA 33-10 Remodelarea neuronală simpatică în inima bolnavă. A, Hiperinervație regională (vârf de săgeată) la joncțiunea dintre miocardul necrotic și normal, supraviețuitor (M) la un pacient cu cardiomiopatie și tahiaritmii ventriculare. B, Transdiferențierea colinergică a nervilor simpatici cardiaci în inimile umane dăunătoare. Sunt prezentate secțiuni transversale reprezentative ale fasciculelor nervoase epicardice din ventriculul stâng ale unei inimi umane nedefectuoase (rândul superior) și ale unei inimi umane care nu se defectează. Inimile au fost colorate pentru tirozin hidroxilază (TH; roșu) și transportor de colină (CHT; verde) ca markeri nervoși catecolaminergici și, respectiv, colinergici. Inima în deficiență prezintă mai puțini nervi TH-pozitivi și semnificativ mai mulți nervi CHT-pozitivi decât inima care nu suferă, în timp ce densitatea generală a nervilor pare a fi similară. Panourile din dreapta afișează imagini îmbinate ale semnalului TH și CHT, ceea ce dezvăluie că în inima în deficiență unii nervi coexprimă TH și CHT (culoarea galbenă din cauza suprapunerii fluorescenței TH roșu și verde CHT). Vederile cu mărire mai mare ale regiunilor în casete sunt afișate în inserturi. Vârful săgeții din colțul din stânga jos al imaginii din dreapta denotă un nerv care coexprimă TH și CHT. Bară de scară, 10 g; insertii, 50 g. (A, De la Cao J, Fishbein MC, Han JB, și colab.: Relație între hiperinervația cardiacă regională și aritmia ventriculară. *Circulation* 101:1960, 2000. Cu permisiunea Asociației Americane a Inimii; B, de la Kanazawa H, Ieda M, Kimura K și colab.: Insuficiența cardiacă provoacă colinerizare transdiferențială a inimii citokine de semnalizare gp130 la rozătoare. *J Clin Invest* 120:408, 2010.)

sugerând astfel un rol cauzal al inputului simpatic în declanșarea morții cardiace subite aritmogene.²¹ O dietă bogată în colesterol a fost raportată că are ca rezultat hiperinervație simpatică cardiacă la iepuri și o creștere marcată a incidenței fibrilației ventriculare (FV).²² Inimile umane explantate de la primitorii de transplant, cu antecedente de aritmii mai mari și heterogene mai semnificative fibrele nervoase simpatice decât cele de la pacienții fără aritmii (Fig. 33-10A). În aceste studii, nu a fost examinat dacă remodelarea neuronală a implicat și fibrele nervoase parasimpatice din inimă. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, tonusul neuronal simpatic este reglat în sus, iar activarea excesivă a sistemului nervos simpatic duce la efecte adverse miocardice, inclusiv aritmii letale și, de asemenea, provoacă epuizarea conținutului de norepinefrină cardiacă. S-a demonstrat recent că această epuizare a norepinefrinei rezultă, cel puțin parțial, din comutarea neurotransmițătorului și transdiferențierea de la catecolaminergici la neuroni colinergici în inima cu defecțiune cronică (Fig. 33-10B).²³ Acest proces este indus de eliberarea factorilor

de diferențiere colinergică din cardiomiocitele eșuate. Rămâne de stabilit, totuși, dacă comutarea neurotransmițătorilor este un răspuns adaptiv pentru a proteja inima de stimularea simpatică excesivă și, prin urmare, de aritmii letale. În mod interesant, blocarea receptorilor beta la șobolani cu ligatură a arterei coronare a inversat epuizarea axonului simpatic miocardic în miocardul intact îndepărtat de infarct, dar nu a afectat hiperinervația simpatică peri-infarctului.²⁴ Joncțiunile dintre venele pulmonare și atriul stâng sunt structuri foarte inervate. Atât nervii simpatici, cât și cei parasimpatici sunt colocați și concentrați în „plexuri ganglionate” din jurul venelor pulmonare.²⁵ Ablația selectivă a plexurilor ganglionate, precum și ablația regională extinsă care vizează zonele anatomice care conțin plexuri ganglionate, s-a demonstrat că reduc incidența paroxistică atrială, susținând astfel studiile clinice și experimentale ale infibrilației atriale, susținând în continuare fibrilația atrială. implicarea activității nervilor autonomi în aritmogeneza atrială.^{26,27} Pe de altă parte, denervarea simpatică eterogenă spațial a fost asociată în mod similar cu un risc crescut de aritmii atriale și ventriculare. Mutațiile genelor care codifică subunitățile canalelor ionice cardiace afectează, de asemenea, funcția canalului în sistemul nervos autonom central și periferic și, prin urmare, au ca rezultat proprietăți anormale de declanșare ale neuronilor afectați.^{28,29} Această observație poate explica parțial descoperirea clinică conform căreia moartea subită cardiacă în unele variante ale sindromului QT lung (LQTS; vezi capitolele 34, 32 și 37) este tipic precedată de simpatic. excitare. De asemenea, eficacitatea antiaritmică a denervației simpatică cardiace stângi chirurgicale a fost demonstrată anterior la pacienții tineri cu tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (CPVT), o aritmie moștenită cauzată de mutații missense ale genei care codifică receptorul cardiac rianodin Ca^{2+} , un canal nervos potențial de eliberare a sistemului cardiac, care oferă un potențial canal de eliberare a sistemului nervos. tratarea pacienților cu risc de apariție a aritmiilor clinice.³¹

PRINCIPII ELECTROFIZIOLOGICE DE BAZĂ

Fiziologia canalelor ionice

Semnalizarea electrică în inimă implică trecerea ionilor prin canale ionice. Ionii de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} și Cl^- sunt principalii purtători de sarcină, iar mișcarea lor prin membrana celulară creează un flux de curent care generează excitație și semnale în miocitele cardiace. Canalele ionice sunt pori macromoleculari care se întind pe stratul dublu lipidic al membranei celulare (Fig. 33-11). Tranzițiile conformaționale schimbă (poarta) un singur canal ionic de la închis la deschis, ceea ce permite ionilor selectați să curgă pasiv în jos pe gradientul de activitate electrochimică la o rată foarte mare ($>10^6$ ioni pe secundă). Ratele mari de transfer și restricția la fluxurile „în vale” necuplate stoichiometric cu hidroliza fosfaților bogați în energie disting mecanismele canalelor ionice de cele ale altor structuri transportoare de ioni, cum ar fi Na^+ , K^+ -adenozin trifosfataza sarcolemală (ATPaza) sau Mg^{2+} , Ca^{2+} -AT reticular sarcoplasmatic (SERCA). Canalele ionice pot fi blocate de liganzi extracelulari și intracelulari, modificări ale tensiunii transmembranare sau stres mecanic (vezi Tabelul 33-3). Gaterea canalelor ionice unice poate fi studiată cel mai bine prin tehnica patch-clamp.

FIGURA 33-11 Structura canalelor ionice. Canalele de Na⁺ și Ca²⁺ dependente de tensiune sunt compuse dintr-un singur tetramer constând din patru repetări legate covalent ale celor șase motive transmembranare, în timp ce canalele K⁺ dependente de tensiune sunt compuse din patru subunități separate, fiecare conținând un singur motiv de șase transmembranare. Canalele K⁺ care se redresează în interior sunt formate de subunitățile care formează pori (alfa) ale canalului K⁺ ale redresoarelor. Spre deosebire de subunitățile alfa ale canalului K⁺ dependent de tensiune, subunitățile Kir alfa au doar două (nu șase) domenii transmembranare. (Modificat din Katz AM: Molecular biology in cardiology, a paradigmatic shift. J Mol Cell Cardiol 20:355, 1988; și Shivkumar K, Weiss JN: Adenosine triphosphatesensitive potassium channels. În Zipes DP Jalife J [eds]: Cardiac Cell Electrophysiology, W.B. 1999, pp. 86-93.)

Canalele ionice sunt de obicei denumite după ionul permeant cel mai puternic - Na⁺, K⁺, Ca²⁺ și Cl⁻, dar unele canale sunt mai puțin selective sau nu sunt selective, ca în canalele joncționale gap. Canalele au fost, de asemenea, numite după neurotransmițători, ca în canalele K⁺ sensibile la acetilcolină, IK.Ach.

Raportul de permeabilitate ionică este un indice cantitativ utilizat în mod obișnuit al selectivității unui canal. Este definit ca raportul dintre permeabilitatea unui tip de ion și cea a tipului de ion principal permeant. Raporturile de permeabilitate ale canalelor K⁺ și Na⁺ dependente de tensiune pentru cationii monovalenți și bivalenți (de exemplu, Ca²⁺) sunt de obicei mai mici de 1:10. Canalele de Ca²⁺ dependente de tensiune prezintă o discriminare de peste 1000 de ori față de ionii Na⁺ și K⁺ (de exemplu, PK/PCa = 1/3000) și sunt impermeabile la anioni.

Deoarece ionii sunt încărcăți, fluxul ionic net printr-un canal deschis este determinat atât de concentrație, cât și de gradientul electric de-a lungul membranei (electrodifuzie).

Potențialul la care fluxul pasiv de ioni de-a lungul forței motrice chimice este echilibrat exact de forța motrice electrică se numește inversare sau potențial Nernst al canalului. În cazul unui canal care este perfect selectiv pentru o specie de ioni, potențialul de inversare este egal cu potențialul de echilibru termodinamic al acelui ion, E_S, care este dat de ecuația Nernst sub forma

$$E_s = (RT/zF)\ln([S_o]^+/[S_i]^+)$$

unde $[Si]$ și $[So]$ sunt concentrațiile intracelulare și extracelulare ale ionului permeant, respectiv, z este valența ionului, R este constanta gazului, F este constanta Faraday, T este temperatura (kelvin) și $\ln$ este logaritmul la baza e . La tensiuni ale membranei mai pozitive decât potențialul de inversare al canalului, mișcarea pasivă a ionilor este în exterior, în timp ce este spre interior la potențialele de membrană mai negative decât potențialul Nernst al canalului respectiv. Dacă curentul printr-un canal deschis este transportat de mai mult de un ion permeant, potențialul de inversare devine o medie ponderată a tuturor potențialelor Nernst.

Tensiunile membranei în timpul unui potențial de acțiune cardiacă sunt în intervalul de la -94 la +30 mV (Tabelul 33-1). Cu K^+ extern fiziologic (4 mM), E_K este de aproximativ -91 mV, iar mișcarea pasivă a K^+ în timpul unui potențial de acțiune este în afara celulei. Pe de altă parte, deoarece potențialul de inversare calculat al unui canal de Ca^{2+} cardiac este de +64 mV (presupunând că $P_K/PCa = 1/3000$, $K_i = 150$ mM, $K_o = 4$ mM, $Ca_i = 100$ nM și $Ca_o = 2$ mM), fluxul pasiv de Ca^{2+} este în celulă. Cu concentrații fiziologice interne și externe de clorură, E_{Cl} este de la -83 la -36 mV, iar mișcarea pasivă a ionilor de Cl^- prin canalele deschise de clorură poate fi atât spre interior, cât și spre exterior, la potențialele de membrană care apar de obicei în timpul unui potențial de acțiune cardiac. În termeni mai generali, direcția și mărimea fluxului de ioni pasivi printr-un singur canal deschis la orice tensiune transmembranară dată sunt guvernate de potențialul de inversare a acelui ion și de concentrația acestuia pe cele două părți ale membranei, fluxul net fiind mai mare atunci când ionii se deplasează din partea mai concentrată.

Fluxul de ioni prin canale tensionate. Modificările potențialului transmembranar determină fluxul de ioni prin canalele dependente de tensiune, nu numai prin dependența de tensiune a forței electrochimice motrice de ionul permeant, ci și prin dependența de tensiune a activării canalului; adică fracția de timp în care un canal permite ionilor să pătrundă este determinată de tensiunea membranei. Dacă probabilitatea ca un canal să fie activat (adică, probabilitatea de stare deschisă a acelui canal) prezintă dependență de tensiune, așa cum este cazul canalului rapid Na^+ sau canalelor K^+ dependente de tensiune din miocitele cardiace, activarea crește odată cu depolarizarea membranei. Rețineți că canalele nu au un prag de tensiune ascuțit pentru deschidere. Mai degrabă, dependența activării canalului de potențialul membranei este o funcție continuă a tensiunii și urmează o curbă sigmoidală (Fig. 33-12, curba albastră). Potențialul la care activarea este pe jumătate maximă și abruptul curbei de activare determină activitatea canalului în timpul modificărilor potențialului membranei. Deplasarea curbei de activare la potențiale pozitive la punctul mediu de activare și reducerea abruptului curbei de activare a canalului sunt două mecanisme posibile prin care blocații canalelor ionice pot inhiba activitatea canalului ionic.

După cum este indicat în Figura 33-13, canalele deschise intră într-o conformație neconductivă după o modificare depolarizantă a potențialului membranei, proces numit inactivare. Dacă depolarizarea membranei persistă, canalul rămâne inactivat și nu se poate redeschide. Această inactivare la starea de echilibru crește odată cu depolarizarea

membranei în mod sigmoid (vezi Fig. 33-12, curba de aur). Curbele de inactivare ale diferitelor tipuri de canale ionice dependente de tensiune din inimă diferă prin panta și

punctele medii de inactivare. De exemplu, depolarizarea susținută a membranei cardiomiocitelor la -50 mV (așa cum poate apărea în miocardul ischemic acut) determină inactivarea aproape completă a canalului Na^+ cu tensiune rapidă (vezi Fig. 33-12, curba aur), în timp ce canalul Ca^{2+} de tip L prezintă doar o mică inactivare la acest potențial de membrană. Curbele de activare și de inactivare se pot suprapune, caz în care curge un curent constant sau neinactivator. Existența unui astfel de curent „de fereastră” a fost verificată atât pentru curentul Na^+ dependent de tensiune³², cât și pentru curentul Ca^{2+} de tip L. Curentul de Ca^{2+} de tip L și curentul rapid de fereastră Na^+ au fost implicate în geneza activității declanșate care decurg din postdepolarizarea timpurie (EAD) și postdepolarizarea întârziată (DAD).³³

Canalele se recuperează din inactivare și apoi intră în starea închisă, din care pot fi reactivate (vezi Fig. 33-13). Ratele de recuperare de la inactivare variază între diferitele tipuri de canale dependente de tensiune și de obicei urmează cursuri de timp monoexponențiale sau multiexponențiale, cu cele mai lungi constante de timp variind de la câteva milisecunde, de exemplu, ca pentru canalul rapid de sodiu, până la câteva secunde, ca pentru unele subtipuri de canale K^+ (vezi Tabelul 33-3). Împreună, activitatea canalelor ionice dependente de voltaj din cardiomiocite pe parcursul unui potențial de acțiune este strâns reglată de interacțiunea orchestrată a unui număr de mecanisme de activare dependente de timp și de tensiune, inclusiv activarea, inactivarea și recuperarea după inactivare. Toate aceste mecanisme reprezintă ținte potențiale pentru intervenția farmacologică.

Principiile modulării curentului ionic. Amplitudinea curentului I al celulei întregi este produsul dintre numărul de canale funcționale din membrană disponibile pentru deschidere (N), probabilitatea ca un canal să se deschidă (P_o) și amplitudinea curentului cu un singur canal (i) sau $I = N \cdot P_o \cdot i$. Prin urmare, modularea amplitudinilor curentului în cardiomiocite individuale rezultă din modificări ale N, P_o , i sau din orice combinație a acestor factori. Modificări ale numărului de canale disponibile în membrana celulară pot rezulta din modificări ale expresiei genelor care codifică canalele ionice. Mărimea amplitudinii curentului cu un singur canal depinde, printre alți factori, de gradientul de concentrație ionică de-a lungul membranei. De exemplu, o creștere a concentrației extracelulare de Ca^{2+} crește curentul printr-un singur canal de Ca^{2+} . Modificările activării canalului pot rezulta din fosforilarea sau defosforilarea proteinei canalului prin activarea mediată de mesager al doilea a protein kinazelor și, respectiv, a proteinelor fosfataze. Fosforilarea sau defosforilarea canalului determină o schimbare a dependenței de potențial de membrană a curbei de activare sau disponibilitate a unui canal, sau a ambelor, sau modificarea sensibilității activării sau inactivării canalului la modificările potențialului de membrană. De exemplu, fosforilarea mediată de Ca^{2+} /calmodulin kinaza II deplasează curba de activare a curentului de sodiu cardiac la potențiale mai negative.³⁴

Structura moleculară a canalelor ionice. Studiile electrofiziologice au detaliat proprietățile funcționale ale curenților de Na^+ , Ca^{2+} și K^+ din cardiomiocite, iar clonarea moleculară a dezvăluit un număr mare de subunități formatoare de pori (alfa) și auxiliare (beta, delta și gamma) despre care se crede că contribuie la formarea canalelor ionice de suprafața celulei. Aceste studii au demonstrat că entitățile moleculare distincte dau naștere diferitelor canale ionice cardiace și modelează potențialul de acțiune miocardic. De asemenea, a fost demonstrat că mutațiile în genele care codifică subunitățile care stau la baza canalelor ionice cardiace funcționale sunt responsabile pentru mai multe aritmii cardiace moștenite (vezi capitolul 32).³⁵ Expresia și proprietățile funcționale ale canalelor ionice miocardice se modifică, de asemenea, într-un număr de stări de boală dobândită, iar aceste modificări pot predispuce la aritmii cardiace.

O descriere mai detaliată a compoziției moleculare a canalelor de sodiu, calciu, potasiu și stimulatori cardiace este oferită online la ExpertConsult.

Discuri intercalate

O altă familie de proteine ale canalelor ionice este cea care conține canalele de joncțiune lacună. Aceste canale dodecamerice se găsesc în discurile intercalate dintre celulele adiacente. Trei tipuri de joncțiuni specializate alcătuiesc fiecare disc intercalat. Macula adherens sau desmozomul și fascia adherens formează zone de aderență puternică între celule și pot oferi o legătură pentru transferul de energie mecanică de la o celulă la alta. Nexusul, numit și joncțiunea strânsă sau intercalată, este o regiune a discului intercalat în care celulele sunt în contact funcțional unele cu altele. Membranele de la aceste joncțiuni sunt separate doar de aproximativ 10 până la 20 Å și sunt conectate printr-o serie de punți de subunități împachetate hexagonal. Joncțiunile gap furnizează cuplare biochimică și electrică cu rezistență scăzută între celulele adiacente prin stabilirea porilor aposi care leagă direct citoplasma acestor celule adiacente. Joncțiunile gap permit mișcarea ionilor (de exemplu, Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+}) și a moleculelor mici (de exemplu, cAMP, guanozin monofosfat ciclic [cGMP], inozitol 1,4,5-trifosfat [IP3]) între celule, legând astfel interioarele celulelor adiacente.

Joncțiunile gap permit unei structuri multicelulare, cum ar fi inima, să funcționeze electric ca o unitate ordonată, sincronizată, interconectată și sunt probabil responsabile în parte pentru faptul că conducerea în miocard este anizotropă; adică proprietățile sale anatomice și biofizice variază în funcție de direcția în care sunt măsurate. De obicei, viteza de conducere este de două până la trei ori mai rapidă longitudinal, în direcția axei lungi a fibrei, decât transversal, în direcția perpendiculară pe această axă lungă.³⁸ Rezistivitatea este mai mică longitudinal decât transversal. Interesant este că factorul de siguranță pentru propagare este mai mare transversal decât orizontal. Factorul de siguranță pentru conducere determină succesul propagării potențialului de acțiune și a fost definit ca raportul dintre sarcina electrică care este generată și sarcina care este consumată în timpul ciclului de excitație al unui singur miocit în țesut.³⁸ Întârzierea sau blocarea conducerii apare mai frecvent în direcția longitudinală decât transversală. Conducția cardiacă este discontinuă din cauza discontinuităților rezistive create de joncțiunile gap, care au o

distribuție anizotropă pe suprafața celulei.³⁸ Din cauza anizotropiei, propagarea este discontinuă și poate fi o cauză de reintrare.

Joncțiunile gap oferă, de asemenea, „cuplare biochimică”, care permite mișcarea de la celulă la celulă a ATP (sau a altor fosfați de înaltă energie), nucleotid ciclice și IP₃, activatorul canalului de eliberare SR Ca²⁺, sensibil la IP₃,³⁹ demonstrând astfel că difuzia substanțelor mesager secund prin intermediul canalelor joncționale gap constituie un mecanism de răspuns coordonat al canalelor de joncțiune ale canalelor cardiace. stimuli fiziologici.

Joncțiunile interzise își pot modifica și rezistența electrică. Atunci când nivelul de calciu intracelular crește, ca în infarctul miocardic, joncțiunea decalată se poate închide pentru a ajuta la etanșarea efectelor celulelor rănite de la celulele nelezate. Acidoza crește, iar alcaloza scade rezistența joncțiunii gap. Rezistența joncțională a intervalului crescut tinde să încetinească rata de propagare a potențialului de acțiune, o condiție care ar putea duce la întârziere sau blocare a conducției. Inactivarea cu restricție cardiacă a joncțiunilor gap scade viteza de conducere transversală într-un grad mai mare decât conducerea longitudinală, rezultând astfel un raport anizotrop crescut, care poate juca un rol în moartea subită prematură din aritmii ventriculare.⁴⁰

Conexinele sunt proteinele care formează canalele intercelulare ale joncțiunilor gap. Un canal individual este creat de două hemicanale (conexoni), fiecare situat în membrana plasmatică a celulelor adiacente și compus din șase subunități proteice membranare integrale (conexine). Hemicanalele înconjoară un por apos și creează astfel un canal transmembranar (Fig. 33-14). Connexina 43, o polipeptidă de 43 kDa, este cea mai abundentă conexină cardiacă, conexinele 40 și 45 fiind găsite în cantități mai mici. Mușchiul ventricular exprimă conexinele 43 și 45, în timp ce mușchiul atrial și componentele sistemului de conducere specializat exprimă conexinele 43, 45 și 40. Exprimarea conexinei 30.2 pare să fie limitată la sistemul de conducere cardiacă. Expresia conexinei specifice țesutului și distribuția spațială a joncțiunilor gap determină proprietățile de conducere disparate ale țesutului cardiac (vezi Fig. 33-7). Diversitatea funcțională a joncțiunilor gap cardiace este îmbunătățită și mai mult de capacitatea diferitelor izoforme de conexine de a forma canale hibride de joncțiune cu gap cu proprietăți electrofiziologice unice. Aceste himere de canal par să aibă o funcție majoră în controlul transmiterii impulsurilor la granița nod sinoatrial-atrium, zona de tranziție atriu-nodul AV și granița Purkinje-miocite.⁵

Modificările în distribuția și funcția joncțiunilor gap cardiace sunt asociate cu o susceptibilitate crescută la aritmii. Încetinirea conducerii și aritmogeneza au fost asociate cu redistribuirea joncțiunilor gap conexinei 43 de la capătul cardiomiocitelor la marginile laterale și cu fosforilarea scăzută a conexinei 43 la un model de câine de cardiomiopatie dilatată neischemică. la inducerea tahiaritmiilor fatale.^{44,45} Cuplarea electrică laterală între cardiomiocite din zona de frontieră epicardică a infarctelor de vindecare s-a dovedit a fi redusă, exagerând astfel anizotropia și facilitând activitatea de reintrare.⁴⁶ În cele din urmă, s-a găsit un risc rar de polimorfism nucleotidic unic la creșterea riscului de polimorfism nucleotidic în genele 40 specifică⁴⁰. idiopatic AF.⁴⁷ Studiile au sugerat

că cuplarea electrică normală a cardiomiocitelor prin joncțiunile intercelulare depinde de cuplarea mecanică normală prin joncțiunile de adeziune celulă-celulă.⁴⁸ Un defect în adeziunea celulă-celulă sau o discontinuitate în legătura dintre joncțiunile intercelulare și citoschelet împiedică localizarea normală a conexinelor în joncțiunile gap, care la rândul său ar putea contribui la moarte subită de la tactică. De exemplu, sindromul Carvajal este cauzat de o mutație recesivă a desmoplakinei, o proteină care leagă moleculele de adeziune desmozomală de desmin, o proteină filamentară a citoscheletului cardiomiocitelor.⁴⁹ Boala Naxos este cauzată de o mutație recesivă a placoglobinei, o proteină care leagă N-cadherinele și cadherinele cu acțiune aproximativă desamină de cadherinele desamină. 70% dintre mutațiile legate de cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept familial se află în gena care codifică proteina desmozomală plakofilina 2. Experimente recente au demonstrat că pierderea expresiei plakofilinei 2 duce la redistribuirea conexinei 43 în spațiul intracelular al cardiomiocitelor și reducerea funcției de cuplare a celulelor gap 1, reducerea plăcii de cuplare a celulelor gap5. O demonstrație ulterioară a rolului important al altor proteine de adeziune în stabilizarea joncțiunilor gap vine dintr-un studiu în care pierderea condiționată a expresiei N-caderinei în inimile șoarecilor a dus la o scădere a joncțiunilor gap conexinei 43 și modificări ale vitezei de conducere cu o creștere concomitentă a aritmogenității (Fig. e33-3).⁴⁰

Fazele potențialului de acțiune cardiacă

Potențialul de acțiune transmembranar cardiac este format din cinci faze: faza 0, upstroke sau depolarizare rapidă; faza 1, repolarizare rapidă precoce; faza 2, platou; faza 3, repolarizare rapidă finală; și faza 4, potențial membranar de repaus și depolarizare diastolică (Fig. 33-15 și 33-16). Aceste faze sunt rezultatul fluxurilor de ioni pasivi care se deplasează în jos pe gradientii electrochimici stabiliți de pompele ionice active și mecanismele de schimb. Fiecare ion se mișcă în primul rând prin propriul canal specific ionilor. Discuția următoare explică electrogeneza fiecăreia dintre aceste faze.

Considerații generale. Fluxurile ionice reglează potențialul membranei în miocitele cardiace în felul următor. Când se deschide un singur tip de canal ionic, presupunând că acest canal este perfect selectiv pentru acel ion, potențialul de membrană al întregii celule ar fi egal cu potențialul Nernst al acelui ion. Rezolvând ecuația Nernst pentru cei patru ioni majori de-a lungul membranei plasmatică, se obțin următoarele potențiale de echilibru: sodiu, +60 mV; potasiu, -94 mV; calciu, +129 mV; și clorură, -83 până la -36 mV (vezi Tabelul 33-1). Prin urmare, dacă se deschide un singur canal K⁺-selectiv, cum ar fi canalul K⁺ care se redresează în interior, potențialul de membrană se apropie de E_K (-94 mV). Dacă se deschide un singur canal Na⁺-selectiv, potențialul transmembranar devine E_{Na} (+60 mV). Un miocit cardiac repaus (faza 4) are mult mai mult potasiu deschis decât canalele de sodiu, iar

FIGURA e33-3 Pierderea cardiacă restricționată a N-caderinei duce la alterarea conexinei 43 (Cx43) cu încetinirea conducerii. AD, imunoreactivitate anti-N-cadherină (A, C) și anti-Cx43 (B, D) într-o inimă de șoarece de control (A, B) și într-o inimă de șoarece manipulată genetic cu expresie de N-cadherină eliminată (C, D). N-cadherina a fost pierdută din discul intercalat în inima knocked-out, în timp ce Cx43 a fost semnificativ scăzut. E, F, Maparea optică a activării electrice în epicardul ventricular stâng al unui control (E) și al inimii eliminate cu N-cadherină (F) cu un colorant fluorescent sensibil la tensiune. Inima a fost ritmată la peretele lateral și au fost generate hărți de activare. Hărțile izocrome cu coduri de culori arată că conducerea a fost mai afectată în direcția longitudinală decât în direcția laterală, crescând astfel anizotropia de conducere. (Din Li J, Patel VV Kostetskii I, et al: Pierderea specifică cardiacă a N-cadherinei duce la alterarea conexinelor cu încetinirea conducerii și aritmogeneza. Circ Res 97:474, 2005. Cu permisiunea American Heart Association.)

-20- 4

-40

-60

-80-100-

FIGURA 33-15 Demonstrarea potențialelor de acțiune înregistrate în timpul punerii în țeapă a unei celule cardiace. Rândul superior, sunt prezentate o celulă (cerc), doi microelectrozi și etapele din timpul împingerii celulei și activării și recuperării acesteia. Ambii microelectrozi sunt extracelulari (A) și nu există nicio diferență de potențial între ei (potențial 0). Mediul din interiorul celulei este negativ, iar exteriorul este pozitiv deoarece celula este polarizată. Un microelectrod a străpuns membrana celulară (B) pentru a înregistra potențialul intracelular al membranei de repaus, care este de -90 mV în raport cu exteriorul celulei. Celula s-a depolarizat (C) și se înregistrează creșterea potențialului de acțiune. La tensiunea sa de vârf, interiorul celulei este de aproximativ +30 mV în raport cu exteriorul celulei. Este prezentată faza de repolarizare (D), membrana revenind la potențialul de repaus anterior (E). (Din Cranefield PF: The Conduction of the Cardiac Impulse. Mount Kisco, NY, Futura, 1975.)

FIGURA 33-16 Curenți și canale implicate în generarea potențialelor de repaus și de acțiune. Cursul în timp al unui potențial de acțiune stilizat al celulelor atriale și

ventriculare este prezentat în stânga, iar cel al celulelor nodului sinoatrial este în dreapta. Deasupra și dedesubt sunt diferitele canale și pompe care contribuie la curenții care stau la baza evenimentelor electrice. Consultați Tabelul 33-3 pentru identificarea simbolurilor și descrierea canalelor sau curenților. Acolo unde este posibil, cursurile de timp aproximative ale curenților asociați cu canalele sau pompele sunt afișate simbolic fără a încerca să reprezinte mărimile lor unele față de altele. IK încorporează cel puțin doi curenți, IKr și IKs. Se pare că există și o componentă ultrarapidă, denumită IKur. Barele grele pentru ICL, Ipump și IKATP indică doar prezența acestor canale sau pompe, fără a implica magnitudinea curenților, deoarece magnitudinea ar varia în funcție de condițiile fiziologice și patofiziologice. Canalele identificate prin paranteze (INS și IKATP) sunt active numai în condiții patologice. INS poate reprezenta un curent cationic activat de umflare. Pentru celulele nodului sinoatrial, INS și IK1 sunt mici sau absente. Semnele de întrebare indică faptul că dovezile experimentale nu sunt încă disponibile pentru a determina prezența acestor canale în membranele celulelor sinoatriale. Deși este probabil să existe și alte mecanisme de curent ionic, acestea nu sunt prezentate aici deoarece rolurile lor în electrogeneză nu sunt suficient de bine definite. (Din Membrii Gambitolui Sicilian: Terapia antiaritmică: O abordare patofiziologică. Mount Kisco, NY, Futura, 1994, p. 13.)

potențialul transmembranar al celulei este apropiat de EK (Tabelul 33-2). Când două sau mai multe tipuri de canale ionice se deschid simultan, fiecare tip încearcă să facă potențialul membranei să meargă la potențialul de echilibru al canalului respectiv. Contribuția fiecărui tip de ion la potențialul global al membranei la un moment dat este determinată de permeabilitatea instantanee a membranei plasmatică la acel ion. De exemplu, abaterea potențialului de membrană de repaus măsurat de la EK (vezi Tabelul 33-1) ar prezice că alte tipuri de ioni cu potențiale de echilibru pozitive pentru EK contribuie la potențialul de membrană de repaus în miocitele cardiace. Dacă se presupune că Na⁺, K⁺ și Cl⁻ sunt ioni permeanți la potențialul de repaus, contribuțiile lor individuale la potențialul membranei de repaus V pot fi cuantificate prin ecuația de tensiune Goldman-Hodgkin-Katz sub forma

$$V = (RT/F) \ln[(P_K[Na]_0 + P_{Cl}[Cl]_i) / (P_K[K]_i + P_m [Na]P_{Cl} [Cl]_0)]$$

unde simbolurile au semnificațiile conturate anterior. Cu un singur ion permeant, V devine potențialul Nernst pentru acel ion. Cu mai multe tipuri de ioni permeanți, V este o medie ponderată a tuturor potențialelor Nernst.

Activitatea electrică intracelulară poate fi înregistrată prin introducerea unui microelectrod de sticlă umplut cu o soluție de electrolit și cu un diametru de vârf mai mic de 0,5 g într-o singură celulă. Electrocul produce o deteriorare minimă, punctul său de intrare aparent fiind sigilat de celulă. Potențialul transmembranar este înregistrat utilizând acest electrod cu referire la un electrod de masă extracelular plasat în baia de țesut lângă membrana celulară și reprezintă diferența de potențial dintre tensiunea intracelulară și cea extracelulară (vezi Fig. 33-15). Alternativ, tehnica patch-clamp în modul curent clamp poate fi utilizată pentru a măsura potențialele transmembranare.

Faza 4: Potențialul membranei de repaus. Potențialul intracelular în timpul repausului electric în diastolă este de la -50 la -95 mV, în funcție de tipul de celulă (vezi Tabelul 33-2). Prin urmare, interiorul celulei este 50 până la 95 mV negativ în raport cu exteriorul celulei din cauza distribuției ionilor precum K^+ , Na^+ și Cl^- .

Deoarece miocitele cardiace au o abundență de canale K^+ deschise în repaus, potențialul transmembranar cardiac (în faza 4) este aproape de E_K . Curentul exterior de potasiu prin canalele K^+ (IK1) deschise, cu rectificare interioară, în condiții normale, contribuie la potențialul membranei de repaus în principal în miocitele atriale și ventriculare, precum și în celulele Purkinje. Deviația potențialului membranei de repaus de la E_K este rezultatul mișcării ionilor monovalenți cu un potențial de echilibru mai mare decât E_K , de exemplu, efluxul Cl^- prin canalele de clorură activate, cum ar fi ICLcAMP, ICLca și ICLswell. Calciul nu contribuie direct la potențialul membranei de repaus, dar modificările concentrației intracelulare de calciu liber pot afecta alte valori ale conductanței membranei. De exemplu, o creștere a încărcăturii de Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmatic (SR) poate provoca unde intracelulare spontane de Ca^{2+} , care la rândul lor activează conductanța clorură dependentă de Ca^{2+} ICLCa și, prin urmare, conduc la curenți tranzitori spontani spre interior și la depolarizarea concomitentă a membranei.⁵² Creșterile $[Ca^{2+}]_i$ pot stimula și schimbul de Na^+/Ca^{2+} . Această proteină schimbă trei ioni Na^+ cu un ion Ca^{2+} ; direcția depinde de concentrațiile de sodiu și calciu de pe cele două părți ale membranei și de diferența de potențial transmembranar. La potențialul membranei de repaus și în timpul unui eveniment de eliberare spontană a SR Ca^{2+} , acest schimbător ar genera un influx net de Na^+ , care poate cauza depolarizări tranzitorii ale membranei (vezi Fig. 33-20).⁵³ S-a demonstrat, de asemenea, că $[Ca^{2+}]_i$ activează IK1 în miocitele cardiace, contribuind astfel indirect la potențialul membranei cardiace de repaus. Datorită pompei Na-K, care pompează Na^+ din celulă împotriva gradientului său electrochimic și pompează simultan K^+ în celulă împotriva gradientului său chimic, concentrația intracelulară de K^+ rămâne ridicată și concentrația intracelulară de Na^+ rămâne scăzută. Această pompă, alimentată de o enzimă $Na^+,K^+-ATPază$ care hidrolizează ATP pentru energie, este legată de membrană. Necesită atât Na^+ , cât și K^+ pentru a funcționa și poate transporta trei ioni Na^+ în exterior pentru doi ioni K^+ în interior. Prin urmare, pompa poate fi electrogenă și poate genera o mișcare netă spre exterior a sarcinilor pozitive. Rata de pompare a Na^+-K^+ pentru a menține aceleași gradienti ionici trebuie să crească pe măsură ce ritmul cardiac crește, deoarece celula câștigă o cantitate ușoară de Na^+ și pierde o cantitate ușoară de K^+ cu fiecare depolarizare. Blocul $Na^+,K^+-ATPazei$ indus de glicozide cardiace crește contractilitatea printr-o creștere a concentrației intracelulare de Na^+ , care la rândul său reduce extrudarea Ca^{2+} prin schimbătorul Na^+/Ca^{2+} (vezi mai târziu) și în cele din urmă crește contractilitatea miocitelor.⁵³

Faza 0: Upstroke sau depolarizare rapidă. Un stimul furnizat țesutului excitabil evocă un potențial de acțiune caracterizat printr-o schimbare bruscă a tensiunii cauzată de depolarizare tranzitorie urmată de repolarizare. Potențialul de acțiune este condus în toată inima și este responsabil pentru inițierea fiecărei bătăi ale inimii. Modificările electrice ale potențialului de acțiune urmează o relație relativ fixă de timp și tensiune, care diferă în

funcție de tipurile de celule specifice (Fig. 33-17). În nervi, întregul proces durează câteva milisecunde, în timp ce potențialele de acțiune din fibrele cardiace umane durează câteva sute de milisecunde. În mod normal, potențialul de acțiune este independent de mărimea stimulului depolarizant dacă acesta din urmă depășește un anumit potențial prag. Mici stimuli depolarizatori subprag depolarizează membrana în

TABELUL 33-2 Proprietățile potențialelor transmembranare în inimile mamiferelor

V max = creșterea maximă a potențialului membranei.

Modificat din Sperelakis N: Originea potențialului de repaus cardiac. În Berna RM, Sperelakis N, Geiger SR (eds): Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. Bethesda, Md, Societatea Americană de Fiziologie, 1979, p. 190.

-80

0-

122

r

I

!380

0

107

:290

-87 96

SN

O

AVN

PF

V

HB

II

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

FIGURA 33-17 Potențialele de acțiune înregistrate din diferite țesuturi din inimă (stânga) au fost remontate împreună cu o înregistrare a pachetului His și o electrocardiogramă scalară de la un pacient (dreapta) pentru a ilustra timpul în timpul unui singur ciclu cardiac. În panourile de la A la F, trasarea de sus este dV/dt a fazei 0, iar a doua trasare este potențialul de acțiune. Pentru fiecare panou, numerele (de la stânga la dreapta) indică potențialul diastolic maxim (mV), amplitudinea potențialului de acțiune (mV), durata potențialului de acțiune la 90% din repolarizare (milisecunde) și V_{max} al fazei 0 (V/sec). Potențialul zero este indicat de linia orizontală scurtă de lângă zero din stânga sus a fiecărui potențial de acțiune. A, Nodul sinoatrial de iepure. B, mușchiul atrial canin. C, nodul AV Rabbit. D, mușchiul

ventricular canin. E, fibră Purkinje canină. F, ventricul uman bolnav. Rețineți că potențialele de acțiune înregistrate în A, C și F au potențiale, amplitudini și V_{max} reduse ale membranei în repaus în raport cu celelalte potențiale de acțiune. A = potențialul muscular atrial; AVN = potențial nodal atrioventricular; HB = înregistrarea lui pachet; II = plumb II; PF = potențialul de fibre Purkinje; SN = potențial nodal sinusal; V = potențialul muscular ventricular. Calibrare orizontală în stânga: 50 de milisecunde pentru A și C, 100 de milisecunde pentru B, D, E și F; 200 de milisecunde în dreapta. Calibrare verticală în stânga: 50 mV; calibrare orizontală în dreapta: 200 milisecunde. (Modificat din Gilmour RF Jr, Zipes DP: Basic electrophysiology of the slow inward current. În Antman E, Stone PH [eds]: Calcium Blocking Agents in the Treatment of Cardiovascular Disorders. Mount Kisco, NY, Futura, 1983, pp 1-37.)

proporțional cu puterea stimulului. Cu toate acestea, atunci când stimulul este suficient de intens pentru a reduce potențialul membranei la o valoare de prag în intervalul de la -70 la -65 mV pentru fibrele Purkinje normale, stimulii mai intensi nu produc răspunsuri cu potențial de acțiune mai mare și rezultă un răspuns „tot sau nimic”. În schimb, impulsurile hiperpolarizante, stimuli care fac potențialul membranei mai negativ, provoacă un răspuns proporțional cu puterea stimulului.

Mecanismul fazei 0. Creșterea potențialului de acțiune cardiacă în mușchiul atrial și ventricular și fibrele His-Purkinje este rezultatul unei creșteri bruște a conductanței membranei Na^+ . Un stimul aplicat extern sau un curent de circuit membranar local generat spontan înaintea unui potențial de acțiune de propagare depolarizează o zonă suficient de mare a membranei la o rată suficient de rapidă pentru a deschide canalele de Na^+ și a depolariza în continuare membrana. Când stimulul activează suficiente canale Na^+ , ionii Na^+ intră în celulă în josul gradientului lor electrochimic. Membrana excitată nu se mai comportă ca un electrod K^+ , adică exclusiv permeabil la K^+ , ci se apropie mai mult de un electrod Na^+ , iar membrana se deplasează spre potențialul de echilibru Na^+ .

Rata la care are loc depolarizarea în timpul fazei 0, adică viteza maximă de modificare a tensiunii în timp, este indicată de expresia dV/dt_{max} sau V_{max} (vezi Tabelul 33-2), care este o aproximare rezonabilă a vitezei și mărimii intrării Na^+ în celulă și un determinant al vitezei de conducere pentru potențialul de acțiune propagat. Creșterea tranzitorie a conductanței sodiului durează 1 până la 2 milisecunde. Potențialul de acțiune, sau mai corect curentul de Na^+ (I_{Na}), se spune că este regenerativ; adică mișcarea intracelulară a puținului Na^+ depolarizează mai mult membrana, ceea ce crește mai mult conductanța Na^+ și permite să intre mai mult Na^+ și așa mai departe. Pe măsură ce acest proces are loc, totuși, $[Na^+]$ și sarcinile intracelulare pozitive cresc și reduc forța motrice pentru Na^+ . Când se atinge potențialul de echilibru pentru Na^+ (E_{Na}), Na^+ nu mai intră în celulă; adică atunci când forța motrice care acționează asupra ionului pentru a intra în celulă echilibrează forța

motrice care acționează asupra ionului pentru a ieși din celulă, nu curge nici un curent. În plus, conductanța Na^+ depinde de timp, așa că atunci când membrana petrece ceva timp la tensiuni mai puțin negative decât potențialul de repaus, conductanța Na^+ scade (inactivare; vezi mai devreme). Prin urmare, o intervenție care reduce potențialul membranal pentru un timp (ischemia miocardică acută), dar nu de prag, inactivează parțial canalele de Na^+ , iar dacă pragul este acum atins, amplitudinea și rata influxului de Na^+ sunt reduse, ceea ce determină încetinirea vitezei de conducere.

În fibrele Purkinje cardiace, celulele sinoatriale și, într-o măsură mai mică, mușchiul ventricular, există două populații diferite de canale Na^+ : izoforma canalului Na^+ neuronal sensibilă la tetrodotoxină (TTX) (Nav1.1) și izoforma Nav1.5 rezistentă la TTX, cea din urmă fiind cea

izoforma predominantă în mușchiul cardiac. Deși rolul precis al canalelor Nav1.1 în cardiomiocitele ventriculare sau atriale nu a fost definit, acest canal este un modulator important al stimulării nodului sinoatrial⁵⁴ și în determinarea duratei potențialului de acțiune al miocitelor Purkinje.

Creșterea potențialului de acțiune. În mușchiul atrial și ventricular normal și în fibrele din sistemul His-Purkinje, potențialele de acțiune au creșteri foarte rapide cu un $V_{\max}$ mare și sunt numite răspunsuri rapide. Potențialele de acțiune din nodulii sinoatrial și AV normali și multe tipuri de țesut bolnav au curse ascendente foarte lente cu un $V_{\max}$ redus și sunt numite răspunsuri lente (Tabelul 33-3; vezi și Figurile 33-4, 33-7 și 33-17). Creșterile de răspunsuri lente sunt mediate de un curent de Ca^{2+} lent spre interior, predominant de tip L, dependent de tensiune (I_{CaL}), mai degrabă decât de I_{Na} rapid spre interior. Aceste potențiale au fost denumite potențiale de răspuns lent deoarece timpul necesar pentru activarea și inactivarea curentului lent spre interior (I_{CaL}) este cu aproximativ un ordin de mărime mai lent decât cel pentru curentul rapid Na^+ (I_{Na}). Recuperarea după inactivare durează, de asemenea, mai mult. Intrarea calciului și $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ajută la promovarea inactivării. Canalul lent necesită mai mult timp după reactivarea unui stimul. De fapt, recuperarea excitabilității durează mai mult decât restaurarea completă a potențialului diastolic maxim, ceea ce înseamnă că, deși potențialul membranei a revenit la normal, celula nu și-a recuperat complet excitabilitatea, deoarece aceasta din urmă depinde de trecerea unei anumite perioade de timp (adică, este dependentă de timp) și nu doar de recuperarea unui anumit potențial de membrană (adică, dependentă de tensiune), un fenomen numit refractorietate postrepolarizare.

Pragul de activare a I_{CaL} , adică tensiunea pe care trebuie să o atingă celula pentru a „porni” curentul lent de intrare, este de aproximativ -30 până la -40 mV. În fibrele de tip răspuns rapid, I_{CaL} este activat în mod normal în faza 0 de depolarizare regenerativă cauzată de curentul de sodiu rapid. mult mai mic decât vârful curentului de Na^+ și, prin urmare, contribuie puțin la potențialul de acțiune până când curentul rapid de Na^+ este inactivat după finalizarea fazei 0. Astfel, I_{CaL} afectează în principal platoul potențialelor de acțiune înregistrate în mușchii atriali și ventriculari și fibrele His-Purkinje.

Intrarea Ca^{2+} prin canalele Cav de tip L activate declanșează eliberarea de Ca^{2+} din rezervele SR și este o componentă esențială a cuplării excitației cardiace contracției în miocardul atrial și ventricular (vezi capitolul 21). Canalele Cav de tip L sunt, de asemenea, exprimate în celulele sinoatriale și nodale AV, unde joacă un rol în controlul automatității și, respectiv, propagarea potențialului de acțiune. Canalele cardiace de tip L Cav suferă o inactivare rapidă dependentă de tensiune și Ca^{2+} , al cărei curs de timp afectează în mod important forma de undă potențial de acțiune și cursul de timp al repolarizării. Deși canalele Cav de tip T nu au fost detectate în miocardul uman, dovezile experimentale la animale au sugerat că aceste canale joacă un rol important în determinarea automatității nodului sinoatrial și a conducerii nodale AV.³⁰ Dacă influxul de Ca^{2+} prin canalele deschise de tip T oferă un declanșator suficient pentru eliberarea de Ca^{2+} din SR este controversat. S-a descoperit că densitatea canalelor de Ca^{2+} de tip T este crescută în miocitele din inimile cu hipertrofie indusă experimental, dar rolul densității sporite a canalului de tip T în aceste condiții rămâne de determinat.

Există și alte diferențe semnificative între canalele rapide și cele lente. Medicamentele care cresc nivelurile de AMPc, cum ar fi agoniștii beta adrenoceptorilor, inhibitorii fosfodiesterazei, cum ar fi teofilina, și derivatul liposolubil al AMPc, AMPc dibutiril, cresc ICaL. Legarea agonistului beta adrenoceptor de receptori sarcolemi specifici facilitează disocierea a două subunități ale unei proteine reglatoare (proteina G; vezi capitolul 21), dintre care una (Gs) activează adenilat ciclaza și astfel crește nivelurile intracelulare de cAMP. Acesta din urmă se leagă de o subunitate de reglare a unei proteine kinaze dependente de cAMP care promovează fosforilarea situsurilor specifice de fosforilare pe proteina canalului, ceea ce are ca rezultat o probabilitate sporită de stare deschisă a canalului. Deși canalele Nav sunt sensibile la creșterea AMPc, efectul net (scădere versus creștere) pare să fie dependent de specie.

Acetilcolina reduce ICaL prin scăderea activității adenilat-ciclazei. Cu toate acestea, acetilcolina stimulează acumularea de cGMP. cGMP are efecte neglijabile asupra ICaL bazale, dar scade nivelurile ICaL care au fost crescute de agoniștii beta adrenoceptori. Acest efect este mediat de hidroliza cAMP printr-o fosfodiesteraza nucleotidă ciclică stimulată de cGMP.

Diferențele între canale. Canalele rapide și lente pot fi diferențiate pe baza sensibilității lor farmacologice. Medicamentele care blochează canalul lent cu un grad corect de specificitate includ verapamil, nifedipina, diltiazem și D-600 (un derivat metoxi al verapamilului). Agenții antiaritmici precum lidocaina, chinidina, procainamida și disopiramida (vezi capitolul 35) afectează canalul rapid și nu canalul lent.

Potențialele de acțiune normale înregistrate din nodul sinusal și din nodul compact al joncțiunii AV au un potențial de membrană de repaus redus, amplitudinea potențialului de acțiune, depășirea, cursa ascendentă și viteza de conducere în comparație cu potențialele de acțiune din fibrele musculare sau Purkinje (vezi Fig. 33-7 și 33-17).

Blocanții canalelor lenți suprimă potențialele de acțiune sinusale și nodale AV. Timpul prelungit pentru reactivarea ICaL explică probabil faptul că celulele sinoatriale și nodale AV

rămân refractare mai mult decât timpul necesar pentru ca repolarizarea la tensiune completă să apară. Astfel, stimularea prematură imediat după ce potențialul membranei atinge repolarizarea completă duce la potențiale de acțiune cu amplitudini reduse și viteze în sus. Prin urmare, conducerea lentă și refractaritatea prelungită sunt trăsături caracteristice celulelor nodale. Aceste celule au, de asemenea, un „factor de siguranță pentru conducere” redus (vezi mai devreme), ceea ce înseamnă că eficacitatea stimuloare a impulsului de propagare este scăzută și blocarea conducției apare cu ușurință.

Curenți interiori. Astfel I_{Na} și $I_{Ca L}$ reprezintă doi curenți importanți spre interior. Un alt curent intern important este I_f , numit și stimulator cardiac sau curent „amuzant”.⁵⁵ Acest curent este activat prin hiperpolarizare și este transportat de Na^+ și K^+ . El generează depolarizarea diastolică de faza 4 în nodul sinoatrial. I_f modularea este un mecanism major prin care neurotransmițătorii beta-adrenergici și colinergici reglează ritmul cardiac prin condițiile deschise de ritmul caphylaminei. deplasarea curbei de activare a canalului la potențiale mai pozitive, ceea ce duce la creșterea disponibilității curentului pentru generarea depolarizării diastolice și, prin urmare, accentuează viteza acesteia acțiunea colinergică, în general, exercită efectul opus.⁴⁶ Uleiul de pește deprimă I_f .⁵⁶ Modificările electrofiziologice care însoțesc un răspuns miocardic acut în formă de ischemie deprimată acută poate reprezenta un răspuns lent în zona de ischemie rapidă. zona de frontieră a fost demonstrată o activitate probabilă cu răspuns lent în miocardul rezecat de la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru tahiaritmii ventriculare recurente (vezi Fig. 33-17F). Nu a fost stabilit dacă și cât de lente joacă un rol în geneza aritmiilor ventriculare la acești pacienți.

Faza 1: Repolarizare rapidă timpurie. După faza 0, membrana se repolarizează rapid și tranzitoriu la aproape 0 mV (creștătura timpurie), parțial din cauza inactivării I_{Na} și activării concomitente a mai multor curenți externi.

Ito. Curentul K^+ tranzitoriu, sensibil la 4-aminopiridină, denumit în mod obișnuit Ito (sau I_{to1}), este pornit rapid prin depolarizare și apoi se inactivează rapid. Atât densitatea, cât și recuperarea lui Ito din inactivare prezintă gradienti transmurali în peretele liber ventricular stâng, densitatea scăzând și reactivarea devenind progresiv prelungită de la epicard la endocard.²⁹ Diferențele transmurale în exprimarea $KChIP2$, subunitatea auxiliară la $Kv4.3$, par a fi determinanții primari ai $Kv4.3$. gradient transmural în proprietățile Ito și densitățile inimii umane.⁵⁷ Acest gradient dă naștere diferențelor regionale în forma potențialului de acțiune, cu cinetica de restabilire a fazei 1 din ce în ce mai lentă și diminuarea creștăturii de-a lungul axei transmurale (Fig. e33-4).

Aceste diferențe regionale ar putea crea gradienti de tensiune transmurali, în special la rate mai mari, crescând astfel dispersia repolarizării, un presupus factor aritmogen (sindromul Brugada; vezi capitolele 32 și 37). Cu toate acestea, eliminarea gradientului de repolarizare fiziologic pare a fi la fel de aritmogenă.⁵⁷ Reglarea descendentă a Ito este cel puțin parțial responsabilă pentru încetinirea fazei 1 a repolarizării în miocitele umane eșuate. Studiile au demonstrat că aceste modificări în faza 1 a potențialului de acțiune cardiac determină o reducere a cineticii și amplitudinii de vârf a tranzitoriului intracelular de Ca^{2+} evocat de potențialul de acțiune din cauza recrutării și sincronizării eșuate a eliberării SR Ca^{2+} prin

ICaL (Fig. e33-5). Astfel, modularea lui Ito pare să joace un rol fiziologic semnificativ în controlul cuplajului excitație-contrație cardiacă⁵⁸ și rămâne de determinat dacă diferențele transmurale în repolarizarea fazei 1 se traduc în diferențe similare în contractilitatea regională.

ICi.Ca. Curentul de clorură IClCa (sau Ito2), rezistent la 4-aminopiridină, activat cu Ca²⁺, contribuie de asemenea la un curent extern semnificativ în timpul repolarizării fazei 1.⁵⁹ Acest curent este activat de tranzitoriul intracelular de Ca²⁺ evocat de potențialul de acțiune. Prin urmare, intervențiile care măresc amplitudinea tranzitoriului de Ca²⁺ asociat cu convulsii (cum ar fi stimularea receptorilor beta-adrenergici) sporesc, de asemenea,

400 msec 400 msec

A SUBEPICARDIAL B SUBENDOCARDIAL

400 msec

FIGURA e33-4 Grafice potențial de acțiune care demonstrează diferențele în forma potențialului de acțiune a miocitelor ventriculare umane de origine subepicardică (A) și subendocardică (B). Miocitele subepicardice prezintă o creștătură proeminentă în timpul repolarizării fazei 1 a potențialului de acțiune, cel mai probabil cauzată de un Ito mai mare în aceste celule. Creștătura este absentă în celulele subendocardice. Potențialul maxim de platou este mai mare în miocitele subendocardice decât în cele subepicardice, iar durata potențialului de acțiune tinde să fie mai scurtă în celulele subepicardice. C, potențialul de acțiune transmembranar într-un cardiomiocit ventricular uman al unei inimi care afectează. Observați pierderea notajului proeminent al fazei 1 și repolarizarea întârziată. Temperatura de înregistrare = 35°C; Vm = potențialul de membrană. (A, B, De la Nabauer M, Beuckelmann DJ, Uberfuhr P Steinbeck G: Diferențele regionale în densitatea curentului și proprietățile dependente de viteză ale curentului exterior tranzitoriu în miocitele subepicardice și subendocardice ale ventriculului stâng uman. Circulation 93:168, 1996. Prin permisiunea Asociației Americane de Inimă L. C. Simulare, de la American Heart Association; a proprietăților electrice celulare în insuficiența cardiacă Circ Res 82:1206, 1998.)

200 msec

FIGURA e33-5 Diminuarea amplitudinii fazei 1 („creștătură”) determină eliberarea asincronă a SR Ca²⁺. Cardiomiocitele normale au fost tensionate cu profile de potențial de acțiune având o formă de undă de insuficiență cardiacă normală sau congestivă, iar modificările locale ale calciului intracelular au fost înregistrate simultan. Când miocitul a fost fixat cu un profil normal de potențial de acțiune având creștătura timpurie de repolarizare în faza 1 (stânga), a existat o eliberare uniformă de Ca²⁺. Cu toate acestea, atunci când a fost utilizat un profil de potențial de acțiune a

insuficienței cardiace congestive fără repolarizare rapidă precoce în faza 1, eliberarea de Ca^{2+} a fost asincronă. Această asincronie determină încetinirea ratei de creștere a tranzitoriului de Ca^{2+} și pierderea uniformității eliberării spațiale și temporale. F/F_q = fluorescența indicatorului Ca^{2+} normalizat la fluorescența de bază. (Din Harris DM, Mills GD, Chen X, et al: Alterations in early action potential repolarization causes localized failure of Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} release. Circ Res 96:543, 2005. Cu permisiunea American Heart Association.)

TABELUL 33-3 Rezumatul curenților ionici transsarcolemali în miocitele cardiace de mamifere

DIDS = acid 4,4'-diizotiocianatostilben-2,2'-disulfonic; SITS = acid 4-acetamido-4'-izotiocianatostilben-2,2'-disulfonic.

33

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

exterior ICl_{Ca}- În prezent nu se știe dacă miocitele cardiace umane exprimă canale de clorură activate de Ca²⁺. Alți curenți de clorură, independenți de timp, pot juca, de asemenea, un rol în determinarea cursului de timp al repolarizării timpurii, cum ar fi conductanțele de clorură activate de cAMP sau de umflare ICLcAMP și ICLswell.

Schimbător Na/Ca. Un al treilea curent care contribuie la repolarizarea timpurie este mișcarea Na⁺ în exterior prin schimbătorul Na⁺/Ca²⁺ care funcționează în modul invers (vezi Fig. 33-16).⁶⁰ Supraexprimarea schimbătorului la șoarecii transgenici a determinat accentuarea creșterii precoce în miocitele ventriculare stângi.

Uneori, o depolarizare tranzitorie urmează faza 1 de repolarizare. Această creștere este bine definită și separată de faza 2 în fibrele Purkinje și miocitele epicardice și mijlocie ale ventriculului stâng (vezi Fig. e33-4).

Faza 2: Podiș. În timpul fazei de platou, care poate dura câteva sute de milisecunde, conductanța membranei tuturor ionilor scade la valori destul de scăzute. Astfel, este necesară o modificare mai mică a curentului în apropierea nivelurilor de platou decât în apropierea nivelurilor de potențial de repaus pentru a produce aceleași modificări ale potențialului transmembranar. Platoul este menținut prin competiția între curentul de ieșire transportat de ionii K⁺ și Cl⁻ și curentul de intrare transportat de Ca²⁺ care se deplasează prin canale deschise de Ca²⁺ de tip L și Na⁺ fiind schimbat cu Ca²⁺ intern de către schimbătorul Na⁺/Ca²⁺ care funcționează în modul direct. După depolarizare, conductanța potasiului scade la niveluri de platou ca urmare a redresării către interior, în ciuda forței electrochimice mari asupra ionilor K⁺.

Rectificarea înseamnă pur și simplu că conductanța membranei se modifică odată cu tensiunea. Mai exact, rectificarea spre interior înseamnă că canalele K⁺ sunt deschise la potențiale negative, dar închise la tensiuni mai puțin negative sau pozitive. Se crede că blocul intern indus de depolarizarea membranei de către magneziu ionizat intracelular stă la baza rectificării către interior a canalelor IK₁ cardiace. Rectificarea spre interior poate fi indusă și de resturile de aminoacizi neutre și încărcate pozitiv din porul canalului citoplasmatic, care este format din patru subunități Kir2.1.⁶¹ Mecanismul care stă la baza redresării componente rapide a curentului K⁺ (IK_r) întârziat al redresoarelor în celulele cardiace este inactivarea prin care canalele o suferă rapid în timpul impulsurilor depolarizante. Mai multe canale IK_r intră în starea inactivată cu depolarizări mai puternice, provocând astfel o rectificare spre interior. Acest mecanism de inactivare rapidă este sensibil la modificări ale K⁺ extracelular în intervalul fiziologic, inactivarea fiind mai accentuată la concentrații scăzute de K⁺ extracelular. Astfel, hipokaliemia ar scădea IK_r spre exterior, prelungind astfel durata potențialului de acțiune.

Mișcarea K⁺ către exterior purtată de componenta lentă a curentului K⁺ întârziat al redresorului (IK_s) contribuie, de asemenea, la durata platoului: (1) densitatea IK_s s-a

dovedit a fi corelată cu durata potențialului de acțiune și (2) defecte izolate în subunitatea KvLQT1, care, în combinație cu subunitatea IKs (IKs), sunt asociate cu curentul de ventilație anormal prelungit (minK) IK. repolarizare (LQTS tip 1; vezi capitolele 32 și 37). Deși IK-urile se activează lent în comparație cu durata potențialului de acțiune, este doar lent inactivat. Prin urmare, creșterile frecvenței cardiace pot determina acumularea acestei activări în timpul depolarizărilor succesive, iar activarea cumulativă poate determina contribuția la repolarizarea curenților de K^+ care sunt activi în timpul platoului potențialului de acțiune. În condițiile unei concentrații intracelulare reduse de ATP (de exemplu, hipoxie, ischemie), efluxul K^+ prin canalele KATP activate este îmbunătățit, scurtând astfel faza de platou a potențialului de acțiune. Alte mecanisme ionice care controlează potențialul și durata platoului includ cinetica de inactivare a curentului de Ca^{2+} de tip L. Eficiența redusă a Ca^{2+} liber intracelular în inducerea inactivării dependente de Ca^{2+} , cum ar fi în miocitele din inimile hipertrofice, poate duce la repolarizare întârziată. Componentele în stare de echilibru atât ale INa cât și ale $ICaL$ (curenți de fereastră) modelează, de asemenea, faza de platou.³³ Na^+, K^+ -ATPaza generează un curent net în exterior prin pomparea a trei ioni Na^+ în schimbul a doi ioni K^+ . Curenții de clorură neinactivanți, cum ar fi ICl_{swell} și ICl_{cAMP} , pot produce curenți semnificativi spre exterior în timpul fazei de platou în anumite condiții, scurtând astfel semnificativ durata potențialului de acțiune. S-a demonstrat că un curent de cationi neselectiv, indus de umflare, provoacă prelungirea potențialelor de acțiune în miocite de la ventriculele defectuoase.

Faza 3: Repolarizare rapidă finală. În această porțiune a potențialului de acțiune, repolarizarea se desfășoară rapid, cel puțin parțial, din cauza a doi curenți: inactivarea dependentă de timp a $ICaL$, cu o scădere a mișcării intracelulare a sarcinilor pozitive și activarea curenților de repolarizare K^+ , inclusiv componentele lente și rapide ale curenților K^+ întârziați ale redresorului întârziat IKs și IKr, iar redresarea K^+ și IK_A în interior provoacă redresarea tuturor și în interior. mișcarea sarcinilor pozitive în afara celulei. Curentul net de membrană devine mai spre exterior, iar potențialul de membrană se deplasează la potențialul de repaus. Un curent K^+ activat de Ca^{2+} cu conductivitate mică, IK_{Ca} , este exprimat în miocitele atriale umane, unde controlează cursul în timp al fazei 3 de repolarizare.⁶² Mutațiile cu pierdere a funcției în gena legată de eter-a-go-go uman (HERG), care este responsabilă de IKr, prelungesc dezvoltarea fazei 3 a repolarizării, prelungind astfel faza 3 de repolarizare. Antibioticele macrolide precum eritromicina, antihistaminicele precum terfenadina și medicamentele antifungice precum ketoconazolul inhibă IKr și au fost implicate în forma dobândită a LQTS (vezi capitolele 32 și 39). O scădere a activității IKl, așa cum este cazul miocitelor ventriculare stângi de la inimile cu defecțiune, determină prelungirea potențialului de acțiune prin încetinirea repolarizării fazei 3 și depolarizarea membranei în repaus. O reducere a curentului de potasiu în exterior prin canalele K^+ deschise care se redresează în interior face ca cardiomiocitul în deficiență să fie mai susceptibil la inducerea DAD declanșate de evenimentele spontane de eliberare intracelulară de Ca^{2+} și, prin urmare, joacă un rol major în aritmogeneza inimii în deficiență (vezi Fig. 33-20).

Faza 4: Depolarizare diastolică. În condiții normale, potențialul de membrană al celulelor musculare atriale și ventriculare rămâne constant pe toată durata diastolei. IK₁ este curentul responsabil pentru menținerea potențialului de repaus în apropierea potențialului de echilibru K⁺ în celulele atriale, His-Purkinje și ventriculare. IK₁ este redresorul interior și se oprește în timpul depolarizării. În alte fibre găsite în anumite părți ale atriilor, în mușchiul valvelor mitrale și tricuspide, în fibrele His-Purkinje și în nodul sinoatrial și porțiuni ale tractului nodal AV, potențialul de membrană de repaus nu rămâne constant în diastolă, ci se depolarizează treptat (vezi Fig. 33-4, 33-17, 33-17, 33-7). Proprietatea deținută de celulele care se descarcă spontan se numește faza 4 depolarizare diastolică; când duce la inițierea potențialelor de acțiune, rezultă automatitatea. Rata de descărcare a nodului sinoatrial depășește în mod normal rata de descărcare a altor locuri de stimulare cardiacă potențial automată și menține astfel dominația ritmului cardiac. Viteza de descărcare a nodului sinoatrial este de obicei mai sensibilă decât rata de descărcare a celulelor musculare ventriculare la efectele norepinefrinei și acetilcolinei. Automaticitatea normală sau anormală în alte locuri poate provoca descărcare la viteze mai rapide decât rata de descărcare nodală sinoatrială și poate astfel uzurpa controlul ritmului cardiac pentru un ciclu sau mai multe (vezi capitolul 34).

Automatitate normală

Au fost propuse două modele de stimulare a nodului sinoatrial. În primul model, canalele HCN sunt activate prin hiperpolarizări în intervalul normal al potențialelor membranare diastolice. În timpul potențialului membranar diastolic hiperpolarizat între potențialele de acțiune consecutive, canalele HCN își vor crește probabilitatea de a fi deschise (vezi mai devreme). Canalele deschise de HCN conduc atât Na⁺ cât și K⁺, dar la aceste potențiale negative de membrană ele lasă în principal Na⁺ în celule. Acest curent de Na⁺ din interior prin canalele HCN (împreună cu aflusul de Ca²⁺ prin canalele de Ca²⁺ activate de tensiune, curenții de intrare prin schimbătoare de Na⁺/Ca²⁺ și curenții de descompunere exteriori K⁺; vezi Fig. 33-16) la potențialele membranei diastolice se crede că depolarizează celulele stimulatorului cardiac și, astfel, declanșează potențialul stimulatorului cardiac și, astfel, declanșează periodic un stimulator cardiac. (vezi Fig. 33-17A).⁶³

În modelul propus de susținătorii oscilațiilor Ca²⁺ care funcționează ca mecanism primar de stimulare a ritmului („ceasul Ca²⁺”), creșterile periodice ale [Ca²⁺]_i servesc ca un generator intern („ceasul de calciu”) de semnale ritmice care sunt transformate în modificări ale tensiunii membranei prin modularea canalelor de ioni sensibile la calciu și a transportorilor din membrana exterioară („Figura 64 în noua membrană clock”) este ilustrată. 33-18, în care măsurătorile simultane de [Ca²⁺]_i și potențialul de acțiune în miocitele sinoatriale izolate sunt utilizate ca exemplu. Creșterile submembrane locale în [Ca²⁺]_i (indicate prin săgețile albe în Fig. 33-18B, C) care au loc în ultima parte a potențialului diastolic spontan sunt prezentate înainte de acțiunea transmembranară rapidă a potențialului albastru. Creșterile submembranare locale ale [Ca²⁺]_i sunt abolite de un blocant specific al canalului de eliberare a SR Ca²⁺, ryanodina (Ryan), concomitent cu încetinirea frecvenței bătailor de către acest medicament. Evenimentele periodice de

eliberare a SR Ca^{2+} activează ritmic schimbul de $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ în interior (adică, depolarizant) curent (INCX; Fig. 33-18D), ceea ce duce apoi la o creștere exponențială a potențialului de membrană care determină activarea canalelor de Ca^{2+} de tip L ale membranei de suprafață pentru a iniția un potențial de acțiune (vezi Fig. 33-18D). Astfel, schimbătorul $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ care funcționează în modul direct joacă un rol esențial în transformarea semnalelor primare intracelulare de Ca^{2+} în semnale membranare (adică tensiune). În acest model nou de stimulare a nodului sinoatrial, SR spontană

► .. I_{K} activare

tranzitoriu

Resetare

SR Ca^{2+}

. Hiperpolarizare

SR I sincronizat

încărcarea cu Ca^{2+} y

de SERCA ,

dezintegrarea gK,

p activarea I_{f} , I_{st} , sincronizat și ulterior I_{CaT} — LCR

Depolarizare diastolică

liniară inițială

Excitația membranei indusă de eliberarea de Ca^{2+} inițiază ciclul de lucru al celulei nodului sinoatrial, așa cum este ilustrat schematic în Figura 33-18D. Odată ce un potențial de acțiune a fost inițiat, două serii de evenimente concurente, cu interacțiune puternică, au loc în timpul unui ciclu celular normal al nodului sinoatrial (vezi Fig. 33-18D). Într-o serie de evenimente (delimitată de membrana exterioară), activarea indusă de depolarizare a curentului întârziat K^{+} al redresorului IK (vezi Tabelul 33-3) duce la hiperpolarizarea membranei, care este urmată de depolarizare diastolică lentă prin activarea unui număr de curenți interiori, inclusiv I_{f} și I_{CaT} (vezi Tabelul 33-3). Într-o

FIGURA 33-18 Stimularea simpatică a frecvenței cardiace în nodul sinoatrial. A, Potențialele de acțiune simulate ale nodului sinoatrial în timpul liniei de bază (linie continuă) și stimulării simpatice (linie întreruptă). Stimularea simpatică mărește rata depolarizării diastolice și schimbă potențialul diastolic maxim la o valoare mai puțin negativă, accelerând astfel declanșarea potențialului de acțiune. BD,

evenimentele spontane de eliberare a SR Ca^{2+} declanșează excitația membranei în miocitele nodului sinoatrial. B, C, Imagini de scanare a liniilor confocale ale semnalelor de Ca^{2+} măsurate în celulele nodului sinoatrial de iepure cu o orientare diferită a liniei de scanare simultan cu înregistrarea (liniile albastre) a potențialelor de acțiune transmembranară. B, Orientarea transversală a liniei de scanare (insertie). Săgețile din imaginea confocală arată eliberarea locală de Ca^{2+} în spațiul submembranar în timpul depolarizării diastolice tardive care precede creșterea rapidă a potențialului de acțiune. C, Linia scanată a fost orientată paralel cu axa longitudinală a celulei lângă marginea celulei (insertie). Blocantul specific al canalului de eliberare a SR Ca^{2+} , ryanodina (Ryan), încetinește viteza de bătaie și este însoțit de abolirea eliberării locale de Ca^{2+} subsarcolemal în timpul depolarizării diastolice (săgeți). D, Model de stimulare a ritmului celular al nodului sinoatrial, așa cum este sugerat de Maltsev și colegii de muncă. INcx = curent de schimb $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$; DD = depolarizare diastolică; LCR = eliberare locală de Ca^{2+} . (A, De la Larsson HP Cum este ritmul cardiac reglat în nodul sinoatrial? O altă piesă a puzzle-ului. J Gen Physiol 136:237, 2010; BD, de la Maltsev VA, Vinogradova TM, Lakatta EG: The emergence of a general theory of the initiation and force of the heartbeat) .

al doilea ciclu paralel de evenimente, eliberarea de Ca^{2+} indusă de potențialul de acțiune SR este urmată de recaptarea de Ca^{2+} în SR, care ulterior dă naștere la evenimente de eliberare spontană de Ca^{2+} multifocale, sincronizate, care culminează cu o creștere a INcx în interior. Rolul evenimentelor diastolice tardive de eliberare spontană a SR Ca^{2+} în declanșarea potențialului de acțiune al nodului sinoatrial a fost confirmat recent în inimile canine in situ (Fig. e33-6).⁶⁵

Viteza de descărcare a ganglionilor sinoatrial poate fi variată prin mai multe mecanisme ca răspuns la influențe autonome sau de altă natură. Locusul stimulatorului cardiac se poate deplasa în interiorul sau în afara nodului sinoatrial către celulele care se descarcă mai rapid sau mai lent.⁶³ Dacă locul stimulatorului cardiac rămâne același, modificările pantei depolarizării diastolice, potențialul diastolic maxim sau potențialul prag pot accelera sau încetini rata de descărcare (Fig. 33-18A). De exemplu, dacă panta depolarizării diastolice se înclină și dacă potențialul membranei de repaus devine mai puțin negativ sau potențialul de prag mai negativ (în limite), rata de descărcare crește. Schimbările opuse încetinesc viteza de descărcare. Mecanismul molecular care este în primul rând responsabil pentru accelerarea ratei de descărcare a nodului sinoatrial a fost foarte controversat. Susținătorii rolului stimulatorului cardiac HCN consideră că o creștere a curentului HCN intern printr-o deplasare a curbei de activare a canalului HCN către potențiale mai depolarizate este mecanismul de reglare primar.^{3,65} În schimb, susținătorii modelului de ceas Ca^{2+} au sugerat fosforilarea mediată de proteinkinaza A a proteinelor de manipulare a Ca^{2+} (receptorul de fosfoladina, SERCA21, SERCA). canale de Ca^{2+} dependente de voltaj) ca mecanism responsabil pentru declanșarea potențialului de acțiune crescut: o creștere a nivelului de cAMP (după stimularea receptorului beta-adrenergic) crește activitatea protein kinazei A, care crește apoi rata eliberării spontane a SR Ca^{2+} și a recaptării SR Ca^{2+} prin

activarea sinergică a acestor proteine, în timp ce stimularea nivelului muscarinic în cAMP are o reducere a receptorului muscarinic. efect.1 Acetilcolina activează efluxul K⁺ prin canalele redresoare K⁺, sensibile la acetilcolină, care sunt exprimate atât în celulele nodale sinoatrial, cât și în celulele nodale AV, deplasând astfel potențialul diastolic maxim la valori mai negative. Același mecanism reduce rezistența de intrare la potențialele diastolice, ceea ce înseamnă că ar fi necesar un curent depolarizant mai mare pentru a atinge „pragul” pentru declanșarea unui potențial de acțiune.

Proprietăți electrice ale membranei pasive. Proprietățile pasive ale membranei, inclusiv rezistența membranei, capacitatea și proprietățile cablului, joacă un rol important în electrofiziologia cardiacă. Deși membrana celulară cardiacă este rezistentă la fluxul de curent, are și proprietăți capacitive, ceea ce înseamnă că se comportă ca o baterie și poate stoca sarcini cu semne opuse pe cele două părți ale sale - un exces de sarcini negative în interiorul membranei echilibrat de sarcini pozitive echivalente în afara membranei. Aceste proprietăți rezistive și capacitive determină ca membrana să ia o anumită perioadă de timp pentru a răspunde la un stimul aplicat, mai degrabă decât să răspundă instantaneu, deoarece sarcinile de pe membrana capacitivă trebuie mai întâi modificate. Un impuls de curent dreptunghiular sub prag aplicat membranei produce o modificare lentă a tensiunii membranei, mai degrabă decât o modificare a tensiunii dreptunghiulare. O valoare numită constanta de timp a membranei reflectă această proprietate. Timpul

FIGURA e33-6 Demonstrarea creșterilor tardive de calciu intracelular diastolică în nodul sinoatrial in situ prin maparea optică simultană a modificărilor calciului intracelular (Ca_i) și tensiunii transmembranare (V_m) într-un preparat izolat de atrială dreaptă canin. A, Harta izocronă a activării atriale în timpul ritmului sinusal suprapusă pe o fotografie a suprafeței endocardice a regiunii nodului sinoatrial. Numărul de pe fiecare linie izocronă indică timpul de activare în milisecunde. Zona umbră albă este nodul sinoatrial. SVC = vena cavă superioară; RAA = apendice atrial drept. Înregistrări B, V_m (albastru) și Ca_i (roșu) din nodul sinoatrial superior (a), mijlociu (b) și inferior (c) și atriul drept (d). Săgețile indică creșterea diastolică târzie în Ca_i. De remarcat prezența depolarizării diastolice lente în trasările V_m de la a la c, dar nu și în d. C, Vederi mărite ale trasărilor Ca_i și V_m ale nodului sinoatrial inferior. Creșterea diastolică tardivă în Ca_i (săgeată) precede creșterea rapidă a potențialului de acțiune sinoatrial și atrial și apare mult mai devreme decât unda P pe electrocardiogramă (ECG). (De la Joung B, Tang L, Maryuama M, et al: Intracellular calcium dynamics and acceleration of sinus rhythm by fi-adrenergic stimulation. Circulation 119:788, 2009. Cu permisiunea American Heart Association.)

constanta tau este egală cu produsul dintre rezistența membranei R_m și capacitatea celulei C_m :

$$\tau = R_m \cdot C_m$$

0

Acesta este timpul necesar tensiunii membranei pentru a atinge 63% din valoarea sa finală după aplicarea unui curent constant. Cursul în timp al modificărilor potențialului membranei după aplicarea unui pas de curent subprag de polarizare sau depolarizare hiperz este de obicei monoexponențial în toate tipurile de miocite, indicând astfel că întreaga sarcolemă x (inclusiv membrana T-tubulară; vezi Fig. e33-1) se încarcă uniform.

q Atunci când sunt aliniate cap la cap, celulele cardiace, în special sistemul His-Purkinje z, se comportă ca un cablu lung în care curentul curge mai ușor în interiorul celulei și către celula adiacentă prin joncțiunea decalată decât trece prin membrana celulară spre exterior. Când curentul este injectat într-un punct, cea mai mare parte curge în interiorul celulei, dar unele se scurg. Din cauza acestei pierderi de curent, modificarea tensiunii unei celule într-un loc îndepărtat de punctul de curent aplicat este mai mică decât modificarea tensiunii membranei în punctul în care a fost aplicat stimulul. O măsură a acestei proprietăți a unui cablu se numește constanta de spațiu sau lungime lambda (λ), care este distanța de-a lungul cablului de la punctul de stimulare la care tensiunea la starea staționară este $1/e$ (37%) din valoarea sa la punctul de introducere.

Restabilit, λ descrie cât de departe curge curentul înainte de a se scurge pasiv prin membrana de suprafață la o valoare de aproximativ o treime din valoarea sa inițială. Această distanță este în mod normal de aproximativ 2 mm pentru fibrele Purkinje, 0,5 mm pentru nodul sinoatrial și 0,8 mm pentru fibrele musculare ventriculare. λ este de aproximativ 10 ori lungimea unei celule individuale. De exemplu, dacă e este de aproximativ 2,7 și un impuls de curent hiperpolarizant într-o fibră Purkinje produce o modificare a tensiunii membranei de 15 mV la locul injectării curentului, modificarea potențialului membranei la o constantă de spațiu (2 mm) distanță ar fi $15/2,7 = 5,5$ mV.

Deoarece bucla de curent din orice circuit trebuie să fie închisă, curentul trebuie să curgă înapoi la punctul său de origine. Curenții locali de circuit trec prin joncțiunile între celule și ies prin membrana sarcolemală pentru a închide bucla și a completa circuitul. Curenții de excitație în interior dintr-o zonă (transportați de Na^+ în majoritatea regiunilor) curg intracelular de-a lungul lungimii țesutului (transportați în principal de K^+), scapă prin membrană și curg extracelular într-o direcție longitudinală. Curentul circuitului local exterior este curentul înregistrat pe o electrocardiogramă. Prin acești curenți de circuit local, potențialul transmembranar al fiecărei celule influențează potențialul transmembranar al vecinului său din cauza fluxului pasiv de curent de la un segment al fibrei la altul prin joncțiunile cu gol de rezistență scăzută.

După cum sa discutat mai devreme, viteza de conducere depinde de proprietățile membranei active, cum ar fi mărimea curentului de Na^+ , a cărui măsură este V_{max} .

Proprietățile pasive ale membranei contribuie, de asemenea, la viteza de conducere și includ pragul de excitabilitate, care influențează capacitatea celulelor adiacente celei care a fost descărcată de a atinge pragul; rezistența intracelulară a celulei, determinată de ioni liberi din citoplasmă; rezistența joncțiunii gap; și aria secțiunii transversale a celulei. Direcția de propagare este crucială datorită influenței anizotropiei, așa cum am menționat mai devreme.

Pierderea potențialului de membrană și dezvoltarea aritmiei. Multe anomalii dobândite ale mușchiului cardiac sau fibrelor specializate care duc la aritmii produc o pierdere a potențialului membranal; adică potențialul diastolic maxim devine mai puțin negativ. Această modificare ar trebui privită ca un simptom al unei anomalii subiacente, analog cu febra sau icterul, mai degrabă decât ca o categorie de diagnostic în sine, deoarece atât modificările ionice care au ca rezultat depolarizarea celulară, cât și anomaliile biochimice sau metabolice mai fundamentale responsabile de alterările ionice au probabil o serie de factori cauzali.

Depolarizarea celulară poate rezulta din $[K^+]_o$ crescută sau scăzută $[K^+]_i$, o creștere a permeabilității membranei la Na^+ (P_{Na} crește) sau o scădere a permeabilității membranei la K^+ (P_K scade). Referirea la ecuația GHK pentru V (vezi Fazele potențialului de acțiune cardiacă: Considerații generale) ilustrează că aceste modificări singure sau în combinație fac ca tensiunea diastolică a membranei să fie mai puțin negativă.

Celulele normale perfuzate de un mediu anormal (de exemplu, hiperkaliemie), celulele anormale perfuzate de un mediu normal (de exemplu, infarctul miocardic vindecat) sau celulele anormale perfuzate de un mediu anormal (de exemplu, ischemia miocardică acută și infarctul) pot exista singure sau în combinație și reduc tensiunea membranei de repaus. Fiecare dintre aceste modificări poate avea una sau mai multe cauze biochimice sau metabolice. De exemplu, ischemia miocardică acută are ca rezultat scăderea $[K^+]_i$ și creșterea $[K^+]_o$, eliberarea de norepinefrină și acidoză, care pot fi legate de o creștere a curenților tranzitori intracelulari induși de Ca^{2+} și Ca^{2+} și acumularea de metaboliți lipidici amfipati și radicali liberi de oxigen. Toate aceste modificări pot contribui la dezvoltarea unui mediu electrofiziologic anormal și a aritmiilor în timpul ischemiei și reperfuziei. Cunoașterea acestor modificări poate oferi o perspectivă asupra terapiei care inversează de fapt defectele de bază și restabilește potențialul membranei sau alte anomalii la normal.

Efectele potențialului de odihnă redus. Potențialul redus de membrană de repaus modifică fazele de depolarizare și repolarizare ale potențialului de acțiune cardiacă. De exemplu, depolarizarea parțială a membranei determină o scădere a disponibilității în starea de echilibru a canalelor rapide de sodiu, reducând astfel mărimea vârfului INa în timpul fazei 0 a potențialului de acțiune. Reducerea ulterioară a V_{max} și a amplitudinii potențialului de acțiune prelungește timpul de conducere al impulsului propagat, uneori până la punctul de blocare.²⁸

Potențialele de acțiune cu viteza redusă de cursă ascendentă care rezultă din inactivarea parțială a INa se numesc răspunsuri rapide deprimare (vezi Fig. 33-17F). Contururile lor

seamănă adesea și pot fi dificil de distins de răspunsurile lente, în care cursele în sus sunt cauzate de I_{CaL} (vezi Fig. 33-17F). Depolarizarea membranei la niveluri de -60 până la -70 mV poate inactiva o parte substanțială a canalelor de Na⁺ disponibile în funcție de tensiune, iar depolarizarea la -50 mV sau mai puțin poate inactiva aproape complet toate canalele de Na⁺ (vezi Fig. 33-12). La potențialele de membrană pozitive până la -50 mV, I_{CaL} poate fi activat pentru a genera faza 0 dacă condițiile sunt adecvate. Aceste modificări ale potențialului de acțiune sunt probabil să fie eterogene, cu grade inegale de inactivare a Na⁺ care creează zone cu viteză minim redusă, zone mai sever deprimare și zone cu blocaj complet. Aceste modificări inegale sunt favorabile dezvoltării aritmiilor.

În aceste celule cu potențial de membrană redus, refractaritatea poate dura mai mult decât recuperarea tensiunii a potențialului de acțiune; adică celula poate fi încă refractară sau parțial refractară după ce potențialul membranei de repaus revine la valoarea sa cea mai negativă. În plus, dacă blocul impulsului cardiac are loc într-o zonă destul de localizată, fără o încetinire semnificativă a conducerii proximă a locului de blocare, celulele din această zonă proximală prezintă potențiale de acțiune scurte și perioade refractare, deoarece celulele neexcitate aflate la distanță de bloc (încă într-o stare polarizată) accelerează electrotonic recuperarea în celulele proximale de locul blocului.

Dacă conducerea încetinește treptat în apropierea locului de blocare, durata acestor potențiale de acțiune și perioadele lor refractare pot fi prelungite. Unele celule pot prezenta proprietăți electrofiziologice anormale, chiar dacă au un potențial de membrană de repaus relativ normal.

MECANISME DE ARITMOGENEZĂ

Mecanismele responsabile pentru aritmiile cardiace (Tabelul 33-4) sunt în general împărțite în categorii de tulburări de formare a impulsurilor, tulburări de conducere a impulsurilor sau combinații ale ambelor. Cu toate acestea, instrumentele noastre de diagnostic disponibile în prezent nu permit determinarea fără echivoc a mecanismelor electrofiziologice responsabile pentru multe aritmii care apar clinic sau a bazelor ionice ale acestora. Acest lucru este valabil mai ales pentru aritmiile ventriculare. Poate fi dificil din punct de vedere clinic să se separe reintrarea microanatomică de automatitate și, adesea, cineva rămâne cu considerația că o anumită aritmie este „cel mai în concordanță cu” sau „cel mai bine explicată prin” unul sau altul mecanism electrofiziologic. Unele tahiaritmii pot fi declanșate printr-un mecanism și pot fi perpetuate de altul. Un episod de tahicardie cauzat de un mecanism poate precipita un alt episod cauzat de un mecanism diferit. De exemplu, o tahicardie inițială sau un complex prematur cauzat de automatitate anormală poate precipita un episod de tahicardie susținut de reintrare. Cu toate acestea, prin utilizarea caracteristicilor antrenării (vezi mai târziu), pot fi identificate aritmii cauzate de circuitele de macroreintrare.

Tulburări ale formării impulsului

Tulburările din această categorie sunt caracterizate printr-o rată inadecvată de descărcare a stimulatorului cardiac normal, nodul sinoatrial (de exemplu, sinusul

viteze prea rapide sau prea lente pentru nevoile fiziologice ale pacientului) sau descărcarea unui stimulator cardiac ectopic care controlează ritmul atrial sau ventricular. Descărcarea stimulatorului cardiac din locurile ectopice, numite adesea stimuloare cardiace latente sau subsidiare, poate apărea în fibrele situate în mai multe părți ale atriilor, sinusului coronar și venele pulmonare, valvele AV, porțiuni ale joncțiunii AV și sistemul His-Purkinje. În mod obișnuit, împiedică să atingă nivelul potențialului de prag din cauza suprimării overdrive de către nodul sinusal care arde mai rapid sau depresiunea electrotonică din fibrele adiacente, activitatea stimulatorului cardiac ectopic la unul dintre aceste locuri latente se poate manifesta atunci când rata de descărcare a nodului sinusal încetinește sau se blochează la un anumit nivel între nodul sinoatrial și locul stimulatorului cardiac ectopic, care permite escape-ul ectopic. rata normală de descărcare. Un exemplu clinic ar fi bradicardia sinusală la o rată de 45 de bătăi/min, care permite un complex de evacuare a joncțiunii AV să apară la o rată de 50 de bătăi/min.

Alternativ, rata de descărcare a stimulatorului cardiac latent poate accelera în mod necorespunzător și poate uzurpa controlul ritmului cardiac din nodul sinoatrial, care a fost descărcat într-un ritm normal, cum se întâmplă cu un complex ventricular prematur (PVC) sau o explozie de tahicardie ventriculară. Asemenea tulburări de formare a impulsului pot fi cauzate de accelerarea sau încetinirea unui mecanism normal de stimulare cardiacă (de exemplu, depolarizarea diastolică de fază 4, care este normală din punct de vedere ionic pentru nodul sinoatrial sau pentru un loc ectopic, cum ar fi o fibră Purkinje, dar care are loc inadecvat de rapid sau lent) sau de un mecanism de stimulare cardiacă anormală ionic.

Un pacient cu tahicardie sinusală persistentă în repaus sau bradicardie sinusală în timpul efortului prezintă rate inadecvate de descărcare a ganglionilor sinusali, dar mecanismele ionice responsabile pentru descărcarea nodale sinusale pot fi totuși normale, deși cinetica sau magnitudinea curenților pot fi modificate. În schimb, atunci când un pacient suferă de tahicardie ventriculară în timpul infarctului miocardic acut, mecanismele ionice care de obicei nu sunt implicate în formarea impulsurilor spontane pentru acest tip de fibre pot fi operative și pot genera tahicardia. De exemplu, deși activitatea stimulatorului cardiac nu se găsește în general în miocardul de lucru obișnuit, efectele infarctului miocardic poate depolarizează aceste celule la potențialele membranare.

la care inactivarea I_K și activarea I_{CaL} determină descărcarea automată. Studiile in vitro au demonstrat că miofibroblastele din cicatricile de infarct depolarizează cardiomiocitele prin interacțiuni electrotonice heterocelulare prin intermediul joncțiunilor gap și, de asemenea, induc activitate spontană sincronizată în cardiomiocitele vecine.⁶⁶

Automaticitate anormală. Mecanismele responsabile pentru automatitatea normală au fost descrise mai devreme. Automatitatea anormală poate apărea din celulele care au potențiale diastolice maxime reduse, adesea la potențiale membranare pozitive până la -50 mV, când I_K și I_{CaL} pot fi operative.

Automaticitatea la potențialele de membrană mai negative decât -70 mV poate fi cauzată de If. Când potențialul membranei este între -50 și -70 mV, celula poate fi repaus. Efectele electrotonice ale miocardului înconjurător normal polarizat sau mai depolarizat influențează dezvoltarea automatismului.⁶⁴ Automatitate anormală a fost găsită în fibrele Purkinje îndepărtate de la câinii supuși infarctului miocardic, în miocardul de șobolan deteriorat de epinefrină, în probele atriale umane și în probele de miocardie ventriculară și în probele de aneurectomie recidivă de la pacienți cu subcardiomie recidivante. tahiaritmii ventriculare.

Automatitatea anormală poate fi produsă în fibrele musculare normale sau purkinje prin intervenții adecvate, cum ar fi trecerea curentului care reduce potențialul diastolic. O rată automată de descărcare se accelerează cu depolarizarea progresivă, iar pulsurile hiperpolarizante încetinesc declanșarea spontană. Este posibil ca depolarizarea parțială și eșecul de a atinge potențialul diastolic maxim normal să poată induce descărcarea automată în majoritatea, dacă nu în toate fibrele cardiace. Deși acest tip de activitate automată spontană a fost găsit în fibrele atriale și ventriculare umane, relația sa cu geneza aritmiilor clinice nu a fost stabilită. Automaticitatea anormală în celulele Purkinje poate avea, de asemenea, originea secundară creșterilor spontane de Ca^{2+} submembrană prin activarea conductanțelor membranei sensibile la calciu, un proces identic cu cel identificat anterior în miocitele nodale sinoatriale. Într-adevăr, miocitele Purkinje izolate de la șoareci heterozigoți pentru o mutație care provoacă aritmie în gena care codifică canalul de eliberare a receptorului cardiac de rianodină Ca^{2+} (RyR2) prezintă o tendință mai mare pentru dezvoltarea anomaliilor aritmogene de manipulare a Ca^{2+} decât o fac mutantele ventriculare cardiomiocite. catecolaminergice

©

stimulare cu dezvoltarea bătailor declanșate (Fig. e33-7), susținând astfel conceptul că celulele Purkinje sunt contribuitori critici la declanșatorii aritmici la modelele animale și la oameni cu mutații RyR2 care sunt legate de CPVT. Apariția unor astfel de spontane

©

tranzitorii $[\text{Ca}^{2+}]_i$ localizați au fost confirmați în celulele Purkinje canine (vezi Video 33-2).⁶⁸

Ritmurile rezultate din automatism pot fi ritmuri lente de evacuare atriale, joncționale și ventriculare; anumite tipuri de tahicardii atriale (de exemplu, cele produse de digitalice sau poate cele care provin din venele pulmonare); ritmuri joncționale accelerate (tahicardie joncțională neparoxistică) și idioventriculare; și parasistolă (vezi capitolul 37).

Activitate declanșată

Automaticitatea este proprietatea unei fibre de a iniția un impuls spontan, fără a fi nevoie de o stimulare prealabilă, astfel încât să nu aibă loc liniștea electrică. Activitatea declanșată este inițiată de postdepolarizări, care sunt oscilații depolarizante ale tensiunii membranei induse de unul sau mai multe potențiale de acțiune precedente. Astfel, activitatea declanșată este activitatea stimulatorului cardiac care rezultă ca o consecință a unui impuls precedent sau a unei serii de impulsuri, fără de care are loc inactivitatea electrică (Fig. 33-19). Această activitate de declanșare nu este cauzată de un mecanism de autogenerare automată, iar termenul de automatitate declanșată este, prin urmare, contradictoriu. Aceste depolarizări pot apărea înainte sau după repolarizarea completă a fibrei și sunt cel mai bine denumite EAD atunci când apar dintr-un nivel redus de potențial membranar în timpul fazelor 2 (tip 1) și 3 (tip 2) ale potențialului de acțiune cardiacă (vezi

Fig. e33-12) sau postdepolarizări tardive sau DAD (vezi Fig. 33-19) când apar după terminarea repolarizării (faza 4), în general la un potențial de membrană mai negativ decât cel din care apar EAD. Nu toate postdepolarizările pot atinge un potențial de prag, dar dacă o fac, pot declanșa o altă postdepolarizare și astfel se pot autoperpetua.

Postdepolarizări întârziate. DAD și activitatea declanșată au fost demonstrate în fibre Purkinje, fibre atriale specializate și fibre musculare ventriculare expuse la preparate digitale, vene pulmonare, fibre Purkinje normale expuse la superfuzate fără Na din endocardul inimii intacte, celule miocardice ventriculare din inimi defectuoase (Fig. 33-B) și mutații de șoarece-B (fig. Fig. 33-19) în timpul stimulării beta-adrenergice și a preparatelor endocardice la 1 zi după un infarct miocardic.^{69,70} Când fibrele din valvele mitrale de iepure, canin, simian și uman și în valva tricuspida canină și sinusul coronar sunt suprafuzionate cu norepinefrină, ele prezintă o activitate declanșată de caparitmia susținută.

Activitatea declanșată cauzată de DAD a fost, de asemenea, observată în fibrele atriale și ventriculare umane bolnave studiate in vitro. Stimularea ganglionului stelat stâng poate provoca DAD în ventriculii canini. In vivo, aritmii atriale și ventriculare cauzate aparent de activitatea declanșată au fost raportate la câine și, posibil, la oameni. Este tentant să atribuim anumite aritmii clinice DAD, cum ar fi unele aritmii precipitate de digitale sau unele cazuri de FA care decurg din DAD în venele pulmonare. Ritmul idioventricular accelerat la 1 zi după infarctul miocardic canin experimental poate fi cauzat de DAD, iar unele dovezi au sugerat că anumite tahicardii ventriculare, cum ar fi cele care apar în tractul de ieșire ventricular drept, pot fi cauzate de DAD, în timp ce alte date sugerează că EAD sunt responsabile.⁷¹

Rolul major al anomaliilor de manipulare a Ca^{2+} intracelulare în generarea de postdepolarizări întârziate. Este bine cunoscut faptul că DAD rezultă din activarea unui curent interior sensibil la calciu provocat de creșteri spontane ale concentrației intracelulare de calciu liber. Anomaliile dobândite sau moștenite ale proprietăților canalelor de eliberare a calciului SR sau proteinelor care leagă calciul SR stau la baza acestor evenimente de eliberare spontană de calciu.

Mobilizarea rapidă a Ca^{2+} din SR în citosol este mediată de deschiderea sincronă a canalelor de eliberare a Ca^{2+} sensibile la rianodină (receptori de rianodină, RyR). RyR cardiac este compus din patru subunități echivalente (homotetramer), fiecare codificată de gena RYR2. În timpul sistolei cardiace, afluxul mic de ioni de calciu prin canalele Cav de tip L declanșează o eliberare masivă de Ca^{2+} din SR prin deschiderea sincronă a canalelor RyR2, proces numit eliberare de Ca^{2+} indusă de Ca^{2+} (vezi Capitolul 21). În timpul diastolei, canalele RyR2 se închid și Ca^{2+} este reciclat în SR prin pompe de calciu, umplând astfel depozitele de SR Ca^{2+} pentru următorul ciclu de eliberare. Durata și amplitudinea efluxului de Ca^{2+} din SR sunt, prin urmare, strâns controlate de către canalele RyR2. RyR2 interacționează cu un număr de proteine accesorii pentru a forma un complex macromolecular de eliberare a Ca^{2+} (vezi Fig. e33-6). Proteinele interacționează cu RyR2 la mai multe situsuri din domeniile citosolice ale RyR2 (de exemplu, proteine fosfataze) sau la nivel SR (de exemplu, calsequestrin, proteina majoră de legare a calciului din lumenul SR). Printre liganzii citosolici, FKBP-12.6 (calstabin 2) a fost implicat în stabilizarea stării închise a canalului RyR2 și prevenind astfel scurgerea diastolică de Ca^{2+} (Fig. e33-8).⁷²

Mutațiile genei umane RYR2 și ale genei CASQ2, care codifică calsequestrina (vezi Fig. e33-6), au fost legate de CPVT. Studiile experimentale au dezvăluit că mutațiile RYR2 și CASQ2 care stau la baza CPVT determină o creștere a sensibilității canalului RyR2 la activarea luminală a Ca^{2+} la stimularea adrenergică (de exemplu, din cauza stresului emoțional sau fizic) și sporesc tendința pentru eliberarea spontană, diastolică de Ca^{2+} din SR și declanșările ulterioare declanșate de DAD-37. De asemenea, este posibil ca mutații CPVT să prezinte o afinitate redusă pentru legarea proteinei reglatoare FKBP-12.6, rezultând astfel o scurgere diastolică de Ca^{2+} din SR.⁷⁶ Legare redusă a FKBP-12.6 cauzată de hiperfosforilarea mediată de proteinkinaza A a fost implicată în polimorfogeneza cardiacă asociată cu insuficiența cardiacă.⁷⁷

FIGURA e33-7 Creșteri spontane aritmogene de Ca^{2+} într-un miocit Purkinje izolat de la un șoarece heterozigot pentru o mutație de câștig-de-funcție a genei RYR2. Modificări ale calciului liber intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$, urmă superioară) și ale potențialului de acțiune transmembranar (V_m) au fost înregistrate simultan într-un miocit Purkinje mutant în timpul stimulării câmpului electric (săgeți) și în timpul unei creșteri spontane a Ca^{2+} (potențial de acțiune declanșat, TA). Rețineți că creșterea potențialului de acțiune este precedată de o creștere de amplitudine scăzută a Ca^{2+} , urmată de o depolarizare supraprag a membranei care declanșează un potențial de acțiune marcat prelungit. (De la Kang G, Giovannone SF Liu N și colab.: Celulele Purkinje de la șoarecii mutanți RyR2 sunt foarte aritmogene, dar răspund la terapia țintită Circ Res 107:512, 2010.)

VIDEO 33-2

Declanșarea undelor de Ca^{2+} din celule întregi prin evenimente subsarcolemale de Ca^{2+} . Imaginile au fost luate dintr-o regiune celulară Purkinje care acoperă sarcolema, spațiul subsarcolemului și o zonă mică a centrului celulei. Celula a fost încărcată cu colorantul sensibil la calciu fluo-4. Modificările în $[\text{Ca}^{2+}]_i$ au fost codificate cu culori, cu roșu și alb

indicând niveluri ridicate și, respectiv, scăzute de $[Ca^{2+}]_i$. Sunt demonstrate două tipuri de evenimente Ca^{2+} : creșteri spontane care sunt limitate la o regiune lățime de ~ 6 mm sub membrana exterioară (wavelet) și wavelets care inițiază unde care se propagă către centrul celulei. (Din Stuyvers BD, Dun W, Matkovich S, et al: Ca^{2+} sparks and waves in canine Purkinje cells. Circ Res 97:35, 2005.)

33

1000

1-31

PP2A

1-03

SR

3000

PKA

3003

3039

2815

P-P

„„„„„ >2000

2809 2-30 z 2030 . 7

FKBP P

PKA

CaM

3-10

Oligomerizarea

3851

4500

Citosol

Ca^{2+}

Calsequestrin

C

5000

-000

FKBP

Ca²⁺

Ca²⁺

a²⁺

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

FIGURA e33-8 Structura subunității monomerului receptorului cardiac de rianodină RyR2 care delimitează situsurile de interacțiune cu proteinele auxiliare și situsurile de fosforilare (P). CaM = calmodulină; CaMKII = kinaza II dependentă de calmodulină; FKBP = proteina de legare FK506 12,6; PKA = protein kinaza A; PP = protein fosfatază. Calsequestrina, junctina și triadina sunt proteine care interacționează cu RyR2 în SR. (Din Bers DM: Complexe macromoleculare care reglează funcția receptorului cardiac de rianodină. J Mol Cell Cardiol37:417, 2004.)

Miocit HF, 2 mM $[Ca^{2+}]_o$, 1,2 Hz, 37°C

FIGURA 33-20 Aritmie ventriculară la un model animal de insuficiență cardiacă (constricție-insuficiență aortică la iepure). A, Secțiuni transversale ale unei inimi de control și insuficiență (IC) și înregistrare Holter a tahicardiei ventriculare nesuținute (VT) observată într-o inimă cu defecțiune. B, Post-contracții spontane și creșteri ale $[Ca^{2+}]_i$ într-un cardiomiocit defect după expunerea la izoproterenol. C, Inducerea unui DAD prin aplicarea cofeinei (cDAD) într-un cardiomiocit izolat dintr-o inimă de iepure defectă. În soluția normală de Tyrode (NT), cofeina determină eliberarea rapidă de Ca^{2+} din SR, conducând astfel la creșterea concentrației intracelulare de calciu liber (trasarea de jos), care la rândul său provoacă depolarizarea membranei. Blocarea curentului de schimb Na^+/Ca^{2+} în soluția fără Na^+ și fără Ca^{2+} (0Na/0Ca) a abolit DAD-urile în ciuda unei creșteri similare a $[Ca^{2+}]_i$, în timp ce blocarea curentului Cl^- activat cu Ca^{2+} cu niflumet nu a prevenit DAD-urile. Em = tensiunea membranei. (De la Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, și

colab.: Aritmogenesis and contractile dysfunction in heart failure. Circ Res 88:1159, 2001. Cu permisiunea American Heart Association.)

tahicardia ventriculară se dezvoltă la șoarecii cu deficiență de FKBP-12.6 la stimularea adrenergică.⁷⁸ Tratamentul cu derivații de 1,4-benzotiazepină JTV519 și S107, care restabilesc afinitatea FKBP-12.6 pentru RyR2, s-a dovedit că suprimă tahicardia ventriculară polimorfică indusă de catecolamine FK-126. șoareci.^{27,79}

Receptorul IP3 (IP3R) este un alt canal de eliberare a Ca^{2+} în cardiomiocite care este activat prin legarea celui de-al doilea mesager IP3 și Ca^{2+} citosolic. IP3R există ca homotetramer sau heterotetramer, fiecare codificat de gena ITPR1, ITPR2 sau ITPR3 (Fig. e33-9). IP3R de tip 2 este subtipul predominant în miocitele atriale, unde sunt situate în apropierea canalelor RyR2 la locurile de eliberare a SR Ca^{2+} și contribuie la cuplarea excitație-contracție alterată și la aritmogeneza în atri. excitabilitate.^{68,81} Semnalizarea Ca^{2+} dependentă de IP3 a fost implicată în aritmiile cardiace atribuibile ischemiei și leziunilor de reperfuzie, proceselor inflamatorii și în curs de dezvoltare a insuficienței cardiace.⁸² IP3R-urile sunt suprareglate în insuficiența cardiacă și AF.⁸³ În miocitele atriale și Purkinje, IP3 provoacă unde tranzitorii Ca^{2+} și Ca^{2+} spontane. facilitează generarea postdepolarizărilor.⁸²

Cascada de evenimente care leagă anomaliile de manipulare a Ca^{2+} celular de aritmiile cardiace este ilustrată în Figura 33-21. Scurgerile de Ca^{2+} prin canalele de eliberare SR Ca^{2+} în timpul diastolei dă naștere la creșteri localizate ale nivelului de calciu citosolic într-un singur cardiomiocit. Ca^{2+} focalizat determină apoi o undă de Ca^{2+} care se propagă care depolarizează membrana cardiomiocitară și declanșează un DAD prin activarea tranzitorie a curentului de schimb $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (INa/Ca). aritmogeneza. În plus, medicamentele care reduc INa reduc, de asemenea, curentul intern tranzitoriu, ameliorează supraîncărcarea de Ca^{2+} și pot desființa DAD. DAD joacă cel mai probabil un rol cauzal în aritmogeneza inimii care defectează, unde reglarea în sus a INa/Ca , în combinație cu reglarea în jos a curentului K^{+} al redresorului interior IK1 , facilitează generarea DAD (vezi Fig. 33-20).⁵²

Deși un rol cauzal al evenimentelor spontane de eliberare a SR Ca^{2+} în declanșarea DAD în cardiomiocite izolate este în general acceptat, se știe puțin despre dacă sau cum undele de calciu din inimă produc de fapt depolarizări ale membranei aritmogene. Un studiu care utilizează cartografierea optică simultană a modificărilor $[\text{Ca}^{2+}]_i$ și potențialul membranei cu rezoluție celulară în inima de șobolan intactă, izolată perfuzată, a demonstrat că apariția activității declanșate necesită apariția sincronă a undelor de Ca^{2+} în cardiomiocite multiple, adiacente. În schimb, undele sporadice de Ca^{2+} din cardiomiocite individuale nu au dat naștere niciodată la activitate declanșată (Fig. e33-10).⁸⁴

Un studiu recent de cartografiere optică cu dublă tensiune (V_m) și Ca^{2+} a investigat în mod similar mecanismul prin care DAD induse de Ca^{2+} sunt sincronizate în miocard ca răspuns la receptorul beta-adrenergic.

FIGURA e33-9 Structura receptorului IP3 (IP3R). IP3R-urile sunt proteine intracelulare ale membranei care există ca homotetrameri sau heterotetrameri. Se crede că porul conducător de Ca^{2+} este creat la axa centrală a structurii tetramerice. Carica animată prezintă trei din cele patru molecule IP3R (în culori diferite) într-o singură structură de canal tetrameric. O parte a buclei luminale (adică, bucla îndreptată spre lumenul SR) care conectează elicele transmembranare 5 și 6 ale fiecărui monomer se scufundă în axa simetrică de patru ori și creează calea pentru efluxul de Ca^{2+} din lumenul SR. (De la Foskett JK, White C, Cheung KH și colab.: Canale de eliberare a receptorului de trifosfat de inozitol Ca^{2+} . *Physiol Rev* 87:593, 2007.)

FIGURA e33-10 Activitate declanșată mediată de undele de Ca^{2+} într-o inimă de șobolan intactă. A, Apariția sincronă a undelor de Ca^{2+} (linii punctate) în celulele individuale (de la 1 la 6) însoțește un singur eveniment de activitate declanșată (asterisc roșu), urmat de oscilații Ca^{2+} (urmă verde), cu fluctuații concomitente ale membranei (urmă roșie) care arată o reducere treptată a amplitudinii. Doar prima undă de Ca^{2+} (vârful săgeții roșii), nu următoarele trei, declanșează un impuls de propagare. Intensitățile de fluorescență ale coloranților sensibili la calciu și, respectiv, RH237, au fost măsurate în miocite ventriculare subepicardice adiacente într-o inimă de șobolan perfuzată cu Langendorff, cu microscopie confocală de scanare rapidă, cu vedere dublă. Activitatea declanșată a fost indusă prin stimulare de 2 Hz sub perfuzie scăzută de K^+ (2,4 mmol/L) și izoproterenol (3 nmol/L). B, înregistrările simultane de V_m și Ca^{2+} intracelular în timpul bătăii declanșate delimitate de vârful săgeții roșii în A la o scară de timp extinsă demonstrează că creșterea $[Ca^{2+}]_i$ precede depolarizarea membranei. FI = intensitatea fluorescenței. (Modificat din Fujiwara K, Tanaka H, Mani H, et al: Burst emergence of intracellular Ca^{2+} waves evoques aritmogenă oscilatoare depolarizare prin schimbătorul Na^+-Ca^{2+} . *Circ Res* 103:509, 2008. Cu permisiunea American Heart Association.)

ouzu

un

oz

<

eu

§

Cytosolic $[Ca^{2+}]$

z

o QD un

x

£

X CC

CC <

val Ca^{2+}

val Ca^{2+}

Inainte INa/Ca

Postdepolarizări întârziate

Potențial de acțiune declanșat

Aritmie

Reglarea descendentă a IK_1

Refractaritate RyR_2 scurtată

Supreglare INa/Ca

Sincronizarea multicelulară a Ca^{2+}

valuri

FIGURA 33-21 Schema propusă de evenimente care duc la DAD și tahiaritmia declanșată. Panoul superior, congenital (de exemplu, mutații de creștere a funcției în genele RyR_2 sau $CASQ_2$) sau factori dobândiți (de exemplu, ischemie, hipertrofie, tonus simpatic crescut, insuficiență cardiacă) vor provoca o scurgere diastolică de Ca^{2+} prin RyR_2 care are ca rezultat creșteri localizate și tranzitorii ale $[Ca^{2+}]_i$ în

cardiomiocite. Panoul din mijloc, Seria reprezentativă de imagini care arată modificări în $[Ca^{2+}]_i$ în timpul unei unde de Ca^{2+} într-un singur cardiomiocit încărcat cu un colorant fluorescent sensibil la Ca^{2+} . Imaginile au fost obținute la intervale de 117 milisecunde. Ca^{2+} crescut focal (2) difuzează către SR joncțională adiacentă, unde inițiază mai multe evenimente de eliberare de Ca^{2+} care au ca rezultat o undă de Ca^{2+} care se propagă (3 până la 8). Panoul de jos, Unda Ca^{2+} , prin activarea I_{Na}/Ca în interior, va depolariza cardiomiocitul (DAD). Dacă are o magnitudine suficientă pentru a depăși nepotrivirea sursă-chivot, DAD va depolariza cardiomiocitul peste prag și va duce la o bătaie premature unice sau repetitive (săgeți roșii), care poate declanșa o aritmie. Reglarea în jos a curentului de potasiu cu redresare interioară (I_{K1}), reglarea în sus a I_{Na}/Ca și refractaritatea de semnalizare Ca^{2+} scurtată din cauza fosforilării și/sau oxidării receptorului de rianodină poate promova generarea potențialelor de acțiune declanșate de DAD. S = stimul. (Modificat din Rubart M, Zipes DP: Mecanisme de moarte subită cardiacă. J Clin Invest 115:2305, 2005. Cu permisiunea Jurnalului de Investigații Clinice.)

Intervale scurte de cuplare și stimularea la rate mai rapide decât rata de activitate declanșată (pacing overdrive) măresc amplitudinea și scurtează durata ciclului DAD după încetarea stimulării (accelerare overdrive), mai degrabă decât suprimarea și întârzierea ratei de evadare a postdepolarizării, ca în mecanismele automate normale. Stimularea prematură exercită un efect similar: cu cât intervalul prematur este mai scurt, cu atât amplitudinea este mai mare și intervalul de evacuare al evenimentului declanșat este mai scurt.

Implicația clinică ar putea fi aceea că tahiaritmiile cauzate de activitatea declanșată de DAD nu pot fi suprimate cu ușurință sau într-adevăr pot fi precipitate de rate rapide, fie spontan (cum ar fi tahicardia sinusală), fie induse de stimulare. În cele din urmă, deoarece un singur stimul prematur poate să inițieze și să înceteze activitatea declanșată, diferențierea de reintrare (vezi mai târziu) devine dificilă. Răspunsul la stimularea excesivă poate ajuta la separarea aritmiilor declanșate de aritmiile reintrante.

Postdepolarizări timpurii

Diverse intervenții, fiecare dintre acestea având ca rezultat o creștere a pozitivității intracelulare, pot provoca EAD. EAD-urile pot fi responsabile pentru prelungirea timpului de repolarizare și a tahiaritmiilor ventriculare observate în mai multe situații clinice, cum ar fi formele dobândite și congenitale ale LQTS (vezi Fig. 33-19; vezi capitolul 37).⁸⁷ Stimularea subclaviei stângi crește amplitudinea EAD indusă de cesiu și a prevalenței EAD ventriculare. decât stimularea subclaviei drepte, posibil din cauza unui efect cantitativ mai mare al ganglionului stelat stâng decât al ganglionului stelat drept pe ventriculul stâng.

Sindromul QT lung

Pacienții cu LQTS ereditar au o durată a potențialului de acțiune cardiacă anormal de prelungită și prezintă un risc crescut de moarte cardiacă subită din cauza tahiaritmiilor

ventriculare (vezi capitolele 32 și 37). Geneza tahicardiei sau fibrilației ventriculare asociate cu LQTS este incertă. Dovezi

stimulare pentru a depăși nepotrivirea sursă-chivot și a genera aritmii focale.⁸⁵ În acest studiu, injecția intramiocardică locală a neurotransmițătorului simpatic norepinefrină a fost utilizată pentru a induce aritmii declanșate. Modelele spațiale ale întârzierii V_m - Ca^{2+} în timpul PVC-urilor induse de norepinefrină au fost comparate cu ritmul sinus, stimularea ventriculară și PVC-urile normale induse de soluția Tyrode, așa cum se arată în Figura e33-11.

Un alt studiu care a implicat cardiomiocite izolate ventriculare stângi din inimile canine defectuoase a sugerat o refractare scurtă a semnalizării Ca^{2+} din cauza modificării post-translaționale a canalului de eliberare a receptorului de rianodină Ca^{2+} , ca mecanism responsabil pentru incidența crescută a undelor diastolice de Ca^{2+} asociate cu această boală și ar putea oferi un substrat suplimentar pentru sincronizarea evenimentelor aritmice la nivelul inimii la nivelul țesutului aritmic. VF.⁸⁶

este în creștere că o concentrație intracelulară crescută de Ca^{2+} legată de eliberarea spontană a Ca^{2+} din SR în cardiomiocite, cuplată cu dispersia repolarizării, joacă un rol cauzal în aritmia cardiacă asociată cu LQTS și moartea cardiacă subită. Prelungirea potențialului de acțiune poate crește influxul de Ca^{2+} prin canalele de Ca^{2+} de tip L în timpul unui ciclu cardiac și poate provoca acumularea excesivă de Ca^{2+} în SR și eliberarea spontană de Ca^{2+} din SR. Creșterea ulterioară a calciului liber intracelular poate depolariza potențialul membranei cardiomiocitelor prin activarea curenților de clorură Ca^{2+} -dependenți, a curenților electrogeni de schimb Na^{+}/Ca^{2+} sau ambele, evocând astfel EAD. EAD-urile pot declanșa un răspuns propagat și, astfel, pot provoca o bătaie suplimentară, care poate lansa o tahicardie.

Șoarecii modificați genetic au fost folosiți pe scară largă pentru a modela tulburările aritmogene congenitale, inclusiv LQTS. Cu toate acestea, cel

(i) Sinus (ii) Stimularea (iii) PVC - NT (iv) PVC - NE

33

Zona de expunere transmurală NE

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

FIGURA e33-11 Activitate declanșată indusă de Ca^{2+} în inima iepurelui. A, B, Hărți izocronice cu coduri de culoare ale activării tensiunii transmembranare (V_m) (A) și întârzierii între V_m și Ca^{2+} (întârziere $V_m\text{-Ca}^{2+}$; B) într-o inimă izolată perfuzată de iepure în timpul (i) ritmului sinusal, (ii) stimularea ventriculară, (iii) soluție normală de Tyrode (NT) indusă de PVC (NT) iivrina (NE) indusă de PVC (NT) iivrina (NE) indusă de PVC. Codurile de culoare sunt afișate în partea dreaptă. În timpul ritmului sinusal, stimularea ventriculară și PVC-urile induse de NT, activarea Ca^{2+} a urmat V_m cu o întârziere relativ uniformă pe suprafața epicardică (B, i-iii); totuși, în timpul PVC-urilor induse de NE, au fost observate zone cu întârzieri anormal de scurte $V_m\text{-Ca}^{2+}$ (iv) la locul activării celei mai timpurii V_m , sugerând astfel că evenimentele de eliberare SR Ca^{2+} mediate de beta-adrenergic au fost de o magnitudine suficientă pentru a provoca un potențial de acțiune de propagare prin activarea schimbătorului Na/Ca . C, potențialele de acțiune optică (AP; negru) și tranzitorii de Ca^{2+} (CaT ; roșu) de la cele mai timpurii site-uri activate. D, V_m și Ca^{2+} în sus de la cele mai vechi site-uri activate. E, Secțiune transmurală a ventriculului stâng care arată zona de distribuție NE (verde) după injectarea sa directă intracardiacă. (Din Myles RC, Wang L, Kang C și colab.: Stimularea a-adrenergică locală depășește nepotrivirea sursă-absorbție pentru a genera aritmie focală. *Circ Res* 110:1454, 2012.)

utilitatea acestei abordări este limitată din cauza diferențelor profunde în proprietățile electrofiziologice dintre inima murină și cea umană. Capacitatea de a genera iPSC-uri umane specifice pacientului oferă o nouă paradigmă pentru modelarea bolii umane. Recent, mai multe grupuri de cercetare au raportat independent derivarea cu succes a cardiomiocitelor funcționale din liniile iPSC umane specifice pacientului LQTS. Evaluarea electrofiziologică a cardiomiocitelor LQTS a demonstrat că ele recapitulează fenotipul bolii in vitro, incluzând prelungirea potențialului de acțiune marcat și susceptibilitatea crescută la activitatea declanșată spontan sau indusă farmacologic.^{88,89} Un exemplu de astfel de studiu în cardiomiocite derivate din iPSC-uri specifice pacientului LQTS este rezumat în Figura e33-12.

Producția pe scară largă de cardiomiocite umane derivate din iPSC a făcut posibilă generarea unui număr suficient de monostraturi cardiace uniforme care pot fi utilizate pentru studiul mecanismelor de aritmie in vitro.⁹⁰ În mod colectiv, tehnologia celulelor stem pluripotente oferă acum o platformă unică pentru a evalua mecanismele de aritmie specifice pacientului și pentru a optimiza terapia pacientului.

Observațiile experimentale au sugerat, de asemenea, un rol important al eterogenității transmurală sau longitudinală a repolarizării. Dispersia transmurală marcată a repolarizării poate crea o fereastră vulnerabilă pentru dezvoltarea reintrării. Dovezi experimentale directe ale existenței dispersiei transmurală în potențialul de acțiune au fost furnizate pentru inima umană.⁹¹ Maparea optică a tensiunii de pene perfuzate arterial din inimile umane a evidențiat gradienti semnificativi de potențial de acțiune transmural în inima nedefectuoasă, variind de la o medie de 383 milisecunde (durata potențialului de acțiune la

80% repolarizare) până la o subpică de 4 milisecunde în 4 milisecunde. endocardului. Trei din cinci inimi studiate au arătat insule de celule midmiocardice care au avut durate de potențial de acțiune clar lungi, în medie de 537 milisecunde și un gradient abrupt de durată a potențialului de acțiune locală de 27 msec/mm. În schimb, s-a observat că inimile care suferă de defecțiuni au un gradient transmural semnificativ redus, în medie de 29 de milisecunde și că lipsesc insule de celule cu repolarizare întârziată. Mecanismele ionice care stau la baza dispersiei transmurale a repolarizării în inima umană sunt în prezent necunoscute, dar pot implica variații spațiale în exprimarea curentului tranzitoriu de potasiu Ito și a curentului de potasiu de rectificare întârziat I_{Ks} (vezi Tabelul 33-3).

Stimularea simpatică, în primul rând stânga, poate crește amplitudinea EAD pentru a provoca tahiaritmii ventriculare. Stimularea receptorilor alfa-adrenergici crește, de asemenea, amplitudinea EAD induse de cesiu și prevalența tahiaritmiilor ventriculare, ambele fiind suprimate de magneziu.

La pacienții cu LQTS dobândit și torsada vârfurilor de la medicamente precum chinidina, W-acetilprocainamida, cisapridă, eritromicină și unii agenți antiaritmici de clasa III, EAD pot fi, de asemenea, responsabili (vezi capitolele 9 și 35). Astfel de medicamente provoacă cu ușurință EAD experimental și clinic, în timp ce magneziul le suprimă. Este posibil ca mai multe medicamente să provoace efecte de sumare pentru a provoca EAD și torsada vârfurilor la pacienți. Activatorii canalelor de potasiu dependente de ATP, cum ar fi pinacidil și nicorandil, pot elimina EAD.

Parasistolia

În mod clasic, parasistola a fost asemănată cu funcția unui stimulator cardiac cu descarcare asincronă cu frecvență fixă – timpul său nu este alterat de ritmul dominant, produce depolarizare atunci când miocardul este excitabil, iar intervalele dintre descărcări sunt multipli de un interval de bază (vezi capitolele 36 și 37). Blocul complet de intrare, constant sau intermitent, izolează și protejează focarul parasistolic de evenimentele electrice din jur și ține seama de un astfel de comportament. Ocazional, focarul poate prezenta un bloc de ieșire, timp în care poate eșua să depolarizeze miocardul excitabil. De fapt, ritmul cardiac dominant poate modula descărcarea parasistolică pentru a accelera sau a încetini rata. Scurte depolarizări sub prag induse în prima jumătate a ciclului cardiac a unui stimulator cardiac cu descărcare spontană întârzie descărcarea ulterioară, în timp ce depolarizări similare induse în a doua jumătate a ciclului cardiac o accelerează (Fig. e33-13).

Tulburări ale conducerii impulsurilor

Întârzierea și blocarea conducerii pot duce la bradiaritmii sau tahiaritmii. Bradiaritmiile apar atunci când impulsul de propagare este blocat și este urmat de asistolie sau de un ritm lent de evadare; tahiaritmiile apar atunci când întârzierea și blocarea produc excitație reintratoare (vezi mai târziu). Diferiți factori care implică atât proprietățile active, cât și pasive ale membranei determină viteza de conducere a unui impuls și dacă conducerea are

succes. Printre acești factori se numără eficacitatea stimuloare a impulsului de propagare, care este legată de amplitudinea și rata de creștere a fazei 0; excitabilitatea țesutului în care este condus impulsul; și geometria țesutului.

Bloc dependent de decelerare

Depolarizarea diastolică a fost sugerată ca o cauză a blocului de conducere la viteze lente, așa-numitul bloc dependent de bradicardie sau decelerare (vezi capitolul 37). Cu toate acestea, excitabilitatea și viteza de propagare a impulsului cresc pe măsură ce membrana se depolarizează până la aproximativ -70 mV, în ciuda unei reduceri a amplitudinii potențialului de acțiune și a V_{max} (conducție supranormală). Experimentele în fasciculele de fibre Purkinje au demonstrat că depolarizarea diastolică (faza 4) nu este o condiție necesară pentru apariția blocului dependent de decelerare.⁹² Evident, inactivarea indusă de depolarizare a canalelor rapide de Na^+ este compensată de alți factori, cum ar fi o reducere a diferenței dintre potențialul membranei și potențialul de prag și o creștere a excitabilității membranei.

Bloc dependent de tahicardie

Mai frecvent, impulsurile sunt blocate la viteze rapide sau lungimi de ciclu scurte ca urmare a recuperării incomplete a refractarității (refractarie postrepolarizare) cauzată de recuperarea incompletă a excitabilității dependentă de timp sau tensiune.⁹³ De exemplu, o astfel de recuperare incompletă este mecanismul obișnuit responsabil pentru o undă P prematură neconduită sau una care conduce cu un bloc de ramificație funcțional.

Conducție decrementală

Conducția decrementală este un termen folosit în mod obișnuit în literatura clinică, dar este adesea aplicat greșit pentru a descrie orice bloc de conducere asemănător lui Wenckebach, adică răspunsuri similare cu un bloc în nodul AV în timpul căruia întârzierea progresivă a conducerii precede impulsul necondus. Utilizată corect, conducerea decrementală se referă la o situație în care proprietățile fibrei se modifică de-a lungul lungimii sale, astfel încât potențialul de acțiune își pierde eficacitatea ca stimul pentru a excita fibra dinaintea acesteia. Astfel eficacitatea stimuloare a potențialului de acțiune de propagare se diminuează progresiv, posibil ca urmare a scaderii amplitudinii acestuia și a scaderii N_{max} .

Reintrare

Activitatea electrică în timpul fiecărui ciclu cardiac normal începe în nodul sinoatrial și continuă până când întreaga inimă a fost activată. Fiecare celulă devine activată pe rând, iar impulsul cardiac se stinge atunci când toate fibrele au fost descărcate și sunt complet refractare. În această perioadă refractară absolută, impulsul cardiac „nu are unde să meargă”. Trebuie stins și repornit de următorul impuls sinusal. Dacă, totuși, un grup de fibre neactivate în timpul valului inițial de depolarizare își recuperează excitabilitatea în timp pentru a fi descărcat înainte ca impulsul să se stingă, fibrele pot servi ca o legătură pentru a reexcita zonele care tocmai au fost descărcate și s-au recuperat acum de la depolarizarea

inițială. Un astfel de proces i s-a dat diverse denumiri – reintrare, excitație reintrată, mișcare de circ, ritm reciproc sau ecou sau tahicardie reciprocă – toate însemnând aproximativ același lucru.

Antrenare

Antrenarea tahicardiei (adică creșterea ratei tahicardiei prin stimulare), cu reluarea ratei intrinseci a tahicardiei la oprirea stimulării, stabilește prezența reintrării (Fig. 33-22A). Antrenarea reprezintă captarea sau resetarea continuă a circuitului de reintrare al tahicardiei de către stimularea indusă.

FIGURA e33-12 Recapitulare LQTS prin tehnologia iPST. A, Electrocardiograma de suprafață de la o femeie de 28 de ani cu LQTS familial de tip 2 ca urmare a unei mutații cu pierdere a funcției a genei *KCNH2*, care codifică subunitatea formatoare de pori a canalului de potasiu *HERG* (vezi Tabelul 33-3). Urmările au fost înregistrate în timpul ritmului sinusal (panoul din stânga sus; intervalul QT corectat pentru ritmul cardiac este de 520 milisecunde) și în timpul inițierii (panoul din dreapta sus) și susținerea torsadei vârfurilor. B, cardiomiocitele derivate din iPSC în cultură exprimă markeri structurali ai liniei cardiace. Fibroblastele dermice au fost obținute de la pacientul LQTS de mai sus și au fost reprogramate pentru a genera iPSC-uri umane specifice pacientului LQTS prin transducție cu un cocktail de factori de transcripție. Aceste iPSC au fost apoi induse să se diferențieze în cardiomiocite. Imunocitocolorarea a evidențiat expresia alfaactininei sarcomerice (verde) și a proteinei de joncțiune interzisă conexină 43 (roșu; săgeți) în cardiomiocitele LQTS. C, Înregistrările transmembranare ale potențialului de acțiune din cardiomiocitele ventriculare LQTS au evidențiat o durată semnificativ prelungită a potențialului de acțiune în raport cu înregistrările obținute de la miocite derivate din iPSC ale pacientului martor sănătos, în concordanță cu o reducere a IKr codificat *KCNH2* la pacientul LQTS. D, Dezvoltarea spontană a EAD repetitive în cardiomiocite LQTS. (Din Itzhaki I, Maizels L, Huber I și colab.: Modeling the long QT syndrome with induced pluripotent stem cells. *Nature* 471:225, 2011.)

FIGURA e33-13 Modularea activității stimulatorului cardiac prin impulsuri de curent sub prag în ventriculul uman bolnav. A, Două locuri de înregistrare de-a lungul aceleiași trabecule într-un preparat activ spontan. Impulsurile de curent (indicate prin puncte roșii) cu o durată de 30 de milisecunde au fost injectate prin microelectrodul inferior în diferite momente. Intervalul dintre potențialele de acțiune spontană este dat în milisecunde deasupra fiecărui ciclu. Injectarea unui impuls de curent subprag prin microelectrodul inferior relativ devreme în ciclul spontan (-680 msec după inițierea porțiunii rapide a potențialului de acțiune precedent) a produs o depolarizare sub prag în înregistrarea superioară și a întârziat următoarea descărcare spontană cu 400 până la 1900 milisecunde. Această curbă de răspuns ar cădea în prima jumătate a curbei indicate în C. Un impuls de curent de aceeași intensitate și durată furnizat mai târziu în ciclul spontan (950 msec după cursa ascendentă precedentă) a accelerat următoarea descărcare cu 210 până la 1390 milisecunde în raport cu cele două potențiale de acțiune anterioare. Răspunsul la această injecție de curent se încadrează în a doua jumătate a graficului descris în C. B, Un stimul la

un interval precis din ciclul cardiac (numit punct singular; în acest exemplu, 930 msec după creșterea potențialului de acțiune precedent) elimină activitatea stimulatorului cardiac. C, Curbele fază-răspuns din datele experimentale obținute în fibrele Purkinje canine într-un mod similar cu cel din experimentul uman prezentat în A și B. Sunt prezentate două curse diferite. Ordonata din acest grafic este creșterea procentuală de vârstă sau scăderea duratei ciclului spontan al „focalizării parasistolice” (lungimea ciclului de control este egală cu 100%); abscisa este procentul din durata ciclului spontan „focalizat parasistolic” în timpul căruia s-a efectuat stimularea. Durata ciclului spontan a fost prelungită maxim (cu 26%) sau scurtată (cu 20%) prin depolarizări sub pragul care au intrat în focarul parasistolic după ce aproximativ 50% și 60% din ciclu au trecut la pacienții cu curbe similare, pentru pacienții cu curbe similare. (de exemplu, vezi Figurile 9 și 10 din Zipes DP: Plenary lecture. Cardiac electrophysiology: Promises and contributions. J Am Coll Cardiol 13:1329, 1989 (A, B, From Gilmour RF Jr, Heger JJ, Prystowsky EN, et al: Cellular electrophysiology of ventricular disease Jr. 51:137, 1983 C, din Jalife J, Moe GK: Effect of electronic potentials on canine Purkinje fibers and relation to parasystole 39:801, 1976. Cu permisiunea American Heart Association.)

RitmUL AFL spontan (X)

RitmUL (X + 1)

activare. Fiecare stimul de stimulare creează un front de undă care se deplasează într-o direcție anterogradă (ortodromică) și resetează tahicardia la rata de stimulare. Un front de undă care se propagă retrograd în direcția opusă (antidromic) se ciocnește cu frontul de undă ortodromic al bății anterioare (Fig. 33-22B). Aceste interacțiuni ale frontului de undă creează caracteristici electrocardiografice și electrofiziologice care pot fi explicate doar prin reintrare. Prin urmare, criteriile de antrenare pot fi utilizate pentru a demonstra mecanismul de reintrare al unei tahicardii clinice și pentru a constitui baza pentru localizarea căii parcurse de frontul de undă al tahicardiei. O astfel de localizare este esențială pentru terapia de ablație.

Reintrarea anatomică

Studiile privind reintrarea au folosit modele cu căi separate definite anatomic în care s-a putut demonstra că au o zonă de blocare unidirecțională și recirculare a impulsului până la punctul său de

FIGURA 33-22 AE, Criteriile de antrenare exemplificate într-un caz de tahicardie ventriculară (TV) postinfarct. A, stânga, două derivații ale electrocardiografei TV și înregistrări intracardiace de la un cateter de cartografiere (Hartă) la un loc al ventriculului stâng critic pentru continuarea TV, precum și de la apexul ventricular drept (RV). Observați potențialul diastolic (vârful săgeții roșii) în timpul TV. Înregistrările sunt aranjate în mod similar în toate panourile ulterioare. A, dreapta, ritmul RV în setarea ritmului sinus. B, stimularea VD la o lungime a ciclului (CL)

puțin mai scurtă decât VT produce un complex QRS care este un amestec între complexii VT complet și complet stimulați („fuziune”). Toate înregistrările sunt accelerate până la CL ritmat și, după ce ritmul încetează, același VT se reia. Fiecare complex QRS fuzionat este identic și ultima bătaie este antrenată, dar fuziunea la suprafață este absentă. C, D, Aceleași fenomene, dar la CL-uri mai scurte. Rețineți că complexul QRS fuzionat pare să fie mai asemănător cu stimularea decât cu VT, deoarece CL de stimulare se scurtează. BD, Grade progresive de fuziune pe electrocardiogramă. Înregistrarea hărții de la B la D arată, de asemenea, o progresie a fuziunii, atât morfologia, cât și sincronizarea unei părți a electrogramei modificându-se cu un ritm mai rapid. E, În cele din urmă, un CL încă mai scurt are ca rezultat o schimbare bruscă atât a electrogramei Map (blocarea potențialului diastolic mic, vârf de săgeată roșie) cât și a electrocardiografei de suprafață, care este acum complet ritmată. Când stimularea încetează, VT a fost întreruptă. F, Reprezentare schematică a circuitului de reintrare în timpul flutterului atrial spontan (AFL) și antrenării tranzitorii a AFL. Stânga, circuitul de reintrare în timpul AFL spontan de tip I. f = frontul de undă circulant al AFL. Centru, Introducerea primului impuls de stimulare (X) în timpul stimulării rapide de la un loc atrial înalt în timpul AFL. Săgeata mare indică intrarea impulsului de stimulare în circuitul de reintrare, după care este condus ortodrom (Ortho) și antidromic (Anti). Frontul de undă antidromic al impulsului de stimulare (X) se ciocnește cu bătaia anterioară, în acest caz frontul de undă circulant al AFL spontan (f), care are ca rezultat o bătaie de fuziune atrială și, de fapt, termină AFL. Cu toate acestea, frontul de undă ortodromic de la impulsul de stimulare (X) continuă tahicardia și o resetează la rata de stimulare. Dreapta, introducerea următorului impuls de stimulare (X + 1) în timpul stimulării rapide din același loc atrial înalt. Săgeata mare indică din nou intrarea impulsului de stimulare în circuitul de reintrare, după care este condus ortodrom și antidrom. Încă o dată, frontul de undă antidromic de la impulsul de stimulare (X + 1) se ciocnește cu frontul de undă ortodromică al bății anterioare. În acest caz, este frontul de undă ortodromică al bății ritmate anterioare (X) și rezultă o bătaie de fuziune atrială. Frontul de undă ortodromic de la impulsul de stimulare (X + 1) continuă tahicardia și o resetează la rata de stimulare. În toate cele trei părți, săgețile indică direcția de răspândire a impulsurilor; linia serpentină indică o conducere lentă printr-o zonă presupusă de conducție lentă (regiune punctată) în circuitul de reintrare; iar punctele roșii cu cozi indică electrozi bipolari la locul de stimulare atrială înaltă, porțiunea posteroinferioară a atriului stâng (PLA) și un alt loc atrial. (AE, Din Zipes DP: Un secol de aritmie cardiacă: În căutarea lânii de aur a lui Jason. J Am Coll Cardiol 34:959, 1999; F, de la Waldo AL: Caracteristicile de antrenare a flutterului atrial. J Cardiovasc Electrophysiol 8:337, 1997.)

origine. Un exemplu de utilizare a reintrării nodale AV este ilustrat în Figura 33-23. Deoarece cele două căi au proprietăți electrofiziologice diferite (de exemplu, o perioadă refractară mai scurtă și o conducere mai lentă într-o cale față de o perioadă refractară mai lungă și o conducere mai rapidă a celeilalte), impulsul este mai întâi blocat pe o cale cu o perioadă refractară mai lungă (zona verde din Fig. 33-23) și apoi se propagă lent în zona

adiacentă a cărei perioadă refractară este mai scurtă (fig. 3-3-3). panou). Dacă conducerea pe această cale alternativă este suficient de deprimată, impulsul care se propagă încet excită țesutul dincolo de calea blocată (vezi Fig. 33-23A, panoul din dreapta, săgeata galbenă întreruptă) și revine într-o direcție inversă de-a lungul căii blocate inițial pentru a reexcita țesutul proximal de locul blocării. O aritmie clinică cauzată de reintrarea anatomică este cel mai probabil să aibă un contur monomorf (Video 33-3).¹¹

Pentru ca reintrarea de acest tip să apară, timpul de conducere în zona deprimată, dar neblocată și de excitare a segmentelor distale trebuie să depășească perioada refractară a căii blocate inițial (Fig. 33-24A; vezi, de asemenea, Fig. 33-23 și Video 33-4, care arată reintrarea electrică în zona de graniță a blocului de țesut infarctului) și în zona proximală a blocului de țesut. Altfel spus, reintrarea continuă necesită ca lungimea anatomică a circuitului parcurs să egaleze sau să depășească lungimea de undă reintrată. Acesta din urmă este egal cu viteza medie de conducere a impulsului înmulțită cu cea mai lungă perioadă refractară a elementelor din circuit. Ambele valori pot fi diferite în puncte diferite de-a lungul căii de reintrare și astfel valoarea lungimii de undă este oarecum artificială.

Condiții pentru reintrare

Lungimea căii este fixă și determinată de anatomie. Condițiile care scad viteza de conducere sau prescurtează perioada refractară promovează dezvoltarea reintrării în acest model, în timp ce prelungirea refractarității și accelerarea vitezei de conducere.

VIDEO 33-3

Simularea reintrării rapid-lent folosind un model electroanatomic. Sunt prezentate răspunsurile la stimulii S1 și S2. Intervalul S1-S2 este de 96 ms. Preparatul a fost stimulat la fascicul His, așa cum arată electrozii de stimulare. Există un flash și un clic care coincid cu fiecare stimul. (Din Li J, Greener ID, Inada S, et al: Computer threedimensional reconstruction of the atrioventricular node. Circ Res 102:975, 2008.)

VIDEO 33-4

Simularea reintrării electrice într-un model tridimensional al zonei de frontieră a infarctului. Modelul a fost ritmat cu un tren de stimuli la o lungime a ciclului de bază de 300 ms (S1) și intervalul de cuplare (S1S2) a fost redus progresiv până la blocarea. Locul de stimulare subepicardic este marcat de o sferă roșie în secvența 1 și 2. Secvențele de activare 1 și 2 au fost obținute în timpul stimulării subepicardice la un interval de cuplare de 157 ms. Propagarea bății 1 este blocată în zona de frontieră subepicardică, dar nu peste joncțiunea zonei de graniță și peretele median sau la limita rețelei (linia verde), care leagă zonele de frontieră subepicardică și subendocardică, deși cu viteză redusă de propagare. Bătaia ritmată 2 nu reușește să se propagă de la zona de frontieră la peretele central (bloc unidirecțional) și are loc o activare stabilă a reintratorului. (De la Rutherford SL, Trew ML,

FIGURA 33-23 Simularea reintrării într-un model al nodului AV. A, Stimulii electrici sunt aplicați fascicului His (punctul galben) folosind un protocol S1-S2 (interval S1-S2, 96 milisecunde). Sunt prezentate secvențele de activare (prezentate ca izocrone la intervale de 5 milisecunde) ca răspuns la stimulii S1 și S2. Săgețile evidențiază căile de conducere. Sunt furnizați doi stimuli. Potențialul de acțiune S1 iese în mușchiul atrial prin țesutul de tranziție (zona verde), presupusa cale rapidă. Potențialul de acțiune S2 prematur nu reușește să iasă prin țesutul de tranziție deoarece intervalul S1-S2 este mai scurt decât perioada refractară a țesutului de tranziție. În schimb, potențialul de acțiune S2 iese în mușchiul atrial prin extensia nodală inferioară (INE, calea lentă presupusă; zonă roșie) deoarece perioada refractară a INE este mai scurtă. Viteza de conducere în cadrul INE este scăzută, așa cum este indicat de aglomerarea izocronă în zona roșie. Potențialul de acțiune se propagă apoi anterograd de-a lungul căii rapide (țesutul de tranziție nu mai este refractar) înapoi în fascicul His. B, Potențialele de acțiune simulate (la crista terminală înaltă și joasă, sept interatrial și fascicul His) la diferite momente ale circuitului de reintrare în timpul stimulării S1-S2. Potențialul de acțiune S2 excită retrograd țesutul atrial (potențialul de acțiune la nivelul cristei terminale joase apare mai întâi) și apoi anterograd fascicul His, completând astfel un ciclu de reintrare. Bătăia de reintrare se propagă de-a lungul INE și în afara mușchiului atrial încă o dată, dar apoi nu reușește să reexcite anterograd fascicul His. Codificarea culorilor diferitelor tipuri de țesut este aceeași ca în Figura 33-7. (Din Li J, Greener ID, Inada S, et al: Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node. Circ Res 102:975, 2008. Cu permisiunea American Heart Association.)

o poate împiedica. De exemplu, dacă viteza de conducere (0,30 m/sec) și refractaritatea (350 milisecunde) pentru mușchiul ventricular ar fi normale, ar fi necesară o cale de 105 mm (0,30 m/sec x 0,35 sec) pentru a avea loc reintrarea. Cu toate acestea, în anumite condiții, viteza de conducere în mușchiul ventricular și fibrele Purkinje poate fi foarte lentă (0,03 m/sec), iar dacă refractaritatea nu este mult prelungită (600 milisecunde), poate fi necesară o cale de numai 18 mm (0,03 m/sec x 0,60 sec). O astfel de reintrare prezintă frecvent un interval excitabil, adică un interval de timp între sfârșitul refractarității dintr-un ciclu și începutul depolarizării în următorul, când țesutul din circuit este excitabil. Această condiție rezultă deoarece lungimea de undă a circuitului de reintrare este mai mică decât lungimea căii. Stimularea electrică în această perioadă poate invada circuitul de reintrare și poate reseta sincronizarea acestuia sau poate termina tahicardia. Deși s-a postulat că reintrarea „microanatomică” (confinarea circuitului de reintrare la câteva miocite

adiacente) are loc în miocardul fibros⁹³, apariția sa în mușchiul cardiac intact nu a fost demonstrată direct. Această dificultate rezultă din incapacitatea de a distinge fără ambiguitate microreintrarea de activitatea declanșată cu tehnicile disponibile în prezent.

Stimularea rapidă poate antrena tahicardia, adică o reseta continuu prin intrarea în circuit și propagarea în jurul acestuia în același mod ca impulsul reintrant, care crește frecvența tahicardiei până la frecvența stimulării fără a termina tahicardia (vezi Fig. 33-22). În circuitele de reintrare cu un spațiu excitabil, viteza de conducere determină timpul de revoluție al impulsului în jurul circuitului și, prin urmare, rata tahicardiei. Prelungirea refractarității, cu excepția cazului în care este suficient de lungă pentru a elimina decalajul excitabil și a face impulsul să se propage în țesut relativ refractar, nu influențează timpul de revoluție în jurul circuitului sau rata tahicardiei. Reintrarea anatomică apare la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White, în reintrarea nodal AV, în unele flutters atriale, în unele tahicardii ventriculare și în FV. De exemplu, studiile de cartografiere în atriile ovine izolate au demonstrat rolul cheie al structurilor anatomice (de exemplu, plasturi fibrotice) în menținerea reintrării în timpul fibrilației.⁹⁴

Reintrare funcțională

Reintrarea funcțională nu are limite anatomice limitate și poate apărea în fibre adiacente care prezintă proprietăți electrofiziologice diferite din punct de vedere funcțional, cauzate de diferențele locale în potențialul de acțiune transmembranar (de exemplu, tranziția Purkinje-miocit). Dispersia excitabilității, refractarității sau ambelor, precum și distribuțiile anizotrope ale rezistenței intercelulare, permit inițierea și menținerea reintrării. S-a demonstrat că eterogenitatea funcțională în proprietățile electrofiziologice ale miocardului contribuie la generarea și menținerea tahicardiei și fibrilației. Aceste eterogenități pot fi fixate, ca în cazul redistribuirii spațiale a joncțiunilor gap în zona de frontieră infarctă⁴⁹ sau în cazul infarctului sau în cazul gradientilor spațiali în mărimea curenților K^+ de fond IK_1 (vezi Fig. 33-24B).⁹⁵ Ele se pot modifica și dinamic, ca într-o prezență a ischemică acută a ischemică sau a miocardiopolarizei. Un determinant foarte important al componentei induse dinamic a eterogenității a fost identificat ca restabilirea electrică, sau variația duratei potențialului de acțiune și a vitezei de conducere cu intervalul diastolic.⁹⁸ S-a propus ca ruperea undelor periodice să fie precipitată de oscilații în durata potențialului de acțiune (așa-numita durată a potențialului de acțiune de-a lungul unei amplitudini de conducție a unui front suficient de mari de-a lungul unui bloc de conducție spirală). 33-27).

Tahicardii cauzate de reintrare

Reintrarea este probabil cauza multor tahiaritmii, inclusiv diferite tipuri de tahicardii supraventriculare și ventriculare, flutter și fibrilație (vezi capitolul 37).

Flutter atrial

Reintrarea este cea mai probabilă cauză a formei obișnuite de flutter atrial, circuitul de reintrare fiind limitat la atriul drept în flutterul atrial tipic, unde de obicei se deplasează în sens invers acelor de ceasornic în direcția caudoc-craniană în septul interatrial și în direcția

craniocaudală în peretele liber atrial drept. O zonă de conducere lentă este prezentă în zona inferioară posterolaterală spre posteromedială a atriului drept, împreună cu o zonă centrală de blocare care poate include o componentă anatomică (vena cavă inferioară) și funcțională. Această zonă de conducere lentă este destul de constantă și reprezintă locul ablației cu succes a flutterului atrial. Rezultatele ablației sunt în concordanță cu un circuit de macroleintrare.

Există diferite circuite de reintrare la pacienții cu alte tipuri de flutter atrial, cum ar fi cele care apar după o intervenție chirurgicală sau ablație sau sunt asociate cu un defect septal atrial (vezi capitolul 62).

Fibrilația atrială

Organizare spatiotemporală și descarcare focală

Conform ipotezei cu mai multe undă, AF este caracterizată prin fragmentarea frontului de undă în mai multe unde fiice (vezi capitolul 38). Ele rătăcesc aleatoriu prin atrium și dau naștere la noi wavelete care se ciocnesc între ele și se anihilează reciproc sau care dau naștere la noi wavelets într-o activitate perpetuă.

Aleatoritatea activității electrice neregulate în timpul FA a fost contestată atât pe baza metodelor statistice, cât și a

ouz

un oz <

eu

§

D z

o QD un

S1 S2

x

£

X CC

CC <

IIIIU1III111II1111III IILHHI

0 msec

Timp de activare

30 msec

10

20

30

FIGURA 33-24 Modele de reintrare. A, Simularea reintrării electrice în zona de frontieră a infarctului. Panourile de la 1 la 6 prezintă reconstrucții tridimensionale ale activării tensiunii într-un model de înaltă rezoluție al zonei de margine a infarctului în timpul stimulării electrice la zona de frontieră subepicardică (sfera roșie în panourile 1 și 2) și în timpul reintrării electrice susținute (panourile 3 până la 6). Modelul a fost ritmat cu un tren de stimuli la o lungime a ciclului de bază de 300 de milisecunde (S1), iar intervalul de cuplare dintre S1 și S2 a fost redus progresiv până la blocarea. Panoul superior prezintă urme de potențial de acțiune în zona de margine subepicardică (roșu), peretele median (verde) și zona de graniță subendocardică (albastru), indicate de săgeți în panoul 1. Numerele de deasupra urmei potențialului de acțiune corespund secvențelor de activare a tensiunii de la bătăile de la 1 la 6. Bătăile 1 și 2 sunt stimulate cu un interval de cuplare de 1572 secunde (S.15-72) Propagarea bății 1 este blocată în zona de frontieră subepicardică (vârful săgeții), dar nu la joncțiunea zonei de frontieră și peretele median (linia albă continuă) sau la limita rețelei (linia întreruptă), deși conducerea de-a lungul acestor căi este lentă. Beat 2 nu reușește să se propagă de la zona de frontieră la mijlocul miocardului (bloc unidirecțional), iar activarea reintrentă susținută are loc în bătăile de la 3 la 6. (Pentru mai multe despre seria de timp de activare, vezi Video 33-4.) B, Modelul cu undă spiralată. Înregistrarea reintrării undelor spiralate în timpul FV într-o inimă de cobai perfuzată cu Langendorff utilizând un fluorofor potențiomtric. Sunt prezentate distribuțiile potențialelor de membrană la patru momente diferite în timpul unei rotații pe suprafața epicardică a ventriculului stâng, albul și negrul fiind potențialele de membrană cele mai pozitive și, respectiv, cele mai negative. Numerele sunt timpul în milisecunde. Săgețile indică direcția de propagare a frontului de undă. (A, De la Rutherford SL, TrewML, Sands GB, et al: High-resolution 3-dimensional reconstruction of the infarct border zone. *Circ Res* 111:301, 2012; B, de la Samie FH, Berenfeld O, Anumonwo J, et al: Background potassium current. 2001. Cu permisiunea American Heart Association.)

studii experimentale. O combinație de imagini video de înaltă rezoluție, înregistrări ale electrocardiogramei și analiză spectrală a fost utilizată pentru a demonstra că reintrarea în circuite determinate anatomic sau funcțional formează baza periodicității spațiotemporale în timpul FA acută. Lungimea ciclului sursei din atriul stâng determină vârful dominant în spectrele de frecvență. Periodicitatea de bază poate proveni dintr-o sursă focală repetitivă de activitate propagată de la o venă pulmonară individuală sau de la un loc atriului stâng către restul atriului sub formă de unde fibrilatoare. Dacă o singură sursă focală repetitivă de activitate care este supusă fracționării stă la baza menținerii AF, ablația acestei surse focale ar trebui să întrerupă AF. Într-adevăr, s-a demonstrat că livrarea energiei cu radiofrecvență către locuri discrete din venele pulmonare distale la oameni elimină sau reduce recurența FA. Într-un model animal mare de FA inductibilă asociată cu insuficiența cardiacă, sa

demonstrat recent că dinamica FA este caracterizată prin activare repetitivă rapidă (rezultată fie din reintrarea microanatomică, fie din activitatea declanșată) care se învâрте în jurul obstacolelor fibrotice din atriul stâng posterior sau din ostia venei pulmonare. Mai mult, activitatea fibrilatorie a fost menținută prin reintrarea intramurală centrată pe plasturi fibrotice și a apărut ca străpungeri endocardice la nivelul atriului stâng posterior (descoperirile endocardice sunt considerate apariții bruște și neașteptate ale activității electrice localizate, care nu au legătură cu activarea sau conducerea lentă în regiunile înconjurătoare). În atriile cu insuficiență cardiacă, undele AF au schimbat originea și direcția de propagare pe o bază bătăi la bătăi, în timp ce în atriile stângi normale, locurile de străpungeri și direcția de activare a fronturilor de unde AF au fost foarte recurente de la o undă AF la alta (Fig. e33-14 și Video 33-5). În mod interesant, simulările numerice ale dinamicii FA au recapitulat cel mai bine observațiile experimentale din acest studiu atunci când se presupunea că cardiomiocitele sunt cuplate electrotonic la miofibroblaste, susținând astfel un rol de cuplare electrică heterocelulară în aritmogeneza atrială.⁹⁴

Au fost folosite mai multe modele experimentale pentru a studia proprietățile electrofiziologice structurale și de bază ale venelor pulmonare care

Controla

FIGURA e33-14 Hărți de activare a atriului stâng a patru unde AF consecutive în partea posterioară a atriului stâng de la un animal martor și un animal cu insuficiență cardiacă indusă experimental. Timpii de activare sunt codificați în culori, cu cea mai veche și cea mai recentă activare codificată în albastru și, respectiv, roșu. Hărțile de activare au fost suprapuse unei imagini color a preparatului. Modelele de propagare sunt foarte recurente la control în comparație cu atriul insuficienței cardiace (IC). LIPV = vena pulmonară inferioară stângă; LSPV = vena pulmonară superioară stângă; RIPV = vena pulmonară inferioară dreaptă; RSPV = vena pulmonară superioară dreaptă. (Din Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL și colab.: Distribuția spațială a fibrozei guvernează dinamica undelor de fibrilație în atriul stâng posterior în timpul insuficienței cardiace. *Circ Res* 101:839, 2007.)

VIDEO 33-5

Film de fază a activării atriale stângi posterioare în timpul fibrilației atriale într-o inimă de ovine cu insuficiență cardiacă congestivă indusă experimental, care arată progrese endocardice în schimbare și localizate periferic. Frontul de undă este reprezentat în albastru-violet, iar coada de undă este prezentată în galben. Filmul de fază a fost generat utilizând metoda de încorporare cu întârziere. (Din Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL și colab.: Distribuția spațială a fibrozei guvernează dinamica undelor de fibrilație în atriul stâng posterior în timpul insuficienței cardiace. *Circ Res* 101:839, 2007.)

se crede că joacă un rol în inițierea și întreținerea FA. Studiile morfologice au demonstrat prezența structurilor anatomice complexe și a cardiomiocitelor fenotipic diferite în venele pulmonare.^{99,100} Studiile electrofiziologice au arătat că o combinație de mecanisme de reintrare și nereintrare (automaticitate și activitate declanșată) este mecanismul aritmogen de bază pentru inițierea FA de la nivelul venelor pulmonare, probabil ca jocul intracelular anormal de calciu. rol esențial în activitatea electrică a venei pulmonare. Maparea duală a potențialului membranei cardiomiocitelor și a calciului liber intracelular a demonstrat apariția evenimentelor de eliberare spontană de calciu care au ca rezultat descărcarea focală.⁹⁰ Rolul disfuncției proteinelor de manipulare a calciului (de exemplu, schimbătorul $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, canalele de eliberare a calciului receptorilor de rianodină) în FA așteaptă investigații suplimentare.

Anomalii ale canalului ionic în fibrilația atrială

Fibrilație atrială monogenă (familiară). Deși formele familiale de FA sunt relativ rare, identificarea mutațiilor în rudele FA a oferit o perspectivă valoroasă asupra căilor moleculare care stau la baza aritmiei.¹⁰² Cele mai multe mutații legate de FA familială au fost localizate în gene care codifică subunitățile canalelor de sodiu sau potasiu. Analizele funcționale ale acestor mutații au evidențiat fie efecte de creștere a funcției, fie de pierdere a funcției. Mutațiile genelor care codifică subunitățile alfa sau beta auxiliare care formează pori ale canalului de potasiu redresor întârziat și ale canalului de sodiu dependent de tensiune (IKs și respectiv INa; vezi Tabelul 33-3) au fost raportate în FA familială. Mecanismele prin care aceste mutații provoacă FA nu sunt clar înțelese. Mutațiile câștigului de funcție în IK dau naștere la creșterea curenților de repolarizare, care apoi scurtează durata potențialului de acțiune și refractaritatea atrială, facilitând astfel activitatea fibrilatorie. Un curent de sodiu crescut în interior poate induce activitate declanșată. Dimpotrivă, un curent de sodiu redus în interior promovează reintrarea prin abrevierea duratei/refractarității potențialului de acțiune și, prin urmare, a lungimii de undă de reintrare. Alte mutații ale canalului de potasiu asociate cu FA au fost localizate în genele KCNJ2 și KCNA5, care codifică curentul de potasiu al redresorului în interior și, respectiv, al redresorului întârziat ultrarapid (vezi Tabelul 33-3). În cele din urmă, mutațiile din gena GJA5, care codifică subunitatea canalului de joncțiune interzisă conexina 40, au fost legate de FA familială. Din punct de vedere funcțional, cuplarea electrică intercelulară anormală poate duce la eterogenitatea conducerii și poate facilita reintrarea.

Studii de asociere la nivelul genomului pentru fibrilația atrială singură. Studiile de asociere la nivelul genomului au identificat variații în mai multe regiuni genomice care sunt asociate cu AF singuratic.^{103,104} Aceste regiuni codifică canale ionice (de exemplu, gena canalului de potasiu activată de calciu KCNN3 și gena canalului HCN HCN4), factori de transcripție legați de dezvoltarea cardiopulmonară (de exemplu, molecule homeodo-principale de semnalizare, factorul de transcripție a PR1, CARX1), proteină din membrană celulară implicată în transducția semnalului). Legăturile mecaniciste dintre aceste variații genetice și susceptibilitatea la FA rămân de determinat.

O serie de studii experimentale au testat rolul principal al anomaliilor în expresia canalului ionic sau proprietățile în cauzarea FA. FA indusă de stimulare rapidă la câini determină o scădere a legării FKBP-12.6 la canalul de eliberare a receptorului de rianodină Ca^{2+} (vezi Fig. e33-5), rezultând astfel o scurgere diastolică a SR Ca^{2+} , care, la rândul său, prin activarea curenților sensibili la Ca^{2+} , poate iniția instabilitatea electrică și poate contribui la creșterea AF genetică. defectul genei care codifică receptorul de rianodină de tip 2 prezintă o susceptibilitate crescută la FA inductibilă. Inducerea AF în acest model animal poate implica activitate declanșată care decurge din EAD, în timp ce menținerea AF necesită activitate de reintrare.⁸³ Șoarecii cu deficiență de canal $\text{Cav}1.3 \text{ Ca}^{2+}$ prezintă o susceptibilitate crescută la flutterul atrial inductibil și AF.¹⁰⁶ Șoarecii la care gena care codifică KCNE1, o subunitate auxiliară a sub-unității KCNQ1-alfa a fost kCNQ1 -a fost porecată. afișează episoade spontane frecvente de FA.¹⁰⁷

Remodelarea electrică a atriilor

Remodelarea electrică a atriilor pare a fi un factor cheie pentru menținerea FA. Frecvența atrială rapidă prelungită provoacă modificări electrofiziologice în atri, inclusiv scurtarea și pierderea ratei fiziologice de adaptare a refractarității și o scădere a vitezei de conducere. Deoarece abrevierea perioadei refractare atriale este disproporționat mai mare decât reducerea vitezei de conducere, lungimea de undă a waveletelor reintrante se scurtează și, prin urmare, promovează activitatea reintrante.

Baza ionică a scurtării perioadei refractare și încetirii conducerii poate fi o reducere semnificativă a densității Ca^{2+} de tip L și a curenților rapidi de Na^{+} . Modificările electrofiziologice sunt paralele cu scăderi similare ale nivelurilor de ARN mesager ale genelor canalelor Ca^{2+} și Na^{+} , ceea ce sugerează modificări ale expresiei genelor ca mecanisme moleculare de bază ale remodelării electrice atriale. Modificările densității, distribuției spațiale sau ambele ale diferitelor tipuri de conexine pot provoca, de asemenea, modificări în propagarea impulsului atrial. În plus, remodelarea autonomă pare să joace un rol cheie atât în declanșarea, cât și în menținerea FA. Denervarea vagală selectivă pe termen lung a atriilor și a nodurilor sinoatriale și AV previne inducerea FA. Denervarea simpatică eterogenă a atriilor favorizează dezvoltarea FA susținută.

Reintrare sinusală

Nodul sinoatrial împărtășește caracteristicile electrofiziologice ale nodului AV, cum ar fi potențialul de disociere a conducerii, adică un impuls poate fi condus în unele fibre nodale, dar nu și în altele, permițând astfel să apară reintrarea (vezi capitolul 37). Circuitul de reintrare poate fi situat în întregime în nodul sinoatrial sau poate implica atât nodul sinoatrial, cât și atriul. Tahicardiile supraventriculare cauzate de reintrarea nodului sinusal sunt, în general, mai puțin simptomatice decât alte tahicardii supraventriculare din cauza ratelor mai lente. Ocazional, ablația nodului sinoatrial poate fi necesară pentru tahicardia refractară.

Reintrarea atrială

Reintrarea în atriu, fără legătură cu nodul sinoatrial, poate fi o cauză a tahicardiei supraventriculare la om. Este dificil să distingeți tahicardia atrială cauzată de automatitate sau postdepolarizări de tahicardia atrială susținută de reintrare pe zone mici (adică reintrarea microanatomică).

Reintrarea ganglionilor atrioventricular

Diferențele în proprietățile electrice ale diferitelor tipuri de țesut care contribuie la nodul AV sunt responsabile pentru tahicardia reintrată a nodului AV (AVNRT; vezi Figurile 33-7 și 33-23). Maparea optică a potențialelor de acțiune transmembranară nodale AV în timpul bățăilor ecoului dezvăluie căile de reintrare care stau la baza diferitelor tipuri de AVNRT (Fig. 33-25; vezi și Fig. 33-7 pentru nomenclatura regiunilor nodale AV). Calea de reintrare de tip lent-rapid începe în sens invers acelor de ceasornic cu un bloc în calea rapidă (zona de tranziție; vezi zona verde deschis în Fig. 33-7), întârziere în conducere pe calea lentă (extensia nodală inferioară; vezi zona roșie în Fig. 33-7) până la nodul AV compact (în formă triunghiulară, zona colorată din fig. de la nodul AV la calea rapidă și întoarcere rapidă la calea lentă prin țesutul atrial situat la baza triunghiului Koch. Circuitul de reintrare de tip rapid-lent este în sensul acelor de ceasornic. În tipul lent-lent, conducerea anterogradă este peste calea intermediară, iar conducerea retrogradă este peste calea lentă. Deoarece conducția pe cale lentă este implicată în fiecare tip de AVNRT, ablația căii lente este eficientă pentru toate tipurile de AVNRT. Aceste rezultate demonstrează, de asemenea, că țesutul atrial din jurul triunghiului Koch este implicat în mod clar în toate cele trei tipuri de reintrare nodale AV în aceste exemple.

Sindromul de preexcitare

La majoritatea pacienților care au tahicardii alternative asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White, calea accesorie conduce mai rapid decât nodul AV normal, dar durează mai mult timp pentru a recupera excitabilitatea; adică perioada refractară anterogradă a căii accesorii o depășește pe cea a nodului AV la cicluri lungi. În consecință, un complex atrial prematur care apare suficient de devreme este blocat anterograd pe calea accesorie și continuă spre ventricul peste nodul AV normal și fasciculul His. După ce ventriculii au fost excitați, impulsul este capabil să intre în calea accesorie retrograd și să revină în atriu. O buclă de conducție continuă de acest tip stabilește circuitul pentru tahicardie. Valul obișnuit de activare (ortodromic) în timpul unei astfel de tahicardii reciproce la un pacient cu o cale accesorie are loc anterograd peste nodul AV normal-sistemul His-Purkinje

și retrograd pe calea accesorie, ceea ce are ca rezultat un complex QRS normal (fig. 33-26).

Deoarece circuitul necesită atât atriul, cât și ventriculii, termenul de tahicardie supraventriculară nu este exact corect, iar tahicardia este denumită mai precis tahicardie atrioventriculară alternativă (AVRT). Bucla de reintrare poate fi întreruptă prin ablația nodului AV normal - căii fasciculului His sau a căii accesorii. Ocazional, unda de activare se deplasează într-o direcție inversă (antidromică) către ventriculii peste calea accesorie și către atriul retrograd în susul nodului AV. Două căi accesorii pot forma circuitul la unii

pacienți cu AVRT antidromic. La unii pacienți, calea accesorie poate fi capabilă doar de conducere retrogradă („ascunsă”), dar circuitul și mecanismul AVRT rămân aceleași. Mai rar, calea accesorie poate conduce doar anterograd. Calea poate fi localizată prin analiza electrocardiogramei scalare. Pacienții pot avea FA, precum și AVRT. Studiile de dezvoltare la șoareci au demonstrat că inactivarea specifică miocardului a T-box 2, un factor de transcripție esențial pentru modelarea canalului AV, duce la formarea de căi accesorii cu conducție rapidă, malformație a inelului fibros și preexcitare ventriculară la șoareci (Fig. e33-15).¹⁰⁸

Căile accesorii neobișnuite cu proprietăți electrofiziologice asemănătoare nodului AV, adică fibre nodofasciculare sau nodoventriculare, pot constitui circuitul pentru tahicardiile reciproce la pacienții care au o formă de sindrom Wolff-Parkinson-White. Tahicardia la pacienții cu fibre nodoventriculare poate fi cauzată de reintrare, aceste fibre fiind folosite ca cale anterogradă, iar fibrele His-Purkinje și o porțiune din nodul AV fiind utilizate retrograd. În presupusul sindrom Lown-Ganong-Levine (interval PR scurt și complex QRS normal), a fost propusă conducerea peste o fibră James care conectează atriul de porțiunea distală a nodului AV și a fasciculului His, deși există puține dovezi funcționale care să susțină prezența acestei entități.

Tahicardie ventriculară cauzată de reintrare

Reintrarea în ventricul, atât anatomică cât și funcțională, ca cauză a tahicardiei ventriculare susținute a fost susținută de multe studii clinice și pe animale (vezi Fig. 33-24 și Capitolul 37). Reintrarea în mușchiul ventricular, cu sau fără contribuții din țesutul specializat, este responsabilă pentru multe sau majoritatea tahicardiilor ventriculare la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Zona de microreintrare pare a fi mică și mai rar se găsește o macroreintrare în jurul cicatricei de infarct. Țesutul miocardic supraviețuitor separat de țesut conjunctiv oferă căi serpentine de activare care traversează zonele infarctate care pot stabili căi de reintrare. Reintrarea în ramuri de fascicul poate provoca tahicardie ventriculară susținută, în special la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă.

Atât buclele reintrante în formă de 8, cât și cu un singur cerc au fost descrise ca circulând în jurul unei zone de bloc funcțional într-o manieră în concordanță cu ipoteza cercului principal sau conducând lent printr-o zonă aparentă de bloc creată de anizotropie.¹⁰⁹ Când miocardul intramural supraviețuiește, acesta poate face parte din bucla reintrată.

Discontinuitățile structurale care separă fasciculele musculare - ca urmare a orientării naturale a fibrelor miocardice și a conducerii anizotrope, de exemplu, precum și matricele de collagen formate din fibroză după un infarct miocardic - stabilesc baza pentru conducerea încetinită, electrograme fragmentate și activitate electrică continuă, care poate duce la reintrare. După infarct, zona de frontieră epicardică supraviețuitoare suferă o remodelare electrică substanțială,¹¹⁰ incluzând viteza de conducere redusă și anizotropie crescută asociată cu apariția circuitelor de reintrare și a tahicardiei ventriculare.⁴³ Încetinirea conducerii apare din modificările distribuției spațiale și ale proprietăților electrofiziologice ale conexinei ⁴³, ca și tensiunea redusă a conexiunii ⁴³, gap³, precum și tensiunea redusă. curent. Rămâne de văzut dacă depolarizarea miocitelor secundară cuplării electrotonice la

miofibroblastele adiacente (care au de obicei un potențial mult mai depolarizat) joacă un rol în remodelarea electrică a miocardului zonei de frontieră postinfarct. poate duce la reintrare. Într-adevăr, studiile de cartografiere optică în preparatele canine cu perfuzie arterială în timpul ischemiei globale fără flux au demonstrat inițierea reintrării în timpul ischemiei inițiale și reperfuzia ulterioară cauzată de blocul unidirecțional al conducerii rezultat din dispersia spațio-temporală a răspunsurilor tisulare la stimulare. substrat dinamic în care reintrarea poate fi inițiată și susținută. Rezultatele acestui studiu sunt compatibile cu observațiile anterioare conform cărora fibrilația în timpul reperfuziei poate fi cauzată de reintrarea intramurală. Interesant este că reintrarea transmurală în aceste condiții experimentale ar putea fi declanșată de stimularea epicardică, dar nu de endocardică, într-un moment în care a existat o întârziere sau blocare a conducerii epicardice cu conducerea endocardică păstrată din cauza susceptibilității crescute a epicardului la efectele ischemiei. Din punct de vedere clinic, acest lucru ar putea facilita inducerea tahicardiei de către un PVC care apare în epicard, dar nu și în endocard.

FIGURA e33-15 Formarea căii accesorii într-un model de șoarece de preexcitație ventriculară. A, Electrocardiografe de suprafață de la un șoarece și șoarece adult de tip sălbatic cu inactivarea specifică cardiomiocitelor a T-box 2, un factor de transcripție esențial pentru modelarea canalului AV în timpul dezvoltării. Deficiența miocardică T-box 2 a dus la un interval PR scurtat sever cu un complex QRS lărgit și slurring inițial compatibil cu preexcitația ventriculară. Timpul total de activare a atriilor și ventriculilor cu preexcitare este mai mic decât întârzierea AV normală, indicând astfel că nodul AV nu este utilizat pentru a activa (o parte a) ventriculului. Prin urmare, aceste complexe QRS nu sunt o reprezentare a fuziunii activării normale și a preexcitației prin intermediul căii accesorii. B, Hărți de activare izocronică într-o inimă cu deficit de 2 de tip sălbatic și T-box pentru adulți. În inima de tip sălbatic, după o întârziere AV de 34 de milisecunde, ventriculul este activat de la vârf la bază. În inima cu deficit de T-box 2, ventriculul este activat de la bază până la vârf după o întârziere AV de 9 milisecunde. C, Analizele imunohistochimice au evidențiat expresia conexinei 43 (Cx43; verde) în conexiunile miocardice accesorii între atriul stâng (la) și baza ventricularului stâng (lv) în inima cu deficit de T-box 2 (albastru: nuclei). (Din Aanhaanen WT, Boukens BJ, Sizarov A, et al: Defective Tbx2-dependent patterning of the atrioventricular canal myocard causes accessory pathway formation in mice. J Clin Invest 121:534, 2011.)

II

Geneza aritmiilor cardiace: Considerații electrofiziologice

FIGURA 33-26 A, sindromul Wolff-Parkinson-White. După stimularea atrială dreaptă înaltă la o lungime a ciclului de 500 de milisecunde (S1-S1), stimularea prematură la un interval de cuplare de 300 de milisecunde (S1-S2) produce o întârziere fiziologică a conducerii nodale AV, ceea ce duce la o creștere a intervalului AH de la 100 la 140

de milisecunde, dar fără întârziere a intervalului AV. În consecință, activarea fasciculului His urmează activării complexului QRS (a doua linie întreruptă), iar complexul QRS devine mai anormal ca aspect din cauza activării ventriculare crescute pe calea accesorie. B, Inducerea tahicardiei AV reciproce. Stimularea prematură la un interval de cuplare de 230 milisecunde prelungește intervalul AH la 230 milisecunde și are ca rezultat blocarea anterogradă în calea accesorie și normalizarea complexului QRS (apare o ușoară aberație funcțională în natura blocului incomplet de ramură dreaptă). Rețineți că H2 precede apariția complexului QRS (linia întreruptă). După V2, atriile sunt excitate retrograd (A') începând în sinusul coronar distal, urmată de activarea atrială în înregistrarea derivațiilor din sinusul coronar proximal, fascicul His și atriul drept înalt. O tahicardie supraventriculară este inițiată la o lungime de ciclu de 330 milisecunde. I, II, III și Vi indică derivații electrocardiografice scalare. A = HV, atrială, fascicul His și activarea ventriculară în timpul trenului de propulsie; A2 = H2, V2, atrială, fascicul His și activarea ventriculară în timpul stimulului prematur; DCS = electrograma sinusului coronar distal; HBE = electrograma lui pachet; HRA = atriul drept înalt; PCS = electrograma sinusului coronar proximal; RV = electrograma ventriculară dreaptă. Liniile de timp sunt în intervale de 50 și 10 milisecunde. Si = stimulul motorului; S2 = stimul prematur. (Din Zipes DP Mahomed Y, King RD, et al: Wolff-Parkinson-White syndrome: Cryourgical treatment. Indiana Med 89:432, 1986.)

Sindromul Brugada

Reintrarea de fază 2 a fost implicată în geneza tahicardiei-fibrilații ventriculare asociate cu sindromul Brugada moștenit,¹¹¹ care se caracterizează prin supradenivelare a segmentului ST (fără legătură cu ischemie, anomalii electrolitice sau boli structurale ale inimii) în derivațiile precordiale drepte (V1 până la V3), adesea însoțite de o ramură electrocardioapă aparentă, dar nu întotdeauna însoțită de o ramură dreaptă aparentă. bloc. Natura ereditară

a sindromului este bine stabilită. Sindromul Brugada a fost asociat cu mutații cu pierderea funcției în SCN5A, care codifică canalul de sodiu cardiac care formează pori.

subunitatea alfa Nav1.5 și mutații în SCN1B, care codifică subunitatea beta1 a canalului de sodiu care modifică funcția (vezi capitolul 32).^{112,113} Deși mutațiile canalului Na⁺ sunt cele mai frecvente, mutațiile în subunitățile alfa și beta ale genei canalului Ca²⁺ au fost găsite la unii pacienți cu sindromul de fosfat de glicerol Brugada în sindromul fosfat deglicerol 3, mutații au fost observate. Gena asemănătoare 1 (GPD1L) pe cromozomul 3p22-25 (BS2), care reduce curentul de Na⁺ INa. Defectele genetice asociate sindromului Brugada provoacă o reducere sau pierdere a curentului de sodiu sau calciu în combinație cu proprietăți funcționale modificate ale canalelor de sodiu dependente de tensiune. Modificările curentului canalului de sodiu determină pierderea eterogenă a domului potențialului de acțiune în timpul fazei de platou (faza 2) în epicardul ventricular drept, ceea ce duce la o dispersie marcată a repolarizării și refractarității și la potențialul de reintrare în faza 2.¹¹⁴ Ablația epicardului ventricular drept a eliminat modelul de aritmii ventriculare induse de brugdă1 în sindromul animal.

Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică

CPVT este o boală aritmogenă moștenită caracterizată prin tahicardie ventriculară polimorfă indusă de stres, mediată adrenergic, care apare în inimile structural normale. Mutații heterozigote cu sens greșit în gena care codifică RyR2 au fost raportate la majoritatea pacienților cu CPVT, deși mutațiile în gena calsequestrinei pot provoca, de asemenea, CPVT.¹¹⁵ Un mecanism comun care stă la baza CPVT asociată cu RyR2 este scurgerea crescută de Ca²⁺ din SR în timpul diastolei, ceea ce duce la declanșarea undelor intracelulare de Ca²⁺,¹¹⁶ și activitate avdilo. blocantul utilizat pentru prevenirea tahiaritmiilor ventriculare în insuficiența cardiacă și flecainida, un blocant al canalelor de sodiu tensionate, s-a dovedit recent că suprimă CPVT prin inhibarea directă a eliberării de Ca²⁺ mediată de receptorul de rianodină cardiacă, indicând astfel că acești agenți posedă proprietăți farmacologice necunoscute până acum, care pot fi exploatate pentru tratamentul clinic dependent de Ca²⁺. stabilirea.^{117,118}

Cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

Cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă (ARVC) este, de asemenea, o boală moștenită caracterizată prin tahicardie ventriculară monomorfă susținută și moarte subită. Studiile anterioare au legat ARVC de mutații ale proteinelor desmozomului cardiac, o componentă a discului intercalat esențial pentru cuplarea mecanică între cardiomiocite. Mutațiile în mai multe gene, inclusiv desmoplakină, desmogleină 2, desmocolin 2, plakophilin 2, plakoglobin (JUP, numită și gamma-catenina), receptor ryanodină 2, receptor laminină 1 și factor de creștere transformator-beta 3, au fost identificate la pacienții cu ARVC. Aproximativ 70% dintre mutațiile legate de ARVC moștenite sunt în gena care codifică plakofilina 2 (PKP2), care interacționează cu alte proteine citoscheletice pentru a stabiliza desmozomul. Studiile in vitro au demonstrat că pierderea expresiei PKP2 reduce expresia curentului de sodiu și a conexinei 43 dependente de tensiune la discul intercalat și,

astfel, are ca rezultat o propagare încetinită a potențialului de acțiune. S-a demonstrat recent că inactivarea JUP specifică cardiomiocitelor la șoareci recapitulează multe aspecte ale fenotipului ARVC uman, inclusiv dilatarea ventriculară, fibroza cardiacă, disfuncția ventriculară și tahiaritmiile.¹¹⁹

Fibrilația ventriculară: inițiere și întreținere

Investigațiile experimentale și de simulare anterioare au sugerat că VF este menținută numai prin reintrare (vezi capitolul 37). Această reintrare a fost considerată a fi instabilă și a fi menținută prin wavelete de activare rătăcitoare, urmând căi de activare în schimbare constantă și prezentând blocuri frecvente de conducere cauzate de dispersia neuniformă a refractarității. Investigații mai recente au sugerat alte mecanisme de menținere a FV și au introdus conceptele de cinetică de restituire, front de undă, rupere de undă, descărcare focală și rotor ca înlocuitor pentru teoria clasică a reintrării.¹²⁰ (Pentru o demonstrație a dinamicii frontului de undă în timpul fibrilației, vezi Video 33-6.)

Semnul distinctiv al fibrilației cardiace este ruptura continuă a undei (sau divizarea undelor).¹²¹ Ruperea undei este cauzată de un bloc de conducere care apare la un anumit loc de-a lungul frontului de undă, în timp ce porțiunile rămase ale frontului continuă să se propage. Acest bloc localizat, rupere de undă, determină divizarea frontului de undă mamă în două waveleturi fiice. Există două ipoteze în ceea ce privește geneza rupturii undelor în timpul fibrilației. Ipoteza rotorului mamă afirmă că VF este menținută de un singur circuit reintrant stabil, staționar, intramural (adică rotorul mamă) într-un domeniu dominant, care are cea mai scurtă perioadă refractară de la care activările se propagă în domeniile cu activare mai lent cu perioade refractare mai lungi. Rupele de undă rezultă din conducerea asemănătoare Wenckebach, deoarece impulsurile de înaltă frecvență care emană din domeniul dominant nu sunt capabile să susțină conducerea 1:1 prin țesutul eterogen. În acest caz, rotorul cu cea mai rapidă activare (adică, dominant), mai degrabă decât ruperea continuă a valului, este motorul care conduce fibrilația cardiacă, iar ruperea undei are loc doar în al doilea rând. (2) corelarea frecvențelor dominante și frecvența de reintrare; (3) infrecvența relativă a reintrării pe suprafața inimii în timpul fibrilației, fiind favorizată o locație intramurală a rotorului mamă, cum ar fi rețeaua Purkinje; și (4) Conducție asemănătoare Wenckebach la granițele dintre diferite domenii de frecvență dominantă. Aceste granițe pot rezulta din eterogenități structurale sau funcționale preexistente. De exemplu, cartografierea electrică de înaltă rezoluție a sugerat că activarea rapidă în timpul FV este condusă de fibrele Purkinje. Eterogenitatea spațială în mărimea curenților ionici a fost implicată în generarea de gradienti spațiali în ratele de activare și în menținerea stabilității rotorului în regiunile cu cea mai rapidă activare. De exemplu, magnitudinea curentului K⁺ de rectificare spre interior IK1 (vezi Tabelul 33-3) a fost mai mare în miocitele ventriculare stângi cu activare rapidă decât în miocitele ventriculare drepte cu activare mai lentă.

Spre deosebire de teoria rotorului mamă stabil, alte dovezi experimentale au susținut ideea că ruptura dinamică a undei joacă un rol fundamental în inițierea și menținerea FV scurtă durată (ipoteza waveletului rătăcitor).^{120,121,123,124} Conform acestei ipoteze, FV

este menținută de wavelete rătăcitoare cu circuite reentre, reentre, în continuă schimbare. Dovezile experimentale care favorizează ipoteza cu mai multe undă includ (1) incapacitatea de a detecta o singură frecvență dominantă în spectrul de putere al datelor de cartografiere de la inimile fibrilatoare; (2) instabilitatea spațio-temporală a distribuțiilor domeniului de frecvență în timpul FV, cu excepția granițelor anatomice, cum ar fi tranziția Purkinje-miocite; (3) eșecul de a demonstra reintrarea intramurală stabilă la frecvențe mai mari decât la suprafață; și (4) limite generate dinamic de comportamentul wavelet mai degrabă decât de blocul de conducere anatomic. Pentru a reproduce instabilitatea dinamică spațio-temporală a domeniilor de frecvență dominantă, este necesară o combinație de schimbare dinamică și eterogenitate fixă a țesuturilor.⁹⁹ Cel mai important determinant al componentei induse dinamic a eterogenității a fost identificat ca restabilirea electrică, sau variația duratei potențialului de acțiune și a vitezei de conducere cu intervalul diastolic. De exemplu, s-a propus că ruperea undelor periodice este precipitată de oscilații în durata potențialului de acțiune (așa-numitele alternanți de durată a potențialului de acțiune [APD alternans]) care sunt suficient de mari pentru a provoca un bloc de conducere de-a lungul frontului de undă spirală. Simulările (Fig. 33-27) au arătat că un rotor reintrat devine instabil și se descompune în mai multe rotoare atunci când panta curbei de restituire pentru durata potențialului de acțiune față de intervalul diastolic este mai mare de 1. Blocarea farmacologică a curentului de calciu de tip L poate termina VF prin reducerea duratei potențialului de acțiune dacă are loc panta restituirii.¹³⁻² un model discordant din punct de vedere spațial, alternans este considerat un factor aritmogen cheie care predispoze inima la reintrare și fibrilație.¹²⁶ La nivel celular, originea alternanilor APD pare să fie determinată în primul rând de alternanțe ale amplitudinii sau duratei tranzitorii calciului cardiomiocitelor (alternans de calciu).

În timpul alternanțelor discordante spațial, durata potențialului de acțiune alternează defazat în diferite regiuni ale inimii, crescând astfel dispersia refractarității, astfel încât bătaile ectopice au o probabilitate mare de a induce reintrarea. Acest mecanism este ilustrat în Figura 33-28; unele regiuni ale inimii alternează într-un model lung-scurt-lung, în timp ce alte regiuni alternează în același timp într-un model scurt-lung-scurt. Aceste regiuni defazate sunt separate printr-o linie nodale în care nu sunt prezente alternanți, dar gradientii spațiali în durata potențialului de acțiune sunt cei mai abrupti de-a lungul acestei linii. Astfel, alternanțele discordante spațial creează gradienti în refractaritatea țesuturilor,

VIDEO 33-6

Înregistrarea reintrării undelor spiralate în timpul fibrilației ventriculare într-o inimă de cobai perfuzată cu Langendorff folosind un colorant potențiomtric. Sunt prezentate dinamica spațio-temporală a modificărilor potențialului de membrană pe suprafața ventriculară stângă, albul și negrul fiind potențialele de membrană cele mai pozitive și, respectiv, cele mai negative. (De la Samie FH, Berenfeld O, Anumonwo J, și colab.: Background potassium current. Un determinant al dinamicii rotorului în fibrilația ventriculară. Circ Res 89:1216, 2001.)

E 1001-

50 100 150 200 DI (msec)

Controla

D600 (0,5 mg/ml)

CD o>

<75'

O

n

Q)

—:

Q.

s'

>

3 S'

m

s

o 0

oo <Q

nu

3

S

0)

CD r+ o'

2

FIGURA 33-27 Panta de restituire a duratei potențialului de acțiune (APD) și stabilitatea rotorului. A, scurtarea APD și alternanțele APD pe măsură ce durata ciclului de stimulare (PCL) scade (simulări pe computer). B, curbe de restituire APD cu panta mai mare de 1 (linia continua) sau mai mica de 1 (linia punctata, obtinuta cu blocarea 50% a curentului de calciu). C, D, Comportamentul unei spirale la câteva secunde după inițierea unui rotor într-un țesut bidimensional omogen. Se presupune că toate miocitele sunt identice, fie cu o pantă de restabilire a APD abruptă (C) fie mică (D). E, F, Conversia VF cu mai multe undă la rotorul mamă VF Hărți de tensiune de suprafață măsurate optic au fost obținute dintr-o inimă intactă de iepure perfuzată cu Langendorff înainte de (E) și după (F) blocarea parțială a curentului de calciu de tip L pentru a aplatiza panta de restituire APD la mai puțin de 1. În E, fronturile de undă multiple se mișcă într-un model VF complex. În F, VF s-a transformat în tahicardie ventriculară, manifestată ca un rotor stabil. Urmele negre de sub panourile de culoare din E și F sunt electrograme corespunzătoare. DI = interval diastolic. (De la Weiss JN, Qu Z, Chen PS, et al: The dynamics of cardiac

fibrillation. Circulation 112:1232, 2005. Cu permisiunea American Heart Association.)

care la rândul lor favorizează dezvoltarea reintrării printr-o bătaie prematură (Fig. 33-28B). La nivel celular, abruptul curbei de restituire a duratei potențialului de acțiune și dinamica nivelului de calciu intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) determină durata potențialului de acțiune și $[Ca^{2+}]_i$, tranzitoriu la alternanță. Având în vedere cuplarea bidirecțională dintre modificările $[Ca^{2+}]_i$ și potențialul de membrană — de exemplu, potențialul de membrană determină activitatea canalelor Cav de tip L și, dimpotrivă, $[Ca^{2+}]_i$, amplitudinea tranzitorie modulează puternic durata potențialului de acțiune prin efectele sale asupra curenților sensibili la Ca^{2+} (de exemplu, $I_{Na/Ca}$) în timpul alternanței $[Ca^{2+}]_i$, potențial tranzitoriu a amplitudinii secundare. alternanta în durata potențialului de acțiune. Într-adevăr, dovezile experimentale au sugerat cu tărie că apariția alternanțelor APD este atribuită în primul rând instabilităților în $[Ca^{2+}]_i$, dinamica ciclului, definind astfel un rol cauzal al anomaliilor de manipulare a Ca^{2+} intracelulare în inițierea instabilității electrice. La nivel de țesut, alternanții se combină cu instabilitatea vitezei de conducere pentru a determina alternanții să devină discordanți din punct de vedere spațial. Unda T alternans este manifestarea electrocardiografică a duratei potențialului de acțiune $[Ca^{2+}]_i$ alternans și, prin urmare, este un predictor clinic al evenimentelor aritmice viitoare.

Pe lângă rolul fibrelor Purkinje în inițierea FV, alte studii au sugerat implicarea fibrelor Purkinje în menținerea FV, fie ca parte a unui circuit de reintrare, fie ca sursă de activare focală. Rolul lor pare să fie mai important în timpul mai târziu (>1 minut) decât în etapele anterioare ale VF.¹⁰⁰

Tahicardii ventriculare cauzate de

Mecanisme nereintrante

În unele cazuri de tahicardie ventriculară legată de boala coronariană, în special la pacienții fără boală coronariană, mecanismele nereintrante sunt cauze importante ale tahicardiilor ventriculare. Cu toate acestea, la mulți pacienți mecanismul tahicardiei ventriculare rămâne necunoscut.

Activitate declanșată

Un grup de tahicardii ventriculare probabil nereintrante care apar în absența unei boli cardiace structurale poate fi inițiat și terminat prin stimulare programată. Sunt dependente de catecolamine și pot fi terminate prin manevra Valsalva, adenozină și verapamil. Aceste

tahicardii ventriculare sunt în general, dar nu exclusiv, localizate în tractul de ieșire ventricular drept și pot fi cauzate de activitatea declanșată, posibil DAD care sunt dependente de cAMP.⁵⁹ EAD au fost înregistrate și în această tahicardie. Tahicardiile fasciculare ventriculare stângi pot fi suprimate de verapamil, dar nu în general de adenozină, iar unele pot fi cauzate de activitatea declanșată, iar altele de reintrare. EAD și activitatea declanșată pot fi responsabile pentru torsada vârfurilor.

Automaticitate

Descărcarea automată poate fi responsabilă pentru unele tahicardii ventriculare și nu pare a fi suprimată de adenozină. Cu excepția cazului în care sunt întreprinse studii invazive, mecanismele tahicardiei ventriculare pot fi doar presupuse.

Referințe

Anatomia sistemului de conducere cardiacă

Maltsev VA, Vinogradova TM, Lakatta EG: Apariția unei teorii generale a inițierii și a forței bătăilor inimii. *J Pharmacol Sci* 100:338, 2006.

Chandler NJ, Greener ID, Tellez JO, et al: Molecular architecture of the human sinus node. *Circulație* 119:1562, 2009.

Larsson HP: Cum este reglată ritmul cardiac în nodul sinoatrial? O altă piesă a puzzle-ului. *Gen Physiol* 136:237, 2010.

Lakatta EG, DiFrancesco D: Ce ne ține de bifat: un curent amuzant, un ceas cu calciu sau ambele? *J Mol Cell Cardiol* 47:157, 2009.

Boyett MR, Inada S, Yoo S și colab.: Conexine în nodulii sinoatrial și atrioventricular. *Adv Cardiol* 42:175, 2006.

Fedorov VV, Schuessler RB, Hemhill M, et al: Dovezi structurale și funcționale pentru căi de ieșire discrete care conectează nodul sinoatrial canin și atriile. *Circ Res* 104:915, 2009.

Boink GJ, Rosen MR: Terapii regenerative în electrofiziologie și stimulare: introducerea pașilor următori. *J Interv Card Electrophysiol* 31:3, 2011.

Schwartz PJ, Zipes DP: Modularea autonomă a aritmiilor cardiace. În Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. a 3-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp. 300-314.

Barbuti A, Terragni B, Brioschi C și colab.: Localizarea canalelor f_{la} caveole mediază modularea specifică a receptorului p2 -adrenergic în miocitele sinoatriale. *J Mol Cell Cardiol* 42:71, 2007.

Ko Y, Yeh H, Ko Y și colab.: Reconstrucție tridimensională a axei de conducere atrioventriculară de iepure prin combinarea datelor histologice, desmină și cartografiere conexinei. *Circulation* 109:1172, 2004.

Li J, Greener ID, Inada S, et al: Computer three dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ Res* 102:975, 2008.

Di Maio A, Ter Keurs HE, Franzini-Armstrong C: Profiluri de tubul T în fibrele Purkinje ale miocardului mamiferelor. *J Muscle Res Cell Motil* 28:115, 2007.

Rohr S, Kucera JP, Fast VG și colab: Îmbunătățirea paradoxală a conducerii impulsurilor în țesutul cardiac prin decuplare parțială. *Science* 275:841, 1997.

Ieda M, Kanazawa H, Kimura K, et al: Sema3a menține ritmul normal al inimii prin modelarea inervației simpatice. *Nat Med* 13:604, 2007.

Hucker WJ, Nikolski VP, Efimov IR: Controlul autonom și inervația stimulatorului cardiac joncțional atrioventricular. *Ritmul inimii* 4:1326, 2007.

Kimura K, Ieda M, Fukuda K: Dezvoltarea, maturarea și transdiferențierea nervilor simpatici cardiaci. *Circ Res* 110:325, 2012.

Mantravadi R, Gabris B, Liu T și colab: Stimularea nervoasă autonomă inversează secvența de repolarizare ventriculară în inimile de iepure. *Circ Res* 100:e72, 2007.

Vaseghi M, Lux RL, Mahajan A, et al: Stimularea simpatică crește dispersia repolarizării la oamenii cu infarct miocardic. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H1838, 2012.

Jacques D, Abdel-Samad D: Neuropeptide Y (NPY) și receptori NPY în sistemul cardiovascular: Implicații în reglarea calciului intracelular. *Can J Physiol Pharmacol* 85:43, 2007.

Oh YS, Jong AY, Kim DT și colab.: Distribuția spațială a încolțirii nervilor după infarctul miocardic la șoareci. *Ritmul inimii* 3:728, 2006.

Zhou S, Jung BC, Tan AY, et al: Activitatea nervoasă spontană a ganglionului stelat și aritmii ventriculare într-un model canin de moarte subită. *Ritmul inimii* 5:131, 2008.

Liu Y, Lee Y, Pak H și colab.: Efectele simvastatinului asupra remodelării neuronale și electrofiziologice cardiace la iepurii cu hipercolesterolemie. *Ritmul inimii* 6:69, 2009.

Kanazawa H, Ieda M, Kimura K și colab.: Insuficiența cardiacă cauzează transdiferențierea colinergică a nervilor simpatici cardiaci prin citokine de semnalizare gp130 la rozătoare. *J Clin Invest* 120:408, 2010.

Clarke GL, Bhattacharjee A, Tague SE și colab.: Blocanții p-adrenoceptorilor cresc inervația simpatică cardiacă prin inhibarea suprimării autoreceptorilor a creșterii axonilor. J Neurosci 30:12446, 2010.

Tan AY, Chen PS: Nervi autonomi în venele pulmonare. Ritmul inimii 4:S57, 2007.

Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P și colab: Selective ganglionated plexi ablation for paroxysm atrial fibrillation. Ritmul inimii 6:1257, 2009.

Scanavacca M, Pisani C, Hachul D, et al: Denervarea vagală atrială selectivă ghidată de reflexul vagal evocat pentru a trata pacienții cu fibrilație atrială paroxistică. Circulation 114:876, 2006.

Lehnart SE, Mongillo M, Belinger A și colab.: Canalul de eliberare a Ca^{2+} scurs/receptorul 2 de rianodină provoacă convulsii și moarte subită cardiacă la șoareci. J Clin Invest 118:2230, 2008.

Scornik FS, Desai M, Brugada R și colab: Expresia funcțională a canalului de sodiu Nav1.5 „de tip cardiac” în ganglionii intracardiaci canini. Ritmul inimii 3:842, 2006.

Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L și colab.: Denervarea simpatică cardiacă stângă pentru tahicardia ventriculară polimorfă catecholaminergică. N Engl J Med 358:2024, 2008.

Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ: Sistemul nervos autonom în electrofiziologia cardiacă: o interacțiune elegantă și concepte emergente. Cardiol Rev 18:275, 2010.

Principii electrofiziologice de bază

Song Y, Shryock JC, Belardinelli L, et al: Un curent de sodiu care se inactivează lent contribuie la depolarizarea diastolică spontană a miocitelor atriale. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297:H1254, 2009.

Song Y, Shryock JC, Belardinelli L: O creștere a curentului tardiv de sodiu induce postdepolarizări întârziate și activitate susținută declanșată în miocitele atriale. Am J Physiol Heart Circ Physiol 294:H2031, 2008.

Wagner S, Dybkova N, Rasenack ENL, et al: Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II reglează canalele cardiace de sodiu. J Clin Invest 116:3127, 2006.

Kass RS, Moss AJ: Sindromul QT lung: perspective noi asupra mecanismelor aritmiilor cardiace. J Clin Invest 112:810, 2003.

Shah M, Akar FG, Tomaselli GF: Baza moleculară a aritmiilor. Circulație 112:2517, 2005.

Zipes DP, Tomaselli GF: Ce cauzează moartea subită în insuficiența cardiacă? Circ Res 95:754, 2004.

Kleber A, Rudy Y: Mecanisme de bază de propagare a impulsului cardiac și aritmii asociate. *Physiol Rev* 84:431, 2004.

Kanaporis G, Mese G, Valiuniene L și colab.: Canalele de joncțiune Gap prezintă permeabilitate specifică conexinei la nucleotidele ciclice. *J Gen Physiol* 131:293, 2008.

Li J, Patel VV, Kostetskii I, et al: Pierderea specifică cardiacă a N-cadherinei duce la alterarea conexinelor cu încetinirea conducerii și aritmogeneza. *Circ Res* 97:474, 2005.

Kreuzberg MM, Sohl G, Kim J: Proprietăți funcționale ale conexinei 30.2 de șoarece exprimate în sistemul de conducere al inimii. *Circ Res* 96:1169, 2005.

Akar FG, Spragg DD, Tunin RS și colab.: Mecanisme care stau la baza încetinirii conducerii și aritmogenezei în cardiomiopatia dilatată nonischemică. *Circ Res* 95:717, 2004.

Kieken F, Mutsaers N, Dolmatova E și colab.: Mecanismele structurale și moleculare ale remodelării joncțiunii gap în miocite din zona de frontieră epicardică în urma infarctului miocardic. *Circ Res* 104:1103, 2009.

Danik SB, Liu F, Zhang F și colab.: Modularea expresiei joncțiunii golului cardiac și susceptibilitatea aritmică. *Circ Res* 95:1035, 2004.

Morley GE, Danik SB, Bernstein S și colab.: Cuplarea intercelulară redusă duce la propagarea paradoxală în joncțiunea Purkinje-ventriculară și la activarea miocardică aberantă. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:4126, 2005.

Yao JA, Gutstein DE, Liu F și colab.: Cuplare celulară între perechile de miocite ventriculare din inimi murine cu deficit de connexin43. *Circ Res* 93:736, 2003.

Firouzi M, Ramanna H, Kok B și colab.: Asociația polimorfismelor genei umane connexin40 cu vulnerabilitatea atrială ca factor de risc pentru fibrilația atrială idiopatică. *Circ Res* 95:e29, 2004.

Gard JJ, Yamada K, Green KG, și colab.: Remodeling of gap junctions and slow conducting in a mouse model of desmin-related cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 67:539, 2005.

Kaplan SR, Gard JJ, Carvajal-Huerta L, et al: Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol* 13:26, 2004.

Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, și colab.: Remodeling of gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos boala). *Ritmuli inimii* 1:3, 2004.

Oxford EM, Musa H, Maass K și colab.: remodelarea Connexin43 cauzată de inhibarea expresiei plakofilinei-2 în celulele cardiace. *Circ Res* 101:703, 2007.

Rubart M, Zipes DP: Mecanisme de moarte subită cardiacă. *J Clin Invest* 115:2305, 2005.

Reuter H, Henderson SA, Han T, et al: Schimbătorul $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ este esențial pentru acțiunea glicozidelor cardiace. *Circ Res* 90:305, 2002.

Lei M, Jones SA, Liu J, et al: Requirement of neuronal- and cardiac-type sodium channels for murine sinoatrial node pacemaking. *J Physiol* 559:835, 2004.

Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D: Fiziologia și farmacologia curentului de stimulare cardiacă („amuzant”). *Pharmacol Ther* 107:59, 2005.

Verkerk AO, den Ruijter HM, Bourier J și colab.: Uleiul de pește dietetic reduce curentul stimulatorului cardiac și ritmul cardiac la iepure. *Ritmul inimii* 6:1485, 2009.

Costantini DL, Arruda EP, Agarwal P, et al: factorul de transcripție homeodomain Irx5 stabilește gradientul de repolarizare ventriculară cardiacă de șoarece. *Cell* 123:347, 2005.

Cooper PJ, Soeller C, Cannell MB: Cuplarea excitație-contrație în insuficiența cardiacă umană examinată prin clevarea potențialului de acțiune în miocitele cardiace de șobolan. *J Mol Cell Cardiol* 49:911, 2010.

Zygmunt AC, Goodrow RJ, Weigel CM: INaCa și $\text{Ia}(\text{Ca})$ contribuie la postdepolarizările întârziate induse de izoproterenol în celulele miocardice medii. *Am J Physiol* 275:H1979, 1998.

Bers DM, Ginsburg KS: Stoichiometria $\text{Na}:\text{Ca}$ și activarea citosolică dependentă de Ca a NCX în cardiomiocite intacte. *Ann NY Acad Sci* 1099:326, 2007.

Compoziția moleculară a canalelor ionice

Canale Na^+ dependente de tensiune

Subunitățile care formează pori (alfa) ale canalului Na^+ (Nav) dependent de tensiune au patru domenii omoloage (I până la IV), fiecare dintre ele conține șase regiuni transmembranare, iar aceste patru domenii vin împreună pentru a forma porul permeabil Na^+ (vezi Fig. 33-11). subunitatea Nav alfa proeminentă exprimată în miocardul mamiferelor. Denumirea canalului de sodiu dependent de tensiune constă din simbolul chimic al ionului principal care pătrunde (Na) și v , care indică principalul său regulator fiziologic (tensiune). Numărul care urmează după v indică subfamilia de gene (Nav1), iar numărul de după virgulă zecimală identifică izoforma canalului specific (de exemplu, Nav1.1). O nomenclatură identică se aplică canalelor de calciu și potasiu tensionate. Mutațiile în secvența care leagă domeniile III și IV în SCN5A , care sunt asociate cu sindromul LQT3, perturbă inactivarea canalului Nav și, prin urmare, dau naștere unui curent susținut de Na^+ în interior în timpul fazei de platou a potențialului de acțiune și la prelungirea potențialului de acțiune. Cazurile de sindrom de moarte subită a sugarului la americanii de culoare au fost legate de un polimorfism în gena SCN5A , care codifică o variantă de canal cardiac de sodiu cu inactivarea canalului diminuată în prezența pH -ului intracelular scăzut.2 Mutațiile în SCN5A sunt, de asemenea, legate de sindromul Brugada. Mutațiile sindromului Brugada au ca rezultat o amplitudine redusă a curentului Nav , ceea ce duce la încetinirea

potențialului de acțiune în faza 0, amplitudinea potențialului de acțiune redusă și repolarizarea fazei 1 modificate.

Subunitățile alfa care formează pori Nav1.5 se asamblează cu una sau două subunități Nav beta auxiliare pentru a forma canale Nav funcționale de suprafață celulară în cardiomiocite. Subunitățile Nav beta par să joace un rol important în ancorarea proteinelor canalelor ionice la membrana celulară exterioară.

Canale de Ca^{2+} dependente de tensiune

Ca^{2+} și canalele Nav, canalele Ca^{2+} (Cav) dependente de tensiune cardiacă sunt ansambluri ale unei subunități alfa care formează pori și subunități auxiliare Cav beta sau Cav alfa2-delta (vezi Fig. 33-11). Printre diferitele subunități alfa, Cav1.2, codificată de gena CACNA1C, este subunitatea proeminentă Cav alfa exprimată în miocardul mamiferelor. Canalele Cav1.2 prezintă multe dintre proprietățile dependente de timp și tensiune și sensibilitățile farmacologice ale curenților cardiaci de Ca^{2+} de tip L (vezi Tabelul 33-3). Subunitățile accesorii modulează proprietățile funcționale ale canalelor Cav.

Subunitățile alfa Cav3.1/alpha1G formează un canal selectiv de Ca^{2+} cu caracteristici dependente de timp și tensiune și sensibilități farmacologice care seamănă cu cele ale canalului de Ca^{2+} de tip T activat de joasă tensiune. S-a demonstrat că întreruperea genei care codifică subunitățile alfa Cav3.1/alpha1G (CACNA1G) la șoareci s-a demonstrat că încetinește rata nodului sinusal și conducerea AV, în concordanță cu rolul său în funcția nodului sinoatrial și AV.3

Canale K^{+} dependente de tensiune

Canalele K^{+} dependente de tensiune (Kv) sunt compuse din patru subunități (alfa) separate care formează pori, fiecare conținând șase regiuni (S1 până la S6) de aminoacizi hidrofobi despre care se crede că formează domenii care se întinde pe membrană (vezi Fig. 33-11). În plus, proteinele subunității alfa ale canalului Kv interacționează cu subunitățile accesorii ale canalului Kv, inclusiv minK, KChIP2 și MiRP1 (vezi Tabelul 33-3), pentru a forma canale funcționale de suprafață celulară cu proprietăți distincte dependente de timp și tensiune. Coasamblarea subunităților alfa Kv4.3 și a subunității accesorii KChIP2 dă naștere canalului Kv extern tranzitoriu cardiac Ito. Subunitățile alfa ERG1, împreună cu subunitățile accesorii MiRP1, contribuie la generarea de canale IKr cardiace funcționale. S-a demonstrat că mutațiile din gena care codifică ERG1 (KCNH2) stau la baza sindromului LQT2 congenital. Aceste mutații ale sindromului LQT2 sunt mutații cu pierdere a funcției care conduc la o expresie funcțională redusă a canalului IKr sau la modificări în procesarea sau traficul canalului.4

Subunitățile alfa KvLQT1 se asociază cu subunitățile accesorii minK pentru a forma canale funcționale care seamănă cu curenții K^{+} care se activează lent, neinactivați, denumiți IK, în miocardul uman. Mutațiile genei KCNE1 care codifică minK sunt asociate cu sindromul LQT5. Mutațiile din gena care codifică subunitățile alfa KvLQT1, KCNQ1, au fost legate de sindromul LQT1. Aceste mutații sunt toate mutații cu pierdere a funcției care au ca rezultat

o expresie redusă a canalelor IK funcționale în membrana exterioară. Două mutații cu un singur loc care provoacă FA familială sunt localizate pe resturile de aminoacizi adiacente în primul segment care se întinde pe membrană al KCNQ1 și duc la interacțiuni fizice modificate cu subunitățile KCNE1, ceea ce duce în cele din urmă la încetinirea dezactivării canalelor IKs.⁵

Subunitățile alfa Kv1.5 contribuie la canalele K⁺-selective cu caracteristici dependente de timp și tensiune care seamănă cu IK_{ur} care se activează rapid și se inactivează lent în miocitele atriale umane. Densitățile IK_{ur} sunt semnificativ diminuate în atriiile pacienților cu FA cronică.

Canalele K⁺ de conductivitate mică, sensibile la Ca²⁺ sunt ansambluri tetramerice de subunități SK alfa și stau la baza unui curent K⁺ activat de Ca²⁺, IK_{Ca}, în cardiomiocitele umane.⁶

Canalele K⁺ (Kir) cardiace cu rectificare interioară

Canalele Kir din miocitele cardiace, ca și în alte celule, conduc curentul interior la potențialele de membrană negative pentru EK și curenți mai mici la exterior la potențialele de membrană pozitive pentru EK. Activitatea canalelor Kir este o funcție atât a potențialului membranar, cât și a concentrației extracelulare de K⁺ ([K⁺]_o). Pe măsură ce [K⁺]_o se schimbă, canalul conduce curentul interior la potențiale negative pentru noul EK, în timp ce un curent mic în exterior într-un anumit interval de potențial pozitiv pentru noul EK rămâne. Canalele K⁺ care redresează spre interior sunt formate de subunitățile alfa care formează pori ale canalului K⁺ ale redresoarelor către interior (vezi Fig. 33-11). Spre deosebire de subunitățile Kv alfa, subunitățile Kir alfa au doar două (nu șase) domenii transmembranare (vezi Fig. 33-11). Studiile moleculare au furnizat dovezi directe că subunitățile alfa ale subfamiliei Kir2 (Kir2.1 și Kir2.2) codifică canalul Kir IK1 puternic rectificat în interior în cardiomiocite.

În cardiomiocite, subunitățile Kir6.2 alfa se adună cu proteinele receptorului de sulfoniluree pentru a forma canale IK_{ATP} sarcolemale K⁺-selective. Se crede că canalele IK_{ATP} joacă un rol esențial în ischemia și preconditionarea miocardică. De exemplu, deschiderea canalelor IK_{ATP} sarcolemale cardiace stă la baza supradenivelării electrocardiografice a segmentului ST în timpul ischemiei miocardice acute. Medicamente precum nicorandil și diazoxid deschid canalele K⁺ sensibile la adenosin trifosfat (ATP), în timp ce compușii sulfonilureei (cum ar fi glibenclamida) inhibă activitatea IK_{ATP}.

Baza moleculară a canalului K⁺ activat de acetilcolină IK_{ACh} este un heteromultimer de două subunități de canal de potasiu cu rectificare interioară, Kir3.1 și Kir3.4. Stimularea IK_{ACh} de către acetilcolină secretată vagal scade depolarizarea spontană în nodul sinoatrial și încetinește viteza de conducere în nodul AV. Adenosina, prin activarea proteinei G mediată de receptorul purinergic de tip 1, crește, de asemenea, activitatea IK_{ACh} în celulele atriale, nodului sinoatrial și nodului AV, făcând astfel acest compus un tratament de alegere pentru tahicardia de reintrare AV.

Canalul stimulatorului cardiac

Canalele care stau la baza stimulatorului cardiac („amuzant”) curentului If ale miocitelor sinoatriale sunt codificate de familia de gene a canalului HCN. Dintre cele patru subunități alfa care formează pori HCN cunoscute, HCN4 este cea mai puternic exprimată în miocardul mamiferelor. O mutație a genei HCN4 umană a fost legată de bradicardia sinusală familială.⁷

Yeh S, Chang H, Shieh R: Electrostaticele din porul citoplasmatic produc o rectificare intrinsecă în interiorul canalelor Kir2.1. *J Gen Physiol* 126:551, 2005.

Li N, Timofeyev V, Tuteja D și colab.: Ablajia unui canal K⁺ activat de Ca²⁺ (canal SK2) are ca rezultat prelungirea potențialului de acțiune în miocitele atriale și fibrilația atrială. *J Physiol* 587:1087, 2009.

Lakatta EG, Maltsev VA, Vinogradova TM: Un SISTEM cuplat de ceasuri intracelulare de Ca²⁺ și ceasuri de tensiune membranară de suprafață controlează mecanismul de cronometrare al stimulatorului cardiac al inimii. *Circ Res* 106:659, 2010.

Liao Z, Lockhead D, Larson ED și colab.: Fosforilarea și modularea canalelor HCN4 activate prin hiperpolarizare de către protein kinaza A în nodul sinoatrial de șoarece. *J Gen Physiol* 136:247, 2010.

Joung B, Tang L, Maruyama M și colab.: Dinamica calciului intracelular și accelerarea ritmului sinusal prin stimulare p-adrenergică. *Circulație* 119:788, 2009.

Miragoli M, Salvarami N, Rohr S: Miofibroblastele induc activitate ectopică în țesutul cardiac. *Circ Res* 101:755, 2007.

Kang G, Giovannone SF, Liu N și colab.: Celulele Purkinje de la șoarecii mutanți RyR2 sunt foarte aritmogene, dar răspund la terapia țintită. *Circ Res* 107:512, 2010.

Stuyvers BD, Dun W, Matkovich S, et al: Ca²⁺ scânteii și valuri în celulele Purkinje canine: Un sistem triplu stratificat de activare Ca²⁺. *Circ Res* 97:35, 2005.

Mecanisme de aritmogeneză

Patterson E, Po SS, Scherlag BJ și colab.: Declanșarea declanșării în venele pulmonare inițiată de stimularea nervoasă autonomă in vitro. *Ritmii inimii* 2:624, 2005.

Mohler PJ, Schott J, Gramolini AO și colab.: Mutația Ankyrin-B provoacă aritmie cardiacă QT lungă de tip 4 și moarte cardiacă subită. *Nature* 421:634, 2003.

Farzaneh-Far A, Lerman BB: Tahicardie idiopatică a tractului de flux ventricular. *Inima* 91:136, 2005.

Andersson DC, Marks AR: Fixarea scurgerii de Ca receptorului de rianodină - o nouă strategie terapeutică pentru insuficiența contractilă la nivelul inimii și mușchilor scheletici. *Drug Discov Today Dis Mech* 7:e151, 2010.

Cerrone MM, Colombi B, Santoro M și colab.: Tahicardie ventriculară bidirecțională și fibrilație provocate într-un model de șoarece purtător de mutație a receptorului cardiac de rianodină. *Circ Res* 96:77, 2005.

Terentyev D, Nori A, Santoro M și colab.: Interacțiuni anormale ale calsequestrinei cu complexul canalului de eliberare a calciului receptorului de rianodină legat de moartea subită cardiacă indusă de efort. *Circ Res* 98:1151, 2006.

Chelu MG, Sarma S, Sood S și colab.: Scurgerile de Ca^{2+} reticulului sarcoplasmatic mediată de calmodulin kinaza II promovează fibrilația atrială la șoareci. *J Clin Invest* 119:1940, 2009.

Lehnart SE, Mongillo M, Belinger A și colab.: Canalul de eliberare a Ca^{2+} scurs/receptorul 2 de rianodină provoacă convulsii și moarte subită cardiacă la șoareci. *J Clin Invest* 118:2230, 2008.

Yano M, Ikeda Y, Matsuzaki M: Manipularea alterată a Ca^{2+} intracelular în insuficiența cardiacă. *J Clin Invest* 115:556, 2005.

Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR și colab: Protecție împotriva aritmiei cardiace prin proteina calstabin2 de stabilizare a receptorului de rianodină. *Science* 304:292, 2004.

Lehnart SE, Terrenoire C, Reiken S și colab.: Stabilizarea receptorului cardiac de rianodină previne scurgerea intracelulară de calciu și aritmiile. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:7906, 2006.

Li X, Zima AV, Sheikh F și colab.: Semnalizarea Ca^{2+} aritmogenă indusă de endotelină este abolită în miocitele atriale ale șoarecilor cu deficit de receptor de tip 2 de inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3). *Circ Res* 96:1274, 2005.

Hirose M, Stuyvers BD, Dun W, și colab: Evenimente ample de eliberare de calciu perinuclear de lungă durată generate de o interacțiune între receptorii ryanodină și IP3 în celula Purkinje canină. *J Mol Cell Cardiol* 45:176, 2008.

Zima AV, Blatter LA: Semnalizarea Ca^{2+} dependentă de inozitol-1,4,5-trifosfat în cuplarea excitație-contrație atrială și aritmii ale pisicii. *J Physiol* 555:607, 2004.

Zhao ZH, Zhang HC, Xu Y: Semnalizarea Ca^{2+} dependentă de inozitol-1,4,5-trifosfat și rianodină într-un model de câine cronic de fibrilație atrială. *Cardiologie* 107:269, 2007.

Fujiwara K, Tanaka H, Mani H și colab.: Apariția în explozie a undelor intracelulare de Ca^{2+} evocă depolarizare oscilatorie aritmogenă prin schimbătorul $Na^{+}-Ca^{2+}$. *Circ Res* 103:509, 2008.

Myles RC, Wang L, Kang C și colab.: Stimularea p-adrenergică locală depășește nepotrivirea sursă-chivot pentru a genera aritmie focală. *Circ Res* 110:1454, 2012.

Belevych AE, Terentyev D, Terentyeva R și colab.: Refractaritatea de semnalizare scurtată a Ca^{2+} stă la baza aritmogenezei celulare într-un model postinfarct de moarte subită cardiacă. *Circ Res* 110:569, 2012.

Kass RS, Moss AJ: Sindromul QT lung: perspective noi asupra mecanismelor aritmiilor cardiace. *J Clin Invest* 112:810, 2003.

Itzhaki I, Maizels L, Huber I și colab.: Modelarea sindromului QT lung cu celule stem pluripotente induse. *Nature* 471:225, 2011.

Moretti A, Bellin M, Welling A și colab: Modele de celule stem pluripotente induse de pacient pentru sindromul QT lung. *N Engl J Med* 363:1397, 2010.

Lee P, Klos M, Bollensdorff C și colab.: Tensiunea și cartografierea simultană a calciului a monostraturilor de miocite cardiace derivate din celule stem pluripotente induse uman purificate genetic. *Circ Res* 110:1556, 2012.

Glukhov AV, Fedorov VV, Lou Q și colab.: Dispersia transmurală a repolarizării în ventriculul uman care eșuează și fără eșec. *Circ Res* 106:981, 2010.

El-Sherif N, Jalife J: Bloc atrioventricular paroxistic: sunt mecanisme de blocare de faza 3 și faza 4 sau nume greșite? *Ritmul inimii* 6:1514, 2009.

Spach M: Creșterea dovezilor că fibroza generează un mecanism major pentru fibrilația atrială. *Circ Res* 101:743, 2007.

Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL și colab: Distribuția spațială a fibrozei guvernează dinamica undelor de fibrilație în atriul stâng posterior în timpul insuficienței cardiace. *Circ Res* 101:839, 2007.

Munoz V, Grzeda KR, Desplantez T și colab: Expresia adenovirală a Iks contribuie la întreruperea undei și la conducerea fibrilatoare în monostraturile cardiomiocitelor ventriculare de șobolan neonatal. *Circ Res* 101:475, 2007.

Wu J, Zipes DP: Reintrare transmurală declanșată de stimularea epicardică în timpul ischemiei acute în mușchiul ventricular canin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H2004, 2002.

Ueda N, Zipes DP, Wu J: Modularea funcțională și transmurală a comportamentului celulelor M în peretele ventricular canin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287:H2569, 2004.

Weiss JN, Qu Z, Chen PS și colab.: Dinamica fibrilației cardiace. *Circulație* 112:1232, 2005.

Chen Y, Chen S: Electrofiziologia venelor pulmonare. J Cardiovasc Electrophysiol 17:220, 2006.

Chou CC, Nihei M, Zhou S și colab.: Dinamica calciului intracelular și reintrarea anizotropă în venele pulmonare canine izolate și atriul stâng. Circulation 111:2889, 2005.

Chou CC, Zhou S, Tan AY și colab.: Harta de înaltă densitate a venelor pulmonare și a atriului stâng în timpul administrării de ibutilidă într-un model canin de fibrilație atrială susținută. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289:H2704, 2005.

Mahida S, Lubitz SA, Rienstra M, et al: Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms. Cardiovasc Res 89:692, 2011.

Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL și colab: Variantele comune în KCNN3 sunt asociate cu fibrilația atrială singură. Nat Genet 42:240, 2010.

Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, et al: Meta-analiză identifică șase noi loci de susceptibilitate pentru fibrilația atrială. Nat Genet 44:670, 2012.

Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR și colab.: Reglarea defectuoasă a receptorului de rianodină cardiacă în timpul fibrilației atriale. Tiraj 111:2025, 2005.

Zhang Z, He Y, Tuteja D și colab.: Rolurile funcționale ale canalelor de calciu Cav1.3 (α1D) în atri: Perspective obținute de la șoareci mutanți nuli direcționați pe gene. Circulation 112:1936, 2005.

Temple J, Frias P, Rottman J și colab.: Fibrilație atrială la șoareci KCNE1-null. Circ Res 97:62, 2005.

Aanhaanen WT, Boukens BJ, Sizarov A și colab.: Modelarea defectuoasă dependentă de Tbx2 a miocardului canalului atrioventricular provoacă formarea căilor accesorii la șoareci. J Clin Invest 121:534, 2011.

Ciaccio EJ, Ashikaga H, Kaba RA și colab.: Modelul tahicardiei ventriculare reintrante bazat pe geometria zonei de frontieră a infarctului prezice caracteristicile circuitului reintrant, așa cum este determinat de maparea activării. Ritmul inimii 4:1034, 2007.

Cabo C, Boyden PA: Remodelarea heterogenă a joncțiunii gap stabilizează circuitele de reintrare în zona de frontieră epicardică a infarctului canin de vindecare: un studiu computațional. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291:H2606, 2006.

Morita H, Zipes DP, Morita ST și colab.: Ablatia epicardică elimină aritmiile ventriculare într-un model experimental al sindromului Brugada. Ritmul inimii 6:665, 2009.

Watanabe H, Koopmann TT, Scouarnec SL și colab: Mutații ale subunității p1 ale canalului de sodiu asociate cu sindromul Brugada și boala de conducere cardiacă la om. J Clin Invest 118:2260, 2008.

Cerrone M, Priori SG: Genetica morții subite: Focus pe canalopatiile moștenite. Eur Heart J 32:2109, 2011.

Morita H, Zipes DP, Wu J: Sindromul Brugada: Perspective ale supradenivelării ST, aritmogenității și stratificării riscului din observații experimentale. Ritmul inimii 6:S34, 2009.

ter Keurs HEDJ, Boyden PA: Calciu și aritmogeneză. Physiol Rev 87:457, 2007.

Fernandez-Velasco M, Rueda A, Rizzi N, și colab: Creșterea sensibilității Ca^{2+} a mutantului receptorului de rianodină RyR2R4496C subia tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminergice. Circ Res 104:201, 2009.

Zhou Q, Xiao J, Jiang D și colab.: Carvedilolul și noii săi analogi suprimă eliberarea de Ca^{2+} indusă de supraîncărcare aritmogenă. Nat Med 17:1003, 2011.

Watanabe H, Chopra N, Laver D și colab: Flecainida previne tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică la șoareci și oameni. Nat Med 15:380, 2009.

Li D, Liu Y, Maruyama M, et al: Pierdere restrictivă a plakoglobinei în cardiomiocite duce la cardiomiopatie aritmogenă. Hum Mol Genet 20:4582, 2011.

Tabereaux PB, Dossdall DJ, Ideker RE, et al: Mecanisme de întreținere VF: Wandering wavelets, mamă rotoare, sau focare. Ritmul inimii 6:405, 2009.

Ten Tusscher KH, Hren R, Panfilov AV: Organizarea fibrilației ventriculare în inima umană. Circ Res 100:e87, 2007.

Newton JC, Smith WM, Ideker RE: Distribuția transmurală globală estimată a ratei de activare și a blocului de conducere în timpul fibrilației ventriculare porcine și canine. Circ Res 94:836, 2004.

Choi B, Nho W, Liu T, et al: Durata de viață a frecvențelor de fibrilație ventriculară. Circ Res 91:339, 2002.

Roger JM, Huang J, Melnick SB și colab: Reintrare susținută în ventriculul stâng al inimii de porc fibrilatoare. Circ Res 92:539, 2003.

Weiss JN, Qu Z, Chen PS și colab.: Dinamica fibrilației cardiace. Circulation 112:1232, 2005.

Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, și colab.: De la puls la fără puls: Saga alternelor cardiace. Circ Res 98:1244, 2006.

Chan PJ, Osteen JD, Xiong D și colab.: Caracterizarea mutațiilor de fibrilație atrială KCNQ1 relevă dependența distinctă de KCNE1. J Gen Physiol 139:135, 2012.

Li N, Timofeyev V, Tuteja D și colab.: Ablația unui canal K⁺ activat de Ca²⁺ (canal SK2) are ca rezultat prelungirea potențialului de acțiune în miocitele atriale și fibrilația atrială. J Physiol 587:1087, 2009.

Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D: Fiziologia și farmacologia curentului de stimulare cardiacă („amuzant”). Pharmacol Ther 107:59, 2005.

Diagnosticul aritmiilor cardiace

John M. Miller și Douglas P Zipes

Turbulența ritmului cardiac, 669

Dispersia QT, 669

Electrocardiografie medie a semnalului și

Potențiale târzii, 669

T Wave Alternans, 669

Testarea sensibilității reflexului baroreceptor, 669

Cartografierea suprafeței corporale, 669

Imagistica electrocardiografică, 670

Testarea masei verticale, 670

Electrocardiografie esofagiană, 670

ELECTROFIZIOLOGIC INVAZIV

STUDII, 670

Complicațiile studiilor electrofiziologice, 674

MAPARE CARDIACĂ DIRECTĂ:

ÎNREGISTRAREA POTENȚIALULUI DIRECT

DIN INIMĂ, 674

În gestionarea aritmiilor clinice, medicii trebuie să evalueze și să trateze întregul pacient, nu doar tulburările de ritm.¹ Unele aritmii sunt periculoase pentru pacient, indiferent de situația clinică (de exemplu, fibrilația ventriculară [FV]), în timp ce altele sunt periculoase din cauza cadrului clinic (de exemplu, pacientul cu fibrilație arterială coronară cu fibrilație atrială severă). Unele anomalii de ritm, cum ar fi complexe ventriculare premature (PVC), pot fi foarte simptomatice, dar nu sunt asociate cu niciun rezultat advers, în timp ce unii pacienți cu FA nu prezintă deloc simptome, dar pot prezenta totuși un risc semnificativ de accident vascular cerebral. Evaluarea pacientului începe cu o anamneză atentă și un examen fizic și, de obicei, ar trebui să progreseze de la cel mai simplu la cel mai complex test, de la cel mai puțin invaziv și mai sigur la cel mai invaziv și riscant și de la cele mai puțin costisitoare evaluări în afara spitalului la cele care necesită spitalizare și proceduri sofisticate, costisitoare și potențial riscante. Ocazional, în funcție de circumstanțele clinice, medicul poate dori să treacă direct la o procedură costisitoare asociată cu un anumit risc, cum ar fi un studiu electrofiziologic (EPS), înainte de a obține o înregistrare electrocardiografică de 24 de ore. În cele mai multe cazuri, managementul aritmiei are un dublu scop: evaluarea și tratamentul trebuie să abordeze nu numai simptomele pacientului, ci și orice riscuri pe care le prezintă aritmia pentru individ.

ISTORIE

Pacienții cu tulburări ale ritmului cardiac pot avea diverse plângeri, dar simptome precum palpitațiile, sincopa, presincopa sau dispneea îi determină de obicei să solicite ajutorul unui medic. Conștientizarea lor asupra palpitațiilor și a unui ritm cardiac regulat sau neregulat variază foarte mult. Unii pacienți percep ușoare variații ale ritmului inimii cu o acuratețe neobișnuită, în timp ce alții ignoră chiar episoadele susținute de tahicardie ventriculară (TV); încă alții se plâng de palpitații când au de fapt un ritm sinusal regulat.

În evaluarea unui pacient cu o aritmie cunoscută sau suspectată, ar trebui să se obțină câteva informații cheie care pot ajuta la determinarea unui diagnostic sau pot ghida teste de diagnostic ulterioare. Modul de debut al unui episod poate oferi indicii despre tipul de aritmie sau opțiunea de tratament preferată. De exemplu, palpitațiile care apar în contextul efortului, frică sau furie sunt adesea cauzate de tahicardii automate sau declanșate, sensibile la catecolamine, care pot răspunde la agenții de blocare adrenergică (vezi capitolul 35); palpitațiile care apar în repaus sau care trezesc pacientul pot fi cauzate de inițierea vagală,

cum ar fi FA. Amețelile sau sincopa care apar la fixarea unui guler bine fixat, bărbierirea gâtului sau întoarcerea capului sugerează hipersensibilitate a sinusului carotidian. Evenimentul declanșator poate ajuta la stabilirea prezenței unei anomalii moștenite de canal ionic (vezi capitolul 32). Modul de terminare a episoadelor poate fi, de asemenea, de ajutor: palpitațiile care sunt terminate în mod sigur prin reținere sau prin Valsalva sau alte manevre vagale implică probabil nodul atrioventricular (AV) ca parte integrantă a unui circuit de tahicardie; ocazional, tahicardiile atriale focale sau TV pot fi terminate cu manevre vagale. Pacienții trebuie întrebați despre frecvența și durata episoadelor și severitatea simptomelor. La unele femei, caracteristicile episoadelor lor variază în funcție de ciclul menstrual. Aceste caracteristici pot ajuta la ghidarea cât de agresiv și rapid are nevoie medicul pentru a urma un plan diagnostic sau terapeutic (un pacient cu episoade zilnice asociate cu aproape sincopă sau dispnee severă justifică o evaluare mai rapidă decât o face unul cu episoade rare de palpitații ușoare și fără alte simptome). Pacienții își pot raporta uneori ritmul cardiac în timpul unui episod (fie rapid, fie lent, regulat sau neregulat) numărând direct pulsul sau utilizând un monitor automat al tensiunii arteriale sau al ritmului cardiac sau o aplicație pentru telefonul inteligent. Caracteristicile modului de debut și frecvența episoadelor pot ghida alegerea testelor de diagnostic (vezi mai târziu).

De asemenea, trebuie căutat un istoric atent al medicamentelor și dietei; unele decongestionante nazale pot provoca episoade de tahicardie, în timp ce picăturile oculare blocante beta-adrenergice pentru tratamentul glaucomului se pot scurge în canalele lacrimale, pot fi absorbite sistemic și pot precipita sincopa secundară bradicardiei. Suplimentele alimentare, în special cele care conțin stimulente precum efedrina, pot provoca aritmii. O listă tot mai mare de medicamente poate afecta direct sau indirect repolarizarea ventriculară și poate produce sau exacerba tahiaritmii legate de intervalul QT lung (vezi capitolul 9; vezi și www.crediblemeds.org). Pacientul trebuie chestionat cu privire la prezența bolilor sistemice care pot fi asociate cu aritmii, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică, tireotxicoza (vezi capitolul 81), pericardita (vezi capitolul 71) și insuficiența cardiacă cronică (vezi capitolele 24 și 25), precum și leziuni toracice anterioare, terapie chirurgicală sau chimioterapie sau radioterapie. Un istoric familial de tulburări de ritm este adesea prezent la cei cu sindrom QT lung, FA sau alte sindroame aritmice moștenite, cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 66) și distrofia musculară sau miotonică (vezi capitolul 87).

EXAMENUL FIZIC

Examinarea unui pacient în timpul unui episod de aritmie poate fi revelatoare. Ar trebui evaluate ritmul cardiac și tensiunea arterială, precum și cât de bolnavă apare persoana. Evaluarea presiunii venoase jugulare și a formei de undă poate dezvălui oscilațiile rapide ale flutterului atrial sau „tunului” A undelor care indică contracția atriului drept împotriva

o valvă tricuspidă închisă la pacienții cu disociere AV în tulburări precum blocul cardiac complet sau TV. Variațiile intensității primului zgomot cardiac și ale tensiunii arteriale sistolice au aceleași implicații.

Manevrele fizice din timpul tahicardiei pot avea valoare diagnostică și terapeutică. După cum sa menționat, manevra Valsalva² (precum și masajul sinusului carotidian) determină o creștere tranzitorie a tonusului vagal; tahiaritmiile care depind de nodul AV pentru continuare se pot termina sau încetini cu aceste manevre, dar pot prezenta nicio schimbare. Chiar dacă atriale focale și TV se termină ocazional ca răspuns la stimularea vagală, tahicardia sinusală încetinește ușor, dar revine la ritmul inițial la scurt timp după aceea; răspunsul ventricular în timpul flutterului și fibrilației atriale și a altor tahicardii atriale poate scădea pentru scurt timp. În timpul tahicardiilor cu QRS larg cu o relație 1:1 între undele P și complexe QRS, influența vagală poate înceta sau încetini o tahicardie supraventriculară (SVT) care depinde de nodul AV pentru perpetuare; pe de altă parte, efectele vagale asupra nodului AV pot bloca temporar conducerea retrogradă și pot stabili astfel diagnosticul de TV prin demonstrarea disocierii AV. Deoarece efectul oricăreia dintre aceste manevre fizice durează de obicei doar câteva secunde, clinicienii trebuie să fie gata să observe sau să înregistreze orice modificări ale ritmului pe o electrocardiogramă (ECG) atunci când manevra este efectuată sau răspunsul poate să nu fie apreciat.

Masajul carotidian se efectuează cu pacientul în decubit dorsal și confortabil, iar capul înclinat departe de lateral fiind stimulat. Auscultarea atentă pentru loviturile carotidiene trebuie întotdeauna să preceadă orice încercare de masaj carotidian (evenimentele embolice au fost asociate cu masajul³). Zona sinusului carotidian, la bifurcația arterei, se palpează cu două degete la unghiul maxilarului până se simte un puls bun. Chiar și această cantitate minimă de presiune poate induce un răspuns hipersensibil la indivizii susceptibili. Dacă nu se observă niciun efect inițial, se efectuează o mișcare laterală sau de rotație a degetelor deasupra locului, timp de până la 5 secunde. Un răspuns negativ este lipsa efectului asupra ECG după 5 secunde de presiune adecvată pentru a provoca disconfort ușor. Deoarece răspunsurile la masajul carotidian pot diferi pe cele două părți, manevra se poate repeta pe partea opusă; cu toate acestea, ambele părți nu ar trebui să fie niciodată stimulate simultan. Este posibil ca rezultatele să nu fie ușor de reprodus, chiar și în câteva minute de la o încercare anterioară.

Constatările fizice pot sugera prezența unei boli cardiace structurale (și astfel, în general, o situație clinic mai gravă, cu un prognostic general mai prost), chiar și în absența unui episod de aritmie. De exemplu, un impuls apical deplasat lateral sau diskinetic, un suflu regurgitant sau stenotic sau un al treilea zgomot cardiac la un adult în vârstă pot denota o disfuncție sau leziuni miocardice sau valvulare semnificative.

ELECTROCARDIOGRAMĂ

ECG este instrumentul principal pentru analiza aritmiilor (vezi capitolul 12); un EPS, în care cateterele intracardiace sunt folosite pentru a înregistra activitatea din mai multe regiuni ale inimii simultan, este mai definitiv, dar nu întotdeauna disponibil imediat. Inițial, este înregistrat un ECG cu 12 derivații. În plus, o înregistrare lungă și continuă cu utilizarea cablului care arată unde P distincte este adesea utilă pentru o analiză mai atentă; de obicei, acesta este unul dintre derivațiile inferioare (2, 3, aVF), V1 sau aVR. ECG-ul obținut în timpul unui episod de aritmie poate fi diagnostic în sine și poate evita necesitatea unor teste

diagnostice suplimentare. Figura 34-1 prezintă un algoritm pentru diagnosticul tahiaritmiilor specifice din ECG cu 12 derivații (vezi capitolul 37). Un punct de ramură major în diagnosticul diferențial se referă la durata QRS: tahicardiile cu QRS largi ($>0,12$ secunde) sunt adesea TV, iar tahicardiile cu QRS îngust ($<0,12$ secunde) sunt aproape întotdeauna SVT, dar există o oarecare suprapunere (Tabelul 34-1). În continuare, cele mai importante întrebări de răspuns, indiferent de lățimea QRS, se referă la caracteristicile undelor P. Dacă undele P nu sunt clar vizibile pe ECG obișnuit, activitatea atrială poate fi ocazional discernată prin plasarea derivațiilor brațului drept și stâng în diferite poziții anterioare ale pieptului (așa-numitele derivații Lewis), prin înregistrarea atrială.

electrograme folosind înregistrări intracardiace atriale drepte (prin derivații de stimulare transvenoasă permanente sau temporară), sau folosind electrozi esofagieni sau o ecocardiogramă; ultimele metode nu sunt ușor disponibile în majoritatea situațiilor clinice și consumă timp prețios atunci când ai de-a face cu un pacient bolnav. O bandă lungă de ritm poate fi obținută de obicei și poate oferi indicii importante prin dezvoltarea undelor P dacă apar perturbări în timpul aritmiei (de exemplu, modificări ale ratei, complexe premature, terminarea bruscă și efectul manevrelor fizice, așa cum sa menționat mai devreme).

Fiecare aritmie ar trebui abordată într-o manieră sistematică pentru a răspunde la câteva întrebări cheie; după cum sa sugerat mai devreme, multe dintre aceste întrebări se referă la caracteristicile undei P și subliniază importanța evaluării cu atenție a ECG pentru acestea. Dacă undele P sunt vizibile, frecvența atrială și ventriculară sunt identice? Sunt intervalele PP și RR regulate sau neregulate? Dacă este neregulat, este o neregula consecventă, care se repetă? Există o undă P legată de fiecare complex QRS? Unda P pare să preceadă (interval RP lung) sau urmează (interval RP scurt) complexul QRS (fig. 34-2)? Intervalele RP și PR rezultante sunt constante? Sunt toate undele P și complexe QRS identice? Este vectorul undei P normal sau anormal? Duratele P, PR, QRS și QT sunt normale? Odată ce aceste întrebări au fost abordate, trebuie să se evalueze semnificația aritmiei din perspectiva cadrului clinic. Ar trebui tratată și, dacă da, cum? Pentru SVT cu un complex QRS normal, poate fi util un arbore de decizie ramificat, cum ar fi cel prezentat în Figura 34-1.4

Diagrama pe scară

O diagramă în scară, derivată din ECG, este utilizată pentru a descrie schematic depolarizarea și conducerea pentru a ajuta la înțelegerea ritmului. Liniile drepte sau ușor înclinate desenate pe un cadru etajat sub un ECG reprezintă evenimente electrice care au loc în diferite

structuri cardiace (fig. 34-3). Deoarece ECG și, prin urmare, diagrama scară reprezintă activitatea electrică în raport cu o bază de timp, conducerea este indicată de liniile diagramei scară înclinate într-o direcție de la stânga la dreapta. O linie abruptă reprezintă o conducere rapidă; liniile mai înclinate descriu o conducere mai lentă. O bară scurtă desenată perpendicular pe o linie înclinată reprezintă conducerea blocată. Activitatea care are originea într-un loc ectopic, cum ar fi ventriculul, este indicată de liniile care emană din

acel nivel. Descărcarea și conducerea nodului sinusal și, în anumite circumstanțe, descărcarea și conducerea joncțiunii AV pot fi doar deduse; activitatea lor nu este înregistrată direct pe ECG.

TESTE SUPLIMENTARE

Majoritatea pacienților au doar episoade ocazionale de aritmie și petrec cea mai mare parte a timpului în ritmul inițial (de exemplu, sinus, FA). ECG în timpul ritmului de repaus al pacientului poate oferi indicii despre prezența unui substrat pentru aritmie (adică anomalii structurale sau fiziologice din care pot apărea aritmii). Câteva dintre aceste anomalii sunt prezentate în Figura 34-4. Recent, constatarea comună pe ECG a repolarizării precoce (în derivațiile precordiale laterale și inferioare) a fost observată la unii pacienți cu FV primară (adică, fără boală cardiacă structurală identificabilă). La majoritatea pacienților

Linia de bază

Long-RP SVT

Tahicardie atrială

Reintrare nodal AV atipică SVT ortodomică (AP cu conducere lentă)

FIGURA 34-2 Diagnosticul diferențial al diferitelor tipuri de SVT pe baza momentului activității atriale (intervale RP și PR). Stânga, ritm normal. Diferite tipuri de tahicardie sunt enumerate mai jos modelele electrocardiografice reprezentative pe care le pot produce, clasificate în funcție de poziția undei P în raport cu complexul QRS. Un vârf de săgeată arată locația undei P în fiecare exemplu. Diagnosticalele dintre paranteze sunt cauze rare ale constatărilor notate. AP = cale accesorie.

34

Diagnosticul aritmiilor cardiace

ECG

Atrium

Joncțiune AV

Ventricul

ECG

Atrium

Joncțiune AV

Ventricul

D

FIGURA 34-3 Semnale intracardiace și diagrame ladder. A, O singură bătaie este prezentată cu semnale intracardiace însoțitoare de la nodul sinusal, atriumul drept, nodul AV și regiunile fascicul His și ventriculul drept. B, Aceeași ritm este prezentată cu diagrama scară de mai jos. Regiunile cardiace au fost împărțite în niveluri separate prin linii orizontale. Liniile punctate verticale denotă apariția undei P și a complexelor QRS. Observați liniile relativ abrupte (conducție rapidă prin atrium, fascicul His și mușchiul ventricular) și liniile mai ușor înclinate pe măsură ce impulsul traversează sinusurile și nodurile AV (semnând o conducere lentă). C, Mai multe situații diferite sunt descrise cu diagrame explicative pe scară însoțitoare. Beat 1 este normală, ca în B; bataia 2 prezintă întârziere AV de gradul I, cu panta mai graduală decât în mod normal în nivelul nodal AV semnificând o conducere foarte lentă în această regiune. În ritmul 3, este afișat un complex atrial prematur (începând cu nivelul atrial de la asterisc) și produce o undă P inversată pe ECG. În ritmul 4, un impuls ectopic apare în fascicul His (asterisc) și se propagă la ventricul, precum și retrograd prin nodul AV către atrium. În ritmul 5, un complex ectopic ventricular (asterisc) conduce retrograd prin fascicul His și nodul AV și în cele din urmă către atrium. D, este prezentat un ciclu Wenckebach AV (bloc de gradul II tip I). Pe măsură ce intervalul PR crește progresiv de la stânga la dreapta în figură, panta liniei în regiunea nodale AV este progresiv mai puțin abruptă până când nu reușește să se propage deloc după a patra undă P (linie mică perpendiculară pe linia de conducere a nodului AV înclinată), după care ciclul se repetă. A = înregistrarea atrială; H = înregistrarea lui; V = înregistrare ventriculară.

Aritmii, moarte subită și sincopă

Semnul Brugada

displazie RV

RBBB + PR lung

(conducție întârziată) (undă delta - QRS slurred) (denivelare ST închisă) (undă epsilon - ST undulat) SVT, FA preexcitată

Bloc AV

QT lung
(QT >440 msec)

VT, VF

Wolff-Parkinson-Alb

QT scurt

(QT <300 msec)
VT, VF

VT, VF

VT, VF

QRS fragmentat
(crestături multiple)
VT, VF

FIGURA 34-4 Anomalii electrocardiografice ale ritmului de repaus care sugerează potențialul de aritmie. Cablul V1 este prezentat în fiecare exemplu; un complex normal este prezentat în stânga pentru referință. CM = cardiomiopatie; RBBB = bloc de ramură a fasciculului drept; RV = ventricul drept.

cu SVT (în afară de cei cu sindrom Wolff-Parkinson-White), constatările la ECG de repaus sunt normale. Acest lucru este valabil și pentru mulți pacienți cu tahiaritmii ventriculare. Astfel, deși este capabil să prezinte o anomalie cu posibile implicații aritmice, ECG-ul de repaus nu este un instrument foarte sensibil. În lumina acestui fapt, următoarele teste

suplimentare pot fi utilizate pentru a evalua pacienții care au aritmii cardiace. Alegerea de către medic a testului pe care să-l folosească depinde de circumstanțele clinice. De exemplu, un pacient cu mai multe episoade zilnice de presincopă este probabil să aibă un eveniment înregistrat pe un monitor electrocardiografic ambulator (Holter) de 24 de ore, în timp ce la un pacient care se plânge de palpitații rare induse de efort, testul de efort poate fi mai probabil să ofere un diagnostic.

Teste de efort

Exercițiul poate induce diferite tipuri de tahiaritmii supraventriculare și ventriculare și, mai puțin frecvent, bradiaritmii (vezi capitolul 13). Ectopia ventriculară se dezvoltă la aproximativ o treime dintre subiecții normali, ca răspuns la testele de efort. Ectopia este mai probabil să apară la ritmuri cardiace mai rapide, de obicei sub formă de PVC-uri ocazionale cu morfologie constantă sau chiar perechi de PVC-uri și adesea nu este reproductibilă de la un test de stres la altul. Trei până la șase bătaii de TV nesusținută pot apărea la pacienții normali, în special la vârstnici, iar apariția acestora nu stabilește existența unei boli ischemice sau a altor forme de boală cardiacă și nici nu prezice o morbiditate sau mortalitate cardiovasculară crescută. PVC-urile sunt adesea mai frecvente în timpul efortului decât în repaus și cresc în frecvență odată cu vârsta; apariția lor nu implică prezența bolilor cardiace structurale. O creștere persistentă a frecvenței cardiace după încheierea exercițiului (întârziere în revenirea la valoarea inițială) este asociată cu un prognostic cardiovascular mai prost.

PVC se dezvoltă la aproximativ 50% dintre pacienții cu boală coronariană ca răspuns la testele de efort. Ectopia ventriculară apare la acești pacienți la frecvență cardiacă mai mică (<130 bătaii/min) decât la populația normală și apare adesea și în perioada de recuperare timpurie. Ectopia frecventă (>7 PVC/min) sau complexă este asociată cu un prognostic mai rău. Exercițiul reproduce TV sau FV susținută la mai puțin de 10% dintre pacienții cu TV sau FV spontană târziu după infarctul miocardic, iar acești pacienți au un prognostic mai rău. Relația exercițiului cu aritmia ventriculară la pacienții cu inimi structural normal nu are implicații prognostice.

Pacienții care prezintă simptome în concordanță cu o aritmie indusă de efort (de exemplu, sincopă, palpitații susținute) trebuie luați în considerare pentru testarea de stres. Testarea de stres poate fi indicată pentru a provoca aritmii supraventriculare și ventriculare, pentru a determina relația dintre aritmie și activitate, pentru a ajuta la alegerea terapiei antiaritmice și pentru a descoperi răspunsurile proaritmice și, eventual, pentru a oferi o perspectivă asupra mecanismului tahicardiei. Testul poate fi efectuat în siguranță; cu toate acestea, înregistrarea ambulatorie prelungită este mai sensibilă decât testarea la efort în detectarea majorității aritmiilor. Deoarece oricare tehnică poate descoperi aritmii grave pe care cealaltă tehnică le ratează, ambele examinări pot fi indicate pentru pacienții selectați. Testele de stres sunt frecvent utile la pacienții cu sindrom QT lung și TV catecolaminergică (vezi capitolele 13 și 32).⁵

Înregistrare electrocardiografică în spital

Sistemele de monitorizare electrocardiografică sunt utilizate în proporții tot mai mari de pacienți internați, indiferent de antecedentele sau suspiciunea de aritmii. Aceste sisteme pot furniza informații valoroase despre anomalii de ritm, inclusiv modul de debut și terminare, și permit achiziționarea promptă a unui ECG complet cu 12 derivații pentru mai multe detalii. Telemetria poate dezvălui blocul cardiac intermitent la un pacient cu presincopă care poate justifica luarea în considerare a implantării stimulatorului cardiac sau poate evidenția TV nesuținută la un pacient cu infarct miocardic anterior și disfuncție ventriculară stângă și poate determina un studiu de electrofiziologie pentru evaluarea ulterioară a riscului. Totuși, de câte ori telemetria este utilă în astfel de cazuri, poate fi înșelătoare: artefactul poate simula VT sau FV, blocarea inimii sau asistolia. Este necesară o examinare atentă pentru a evita testele și procedurile inutile la pacienții cu aceste aritmii artefactuale (Fig. 34-5; real și artefact pe monitor).

Înregistrare electrocardiografică pe termen lung

Înregistrarea electrocardiografică prelungită la pacienții care desfășoară activități zilnice normale este cea mai utilă metodă neinvazivă pentru a documenta și cuantifica frecvența și complexitatea unei aritmii, pentru a corela aritmia cu simptomele pacientului și pentru a evalua efectul terapiei antiaritmice asupra aritmiei spontane. De exemplu, înregistrarea ritmului sinusal normal în timpul episodului simptomatic tipic al pacientului exclude efectiv aritmia cardiacă ca cauză. În plus, unele înregistratoare pot documenta modificări ale contururilor QRS, ST și T.

Înregistrare electrocardiografică ambulatorie (Holter).

Casetofonele electrocardiografice continue reprezintă monitorul Holter tradițional și înregistrează digital trei sau mai multe canale electrocardiografice timp de 24 până la 48 de ore. Calculatoarele scanează mediile de înregistrare, sub supraveghere umană, pentru a oferi un raport cu instantaneu

înregistrări ale evenimentelor simptomatice și alte constatări importante (aritmii asimptomatice, modificări ale segmentului ST). Toate sistemele pot înregistra mai multe informații decât are nevoie medicul sau le pot asimila. Atâta timp cât sistemul detectează episoade importante de activitate ectopică, TV sau intervale asistolice și semicuantifică aceste anomalii, medicul primește probabil toate informațiile clinice necesare. Douăzeci și cinci la sută până la 50% dintre pacienți au o plângere în timpul unei înregistrări de 24 de ore; în 2% până la 15% plângerea este cauzată de o aritmie (Fig. 34-6). Capacitatea de a corela temporar simptomele cu anomalii ECG este unul dintre punctele forte ale acestei tehnici.

Tulburările semnificative de ritm sunt mai puțin frecvente la tinerii sănătoși. Bradicardie sinusală cu frecvență cardiacă de 35 până la 40 bătăi/min, aritmie sinusală cu pauze de peste 3 secunde, bloc de ieșire sinoatrial, bloc AV de gradul II de tip I (Wenckebach) (adesea în timpul somnului), stimulator cardiac atrial rătăcitor, complexe de evadare joncțională și complexe atriale premature și PVC nu sunt neapărat anormale. Tulburările frecvente și

complexe ale ritmului atrial și ventricular sunt observate mai rar, totuși, iar tulburările de conducere AV de gradul II de tip II (vezi capitolul 37) nu sunt înregistrate la pacienții normali. Pacienții vârstnici (vezi capitolul 76) au o prevalență mai mare a aritmiilor, dintre care unele pot fi responsabile de simptome neurologice (fig. 34-7; vezi și capitolul).

87). Prognosticul pe termen lung la subiecții sănătoși asimptomatici cu PVC frecvente și complexe seamănă de obicei cu cel al populației sănătoase din SUA, fără un risc crescut de deces. Cu toate acestea, s-a demonstrat recent că PVC-urile frecvente (>15% din total) produc cardiomiopatie și insuficiență cardiacă la unele persoane, care pot fi inversate după eliminarea PVC-urilor.

Majoritatea pacienților cu boală cardiacă ischemică, în special după infarct miocardic (vezi capitolele 51 și 52), prezintă PVC atunci când sunt monitorizați timp de 24 de ore. Frecvența PVC-urilor crește progresiv în primele câteva săptămâni și apoi scade la aproximativ 6 luni după infarct. PVC-urile frecvente și complexe sunt asociate cu un risc crescut de două ori până la cinci ori de moarte cardiacă sau de moarte subită la pacienții după infarct miocardic, dar tratarea acestor PVC poate să nu îmbunătățească prognosticul. CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) a arătat că PVC-urile au identificat pacienții cu risc crescut de moarte subită, dar că suprimarea cu succes a PVC-urilor cu flecainidă, encainidă sau moricizină a fost asociată cu o mortalitate crescută în comparație cu placebo. Date recente indică faptul că ablația PVC după infarct miocardic poate îmbunătăți funcția ventriculară deprimată anterior.

Înregistrarea pe termen lung a ECG a expus, de asemenea, aritmii potențial grave și ectopie ventriculară complexă la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă, precum și la cei cu cardiomiopatie hipertrofică, dilatăată și ischemică; la cei cu prolaps de valvă mitrală (vezi capitolul 63); la cei cu sincopă altfel inexplicabilă (vezi capitolul 40) sau simptome vagi cerebrovasculare tranzitorii; iar la cei cu tulburări de conducere, disfuncția nodului sinusal, sindromul bradicardie-tahicardie, sindromul Wolff-Parkinson-White (vezi capitolul 37) și funcționarea defectuoasă a stimulatorului cardiac (vezi capitolul 36). S-a demonstrat că FA asimptomatică apare mult mai des decât episoadele simptomatice la pacienții cu FA.

Variante ale înregistrării Holter au fost folosite pentru anumite aplicații. Unele sisteme de monitorizare sunt capabile să reconstruiască un ECG complet cu 12 derivații dintr-un sistem de înregistrare cu 7 electrozi. Acest lucru este util în special în încercarea de a documenta morfologia electrocardiografică a TV înainte de o procedură de ablație sau o morfologie consecventă a PVC-urilor care poate apărea dintr-un focar ablabil al TV sau FV. Majoritatea sistemelor de înregistrare și analiză Holter pot plasa o deviație clar recunoscută asupra înregistrării atunci când este detectat un stimul stimulator cardiac. Acest lucru facilitează foarte mult diagnosticarea potențialei defecțiuni a stimulatorului cardiac. Ocazional, artefactele de pe ECG cauzate de modificări ale vitezei de înregistrare a benzii sau de redare pot imita bradicardiile sau tahicardiile și pot duce la o terapie eronată. Sistemele Holter digitale mai noi sunt mai puțin supuse acestui fenomen. În cele din urmă, majoritatea sistemelor pot oferi, de asemenea, variabilitatea ritmului cardiac și date QT (vezi mai târziu). Utilizarea acestor sisteme pentru detectarea ischemiei miocardice (analiza

segmentului ST) a dat rezultate mixte (atât în ceea ce privește specificitatea, cât și sensibilitatea).

Înregistrare eveniment

La mulți pacienți, instantaneul de 24 sau 48 de ore furnizat de înregistrarea Holter este incapabil să documenteze cauza pacientului.

simptome. Monitorizarea pe termen mai lung, cum ar fi cu un înregistrator de evenimente, este necesară în aceste cazuri, care apar frecvent. Aceste dispozitive au aproximativ dimensiunea unui pager și sunt păstrate de pacient timp de 30 de zile. În acest timp, înregistrările digitale pot fi făcute în timpul episoadelor simptomatice și pot fi transmise către o stație de recepție prin linii telefonice standard, la convenția pacientului (vezi Fig. 34-7). Unele dintre aceste înregistratoare stochează mai mult de 30 de secunde din ECG înainte ca pacientul să activeze înregistrarea. Aceste înregistratoare în buclă înregistrează continuu, dar doar o mică fereastră de timp este prezentă în memorie în orice moment; atunci când butonul de eveniment este apăsat de către pacient, fereastra curentă este înghețată în timp ce dispozitivul continuă înregistrarea pentru încă 30 până la 60 de secunde, în funcție de modul în care este configurat. Înregistratoarele de evenimente sunt foarte eficiente în documentarea evenimentelor rare, dar calitatea înregistrărilor este mai supusă artefactelor de mișcare decât în cazul înregistratoarelor Holter și, de obicei, un singur canal poate fi înregistrat. Cu unele sisteme pacientul trebuie să poată apăsa butonul de eveniment pentru a începe înregistrarea; dacă sincopa apare fără avertisment și pacientul nu este capabil să acționeze dispozitivul, acesta nu poate oferi informații de diagnostic. Cu alte sisteme, dispozitivul începe automat înregistrarea ritmului atunci când ritmul cardiac crește sau scade în afara parametrilor prestabiliți. Unele sisteme încorporează tehnologia telefonului mobil care anunță automat o unitate centrală de monitorizare atunci când sunt îndeplinite anumite condiții (de exemplu, bradicardie extremă sau tahicardie). În acest fel, timpul dintre apariția și tratamentul eficient al aritmiilor grave poate fi scurtat semnificativ.⁶

Înregistratoarele de evenimente de 30 de zile pot furniza informații de diagnosticare. La astfel de pacienți, poate fi utilizat un înregistrator de buclă implantabil. Acest dispozitiv (aproximativ de dimensiunea unui pachet de gumă de mestecat) este introdus sub piele cam la a doua coastă pe partea din față stângă a pieptului și este activat prin trecerea unui magnet special peste dispozitiv. Este capabil să înregistreze până la 42 de minute dintr-un singur canal al ECG care poate fi partiționat pentru unul până la șapte episoade, până la 20 de minute din ECG de preactivare fiind salvate pentru descărcare ulterioară într-o unitate de programare pentru analiză. De obicei, pot fi identificate atât undele P, cât și complexe QRS. Dispozitivul poate fi configurat pentru a stoca episoade activate de pacient, înregistrări activate automat (ritmul cardiac în afara parametrilor prestabiliți) sau o combinație a acestora. Într-un raport al pacienților cu sincopă inexplicabilă, un diagnostic a fost pus în cele din urmă la 80% prin monitorizare pe termen lung, la 26% dintre aceștia după 18 luni de monitorizare.⁸

O varietate de teste neinvazive suplimentare au fost dezvoltate în primul rând pentru a evalua riscul de deces aritmic la diferite grupuri de pacienți; deși fiecare are o anumită aplicabilitate, niciunul nu s-a bucurat de o utilizare pe scară largă din cauza sensibilității și specificității suboptime. Câteva dintre aceste teste sunt discutate în secțiunile următoare.

Variabilitatea ritmului cardiac

Variabilitatea frecvenței cardiace este utilizată pentru a evalua influențele vagale și simpatice asupra nodului sinusal (deducerea faptului că aceeași activitate are loc și în ventriculi) și pentru a identifica pacienții cu risc pentru un eveniment cardiovascular sau deces.⁹ Analiza domeniului de frecvență rezolvă influențele parasimpatice și simpatice mai bine decât analiza domeniului timp, dar ambele tipuri de analiză sunt utile. Variabilitatea RR prezice mortalitatea de toate cauzele, precum și fracția de ejeție a ventriculului stâng sau TV nesuținută la pacienții după infarct miocardic și poate fi adăugată la alte măsuri de risc pentru a îmbunătăți acuratețea predictivă. Rezultate similare au fost obținute la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă (vezi capitolele 25 și 65). Componentele de înaltă frecvență ale variabilității intervalului RR reflectă activitatea tonic vagală. Variabilitatea redusă a intervalului RR, un marker al riscului crescut, indică pierderea sau reducerea fluctuațiilor periodice fiziologice ale nodului sinusal, care are multe cauze potențiale și poate să nu reprezinte neapărat o schimbare semnificativă a modulației autonome. Noi indici de variabilitate a ritmului cardiac sunt evaluați în mod continuu. Chiar și simpla măsură a ritmului cardiac în repaus s-a dovedit a fi un factor de risc cardiovascular independent, deși nu a fost stabilită o frecvență cardiacă „sigură” țintă, la fel ca ritmul cardiac obținut în timpul și după efort.

Turbulența ritmului cardiac

Turbulența ritmului cardiac este un indice al modificărilor ratei de descărcare sinusală după o PVC care este urmată de o pauză compensatorie.¹⁰ La indivizii normali, frecvența sinusală accelerează inițial și apoi încetinește; acest fenomen este tocit sau absent la bolnavii cu diverse boli cardiace. Turbulența ritmului cardiac este o măsură a controlului vagal reflex al inimii, în timp ce variabilitatea ritmului cardiac este mai indicativă pentru tonusul vagal general. Turbulența anormală a ritmului cardiac este un puternic predictor independent al mortalității la pacienții cu boală coronariană și cardiomiopatie dilatativă; indicii anormali la unii pacienți pot fi îmbunătățiți sau normalizați după tratamentul cu beta-blocante și statine.

Dispersia QT

Eterogeneitatea refractarității și a vitezei de conducere este un semn distinctiv al aritmiilor reintrante. Un indice al eterogenității refractarității ventriculare poate fi găsit în diferențele în lungimea intervalului QT pe derivațiile de suprafață ale ECG. Indicele cel mai frecvent utilizat pentru a calcula această dispersie QT a fost diferența dintre cele mai lungi și cele mai scurte intervale QT pe ECG cu 12 derivații, care este adesea ajustat pentru ritmul cardiac și numărul de derivații prelevate (atunci când unda T este plată în unele). Au fost elaborați și

alți indici. Dispersia QT anormal de mare a fost corelată cu riscul de deces aritmic la pacienții cu diferite tulburări, deși rezultatele nu sunt consistente. Mecanismul său a fost caracterizat în mai multe stări de boală. Dispersia QT a fost corelată atât cu eficacitatea, cât și cu potențialul proaritmice al terapiei medicamentoase. Există tehnici diferite pentru determinarea dispersiei (inclusiv algoritmi automati), iar rezultatele unui studiu sunt adesea dificil de comparat cu cele ale altuia; în plus, testul este sensibil la vârsta, ora din zi, anotimpul anului și chiar poziția corpului.¹¹ În general, evaluarea dispersiei QT nu a câștigat popularitate ca instrument clinic util.

Electrocardiografia medie a semnalului și potențialele tardive Media semnalului este o metodă care îmbunătățește raportul semnal-zgomot atunci când semnalele sunt recurente și zgomotul este aleatoriu. Împreună cu filtrarea adecvată și alte metode de reducere a zgomotului, media semnalului poate detecta semnale cardiace de câțiva microvolți în amplitudine și poate reduce amplitudinea zgomotului, cum ar fi potențialele musculare, care sunt de obicei între 5 și 25 mV, la mai puțin de 1 mV. Cu această metodă, potențialele electrice de amplitudine foarte mică generate de sinusurile și nodurile AV, fasciculul His și ramurile fasciculului sunt detectabile la suprafața corpului.

Un component al aritmiilor ventriculare reintrante la pacienții cu leziuni miocardice anterioare este conducerea lentă. Tehnicile de cartografiere cardiacă directă pot înregistra activarea miocardică din zonele afectate care apare după terminarea complexului QRS electrocardiografic de suprafață în timpul ritmului sinusal. Aceste semnale întârziate au o amplitudine foarte mică care nu poate fi deslușită de electrocardiografia de rutină și corespund conducerii întârziate și fragmentate în ventriculi înregistrate cu tehnicile de cartografiere directă (Fig. e34-1). Mediarea semnalului a fost aplicată clinic cel mai adesea pentru a detecta astfel de potențiale ventriculare tardive de 1 până la 25 mV. Criteriile pentru potențialele tardive sunt următoarele: (1) durata complexului QRS filtrat mai mare de 114 până la 120 milisecunde, (2) mai puțin de 20 mV din amplitudinea semnalului pătrat mediu în ultimele 40 de milisecunde ale complexului QRS filtrat și (3) complexul QRS filtrat terminal care rămâne sub 40 mV mai mult de 39 milisecunde. Astfel de potențiale tardive au fost înregistrate la mai mult de 70% dintre pacienții cu TV spontană susținută și inductibilă după infarct miocardic, dar doar la 0% până la 6% dintre voluntarii normali. Potențialele tardive pot fi detectate încă de la 3 ore după debutul ocluziei arterei coronare, creșterea prevalenței în prima săptămână după infarctul miocardic și dispar la unii pacienți după 1 an. Dacă nu sunt prezente inițial, potențialele tardive nu apar de obicei mai târziu. Pacienții cu bloc de ramificație sau ritmuri ventriculare stimulate au deja complexe QRS largi, făcând astfel tehnica mai puțin utilă în aceste cazuri.

Potențiale tardive au fost înregistrate și la pacienții cu TV care nu au legătură cu ischemie, cum ar fi la cei cu cardiomiopatie dilatativă. Prezența unui potențial tardiv este un marker sensibil, dar nu specific, al riscului aritmic și, prin urmare, utilizarea sa prognostică este limitată. În situații specifice poate fi de ajutor, de exemplu, la un pacient suspectat de cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept¹² sau un pacient cu un infarct miocardic

anterior al peretelui inferior (în mod normal, ultima porțiune a inimii care trebuie activată), la care absența unui potențial tardiv sugerează un risc foarte scăzut de a avea episoade TV.

Filtrarea de trecere înaltă folosită pentru a înregistra potențialele întârziate care îndeplinesc criteriile tocmai menționate se numește analiză în domeniul timpului deoarece ieșirea filtrului corespunde în timp semnalului de intrare. Deoarece potențialele târzii sunt semnale de înaltă frecvență, transformata Fourier poate fi aplicată pentru a extrage conținut de înaltă frecvență din ECG-ul medie a semnalului, numită analiză în domeniul frecvenței. Unele date sugerează că analiza în domeniul frecvenței oferă informații utile care nu sunt disponibile cu analiza în domeniul timpului.

Media semnalului a fost aplicată undei P pentru a determina riscul de dezvoltare a FA (în special după intervenția chirurgicală cardiacă), precum și menținerea ritmului sinusal după cardioversie.¹³ Utilizarea generală a tehnicii rămâne limitată în prezent.

Unda T Alternans

Alternarea bataie la bataie in amplitudinea sau morfologia inregistrarii electrocardiografice a repolarizarii ventriculare, a segmentului ST si a undei T, a fost gasita in conditii care favorizeaza dezvoltarea tahiaritmiilor ventriculare, precum ischemia si sindromul QT lung, si la pacientii cu aritmii ventriculare. Baza electrofiziologică pare a fi alternanța repolarizării miocitelor ventriculare. În prezența unui interval QT lung, baza celulară a alternanței poate fi modificări de repolarizare bătăi la bătăi în celulele miocardice medii (așa-numitele celule M). Nu se știe dacă acest mecanism se aplică diferitelor stări de boală. Testarea alternanțelor undei T necesită efort sau stimulare atrială pentru a obține o frecvență cardiacă de 100 până la 120 de bătăi/min cu activitate ectopică atrială sau ventriculară relativ mică. Testul este mai puțin util la pacienții cu un complex QRS larg (>120 milisecunde). Un rezultat pozitiv al testului alternans a undei T (Fig. e34-2) a fost asociat cu un prognostic aritmic mai prost în diferite tulburări, inclusiv boala cardiacă ischemică și cardiomiopatia nonischemică. Deși valoarea predictivă a unui rezultat pozitiv al testului variază foarte mult, în funcție de populația studiată, un rezultat negativ al testului prezice puternic lipsa de TV și FV în toate grupurile studiate până acum, cel puțin într-o perioadă scurtă de urmărire. Astfel, cea mai bună aplicare a testului pare să fie la pacienții al căror risc aritmic este echivoc, la care un rezultat negativ al testului alternans undei T sugerează un risc scăzut pentru dezvoltarea aritmiilor ventriculare care pun viața în pericol. Testarea alternanțelor cu unde T în sine nu a ajutat la separarea pacienților cu șanse mai mari de a beneficia de utilizarea defibrilatorului cardioverter implantabil (DCI) (rezultat pozitiv al testului) de cei care nu sunt (rezultat negativ al testului) și, prin urmare, nu ar trebui să fie supuși implantării ICD. Atât analizele în domeniul frecvenței (metoda spectrală) cât și în domeniul timpului (media mobilă modificată) au utilitate în stratificarea riscului. Unda T alternans poate reprezenta un marker fundamental al unui miocard instabil electric predispus la dezvoltarea TV sau FV, dar din cauza valorii sale incrementale relativ minore în definirea riscului aritmic, nu este frecvent utilizat în prezent.¹⁴

Testarea sensibilității reflexului baroreceptor

Creșterea acută a tensiunii arteriale declanșează un reflex baroreceptor care mărește tonusul vagal al inimii și încetinește rata sinusurilor. Creșterea lungimii ciclului sinus pe milimetru de mercur creșterea tensiunii arteriale sistolice este o măsură a sensibilității reflexului baroreceptor și, atunci când este redusă, identifică pacienții susceptibili la dezvoltarea TV și FV. Mecanismul reducerii sensibilității reflexului baroreceptor nu este sigur. Cu toate acestea, acest test poate fi util pentru a identifica pacienții cu risc pentru dezvoltarea unei aritmii ventriculare grave după infarct miocardic.

Cartografierea suprafeței corporale

Hărțile izopotențiale ale suprafeței corpului sunt folosite pentru a oferi o imagine completă a efectelor curenților de la inimă asupra suprafeței corpului. Distribuțiile potențiale sunt reprezentate de linii de contur cu potențial egal și fiecare distribuție este afișată instantaneu de moment pe parcursul activării, recuperării sau ambelor.

Hărțile suprafeței corporale au fost utilizate clinic pentru a localiza și dimensiona zonele de ischemie miocardică, pentru a localiza focare ectopice sau căi accesorii, pentru a diferenția conducerea supraventriculară aberantă de originea ventriculară, pentru a recunoaște pacienții cu risc de apariție a aritmiilor și, eventual, pentru a înțelege mecanismele implicate. Deși aceste proceduri prezintă interes, utilitatea lor clinică nu a fost încă stabilită. În plus, tehnica este greoaie, iar analiza este complexă.

SEMNAL MEDIE ECG

FIGURA e34-1 ECG medie a semnalului. Rezultate normale (stânga) și anormale (dreapta) sunt prezentate de la un pacient cu infarct miocardic anterior și TV. Panourile de jos, zonele albastre umbrite la sfârșitul fiecărei trasări reprezintă conținutul de tensiune din ultimele 40 de milisecunde ale integralei QRS filtrate. Zona mică umbrită (vârful săgeții roșii) din studiul anormal denotă o conducere prelungită și lentă și sugerează potențialul de aritmii ventriculare reintrante.

ALTERNANELE UNDE T

STUDIU NEGATIV

TIMP

FIGURA e34-2 Unda T alternantă. Rapoartele analizei undei T alternans de la doi pacienți sunt afișate și afișează ritmul cardiac în bătăi/min (HR BPM), proporția de bătăi respinse din analiză (% BAD), nivelul de zgomot ECG (în microvolți) și derivațiile precordiale selectate (eV2 și eVa) în funcție de timp. Panoul din stânga,

Înregistrări de la un pacient fără boală cardiacă structurală; amplitudinea undei T alternans a fost minimă. Panoul din dreapta, Înregistrările de la un pacient spitalizat pentru TV susținută după infarct miocardic arată alternanțele undei T (zonă umbrită în albastru, vârf de săgeată).

O altă tehnologie promițătoare este imagistica electrocardiografică, în care activitatea electrică cardiacă înregistrată la suprafața pielii este integrată spațial cu datele imagistice (în prezent, scanarea tomografiei computerizate cardiace). Folosind procesarea matematică complexă a datelor electrice colectate de la 224 de electrozi de pe suprafața pielii, această tehnică poate reprezenta sau proiecta activitatea electrică atrială și ventriculară pe o „cochilie” epicardică a propriei inimi a pacientului și, prin urmare, urmărește cursul activării în timpul ritmului sinusal sau al unei aritmii. Experiența clinică este limitată până acum, dar atât SVT, cât și VT au putut fi localizate într-o varietate de situații.¹⁵

Testarea mesei înclinată verticale

Testul mesei basculante este utilizat pentru a identifica pacienții care au un răspuns vasodepresor sau cardioinhibitor ca cauză a sincopiei (vezi capitolul 40). Pacienții sunt așezați pe o masă înclinată în decubit dorsal și înclinați vertical la maximum 60 până la 80 de grade timp de 20 până la 45 de minute sau mai mult dacă este necesar (Fig. e34-3). Izoproterenolul, administrat sub formă de bolus sau perfuzie, poate provoca sincopa la pacienții al căror rezultat inițial al testului înclinabil vertical nu prezintă anomalii sau, după câteva minute de înclinare, poate scurta timpul necesar pentru a produce un răspuns pozitiv la test. O doză inițială de izoproterenol intravenos de 1 pg/min poate fi crescută în pași de 0,5 pg/min până când apar simptomele sau se administrează un maxim de 4 pg/min. Izoproterenolul induce un răspuns vasodepresor la pacienții susceptibili în poziție verticală (scăderea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale împreună cu aproape sincopă sau sincopă). Rezultatele testului cu masa înclinată sunt pozitive la două treimi până la trei sferturi dintre pacienții susceptibili la sincopă mediată neuronal și sunt reproductibile în aproximativ 80%, dar au o rată de răspuns fals pozitiv de 10% până la 15%. Un rezultat pozitiv al testului este mai semnificativ atunci când reproduce simptomele care au apărut spontan. Răspunsurile pozitive pot fi împărțite în categorii cardioinhibitoare, vasodepressoare și mixte. Terapia cu beta-blocante, disopiramidă, teofilină, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, midodrin, fludrocortizon, încărcare cu sare și ciorapi de susținere până la coapsă, singure sau în combinație, a fost raportată a fi de succes, dar nu cu reproductibilitate sigură. Antrenamentul înclinat, în care pacientul se sprijină de un perete pentru perioade prelungite pentru a crește toleranța la această poziție a corpului, precum și flexia izometrică a mușchilor pentru a anula sau atenua un episod, poate ajuta. Stimularea permanentă a fost utilă la un subgrup de pacienți cu bradicardie semnificativă.

O variantă a răspunsului neurocardiogen, sindromul tahicardiei ortostatice posturale (POTS), se caracterizează prin creșteri dramatice ale frecvenței cardiace în primele 10 minute de testare cu masa basculabilă. POTS pare a fi diferit de hipotensiunea ortostatică

simplă, precum și de răspunsurile neurocardiogenice standard și se crede că este cauzată de diferite forme de dezechilibru autonom. Ameliorarea simptomelor a fost efectuată cu fludrocortizon, beta-blocante sau combinații.

Electrocardiografia esofagiană

Electrocardiografia esofagiană este o tehnică neinvazivă utilă pentru diagnosticarea aritmiilor. Esofagul este situat imediat în spatele atriului stâng, între venele pulmonare stânga și drepte. Un electrod în lumenul esofagului poate înregistra potențialele atriale. Înregistrarea bipolară este superioară înregistrării unipolare, deoarece evenimentele ventriculare în câmp îndepărtat pot duce la o posibilă confuzie diagnostică cu înregistrarea unipolară. În plus, stimularea atrială și ocazională ventriculară poate fi efectuată prin intermediul unui electrod cateter introdus în esofag, iar tahicardiile pot fi inițiate și terminate. Poziția optimă a electrodului pentru stimularea atrială se corelează cu înălțimea pacientului și se află la aproximativ 1 cm de locul la care este înregistrată amplitudinea maximă a electrogramei atriale. Când este înregistrată concomitent cu ECG de suprafață, electrograma atrială esofagiană poate fi utilizată pentru a diferenția SVT cu aberanță de TV și pentru a defini mecanismul SVT. Complicațiile înregistrării și stimularea transesofagiană sunt mai puțin frecvente, dar tehnica este greoaie și incomodă pentru majoritatea pacienților și, prin urmare, nu este utilizată în mod obișnuit.

STUDII ELECTROFIZIOLOGICE INVAZIVE

Un EPS invaziv implică introducerea de electrozi cateter multipolari în sistemul venos sau arterial și poziționarea acestora în diferite locuri intracardiace pentru a înregistra sau a stimula activitatea electrică cardiacă. Evaluarea conducerii AV în repaus se face prin poziționarea cateterului de-a lungul foței septale a valvei tricuspidiene și măsurarea intervalului atrial-His (o estimare a timpului de conducere AV nodal; în mod normal, 60 până la 125 milisecunde) și intervalul His-ventricular (HV) (o măsură a conducerii infranodale; în mod normal, 55 milisecunde). Inima este stimulată din porțiuni ale atriilor sau ventriculilor și din regiunea fasciculului His, ramurile fasciculului, căile accesorii și alte structuri. Astfel de studii sunt efectuate diagnostic pentru a oferi informații despre tipul de tulburare clinică de ritm și o perspectivă asupra mecanismului său electrofiziologic. Un EPS este utilizat terapeutic pentru a termina o tahicardie prin stimulare electrică sau electroșoc, pentru a evalua efectele terapiei prin determinarea dacă o anumită intervenție modifică sau previne inducerea electrică a unei tahicardii sau dacă un dispozitiv electric detectează și oprește în mod corespunzător o tahiaritmie indusă și pentru a elimina miocardul implicat în episoadele ulterioare de tahicardie. În cele din urmă, aceste teste au fost utilizate prognostic pentru a identifica pacienții cu risc de moarte subită cardiacă. Studiul poate fi util la pacienții cu bloc AV, tulburări de conducere intraventriculară, disfuncție a nodului sinusal, tahicardie și sincopă sau palpitații inexplicabile (vezi capitolul 40).

Un EPS este eficient la inițierea TV și SVT atunci când aceste tahiaritmii au apărut spontan. Acest lucru permite utilizarea unor tehnici de stimulare similare după o intervenție (de exemplu, terapie medicamentoasă sau cateter sau ablație chirurgicală) pentru a evalua

eficacitatea tratamentului. Cu toate acestea, răspunsurile fals-negative (nedescoperirea unei anumite anomalii electrice cunoscute a fi prezente) și răspunsurile fals-pozitive (inducerea unei aritmii nonclinice) pot complica interpretarea rezultatelor, deoarece multora le lipsește reproductibilitatea. Alterarea tonului autonom la un pacient în decubit dorsal supus studiului, influențele hemodinamice sau ischemice, schimbarea anatomiei (de exemplu, nou infarct) după studiu, variabilitatea zilnică și faptul că testul folosește un declanșator artificial (stimulare electrică) pentru a induce aritmia sunt câțiva dintre mulți factori care pot explica disparitatea ocazională între rezultatele testului și aritmia spontană. În general, validitatea diagnostică și reproductibilitatea acestor studii sunt bune și sunt sigure atunci când sunt efectuate de electrofiziologi clinici calificați.

Bloc atrioventricular

La pacienții cu bloc AV, locul blocului dictează de obicei evoluția clinică a pacientului și dacă este necesar un stimulator cardiac (vezi capitolul 37). În general, locul blocului AV poate fi determinat din analiza ECG obișnuit. Atunci când locul de blocare nu poate fi determinat dintr-o astfel de analiză și când cunoașterea locului de blocare este imperativă pentru managementul pacientului, este indicat un EPS invaziv. Candidații includ pacienții simptomatici la care se suspectează un bloc His-Purkinje, dar nu este stabilit și pacienții cu bloc AV tratați cu un stimulator cardiac care continuă să fie simptomatici și la care se suspectează o tahiaritmie ventriculară cauzală. Posibili candidați sunt cei cu bloc AV de gradul doi sau trei, pentru care informațiile despre locul blocului sau mecanismul acestuia pot ajuta la direcționarea terapiei sau la evaluarea prognosticului și pacienții suspectați că au ascuns extrasistolele fasciculului His. Pacienții cu blocaj în sistemul His-Purkinje devin simptomatici din cauza perioadelor de bradicardie sau asistolă și necesită implantarea stimulatorului cardiac mai des decât pacienții care au bloc nodal AV. Blocul AV de tip I (Wenckebach) la pacienții în vârstă poate avea implicații clinice similare cu cele pentru blocul AV de tip II. Rezultatele EPS pentru evaluarea sistemului de conducere trebuie totuși interpretate cu prudență. În cazuri rare, procesul de înregistrare a intervalelor de conducere modifică valorile acestora. De exemplu, presiunea cateterului asupra nodului AV sau a fasciculului His poate provoca prelungirea intervalului atrial-His sau HV și ar putea duce la diagnostic și terapie eronată.

Tulburări de conducere intraventriculară

Pentru pacienții cu o tulburare de conducere intraventriculară, un EPS oferă informații despre durata intervalului HV, care poate fi prelungit cu un interval PR normal sau normal cu un

NORMAL

ESECUREA AUTONOMICĂ

TAHICARDIA POSTURALĂ

E „S

os a>

cc

0 5 10 15 20 25

0 5 10 15 20 25

140-?

120

100

« 80- CO

60

40

20

0

0

140

-120

100

80

60

40

20

0

5 10 15 20 25

TIME (min) TIME (min) TIME (min)

VASODEPRESOR

CARDIOINHIBITORIE

AMESTECAT

140

140

140

140

140

140

Diagnosticul aritmiilor cardiace

120

40

100

80

60

120

100

80

60

40

CD

E „w

ca a>

cc

20

20

0

0 5 10 15 20 25

120

100

80

60

40

20

120

100

tn

120

TIME (min)

80

60

40

20

0

0 5 10 15 20 25

TIME (min)

HR (bătăi/min)

TA (mm Hg)

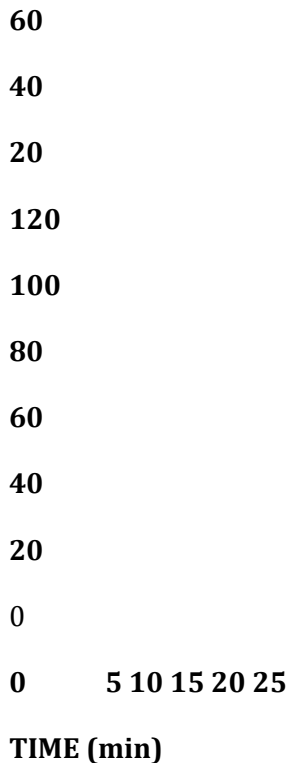
E „S

ca a>

cc

100

80



tn

FIGURA e34-3 Testarea mesei înclinate cu capul sus. Sunt afișate răspunsurile la testarea mesei înclinate; frecvența cardiacă (FC) și tensiunea arterială sistolică (TA) sunt reprezentate grafic ca funcții de timp. În panoul superior, un răspuns normal este o scădere precoce, ușoară a TA cu o creștere compensatorie a FC mediată de sistemul nervos autonom. Cu disfuncția autonomă, o scădere progresivă a TA nu este contracarată de o creștere a FC. În sindromul de tahicardie posturală se observă o creștere exagerată a HR. Panoul de jos prezintă constatări cu sincopa neurocardiogenă: un răspuns vasodepresor pur este o scădere relativ bruscă a TA fără o modificare marcată a FC, în timp ce un răspuns cardioinhibitor pur arată o scădere bruscă a FC fără o modificare a TA. Un răspuns mixt arată scăderi atât ale FC cât și ale TA.

interval PR prelungit. Un interval HV prelungit (>55 milisecunde) este asociat cu o probabilitate mai mare pentru dezvoltarea unui bloc trifascicular (dar rata de progresie este lentă, 2% până la 3% anual) și pentru a avea boală structurală și cu mortalitate mai mare.¹⁶ Constatarea intervalelor HV foarte lungi (>80 până la 90 milisecunde) identifică pacienții cu risc crescut de bloc AV pentru dezvoltarea. Intervalul HV are specificitate mare (=80%) dar sensibilitate scăzută (=66%) pentru prezicerea dezvoltării blocului AV complet. În timpul studiului, stimularea atrială este utilizată pentru a descoperi o conducere His-Purkinje anormală. Un răspuns pozitiv este provocarea blocului His distal în timpul conducerii nodale AV 1:1 la viteze de 135 bătăi/min sau mai puțin. Din nou, sensibilitatea este scăzută, dar specificitatea este mare. Blocul His-Purkinje funcțional cauzat de refractaritatea His-Purkinje normală nu este un răspuns pozitiv. Perfuzia de medicamente, cum ar fi procainamidă sau ajmalină, expune uneori o conducere anormală a lui His-Purkinje (Fig. 34-8). Ajmaline (nu este disponibil în Statele Unite) poate provoca aritmii și trebuie utilizat cu prudență.

Un EPS este indicat la pacienții cu simptome (sincopă sau presincopă) care par a fi legate de o bradiaritmie sau tahiaritmie atunci când nu este găsită o altă cauză a simptomelor. Pentru mulți dintre acești pacienți, mai degrabă tahiaritmiile ventriculare decât blocul AV pot fi cauza simptomelor lor, cu implicații terapeutice evidente.

Disfuncția nodului sinusal

Demonstrarea ratelor lente ale sinusurilor, blocului de ieșire a sinusurilor sau pauzelor sinusale legate temporal de simptome sugerează o relație cauzală și, de obicei, înlătură studiile de diagnostic ulterioare (vezi capitolul 37). Presiunea sinusului carotidian care duce la câteva secunde de asistolie completă sau bloc AV și reproduce simptomele obișnuite ale pacientului expune prezența unui reflex hipersensibil al sinusului carotidian. Masajul sinusului carotidian trebuie făcut cu prudență; rareori, poate precipita un accident vascular cerebral. Agenții neuroumoralii, adenoza sau testele de stres pot fi utilizați pentru a evalua efectele tonusului autonom asupra automatității nodului sinusal și a timpului de conducere sinoatrial. Un EPS ar trebui luat în considerare la pacienții care prezintă simptome atribuibile bradicardiei sau asistolei, cum ar fi presincopa sau sincopa, și pentru care abordările neinvazive nu au oferit nicio explicație pentru simptome.

Timp de recuperare a nodului sinusal. Timpul de recuperare a nodului sinusal (SNRT) este o tehnică care poate fi utilă pentru evaluarea funcției nodului sinusal. Intervalul dintre ultimul răspuns atrial drept înalt stimulat și primul răspuns spontan (sinusal) atrial drept înalt după terminarea stimulării este măsurat pentru a determina SNRT. Deoarece frecvența sinusală spontană influențează SNRT, valoarea este corectată prin scăderea lungimii ciclului spontan al nodului sinusal (înainte de stimulare) din SNRT (Fig. 34-9). Această valoare, SNRT corectat (CSNRT), este în general mai scurtă de 525 milisecunde. Un CSNRT prelungit a fost găsit la pacienții suspecți de disfuncție a nodului sinusal. După încetarea stimulării, primul ciclu sinusal de întoarcere poate fi normal, dar poate fi urmat de pauze secundare. Pauzele secundare par a fi mai frecvente la pacienții a căror disfuncție a nodului sinusal este cauzată de blocul de ieșire sinoatrial (o cauză potențială a pauzelor sinusale pe ECG). S-au făcut înregistrări directe ale electrogramei nodului sinusal, dar tehnica este greoaie. În cele din urmă, este important să se evalueze nodul AV și funcția His-Purkinje la pacienții cu disfuncție a nodului sinusal, deoarece mulți prezintă, de asemenea, o conducere AV afectată.

Timpul de conducere sinoatrial.

Timpul de conducere sinoatrial (SACT) poate fi estimat prin tehnici simple de stimulare bazată pe presupunerea că (1) timpii de conducere în și în afara nodului sinusal sunt egali, (2) nu are loc o scădere a automatității nodului sinusal și (3) locul stimulatorului cardiac nu se deplasează după stimularea prematură (vezi capitolul 34). Aceste ipoteze pot fi eronate, în special la pacienții cu disfuncție a nodului sinusal. SACT poate fi, de asemenea, măsurat direct cu tehnici speciale de înregistrare, după cum sa menționat mai sus, din regiunea nodului sinusal. Această măsurare directă se corelează bine cu SACT măsurată indirect la pacienții cu funcție normală a nodului sinusal. Sensibilitatea testelor SACT și SNRT este de numai aproximativ 50% pentru fiecare test singur și de aproximativ 65% atunci când sunt combinate. Specificitatea, combinată, este de aproximativ 88%, cu o valoare predictivă scăzută. Astfel, dacă aceste rezultate ale testelor sunt anormale, probabilitatea ca pacientul să aibă disfuncție a nodului sinusal este mare. Cu toate acestea, rezultatele normale nu exclud posibilitatea bolii nodului sinusal. Candidații pentru EPS invaziv pentru evaluarea funcției nodului sinusal sunt pacienți simptomatici la care disfuncția nodului sinusal nu a

fost stabilită ca o cauză a simptomelor. Candiđații potențiali sunt pacienții cu disfuncție clinică a nodului sinusal la care trebuie excluse alte cauze ale simptomelor (de exemplu, tahiaritmii).

tahicardie

La pacienții cu tahicardie, un EPS poate fi utilizat pentru a diagnostica aritmia, pentru a determina și administra terapia, pentru a stabili locurile anatomice implicate în tahicardie, pentru a identifica pacienții cu risc crescut de apariție a aritmiilor grave și pentru a obține o perspectivă asupra mecanismelor responsabile pentru aritmie (vezi capitolul 37). Studiul poate diferenția conducerea supraventriculară aberantă de tahiaritmiile ventriculare atunci când criteriile electrocardiografice standard sunt echivoce.

O SVT este recunoscută electrofiziologic printr-un interval HV egal sau mai mare decât cel înregistrat în ritmul sinusal normal (Fig. 34-10). În schimb, în timpul TV, intervalul HV este mai scurt decât în mod normal sau deviația His nu poate fi înregistrată clar din cauza suprapunerii electrogramei ventriculare mai mari. Există doar două situații în care apare un interval HV constant scurt: în timpul activării retrograde a fasciculului His din activarea care are originea în ventricul (adică, PVC, stimulare ventriculară sau TV) și în timpul conducerii AV pe o cale accesorie (sindromul de preexcitație).

Aritmii, moarte subită și sincopă

FIGURA 34-9 Funcția anormală a nodului sinusal. Înregistrările sunt similare cu cele din Figura 34-8. Sunt prezentate ultimele cinci complexe ale unei explozii de 1 minut de stimulare atrială (S) la o lungime de ciclu de 400 de milisecunde, după care stimularea este oprită. Nodul sinusal nu se descarcă spontan (SNRT) decât după 6,2 secunde (cap săgeată). Trei bătăi de evadare joncționale au avut loc înainte de această oră. HisdiSt = pereche de electrozi distal; HRA = atriul drept înalt; RVA = apex ventricular drept.

RVA - 2 fy"

|— 300 msec—|

B Timp —i—i—i 1 1—i—i—I 1 1—i—i—i 1 1—i—i—I
1 1—i—i—I

RVA

C Ora

FIGURA 34-10 Pachet de înregistrări ale lui în diferite situații similare cu cele din figurile 34-8 și 34-9. A, ritm sinusal de bază cu conducere AV normală. B, SVT ortodomică cu conducere retrogradă pe o cale accesorie din stânga pe parcursul trasării. Primele trei bătăi au un complex QRS îngust cu un interval HV normal; ultimele trei complexe QRS reprezintă o fuziune a conducerii peste nodul AV-mănunchiul His și o cale accesorie pe partea dreaptă cu conducție lentă. Potențialul His apare după apariția complexului QRS largi (linii întrerupte). C, Trei bătăi ventriculare stimulate sunt prezentate cu un potențial His retrograd (H'), urmat de inițierea SVT reintratoare a nodului AV (depolarizare atrială aproape de sfârșitul complexului QRS, așa cum se observă în trasarea HRA). D, TV cu activare întârziată a potențialului His și bloc nodul AV retrograd complet (complexe atriale disociate). CSprox = sinusul coronar proximal; HisdiSt = pereche de electrozi distal; Hisprox = pereche de electrozi proximali; HRA = atriul drept înalt; RVA = apex ventricular drept.

D

Stimularea atrială la frecvențe care depășesc frecvența tahicardiei poate demonstra originea ventriculară a tahicardiei cu QRS larg prin producerea de bătaie de fuziune și captare și normalizarea intervalului HV. Singurul TV care prezintă un interval HV egal cu sau ușor depășind intervalul normal sinus HV este reintrarea în ramificație, dar activarea lui va fi în direcția retrogradă.

Un EPS ar trebui luat în considerare pentru următoarele circumstanțe: (1) la pacienții care au tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare simptomatice, recurente sau rezistente la medicamente pentru a ajuta la selectarea terapiei optime; (2) la pacienții cu tahiaritmii care apar prea rar pentru a permite evaluarea diagnostică sau terapeutică adecvată; (3) pentru diferențierea SVT și conducerea aberantă de TV; (4) ori de câte ori este avută în vedere terapie non-farmacologică, cum ar fi utilizarea dispozitivelor electrice, ablația cu cateter sau intervenția chirurgicală; (5) la pacienții care au supraviețuit unui episod de stop cardiac apărut la mai mult de 48 de ore după infarctul miocardic acut sau fără dovezi ale unui infarct miocardic acut cu undă Q; și (6) pentru evaluarea riscului de TV susținută la pacienții cu un infarct miocardic anterior, fracție de ejeție de 0,3 până la 0,4 și TV nesusținută pe un ECG. În general, EPS nu este indicat la pacienții cu sindrom QT lung și torsada vârfurilor.

Procesul de inițiere și terminare a SVT sau TV cu stimulare electrică programată pentru a stabili diagnostice precise și pentru a ajuta la selectarea locurilor pentru ablația cu cateter este cea mai frecventă aplicație a EPS la pacienții cu tahicardie. Rolul terapiei medicamentoase în aritmiile semnificative clinic continuă să se diminueze; deși EPS a fost odată utilizat pe scară largă pentru a prezice eficacitatea terapiei medicamentoase în suprimarea recidivelor spontane de tahicardie, tehnica este acum rar utilizată în acest scop. Stimularea neinvazivă de la un stimulator cardiac sau defibrilator implantat poate fi utilizată pentru a testa efectele terapiei medicamentoase administrate în încercarea de a scădea frecvența aritmiilor, precum și pentru a testa capacitatea ICD de a detecta și trata TV care a fost încetinită sau alterată în alt mod de efectul medicamentului.

Sincopă inexplicabilă

Cele trei cauze aritmice comune ale sincopei sunt disfuncția nodului sinusal, blocul AV și tahiaritmiile (vezi capitolul 40). Dintre cele trei, tahiaritmiile sunt evaluate cel mai fiabil în laboratorul de electrofiziologie, urmate de anomaliile nodului sinusal și blocul His-Purkinje.

Cauza sincopei rămâne incertă la până la 50% dintre pacienți, depinzând parțial de amploarea evaluării. O anamneză atentă, efectuată cu acuratețe și un examen fizic încep evaluarea, urmate de teste neinvazive, inclusiv un ECG cu 12 derivații, și poate duce la un diagnostic la 50% sau mai mult dintre pacienți. La un procent mic (<5%) dintre pacienți, o aritmie se dezvoltă coincide cu sincopa sau presincopa în timpul monitorizării ECG de 24 sau 48 de ore, în timp ce un procent mai mare (15%) prezintă simptome fără aritmie, excluzând astfel o cauză aritmică. Monitorizarea ECG prelungită cu înregistratoare de evenimente transtelefonice activate de pacient care au bucle de memorie poate crește randamentul. Masa înclinată și testarea stresului pot fi utile pentru pacienții selectați.

Un EPS ajută la explicarea cauzei sincopei sau a palpitațiilor atunci când induce o aritmie care reproduce simptomele pacientului sau este asociată cu hipotensiune arterială semnificativă. Pacienții cu un singur episod de sincopă și fără semne de boală cardiacă structurală, precum și cei cu un EPS nediagnostic, au o incidență scăzută a morții subite și o rată de remisie de 80% în următorii 10 ani. La cei cu sincopă recurentă, testul este fals negativ în 20%, de obicei din cauza eșecului de a găsi bloc AV sau disfuncție a nodului sinusal.

Pe de altă parte, la mulți pacienți cu boală cardiacă structurală, pot fi prezente mai multe anomalii care ar putea explica sincopa și pot fi diagnosticate la EPS. Decizia care dintre aceste anomalii este responsabilă pentru sincopă și, prin urmare, necesită terapie și de ce tip, poate fi dificilă (Fig. 34-11). Mortalitatea și incidența morții subite cardiace sunt determinate în principal de prezența bolilor cardiace subiacente.

Pacienții sincopali luați în considerare pentru un EPS sunt cei ale căror vrăji rămân nediagnosticate în ciuda evaluării cardiace generale, neurologice și neinvazive, în special dacă pacientul are boală cardiacă structurală.¹⁷ Randamentul diagnosticului este de aproximativ 70% în acel grup, dar numai în jur de 12% la pacienții fără boală cardiacă structurală. Terapia pentru o cauză presupusă găsită în timpul EPS previne reapariția sincopei la aproximativ 80% dintre pacienți. Dintre cauzele aritmice ale sincopei, tulburările de conducere intermitente sunt cele mai greu de diagnosticat. EPS este slab în stabilirea acestui diagnostic, în ciuda unei game de teste provocatoare care pot fi utilizate. Când tahiaritmiile au fost căutate și excluse cu atenție și suspiciunea clinică de bloc cardiac intermitent este mare (de exemplu, bloc de ramificație sau interval HV lung), stimularea empirică permanentă poate fi justificată.

La pacienții cu EPS nediagnostic, injectarea de adenzin trifosfat (diferită de adenzina simplă) distinge pacienții care pot beneficia de stimulare permanentă (cei cu o pauză sinusală de mai mult de 10 secunde sau bloc AV) de cei care nu o fac. Unii au sugerat ca

acest test să fie efectuat înaintea EPS în unele cazuri sau după un EPS negativ, dar înainte ca un înregistrator de buclă implantabil să fie plasat.¹⁸

Palpitații

Un EPS este indicat la pacienții cu palpitații care au avut un puls documentat de personalul medical ca fiind necorespunzător de rapid sau lent fără înregistrare electrocardiografică și la cei suspecți că au palpitații semnificative clinic fără documentație electrocardiografică.

La pacienții cu sincopă sau palpitații, sensibilitatea EPS poate fi scăzută, dar poate fi crescută în detrimentul specificității. De exemplu, tehnicile de stimulare mai agresive (de exemplu, utilizarea a trei sau patru stimuli prematuri), administrarea de medicamente (de exemplu, izoproterenol) sau stimularea ventriculară stângă pot crește probabilitatea inducerii aritmiilor ventriculare prin precipitarea tahiaritmiilor ventriculare nonclinice, cum ar fi VT sau VF monomorfă sau polimorfă nesuținută. În mod similar, tehnicile agresive în timpul stimulării atriale pot induce episoade nespecifice de FA sau flutter atrial. O dilemă de diagnostic apare atunci când aritmia clinică, producătoare de simptome a pacientului, este una dintre aceste aritmii nespecifice care poate fi produsă la un pacient normal care nu are aritmie. La majoritatea pacienților, aceste aritmii sunt considerate ca non-clinice (adică răspunsuri nespecifice la stimularea intensă). La alți pacienți, cum ar fi cei cu cardiomiopatie hipertrofică sau neischemică dilatăată, aceștia pot fi aritmii relevante clinic. Cu toate acestea, inducerea SVT susținută (de exemplu, reintrarea nodal AV, tahicardie AV reciprocă) sau TV monomorfă este aproape

niciodată un artefact de stimulare, oricât de intens. Inițierea acestor aritmii la pacienții care nu au avut episoade spontane cunoscute ale acestor tahicardii este mai puțin frecventă și oferă informații importante; de exemplu, tahiaritmia indusă poate fi semnificativă clinic și responsabilă pentru simptomele pacientului. În plus, episoadele de SVT inductibile pot avea implicații importante pentru pacienții cu ICD care pot oferi o terapie inadecvată pentru astfel de aritmii. În general, alte anomalii, cum ar fi pauzele prelungite ale sinusurilor după stimularea atrială excesivă sau blocul AV His-Purkinje, nu sunt induse la pacienții care nu prezintă sau nu prezintă aceste anomalii în mod spontan. Provocarea acestor anomalii are un grad ridicat de specificitate pentru relevanța clinică.

Complicațiile studiilor electrofiziologice

Riscurile asociate cu trecerea doar la un EPS sunt mici. Pot apărea perforații miocardice cu tamponare cardiacă, pseudoanevrisme la locurile de acces arterial și provocarea de aritmii nonclinice, fiecare cu o incidență mai mică de 1 la 500. Adăugarea de manevre terapeutice (de exemplu, ablația) la procedură crește incidența complicațiilor. Într-un studiu european de 4398 de pacienți raportați din 68 de instituții, rata complicațiilor legate de procedura de ablație a variat între 3,2% și 8%. Cinci decese au avut loc în perioada perioperatorie a ablației. Într-un studiu al Societății Ritmului Inimii (fostă Societatea Nord-Americană de Pacing și Electrofiziologie) a 164 de spitale care raportau în 1998 la peste 3300 de pacienți care au suferit ablație cu radiofrecvență, complicațiile s-au dezvoltat în 1% până la 3%, cu

decese legate de procedură survin în aproximativ 0,2%. Într-un studiu pe 1050 de pacienți supuși ablației controlate cu temperatură pentru aritmii supraventriculare, 32 (3%) au avut o complicație majoră. Predictorii complicațiilor majore au fost fracțiunile de ejeție mai mici de 0,35 și ținte multiple de ablație. Îmbunătățirea ratei de complicații reflectă probabil curba de învățare pentru ablația cu radiofrecvență. În multe centre, diagnosticul EPS și chiar procedurile de ablație sunt efectuate în ambulatoriu (adică, externarea în aceeași zi). Odată cu utilizarea din ce în ce mai mare a ablației extensive în atriul stâng pentru tratarea FA, a fost observată o creștere a complicațiilor tromboembolice sistemice, la fel ca efuziunea pericardică și tamponarea, afectarea valvulară și leziunea nervului frenic (vezi capitolul 37).¹⁹

MAPARE CARDIACĂ DIRECTĂ: ÎNREGISTRAREA POTENȚIALULUI DIRECT DIN INIMĂ

Maparea cardiacă este o metodă prin care potențialele înregistrate direct din inimă sunt reprezentate spațial în funcție de timp într-o manieră integrată (Fig. 34-12). Locația electrozilor de înregistrare (de exemplu, epicardici, intramurali sau endocardici) și modul de înregistrare utilizat (unipolar versus bipolar), precum și metoda de afișare (hărți de tensiune izopotențială, izocronă, unipolară sau bipolară), depind de problema luată în considerare.

Maparea cardiacă directă prin electrozi cateter sau, mai rar, în momentul intervenției chirurgicale cardiace poate fi utilizată pentru a identifica și localiza zonele responsabile de tulburările de ritm la pacienții cu tahiaritmii supraventriculare și ventriculare pentru ablație, izolare sau rezecție chirurgicală de cateter sau chirurgical. Condițiile susceptibile de această abordare includ căile accesorii asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White, căile de reintrare a nodului AV, ablația fasciculului nodul AV-His, locurile de origine a tahicardiei atriale focale și TV, căi izolate esențiale pentru menținerea tahicardiei atriale de reintrare sau TV, precum și diverse episoade de substraturi video-4-41 (vezi capitolul 38). Cartografierea poate fi, de asemenea, utilizată pentru a delimita cursul anatomic al fasciculului His pentru a evita rănirea în timpul ablației cu cateter sau a intervenției chirurgicale pe cord deschis pentru repararea bolilor cardiace congenitale.

Eforturile timpurii de cartografiere au implicat mutarea unui electrod de la o locație la alta, achiziționarea de date dintr-un singur punct la un moment dat și compararea momentului de activare locală cu unele înregistrări de referință, precum și cu alte site-uri cartografiate. Știind când au fost obținute suficiente puncte de date pentru a determina unde ar trebui efectuată ablația, sa bazat în mare măsură pe memoria operatorului. Acum au fost dezvoltate sisteme de cartografiere specializate care folosesc computere pentru a înregistra nu numai timpii de activare și amplitudinea (tensiunii) electrogramelor în diferite puncte ale inimii, ci și locațiile fizice din care au fost obținute.²⁰ Informațiile de cartografiere dobândite în acest mod pot fi afișate pe un ecran pentru a afișa timpii de activare relativi într-o secvență codificată cu culori. Prin utilizarea unor astfel de sisteme, zeci sau chiar sute de locuri pot fi prelevate relativ rapid, conducând astfel la o imagine clară a activării

cardiace și a potențialelor locuri țintă pentru ablație (Fig. 34-13 și 34-14). Aceste sisteme pot, de asemenea, înregistra amplitudinea semnalului la fiecare loc prelevat pentru a permite diferențierea miocardului normal de cel cicatrizat, ceea ce poate ajuta la planificarea strategiilor de ablație (Fig. 34-15). Alte sisteme de cartografiere pot achiziționa date din câteva mii de puncte simultan, utilizând o matrice de electrozi multipolari. Acest lucru este util în special pentru tahicardiile instabile hemodinamic sau cele care se termină spontan în câteva secunde, ceea ce exclude cartografierea detaliată punct la punct.

VT automată (inima normală structural)

FIGURA 34-12 Înregistrările cateterului endocardic în timpul TV la doi pacienți. Liniile întrerupte indică apariția complexelor QRS. A, O femeie fără boală cardiacă structurală a avut o TV susținută care decurge din tractul de ieșire al ventriculului stâng (LVOT). Observați electrograma unipolară (uni) cu un complex „QS” ascuțit și debutul (săgeata) al înregistrării bipolare distale (LVOTdist) precedând înregistrarea ventriculară dreaptă, precum și înregistrările de la un cateter multielectrod în vena cardiacă mare (GCVdiSt și GCVprox) pe suprafața epicardică opusă înregistrării endocardice. Ablația la acest loc (LVOT) a terminat VT. B, Un pacient cu TV reintrată cauzată de un infarct anterior al peretelui inferior. Cateterul de ablație (Abldist) de pe peretele inferomedial prezintă o electrogramă prelungită, fragmentată, care indică o conducere lentă care se întinde pe întreg intervalul diastolic dintre complexe QRS. Ablația la acest loc a eliminat VT. Ablprox = electrozi cateter de ablație proximală.

1

2

3

Vi

V6

Abldist

Ablprox

HRA

HISdist

RVA

TV reintrată (după infarct)

—*— —'W —"— V"

I— 200 msec —| 1

I IIIIIIL

Timp

VIDEO 34-1

Tahicardie atrială focală. Atriul drept este prezentat într-o vedere anteroposterior. Tubul violet din partea de sus reprezintă vena cavă superioară, cercul din mijloc dreapta, inelul tricuspidian. Roșul indică capul frontului de undă de activare. Observați propagarea centrifugă dintr-un focar pe peretele atrial drept anterolateral. Ablația la focar a vindecat pacientul de episoade ulterioare de tahicardie.

VIDEO 34-2

Tahicardie atrială macroreentrantă după ablația prin fibrilație atrială. Atriul stâng este prezentat dintr-o vedere oblică posterioară dreaptă; tuburile care emană din atriul stâng reprezintă venele pulmonare. Placul roșu din centru este un coridor diastolic de reintrare; chenarul roșu în mișcare indică capul frontului de undă de activare în avans. Observați progresia frontului de undă din partea de jos a coridorului diastolic răspândindu-se la stânga și la dreapta, revenind în jurul vârfului și coalescându-se în partea de sus a coridorului diastolic pentru a finaliza un ciclu de reintrare. Ablația pe coridorul diastolic a vindecat pacientul de episoade ulterioare de tahicardie.

FIGURA 34-13 Harta electroanatomica a tahicardiei atriale focale. Atriumul drept (RA) și atriul stâng (LA) sunt prezentate într-o vedere aproape frontală. O scară de timp de activare codificată cu culori este afișată în dreapta; roșu indică cea mai devreme activare, violet cea mai recentă. O scară de distanță este prezentată mai jos. Această tahicardie atrială a apărut în porțiunea anteromedială a atriului stâng (pată roșie), cu toate celelalte zone activate centrifug. Ablația la acest loc a eliminat tahicardia. LIPV = vena pulmonară inferioară stângă (PV); LSPV = PV superior stâng; MV = inelul valvei mitrale; RSPV = PV superior dreapta; sVc = vena cavă superioară; TV = inel valvular tricuspidian; Zona mănunchiului său este indicată de cercuri portocalii.

119 msec

■ 124 msec

Pachetul lui

R

Sinusul coronar 1,39 cm

FIGURA 34-14 Harta electroanatomica a flutterului atrial reintrat. Este prezentată o vedere oblică anterioară stângă a atriului drept, împreună cu reprezentarea sinusului coronar. Consultați Figura 34-14 pentru alte detalii. Frontul de undă electrică se propagă în jurul inelului tricuspidian în sens invers acelor de ceasornic; în acest circuit complet, activarea precoce (în roșu) se conturează cu activarea târzie (violet) în apropierea fundului inelului tricuspidian. Durata ciclului tahicardiei a fost de 250 milisecunde, descrisă aproape complet de punctele prezentate în figură (de la -124 la +119 milisecunde, un total de 243 milisecunde). O scară de distanță este prezentată mai jos.

Inelul tricuspidian

Diagnosticul aritmiilor cardiace

13,70 mV

FIGURA 34-15 Hărți electroanatomice ale tensiunii ventriculare stângi în timpul ritmului sinusal. Sunt prezentate vederi oblice anterioare dreapta și stânga; scara de tensiune din dreapta indică zone normale (violet) față de zone cu cicatrice (gri) sau zone cu tensiune foarte joasă (roșu, cu gradare la tensiuni mai mari prin verde și albastru). Pacientul a avut un infarct miocardic anteroapical vechi care a dus la reintrarea TV care a avut originea la granița dintre cicatrice și miocardul mai normal, LAO = oblic anterior stâng; RAO = oblic anterior drept.

0,05 mV

1,27 cm

Cartarea ritmului este o tehnică în care stimularea este efectuată în locuri presupuse din care apar aritmii (o focalizare) sau ieșire (circuit de reintrare). Cu cât este mai mare gradul de „potrivire” în complexe QRS (pentru VT) sau secvențele de activare intracardiacă (pentru tahicardiile atriale), cu atât este mai probabil ca locul stimulat să fie un loc adecvat pentru ablație. Software-ul a fost dezvoltat pentru a calcula fidelitatea potrivirii complexelor stimulate cu aritmia țintă; în mod ideal, aceasta ar trebui să se apropie de 100%. Alți algoritmi au fost dezvoltați pentru a analiza modelele de propagare în timpul aritmiilor complexe, cum ar fi FA, prin înregistrarea semnalelor de la catetere cu „coș” multielectrozi din atriu (Fig. 34-16); acest lucru a rezolvat multe cazuri de ritm aparent haotic la unul în care modele neregulate de propagare emană dintr-o sursă rapidă stabilă (fie rotor, fie focalizare). Ablația la aceste locuri sursă poate elimina AF.²¹ Se lucrează în acest domeniu. În cele din urmă, deși sistemele de cartografiere computerizate dobândesc timp de activare și tensiune în anumite locuri din inimă, aceste caracteristici au fost afișate separat. „Ripple Mapping” este o nouă tehnică care integrează informații despre timp și tensiune pe același afișaj. Experiența cu această tehnică este limitată, dar primele rezultate sunt promițătoare.²²

Sistemele actuale de cartografiere au capacitatea atât de a integra studii imagistice anterioare (tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică) în procedura pentru referință anatomică suplimentară, cât și de a obține informații anatomice prin

deplasarea unui cateter prin intermediul unei camere cardiace pentru a dezvolta un contur al suprafeței sale interioare pe care pot fi reprezentate datele de activare sau de tensiune.

Oblic anterior dreapta Oblic anterior stâng

FIGURA 34-16 Cateter coș pentru cartografierea AF. Sunt prezentate vederi fluoroscopice oblice anterioare drepte și stângi ale unui cateter „coș” cu 8 spline, 8 electrozi per spline (64 electrozi în total), în atricul stâng; alte catetere sunt atriale drepte (RA), sinusului coronar (CS) și un cateter de ablație (ABL) în vena pulmonară inferioară dreaptă.

Referințe

Das M, Zipes DP: Evaluarea pacientului cu aritmie cardiacă. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. a 5-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009, pp 831-836.

Junqueira LF, Jr: Predarea dinamicii funcției autonome cardiace folosind manevra Valsalva (Valsalva-Weber). Adv Physiol Educ 32:100, 2008.

Lacerda Gde C, Pedrosa RC, Lacerda RC, et al: Complications related to carotid sinus massage in 502 ambulatory patients. Arq Bras Cardiol 92:78, 2009.

Miller JM, Das MK: Diagnosticul diferențial al tahicardiilor complexe înguste și late. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. New York, Elsevier, 2013.

Hayashi M, Denjoy I, Hayashi M, et al: Rolul testului de stres pentru prezicerea mutațiilor genetice și a evenimentelor cardiace viitoare la rudele asimptomatice ale probelor de tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. Europace 14:1344, 2012.

Miller DJ, Khan MA, Schultz LR și colab.: Telemetria cardiacă în ambulatoriu detectează o rată ridicată de fibrilație atrială în accidentul vascular cerebral criptogenic. J Neurol Sci 324:57, 2013.

Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG și colab.: Relația temporală a tahiaritmiilor atriale, evenimentelor cerebrovasculare și emboliilor sistemice bazate pe datele dispozitivului stocat: o analiză de subgrup a TENDINȚE. Ritmul inimii 8:1416, 2011.

Furukawa T, Maggi R, Bertolone C și colab.: Valoarea diagnostică suplimentară a observației foarte prelungite prin înregistrarea buclei implantabile la pacienții cu sincopă inexplicabilă. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:67, 2012.

Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, et al: Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis* 55:321, 2012.

Bauer A, Zurn CS, Schmidt G: Turbulența ritmului cardiac pentru a ghida tratamentul pentru prevenirea morții subite. *J Cardiovasc Pharmacol* 55:531, 2010.

Molnar J, Somberg JC: Dinamica dispersiei QT. *Cardiologie* 113:169, 2009.

Santangeli P, Pieroni M, Dello Russo A, și colab: Corelation between signal-mediated ECG and histologic evaluation of myocardial substrate in right outflow tract rhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:475, 2012.

Militaru C, Donoiu I, Ionescu DD: ECG medie pe semnalul unde P în populația normală și la pacienții cu fibrilație atrială convertită. *Ann Electrocardiol noninvaziv* 16:351, 2011.

Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, et al: Microvolt T-wave alternans baze fiziologice, metode de măsurare și utilitate clinică - Ghid de consens al Societății Internaționale pentru Holter și Electrocardiologie Noninvazivă. *J Am Coll Cardiol* 58:1309, 2011.

Rudy Y: Imagistica electrocardiografică neinvazivă a substraturilor aritmogene la oameni. *Circ Res* 112:863, 2013.

Scheinman MM: Rolul sistemului His-Purkinje în geneza aritmiei cardiace. *Ritmul inimii* 6:1050, 2009.

Mitro P, Kirsch P, Valocik G, Murin P: Un studiu prospectiv al evaluării diagnostice standardizate a sincopei. *Europace* 13:566, 2011.

Flammang D, Church TR, De Roy L și colab.: Tratamentul sincopei inexplicabile: un studiu multicentric, randomizat de stimulare cardiacă ghidat de testarea adenozei 5'-trifosfat. *Tiraj* 125:31, 2012.

Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P și colab.: Complicații ale ablației cu cateter pentru fibrilația atrială într-un centru de volum mare cu utilizarea ecocardiografiei intracardiace. *Europace* 15:24, 2013.

Bhakta D, Miller JM: Principiile cartografierii electroanatomice. *Indian Pacing Electrophysiol J* 8:32, 2008.

Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K și colab.: Tratamentul fibrilației atriale prin ablația surselor localizate: trial CONFIRM (Ablația convențională pentru fibrilația atrială cu sau fără impuls focal și modularea rotorului). *J Am Coll Cardiol* 60:628, 2012.

Linton NW, Koa-Wing M, Francis DP, et al: Cardiac ripple mapping: O nouă metodă de vizualizare tridimensională pentru utilizarea cu cartografierea electroanatomică a aritmiilor cardiace. Ritmul inimii 6:1754, 2009.

@ GHIDURI

Testare electrocardiografică și electrofiziologică ambulatorie

John M. Miller și Douglas P. Zipes

Ghidurile pentru utilizarea adecvată a electrocardiografiei ambulatorii (ECG) au fost publicate pentru prima dată de Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) în 1989¹ și actualizate în 1999.² În colaborare cu alte societăți profesionale, ACC/AHA a emis o declarație de cerințe pentru competența clinică în ECG ambulatoriu, în 2001.³ În 1985⁴ și actualizat în 1989 și 1995.⁵ O declarație de competență clinică a fost emisă de ACC/AHA pentru studii electrofiziologice și ablație cu cateter în 2006;⁶ acest lucru a fost actualizat printr-o declarație privind pregătirea în electrofiziologie, stimularea cardiacă și managementul aritmiei în 2006⁷ și din nou în 2008.⁸ AHA și Societatea Nord-Americană de Stimulare și Electrofiziologie (NASPE, acum Heart Rhythm Society) au făcut recomandări cu privire la subiecte legate de siguranță, cum ar fi restricțiile de conducere, pentru pacienții cu aritmie și aritmie actualizată⁹ în 1969. 2007¹⁰ (acoperit în Ghidurile din capitolul 38). De atunci, eforturile de actualizare a ghidurilor s-au concentrat pe indicații adecvate pentru utilizarea stimulatoarelor cardiace și a defibrilatoarelor cardioverter implantabile (ICD) din cauza progreselor rapide în cunoștințele despre capacitatea ICD-urilor de a îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu aritmie cu sau fără teste electrofiziologice. Aceste ghiduri au fost publicate în 2002¹¹ și actualizate în 2008 și 2013.¹² Ghidurile privind utilizarea ICD sunt abordate în continuare în Capitolul 38.

Sistemul standard de clasificare ACC/AHA este utilizat pentru următoarele indicații:

Clasa I: condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul este util și eficient

Clasa II: condiții pentru care există dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinii cu privire la utilitatea sau eficacitatea efectuării testului

Clasa IIa: greutatea dovezilor sau a opiniei în favoarea utilității sau eficacității

Clasa IIb: utilitate sau eficacitate mai puțin bine stabilită prin dovezi sau opinii

Clasa III: condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul nu este util sau eficient și, în unele cazuri, poate fi dăunător

Sunt utilizate trei niveluri pentru a evalua dovezile pe care s-au bazat recomandările. Recomandările de nivel A sunt derivate din datele din mai multe studii clinice randomizate, recomandările de nivel B sunt derivate dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate, iar recomandările de nivel C se bazează pe opinia consensuală a experților.

ELECTROCARDIOGRAFIE AMBULATORIE

Evoluția ghidurilor pentru utilizarea ECG ambulatoriu din 1989 până în 1999 a reflectat progrese importante în mai multe domenii, inclusiv următoarele:

Înțelegerea utilității limitate a suprimării ectopiei ventriculare cu terapia medicamentoasă

Tehnologie digitală în stare solidă, care facilitează transmiterea transtelefonică a datelor electrocardiografice

Progrese tehnice în înregistrarea evenimentelor pe termen lung

Calitatea și interpretarea semnalului îmbunătățite

Interpretare îmbunătățită a aritmiei computerizate

- Capacitatea de monitorizare tot mai sofisticată a stimulatoarelor cardiace și a ICD-urilor

Ca urmare a progresului în aceste domenii și a cunoștințelor sporite despre aritmii, ECG-ul ambulatoriu este acum considerat a fi de adecvare incertă pentru multe indicații pentru care a fost odată o strategie acceptată.

Diagnostic

În evaluarea simptomelor care pot fi cauzate de aritmii, monitorizarea ECG ambulatorie (Holter) este clar stabilită pentru evaluarea sincopei (Tabelul 34G-1; vezi Capitolul 40). O declarație științifică a Fundației AHA/ACC din 2006 privind evaluarea sincopei prevede că tipul și durata monitorizării ECG ambulatoriu sunt dictate de frecvența simptomelor.¹³ Monitoarele Holter (24 până la 48 de ore) sunt adecvate pentru episoadele care apar cel puțin zilnic și înregistratoarele de evenimente (30 până la 60 de zile) pentru episoadele care apar cel puțin lunar. Înregistratoarele cu buclă implantabile introduse subcutanat pot înregistra semnale ECG bipolare timp de până la 14 luni. La pacienții cu sincopă inexplicabilă, utilizarea unui reportofon implantabil timp de 1 an este mai probabil să

CHF = insuficiența cardiacă congestivă; HRV = variabilitatea ritmului cardiac; VS = ventricularul stâng; MI = infarct miocardic.

să identifice mecanismul sincopei decât este o abordare convențională care utilizează Holter sau monitoare de evenimente și teste electrofiziologice și este rentabilă.

ECG ambulatoriu este, de asemenea, acceptat pentru evaluarea palpitațiilor recurente, mai ales dacă frecvența acestor simptome face posibilă corelarea lor cu trasările obținute în timpul unei perioade de monitorizare de 24 de ore. Orientările notează că datele privind utilizarea ECG ambulatoriu pentru aproape sincopă sau amețeli sunt insuficiente pentru a descrie performanța de diagnosticare a acestei tehnologii pentru pacienții cu astfel de simptome.

Ghidurile ACC/AHA descurajează în mod explicit ECG ambulatoriu pentru pacienții cu sincopă sau palpitații dacă au fost identificate alte cauze în timpul evaluării clinice și pentru pacienții cu accidente cerebrovasculare și fără alte dovezi de aritmie. Ghidurile urmăresc să reducă performanța ECG ambulatoriu „pentru a fi complet” în astfel de cazuri. Se oferă puțin sprijin pentru utilizarea ECG ambulatoriu în cazurile în care cauza simptomelor pacientului este neclară, dar în care probabilitatea de a detecta o aritmie nebănuită este scăzută (indicații clasa IIb).

Evaluarea riscului

Ghidurile ACC/AHA au descurajat utilizarea ECG ambulatoriu fie pentru detectarea aritmiei, fie pentru analiza variabilității ritmului cardiac în scopul evaluării riscului la pacienții fără simptome de aritmie, chiar dacă aceștia au avut afecțiuni cardiovasculare, cum ar fi contuzii miocardice, hipertrofie ventriculară stângă sau boală valvulară (vezi Tabelul 34G-1).

Utilizarea de rutină pentru pacienții la care aritmia este o cauză frecventă de deces (disfuncție ventriculară stângă, cardiomiopatie hipertrofică) a fost considerată o indicație de clasa IIb. Aceste recomandări au precedat datele care demonstrează impactul benefic al ICD-urilor pentru pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut chiar și fără simptome de aritmie. Aceste descoperiri mai recente duc la un rol extins pentru ECG ambulator în determinarea pacienților asimptomatici care au cel mai mult nevoie de aceste dispozitive scumpe.

Eficacitatea terapiei antiaritmice

În absența datelor care să demonstreze că terapia antiaritmică orală poate îmbunătăți supraviețuirea prin controlul aritmiilor ventriculare, ECG ambulator are un rol diminuat ca test pentru evaluarea eficacității tratamentului (vezi Tabelul 34G-1). Agenții antiaritmici orali sunt importanți pentru controlul aritmiilor supraventriculare, dar majoritatea pacienților cu astfel de aritmii nu au episoade în fiecare zi. Înregistratoarele de evenimente pot fi utile pentru documentarea relației dintre simptome și aritmia recurentă și intervalul dintre episoade, ceea ce poate ajuta la ghidarea terapiei.

Orientările oferă un anumit sprijin pentru utilizarea ECG ambulatoriu pentru detectarea proaritmiei în timpul inițierii terapiei medicamentoase, dar

pacienții cu risc crescut de astfel de complicații tind să aibă aceste medicamente inițiate ca pacienți internați.

Evaluarea funcției de stimulator cardiac și de defibrilator cardioverter implantabil

ECG ambulatoriu a fost considerat a fi adecvat pentru evaluarea funcției stimulatorilor cardiace și a ICD-urilor (vezi capitolul 36), dar rolul ECG ambulatoriu este redus prin creșterea funcțiilor de diagnostic și monitorizare integrate în aceste dispozitive, în special prin utilizarea monitorizării de la distanță. ECG ambulatoriu poate oferi informații utile prin corelarea simptomelor cu activitatea dispozitivului și prin detectarea anomaliilor de detectare și captare în timpul urmăririi cronice (Tabelul 34G-2). Cu toate acestea, ghidurile ACC/AHA subliniază faptul că ECG ambulatoriu nu trebuie utilizat atunci când datele disponibile din interogarea dispozitivului sunt suficiente pentru a ghida managementul clinic.

Monitorizarea ischemiei miocardice

Ghidurile ACC/AHA din 1999 nu oferă un sprijin puternic pentru nicio indicație pentru utilizarea clinică de rutină a monitorizării ECG ambulatorie pentru ischemia miocardică (Tabelul 34G-3). Singurul indiciu pentru care grupul de lucru a considerat că există dovezi bune de susținere a fost suspiciunea de angină variantă. Această tehnologie nu a fost considerată o alternativă de primă alegere la testarea la efort pentru pacienții care nu pot face mișcare.

Competență clinică

Declarația ACC/AHA privind competența clinică a recomandat cursanților să interpreteze cel puțin 150 de electrocardiograme ambulatorie subsupravegheate pentru a dobândi competențe minime în această tehnologie.³ Pentru a menține competența a fost recomandat un minim de 25 de interpretări de teste pe an.

PROCEDURI ELECTROFIZIOLOGICE

PENTRU DIAGNOSTIC

Ghidurile ACC/AHA pentru utilizarea procedurilor electrofiziologice intracardiace din 1985⁴ și 1995⁵ reflectă rolul emergent al ablației cu cateter ca strategie terapeutică, dar nu reflectă pe deplin importanța redusă a medicamentelor antiaritmice și rolul crescând al ICD care au apărut. Cu toate acestea, majoritatea temelor de bază ale acestor ghiduri rămân valabile. O declarație de competență clinică actualizată pentru efectuarea acestor proceduri a fost emisă în 2006.¹⁴

Evaluarea funcției nodului sinusal

Evaluarea clinică a disfuncției nodului sinusal este adesea dificilă din cauza naturii episodice a anomaliilor simptomatice și a variabilității mari a funcției nodului sinusal la indivizii asimptomatici. Testele invazive ale funcției sinusale pot testa capacitatea nodului

sinusal de a se recupera de la supresia overdrive și pot evalua conducerea sinoatrială prin introducerea de extrastimuli atriali sau prin stimularea atrială.

Ghidurile ACC/AHA consideră că studiile electrofiziologice ale funcției nodului sinusal sunt cele mai adecvate pentru pacienții la care disfuncția este suspectată, dar nu este dovedită după o evaluare neinvazivă (Tabelul 34G-4). În schimb, ghidurile consideră astfel de studii neadecvate atunci când s-a constatat că o bradiaritmie documentată este corelată cu simptomele pacientului și este puțin probabil ca managementul să fie influențat de un studiu electrofiziologic. De asemenea, studiile sunt considerate nepotrivite la pacienții asimptomatici și la cei care au pauze sinusale doar în timpul somnului. Când bradiaritmiiile au fost recunoscute ca fiind cauza simptomelor pacientului, studiile electrofiziologice au fost considerate a fi adecvate, dar nesigure (clasa II), dacă astfel de date ar putea rafina opțiunile de tratament.

Bloc atrioventricular dobândit

Ghidurile ACC/AHA subliniază că studiile electrofiziologice sunt inadecvate (clasa III) atunci când constatările ECG se corelează cu

Aritmii, moarte subită și sincopă

VT = tahicardie ventriculară.

Este puțin probabil ca simptomele și constatările din studiile electrofiziologice să modifice managementul (de exemplu, documentarea conducerii fasciculului His îmbunătățește rareori gestionarea unui pacient ale cărui alte date clinice indică faptul că plasarea unui stimulator cardiac permanent este justificată din cauza blocului atrioventricular [AV] simptomatic avansat). În mod similar, studiile electrofiziologice nu sunt adecvate pentru pacienții asimptomatici cu grade ușoare de bloc AV, care nu ar putea justifica implantarea stimulatorului cardiac. Conform acestor ghiduri, studiile electrofiziologice ale conducerii AV ar trebui efectuate atunci când o relație între simptome și blocul AV este o posibilitate rezonabilă, dar nu a fost dovedită.

complicații viitoare, ci pentru a determina dacă simptomele aritmiei sunt cauzate de întârzierea sau blocarea conducerii față de alte aritmii. Singura indicație de clasa I (în mod clar adecvată) pentru testarea electrofiziologică este pacienții simptomatici pentru care cauza simptomelor nu este cunoscută. Orientările descurajează în mod specific astfel de testare a pacienților asimptomatici și oferă doar suport echivoc pentru pacienții

asimptomatici cu bloc de ramură la care se ia în considerare tratamentul cu medicamente care ar putea crește întârzierea conducerii.

Întârziere intraventriculară cronică

Conform ghidurilor ACC/AHA, rolul principal al testării electrofiziologice la pacienții cu intervale HV prelungite este de a nu prezice

Tahicardie complexă cu QRS îngust și lat

Ghidurile ACC/AHA definesc roluri diferite pentru testarea electrofiziologică la pacienții cu tahicardie cu complex îngust și cu complex larg. În tahicardia cu QRS îngust, locul formării anormale a impulsului sau

circuitul de reintrare poate fi adesea determinat din informațiile de pe electrocardiograma cu 12 derivații. Astfel, testarea electrofiziologică a fost considerată mai adecvată ca ghid pentru terapie în acest context decât ca instrument de diagnostic. Indicațiile de clasa I pentru testarea electrofiziologică includ pacienții cu tahicardie recurentă pentru care datele din teste pot ajuta clinicienii să aleagă dintre terapia medicamentoasă, ablația cu cateter, stimularea și intervenția chirurgicală. Cu toate acestea, testarea nu este considerată utilă pentru pacienții ale căror tahicardii sunt controlate prin manevre vagale sau medicamente și care nu sunt candidați pentru terapie non-farmacologică.

În tahicardiile cu complex larg, ocazional, diagnosticul corect nu este posibil doar din trasările ECG. Cu toate acestea, testarea electrofiziologică permite un diagnostic precis la aproape toți pacienții. Deoarece cunoașterea mecanismului aritmiei este esențială pentru selectarea terapiei optime, testarea electrofiziologică a fost considerată adecvată (clasa I) pentru diagnosticul tahicardiilor cu complexe larg în aceste ghiduri. Cu toate acestea, atunci când diagnosticul este clar din alte date și nu este probabil ca testele electrofiziologice să influențeze terapia, ghidurile îl consideră inadecvat.

Intervale QT prelungite

Ghidurile ACC/AHA nu iau în considerare utilizarea de rutină a testelor electrofiziologice adecvate pentru orice indicație la pacienții cu intervale QT prelungite. Dacă infuzia de catecolamină în timpul testării este utilă pentru a dezvălui pacienții care prezintă un risc ridicat de complicații sau dacă testarea electrofiziologică poate fi utilizată pentru a evalua efectele proaritmice la această populație este considerat incert.

Sindromul Wolff-Parkinson-White

Testarea electrofiziologică este utilă pentru pacienții cu acest sindrom atât pentru diagnostic, cât și pentru planificarea terapiei. Ghidurile ACC/AHA consideră testarea electrofiziologică adecvată pentru pacienții care sunt candidați pentru cateter sau ablație chirurgicală, pentru cei care au avut stopuri cardiace sau sincopă inexplicabilă sau pentru pacienții al căror management ar putea fi alterat prin cunoașterea proprietăților electrofiziologice ale căii accesorii și ale sistemului de conducere normal. Pentru pacienții asimptomatici, totuși, studiile electrofiziologice sunt considerate nepotrivite, cu excepția situațiilor speciale, cum ar fi pacienții cu ocupații cu risc ridicat sau cei cu antecedente familiale de moarte subită cardiacă. Entități recunoscute mai recent, precum Brugada

sindromul, tahicardia catecolaminergică și cardiomiopatia ventriculară dreaptă nu au fost luate în considerare.

Tahicardie ventriculară nesuținută

Pentru pacienții cu complexe ventriculare premature, cuplete și tahicardie ventriculară nesuținută, utilitatea testării electrofiziologice este compromisă de lipsa strategiilor terapeutice care s-au dovedit a îmbunătăți rezultatele. Nu există indicații clar adecvate pentru studii electrofiziologice la acești pacienți, iar ghidurile descurajează testarea la pacienții fără alți factori de risc pentru aritmii susținute. Cercetările publicate în aceste linii directoare sugerează că excepțiile ar include pacienții care îndeplinesc criteriile MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) sau MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial). Pentru anumiți pacienți cu alte date care sugerează un prognostic advers, se consideră că testele electrofiziologice au o adecvare posibilă, dar nedovedită (clasa II).

Sincopă inexplicabilă

La pacienții cu sincopă inexplicabilă și boală cardiacă structurală (vezi capitolul 40), ghidurile recente ACC/AHA privind evaluarea sincopei¹⁰ recomandă un prag scăzut pentru utilizarea testării electrofiziologice (Tabelul 34G-5). La pacienții fără boală cardiacă structurală, randamentul testelor electrofiziologice este scăzut. Astfel, ghidurile recomandă un prag mai mare pentru utilizarea studiilor electrofiziologice la astfel de pacienți și sugerează că testarea înclinării capului în sus poate fi un test mai util. Cu toate acestea, având în vedere riscul scăzut asociat cu testarea electrofiziologică și riscul ridicat de sincopă recurentă potențial dăunătoare, testarea electrofiziologică poate fi benefică pentru pacienții cu un episod malign de sincopă.¹³

Supraviețuitorii stopului cardiac

Ghidurile ACC/AHA consideră că testarea electrofiziologică este adecvată pentru pacienții care supraviețuiesc stopului cardiac (vezi capitolul 39) în afară de faza incipientă a infarctului miocardic acut (vezi tabelul 34G-5). De la publicarea acestor ghiduri, acceptarea utilității ICD-urilor a devenit mai răspândită și mulți dintre acești pacienți primesc un astfel de dispozitiv fără teste electrofiziologice sau sunt supuși unor teste electrofiziologice limitate la dispozitiv.

Aritmii, moarte subită și sincopă

implantare. Orientările consideră studiile electrofiziologice neadecvate atunci când stopul cardiac a avut loc în primele 48 de ore de la infarctul miocardic sau când stopul cardiac rezultă din cauze specifice clar definibile.

Palpitații inexplicabile

Procedura de elecție pentru a determina cauza palpitațiilor este ECG ambulatoriu conform ghidurilor ACC/AHA. Orientările sugerează că testarea electrofiziologică ar trebui rezervată pacienților cu palpitații care sunt asociate cu sincopă sau celor la care electrocardiogramele nu au reușit să surprindă o cauză a palpitațiilor, dar care au fost observați că au o frecvență rapidă a pulsului de către personalul medical (vezi Tabelul 34G-5). Testarea electrofiziologică este considerată a fi de valoare echivocă la pacienții cu simptome atât de sporadice încât nu pot fi documentate în timp ce se efectuează ECG ambulator.

STUDII ELECTROFIZIOLOGICE PENTRU INTERVENȚIE TERAPEUTICĂ

Ghidurile ACC/AHA din 1995 privind adecvarea studiilor electrofiziologice pentru ghidarea terapiei medicamentoase și a dispozitivelor electrice implantabile nu reflectă scăderea rolului terapiei antiaritmice orale și creșterea utilizării ICD-urilor pentru tratamentul pacienților care au suferit stop cardiac (Tabelul 34G-6). Cu toate acestea, recomandările ghidului pentru rolul ablației cu cateter rămân valabile. Caracteristicile care sunt comune în rândul indicațiilor adecvate includ aritmiile supraventriculare, inclusiv fibrilația atrială, care sunt simptomatice; care nu pot fi controlate cu medicamente din cauza eficacității limitate, a efectelor secundare sau a inconvenientelor; sau care au cauzat moarte subită cardiacă.¹⁵ Ablația cu cateter este, de asemenea, utilă din aceleași motive la unii pacienți cu tahicardie ventriculară atunci când apare în absența unei boli structurale de inimă și

**TABELUL 34G-6 Ghidurile ACC/AHA privind studiile clinice electrofiziologice
intracardiace pentru intervenția terapeutică—continuare**

INDICAȚIE

CLASA I (POTRIV)

CLASA II (ECHIVOC)

CLASA III (NEPROPRIAT)

34

Ablația tahicardiei atriale, flutterului și fibrilației: atriul/loturile atriale

Pacienți cu tahicardie atrială care este rezistentă la medicamente sau pacientul este intolerant la medicamente sau nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung

Pacienții cu flutter atrial rezistent la medicamente sau pacientul este intolerant la medicamente sau nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung

Flutter atrial sau tahicardie atrială asociată cu fibrilație atrială paroxistică atunci când tahicardia este rezistentă la medicamente sau pacientul este intolerant la medicamente sau nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung

Pacienți cu fibrilație atrială și dovezi ale unui loc de origine localizat atunci când tahicardia este rezistentă la medicamente sau pacientul este intolerant la medicamente sau nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung

Pacienții cu aritmie atrială care răspund la terapia medicamentoasă care este bine tolerată și preferată de pacient față de ablație

Pacienți cu tahicardie atrială multiformă

Ablația tahicardiei atriale, flutter și fibrilație: căi accesorii

Pacienți cu tahicardie simptomatică de reintrare AV care este rezistentă la medicamente sau pacientul este intolerant la medicamente sau nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung

Pacienți cu fibrilație atrială (sau alte tahiaritmii atriale) și un răspuns ventricular rapid prin calea accesorie atunci când tahicardia este rezistentă la medicamente sau pacientul este intolerant la medicamente sau nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung

Pacienți cu tahicardie cu reintrare AV sau fibrilație atrială cu frecvențe ventriculare rapide identificate în timpul studiului electrofiziologic pentru o altă aritmie

Pacienți asimptomatici cu preexcitație ventriculară ale căror mijloace de existență sau profesie, activități importante, asigurare sau bunăstare mentală sau siguranța publică ar fi afectate de tahiaritmii spontane sau de prezența anomaliei ECG Pacienți cu fibrilație atrială și răspuns ventricular controlat prin calea accesorie Pacienți cu istoric familial de moarte subită cardiacă

Pacienții care au aritmii legate de căile accesorii care răspund la terapia medicamentoasă care este bine tolerată și preferată de pacient față de ablație

Diagnosticul aritmiilor cardiace

TV nesuținută care este simptomatică atunci când tahicardia este rezistentă la medicamente sau pacientul este intolerant la medicamente sau nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung

Pacienții cu TV care răspund la medicamente, ICD sau terapie chirurgicală care este bine tolerată și preferată de pacient față de ablație

TV asimptomatică și benignă clinic nesuținută

AVNRT = tahicardie cu reintrare nodale AV; MI = infarct miocardic; VT = tahicardie ventriculară.

ablația este adesea utilă ca adjuvant la implantarea ICD pentru a limita episoadele de tahicardie ventriculară care necesită tratament cu ICD.¹⁶ Disfuncția ventriculară stângă se dezvoltă la unii pacienți din complexe ventriculare premature frecvente, cu inversarea aparând după ablația complexului ventricular prematur.

Competență clinică

Declarația ACC/AHA privind competența clinică⁸ descrie trei niveluri de pregătire: nivelul 1 pentru fiecare cursant în cardiologie, nivelul 2 pentru cei care doresc să dobândească o pregătire avansată în managementul aritmiei și nivelul 3 pentru cei care intenționează să se specializeze în electrofiziologie cardiacă invazivă de diagnostic și terapeutic. Orientările de nivel 3 recomandă un minim de 1 an de pregătire specializată în studii electrofiziologice, timp în care medicul trebuie să fie operatorul principal și să analizeze 100 până la 150 de studii de diagnostic inițial, dintre care cel puțin 50 ar trebui să implice pacienți cu aritmii supraventriculare. Deoarece dispozitivele antiaritmice constituie o parte majoră a practicii electrofiziologice curente, ghidurile sugerează că un stagiar ar trebui să fie operatorul principal în timpul a cel puțin 25 de evaluări electrofiziologice ale dispozitivelor antiaritmice implantabile. Pentru menținerea competenței, se recomandă un minim de 100 de studii electrofiziologice diagnostice pe an. Declarația recomandă, de asemenea, ca specialiștii în electrofiziologie să participe la cel puțin 30 de ore de educație medicală continuă la fiecare 2 ani pentru a fi la curent cu schimbările în cunoștințe și tehnologie.

Pentru medicii care efectuează ablația cu cateter, Comitetul ad-hoc pentru ablația cu cateter NASPE (acum Heart Rhythm Society) a recomandat ca instruirea să includă cel puțin 75 de ablații cu cateter, dintre care cel puțin 10 sunt ablații pe căi accesorii și 30 până la 50 sunt ablații mentorate.⁸ 50 de ablații pe an.

Persoanele care primesc instruire în implantarea stimulatorului cardiac trebuie să participe în calitate de operator principal (sub supraveghere directă) la cel puțin 50 de implanturi primare de stimulare cardiace transvenoase și 20 de revizuri sau înlocuiri ale sistemului de stimulare cardiace. Cel puțin jumătate dintre implanturi ar trebui să implice stimulare cardiace cu două camere. De asemenea, cursantul trebuie să participe la urmărirea a cel puțin 100 de vizite la pacienții cu stimulator cardiac și să dobândească competențe în electrocardiografia avansată a stimulatorului cardiac, interogarea și programarea stimulatorilor cardiace complexe.⁸

Referințe

Knoebel SB, Crawford MH, Dunn MI și colab.: Ghid pentru electrocardiografia ambulatorie. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcomitetul pentru Electrocardiografie Ambulatorie). Circulation 79:206, 1989.

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al: ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a Ghidurilor pentru Electrocardiografia Ambulatorie). Dezvoltat în colaborare cu Societatea Nord-Americană pentru Pacing și Electrofiziologie. J Am Coll Cardiol 34:912, 1999.

Kadish AH, Buxton AE, Kennedy HL și colab.: Declarație de competență clinică ACC/AHA privind electrocardiografie și electrocardiografie ambulatorie: un raport al grupului de lucru ACC/AHA/ACP-ASIM privind competența clinică (Comitetul ACC/AHA pentru a dezvolta o declarație de competență clinică privind electrocardiografie și electrocardiografie ambulatorie) aprobat de tea.

Societatea Internațională pentru Holter și electrocardiologie neinvazivă. Circulation 104:3169, 2001.

Akhtar M, Fisher JD, Gillette PC și colab: Comitetul ad-hoc al NASPE privind liniile directoare pentru studiile electrofiziologice cardiace. Societatea Nord-Americană de Pacing și Electrofiziologie. Pacing Clin Electrophysiol 8:611, 1985.

Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC și colab.: Ghid pentru procedurile clinice de ablație electrofiziologică intracardiacă și cateter. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitet on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), dezvoltat în colaborare cu North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol 26:555, 1995.

Tracy CM, Akhtar M, DiMarco JP, et al: Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii declarație de competență clinică privind studiile de electrofiziologie invazivă, ablația cu cateter și cardioversia. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. J Am Coll Cardiol 36:1725, 2000.

Naccarelli GV, Conti JB, DiMarco JP, Tracy CM: Task Force 6: Formare în electrofiziologie specializată, stimulare cardiacă și management al aritmiei: aprobat de Societatea de Ritm Inimă. J Am Coll Cardiol 47:904, 2006.

Naccarelli GV, Conti JB, DiMarco JP, Tracy CM: Grupul operativ 6: Instruire în electrofiziologie specializată, stimulare cardiacă și management al aritmiei, aprobat de Societatea de Ritm Inimă. J Am Coll Cardiol 51:374, 2008.

Epstein AE, Miles WM, Benditt DG și colab: Probleme de siguranță personală și publică legate de aritmii care pot afecta conștiința: Implicații pentru reglementări și recomandări ale medicilor. O declarație medicală/științifică din partea Asociației Americane a Inimii și a Societății Nord-Americane de Pacing și Electrofiziologie. Circulation 94:1147, 1996.

Epstein AE, Baessler CA, Curtis AB, et al: addendum la „Probleme personale și de siguranță publică legate de aritmiile care pot afecta conștiința: implicații pentru reglementare și recomandări ale medicului. O declarație medicală/științifică din partea Asociației Americane a Inimii și a Societății Nord-Americane de Pacing și Electrofiziologie.” Probleme de siguranță publică la pacienții cu defibrilatoare implantabile. O declarație științifică de la American Heart Association și Heart Rhythm Society. Ritmul inimii 4:386, 2007.

Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 actualizare ghid pentru implantarea de stimulatoare cardiace și dispozitive antiaritmice: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul ACC/AHA/NASPE pentru a actualiza Ghidul Pacemaker 1998). Circulation 106:2145, 2002.

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: 2012 ACCF/AHA/HRS actualizare concentrată încorporată în ghidurile ACCF/AHA/HRS 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Heart Rhythm Society. Tiraj 127:e283, 2013.

Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al: Declarație științifică AHA/ACCF privind evaluarea sincopiei: De la American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; și Fundația American College of Cardiology: În colaborare cu Heart Rhythm Society: Aprobat de American Autonomic Society. Circulație 113:316, 2006.

Tracy CM, Akhtar M, DiMarco JP, et al: Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association 2006 actualizare a declarației de competență clinică privind studiile electrofiziologice invazive, ablația cu cateter și cardioversia: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii/Colegiul American al Medicilor Task Force și Societatea Clinică de Formare a dezvoltat în colaborare cu Societatea Clinică de Formare. J Am Coll Cardiol 48:1503, 2006.

Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al: Declarație de consens al experților HRS/EHRA/ECAS 2012 privind cateterul și ablația chirurgicală a fibrilației atriale: Recomandări pentru selecția pacienților, tehnici procedurale, managementul și urmărirea pacientului, definiții, obiective și proiectare a studiului de cercetare: Un raport al Societății Heart Rhythm Force și Abdominarea Tatălului (HR) Fibrilația atrială. Dezvoltat în parteneriat cu Asociația Europeană pentru Ritmul Inimii (EHRA), o filială înregistrată a Societății Europene de Cardiologie (ESC) și a Societății Europene de Aritmie Cardiacă (ECAS); și în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie (ACC), American Heart Association (AHA), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) și Society of Thoracic Surgeons (STS). Aprobat de organele de conducere ale Fundației Colegiului American de Cardiologie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Europeană de Aritmie Cardiacă, Asociația Europeană pentru Ritmul

Inimii, Societatea Chirurgilor Toracici, Societatea pentru Ritmul Inimii Asia Pacific și Societatea pentru Ritmul Inimii. Ritmul inimii 9:632 e621, 2012.

Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al: EHRA/HRS consensus de experți privind ablația cu cateter a aritmiilor ventriculare: Dezvoltat în parteneriat cu Asociația Europeană de Ritm Inimii (EHRA), o ramură înregistrată a Societății Europene de Cardiologie (ESC) și a Societății de Ritm Inimă (HRS); în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie (ACC) și Asociația Americană a Inimii (AHA). Ritmul inimii 6:886, 2009.

Terapia pentru aritmii cardiace

John M. Miller și Douglas P Zipes

TERAPIA FARMACOLOGICĂ, 685

Considerații generale privind

Medicamente antiaritmice, 685

Agenți antiaritmici, 690

ELECTROTERAPIE PENTRU CARDIAC

ARITMI, 703

Tratamentul pacienților cu tahiaritmii a evoluat dramatic în ultimii 40 de ani.

Medicamentele antiaritmice au fost pilonul terapiei până la sfârșitul anilor 1960, când a fost dezvoltată terapia chirurgicală pentru a vindeca, nu doar a suprima tahiaritmiile. Acest mod a fost înlocuit cu ablația cu cateter pentru un control mai bun sau chiar vindecarea tahiaritmiilor în anii 1980. Ablația cu cateter a înlocuit în mare măsură terapia chirurgicală și medicamentoasă pentru pacienții care au nevoie de tratament pentru tahicardie supraventriculară (SVT) și tahicardie ventriculară (VT) în absența bolilor cardiace structurale. Defibrilatorul cardiovertor implantabil (ICD) a fost introdus la începutul anilor 1980 și a devenit terapia standard pentru pacienții cu aritmii ventriculare grave în prezența bolilor cardiace structurale. Unii pacienți necesită o combinație a acestor forme de tratament (terapie hibridă, cum ar fi un ICD și medicamente antiaritmice sau intervenții chirurgicale și un ICD); terapia medicamentoasă poate afecta, de asemenea, funcția ICD, fie

pozitiv, fie negativ. Terapia medicamentoasă pentru aritmii, la un moment dat singura opțiune, a fost în mare măsură înlocuită ca pilon al terapiei prin ablație sau dispozitive implantate. Cu toate acestea, la majoritatea pacienților, tahiaritmiile sunt tratate inițial cu medicamente antiaritmice și, astfel, continuă să aibă un rol semnificativ.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ

Principiile farmacocineticii și farmacodinamicii clinice sunt discutate în Capitolul 9.

Considerații generale privind medicamentele antiaritmice

Majoritatea medicamentelor antiaritmice disponibile (Tabelul 35-1) pot fi clasificate în funcție de faptul dacă exercită acțiuni de blocare predominant asupra canalelor de sodiu, potasiu sau calciu și dacă blochează receptorii. Clasificarea folosită în mod obișnuit, cea a lui Vaughan Williams, este limitată deoarece se bazează pe efectele electrofiziologice exercitate de o concentrație arbitrară a medicamentului, în general pe un preparat de laborator al țesutului cardiac normal. În realitate, acțiunile acestor medicamente sunt complexe și depind de tipul de țesut, gradul de afectare acută sau cronică, frecvența cardiacă, potențialul membranal, compoziția ionică a mediului extracelular, influența autonomă, genetică (vezi capitolul 32), vârstă (vezi capitolul 76) și alți factori (vezi tabelul 35-1). Multe medicamente exercită mai mult de un tip de efect electrofiziologic sau acționează indirect, cum ar fi modificarea hemodinamicii, metabolismul miocardic sau transmisia neuronală autonomă. Unele medicamente au metaboliți activi care exercită efecte diferite de cele ale compusului de bază. Nu toate medicamentele din aceeași clasă au efecte identice (de exemplu, amiodarona, sotalolul și ibutilida). În timp ce toți agenții de clasa III sunt dramatic diferiți, unele medicamente din clase diferite au acțiuni care se suprapun (de exemplu, medicamentele din clasa IA și clasa IC). Astfel, studiile in vitro asupra miocardului sănătos stabilesc de obicei proprietățile agenților antiaritmici mai degrabă decât proprietățile lor antiaritmice reale in vivo.

În ciuda limitărilor sale, clasificarea Vaughan Williams este cunoscută pe scară largă și oferă o prescurtare utilă de comunicare, dar cititorul este avertizat că acțiunile de droguri sunt mai complexe decât cele descrise de clasificare. O viziune mai realistă asupra agenților antiaritmici este oferită de gambitul sicilian. Această abordare a clasificării medicamentelor este o încercare de a identifica mecanismele unei anumite aritmii, de a determina parametrul vulnerabil al aritmiei cel mai susceptibil de modificare, de a defini ținta cel mai probabil să afecteze parametrul vulnerabil și apoi de a selecta un medicament care va modifica ținta.

Clasificarea medicamentelor

Conform clasificării Vaughan Williams, medicamentele de clasa I blochează predominant canalul rapid de sodiu; pot bloca și canalele de potasiu. Ei, la rândul lor, sunt împărțiți în trei subgrupe, clasele IA, IB și IC (Tabelul 35-3).

Clasa IA

Această clasă include medicamente care reduc V_{max} (rata de creștere a potențialului de acțiune în creștere [faza 0]) și prelungesc durata potențialului de acțiune (APD; vezi capitolul 33) — chinidină, procainamidă și disopiramidă. Cinetica de apariție și compensare a medicamentelor din clasa IA în blocarea canalului Na^+ este de rapiditate intermediară (mai puțin de 5 secunde) în comparație cu agenții din clasa IB și clasa IC.

Clasa IB

Această clasă de medicamente nu reduce V_{max} și scurtează APD - mexiletina, fenitoina și lidocaina. Cinetica de apariție și compensare a acestor medicamente în blocarea canalului de sodiu este rapidă (mai puțin de 500 de milisecunde).

Clasa IC

Această clasă de medicamente, inclusiv flecainida și propafenona, poate reduce V_{max} , în primul rând încetinește viteza de conducere și poate prelungi minim refractaritatea. Aceste medicamente au debut lent și cinetică de compensare (10 până la 20 de secunde).

Clasa II

Aceste medicamente blochează receptorii beta-adrenergici și includ propranolol, metoprolol, nadolol, carvedilol, nebivolol și timolol.

Clasa III

Această clasă de medicamente blochează predominant canalele de potasiu (cum ar fi IK_r) și prelungeste repolarizarea. Sunt incluse sotalolol, amiodarona, dronedarona și ibutilida.

Clasa IV

Această clasă de medicamente blochează în mod predominant canalul lent de calciu ($ICaL$) - verapamil, diltiazem, nifedipină și altele (blocuri felodipine $I_{ch.t}$).

Aritmii, moarte subită și sincopă

TABELUL 35-1 Acțiunile medicamentelor utilizate pentru tratamentul aritmiilor

* Rapid, mediu și lent se referă la cinetica de recuperare după blocarea canalelor de sodiu.

Potența relativă a blocajului sau efect secundar extracardiac: o = scăzută; ® = moderat; • = ridicat.

□ = agonist; A = blocant de stare activat; I = blocant de stare inactivat.

— = efect minim; T = creștere; 4 = scădere; Var = efecte variabile.

Kr = componenta rapidă a curentului redresor întârziat K⁺; Ks = componenta lentă a curentului redresor întârziat K⁺; M2 = receptor muscarinic subtip 2; P = receptor purinergic A1.

ATPază = adenzin trifosfatază; LV = ventricularul stâng.

Modificat de la Schwartz PJ, Zaza A: Efectele hemodinamice ale unui nou medicament antihipertensiv multifactorial. Eur Heart J 13:26, 1992. Copyright © 1992. Reproducere cu permisiunea editorului WB Saunders Company Limited.

TABELUL 35-2 Clasificarea acțiunilor medicamentului asupra aritmiilor pe baza modificării parametrului vulnerabil

TABELUL 35-3 Caracteristicile electrofiziologice in vitro ale medicamentelor antiaritmice

*Cu un fundal de activitate simpatică.

dV/dt = rata de creștere a potențialului de acțiune; MDP = potențial diastolic maxim; ERP = perioada refractară efectivă (cel mai lung interval S1-S2 la care S2 nu reușește să producă un răspuns); CV = viteza de conducere; PF = fibra Purkinje; SN Auto = automatitate nodal sinusal; Contr = contractilitate; SI Curr = curent lent spre interior.

Medicamentele antiaritmice par să traverseze membrana celulară și să interacționeze cu receptorii din canalele membranei atunci când canalele sunt în starea de repaus, activat sau inactivat (vezi Tabelul 35-1 și Capitolul 33), iar fiecare dintre aceste interacțiuni este caracterizată prin constante de asociere și disociere diferite ale unui medicament pe receptorul său. Astfel de interacțiuni depind de tensiune și timp. Tranzițiile între stările odihnit, activat și inactivat sunt guvernate de ecuații standard de tip Hodgkin-Huxley. Atunci când medicamentul este legat (asociat) la un site receptor la sau foarte aproape de canalul ionic (medicamentul poate să nu blocheze de fapt canalul), canalul nu poate conduce, chiar și în starea activată.

Utilizați dependența. Unele medicamente exercită efecte inhibitoare mai mari asupra creșterii potențialului de acțiune la rate mai rapide de stimulare și după perioade mai lungi de stimulare, o caracteristică numită dependență de utilizare. Dependența de utilizare înseamnă că deprimarea V_{max} este mai mare după ce canalul a fost „utilizat” (adică, după

depolarizarea potențialului de acțiune, mai degrabă decât după o perioadă de repaus). Agenții din clasa IB prezintă o cinetică rapidă de debut și decalaj sau blocare dependentă de utilizare a canalului rapid; adică se leagă și se disociază rapid de receptori. Medicamentele din clasa IC au cinetică lentă, iar medicamentele din clasa IA sunt intermediare. Odată cu creșterea timpului petrecut în diastolă (ritm mai lent), o proporție mai mare de receptori devin fără medicamente, iar medicamentul exercită un efect mai mic. Celule nesănătoase cu potențiale de membrană reduse (adică anormale).

se recuperează mai lent din acțiunile medicamentului decât celulele mai sănătoase cu potențial de membrană mai negativ (adică normal).

Dependența de utilizare inversă. Unele medicamente exercită efecte mai mari la ritmuri lente decât la ritmuri rapide, o proprietate cunoscută sub numele de dependență de utilizare inversă. Acest lucru este valabil mai ales pentru medicamentele care prelungesc repolarizarea. Intervalul QT devine mai prelungit la viteze lente, mai degrabă decât la viteze rapide. Acest efect nu este ceea ce ar face agentul antiaritmie ideal, deoarece prelungirea refractarității ar trebui crescută la viteze rapide pentru a întrerupe sau pentru a preveni o tahicardie și ar trebui să fie minimă la viteze lente pentru a evita precipitarea torsadei vârfurilor.

Mecanisme de suprimare a aritmiei. Având în vedere faptul că automatitatea sporită, activitatea declanșată sau reintrarea pot cauza aritmii cardiace (vezi capitolul 33), pot fi postulate mecanisme prin care agenții antiaritmici suprimă aritmiile (vezi tabelul 35-2). Agenții antiaritmici pot încetini frecvența de descărcare spontană a unui stimulator cardiac automat prin scăderea pantei depolarizării diastolice, deplasarea tensiunii de prag către zero sau hiperpolarizarea potențialului membranei de repaus. Mecanismele prin care diferitele medicamente suprimă automatitatea normală sau anormală pot să nu fie aceleași. În general, totuși, majoritatea agenților antiaritmici în doze terapeutice scad viteza de declanșare automată a locurilor ectopice cu descărcare spontană, în timp ce afectează minim rata de descărcare a nodului sinusal normal. Blocanții lenți ai canalelor, cum ar fi verapamilul, beta-blocantele precum propranololul și unii agenți antiaritmici, cum ar fi amiodarona, deprimă, de asemenea, descărcarea spontană a nodului sinusal, în timp ce medicamentele care exercită efecte vagolitice, cum ar fi disopiramida și chinidina, pot crește rata de descărcare a sinusului. De asemenea, medicamentele pot suprima postdepolarizările precoce sau întârziate și pot elimina aritmiile declanșate legate de aceste mecanisme.

Reintrarea depinde în mod critic de interrelațiile dintre refractaritate și viteza de conducere, prezența blocului unidirecțional într-una dintre căi și de alți factori care influențează refractaritatea și conducerea, cum ar fi excitabilitatea (vezi capitolul 33). Un agent antiaritmie poate opri reintrarea în curs care este deja prezentă sau împiedică începerea acesteia dacă medicamentul deprimă sau, alternativ, îmbunătățește conducerea. De exemplu, îmbunătățirea conducerii poate (1) elimina un bloc unidirecțional, astfel încât reintrarea nu poate începe sau (2) facilita conducerea în bucla de reintrare, astfel încât frontul de undă care revine reîntră prea repede, întâlnește celule care sunt încă refractare și se stinge. Un medicament care deprimă conducerea poate transforma un bloc unidirecțional

într-un bloc bidirecțional și astfel poate termina reintrarea sau împiedică începerea acestuia prin crearea unei zone de blocare completă în calea de reintrare. Dimpotrivă, un medicament care încetinește conducerea fără a produce blocare sau a prelungi semnificativ refractaritatea poate promova reintrarea. În cele din urmă, majoritatea agenților antiaritmici împărtășesc capacitatea de a prelungi refractaritatea în raport cu efectele lor asupra APD; adică raportul dintre perioada refractară efectivă (ERP) și APD depășește 1,0. Dacă un medicament prelungește refractaritatea fibrelor din calea de reintrare, este posibil ca calea să nu-și revină excitabilitatea la timp pentru a fi depolarizată de impulsul de reintrare și propagarea reintratorului încetează. Diferitele tipuri de reintrare (vezi capitolul 33) influențează efectele și eficacitatea unui medicament.

Luând în considerare proprietățile unui medicament, este important ca situația sau modelul din care se trag concluziile să fie definite cu grijă. Efectele electrofiziologice, hemodinamice, autonome, farmacocinetice și adverse pot diferi la subiecții normali în comparație cu pacienții, în țesutul normal în comparație cu țesutul anormal, în mușchiul cardiac în comparație cu fibrele de conducere specializate și în atriu spre deosebire de mușchiul ventricular (Tabelul 35-4).

Metaboliți ai medicamentelor. Metaboliții medicamentului pot adăuga sau modifica efectele compusului părinte prin exercitarea unor acțiuni similare, concurând cu compusul părinte sau prin medierea toxicității medicamentului. Chinidina are cel puțin patru metaboliți activi, dar niciunul cu o potență care să depășească pe cea a medicamentului părinte și nici unul implicat în cauzarea torsadei vârfulilor. Aproximativ 50% din procainamidă este metabolizată în N-acetilprocainamidă (NAPA), care prelungește repolarizarea și este un medicament antiaritmie mai puțin eficient, dar concurează cu procainamida pentru locurile secretoare renotubulare și poate crește timpul de înjumătățire prin eliminare a medicamentului părinte. Metabolitul lidocainei poate concura cu lidocaina pentru canalele de sodiu și poate inversa parțial blocarea produsă de lidocaină.

Farmacogenetică. Căile metabolice determinate genetic reprezintă multe dintre diferențele dintre răspunsurile pacienților la unele medicamente (vezi capitolul 9). 2 Activitatea determinată genetic a N-acetiltransferazei hepatice reglează dezvoltarea anticorpilor antinucleari și a sindromului lupus ca răspuns la procainamidă. Fenotipurile acetilatoare lente par a fi mai predispuse decât acetilatorii rapidi la dezvoltarea lupusului. Enzima citocrom P-450 (CYP450) este necesară pentru a metaboliza propafenona, pentru a hidroxila mai mulți beta-blocanți și pentru a biotransforma flecainida. Lipsa acestei enzime (la -7% dintre pacienți) reduce metabolismul compusului de bază și, prin urmare, duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului părinte și la concentrații reduse de metaboliți. Propafenona este metabolizată de CYP450 într-un compus cu efecte antiaritmice și blocanți beta-adrenergici puțin mai puține, precum și cu mai puține efecte secundare asupra sistemului nervos central. Astfel, metabolizatorii slabi pot prezenta mai multă încetinire a ritmului cardiac și neurotoxicitate decât metabolizatorii extensivi.

Medicamente precum rifampicina, fenobarbitalul și fenitoina induc sinteza unor cantități mai mari de CYP450, ceea ce duce la concentrații mai scăzute ale medicamentelor părinte

din cauza metabolismului extins, în timp ce eritromicina, claritromicina, fluoxetina și sucul de grapefruit inhibă activitatea enzimatică, ceea ce duce la acumularea compusului părinte. Cisaprida, un agent de motilitate gastrică, blochează curentul redresor întârziat IKr, dar nu prelungește semnificativ intervalul QT la majoritatea pacienților din cauza metabolismului extins. La pacienții care iau un inhibitor al CYP450 (cum ar fi eritromicina) împreună cu cisapridă, acest din urmă medicament se poate acumula și poate duce la prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor.

Utilizare clinică

În tratarea tulburărilor de ritm cardiac, majoritatea medicamentelor sunt administrate zilnic (într-una până la trei doze) pentru a preveni apariția episoadelor sau, în unele cazuri de fibrilație atrială, pentru a controla frecvența ventriculară. Eficacitatea poate fi apreciată în diferite moduri, în funcție de circumstanțele clinice. Reducerea simptomelor (în cazul aritmiilor benigne, cum ar fi majoritatea complexelor ventriculare premature [PVC]) și monitorizarea electrocardiografică (pe termen lung sau eveniment; vezi capitolul 34) sunt utile; Studiile electrofiziologice (EPS) au fost folosite în trecut, scopul fiind suprimarea inducerii aritmiei electrice. Cu toate acestea, acest lucru este rar folosit în prezent. Interogarea memoriei dispozitivului implantat poate oferi, de asemenea, un indicator al succesului terapiei medicamentoase.

La unii pacienți, episoadele de tahicardie sunt suficient de rare (luni între apariții) și simptomele suficient de ușoare încât administrarea medicamentului reactiv este mai rezonabilă decât dozarea zilnică cronică. În această situație, un pacient ia un medicament numai după ce a început un episod, în speranța că tahicardia va înceta ca răspuns la medicament și poate fi evitată o vizită la cabinetul medicului sau la departamentul de urgență. Această strategie de „pastilă în buzunar” a funcționat bine pentru unii pacienți cu fibrilație atrială cărora li s-a administrat unul dintre diferitele medicamente pe cale orală într-un cadru monitorizat pentru a asigura siguranța, precum și eficacitatea, înainte de a permite auto-medicația acasă sau în altă parte.

Efecte secundare

Medicamentele antiaritmice produc un grup de efecte secundare legate de dozele excesive și concentrațiile plasmatice care au ca rezultat toxicitate atât noncardică (de exemplu, defecte neurologice) cât și cardiacă (de exemplu, insuficiență cardiacă, unele aritmii) și un alt grup de efecte secundare care nu sunt legate de concentrațiile plasmatice, care este numit idiosincronic. Exemple dintre acestea din urmă includ fibroza pulmonară indusă de amiodarona și unele aritmii, cum ar fi torsada vârfurilor indusă de chinidină, care pot apărea la indivizii cu o formă frustă de sindrom QT lung (adică, interval QT normal în repaus, dar interval prelungit marcat în prezența anumitor medicamente; vezi capitolele 9 și 32). În viitor, este probabil ca diferențele genetice să explice multe reacții idiosincratice.

Proaritmie

Aritmiile cardiace induse sau exacerbate de medicamente (proaritmii) constituie o problemă clinică majoră. Proaritmia se poate manifesta ca o creștere a frecvenței unei aritmii preexistente, susținerea unei aritmii nesusținute anterior (chiar făcând-o neîncetată) sau dezvoltarea unor aritmii pe care pacientul nu le-a experimentat anterior. Mecanismele electrofiziologice sunt probabil legate de prelungirea repolarizării sau de o creștere a dispersiei transmurale a acesteia, dezvoltarea postdepolarizărilor precocă cu torsada vârfurilor și modificări ale căilor de reintrare pentru inițierea sau susținerea tahiaritmiilor (vezi capitolul 33). Evenimentele proaritmice pot apărea la 5% până la 10% dintre pacienții cărora li se administrează agenți antiaritmici. Insuficiența cardiacă crește acest risc.

TABELUL 35-4 Informații de utilizare clinică pentru agenții antiaritmici

utilizarea intravenoasă investigatională sau indisponibilă în Statele Unite.

Rezultatele prezentate pot varia în funcție de doze, starea bolii și administrarea IV sau orală.

Clasa de sarcină: A = studiile controlate nu arată niciun risc fetal; B = nu există studii controlate, dar nu există dovezi de risc fetal; vătămare fetală puțin probabilă; C = riscul fetal nu poate fi exclus; medicamentul trebuie utilizat numai dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale; D = risc fetal cert; medicamentul trebuie evitat cu excepția cazului în care într-o situație care pune viața în pericol sau nu există alternative mai sigure; X = contraindicat în sarcină

N/A = nu se aplică.

seiiuqtĂqjyy Qeipjej joj Ădejoqi

Funcția ventriculară stângă redusă, tratamentul cu digitalice și diuretice și un interval QT pretratament mai lung caracterizează pacienții care suferă de fibrilație ventriculară (FV) indusă de medicamente. Evenimentele proaritmice mai cunoscute apar în câteva zile de la începerea terapiei medicamentoase sau de la schimbarea dozei și sunt reprezentate de evoluții precum TV neconținută, sindromul QT lung și torsada vârfurilor. Cu toate acestea, în CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), cercetătorii au descoperit că encainida și flecainida au redus aritmiile ventriculare spontane, dar au fost asociate cu o mortalitate totală de 7,7%, spre deosebire de 3,0% în grupul care a primit placebo. Decesele au fost distribuite în mod egal pe parcursul perioadei de tratament, ridicând astfel considerația importantă că un alt tip de răspuns proaritmice poate apărea la ceva timp după începerea terapiei medicamentoase. Astfel de efecte proaritmice tardive pot fi legate de exacerbarea indusă de medicamente a întârzierii regionale a conducerii miocardice cauzată de ischemie și de concentrații eterogene de medicament care pot promova reintrarea. În următorii ani,

potențialul unui compus antiaritmie candidat pentru proaritmie poate fi modelat computațional sau testat în celule stem.³

Disponibilitatea ablației cu cateter (vezi mai târziu) și a dispozitivelor implantabile (stimulatoare cardiace și ICD; vezi capitolul 36) pentru a trata o mare varietate de aritmii a relegat în mare măsură terapia medicamentoasă la un rol secundar în tratamentul aritmiilor grave. Medicamentele sunt încă utile pentru a preveni sau pentru a scădea frecvența recidivelor la pacienții care au episoade relativ rare de tahicardie benigne, la cei care au avut succes incomplet cu procedurile de ablație cu cateter și la pacienții cu ICD pentru a scădea frecvența șocurilor din cauza aritmiilor supraventriculare sau ventriculare.

Agenți antiaritmici

Agenți clasa IA

Chinidină

Chinidina și chinina sunt alcaloizi izomeri izolați din scoarța de china.⁴ Deși chinidina are acțiunile antimalarice, antipiretice și vagolitice ale chininei, numai chinidina are efecte electrofiziologice. Blochează mai multe canale (canal de sodiu rapid către interior, IKr, Ito și, într-o măsură mai mică, canalul de calciu lent spre interior, IK, și curentul de potasiu sensibil la adenosin trifosfat (ATP) [KATP]).

Acțiuni electrofiziologice. Chinidina exercită un efect redus asupra automatității nodului sinusal normal, dar suprimă automatitatea în fibrele Purkinje normale (Tabelul 35-5; vezi și Tabelele 35-1, 35-2 și 35-3). La pacienții cu sindrom de sinus bolnav, chinidina poate deprimă automatitatea nodului sinusal. Chinidina produce postdepolarizări timpurii în preparatele experimentale și la om, care pot fi responsabile pentru torsada vârfurilor. Datorită efectului său anticolinergic semnificativ și stimulării simpatică reflexe care rezultă din blocarea alfa-adrenergică, care provoacă vasodilatație periferică, chinidina poate crește în mod reflex rata de descărcare a nodului sinusal și poate îmbunătăți conducerea ganglionului atrioventricular (AV). Chinidina prelungește repolarizarea, un efect care este mai proeminent la frecvența cardiacă lentă (dependență de utilizare inversă) din cauza blocării IKr (precum și a creșterii curentului de Na târziu). Ratele mai rapide au ca rezultat blocarea mai multă a canalelor de sodiu și mai puțină deblocare din cauza unui procent mai mic de timp petrecut într-o stare polarizată (dependență de utilizare). Izoproterenolul poate modula efectele chinidinei asupra circuitelor de reintrare la om. Chinidina la doze mai mari inhibă curentul tardiv de Na. După cum sa menționat, chinidina blochează curentul extern tranzitoriu Ito, motiv pentru care este probabil eficientă în suprimarea aritmiilor ventriculare în sindromul Brugada (vezi capitolul 9).

Efecte hemodinamice. Chinidina induce vasodilatație prin blocarea receptorilor alfa-adrenergici și poate provoca hipotensiune arterială semnificativă. Nu are ca rezultat o depresie miocardică directă semnificativă.

Farmacocinetica. Concentrațiile plasmatice de chinidină atinge vârful la aproximativ 3 până la 4 ore după o doză orală de preparat de gluconat de chinidină (vezi Tabelul 35-4). Chinidina poate fi administrată intravenos dacă este perfuzată lent, dar trebuie evitată administrarea intramusculară. Aproximativ 80% din chinidina plasmatică se leagă de proteine, în special de alfa1-glicoproteina acidă. Atât ficatul, cât și rinichii elimină chinidina; pot fi făcute ajustări ale dozei pentru a obține concentrații serice adecvate. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 5 până la 8 ore după administrarea orală. Efectul chinidinei asupra repolarizării și eficacitatea sa globală variază direct cu funcția ventriculară stângă; la aceeași concentrație serică, intervalul QT este mai mare la femei decât la bărbați.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Doza orală obișnuită de sulfat de chinidină pentru un adult este de 300 până la 600 mg de patru ori pe zi, ceea ce duce la un nivel la starea de echilibru în aproximativ 24 de ore (vezi Tabelul 35-4). O doză de încărcare de 600 până la 1000 mg produce o concentrație eficientă mai devreme. Dozele orale de gluconat sunt cu aproximativ 30% mai mari decât cele de sulfat. Apar interacțiuni importante cu alte medicamente.

INDICAȚII. Chinidina este un agent antiaritmie versatil care a fost utilizat anterior pentru a trata complexe supraventriculare și ventriculare premature și tahiaritmiile susținute. Cu toate acestea, din cauza profilului său de efecte secundare și a potențialului de a provoca torsada vârfurilor, precum și a utilității sale limitate în prevenirea TV și FV în majoritatea aplicațiilor, utilizarea sa a scăzut foarte mult. În ultimii ani, totuși, a existat o creștere a interesului față de chinidină pentru tratarea FV primară, aritmiilor ventriculare la pacienții cu sindrom Brugada5 (vezi capitolul 32) și sindrom QT scurt.6 Deoarece traversează placentă, chinidina poate fi utilizată pentru tratarea aritmiilor la făt.

EFECTE ADVERSE. Cele mai frecvente efecte adverse ale terapiei orale cronice cu chinidină sunt gastrointestinale și includ greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și anorexie (mai ușoară cu forma gluconat). Toxicitatea sistemului nervos central include tinitus, pierderea auzului, tulburări de vedere, confuzie, delir și psihoză (cinchonism). Reacțiile alergice includ erupții cutanate, febră, trombocitopenie mediată imun, anemie hemolitică și, rar, anafilaxia. Efectele secundare pot împiedica administrarea pe termen lung a chinidinei la 30% până la 40% dintre pacienți.

Chinidina poate încetini conducerea cardiacă, uneori până la blocare, care se manifestă ca prelungire a duratei QRS sau ca tulburări de conducere sinoatrială sau nodale AV. Chinidina poate produce sincopă la 0,5% până la 2,0% dintre pacienți, cel mai adesea rezultatul unui episod auto-terminat de torsada vârfurilor. Chinidina prelungeste intervalul QT la majoritatea pacienților, indiferent dacă apar aritmii ventriculare, dar prelungirea semnificativă a QT (interval QT de 500 până la 600 milisecunde) este adesea o caracteristică a pacienților cu sincopă legată de chinidină, care pot avea o predispoziție genetică care stă la baza unui astfel de răspuns (vezi capitolul 9). Mulți dintre acești pacienți primesc și digitale sau diuretice sau au hipokaliemie; femeile sunt mai sensibile decât bărbații. Este

important, sincopa nu are legătură cu concentrațiile plasmatice de chinidină sau cu durata terapiei, deși majoritatea episoadelor apar în primele 2 până la 4 zile de terapie, adesea după conversia fibrilației atriale în ritm sinusal (din acest motiv, medicamentul nu trebuie administrat în mod intermitent). Terapia necesită întreruperea imediată a utilizării medicamentului și evitarea altor medicamente care au efecte farmacologice similare, deoarece există o sensibilitate încrucișată la unii pacienți. Magneziul administrat intravenos (2 g pe o perioadă de 1 până la 2 minute, urmată de o perfuzie de 3 până la 20 mg/min) este tratamentul medicamentos inițial de elecție. Stimularea atrială sau ventriculară poate fi utilizată pentru a suprima tahiaritmia ventriculară, poate prin suprimarea postdepolarizărilor precocă. Când stimularea nu este disponibilă, izoproterenolul poate fi administrat cu prudență. Aritmia se disipează treptat pe măsură ce chinidina este curățată și intervalul QT revine la valoarea inițială.

Medicamentele care induc producția de enzime hepatice, cum ar fi fenobarbitalul și fenitoina, pot scurta durata de acțiune a chinidinei prin creșterea ratei de eliminare a acesteia. Chinidina poate crește concentrațiile plasmatice de flecainidă prin inhibarea sistemului enzimatic CYP450. Chinidina poate crește concentrațiile serice de digoxină prin scăderea clearance-ului și a volumului de distribuție și a afinității receptorilor tisulari.

Procainamidă

Acțiuni electrofiziologice. Acțiunile cardiace ale procainamidei asupra automatismului, conducerii, excitabilității și reacției membranei seamănă cu cele ale chinidinei (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Procainamida blochează în mod predominant starea inactivată a INa. De asemenea, blochează IKr și IKATP. Ca și chinidina, procainamida prelungește de obicei ERP mai mult decât prelungește APD și astfel poate preveni reintrarea. Procainamida exercită cele mai puține efecte anticolinergice dintre medicamentele de tip IA. Nu afectează automatitatea nodului sinusal normal. In vitro, procainamida scade automatitatea anormală, cu un efect mai mic asupra activității declansate sau automatitatea normală intensificată de catecolamine. Efectele electrofiziologice ale NAPA, metabolitul major al procainamidei, diferă de cele ale compusului de bază. NAPA, un K⁺

blocant de canale (IKr), exercită o acțiune de clasa a III-a și prelungește APD-ul mușchiului ventricular și al fibrelor Purkinje într-o manieră dependentă de doză. Nivelurile ridicate pot produce postdepolarizări precocă, activitate declanșată și torsada vârfurilor.

Efecte hemodinamice. Procainamida poate deprima contractilitatea miocardică în concentrații mari. Nu produce blocarea alfa, dar poate duce la vasodilatație periferică, posibil prin efecte antisimpatice asupra creierului sau măduvei spinării, care pot afecta reflexele cardiovasculare.

Farmacocinetica. Administrarea orală produce o concentrație plasmatică maximă în aproximativ 1 oră. Aproximativ 80% din procainamida orală este biodisponibilă; timpul total de înjumătățire plasmatică prin eliminare al procainamidei este de 3 până la 5 ore,

50% până la 60% din medicament fiind eliminat prin rinichi și 10% până la 30% prin metabolismul hepatic (vezi Tabelul 35-4). Medicamentul este acetat în NAPA, care este excretat aproape exclusiv prin rinichi. Pe măsură ce funcția renală scade și la pacienții cu insuficiență cardiacă, nivelurile NAPA cresc și, din cauza riscului de cardiotoxicitate gravă, trebuie monitorizate cu atenție în aceste situații. NAPA are un timp de înjumătățire prin eliminare de 7 până la 8 ore, dar timpul de înjumătățire depășește 10 ore dacă se utilizează doze mari de procainamidă. Vârsta crescută, insuficiența cardiacă congestivă și clearance-ul redus al creatininei scad clearance-ul procainamidei și necesită o doză redusă.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Procainamida poate fi administrată pe cale orală, intravenoasă sau intramusculară pentru a atinge concentrații plasmatice în intervalul de 4 până la 10 mg/ml și pentru a produce un efect antiaritmie (vezi Tabelul 35-4). Au fost utilizate mai multe regimuri intravenoase pentru administrarea procainamidei; Se pot administra 25 până la 50 mg într-o perioadă de 1 minut și apoi se repetă la fiecare 5 minute până când aritmia a fost controlată, rezultă hipotensiune arterială sau complexul QRS este prelungit cu peste 50%. Se pot utiliza, de asemenea, doze de 10 până la 15 mg/kg administrate cu o rată de 50 mg/min. Cu această metodă, concentrația plasmatică scade rapid în primele 15 minute după doza de încărcare, cu efecte paralele asupra refractarității și conducției. O perfuzie intravenoasă cu viteză constantă de procainamidă poate fi administrată la o doză de 2 până la 6 mg/min, în funcție de răspunsul pacientului.

Administrarea orală a procainamidei necesită un interval de administrare de 3 până la 4 ore la o doză zilnică totală de 2 până la 6 g, concentrația la starea de echilibru fiind atinsă în decurs de 1 zi. Când se utilizează o doză de încărcare, aceasta ar trebui să fie de două ori mai mare decât doza de întreținere. Este necesară administrarea frecventă din cauza timpului său scurt de înjumătățire prin eliminare la subiecții normali. Pentru formele cu eliberare prelungită de procainamidă, dozarea este la intervale de 6 până la 12 ore. Procainamida este bine absorbită după injectarea intramusculară, aproape 100% din doză fiind biodisponibilă.

INDICAȚII. Procainamida este utilizată pentru a trata atât aritmiile supraventriculare, cât și cele ventriculare într-un mod comparabil cu cel al chinidinei. Deși ambele medicamente au acțiuni electrofiziologice similare, oricare dintre medicamente poate suprima eficient o aritmie supraventriculară sau ventriculară care este rezistentă la celălalt medicament. Procainamida poate fi utilizată pentru a converti fibrilația atrială recentă în ritm sinus. Ca și în cazul chinidinei, se recomandă tratamentul prealabil cu blocante beta sau ale canalelor de calciu pentru a preveni accelerarea răspunsului ventricular în timpul flutterului sau fibrilației atriale după terapia cu procainamidă. Procainamida poate bloca conducerea în calea accesorie a pacienților cu sindrom Wolff-Parkinson-White și poate fi utilizată la pacienții cu fibrilație atrială și un răspuns ventricular rapid legat de conducerea pe calea accesorie. Poate produce blocul His-Purkinje (vezi Fig. 34-8) și este uneori administrat în timpul unui EPS pentru a stresa sistemul His-Purkinje și

pentru a evalua necesitatea unui stimulator cardiac. Cu toate acestea, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu semne de boală His-Purkinje (bloc de ramificație) la care un stimulator cardiac ventricular nu este ușor disponibil. Procainamida este mai eficientă decât lidocaina în terminarea acută a TV susținută. Cel mai constant, procainamida încetinește rata TV, o modificare corelată cu creșterea duratei QRS. Medicamentul are, de asemenea, aplicație de diagnostic atunci când este administrat intravenos (10 mg/kg peste

o perioadă de 5 până la 10 minute). La pacienții cu sindrom Brugada suspectat, care au rezultate normale pe o electrocardiogramă de repaus (ECG), perfuzia medicamentului poate duce la „semnul Brugada” caracteristic, în timp ce la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White, medicamentul poate provoca pierderea bruscă a preexcitației, o constatare a unei căi accesorii cu o perioadă lungă de risc refractar pentru fibrilație rapidă și care sugerează o rată rapidă a riscului de fibrilație rapidă și scăzută. Dovezile pentru acest ultim punct sunt însă mixte.

EFECTE ADVERSE. Efectele adverse noncardiace de la administrarea procainamidei includ erupții cutanate, mialgie, vasculită digitală și fenomenul Raynaud. Febra și agranulocitoza pot fi rezultatul reacțiilor de hipersensibilitate, iar numărul de celule albe din sânge și numărul diferențial trebuie evaluate la intervale regulate. Efectele secundare gastrointestinale sunt mai puțin frecvente decât în cazul chinidinei, iar efectele secundare adverse ale sistemului nervos central sunt mai puțin frecvente decât în cazul lidocainei. Concentrațiile toxice de procainamidă pot diminua performanța miocardică și pot favoriza hipotensiunea arterială. Pot apărea diverse tulburări de conducere sau tahiaritmii ventriculare similare cu cele produse de chinidină. NAPA poate provoca prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor. În absența bolii nodului sinusal, procainamida nu afectează negativ funcția nodului sinusal. La pacienții cu disfuncție a nodului sinusal, totuși, procainamida poate prelungi timpul de recuperare a nodului sinusal și poate agrava simptomele la unii pacienți cu sindrom bradicardie-tahicardie.

Artralgie, febră, pleuropericardită, hepatomegalie și revărsat pericardic hemoragic cu tamponare au fost descrise într-un sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic (LES) legat de administrarea de procainamide. Sindromul apare mai frecvent și mai devreme la pacienții care sunt acetilatori lenți ai procainamidei și este influențat genetic (vezi capitolul 9). Acetilarea unei grupări amino aromatice pe procainamidă pentru a forma NAPA pare să blocheze efectul de inducere a LES. La 60% până la 70% dintre pacienții care iau procainamidă în mod cronic, se dezvoltă anticorpi antinucleari, cu simptome clinice care apar în 20% până la 30%, dar acest lucru este reversibil atunci când utilizarea procainamidei este întreruptă. Rezultatele pozitive ale testelor serologice nu reprezintă neapărat un motiv pentru a întrerupe terapia medicamentoasă; cu toate acestea, dezvoltarea simptomelor sau a unui anticorp anti-ADN pozitiv indică faptul că terapia medicamentoasă trebuie întreruptă. Administrarea de corticosteroizi la acești pacienți

poate elimina simptomele. În acest sindrom, spre deosebire de LES care apare în mod natural, creierul și rinichii sunt cruțați și nu există predilecție pentru femei.

Disopiramida

Disopiramida a fost aprobată în Statele Unite pentru administrare orală pentru tratarea pacienților cu aritmii ventriculare și supraventriculare.

Acțiuni electrofiziologice. Deși este structural diferită de chinidină și procainamidă, disopiramida produce efecte electrofiziologice similare; determină blocarea dependentă de utilizare a I_{Na} și blocarea nedependentă de utilizare a I_{Kr} (vezi tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Disopiramida inhibă, de asemenea, I_{KATP} ; nu afectează potențialele de acțiune dependente de calciu, cu excepția, eventual, la concentrații foarte mari.

Disopiramida este un blocant muscarinic și poate crește rata de descărcare a nodului sinusal și poate scurta timpul de conducere a nodului AV și refractaritatea atunci când nodulii sunt sub influență colinergică (vagală). Disopiramida poate încetini, de asemenea, rata de descărcare a nodului sinusal printr-o acțiune directă atunci când este administrată în concentrație mare și poate reduce semnificativ activitatea nodului sinusal la pacienții cu disfuncție a nodului sinusal. Ea exercită efecte anticolinergice mai mari decât chinidina și nu pare să afecteze adrenoreceptorii alfa sau beta. Medicamentul prelungește perioadele refractare atriale și ventriculare, dar efectul său asupra conducerii nodale AV și refractarității nu este consistent. Disopiramida prelungește timpul de conducere His-Purkinje, dar blocul infra-His apare rar. Poate fi administrat în siguranță la pacienții care au întârziere AV de gradul I și complexe QRS înguste.

Efecte hemodinamice. Disopiramida suprimă performanța sistolică ventriculară și este un vasodilatator arterial ușor. În general, medicamentul trebuie evitat la pacienții cu funcție sistolică ventriculară stângă redusă, deoarece tolerează slab efectele sale inotrope negative.

Farmacocinetica. Disopiramida este absorbită în proporție de 80% până la 90%, cu un timp mediu de înjumătățire prin eliminare de 8 până la 9 ore la voluntari sănătoși, dar de aproape 10 ore la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi Tabelul 35-4). Insuficiența renală prelungește timpul de eliminare a acesteia. Astfel, la pacienții cu insuficiență renală, hepatică sau cardiacă, dozele de încărcare și de întreținere trebuie reduse. Nivelurile de vârf din sânge după administrarea orală apar în 1 până la 2 ore. Aproximativ 50% dintr-o doză orală este excretată nemodificat în urină, aproximativ 30% aparând ca metabolit mono-N-dealchilat. Metaboliții par să exercite un efect mai mic decât compusul de bază. Eritromicina își inhibă metabolismul.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Dozele sunt în general de 100 până la 200 mg pe cale orală la fiecare 6 ore, cu un interval de 400 până la 1200 mg/zi (vezi Tabelul 35-4). Un preparat cu eliberare controlată poate fi administrat sub formă de 200 până la 300 mg la fiecare 12 ore.

INDICAȚII. Disopiramida pare a fi comparabilă cu chinidina și procainamida în reducerea frecvenței PVC-urilor și prevenirea eficientă a recurenței TV la pacienții selectați. Disopiramida a fost combinată cu alte medicamente, cum ar fi mexiletina, pentru a trata pacienții care nu răspund sau răspund doar parțial la un singur medicament.

Disopiramida ajută la prevenirea reapariției fibrilației atriale după cardioversie cu succes la fel de eficient ca chinidina și poate opri flutterul atrial. În tratarea pacienților cu fibrilație atrială, în special flutterul atrial, frecvența ventriculară trebuie controlată înainte de administrarea disopiramidei, sau combinația dintre o scădere a frecvenței atriale cu efecte vagolitice asupra nodului AV poate duce la o conducere AV 1: 1 în timpul flutterului atrial (vezi capitolul 38). Disopiramida poate fi utilă în prevenirea episoadelor de sincopă mediata neuronal. A fost utilizat la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.

EFECTE ADVERSE. Trei tipuri de efecte adverse urmează administrării disopiramidei. Cele mai frecvente efecte sunt legate de proprietățile parasimpatolitice puternice ale medicamentului și includ ezitarea sau retenția urinară, constipația, vederea încețoșată, glaucomul cu unghi închis și gură uscată. Simptomele sunt mai puține cu forma cu eliberare susținută. În al doilea rând, disopiramida poate produce tahiaritmii ventriculare care sunt frecvent asociate cu prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor. Sensibilizarea încrucișată atât la chinidină, cât și la disopiramidă are loc la unii pacienți și se poate dezvolta torsada vârfurilor în timpul administrării oricărui medicament. Când apare torsada vârfurilor indusă de medicamente, agenții care prelungesc intervalul QT trebuie utilizați cu precauție sau deloc. În cele din urmă, disopiramida poate reduce contractilitatea ventriculului normal, dar deprimarea funcției ventriculare este mult mai pronunțată la pacienții cu insuficiență ventriculară preexistentă. Rareori, poate rezulta colapsul cardiovascular.

Ajmaline

Ajmalina, un derivat de rauwolfia, a fost utilizat pe scară largă pentru a trata pacienții cu aritmii ventriculare și supraventriculare în Europa și Asia, dar nu este disponibil în Statele Unite.

Acțiuni electrofiziologice. Ca și alte medicamente de tip IA, ajmaline produce bloc dependent de utilizare a INa; de asemenea, blochează slab IKr. Medicamentul are activitate anticolinergică ușoară (vezi tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5).

Efecte hemodinamice. Ajmaline suprimă ușor performanța sistolică ventriculară, dar nu afectează rezistența periferică. De asemenea, inhibă activitatea trombocitelor mai puternic decât o face aspirina.

Farmacocinetică, dozare și administrare. Ajmalina este bine absorbită, cu un timp de înjumătățire prin eliminare de 13 minute la majoritatea pacienților, făcându-l astfel slab potrivit pentru utilizarea orală pe termen lung. Doza pentru încetarea aritmiei acute este, în

general, de 50 mg perfuzată intravenos pe o perioadă de 1 până la 2 minute (vezi Tabelul 35-4).

Indicatii. Deși este util pentru terminarea SVT prin perfuzie intravenoasă, alte medicamente au înlocuit în mare măsură ajmalina în acest scop. Utilizarea medicamentului a evoluat spre cea a unui instrument de diagnostic. Atunci când este administrată intravenos în doze de 50 mg pe o perioadă de 3 minute, sau 10 mg/min, până la o doză totală de 1 mg/kg, ajmalina poate avea următoarele efecte: (1) dispariția undei delta la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White (indicând o cale accesorie ERP anterograd mai lungă de milisecunde de 2250 milisecunde); (2) Anomalii ST-T și blocuri de conducere interventriculară la pacienții cu cardiomiopatie chagasică oculta; (3) bloc cardiac la pacienții cu bloc de ramură și sincopă, dar la care nu s-a descoperit nicio tulburare de ritm; și (4) supradenivelare ST precordială dreaptă la pacienții cu sindrom Brugada suspectat la care constatările la ECG de repaus sunt normale. În acest ultim cadru ajmaline este folosit cel mai frecvent.

Efecte adverse. Ajmaline poate produce efecte secundare anticolinergice ușoare, precum și deprimare ușoară a funcției sistolice ventriculare stângi și poate agrava conducerea AV la pacienții cu boala His-Purkinje. Au fost raportate cazuri rare de torsada vârfurilor. Ajmaline poate determina o creștere a pragului de defibrilare.

Agenți clasa IB

Lidocaina

Acțiuni electrofiziologice. Lidocaina blochează INa, predominant în stare deschisă sau posibil inactivată. Are o cinetică de debut și compensare rapidă și nu afectează automatitatea normală a nodului sinusal în doze obișnuite, dar deprimă alte forme normale și anormale de automatitate, precum și postdepolarizările precoce și tardive ale fibrelor Purkinje in vitro (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Lidocaina are doar un efect deprimant modest asupra V max; cu toate acestea, rate mai rapide de stimulare, pH redus, concentrație crescută de K⁺ extracelular și potențial membranar redus (modificări care pot rezulta din ischemie) cresc capacitatea lidocainei de a bloca INa. Lidocaina poate converti zonele de bloc unidirecțional în bloc bidirecțional în timpul ischemiei și poate inhiba dezvoltarea FV prin prevenirea fragmentării fronturilor de undă mari organizate în wavelete eterogene.

Cu excepția concentrațiilor foarte mari, lidocaina nu afectează potențialele de acțiune dependente de canal lent, în ciuda suprimării moderate a curentului intern lent. Lidocaina are un efect redus asupra fibrelor atriale și nu afectează conducerea în căile accesorii. Automaticitatea sau conducerea deprimată se poate dezvolta la pacienții cu disfuncție preexistentă a nodului sinusal, conducere anormală His-Purkinje sau ritmuri de evadare joncționale sau ventriculare. O parte din efectele sale pot implica inhibarea activității nervului simpatic cardiac.

Efecte hemodinamice. Efectele hemodinamice adverse semnificative clinic sunt rareori observate la concentrațiile obișnuite ale medicamentului, cu excepția cazului în care funcția ventriculară stângă este afectată sever.

Farmacocinetica. Lidocaina este utilizată numai parenteral deoarece administrarea orală are ca rezultat un metabolism hepatic extins de prim pasaj și niveluri plasmatice scăzute imprevizibile, precum și metaboliți excesivi care pot produce toxicitate (vezi Tabelul 35-4). Metabolismul hepatic al lidocainei depinde de fluxul sanguin hepatic; boala hepatică severă sau fluxul sanguin hepatic redus, ca în insuficiența cardiacă sau șoc, pot scădea semnificativ rata metabolismului lidocainei. Blocanții beta-adrenergici pot scădea fluxul sanguin hepatic și pot crește concentrația serică a lidocainei. Perfuzia prelungită poate reduce clearance-ul lidocainei. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în medie de 1 până la 2 ore la subiecții normali, mai mult de 4 ore la pacienții după infarct miocardic necomplicat, mai mult de 10 ore la pacienții după infarct miocardic complicat cu insuficiență cardiacă și chiar mai mult în prezența șocului cardiogen. Dozele de întreținere trebuie reduse cu o treime până la jumătate la pacienții cu debit cardiac scăzut. Lidocaina este legată de proteine în proporție de 50% până la 80%.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Deși lidocaina poate fi administrată intramuscular, cea mai frecvent utilizată este calea intravenoasă, cu un bolus inițial de 1 până la 2 mg/kg greutate corporală la o rată de 20 până la 50 mg/min și o a doua injecție cu jumătate din doza inițială 20 până la 40 de minute mai târziu pentru a menține concentrația terapeutică (vezi Tabelul 35-4).

Dacă bolusul inițial de lidocaină este inefficient, se mai pot administra până la două boluri de 1 mg/kg la intervale de 5 minute. Pacienții care necesită mai mult de un bolus pentru a obține un efect terapeutic au aritmii care răspund doar la concentrații plasmatice mai mari de lidocaină și poate fi necesară o doză de întreținere mai mare pentru a susține aceste concentrații mai mari. Vitezele de perfuzie de întreținere în intervalul 1 până la 4 mg/min produc niveluri plasmatice la starea de echilibru de 1 până la 5 mg/ml la pacienții cu infarct miocardic necomplicat, dar aceste viteze trebuie reduse în timpul insuficienței cardiace sau șocului din cauza fluxului sanguin hepatic redus concomitent. Este puțin probabil ca dozele mai mari să ofere beneficii suplimentare, dar cresc riscul de toxicitate.

INDICAȚII. Lidocaina are o eficacitate moderată împotriva aritmiilor ventriculare de diverse cauze; este în general inefficient împotriva aritmiilor supraventriculare și rareori termina TV monomorfa. Deși odată folosit în mod obișnuit în încercarea de a preveni FV în primele 2 zile după infarctul miocardic acut, eficacitatea sa nu a fost mare, iar pentru că poate produce efecte secundare și o posibilă creștere a riscului de apariție a asistolei, o astfel de utilizare nu este recomandată. Lidocaina a fost eficientă la pacienții după revascularizare coronariană și la cei resuscitați din FV în afara spitalului, deși s-a demonstrat că amiodarona produce rate mai mari de supraviețuire, cel puțin până la internarea în spital.

EFECTE ADVERSE. Cele mai frecvent raportate efecte adverse ale lidocainei sunt manifestări legate de doză ale toxicității sistemului nervos central: amețeli, parestezii, confuzie, delir, stupoare, comă și convulsii. Au fost raportate ocazional deprimare a nodului sinusal și bloc His-Purkinje. Rareori, lidocaina poate provoca hipertermie malignă.

Mexiletina

Mexiletina, un anestezic local congener al lidocainei cu proprietăți anticonvulsivante, este utilizată pentru tratamentul oral al pacienților cu aritmii ventriculare simptomatice.

Acțiuni electrofiziologice. Mexiletina este similară cu lidocaina în multe dintre acțiunile sale electrofiziologice. In vitro, mexiletina scurtează APD și ERP ale fibrelor Purkinje și, într-o măsură mai mică, mușchiului ventricular. Deprimă V_{max} al fazei 0 prin blocarea INa , în special la viteze mai rapide, și deprimă automatitatea fibrelor Purkinje, dar nu și a nodului sinusal normal. Cinetica de declanșare și compensare este rapidă. Hipoxia sau ischemia îi pot crește efectele (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5).

Mexiletina poate duce la bradicardie severă și timp anormal de recuperare a nodului sinusal la pacienții cu boală a nodului sinusal, dar nu și la cei cu un nod sinusal normal. Nu afectează conducerea nodale AV și poate deprima conducerea His-Purkinje, dar nu foarte mult, cu excepția cazului în care conducerea a fost anormală inițial. Mexiletina nu pare să afecteze mușchiul atrial uman. Nu afectează intervalul QT. A fost utilizat în tratarea unei varietăți de alte tulburări, inclusiv eritromelalgie (extremități roșii, dureroase) la copii și miotonie.

Efecte hemodinamice. Mexiletina nu exercită efecte hemodinamice majore asupra performanței contractile ventriculare sau a rezistenței periferice.

Farmacocinetica. Mexiletina este absorbită rapid și aproape complet după ingerarea orală de către voluntari, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse în 2 până la 4 ore (vezi Tabelul 35-4). Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 10 ore la subiecții sănătoși, dar de 17 ore la pacienții după infarct miocardic. Nivelurile plasmatice terapeutice de 0,5 până la 2 mg/ml sunt menținute prin doze orale de 200 până la 300 mg la fiecare 6 până la 8 ore. Absorbția cu un efect hepatic de prim pasaj mai mic de 10% are loc în partea superioară a intestinului subțire și este întârziată și incompletă la pacienții care primesc narcotice sau antiacide. Aproximativ 70% din medicament este legat de proteine. Volumul aparent de distribuție este mare din cauza absorbției tisulare extinse. În mod normal, mexiletina este eliminată metabolic de către ficat, mai puțin de 10% fiind excretată nemodificat în urină. Dozele trebuie reduse la pacienții cu ciroză sau insuficiență ventriculară stângă. Clearance-ul renal al mexiletinei scade pe măsură ce pH-ul urinar crește. Metaboliții săi cunoscuți nu exercită efecte electrofiziologice. Metabolismul poate fi crescut de fenitoină, fenobarbital și rifampină și poate fi redus de cimetidină.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Doza inițială recomandată este de 200 mg oral la fiecare 8 ore când controlul rapid al aritmiei nu este esențial (vezi Tabelul 35-4). Dozele pot fi crescute sau scăzute cu 50 până la 100 mg la fiecare 2 până la 3 zile și sunt mai bine

tolerate atunci când sunt administrate cu alimente. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 1200 mg. La unii pacienți, administrarea la fiecare 12 ore poate fi eficientă.

INDICAȚII. Mexiletina este un agent antiaritmie moderat eficient pentru tratamentul tahiaritmiilor ventriculare acute și cronice, dar nu și a SVT. Ratele de succes variază de la 6% la 60% și pot fi crescute la unii pacienți dacă mexiletina este combinată cu alte medicamente precum procainamidă, beta-blocante, chinidină, disopiramidă, propafenona sau amiodarona. Majoritatea studiilor nu arată o superioritate clară a mexiletinei față de alți agenți de clasa I. Mexiletina poate fi foarte utilă la copiii cu boli cardiace congenitale și aritmii ventriculare grave. În tratarea pacienților cu un interval QT lung, mexiletina poate fi mai sigură decât medicamentele care măresc și mai mult intervalul QT, cum ar fi chinidina. Experiența limitată în tratarea subgrupurilor de pacienți cu sindrom QT lung (LQT3, care este legat de gena SCN5A pentru canalul de sodiu cardiac) sugerează un rol benefic (vezi capitolul 32).

EFECTE ADVERSE. Până la 40% dintre pacienți pot necesita o modificare a dozei sau întreruperea tratamentului cu mexiletină ca urmare a reacțiilor adverse, inclusiv tremor, disartrie, amețeli, paretezii, diplopie, nistagmus, confuzie, greață, vărsături și dispepsie. Efectele secundare cardiovasculare sunt rare, dar includ hipotensiune arterială, bradicardie și

exacerbarea aritmiei. Efectele adverse ale mexiletinei par a fi legate de doză, iar efectele toxice apar la concentrații plasmatice doar puțin mai mari decât nivelurile terapeutice. Prin urmare, utilizarea eficientă a acestui medicament antiaritmie necesită o titrare atentă a dozei și monitorizarea concentrației plasmatice. Lidocaina trebuie evitată sau doza redusă la pacienții cărora li se administrează mexiletină.

Fenitoină

Fenitoina a fost folosită inițial pentru a trata tulburările convulsive. Valoarea sa ca agent antiaritmie rămâne limitată.

Acțiuni electrofiziologice. Fenitoina elimină în mod eficient automatismul anormal cauzat de postdepolarizările întârziate induse de digitalică în fibrele Purkinje cardiace și suprimă anumite aritmii induse de digitalică la oameni (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Rata de creștere a potențialului de acțiune inițiată la începutul perioadei refractare relativă este crescută, la fel ca și capacitatea de răspuns a membranei, ceea ce poate reduce șansa de afectare a conducerii și blocare. Fenitoina afectează minim rata de descărcare a sinusurilor și conducerea AV la om. Unele dintre efectele antiaritmice ale fenitoinii pot fi mediate neuronal, deoarece poate modula atât activitatea eferentă simpatică, cât și cea vagală. Nu are acțiuni de blocare colinergice sau beta-adrenergice periferice și efect hemodinamic minim.

Farmacocinetica. Farmacocinetica fenitoinii este mai puțin decât ideală. Absorbția după administrarea orală este incompletă și variază în funcție de marca medicamentului.

Concentrația plasmatică atinge vârful la 8 până la 12 ore după o doză orală; 90% din medicament este legat de proteine (vezi Tabelul 35-4). Fenitoina are o solubilitate limitată la pH fiziologic, iar administrarea intramusculară este asociată cu durere, necroză musculară, abcese sterile și absorbție variabilă. Concentrațiile serice terapeutice de fenitoină (10 până la 20 mg/mL) sunt similare pentru tratamentul aritmiilor cardiace și epilepsiei. Concentrațiile mai mici pot suprima anumite aritmii induse de digitalice.

Metabolism. Mai mult de 90% dintr-o doză este hidroxilată în ficat la compuși inactivi; pot apărea variații semnificative determinate genetic. Timpul de înjumătățire al eliminării fenitoinii este de aproximativ 24 de ore și poate fi încetinit în prezența bolii hepatice sau atunci când este administrat concomitent cu medicamente precum warfarina, izoniazida și fenotiazinele, care concurează cu fenitoina pentru enzimele hepatice. Datorită numărului mare de medicamente care pot crește sau scădea nivelurile de fenitoină în timpul terapiei cronice, concentrația plasmatică a fenitoinii trebuie determinată frecvent atunci când se fac modificări în alte medicamente. Fenitoina are o cinetică dependentă de concentrație pentru eliminare, care poate provoca toxicitate neașteptată, deoarece modificările disproporționat de mari ale concentrației plasmatice pot urma creșteri ale dozei.

Dozare și administrare

Pentru a obține rapid o concentrație plasmatică terapeutică, 100 mg de fenitoină trebuie administrate intravenos la fiecare 5 minute până când aritmia este controlată, s-a administrat 1 g sau rezultă reacții adverse (vezi Tabelul 35-4). În general, dacă fenitoina va controla aritmia, 700 până la 1000 mg sunt suficiente. Trebuie utilizată o venă centrală mare pentru a evita durerea și dezvoltarea flebitei produse de vehiculul alcalotic al medicamentului. Pe cale orală, fenitoina este administrată ca doză de încărcare de 1000 mg în prima zi, 500 mg în a doua și a treia zi și 300 până la 400 mg zilnic după aceea. Dozele de întreținere pot fi, în general, administrate o dată pe zi, datorită timpului lung de înjumătățire al eliminării.

Indicații

Fenitoina a fost utilizată cu succes pentru tratarea aritmiilor atriale și ventriculare cauzate de toxicitatea digitalică, dar este mult mai puțin eficientă în tratarea aritmiilor ventriculare la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu aritmii atriale care nu sunt cauzate de toxicitatea digitalică.

Efecte adverse

Cele mai frecvente manifestări ale toxicității fenitoinii sunt efectele asupra sistemului nervos central (nistagmus, ataxie, somnolență, stupoare și comă) și se corelează cu creșterea concentrației plasmatice a medicamentului. Greața, durerea epigastrică și anorexia sunt, de asemenea, efecte relativ frecvente ale fenitoinii. Administrarea pe termen lung poate duce la hiperglicemie, hipocalcemie, erupții cutanate, anemie megaloblastică, hipertrofie gingivală, hiperplazie a ganglionilor limfatici (un sindrom asemănător limfomului malign), neuropatie periferică, pneumonită și LES indus de medicamente.

Agenți de clasă IC

Flecainidă

Flecainida este aprobată de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru a trata pacienții cu aritmii ventriculare care pun viața în pericol, precum și diferite aritmii supraventriculare.

Acțiuni electrofiziologice. Flecainida prezintă efecte deprimante marcate dependente de utilizare asupra canalului rapid de sodiu prin scăderea V_{max} și are o cinetică de declanșare și compensare lentă (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Disocierea medicamentului de canalul de sodiu este lentă, cu constante de timp de 10 până la 30 de secunde (față de 4 până la 8 secunde pentru chinidină și mai puțin de 1 secundă pentru lidocaină). Astfel, efecte marcate ale medicamentului pot apărea la frecvența cardiacă fiziologică. Flecainida scurtează durata potențialului de acțiune al fibrei Purkinje, dar o prelungește în mușchiul ventricular, acțiuni care, în funcție de circumstanțe, ar putea spori sau reduce eterogenitatea electrică și pot crea sau suprima aritmii. Flecainida încetinește profund conducerea în toate fibrele cardiace și, în concentrații mari, inhibă canalul lent de Ca^{2+} (vezi capitolul 33). Timpul de conducere în atri, ventriculi, nodul AV și sistemul His-Purkinje este prelungit. Rezultă creșteri minime ale refractarității atriale sau ventriculare sau ale intervalului QT. Refractaritatea anterogradă și retrogradă în căile accesorii poate crește semnificativ într-un mod dependent de utilizare. Funcția nodului sinusal rămâne neschimbată la subiecții normali, dar poate fi deprimată la pacienții cu disfuncție a nodului sinusal. Flecainida poate facilita sau inhiba reintrarea și poate transforma fibrilația atrială în flutter. Pragurile de stimulare și defibrilare sunt în mod caracteristic ușor până la semnificativ crescute.

Efecte hemodinamice. Flecainida deprimă performanța cardiacă, în special la pacienții cu funcție sistolică ventriculară compromisă și trebuie utilizată cu precauție sau deloc la cei cu disfuncție sistolică ventriculară moderată sau severă.

Farmacocinetica. Flecainida este absorbită în proporție de cel puțin 90%, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse în 3 până la 4 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu aritmii ventriculare este de 20 de ore, 85% din medicament fiind excretat nemodificat sau ca metabolit inactiv în urină (vezi Tabelul 35-4). Cei doi metaboliți principali ai săi au o potență mai mică decât medicamentul părinte. Eliminarea este mai lentă la pacienții cu boală renală și insuficiență cardiacă, iar dozele trebuie reduse în aceste situații. Concentrațiile plasmatice terapeutice variază de la 0,2 la 1,0 mg/mL. Aproximativ 40% din medicament este legat de proteine. Creșteri ale concentrațiilor serice de digoxină (15% până la 25%) și propranolol (30%) rezultă în timpul administrării concomitente cu flecainidei. Propranololul, chinidina și amiodarona pot crește concentrațiile serice ale flecainidei. Pot fi necesare cinci până la 7 zile de dozare pentru a atinge o concentrație la starea de echilibru la unii pacienți.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Doza inițială este de 100 mg la fiecare 12 ore, crescută în trepte de 50 mg de două ori pe zi, nu mai devreme de la fiecare 3 până la 4 zile, până la obținerea eficacității sau se observă un efect advers sau până la maximum 400 mg/zi (vezi Tabelul 35-4). Ritmul cardiac și durata QRS trebuie monitorizate după modificări ale dozei.

INDICAȚII. Flecainida este indicată pentru tratamentul tahiaritmiilor ventriculare care pun viața în pericol, SVT și fibrilației atriale paroxistice. Datele experimentale și clinice timpurii încurajatoare susțin utilizarea acestuia pentru TV polimorfă catecolaminergică (vezi capitolul 32). Unii experți au sugerat că terapia ar trebui să înceapă în spital în timp ce ECG este monitorizat din cauza posibilității de evenimente proaritmice (vezi mai târziu). Doza este ajustată pentru a obține efectul dorit, dar concentrația serică nu trebuie să depășească 1,0 mg/mL. Flecainida este deosebit de eficientă în suprimarea aproape totală a PVC-urilor și a perioadelor scurte de TV nesusținută. Ca și în cazul altor medicamente antiaritmice de clasa I, nicio dată din studii controlate nu indică faptul că medicamentul afectează în mod favorabil supraviețuirea sau moartea subită cardiacă, iar datele din CAST au indicat o mortalitate crescută la pacienții cu boală coronariană. Flecainida produce o prelungire dependentă de utilizare a duratei ciclului VT, care poate îmbunătăți toleranța hemodinamică. Flecainida este, de asemenea, utilă pentru diferite SVT, cum ar fi tahicardia atrială (AT), flutterul și fibrilația atrială (inclusiv încărcarea orală pentru a termina episoadele în mod acut). Când este administrat cronic, izoproterenolul poate inversa unele dintre aceste efecte. Este important să încetiniți frecvența ventriculară înainte de tratamentul fibrilației atriale cu flecainidă pentru a evita conducerea AV 1: 1 a flutterului atrial încetinit care poate rezulta din efectul flecainidei asupra fibrilației. Flecainida a fost utilizată pentru a trata fetele

aritmii și aritmii la copii. Administrarea de flecainidă poate produce creșterea ST în derivația VI, caracteristică sindromului Brugada, la pacienții susceptibili (vezi capitolul 32) și a fost utilizată ca instrument de diagnostic la persoanele suspectate de această tulburare.

EFECTE ADVERSE. Efectele proaritmice sunt unele dintre cele mai importante efecte adverse ale flecainidei. Încetinirea sa marcată a conducerii împiedică utilizarea sa la pacienții cu bloc AV de gradul doi fără stimulator cardiac și justifică administrarea cu prudență la pacienții cu tulburări de conducere intraventriculară. Înăutățirea aritmiilor ventriculare existente sau apariția unor noi aritmii ventriculare poate apărea la 5% până la 30% dintre pacienți, în special la cei cu TV susținută preexistentă, decompensare cardiacă și doze mai mari de medicament. Eșecul aritmiei legate de flecainidă de a răspunde la terapie, inclusiv cardioversie-defibrilație electrică, poate duce la o mortalitate de până la 10% la pacienții la care se dezvoltă evenimente proaritmice. Efectele inotrope negative pot precipita sau agrava episoadele de insuficiență cardiacă. Pacienții cu disfuncție a nodului sinusal pot prezenta stop sinusal, iar la cei cu stimulatoare cardiace se poate dezvolta o creștere a pragului de stimulare. În CAST, pacienții tratați cu flecainidă au avut o mortalitate

de 5,1% sau stop cardiac nefatal față de 2,3% în grupul placebo pe o perioadă de 10 luni. Mortalitatea a fost cea mai mare la cei cu infarct fără undă Q, PVC frecvente și ritm cardiac mai rapid, crescând astfel posibilitatea interacțiunii medicamentului cu ischemie și instabilitate electrică. Exercițiul poate amplifica încetinirea conducerii în ventricul produsă de flecainidă și în unele cazuri poate precipita un răspuns proaritmie. Prin urmare, testarea la efort a fost recomandată pentru a depista proaritmia (precum și ischemia oculta). Plângerile sistemului nervos central, inclusiv confuzia și iritabilitatea, reprezintă cele mai frecvente efecte adverse noncardiace. Siguranța flecainidei în timpul sarcinii nu a fost determinată, deși, după cum sa menționat anterior, este ocazional utilizat pentru a trata aritmiile fetale. Este concentrat în laptele matern la un nivel de 2,5 până la 4 ori mai mare decât în plasmă.

Propafenonă

Propafenona a fost aprobată de FDA pentru tratamentul pacienților cu tahiaritmii ventriculare care pun viața în pericol, precum și cu fibrilație atrială.

Acțiuni electrofiziologice. Propafenona blochează curentul rapid de sodiu într-o manieră dependentă de utilizare în fibrele Purkinje și într-o măsură mai mică în mușchii ventricular (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Efectele sale dependente de utilizare contribuie la capacitatea sa de a opri fibrilația atrială. Constanta sa de disociere de receptor este lentă, similară cu cea a flecainidei. Efectele sunt mai mari în țesutul ischemic decât în țesutul normal și cu potențiale membranare reduse. Propafenona scade excitabilitatea și suprimă automatismul spontan și activitatea declanșată. Medicamentul este un blocant slab al receptorilor IKr și beta-adrenergici. Deși refractaritatea ventriculară crește, încetinirea conducerii este efectul major. Propafenona are mai mulți metaboliți activi care exercită efecte electrofiziologice. Scade automatitatea nodului sinusal, iar intervalele AH, HV, PR și QRS cresc, la fel ca și perioadele refractare ale tuturor țesuturilor. Intervalul QT crește numai în funcție de creșterea duratei QRS.

Efecte hemodinamice. Propafenona și 5-hidroxiopropafenona prezintă proprietăți inotrope negative la concentrații mari. La pacienții cu fracții de ejeție a ventriculului stâng care depășesc 40%, efectele inotrope negative sunt bine tolerate, dar pacienții cu disfuncție ventriculară stângă preexistentă și insuficiență cardiacă congestivă pot prezenta o agravare simptomatică a stării hemodinamice.

Farmacocinetica. Cu mai mult de 95% din medicament absorbit, concentrația plasmatică maximă a propafenonei este atinsă în 2 până la 3 ore (vezi Tabelul 35-4). Biodisponibilitatea sistemică este dependentă de doză și variază de la 3% la 40% din cauza clearance-ului presistemic variabil. Biodisponibilitatea crește pe măsură ce doza crește și, prin urmare, concentrația plasmatică nu este legată liniar de doză. O creștere de 3 ori a dozei (300 până la 900 mg/zi) are ca rezultat o creștere de 10 ori a concentrației plasmatice, probabil din cauza saturației mecanismelor metabolice hepatice. Propafenona este legată în proporție de 97% de alfa1-glicoproteina acidă, cu un timp de înjumătățire prin eliminare de 5 până la 8 ore. Efectele terapeutice maxime apar la concentrații serice de 0,2

până la 1,5 mg/ml. Variabilitatea marcată între pacienți în farmacocinetică și farmacodinamică poate fi rezultatul diferențelor determinate genetic în metabolism (vezi capitolul 9). Aproximativ 7% din populație sunt metabolizatori săraci și au un timp de înjumătățire prin eliminare de 15 până la 20 de ore pentru compusul de bază și aproape deloc 5-hidroxiopropafenonă. Enantiomerul (+) asigură blocarea receptorului beta-adrenergic nespecific cu 2,5% până la 5% din potența propranololului, dar deoarece concentrațiile plasmatice de propafenonă pot fi de 50 sau mai multe ori mai mari decât nivelurile de propranolol, aceste proprietăți beta-blocante pot fi relevante. Metabolizatorii slabi au un efect de blocare a receptorilor beta-adrenergici mai mare decât metabolizatorii extensivi.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Majoritatea pacienților răspund la doze orale de 150 până la 300 mg la fiecare 8 ore, fără a depăși 1200 mg/zi (vezi Tabelul 35-4). Dozele sunt similare pentru pacienții cu ambele fenotipuri metabolizante. O formă cu eliberare susținută este disponibilă pentru tratamentul fibrilației atriale; doza este de 225 până la 425 mg de două ori pe zi. Administrarea concomitentă de alimente crește biodisponibilitatea acestuia, la fel ca și disfuncția hepatică. Nu a fost demonstrată o corelație bună între concentrația plasmatică de propafenonă și suprimarea aritmiei. Dozele nu trebuie crescute mai des decât la fiecare 3 până la 4 zile. Propafenona crește concentrațiile plasmatice de warfarină, digoxină și metoprolol.

INDICAȚII. Propafenona este indicată pentru tratamentul SVT paroxistic, fibrilația atrială și tahiaritmiile ventriculare care pun viața în pericol și suprimă în mod eficient PVC-urile spontane și TV nesusținută și susținută. administrat placebo). A fost utilizat eficient în grupa de vârstă pediatrică. Propafenona crește pragul de stimulare, dar afectează minim pragul de defibrilare. Rata sinusurilor în timpul efortului este redusă.

EFECTE ADVERSE. Efecte minore non-cardiace apar la aproximativ 15% dintre pacienți, amețelile, tulburările de gust și vederea încetșată fiind cele mai frecvente efecte secundare gastrointestinale. Exacerbarea bolii pulmonare bronhospastice poate apărea din cauza efectelor beta-blocante ușoare. Reacțiile adverse cardiovasculare apar la 10% până la 15% dintre pacienți, inclusiv bloc AV, deprimarea nodului sinusal și agravarea insuficienței cardiace. Răspunsurile proaritmice, care apar mai des la pacienții cu antecedente de TV susținută și fracții de ejeție scăzute, apar mai puțin frecvent decât în cazul flecainidei (=5%). Aplicabilitatea datelor de la CAST despre flecainidă la propafenonă nu este clară, dar limitarea aplicării propafenonei într-o manieră similară cu cea a altor medicamente de clasă IC pare prudentă. Totuși, acțiunile sale de beta-blocare îl pot face diferit. Siguranța administrării propafenonei în timpul sarcinii nu a fost stabilită (clasa C).

Moricizine

Din 31 decembrie 2007, moricizina (Ethmozine) nu mai este disponibilă în Statele Unite.

Agenți clasa II

Agenți de blocare a receptorilor adrenergici beta

Deși multe medicamente care blochează receptorii beta-adrenergici au fost aprobate pentru utilizare în Statele Unite, metoprololul, carvedilolul, atenololul, propranololul și esmololul au fost cele mai utilizate pe scară largă pentru a trata aritmiile supraventriculare și ventriculare. Acebutololul, nadololul, timololul, betaxololul, pindololul și bisoprololul au fost utilizate mai puțin pe scară largă pentru tratamentul aritmiilor. Metoprololul, atenololul, carvedilolul, timololul și propranololul scad mortalitatea globală și moartea subită după infarct miocardic (vezi capitolul 39). În general, se crede că beta-blocantele au efecte de clasă și că, atunci când sunt titrate la doza adecvată, toate pot fi utilizate eficient pentru a trata aritmiile cardiace, hipertensiunea sau alte tulburări. Cu toate acestea, diferențele de proprietăți farmacocinetice sau farmacodinamice care conferă siguranță, reduc efectele adverse sau afectează intervalele de dozare sau interacțiunile medicamentoase influențează alegerea agentului. De exemplu, nadololul poate fi deosebit de eficient la pacienții cu sindrom QT lung (vezi capitolul 32). De asemenea, unii beta-blocante, cum ar fi sotalolul, pindololul și carvedilolul, exercită acțiuni unice în plus față de blocarea receptorilor beta.

Receptorii beta pot fi separați în cei care afectează predominant inima (beta1) și cei care afectează predominant vasele de sânge și bronhiile (beta2). În doze mici, beta-blocantele selective pot bloca receptorii beta1 mai mult decât blochează receptorii beta2 și

ar putea fi de preferat pentru tratamentul pacienților cu boală vasculară pulmonară sau periferică. În doze mari, beta „selectiv”! blocanții blochează și receptorii beta2. Carvedilolul exercită, de asemenea, efecte alfa-blocante și este utilizat în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi capitolele 23 până la 25). Nu este un agent ideal pentru controlul ratei în fibrilația atrială din cauza hipotensiunii induse de alfa-blocare care însoțește doze suficient de mari pentru a bloca nodul AV.

Unii beta-blocante exercită activitate simpatomimetică intrinsecă; adică activează ușor receptorul beta. Aceste medicamente par a fi la fel de eficiente ca și beta-blocantele fără acțiuni simpatomimetice intrinsece și pot provoca o încetinire mai mică a ritmului cardiac în repaus și o prelungire mai mică a timpului de conducere nodal AV. S-a demonstrat că acestea induc mai puțină deprimare a funcției ventriculare stângi decât beta-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă. S-a demonstrat că beta-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă reduc mortalitatea la pacienții după infarct miocardic, agenții neselectivi care pot conferi beneficii puțin mai mari (vezi capitolele 51 și 52).

Următoarea discuție se concentrează pe utilizarea propranololului ca agent antiaritmie prototip, dar este aplicabilă în general altor beta-blocante.

Acțiuni electrofiziologice. Beta-blocantele exercită o acțiune electrofiziologică prin inhibarea competitivă a legării catecolaminei la situsurile receptorilor beta-adrenergici, un efect aproape în întregime rezultat al stereoizomerului (-)-levogitor sau prin acțiunea lor asemănătoare chinidinei sau de stabilizare directă a membranei (vezi Tabelele 35-1, 35-2,

35-3 și 35-3). Acesta din urmă este un efect anestezic local care deprimă I_{Na} și reacția membranei în fibrele Purkinje cardiace, apare la concentrații în general de 10 ori mai mari decât cele necesare pentru producerea beta-blocadei și, cel mai probabil, joacă un rol antiaritmie nesemnificativ. Astfel, beta-blocantele își exercită efectele majore în celulele cel mai activ stimulate de acțiunile adrenergice. La o concentrație beta-blocante, propranololul încetinește automatismul spontan în nodul sinusal sau în fibrele Purkinje care sunt stimulate de tonusul adrenergic și produce un bloc I_f (vezi capitolul 33). Beta-blocantele blochează, de asemenea, I_{CaL} stimulată de agoniștii beta. În absența stimulării adrenergice, doar concentrațiile mari de propranolol încetinesc automatitatea normală în fibrele Purkinje, probabil printr-o acțiune directă a membranei.

Concentrațiile care provoacă blocarea receptorilor beta, dar fără efecte anestezice locale, nu modifică potențialul normal al membranei de repaus, amplitudinea maximă a potențialului diastolic, V_{max} , repolarizarea sau refractaritatea celulelor musculare atriale, Purkinje sau ventriculare în absența stimulării catecolaminelor. Cu toate acestea, în prezența izoproterenolului, un stimulator relativ pur al receptorului beta, beta-blocantele inversează efectele de accelerare ale izoproterenolului asupra repolarizării. Propranololul reduce amplitudinea postdepolarizărilor întârziate induse de digitalică și suprimă activitatea declanșată în fibrele Purkinje.

Concentrațiile care depășesc 3 mg/mL sunt necesare pentru a reduce V_{max} , amplitudinea potențialului de acțiune, reacția membranei și conducerea în fibrele normale atriale, ventriculare și Purkinje, fără a modifica potențialul membranei de repaus. Aceste efecte rezultă probabil din depresia I_{Na} . Administrarea pe termen lung de propranolol poate prelungi APD. Similar cu efectele lidocainei, accelerarea repolarizării fibrelor Purkinje este cea mai marcată în zonele sistemului de conducere ventricular în care APD este cel mai mare.

Propranololul încetinește rata de descărcare a sinusurilor la om cu 10% până la 20%, deși ocazional apare bradicardie severă dacă inima este dependentă în special de tonusul simpatic sau dacă este prezentă o disfuncție a nodului sinusal. Intervalul PR se prelungeste, la fel ca și timpul de conducere nodal AV și perioadele refractare efective și funcționale ale nodului AV (la o frecvență cardiacă constantă), dar refractaritatea și conducerea în sistemul normal His-Purkinje rămân neschimbate, chiar și după doze mari de propranolol. Prin urmare, dozele terapeutice de propranolol la om nu exercită o acțiune depresivă directă sau „chinidinea” ci influențează electrofiziologia cardiacă printr-o acțiune beta-blocante. Beta-blocantele nu afectează conducerea sau repolarizarea în mușchiul ventricular normal, așa cum demonstrează lipsa lor de efect asupra complexului QRS și, respectiv, a intervalului QT.

Deoarece administrarea beta-blocantelor care nu au acțiune membranară directă previne multe aritmii rezultate din activarea sistemului nervos autonom, se crede că acțiunea beta-blocante este responsabilă de efectele lor antiaritmice. Cu toate acestea, importanța posibilă a efectului membranar direct al unora dintre aceste medicamente nu poate fi neglijată în totalitate deoarece beta-blocantele cu acțiuni membranare directe pot afecta potențialele transmembranare ale fibrelor cardiace bolnave la concentrații mult mai mici decât sunt

necesare pentru a afecta direct fibrele normale. Cu toate acestea, acțiunile indirecte asupra efectelor aritmogene ale ischemiei sunt probabil cele mai importante.

Efecte hemodinamice. Beta-blocantele exercită efecte inotrope negative și pot precipita sau agrava insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, beta-blocantele îmbunătățesc în mod clar supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi capitolul 25). Prin blocarea receptorilor beta, aceste medicamente pot permite efectelor alfa-adrenergice neopuse să producă vasoconstricție periferică și să exacerbeze spasmul arterei coronare sau durerea din cauza bolii vasculare periferice la unii pacienți.

Farmacocinetica. Deși diferite tipuri de beta-blocante exercită efecte farmacologice similare, farmacocinetica lor diferă substanțial. Propranololul este absorbit aproape 100%, dar efectele metabolismului hepatic de prim pasaj reduc biodisponibilitatea acestuia la aproximativ 30% și produc o variabilitate semnificativă între pacienți a concentrației plasmatice la o doză dată (vezi Tabelul 35-4). Scăderea fluxului sanguin hepatic, ca și la pacienții cu insuficiență cardiacă, scade extracția hepatică de propranolol; la acești pacienți, propranololul poate scădea și mai mult rata de eliminare prin reducerea debitului cardiac și a fluxului sanguin hepatic. Beta-blocantele eliminați de rinichi tind să aibă timpi de înjumătățire mai lungi și să prezinte o variabilitate mai mică între pacienți în concentrația medicamentului decât beta-blocantele metabolizate de ficat.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Doza adecvată de propranolol este determinată cel mai bine de o măsură a răspunsului fiziologic al pacientului, cum ar fi modificări ale ritmului cardiac de repaus sau prevenirea tahicardiei sinusale induse de efort, deoarece există diferențe individuale mari între efectul fiziologic observat și concentrația plasmatică. De exemplu, dozarea intravenoasă se realizează cel mai bine prin titrarea dozei la efectul clinic, începând cu doze de 0,25 până la 0,50 mg, crescând la 1,0 mg dacă este necesar și administrând doze la fiecare 5 minute până când se produce efectul dorit sau toxicitatea sau se administrează un total de 0,15 până la 0,20 mg/kg. În multe cazuri, sunt preferate efectele cu acțiune scurtă ale esmololului. Pe cale orală, propranololul se administrează în patru doze divizate, de obicei variind de la 40 la 160 mg/zi până la mai mult de 1 g/zi (vezi Tabelul 35-4). Unele beta-blocante, cum ar fi carvedilolul și pindololul, trebuie administrate de două ori pe zi; multe sunt disponibile ca preparate cu acțiune prelungită o dată pe zi. În general, dacă un agent în doze adecvate nu produce efectul dorit, alte beta-blocante vor fi, de asemenea, ineficiente. În schimb, dacă un agent produce efectul fiziologic dorit, dar se dezvoltă un efect secundar, un alt beta-blocant poate fi adesea înlocuit cu succes.

INDICAȚII. Aritmiile asociate cu tireotxicoză sau feocromocitom și aritmiile legate în mare parte de stimularea adrenergică cardiacă excesivă, cum ar fi cele inițiate de exerciții fizice, emoții sau cocaină, răspund adesea la terapia beta-blocante. Medicamentele betablocante nu convertesc de obicei flutterul atrial cronic sau fibrilația atrială în ritm sinusal normal, dar pot face acest lucru dacă aritmia este de debut recent și la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale cardiace. Frecvența atrială în timpul flutterului sau fibrilației atriale nu este modificată, dar

răspunsul ventricular scade deoarece beta-blocarea prelungește timpul de conducere nodal AV și refractaritatea. Esmololul poate fi utilizat intravenos pentru controlul rapid al ritmului cardiac. Pentru SVT reintrați care utilizează nodul AV ca una dintre căile de reintrare, cum ar fi tahicardia reintrată nodal AV (AVNRT) și tahicardia alternativă ortodomică în sindromul Wolff-Parkinson-White sau tahicardia sinusală inadecvată, sau pentru AT, beta-blocantele pot încetini sau opri tahicardia profilactică și pot fi utilizate în mod recurent pentru a preveni afixia și recurența. Combinarea beta-blocantelor cu digitala, chinidină sau diferiți alți agenți poate fi eficientă atunci când beta-blocantele ca agent unic eșuează. Metoprololul și esmololul pot fi utile la pacienții cu AT multifocală. Acești agenți trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu această aritmie, totuși, deoarece un cadru comun pentru aceasta este boala pulmonară avansată, adesea cu o componentă bronhospastică.

Beta-blocantele pot fi eficiente pentru aritmiile induse de digitalică, cum ar fi AT, tahicardia jonțională AV neparoxistică, PVC-uri sau TV. Dacă un grad semnificativ de bloc AV este prezent în timpul aritmiei induse de digitalice, lidocaina sau fenitoina pot fi preferate propranololului. Beta-blocantele pot fi utile și pentru tratarea aritmiilor ventriculare asociate cu sindromul de interval QT prelungit (vezi capitolul 32) și cu prolapsul valvei mitrale (vezi capitolul 63). Pentru pacienții cu

cardiopatia ischemică, beta-blocantele nu previn în general episoadele de TV monomorfă recurentă care apar în absența ischemiei acute. Este bine acceptat faptul că mai multe beta-blocante reduc incidența atât a morții totale, cât și a morții subite după infarctul miocardic (vezi capitolele 51 și 52). Mecanismul acestei reduceri a mortalității nu este complet clar și poate fi legat de reducerea gradului de afectare ischemică, efectele autonome, un efect antiaritmie direct sau combinațiile acestor factori. Beta-blocantele ar fi putut fi de protecție împotriva răspunsurilor proaritmice în CAST.

EFECTE ADVERSE. Efectele cardiovasculare adverse ale beta-blocantelor includ hipotensiune arterială inacceptabilă, bradicardie și insuficiență cardiacă congestivă. Bradicardia poate fi cauzată de încetinirea sinusurilor sau blocarea AV. Retragerea bruscă a propranololului la pacienții cu angină pectorală poate precipita sau agrava angina pectorală și aritmiile cardiace și poate provoca infarct miocardic acut, posibil ca urmare a sensibilității crescute la beta-agoniști cauzată de blocarea beta anterioară (reglarea în creștere a receptorilor). Sensibilitatea crescută poate începe la câteva zile după încetarea terapiei cu beta-blocante și poate dura 5 sau 6 zile. Alte efecte adverse ale beta-blocantelor includ agravarea astmului bronșic sau a bolii pulmonare obstructive cronice, claudicația intermitentă, fenomenul Raynaud, depresia mentală, risc crescut de hipoglicemie la pacienții diabetici dependenți de insulină, oboseală ușoară, vise sau insomnie tulburător de vii și tulburări ale funcției sexuale. Multe dintre aceste reacții adverse au fost observate mai rar odată cu utilizarea agenților betarselective, dar chiar și așa-numitele beta-blocante cardioselective pot exacerba astmul sau controlul diabetului la pacienți individuali.

Agenți clasa a III-a

Amiodarona

Amiodarona este un derivat de benzofuran aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților cu tahiaritmii ventriculare care pun viața în pericol atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate. Dronedarona, un derivat neiodat al amiodaronei, este aprobat de FDA pentru tratamentul fibrilației atriale (vezi mai târziu).

Acțiuni electrofiziologice. Când este administrată cronic pe cale orală, amiodarona prelungește APD și refractaritatea tuturor fibrelor cardiace fără a afecta potențialul membranei de repaus (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5 și Capitolul 33). Când se evaluează efectele acute, amiodarona și metabolitul său dezetilamiodarona prelungesc APD-ul mușchiului ventricular, dar scurtează APD-ul fibrelor Purkinje. Injectată în arterele sinusurilor și nodului AV, amiodarona reduce ratele de descărcare sinusală și joncțională și prelungește timpul de conducere a nodului AV. Deprimă V_{max} în mușchiul ventricular într-o manieră dependentă de frecvență sau utilizare prin blocarea canalelor de sodiu inactivate, efect care este accentuat de potențialele membranare depolarizate și reduse de hiperpolarizarea. Amiodarona deprimă conducerea la viteze rapide mai mult decât la viteze lente (dependență de utilizare), nu numai prin scăderea V_{max} , ci și prin creșterea rezistenței la fluxul de curent pasiv. Nu prelungește repolarizarea mai mult la viteze lente decât la viteze rapide (adică, nu demonstrează dependență de utilizare inversă), dar exercită efecte dependente de timp asupra refractarității, ceea ce poate explica în parte eficacitatea sa antiaritmică ridicată și incidența scăzută a torsadei vârfurilor.

Desetilamiodarona are efecte relativ mai mari asupra țesutului cu canal rapid, ceea ce probabil contribuie în mod semnificativ la eficacitatea sa antiaritmică. Întârzierea formării concentrațiilor adecvate ale acestui metabolit poate explica parțial întârzierea acțiunii antiaritmice a amiodaronei.

Amiodarona antagonizează în mod necompetitiv receptorii alfa și beta și blochează conversia tiroxinei (T4) în triiodotironină (T3), ceea ce poate explica unele dintre efectele sale electrofiziologice. Amiodarona prezintă efecte de blocare lentă a canalelor; cu administrare orală, încetinește rata sinusală cu 20% până la 30% și prelungește intervalul QT, modificând uneori conturul undei T și producând unde U.

ERP-ul tuturor țesuturilor cardiace este prelungit. Intervalul HV crește și durata QRS se prelungește, mai ales la ritmuri rapide. Amiodarona administrată intravenos prelungește modest perioada refractară a mușchilor atrial și ventricular. Intervalul PR și timpul de conducere nodal AV se prelungesc. Durata complexului QRS se prelungește cu rate crescute, dar mai puțin decât după amiodarona orală. Astfel, o creștere mult mai mică a prelungirii timpului de conducere (cu excepția nodului AV), a duratei repolarizării și a refractarității apare după administrarea intravenoasă decât după calea orală. Având în vedere aceste acțiuni, este clar că amiodarona are acțiuni de clasa I (blocuri INa), clasa II (antiadrenergice) și clasa IV (blocuri ICaL) pe lângă efectele sale de clasa III (blocuri IK). Acțiunile amiodaronei se apropie de cele ale unui medicament teoretic ideal care prezintă blocare a canalului Na^+ dependentă de utilizare, cu recuperare diastolică rapidă din bloc și

prelungire dependentă de utilizare a DPA. Nu crește și poate scădea dispersia QT. Catecolaminele pot inversa parțial unele dintre efectele amiodaronei.

Efecte hemodinamice. Amiodarona este un vasodilatator periferic și coronarian. Atunci când este administrată intravenos (150 mg pe o perioadă de 10 minute, apoi o perfuzie de 1 mg/min), amiodarona scade ritmul cardiac, rezistența vasculară sistemică, forța contractilă a ventriculului stâng și dP/dt ventriculului stâng. Dozele orale de amiodarona suficiente pentru a controla aritmiile cardiace nu deprimă fracția de ejeție a ventriculului stâng, chiar și la pacienții cu fracții de ejeție reduse, iar fracția de ejeție și debitul cardiac pot crește ușor. Cu toate acestea, din cauza acțiunilor antiadrenergice ale amiodaronei și pentru că exercită o anumită acțiune inotropă negativă, trebuie administrată cu precauție, în special pe cale intravenoasă, la pacienții cu compensare cardiacă marginală.

Farmacocinetica. Amiodarona este absorbită lent, variabil și incomplet, cu o biodisponibilitate sistemică de 35% până la 65% (vezi Tabelul 35-4). Concentrația plasmatică atinge vârful la 3 până la 7 ore după o singură doză orală. Există un efect minim de primă trecere, indicând astfel o mică extracție hepatică. Eliminarea se face prin excreție hepatică în bilă cu o oarecare recirculare enterohepatică. Are loc un metabolism hepatic extins, dezetilamiodarona fiind un metabolit major. Ambele se acumulează în mod extensiv în ficat, plămâni, grăsimi, piele „albăstruie” și alte țesuturi. Concentrația în miocard este de 10 până la 50 de ori mai mare decât cea găsită în plasmă. Clearance-ul plasmatic al amiodaronei este scăzut, iar excreția renală este neglijabilă. Nu este necesar să se reducă dozele la pacienții cu boală renală. Amiodarona și dezetilamiodarona nu sunt dializabile. Volumul de distribuție este mare, dar variabil, cu o medie de 60 L/kg. Amiodarona este foarte legată de proteine (96%), traversează placenta (10% până la 50%) și se găsește în laptele matern.

Debutul acțiunii după administrarea intravenoasă are loc în general în decurs de 1 până la 2 ore. După administrarea orală, debutul acțiunii poate necesita 2 până la 3 zile, adesea 1 până la 3 săptămâni și, uneori, chiar mai mult. Dozele de încărcare reduc acest interval de timp. Concentrațiile plasmatice se raportează bine la dozele orale în timpul tratamentului cronic și o medie de aproximativ 0,5 mg/ml pentru fiecare 100 mg/zi la doze între 100 și 600 mg/zi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este multifazic, cu o reducere inițială de 50% a concentrației plasmatice la 3 până la 10 zile după încetarea ingerării medicamentului (reprezentând probabil eliminarea din țesuturile bine perfuzate), urmată de un timp de înjumătățire terminal de 26 până la 107 zile (în medie, 53 de zile), majoritatea pacienților fiind în intervalul 40 până la 5 zile. Pentru a obține o concentrație la starea de echilibru fără o doză de încărcare este nevoie de aproximativ 265 de zile. Variabilitatea dintre pacienți a acestor parametri farmacocinetici impune o monitorizare atenta a pacientului. Concentrațiile serice terapeutice variază de la 1 la 2,5 mg/mL. O suprimare mai mare a aritmiilor poate apărea cu până la 3,5 mg/mL, dar riscul de reacții adverse crește.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Nu a fost realizat un program optim de dozare pentru toți pacienții. O abordare recomandată este tratarea cu 800 până la 1200 mg/zi timp de 1 până

la 3 săptămâni, 400 mg/zi în următoarele câteva săptămâni și, în final, după 2 până la 3 luni de tratament, o doză de întreținere de 300 mg sau mai puțin pe zi (vezi Tabelul 35-4). Medicamentul de întreținere poate fi administrat o dată sau de două ori pe zi și trebuie ajustat la cea mai mică doză eficientă pentru a minimiza apariția reacțiilor adverse; în general, cu cât se realizează mai devreme în timpul încărcării medicamentului controlul aritmiei, cu atât poate fi mai mică doza de întreținere. Dozele de până la 100 mg/zi pot fi eficiente la unii pacienți. Regimurile trebuie să fie individualizate pentru un anumit pacient și situație clinică. Pentru a obține o încărcare și un efect mai rapid în situații de urgență, amiodarona poate fi administrată intravenos în doze inițiale de 15 mg/min timp de 10 minute, urmate de 1 mg/min timp de 6 ore și apoi 0,5 mg/min pentru restul de 18 ore și următoarele câteva zile, după caz. Pot fi utilizate perfuzii suplimentare de 150 mg pe o perioadă de 10 minute pentru VT sau FV. Perfuziile intravenoase pot fi continuate în siguranță timp de 2 până la 3 săptămâni. Amiodarona intravenoasă este în general bine tolerată, chiar și la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Pacienții cu fracții de ejeție deprimată trebuie să primească amiodarona intravenos cu mare precauție din cauza hipotensiunii arteriale. Încărcare orală cu doze mari (800 până la 2000 mg/zi pentru a menține serul minim

concentrații de 2 până la 3 mg/ml) pot suprima aritmiile ventriculare în 1 până la 2 zile.

INDICAȚII. Amiodarona a fost utilizată pentru a suprima un spectru larg de tahiaritmii supraventriculare și ventriculare în uter, la adulți și la copii, inclusiv nodul AV și tahicardie joncțională de reintrare AV, flutter și fibrilație atrială, TV și FV asociate cu boala coronariană și cardiomiopatie hipertrofică. Ratele de succes variază foarte mult, în funcție de populația de pacienți, aritmie, boli de inimă subiacente, durata urmăririi, definirea și determinarea succesului și alți factori. În general, totuși, eficacitatea amiodaronei este egală sau o depășește pe cea a tuturor celorlalți agenți antiaritmici și poate fi în intervalul 60% până la 80% pentru majoritatea tahiaritmiilor supraventriculare și 40% până la 60% pentru tahiaritmii ventriculare. Amiodarona poate fi utilă în îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, aritmii ventriculare asimptomatice după infarct miocardic și tahiaritmie ventriculară în timpul și după resuscitarea după stop cardiac. Amiodarona administrată înainte de operația pe cord deschis, precum și postoperator, s-a dovedit că scade incidența fibrilației atriale postoperatorii. Amiodarona este superioară agenților antiaritmici de clasa I și sotalol în menținerea ritmului sinus al pacienților cu fibrilație atrială recurentă.

Pacienții care au un ICD primesc mai puține șocuri dacă sunt tratați cu amiodaronă decât dacă sunt tratați cu medicamente convenționale. Amiodarona are un efect redus asupra pragului de stimulare, dar de obicei crește ușor pragul de defibrilare electrică.

Mai multe studii prospective, randomizate, controlate și metaanalize au demonstrat o supraviețuire îmbunătățită cu terapia cu amiodarona comparativ cu placebo; cu toate acestea, s-a dovedit că amiodarona are ca rezultat o supraviețuire inferioară în comparație cu terapia ICD, iar în populația SCD-HeFT (insuficiență cardiacă de clasă II sau III; fracția de

ejecție, 35%), supraviețuirea pacienților tratați cu amiodaronă nu a fost diferită de cea a celor tratați cu placebo. Medicamentul poate fi utilizat în continuare adjuvant la pacienții tratați cu ICD pentru a scădea frecvența șocurilor din episoadele de TV și FV sau pentru a controla tahiaritmiile supraventriculare care determină terapia cu dispozitiv (vezi capitolul 37). Medicamentul poate încetini ritmul ventricular în timpul episoadelor spontane de TV sub rata de detecție a dispozitivului; sunt necesare o evaluare atentă a pacientului și, ocazional, reprogramarea și testarea dispozitivului. De asemenea, poate fi folosit pentru a încetini ritmul ventricular în timpul fibrilației atriale și flutterului atrial.

Din cauza naturii grave a aritmiilor tratate, a farmacocineticii neobișnuite a medicamentului și a efectelor sale adverse, trebuie luată în considerare începerea terapiei cu amiodarona cu pacientul spitalizat și monitorizat timp de cel puțin câteva zile. Combinarea altor agenți antiaritmici cu amiodarona poate îmbunătăți eficacitatea la unii pacienți.

EFECTE ADVERSE. Reacțiile adverse sunt raportate de aproximativ 75% dintre pacienții tratați cu amiodaronă timp de 5 ani, iar aceste efecte obligă la întreruperea utilizării medicamentului în 18% până la 37%. Cele mai frecvente efecte secundare care necesită întreruperea medicamentului implică plângeri pulmonare și gastrointestinale sau rezultate anormale ale testelor. Cele mai multe efecte adverse sunt reversibile cu reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Efectele adverse sunt mai frecvente atunci când terapia este continuată pe termen lung și la doze mai mari. Dintre reacțiile adverse noncardiace, toxicitatea pulmonară este cea mai gravă⁸; într-un studiu a apărut la 33 din 573 de pacienți între 6 zile și 60 de luni de tratament, cu trei decese. Mecanismul este neclar, dar poate implica o reacție de hipersensibilitate, fosfolipidoză pe scară largă sau ambele. Dispneea, tusea neproductivă și febra sunt simptome comune, împreună cu creșteri la examinare, hipoxie, rezultate anormale ale scanării cu galiiu, capacitate redusă de difuzie și dovezi radiografice de infiltrate pulmonare. Amiodarona trebuie întreruptă dacă apar astfel de modificări inflamatorii pulmonare. Corticosteroizii pot fi încercați, dar nu au fost făcute studii controlate care să susțină utilizarea lor. Mortalitatea de zece procente are ca rezultat pacienții cu modificări inflamatorii pulmonare, adesea la cei cu implicare pulmonară nerecunoscută care este lăsată să progreseze. Au fost recomandate radiografia toracică și testarea funcției pulmonare, inclusiv capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (Dlco), la intervale de 3 luni pentru primul an și apoi de două ori pe an timp de câțiva ani. La doze de întreținere mai mici de 300 mg/zi, toxicitatea pulmonară este mai puțin frecventă, dar poate apărea. Vârsta înaintată, doza mare de întreținere a medicamentului și capacitatea redusă de difuziune premedicamentală sunt factori de risc pentru dezvoltarea toxicității pulmonare. Un Dlco neschimbat la terapie poate fi un predictor negativ al toxicității pulmonare.

Deși la majoritatea pacienților se găsesc creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice, medicamentul nu este oprit decât dacă valorile depășesc de două sau trei ori cele normale la un pacient cu valori inițial normale. Ciroza apare mai puțin frecvent, dar poate fi fatală.⁹ Pot să apară disfuncții neurologice, fotosensibilitate (poate minimizată de cremele solare),

decolorarea albăstruie a pielii, tulburări gastroenterologice și hipertiroidism (1% până la 2%) sau hipotiroidism (2% până la 4%). o ușoară creștere a T4, T3 invers și a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) și o scădere ușoară a nivelurilor de T3. Concentrația inversă a T3 a fost utilizată ca indice al eficacității medicamentului. În timpul hipotiroidismului, nivelul de TSH crește foarte mult, în timp ce nivelul de T3 crește în hipertiroidism. Testele funcției tiroidiene trebuie efectuate aproximativ la fiecare 3 luni în primul an în timpul administrării amiodaronei și o dată sau de două ori pe an ulterior, mai devreme dacă apar simptome care sunt în concordanță cu disfuncția tiroidiană. Microdepozitele corneene apar la aproape 100% dintre adulții care primesc medicamentul mai mult de 6 luni. Au fost raportate reacții oculare mai grave, inclusiv nevrita optică și atrofie cu pierdere a vederii, dar sunt rare, iar cauzalitatea amiodaronei nu a fost stabilită.

Reacțiile adverse cardiace includ bradicardie simptomatică la aproximativ 2% dintre pacienți; agravarea tahiaritmiilor ventriculare cu dezvoltarea ocazională a torsadei vârfurilor în 1% până la 2%, posibil mai mare la femei; și agravarea insuficienței cardiace congestive în 2%. Posibil din cauza interacțiunilor cu anestezicele, complicațiile după intervenția chirurgicală pe cord deschis, inclusiv disfuncție pulmonară, hipotensiune arterială, bradicardie severă, disfuncție hepatică și debit cardiac scăzut, au fost observate de unii investigatori.

În general, ar trebui utilizată cea mai mică doză de întreținere posibilă de amiodarona care este încă eficientă pentru a evita efectele adverse semnificative. Multe aritmii supraventriculare pot fi gestionate cu succes cu doze zilnice de 200 mg sau mai puțin, în timp ce aritmiile ventriculare necesită în general doze mai mari. Efectele adverse sunt mai puțin frecvente la doze de 200 mg/zi sau mai puțin, dar apar totuși. Din cauza toxicității potențiale în diferite sisteme de organe, clinici multidisciplinare speciale de amiodarona au fost folosite de unii în încercarea de a preveni efectele adverse atunci când medicamentul este utilizat.

Apar interacțiuni importante cu alte medicamente și, atunci când sunt administrate concomitent cu amiodarona, dozele de warfarină, digoxină și alte medicamente antiaritmice trebuie reduse cu o treime până la jumătate și pacientul trebuie observat îndeaproape. Medicamentele cu acțiuni sinergice, cum ar fi beta-blocantele sau blocantele canalelor de calciu, trebuie administrate cu prudență. Siguranța amiodaronei în timpul sarcinii nu a fost stabilită și trebuie utilizată la paciențele gravide numai dacă nu există alternative.

Dronedarona

Dronedarona este aprobată de FDA pentru a facilita menținerea ritmului sinus al pacienților cu flutter atrial și fibrilație.

Acțiuni electrofiziologice. La fel ca amiodarona, dronedarona modifică activitatea canalelor ionice cardiace multiple (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Este un blocant mai puternic al curentului de sodiu rapid decât este amiodarona și prezintă efecte similare asupra curentului de calciu de tip L. Blocarea ambelor componente rapide și lente ale

curentului de potasiu întârziat de redresor de către dronedarona este, de asemenea, similară cu cea a amiodaronei, în timp ce efectul său asupra curentului atrial de potasiu activat de acetilcolină și efectele antiadrenergice (prin legarea necompetitivă) sunt semnificativ mai puternice decât cele ale amiodaronei. Funcția nodului sinusal este deprimată într-o măsură minoră. Pragurile de stimulare și defibrilare sunt ușor crescute.

Efecte hemodinamice. Dronedarona are un efect redus asupra performanței cardiace, cu excepția pacienților cu funcție sistolică ventriculară compromisă și nu trebuie utilizată la cei cu semne clinice de insuficiență cardiacă.

Farmacocinetica. Dronedarona este absorbită în proporție de 70% până la 90% după administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse în 3 până la 4 ore; absorbția este îmbunătățită de alimente (vezi Tabelul 35-4). Spre deosebire de timpul de înjumătățire foarte lung al amiodaronei, timpul de înjumătățire prin eliminare al dronedaronei este de 13 până la 19 ore, 85% din medicament fiind excretat nemodificat în fecale, iar restul în urină. Dronedarona este metabolizată de și inhibă ușor activitatea CYP3A4 (precum și CYP2D6) și nu trebuie utilizată împreună cu alți agenți care inhibă puternic aceste sisteme enzimatic. Există puține interacțiuni cu warfarină, dar dronedarona crește nivelul seric de dabigatran.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Doza standard recomandată este de 400 mg la fiecare 12 ore cu alimente (vezi Tabelul 35-4). În prezent, nu este disponibil niciun formular parenteral.

INDICAȚII. Dronedarona este indicată pentru a facilita cardioversia flutterului sau fibrilației atriale sau pentru a menține ritmul sinusal după restabilirea ritmului sinusal. Este puțin mai puțin eficient decât amiodarona în aceste privințe.¹¹ În studiul ANDROMEDA (Antiarhythmic Trial with Dronedaron in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease), pacienții tratați cu dronedaronă au avut o rată a mortalității de peste două ori mai mare decât a placebo (8,1%) (8,1%). În mod similar, în studiul PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy), pacienții cu fibrilație atrială permanentă care luau dronedaronă au avut un risc de peste două ori mai mare de deces, accident vascular cerebral, embolism sistemic sau infarct miocardic decât pacienții de control¹². cu fibrilație atrială permanentă (ca agent de control al frecvenței). Pacienții care iau dronedaronă trebuie evaluați periodic pentru a se asigura că nu s-a dezvoltat fibrilație permanentă sau insuficiență cardiacă.

EFECTE ADVERSE. O creștere tranzitorie, previzibilă a creatininei serice, fără a afecta negativ filtrarea glomerulară reală sau alte măsuri ale funcției renale, apare la dozarea standard și nu este un motiv pentru a modifica doza sau pentru a întrerupe utilizarea medicamentului. După cum sa menționat, pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă III sau IV de la New York Heart Association, precum și cei cu fibrilație atrială permanentă, nu ar trebui să li se administreze medicamentul, deoarece acești

pacienți au o mortalitate mai mare. Pacienții cu disfuncție hepatică severă nu trebuie, în general, să primească medicamentul. Intervalul QT este prelungit previzibil, dar efectele proaritmice ale acestui sau altor mecanisme sunt rare (deși uneori se observă bradicardie sinusală). Erupții cutanate, fotosensibilitate, greață, diaree, dispepsie, dureri de cap și astenie au apărut la pacienții tratați cu o frecvență mai mare decât la martor. Absența moleculei de iod pare să explice prevalența mai scăzută a toxicității pulmonare și tiroidiene la pacienții tratați cu dronedaronă decât la cei care iau amiodarona. Dronedarona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii (categoria X, dovezi sau risc de vătămare fetală) și este posibil nesigură pentru alăptare.

Tosilat de bretiliu

Bretylium este un compus de amoniu cuaternar care a fost utilizat parenteral la pacienții cu tahiaritmii ventriculare care pun viața în pericol. Din cauza eficacității slabe, acesta nu mai este fabricat sau disponibil în Statele Unite.

Sotalol

Sotalolul este un blocant nespecific al receptorilor beta-adrenergici fără activitate simpatomimetică intrinsecă care prelungește repolarizarea. Este aprobat de FDA pentru a trata pacienții cu tahiaritmii ventriculare care pun viața în pericol și cei cu fibrilație atrială.

Acțiuni electrofiziologice. Atât izomerii d- cât și /-au efecte similare asupra prelungirii repolarizării, în timp ce izomerul / este responsabil pentru aproape toată activitatea beta-blocante (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Sotalolul nu blochează adrenoreceptorii alfa și nu blochează canalul de sodiu (fără efecte de stabilizare a membranei), dar prelungește timpii de repolarizare atrială și ventriculară prin reducerea IKr, prelungind astfel platoul potențialului de acțiune. Prelungirea potențialului de acțiune este mai mare la rate mai lente (dependență de utilizare inversă). Potențialul membranei de repaus, amplitudinea potențialului de acțiune și V max nu sunt modificate semnificativ. Sotalolul prelungește refractaritatea atrială și ventriculară, intervalele AH și QT și durata ciclului sinusal (vezi capitolul 37).

Hemodinamica. Sotalolul exercită un efect inotrop negativ doar prin acțiunea sa beta-blocante. Deși poate crește puterea contracției prin prelungirea repolarizării, care are loc maxim la frecvențe cardiace lente, predomină efectele inotrope negative. La pacienții cu funcție cardiacă redusă, sotalolul poate scădea indexul cardiac, crește presiunea de umplere și poate precipita insuficiența cardiacă evidentă. Prin urmare, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu compensare cardiacă marginală, dar este bine tolerat la cei cu funcție cardiacă normală.

Farmacocinetica. Sotalolul este complet absorbit și nu este metabolizat, făcându-l astfel biodisponibil între 90% și 100%. Nu se leagă de proteinele plasmatică, este excretat nemodificat în principal prin rinichi și are un timp de înjumătățire prin eliminare de 10 până la 15 ore (vezi Tabelul 35-4). Concentrațiile plasmatică maxime apar la 2,5 până la 4

ore după ingestia orală. În intervalul de doze de la 160 la 640 mg, sotalolul prezintă proporționalitate cu doza cu concentrația plasmatică (de obicei, în intervalul de 2,5 pg/mL). Doza trebuie redusă la pacienții cu boală renală. Efectul beta-blocant este jumătate de maxim la 80 mg/zi și maxim la 320 mg/zi.

DOZARE. Doza orală tipică este de 80 până la 160 mg la fiecare 12 ore, 2 până la 3 zile fiind permise între ajustările dozei pentru a atinge o concentrație la starea de echilibru și pentru a monitoriza ECG pentru aritmii și prelungirea intervalului QT (vezi Tabelul 35-4). Dozele care depășesc 320 mg/zi pot fi utilizate la pacienți când beneficiile potențiale depășesc riscul de proaritmie. Datorită capacității sale de a prelungi semnificativ intervalul QT la unii pacienți și de a provoca torsada vârfurilor sau de a provoca bradicardie severă, trebuie luată în considerare inițierea medicamentului în regim de internare, în special la cei cu fibrilație atrială (la care conversia la bradicardie sinusală poate provoca sincopă și/sau prelungirea ulterioară a QT la viteze lente), precum și la femei (cu interval QT mai lung).

INDICAȚII. Aprobate de FDA pentru a trata pacienții cu tahiaritmii ventriculare și fibrilație atrială, sotalolul este, de asemenea, util pentru a preveni reapariția unei game largi de SVT, inclusiv flutterul atrial, AT, reintrarea nodului AV și reintrarea AV (vezi capitolul 37). De asemenea, încetinește răspunsul ventricular la tahiaritmiile atriale. Pare a fi mai eficient decât medicamentele antiaritmice convenționale și poate fi comparabil cu amiodarona în tratamentul pacienților cu tahiaritmii ventriculare, precum și în prevenirea recidivelor fibrilației atriale după cardioversie. A fost utilizat cu succes pentru a scădea incidența fibrilației atriale după intervenția chirurgicală cardiacă.¹³ Sotalolul poate fi eficient la pacienții fetal și copii și la adulții tineri cu boli cardiace congenitale.¹⁴ Spre deosebire de majoritatea altor medicamente antiaritmice, poate scădea frecvența descărcărilor ICD și poate reduce pragul de defibrilare.

EFECTE ADVERSE. Proaritmia este cel mai grav efect advers. În general, tahiaritmii ventriculare noi sau agravate apar la aproximativ 4% dintre pacienți; acest răspuns este rezultatul torsadei vârfurilor în aproximativ 2,5%, dar crește la 4% la pacienții cu antecedente de TV susținută și este legat de doză (doar 1,6% la 320 mg/zi, dar 4,4% la 480 mg/zi). Acest efect proaritmie a fost probabil cauza mortalității excesive la pacienții cărora li s-a administrat rf-sotalol (enantiomerul lipsit de efect beta-blocant) după infarct miocardic acut în studiul SWORD (Survival With Oral rf-Sotalol). Alte efecte adverse observate frecvent la alte beta-blocante se aplică și sotalolului. Sotalolul trebuie utilizat cu prudență sau deloc în asocieri cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Cu toate acestea, astfel de combinații au fost uneori folosite cu succes.

Ibutilidă

Ibutilida este un agent eliberat pentru terminarea acută a episoadelor de flutter și fibrilație atrială (vezi capitolul 37).

Acțiuni electrofiziologice. Ca și alți agenți de clasa III, ibutilida prelungeste repolarizarea (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Deși este similar cu alți agenți de clasa III care blochează curenții de potasiu în exterior, cum ar fi IKr, ibutilida este unică prin faptul că activează și un curent lent de sodiu spre interior. Administrată intravenos, ibutilida determină o încetinire ușoară a frecvenței sinusurilor și are efecte minime asupra conducerii AV sau a duratei QRS, dar intervalul QT este în mod caracteristic prelungit. Ibutilida nu are un efect semnificativ asupra hemodinamicii.

Farmacocinetica. Ibutilida se administrează intravenos și are un volum mare de distribuție (vezi Tabelul 35-4). Clearance-ul este

predominant renal, cu un timp de înjumătățire al medicamentului în medie de 6 ore, dar cu variabilitate inter-pacient considerabilă. Legarea de proteine este de aproximativ 40%. Unul dintre metaboliții medicamentului are efecte slabe de clasa III.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Ibutilida se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă de 1 mg pe o perioadă de 10 minute (vezi Tabelul 35-4). Nu trebuie administrat în prezența unui interval QTc mai mare de 440 milisecunde sau a altor medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții cu hipopotasemie, hipomagnezie sau bradicardie necorectate. O a doua doză de 1 mg poate fi administrată după terminarea primei doze dacă aritmia persistă. Pacienții trebuie să aibă monitorizare electrocardiografică continuă pe toată perioada de administrare și timp de 6 până la 8 ore după aceea, din cauza riscului de aritmii ventriculare. Pretratamentul cu magneziu intravenos poate scădea riscul de aritmii ventriculare și poate spori eficacitatea în tratarea unor aritmii atriale.¹⁵ Până la 60% dintre pacienții cu fibrilație atrială și 70% dintre cei cu flutter atrial se transformă în ritm sinusal după administrarea a 2 mg de ibutilidă.

INDICAȚII. Ibutilida este indicată pentru încetarea unui episod stabilit de flutter sau fibrilație atrială. Nu ar trebui utilizat la pacienții cu paroxisme scurte frecvente de fibrilație atrială, deoarece doar pune capăt episoadelor și nu este util pentru prevenirea pe termen lung. Pacienții a căror stare este instabilă hemodinamic trebuie să treacă la cardioversie cu curent continuu. Ibutilida a fost utilizată în siguranță și eficient la pacienții care luau deja amiodaronă sau propafenonă, dar trebuie utilizat cu prudență în aceste cazuri. Ibutilida a fost administrată în momentul cardioversiei electrice transtoracice pentru a crește probabilitatea de încetare a fibrilației atriale. Într-un studiu, toți cei 50 de pacienți cărora li s-a administrat ibutilidă înainte de încercarea de cardioversie electrică au atins ritmul sinusal, în timp ce doar 34 din 50 de pacienți care nu au primit medicamentul s-au transformat în ritm sinusal. De remarcat, toți cei 16 pacienți care nu au răspuns la cardioversie electrică fără ibutilidă au fost cu succes cardioversii electrice la ritm sinusal atunci când a fost făcută o a doua încercare după pretratamentul cu ibutilidă.

Ibutilida prelungeste refractaritatea căii accesorii și poate încetini temporar frecvența ventriculară în timpul fibrilației atriale preexcitate. De asemenea, medicamentul poate

termina ocazional episoadele de AT organizat, precum și TV susținută, cu morfologie uniformă.

EFECTE ADVERSE. Cel mai semnificativ efect advers al ibutilidei este torsada vârfurilor legată de prelungirea intervalului QT, care apare la aproximativ 2% dintre pacienții cărora li se administrează medicamentul (de două ori mai des la femei decât la bărbați). Acest efect se dezvoltă în primele 4 până la 6 ore de la administrare, după care riscul este neglijabil. Astfel, pacienții la care este utilizat medicamentul trebuie să fie supuși monitorizării electrocardiografice timp de până la 8 ore după administrare. Această cerință poate face problematica utilizării ibutilidei în secțiile de urgență sau în cabinetele private. Siguranța ibutilidei în timpul sarcinii nu a fost bine studiată, iar utilizarea sa în acest caz ar trebui limitată la pacienții la care nu există o alternativă mai sigură.

Dofetilidă

Dofetilida este aprobată pentru conversia acută a fibrilației atriale în ritm sinusal, precum și pentru suprimarea cronică a fibrilației atriale recurente.¹⁶

Acțiuni electrofiziologice. Singurul efect electrofiziologic al dofetilidei este blocarea componentei rapide a curentului de potasiu redresor întârziat (IKr), important în repolarizare (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Acest efect este mai proeminent în atri decât în ventricule — creștere cu 30% în perioada refractară atrială față de 20% în ventricul. Efectul dofetilidei asupra IKr este prelungirea refractarității fără încetinirea conducerii, despre care se crede că este în mare parte responsabilă pentru efectul său antiaritmie. De asemenea, este responsabil pentru prelungirea intervalului QT pe ECG, care este în medie de 11%, dar poate fi mult mai mare. Acest efect asupra intervalului QT este dependent de doză și liniar. Nu se observă alte modificări electrocardiografice importante cu medicamentul. Nu are efecte hemodinamice semnificative. Dofetilida este mai eficientă decât chinidina în transformarea fibrilației atriale în ritm sinusal. Eficacitatea sa pe termen lung este similară cu cea a altor agenți.¹⁷

Farmacocinetica. Dofetilida administrată oral este bine absorbită și mai mult de 90% este biodisponibilă. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 7 până la 13 ore, 50% până la 60% din medicament fiind excretat nemodificat în urină (vezi Tabelul 35-4). Restul medicamentului suferă metabolismul hepatic la compuși inerti. Interacțiuni semnificative medicament-medicament au fost raportate la pacienții care iau dofetilidă; cimetidina, verapamilul, ketoconazolul și trimetoprimul, singure sau în combinație cu sulfametoxazol, determină o creștere semnificativă a concentrației serice de dofetilidă și nu trebuie utilizate cu acest medicament.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Dofetilida este disponibilă numai ca preparat oral. Doza este de la 0,125 la 0,5 mg de două ori pe zi și trebuie inițiată într-un cadru spitalicesc cu monitorizare electrocardiografică continuă pentru a se asigura că nu se dezvoltă prelungirea necorespunzătoare a intervalului QT și torsada vârfurilor (vezi Tabelul

35-4). Medicii trebuie să fie special autorizați pentru a prescrie medicamentul. Doza sa trebuie redusă în prezența unei insuficiențe renale sau a unei creșteri a intervalului QT cu mai mult de 15% sau 500 de milisekunde. Medicamentul nu trebuie administrat pacienților cu un clearance al creatininei mai mic de 20 ml/min sau cu un interval QTc inițial mai mare de 440 milisekunde.

INDICAȚII. Dofetilida orală este indicată pentru prevenirea episoadelor de tahiaritmii supraventriculare, în special flutterul atrial și fibrilația. Rolul dofetilidei în tratamentul aritmiilor ventriculare este mai puțin clar; s-a demonstrat că scade pragul de defibrilare la pacienții cu ICD, precum și scăderea frecvenței terapiilor cu ICD pentru aritmii ventriculare.¹⁸

EFECTE ADVERSE. Cel mai semnificativ efect advers al dofetilidei este torsada vârfurilor legată de prelungirea intervalului QT, care apare la 2% până la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat medicamentul. Riscul este cel mai mare la pacienții cu un interval QT prelungit inițial, la cei care sunt hipokaliemici, la cei care iau un alt agent care prelungeste repolarizarea și după conversia de la fibrilația atrială la ritmul sinusal. Deoarece riscul pentru torsada vârfurilor este cel mai mare în momentul inițierii medicamentului, acesta trebuie utilizat continuu și nu ca dozare intermitentă în ambulatoriu. Medicamentul este bine tolerat, cu puține efecte secundare. Utilizarea lui în timpul sarcinii nu a fost studiată pe larg și, probabil, ar trebui evitată în acest cadru dacă este posibil.

Agenți de clasă IV Antagoniști ai canalului de calciu: verapamil și diltiazem
Verapamil, un derivat sintetic de papaverină, este prototipul unei clase de medicamente care blochează canalul lent de calciu și reduc I_{CaL} în mușchiul cardiac (vezi capitolul 33). Diltiazem are acțiuni electrofiziologice similare cu cele ale verapamilului. Nifedipina și alți agenți dihidropiridinici prezintă efecte electrofiziologice minime la dozele utilizate clinic; aceste medicamente nu sunt discutate aici.

Acțiuni electrofiziologice. Prin blocarea I_{CaL} în toate fibrele cardiace, verapamilul reduce înălțimea platoului potențialului de acțiune, scurtează ușor potențialul de acțiune musculară și prelungeste ușor potențialul de acțiune al fibrelor Purkinje (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Nu afectează în mod apreciabil amplitudinea potențialului de acțiune, V_{max} de fază 0 sau tensiunea membranei de repaus în celulele care au caracteristici de răspuns rapid legate de I_{Na} (de exemplu, mușchiul atrial și ventricular, sistemul His-Purkinje). Verapamilul suprimă răspunsurile lente provocate de diverse metode experimentale, precum și activitatea susținută declanșată și postdepolarizările precoc și târzii. Verapamil și diltiazem suprimă activitatea electrică în sinusurile normale și nodurile AV. Verapamilul scade panta depolarizării diastolice în celulele nodului sinusal, V_{max} de fază 0 și potențialul diastolic maxim și prelungeste timpul de conducere și perioadele refractare ale nodului AV. Efectele de blocare a nodului AV ale verapamilului și diltiazemului sunt mai evidente la rate mai rapide de stimulare (dependență de utilizare) și

în fibrele depolarizate (dependență de tensiune). Verapamilul încetinește activarea canalului lent și întârzie recuperarea acestuia după inactivare.

Verapamilul exercită o anumită activitate anestezică locală, deoarece izomerul d al amestecului racemic utilizat clinic exercită efecte de blocare ușoare asupra INa. Izomerul / blochează curentul lent în interior transportat de calciu, precum și de alți ioni, care călătoresc prin canalul lent. Verapamilul nu afectează adenosin trifosfataza activată de calciu și nici nu blochează receptorii beta, dar poate bloca receptorii alfa și potența efectele vagale asupra nodului AV. Verapamilul poate provoca, de asemenea, alte efecte care modifică indirect electrofiziologia cardiacă, cum ar fi scăderea adezivității trombocitelor sau reducerea extinderii ischemiei miocardice.

La om, verapamilul prelungește timpul de conducere prin nodul AV (intervalul AH) și prelungește nodul AV anterograd și

perioade refractare retrograde fără a afecta unda P sau durata QRS sau intervalul HV. Frecvența sinusală spontană poate scădea ușor, efect doar parțial inversat de atropină. Mai frecvent, rata sinusurilor nu se modifică semnificativ deoarece verapamilul cauzează vasodilatație periferică, hipotensiune tranzitorie și stimulare simpatică reflexă, care atenuează orice efect direct de încetinire pe care verapamilul îl exercită asupra nodului sinusal. Dacă verapamilul este administrat unui pacient care primește și un beta-blocant, rata de descărcare a nodului sinusal poate încetini, deoarece stimularea simpatică reflexă este blocată. Verapamilul nu exercită un efect direct semnificativ asupra refractarității atriale sau ventriculare sau asupra proprietăților anterograde sau retrograde ale căilor accesorii. Cu toate acestea, stimularea simpatică reflexă după administrarea intravenoasă de verapamil poate crește răspunsul ventricular pe calea accesorie în timpul fibrilației atriale la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White, uneori periculos.

Efecte hemodinamice. Deoarece verapamilul interferează cu cuplarea excitație-contracție, inhibă contracția mușchilor netezi vasculari și provoacă o vasodilatație marcată în paturile coronariene și alte paturi vasculare periferice. Efectele simpaticice reflexe ale verapamilului pot reduce acțiunea sa inotropă negativă marcată asupra mușchiului cardiac izolat, dar efectele deprimante miocardice directe ale verapamilului pot predomina atunci când medicamentul este administrat în doze mari. La pacienții cu funcție ventriculară stângă bine conservată, terapia combinată cu propranolol și verapamil pare a fi bine tolerată, dar beta-blocarea poate accentua efectele depresive hemodinamice produse de verapamilul oral. Pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă pot să nu tolereze blocarea combinată a receptorilor beta și a canalelor de calciu; astfel, la acești pacienți, verapamilul și propranololul trebuie utilizate în asociere fie cu precauție, fie deloc. Verapamilul reduce necesarul de oxigen al miocardului în timp ce scade rezistența vasculară coronariană. Astfel de modificări pot fi indirect antiaritmice.

Alterările de vârf ale variabilelor hemodinamice apar la 3 până la 5 minute după terminarea unei injecții cu verapamil, efectele majore disipându-se în 10 minute. Rezistența sistemică și presiunea arterială medie scad, la fel ca dP/dt_{max} din ventricul stâng, iar presiunea

diastolică din ventricul stâng crește. Frecvența cardiacă, indicele cardiac și presiunea medie în artera pulmonară nu se modifică semnificativ la persoanele cu funcție sistolică ventriculară stângă normală în repaus. Astfel, reducerea postsarcină produsă de verapamil contrabalansează semnificativ acțiunea sa inotropă negativă, astfel încât indicele cardiac nu poate fi redus. În plus, atunci când verapamilul încetinește frecvența ventriculară la un pacient cu tahicardie, hemodinamica se poate îmbunătăți. Cu toate acestea, trebuie avută prudență în administrarea verapamilului la pacienții cu depresie miocardică severă sau la cei cărora li se administrează beta-blocante sau disopiramidă, deoarece deteriorarea hemodinamică poate progresa la unii pacienți.

Farmacocinetica. După doze orale unice de verapamil, o prelungire măsurabilă a timpului de conducere nodal AV are loc în 30 de minute și durează 4 până la 6 ore (vezi Tabelul 35-4). După administrarea intravenoasă, întârzierea conducerii nodale AV apare în decurs de 1 până la 2 minute, iar prelungirea intervalului AH este încă detectabilă după 6 ore. După administrarea orală, absorbția este aproape completă, dar biodisponibilitatea sa globală de 20% până la 35% sugerează un metabolism substanțial de primă trecere în ficat, în special al izomerului /. Timpul de înjumătățire prin eliminare al medicamentului este de 3 până la 7 ore, până la 70% din medicament fiind excretat prin rinichi. Norverapamilul este un metabolit major care poate contribui la acțiunile electrofiziologice ale verapamilului. Legarea de proteinele serice este de aproximativ 90%. Cu diltiazem, procentul de reducere a frecvenței cardiace în fibrilația atrială este legat de concentrația plasmatică a acestuia.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Pentru întreruperea acută a SVT sau realizarea rapidă a controlului frecvenței ventriculare în timpul fibrilației atriale, cea mai frecvent utilizată doză intravenoasă de verapamil este de 10 mg perfuzată într-o perioadă de 1 până la 2 minute, în timp ce sunt monitorizate ritmul cardiac și tensiunea arterială (vezi Tabelul 35-4). O a doua injecție cu o doză egală poate fi administrată 30 de minute mai târziu. Efectul inițial obținut cu prima injecție în bolus, cum ar fi încetinirea răspunsului ventricular în timpul fibrilației atriale, poate fi menținut prin perfuzia continuă a medicamentului la o viteză de 0,005 mg/kg/min. Doza orală este de 240 până la 480 mg/zi în doze divizate. Diltiazem se administrează intravenos în doză de 0,25 mg/kg sub formă de bolus pe o perioadă de 2 minute, cu o a doua doză în 15 minute dacă este necesar; deoarece este în general mai bine tolerat (mai puțină hipotensiune arterială) în cazul administrării pe termen lung, cum ar fi pentru controlul frecvenței ventriculare în timpul fibrilației atriale, diltiazem este preferat față de verapamil în acest caz. Hipotensiunea arterială semnificativă rezultată din diltiazem intravenos poate fi contracarată prin extinderea volumului sau prin utilizarea judicioasă a unui agent vasoconstrictor pur, cum ar fi fenilefrina. Pe cale orală, dozele trebuie ajustate la nevoile pacientului, cu un interval de 120 până la 360 mg. Pentru verapamil și diltiazem sunt disponibile diverse preparate cu acțiune prelungită (o dată pe zi).

INDICAȚII. După ce s-au încercat manevre vagale simple și s-a administrat adenozină, verapamilul sau diltiazem-ul intravenos este următorul tratament de elecție pentru

încetarea reintrării susținute în nodul AV sau a tahicardiei reciproce AV ortodromice asociate cu o cale accesorie (vezi capitolul 37). Verapamilul este la fel de eficient ca adenozina pentru terminarea acestor aritmii. Presupunând că pacientul este stabil, verapamilul trebuie cu siguranță încercat înainte de a se încerca întreruperea prin administrare de digitalice, stimulare, cardioversie electrică cu curent continuu sau creșterea acută a tensiunii arteriale cu vasopresoare. Verapamil și diltiazem termină cu 60% până la 90% sau mai multe episoade de SVT paroxistică în câteva minute. Verapamilul poate fi, de asemenea, util în unele SVT fetale. Deși verapamilul intravenos a fost administrat împreună cu propranololul intravenos, această combinație trebuie utilizată numai cu mare precauție din cauza efectelor hemodinamice adverse combinate.

Verapamil și diltiazem scad răspunsul ventricular peste nodul AV în timpul fibrilației atriale sau flutterului atrial, posibil transformând un număr mic de episoade în ritm sinusal, în special dacă flutterul sau fibrilația atrială este de debut recent. În plus, verapamilul poate preveni reapariția precoce a fibrilației atriale după cardioversia electrică. Fibrilația atrială se poate dezvolta la unii pacienți cu flutter atrial după administrarea de verapamil. După cum sa menționat mai devreme, la pacienții cu complexe ventriculare preexcitate în timpul fibrilației atriale asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White, verapamilul intravenos poate accelera răspunsul ventricular; de aceea calea intravenoasă este contraindicată în această situație. Verapamilul poate termina unele AT. Chiar dacă verapamilul poate termina adesea o TV septală stângă idiopatică, colapsul hemodinamic poate apărea dacă verapamilul este administrat intravenos la pacienții cu formele mai frecvente de TV, deoarece acestea apar în general în cazul scăderii funcției sistolice ventriculare stângi. Cu toate acestea, o regulă generală pentru evitarea complicațiilor este să nu se administreze verapamil intravenos niciunui pacient cu tahicardie cu QRS larg decât dacă cineva este absolut sigur de natura tahicardiei și de răspunsul său probabil la verapamil.

Pe cale orală, verapamilul sau diltiazem pot preveni reapariția tahicardiilor reintrante în nodul AV și a tahicardiilor reciproce AV ortodromice asociate cu o cale accesorie, precum și ajuta la menținerea unui răspuns ventricular scăzut în timpul flutterului atrial sau fibrilației atriale la pacienții fără o cale accesorie. Verapamilul nu a fost, în general, eficient în tratarea pacienților care au tahiaritmii ventriculare recurente, deși poate suprima unele forme de TV, cum ar fi TV septală stângă (notată mai devreme). De asemenea, poate fi util la aproximativ două treimi dintre pacienții cu TV idiopatică care are o morfologie bloc de ramură stângă (origina tractului de ieșire al ventriculului drept), pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică care au suferit stop cardiac, pacienții cu o variantă de TV polimorfă cu cuplare scurtă și pacienții cu aritmii ventriculare legate de spatele arterei coronare. Nu s-a demonstrat că blocanții canalelor de calciu reduc mortalitatea sau previn moartea subită cardiacă la pacienții după infarct miocardic acut, cu excepția diltiazemului la cei cu infarcte fără supradenivelare de segment ST (vezi capitolul 53).

EFECTE ADVERSE. Verapamilul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afectare hemodinamică semnificativă sau la cei cărora li se administrează beta-blocante, așa cum s-a

menționat mai devreme. Hipotensiunea arterială, bradicardia, blocul AV și asistolia sunt mai probabil să apară atunci când medicamentul este administrat pacienților care primesc deja agenți beta-blocante. Colapsul hemodinamic a fost observat la sugari, iar verapamilul trebuie utilizat cu prudență la copiii mai mici de 1 an. Verapamilul trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu anomalii ale nodului sinusal, deoarece deprimarea marcată a funcției nodului sinusal sau asistolia poate duce la unii dintre acești pacienți. Izoproterenol, calciu, glucagon, dopamină sau atropină intravenos, care pot fi doar parțial eficiente, sau stimularea temporară poate fi necesară pentru a contracara unele dintre efectele adverse ale verapamilului. Izoproterenolul poate fi mai eficient pentru tratamentul bradiaritmilor, iar calciul poate fi utilizat pentru tratamentul disfuncției hemodinamice secundare verapamilului. AV

depresia nodulală este frecventă în supradoze. Contraindicațiile pentru utilizarea verapamilului și diltiazemului includ prezența insuficienței cardiace avansate, bloc AV de gradul doi sau trei fără stimulator cardiac, fibrilație atrială și conducere anterogradă pe o cale accesorie, disfuncție semnificativă a nodului sinusal, majoritatea TV, șoc cardiogen și alte stări hipotensive. Deși probabil că aceste medicamente nu ar trebui utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă evidentă, dacă este cauzată de una dintre tahiaritmiile supraventriculare menționate mai devreme, verapamilul sau diltiazem pot restabili ritmul sinusal sau pot scădea semnificativ frecvența ventriculară și, prin urmare, pot duce la îmbunătățirea hemodinamică. În cele din urmă, verapamilul poate scădea excreția de digoxină cu aproximativ 30%. Ocazional poate apărea hepatotoxicitate. Verapamilul traversează bariera placentară; utilizarea sa în timpul sarcinii a fost asociată cu contracția uterină afectată, bradicardie fetală și, posibil, defecte digitale fetale. Prin urmare, ar trebui utilizat numai dacă nu există alternative eficiente.

Alți agenți antiaritmici

Adenozină

Adenozina este o nucleozidă endogenă prezentă în întregul corp și a fost aprobată de FDA pentru a trata pacienții cu SVT.

Acțiuni electrofiziologice. Adenozina interacționează cu receptorii A1 prezenți pe suprafața extracelulară a celulelor cardiace și activează canalele K⁺ (IK_{ACh}, IK_{Ado}) într-un mod similar cu cel produs de acetilcolină (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Creșterea conductanței K⁺ scurtează APD atrială, hiperpolarizează potențialul membranal și scade contractilitatea atrială. Modificări similare apar în sinusurile și nodurile AV. Spre deosebire de aceste efecte directe mediate prin proteinele de reglare a nucleotidelor de guanină Gi și Go, adenozina antagonizează adenilat ciclaza stimulată de catecolamine pentru a reduce acumularea de adenozin monofosfat ciclic și pentru a scădea ICaL și curentul de stimulare cardiacă I_f în celulele nodului sinusal împreună cu o scădere a V_{max}. Pot apărea modificări ale locului stimulatorului cardiac în nodul sinusal și blocul de ieșire a sinusului. Adenozina încetinește rata sinusurilor la om, urmată în câteva secunde de o creștere reflexă a ratei sinusurilor. În nodul AV, adenozina produce prelungirea tranzitorie a intervalului AH,

adesea cu blocare tranzitorie a nodului AV de gradul I, II sau III care durează până la câteva secunde. Întârzierea conducerii nodale AV este dependentă de frecvență. Conducerea His-Purkinje nu este în general afectată direct. Adenozina nu afectează conducerea în căile accesorii normale. Conducția poate fi blocată pe căi accesorii neobișnuite care au timpi de conducere lungi sau proprietăți de conducere decrementare. Pacienții cu transplant de inimă prezintă un răspuns suprasensibil la adenozină. Adenozina poate media fenomenul de preconditionare ischemică.

Farmacocinetica. Adenozina este îndepărtată din spațiul extracelular prin spălare, enzimatic prin degradare la inozină, prin fosforilare la adenozin monofosfat sau prin recaptare în celule printr-un sistem de transport de nucleozide (vezi Tabelul 35-4). Endoteliul vascular și eritrocitele conțin aceste sisteme de eliminare, care au ca rezultat eliminarea foarte rapidă a adenozinei din circulație. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 1 până la 6 secunde. Majoritatea efectelor adenozinei sunt produse în timpul primei sale treceri prin circulație. Interacțiuni importante medicamentoase apar; metilxantinele sunt antagoniști competitivi, iar concentrațiile terapeutice de teofilină blochează total efectele exogene ale adenozinei. Dipiridamolul este un blocant al transportului nucleozidic care blochează recaptarea adenozinei, întârziind astfel eliminarea acesteia din circulație sau spațiul interstițial și potențizând efectul acesteia. Doze mai mici de adenozină trebuie utilizate la pacienții cărora li se administrează dipiridamol.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Pentru a pune capăt tahicardiei, se injectează rapid un bolus de adenozină intravenos la doze de 6 până la 12 mg, urmat de o spălare (vezi Tabelul 35-4). Doza la copii trebuie să fie de 0,1 până la 0,3 mg/kg. Când este injectat într-o venă centrală și la pacienții după transplant de inimă sau cei cărora li se administrează dipiridamol, doza inițială trebuie redusă la 3 mg. Încetinirea tranzitorie a sinusurilor sau blocarea nodului AV rezultă, dar durează mai puțin de 5 secunde. Este puțin probabil ca dozele mai mari de 18 mg să revină a tahicardiei și nu trebuie utilizate.

INDICAȚII. Adenozina a devenit medicamentul de primă alegere pentru a termina o SVT în mod acut, cum ar fi nodul AV sau reintrarea AV (vezi capitolul 37) și este utilă la copii și adolescenți. Adenozina poate produce blocaj nodal AV sau poate termina AT și reintrarea nodului sinusal. Rezultă numai bloc AV tranzitoriu în timpul flutterului sau fibrilației atriale și este astfel util doar pentru diagnostic, nu pentru terapie. Adenozina termină un grup de TV a căror întreținere depinde de impulsul adrenergic, care este cel mai adesea localizat în tractul de ieșire al ventriculului drept, dar poate fi găsit și în alte locuri; TV septală stângă idiopatică răspunde rar, totuși. Adenozina are un potențial mai mic decât verapamilul pentru scăderea tensiunii arteriale în cazul în care tahicardia persistă după injectare.

Dozele de până la 2,5 mg termină unele tahicardii; dozele de 12 mg sau mai puțin termină 92% din SVT, de obicei în 30 de secunde. Ratele de terminare cu succes cu adenozină sunt comparabile cu cele obținute cu verapamil. Datorită eficacității și duratei de acțiune extrem de scurtă, adenozina este de preferat verapamil în majoritatea cazurilor, în special la

pacienții care au primit anterior blocante intravenoase ai receptorilor beta-adrenergici, la cei cu insuficiență cardiacă slab compensată sau hipotensiune arterială severă și la nou-născuți. Verapamilul poate fi ales mai întâi la pacienții care primesc medicamente precum teofilina (care este cunoscută că interferează cu acțiunile sau metabolismul adenozei), la pacienții cu bronhoconstricție activă și la cei cu acces venos inadecvat.

Adenozina poate fi utilă pentru a ajuta la diferențierea cauzelor tahicardiei cu QRS larg, deoarece termină multe SVT cu aberație sau dezvăluie mecanismul atrial subiacent și nu blochează conducerea pe o cale accesorie și nu termină majoritatea TVS. Cu toate acestea, în cazuri rare, adenozina termină unele TV, în mod caracteristic cele de origine a tractului de ieșire al ventriculului drept, așa cum s-a menționat mai devreme, și, prin urmare, terminarea tahicardiei nu este complet diagnostică pentru un SVT. Acest agent poate predispute la dezvoltarea fibrilației atriale și poate crește tranzitoriu răspunsul ventricular la pacienții cu fibrilație atrială care conduc pe o cale accesorie. Adenozina poate fi, de asemenea, utilă în diferențierea conducerii peste nodul AV de cea pe o cale accesorie în timpul procedurilor ablativă menite să întrerupă calea accesorie. Cu toate acestea, această distincție nu este absolută deoarece adenozina poate bloca conducerea în căile accesorii cu conducție lentă și nu produce întotdeauna blocare în nodul AV.

EFECTE ADVERSE. Reacțiile adverse tranzitorii apar la aproape 40% dintre pacienții cu SVT cărora li se administrează adenozină și constau cel mai frecvent în înroșirea feței, dispneea și presiunea toracică. Aceste simptome sunt trecătoare, durează mai puțin de 1 minut și sunt bine tolerate. PVC-urile, bradicardia sinusală tranzitorie, stopul sinusal și blocul AV sunt frecvente atunci când o SVT este întreruptă brusc. Se observă ocazional fibrilație atrială (12% într-un studiu) la administrarea de adenozină, poate din cauza efectului medicamentului de scurtare a refractarității atriale. Inducerea fibrilației atriale poate fi problematică la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White și conducere AV rapidă pe calea accesorie.

Digoxină

Acțiunile cardiace ale glicozidelor digitalice sunt recunoscute de secole. Digoxina este utilizată pentru controlul aritmiilor supraventriculare, în principal controlul frecvenței ventriculare în timpul fibrilației atriale. Utilizarea digoxinei a scăzut din cauza disponibilității agenților cu potență mai mare și a unui interval mai larg de concentrație a medicamentelor terapeutice până la toxice.

Acțiuni electrofiziologice. Digoxina acționează în principal prin sistemul nervos autonom, în special prin îmbunătățirea tonusului vagal atât central, cât și periferic. Aceste acțiuni se limitează în mare parte la încetinirea ratei de descărcare a nodului sinusal, scurtarea refractarității atriale și prelungirea refractarității nodale AV (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3 și 35-5). Efectele electrofiziologice asupra sistemului His-Purkinje și asupra mușchiului ventricular sunt minime, cu excepția concentrațiilor toxice. În studiile asupra inimii denervate, digoxina are un efect relativ redus asupra nodului AV și provoacă o creștere ușoară a refractarității atriale.

Frecvența sinusală și durata undei P sunt modificate minim la majoritatea pacienților care iau digoxină. Frecvența sinusală poate scădea la pacienții cu insuficiență cardiacă a căror performanță ventriculară stângă este îmbunătățită de medicament; indivizii cu boală subiacentă semnificativă a nodului sinusal au, de asemenea, rate mai lente ale sinusurilor sau chiar stop sinusal. În mod similar, intervalul PR este în general neschimbat, cu excepția pacienților cu boală de bază a nodului AV. Intervalele QRS și QT nu sunt afectate. Anomaliile caracteristice ale undelor ST și T observate la utilizarea digoxinei nu reprezintă toxicitate.

Farmacocinetica. Digoxina administrată intravenos produce un efect electrofiziologic în câteva minute, cu un efect maxim care apare după 1,5 până la 3 ore (vezi Tabelul 35-4). După administrarea orală, efectul maxim apare în 4 până la 6 ore. Gradul de absorbție a digoxinei după administrarea orală variază în funcție de preparat; formele de tablete sunt absorbite în proporție de 60% până la 75%, în timp ce formele de gel încapsulate sunt aproape complet absorbite. Ingestia de colestiramină sau un preparat antiacid în același timp cu ingestia de digoxină scade absorbția acesteia. Timpul de înjumătățire plasmatică al digoxinei este de 36 până la 48 de ore, iar medicamentul este excretat nemodificat de către rinichi.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. În dozele de încărcare acută de 0,5 până la 1,0 mg, digoxina poate fi administrată oral sau intravenos (vezi Tabelul 35-4). Doza orală zilnică cronică trebuie ajustată pe baza indicațiilor clinice și a gradului de disfuncție renală. Majoritatea pacienților necesită 0,125 până la 0,25 mg/zi ca doză unică. Cu toate acestea, este nevoie de doar 0,125 mg la două zile la unii pacienți care fac dializă renală, în timp ce pacienții tineri pot necesita până la 0,5 mg/zi. Nivelurile serice de digoxină pot fi utilizate pentru a monitoriza respectarea terapiei, precum și pentru a determina dacă toxicitatea digitalică este cauza unor noi simptome compatibile cu diagnosticul. Cu toate acestea, monitorizarea de rutină a nivelurilor de digoxină nu este justificată la pacienții a căror frecvență ventriculară este controlată în timpul fibrilației atriale și care nu prezintă simptome de toxicitate.

INDICAȚII. Digoxina poate fi utilizată intravenos pentru a încetini frecvența ventriculară în timpul fibrilației atriale și flutterului; a fost folosit anterior în încercarea de a converti SVT în ritm sinusal, dar debutul său de acțiune este mult mai lent și rata de succes mai mică decât cea a adenozonei, verapamilului sau beta-blocantelor. Astfel, acum este rar folosit în acest mod. Digoxina este utilizată mai frecvent pe cale orală pentru a controla frecvența ventriculară în fibrilația atrială permanentă („cronică”). Când un pacient cu fibrilație atrială este în repaus și predomină tonusul vagal, frecvența ventriculară poate fi menținută între 60 și 100 bătăi/min în 40% până la 60% din cazuri. Cu toate acestea, atunci când pacientul începe să facă efort, scăderea tonusului vagal și creșterea tonusului adrenergic se combină pentru a diminua efectele benefice ale digoxinei asupra conducerii nodale AV. Pacienții pot prezenta o creștere marcată a frecvenței ventriculare chiar și cu un efort ușor. Prin urmare, digoxina este rareori utilizată ca agent unic pentru a controla frecvența ventriculară în fibrilația atrială. Medicamentul are o capacitate redusă de a

preveni episoadele de fibrilație atrială paroxistică sau de a controla frecvența ventriculară în timpul episoadelor și poate chiar provoca episoade la pacienții cu așa-numita fibrilație atrială vagală. În cele din urmă, digoxina nu este mai eficientă decât placebo în terminarea episoadelor de fibrilație atrială acută sau recentă.

EFECTE ADVERSE. Unul dintre motivele majore pentru care utilizarea digoxinei a scăzut este potențialul său de efecte adverse grave și fereastra îngustă dintre concentrațiile terapeutice și toxice. Toxicitatea digitalică produce diverse simptome și semne, inclusiv dureri de cap, greață și vărsături, percepția alterată a culorilor, vedere cu halo și stare generalizată de rău. Mai puțin frecvente, dar mai grave decât acestea sunt aritmiile legate de digitalică, care includ bradicardiile legate de un efect vagal semnificativ îmbunătățit (de exemplu, bradicardie sau stop sinusal, blocarea nodului AV) și tahiaritmiile care pot fi cauzate de activitatea declanșată întârziată după depolarizare (de exemplu, atrială, joncțională sau ventriculară și fasciculară). Înrautățirea funcției renale, vârsta înaintată, hipokaliemia, boala pulmonară cronică, hipotiroidismul și amiloidoza cresc sensibilitatea pacientului la aritmiile legate de digitalică. Diagnosticul poate fi confirmat prin determinarea nivelului seric de digoxină. Terapia pentru majoritatea bradicardiilor constă în retragerea digoxinei; atropină sau stimularea temporară pot fi necesare la pacienții simptomatici. Fenitoina poate fi utilizată pentru controlul tahiaritmiilor atriale, în timp ce lidocaina a avut succes în tratarea tahicardiilor infranodale. Aritmiile care pun viața în pericol pot fi tratate cu fragmente de anticorpi specifice digoxinei. Cardioversia electrică cu curent continuu trebuie efectuată numai atunci când este absolut necesar la un pacient digital toxic deoarece poate rezulta TV sau FV care pun viața în pericol și poate fi foarte greu de controlat. Unele date incriminează digoxina în creșterea mortalității la pacienții cu fibrilație atrială.

Ranolazină

Ranolazina, aprobată de FDA pentru tratamentul anginei cronice, are proprietăți electrofiziologice semnificative. S-a demonstrat că scade incidența fibrilației atriale, a SVT și a aritmiilor ventriculare în comparație cu controalele din studiile privind efectele antianginoase ale medicamentului.

Acțiuni electrofiziologice. Ranolazina blochează IKr, precum și curentul tardiv de Na; la concentrații mai mari, curentul de Ca de tip L este ușor afectat (vezi Tabelele 35-1, 35-2, 35-3, 35-5). Medicamentul prelungește refractaritatea atrială și ventriculară și induce refractarie postrepolarizare; unda P, intervalul PR și QRS nu sunt afectate, dar intervalul QT este ușor prelungit. Spre deosebire de alte medicamente care blochează IKr, ranolazina nu induce postdepolarizări precocă.¹⁹ Efectele sale sunt mai pronunțate asupra miocardului atrial decât asupra ventricularului, iar medicamentul arată foarte promițător pentru tratamentul fibrilației atriale.

Efecte hemodinamice. Ranolazina nu are efecte hemodinamice importante; nu pare să producă modificări semnificative ale contractilității sau rezistenței vasculare.

Farmacocinetica. Absorbția ranolazinei administrate pe cale orală este mediată parțial de sistemul glicoproteinelor P, ai cărui modulatori pot crește sau reduce expunerea la medicament. Aproximativ 75% dintr-o doză este biodisponibilă, nivelurile maxime fiind atinse în 2 până la 5 ore (vezi Tabelul 35-4). Absorbția nu este afectată de alimente. Timpul său de înjumătățire este de aproximativ 7 ore; metabolizarea hepatică la produse minim sau total inactive are loc prin intermediul căilor CYP3A și, într-o măsură mai mică, a CYPD4. Aproximativ 75% din medicament este excretat în urină, restul în fecale.

DOZE ȘI ADMINISTRARE. Doza orală tipică este de 500 mg de două ori pe zi, până la maximum 1000 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă în cazul unei boli hepatice moderate. Nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A, care ar putea crește de trei ori concentrația serică a medicamentului.

EFECTE ADVERSE. Cel mai cunoscut efect advers potențial al medicamentului este prelungirea QTc, care este în medie de 6 până la 15 milisecunde (uneori mai mult la pacienții cu insuficiență hepatică severă), din cauza inhibării IKr. În ciuda acestui efect asupra intervalului QT, torsada vârfurilor este foarte rară. Acest lucru se datorează probabil doar unei prelungiri modeste a intervalului QT combinată cu inhibarea de către medicament a curentului tardiv de Na din interior, care atenuează efectul QT. După cum s-a menționat mai sus, ranolazina nu provoacă postdepolarizări timpurii sau creșteri ale dispersiei transmurale a refractarității, despre care se crede că sunt premise pentru torsade. Ranolazina produce o creștere ușoară a creatininei serice măsurate (0,1 mg/dL) fără a modifica rata reală de filtrare glomerulară. Medicamentul este categoria C de sarcină; concentrația sa în laptele matern este necunoscută.

Efectele antiaritmice ale medicamentelor neantiaritmice

Mai multe medicamente utilizate în mod obișnuit pentru alte indicații au, de asemenea, un anumit grad de efect antiaritmice. În unele cazuri, medicii pot folosi aceste medicamente pentru indicațiile lor standard și pot obține beneficii suplimentare, deși adesea mici, în tratarea tulburărilor de ritm ale pacientului. Printre aceste medicamente se numără inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și agenții de blocare a receptorilor angiotensinei, antagoniștii aldosteronului, cum ar fi eplerenona, statinele și acizii grași omega-3 (prevenirea morții subite) și aceleași clase de medicamente cu adaos de blocante ale canalelor de calciu nondihidropiridine și mecanismul de fibrilație periharial V2 și ranolazină. Prin care aceste medicamente își exercită efectul lor de atenuare asupra aritmiilor nu este clar în majoritatea cazurilor și nu ar trebui să se bazeze pe ele ca unică formă de terapie antiaritmice. La pacienții care au aritmii, precum și o altă afecțiune care necesită terapie medicamentoasă (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă), unul dintre aceste medicamente poate fi preferabil agenților care tratează tulburarea primară, dar nu posedă efecte antiaritmice.

ELECTROTHERAPIE PENTRU ARITMIILE CARDIACE

Cardioversie electrică cu curent continuu

Cardioversia este un termen general folosit pentru a indica încetarea unei aritmii, de obicei o tahiaritmie, prin diferite mijloace, inclusiv electrice, farmacologice sau manuale/chirurgicale. Electric

cardioversia se referă la administrarea unui șoc electric către inimă pentru a pune capăt unei tahicardie, flutter sau fibrilație și include tehnica atât a cardioversiei sincrone (vezi mai jos) cât și a defibrilației. Oferă avantaje evidente față de terapia medicamentoasă, deoarece în condiții optime pentru o supraveghere și monitorizare atentă, o „doză” de electricitate reglată cu precizie poate restabili imediat și în siguranță ritmul sinusal. Distincția dintre tahiaritmiile supraventriculare și ventriculare, crucială pentru managementul medical adecvat al aritmiilor, devine mai puțin semnificativă, iar titrarea consumatoare de timp a medicamentelor cu potențiale efecte secundare este ocolită.

Mecanisme. Cardioversia electrică este cea mai eficientă în terminarea tahicardiilor legate de reintrare, cum ar fi flutterul atrial și multe cazuri de fibrilație atrială, reintrarea nodului AV, tahicardiile alternative asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White, majoritatea formelor de TV, flutter ventricular și FV. Șocul electric, prin depolarizarea întregului miocard excitabil și eventual prin prelungirea refractarității, întrerupe circuitele de reintrare și stabilește omogenitatea electrică, care încetează reintrarea. Mecanismul prin care un șoc termină cu succes FV nu a fost complet explicat. Dacă factorii precipitanți nu mai sunt prezenți, întreruperea tahiaritmiei doar pentru scurt timp produsă de șoc poate împiedica revenirea ei pentru perioade lungi, chiar dacă substraturile anatomice și electrofiziologice necesare tahicardiei sunt încă prezente.

Tahicardiile considerate a fi cauzate de tulburări de formare a impulsurilor (automaticitate) includ parasistolă, unele forme de AT, tahicardie ectopică joncțională (cu sau fără toxicitate digitalică), ritm idioventricular accelerat și forme relativ mai puțin frecvente de TV (vezi capitolele 33 și 37). O încercare de a cardiovertire electrică a acestor tahicardii nu este indicată în majoritatea cazurilor, deoarece acestea reapar de obicei în câteva secunde după șoc; eliberarea de catecolamine endogene ca urmare a șocului poate exacerba și mai mult aritmia. Nu a fost stabilit dacă cardioversia poate opri tahicardiile cauzate de automatitatea sporită sau de activitatea declanșată.

Tehnică. Cardioversia sincronă se referă la o tehnică specifică de administrare a unui șoc electric, de obicei cu energie mai mică și cronometrat la complexul QRS („unda R”), pentru a evita perioada vulnerabilă a undei T. Înainte de cardioversia sincronă electivă, trebuie efectuată o examinare fizică atentă, inclusiv palparea pulsurilor membrelor și inspecția peretelui toracic și a căilor respiratorii. În timpul electroșocului Pacientul, care trebuie informat complet despre ce să se aștepte, este în stare de post și echilibrat metabolic, adică, funcția respiratorie și valorile electroliților ar trebui să fie normale, fără semne de toxicitate medicamentoasă pentru câteva zile înainte de cardioversie electivă la pacienții fără dovezi clinice de toxicitate digitală, deși nu este suspectată această situație de toxicitate digitală; corectat. Administrarea de medicamente antiaritmice de întreținere cu 1 până la 2 zile

Înainte de cardioversia electrică planificată a pacienților cu fibrilație atrială poate readuce unii pacienți la ritmul sinusal, poate ajuta la prevenirea recurenței fibrilației atriale odată ce ritmul sinusal este restabilit și poate ajuta la determinarea toleranței pacientului la medicament pentru utilizarea pe termen lung. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor pot ajuta la prevenirea recurenței fibrilației, în special la pacienții cu disfuncție ventriculară.

Plasturii autoadezivi aplicați în pozițiile standard ale paletelor apicoanterior sau anteroposterior au impedanțe transtoracice similare cu cele ale paletelor și sunt utile în cardioversiile sincrone electice sau în alte situații în care este disponibil timp pentru acestea.

aplicarea. Plasturi cu diametrul de 12 până la 13 cm pot fi utilizați pentru a furniza curent maxim la inimă, dar beneficiile acestor plasturi față de plasturi cu diametrul de 8 până la 9 cm nu au fost clar stabilite. Plasturi mai mari pot distribui curentul intracardiac pe o zonă mai largă și pot reduce leziunile miocardice induse de șoc.

Un șoc sincronizat (adică unul eliberat în timpul complexului QRS; Fig. 35-1) este utilizat pentru toate cardioversiunile, cu excepția tahiaritmiilor ventriculare foarte rapide, cum ar fi flutterul ventricular sau FV. Pentru defibrilarea acestora din urmă sunt necesare energii mai mari decât cele pentru cardioversia sincronă, iar sincronizarea nu este necesară deoarece nu există o perioadă vulnerabilă a undei T de evitat. Deși în general minime, afectarea miocardică legată de șoc crește direct odată cu creșterea energiei aplicate și, astfel, ar trebui utilizat șocul minim efectiv. Prin urmare, șocurile sunt „titrate” atunci când situația clinică o permite. Cu excepția fibrilației atriale, șocurile în intervalul de 25 până la 50 J termină cu succes majoritatea SVT și ar trebui încercate inițial. Dacă șocul nu reușește, poate fi eliberat un al doilea șoc de energie mai mare. Nivelul de pornire pentru a termina fibrilația atrială nu ar trebui să fie mai mic decât cel vechi, dar cu aparate mai vechi sistemele bifazice mai noi, un șoc de până la 25 J poate avea succes.²³ Energia eliberată poate fi crescută în mod treptat până la 360 J poate fi utilizată în siguranță plasturii pot avea o rată de eficacitate mai mare prin plasarea mai multă masă atrială în vectorul șoc decât este cazul plasturilor apicoanterior. Dacă un șoc de 360 J nu reușește să convertească ritmul, șocuri repetate la aceeași energie pot avea succes prin scăderea impedanței peretelui toracic; inversarea polarității patch-ului poate ajuta ocazional, de asemenea. Sa demonstrat că administrarea de ibutilidă facilitează cardioversia electrică a fibrilației atriale în ritm sinusal. Defibrilarea intracardiacă sau transesofagiană poate fi încercată dacă toate încercările de cardioversie externă eșuează. Pentru pacienții cu TV stabilă, pot fi utilizate niveluri inițiale în intervalul de la 25 la 50 J. Dacă există o oarecare urgență pentru a opri tahiaritmia, se poate începe cu energii mai înalte. Pentru a termina FV, se folosesc în general 100 până la 200 J (bifazic; 200 până la 360 J cu mașini monofazice), deși energii mult mai mici (<50 J) termină FV atunci când șocul este administrat imediat după debutul aritmiei, de exemplu, folosind plasturi adezivi în laboratorul de electrofiziologie.

În timpul cardioversiei electice, un barbituric cu acțiune scurtă, cum ar fi metohexital, un sedativ precum propofolul sau un amnezic, cum ar fi

se poate utiliza diazepam sau midazolam. Un medic calificat în gestionarea căilor respiratorii ar trebui să fie prezent; trebuie stabilită o cale intravenoasă; iar pulsoximetria, ECG și tensiunea arterială trebuie monitorizate. Toate echipamentele necesare pentru resuscitarea de urgență trebuie să fie imediat accesibile. Înainte de cardioversie, oxigenul 100% poate fi administrat timp de 5 până la 15 minute prin canulă nazală sau mască facială și se continuă pe toată durata procedurii. Ventilația manuală a pacientului poate fi necesară pentru a evita hipoxia în perioadele de cea mai profundă sedare. Este esențială sedarea adecvată a pacientului supus cardioversiei chiar urgente.

La până la 5% dintre pacienții cu fibrilație atrială, ritmul sinusal nu poate fi restabilit prin contrașoc extern, în ciuda tuturor măsurilor anterioare, inclusiv pretratamentul cu ibutilidă și șocuri bifazice. Este important să se facă distincția între incapacitatea de a atinge ritmul sinusal, care indică livrarea inadecvată a energiei către atri și incapacitatea de a menține ritmul sinusal după terminarea tranzitorie a fibrilației; cea din urmă condiție (reinițializarea timpurie a fibrilației atriale) nu răspunde la șocurile de energie mai mare, deoarece fibrilația a fost deja terminată, dar reapare rapid. Pretratamentul cu un medicament antiaritmie poate ajuta la menținerea ritmului sinusal după șocuri ulterioare. Pacienții la care fibrilația atrială pur și simplu nu poate fi oprită printr-un șoc extern tind să fie foarte obezi sau să aibă boală pulmonară obstructivă severă. În astfel de cazuri, cardioversia internă poate fi efectuată cu utilizarea de catetere special configurate care au electrozi multipli mari care acoperă câțiva centimetri din porțiunea distală a cateterului pentru distribuirea energiei de șoc. Prin acces percutan standard, aceste catetere pot fi situate în partea laterală a atriului drept și a sinusului coronar pentru a obține un vector de șoc în cea mai mare parte a masei atriale. Cu astfel de configurații, șocurile interne de 2 până la 15 J pot termina fibrilația atrială la mai mult de 90% dintre pacienții a căror aritmie este refractară la șocul transtoracic. De asemenea, a fost raportată cardioversia esofagiană. Rareori, șocurile simultane de la două defibrilatoare au fost raportate pentru a termina FV refractară.

Indicatii

De regulă, orice tahicardie nonsinusală care produce hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, modificări ale stării psihice sau angină pectorală și care nu răspunde prompt la managementul medical trebuie oprită electric. Frecvența ventriculară foarte rapidă la pacienții cu fibrilație atrială și sindrom Wolff-Parkinson-White sunt adesea cel mai bine tratate prin cardioversie electrică. În aproape toate cazurile, starea hemodinamică a pacientului se îmbunătățește după cardioversie. Rareori, un pacient poate prezenta hipotensiune arterială, debit cardiac redus sau insuficiență cardiacă congestivă după șoc. Această problemă poate fi legată de complicații ale cardioversiei, cum ar fi evenimente embolice, depresie miocardică rezultată din agentul anestezic sau șocul în sine, hipoxie, lipsa restabilirii contracției atriului stâng în ciuda revenirii sistolei atriale electrice sau aritmii postșoc. Contrașocul cu curent continuu al tahiaritmiilor induse de digitalică este contraindicat.

Candidații favorabili pentru cardioversia electrică a fibrilației atriale includ pacienții care (1) au fibrilație atrială simptomatică cu o durată mai mică de 12 luni, (2) continuă să aibă fibrilație atrială după ce cauza precipitantă a fost îndepărtată (de exemplu, după tratamentul tireotoxicozei), (3) au o frecvență ventriculară rapidă care este dificil de încetinit (de exemplu, simptome de oboseală cardiacă) amețeli, dispnee) atribuite lipsei de contribuție a contracției atriale la umplerea ventriculară. La pacienții care au indicații pentru terapia cronică cu warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, speranța de a evita anticoagularea prin restabilirea ritmului sinusal nu este un motiv pentru a încerca cardioversie, deoarece acești pacienți sunt încă expuși riscului crescut de evenimente tromboembolice. Mai multe studii mari au arătat că menținerea ritmului sinusal nu conferă niciun avantaj de supraviețuire față de controlul ratei și anticoagularea; astfel, nu toți pacienții cu fibrilație atrială nou descoperită justifică o încercare de restabilire a ritmului sinusal. Tratamentul trebuie determinat individual.

Candidații nefavorabili includ pacienții cu (1) toxicitate digitalică; (2) fără simptome și o frecvență ventriculară bine controlată fără terapie; (3) disfuncția nodului sinusal și diverse tahiaritmii sau bradiaritmii supraventriculare instabile — adesea sindromul bradicardiatahicardiei — la care în final se dezvoltă și se menține fibrilația atrială, care în esență reprezintă un remediu pentru sindromul sinusal bolnav; (4) ameliorare puțin sau deloc simptomatică cu ritm sinusal normal care revin prompt la fibrilația atrială după cardioversie în ciuda terapiei medicamentoase; (5) un atriu stâng mare și fibrilație atrială de lungă durată; (6) episoade de fibrilație atrială care revin spontan la ritmul sinusal; (7) nicio sistolă atrială mecanică după revenirea sistolei atriale electrice; (8) fibrilație atrială și bloc cardiac avansat; (9) chirurgie cardiacă planificată în viitorul apropiat; și (10) intoleranță la medicamente antiaritmice. Fibrilația atrială este mai probabil să reapară după cardioversie la pacienții care au boală pulmonară obstructivă cronică semnificativă, insuficiență cardiacă congestivă, boală de valvă mitrală (în special regurgitare mitrală), fibrilație atrială prezentă mai mult de 1 an și atriul stâng mărit (diametrul ecocardiografic mai mare de 4,5 cm).

La pacienții cu flutter atrial, încetinirea frecvenței ventriculare prin administrarea de beta blocante sau blocante ale canalelor de calciu sau terminarea flutterului cu un agent antiaritmie poate fi dificilă, iar cardioversia electrică este adesea tratamentul inițial de elecție. Pentru pacienții cu alte tipuri de SVT, cardioversia electrică poate fi utilizată atunci când (1) manevrele vagale sau managementul medical simplu (de exemplu, adenozină intravenoasă și verapamil) nu a reușit să pună capăt tahicardiei și (2) contextul clinic indică faptul că restabilirea destul de promptă a ritmului sinusal este de dorit din cauza decompensării hemodinamice sau electrofiziologice a tahicardiei. În mod similar, la pacienții cu TV, consecințele hemodinamice și electrofiziologice ale aritmiilor determină necesitatea și urgența cardioversiei cu curent continuu. Contrașocul electric este tratamentul inițial de elecție pentru flutter ventricular sau FV. Viteza este esențială (vezi capitolul 39).

Dacă după primul șoc, nu are loc revenirea aritmiei la ritm sinusal, trebuie încercat un nivel de energie mai ridicat. Când apar aritmii ventriculare tranzitorii după un șoc nereușit, se

poate administra un bolus de lidocaină înainte de administrarea unui șoc la următorul nivel de energie. Dacă ritmul sinusal revine doar tranzitoriu și este înlocuit prompt de tahicardie, se poate încerca un șoc repetat, în funcție de tahiaritmia tratată și de consecințele acesteia. Administrarea intravenoasă a unui agent antiaritmie poate fi utilă înainte de administrarea următorului șoc de cardioversie (cum ar fi ibutilida pentru fibrilația atrială rezistentă). După cardioversie, pacientul trebuie monitorizat, cel puțin până la restabilirea completă a conștienței și, de preferință, timp de o oră sau mai mult după aceea, în funcție de durata recuperării după forma specială de sedare sau anestezie utilizată. Dacă s-a administrat ibutilidă, ECG-ul trebuie monitorizat timp de până la 8 ore, deoarece torsada vârfurilor se poate dezvolta în primele ore după administrare.

Rezultate

Cardioversia electrică restabilește ritmul sinusal la până la 95% dintre pacienți, în funcție de tipul de tahiaritmie. Cu toate acestea, ritmul sinusal rămâne după 12 luni la mai puțin de o treime până la jumătate dintre pacienții cu fibrilație atrială persistentă de lungă durată. Astfel, menținerea ritmului sinusal, odată stabilit, este problema dificilă, nu încetarea imediată a tahiaritmiei. Probabilitatea menținerii ritmului sinusal depinde de aritmia particulară, de prezența bolii cardiace subiacente și de răspunsul la terapia medicamentoasă antiaritmie. Mărimea atrială scade adesea după încetarea fibrilației atriale și restabilirea ritmului sinusal, iar capacitatea funcțională se îmbunătățește.

Complicații

Aritmiile induse de cardioversia electrică sunt, în general, cauzate de o sincronizare inadecvată, șocul având loc în timpul segmentului ST sau unde T (vezi Fig. 35-1). Uneori, un șoc sincronizat corespunzător poate produce FV. Aritmiile postșoc sunt de obicei tranzitorii și nu necesită terapie. Asistola este rară și durează de obicei nu mai mult de câteva secunde înainte să apară un ritm sinusal sau joncțional; majoritatea defibrilatoarelor sunt, de asemenea, capabile de stimulare transcutanată dacă este necesar. Episoadele embolice sunt raportate că apar la 1% până la 3% dintre pacienții convertiți de la fibrilație atrială la ritm sinusal. Anticoagularea terapeutică anterioară cu warfarină (raportul internațional normalizat [INR], 2,0 la 3,0) sau agenți mai noi, cum ar fi dabigatran, rivaroxaban sau apixaban, trebuie utilizate în mod constant timp de cel puțin 3 săptămâni de către pacienții care nu au contraindicații pentru o astfel de terapie și

au avut fibrilație atrială prezentă mai mult de 2 până la 3 zile sau pe o durată nedeterminată. Este important de menționat că 3 săptămâni de anticoagulare terapeutică nu este același lucru cu simpla administrare de warfarină timp de 3 săptămâni, deoarece doza de warfarină poate să nu atingă un INR terapeutic. Agenții mai noi conferă anticoagulare aproape imediată (astfel încât 3 săptămâni de tratament echivalează cu 3 săptămâni de anticoagulare). Se recomandă anticoagularea timp de cel puțin 4 săptămâni după aceea deoarece restabilirea funcției mecanice atriale este în urmă față de cea a funcției electrice sistolice, iar trombiile se pot forma în mare parte în atriile acinetice, deși sunt electrocardiografic în ritm sinusal. Excluderea trombilor atriului stâng prin ecocardiografia

transesofagiană imediat înainte de cardioversie poate să nu excludă întotdeauna embolia la zile sau săptămâni după cardioversia fibrilației atriale. Trombii atriali pot fi prezenți la pacienții cu tahiaritmii atriale non-fibrilație, cum ar fi flutterul atrial și AT la pacienții cu boală cardiacă congenitală. Aceleași recomandări de anticoagulare precardioversiune și postcardioversie se aplică acestor pacienți, precum și celor cu fibrilație atrială. Deși s-a demonstrat că șocul cu curent continuu la animale provoacă leziuni miocardice, studiile la oameni au indicat că creșterile enzimelor miocardice după cardioversie nu sunt frecvente. Denivelarea segmentului ST, uneori dramatică, poate apărea imediat după cardioversia electivă cu curent continuu și poate dura 1 până la 2 minute, deși enzimele cardiace și scintigrafia miocardică pot fi neremarcabile. Denivelarea ST care durează mai mult de 2 minute indică de obicei o leziune miocardică fără legătură cu șoc. O scădere a nivelurilor serice de K⁺ și Mg²⁺ poate apărea după cardioversia TV.

Cardioversia TV poate fi realizată și printr-o lovitură în piept. Mecanismul său de terminare este probabil legat de un PVC indus mecanic care întrerupe un circuit de tahicardie și poate fi legat de commotio cordis (vezi capitolul 79). Lovitul nu poate fi cronometrat foarte bine și este probabil eficient doar atunci când este livrat în timpul unei părți nerefractare a ciclului cardiac. Lovitura poate altera un TV și poate induce flutter ventricular sau FV dacă apare în perioada vulnerabilă a undei T. Deoarece poate exista o probabilitate ceva mai mare de a converti o TV stabilă în FV decât de a termina TV în ritm sinusal, cardioversia cu lovituri în piept nu trebuie încercată decât dacă un defibrilator este pur și simplu indisponibil.

Dispozitive electrice implantabile pentru tratamentul aritmiilor cardiace

Dispozitivele implantabile care monitorizează ritmul cardiac și pot furniza stimuli de stimulare concurenți și șocuri de energie scăzută și mare au fost utilizate în mod eficient la pacienți selectați (vezi capitolul 36).

Terapia de ablație pentru aritmii cardiace

Scopul ablației cu cateter este de a distruge țesutul miocardic prin livrarea de energie, în general energie electrică sau crioenergie, prin electrozi pe un cateter plasat lângă o zonă a miocardului legată integral de debutul sau menținerea aritmiei. Pentru tahicardiile cu origine focală aparentă (de exemplu, activitate automată, declanșată, microreintrare), focalizarea în sine (<5 mm în diametru) este vizată. În AT și VT macroleentrante, țesutul cicatricial inexcitabil separă de obicei firele de miocard supraviețuitor, iar fronturile de undă se propagă în jurul acestor cicatrici. Ținta pentru ablație este o porțiune îngustă a miocardului între zonele inexcitabile (de exemplu, cicatrice, inelul valvei; Fig. 35-2). Primele proceduri de ablație cu cateter au fost efectuate cu șocuri de curent continuu, dar această sursă de energie a fost înlocuită cu energia de radiofrecvență (RF), care este furnizată de la un generator extern și distruge țesutul prin producerea controlată de căldură. Au fost folosite lasere și surse de energie cu microunde, dar nu în mod obișnuit; Ablația cu cateter criotermal a fost aprobată pentru utilizare în

oameni. Când un țesut țintă a fost identificat prin EPS, vârful cateterului de ablație este manevrat în apozitie cu acest țesut. După ce s-au asigurat poziția stabilă a cateterului și înregistrările, energia RF este livrată între vârful cateterului și un electrod indiferent, de obicei un tampon de împănțare de tip electrocauter pe pielea coapsei pacientului. Deoarece energiile din porțiunea RF a spectrului electromagnetic sunt slab conduse de țesutul cardiac, energia RF provoacă în schimb încălzire rezistivă în celulele din apropierea vârfului cateterului (adică, aceste celule transduc energia electrică în energie termică). Când temperatura țesuturilor depășește 50°C, apar leziuni celulare ireversibile și moartea țesutului. Un front în expansiune de căldură condusă emană din regiunea de încălzire rezistivă în timp ce livrarea RF continuă în următoarele 30 de secunde și are ca rezultat producerea unei leziuni omogene, aproximativ emisferice de necroză coagulativă cu diametrul de 3 până la 5 mm (Fig. 35-3). Încălzirea indusă de RF a țesutului care are automatitate inerentă (de exemplu, fascicul His, focare de tahicardie automată) are ca rezultat accelerarea inițială a ritmului, în timp ce livrarea RF în timpul unei aritmii reintrante determină de obicei încetinirea și încetarea aritmiei. În majoritatea cazurilor, livrarea RF este nedureroasă, deși ablația țesutului atrial sau ventricular drept poate fi incomodă pentru unii pacienți.

Ablație prin radiofrecvență cu vârf răcit. În unele situații, cateterul poate fi livrat în locația corectă, dar livrarea convențională de energie RF nu poate elimina tahicardia. În unele dintre aceste cazuri, cantitatea de daune – adâncimea sau lățimea – cauzată de energia RF standard este inadecvată. Cu utilizarea energiei RF standard, livrarea energiei este de obicei reglată pentru a menține un vârf de cateter prestabilit

FIGURA 35-3 Leziune de radiofrecvență în miocardul ventricular uman (inima explantată în momentul transplantului). O aplicare de energie de 30 de secunde a fost făcută în locația indicată cu săgeți, cu vârful cateterului arătat. Leziunea are un diametru de 5 mm și are o margine bine delimitată. O depresiune centrală a leziunii rezultă din deshidratarea parțială a țesutului.

Anterolateral

Lateral

Lateral

... Anterior

Anterior

uperoparaseptal

Lui

Posterior

Midseptal

Orificiul tricuspidian

Anterolateral

35

Orificiul mitral

Sinusul coronarian

Posterolateral

Posteroseptal P

Posterior

Posterolateral

FIGURA 35-4 Localizarea căilor accesorii în funcție de regiunea anatomică. Inelele valvei tricuspidiene și mitrale sunt reprezentate într-o vedere oblică anterioară stângă. Sunt prezentate locațiile sinusului coronarian, nodul AV și fasciculul de His. Căile accesorii pot conecta atriul de miocardul ventricular în oricare dintre regiunile prezentate.

Terapia pentru aritmii cardiace

temperatura (de obicei, 55°C până la 70°C). Temperaturile vârfului mai mari de 90°C sunt asociate cu coagularea elementelor sanguine pe electrod, ceea ce împiedică livrarea ulterioară a energiei și ar putea, de asemenea, să provoace detașarea și embolizarea acestor elemente. Răcirea vârfului cateterului prin circulația internă a lichidului sau infuzia continuă de lichid prin orificiile mici din electrodul vârfului poate preveni încălzirea excesivă a vârfului și poate permite o mai mare putere, producând astfel o leziune mai mare și potențial îmbunătățind eficacitatea.²⁴ Ablația cu vârf răcit a fost folosită în mod avantajos în cazurile în care ablația cu cateter standard (vârf de 4 mm) a eșuat pentru terapie primară și fibrilație, deoarece a eșuat. TV asociată cu boala cardiacă structurală, în care deteriorarea suplimentară a zonelor deja bolnave nu este dăunătoare și poate fi necesară pentru a obține rezultatul dorit.

Crioablația administrată de cateter provoacă leziuni tisulare prin înghețarea structurilor celulare. Protoxidul de azot este livrat la vârful cateterului, unde este lăsat să fiarbă și să se răcească electrodul vârfului, după care gazul este circulat înapoi în consola de livrare. Temperatura vârfului cateterului poate fi reglată, cu răcire până la -80°C. Răcirea la 0°C determină pierderea reversibilă a funcției și poate fi folosită ca test de diagnostic (adică, terminarea unei tahicardie atunci când cateterul este în contact cu un grup de celule critice pentru perpetuarea acestuia sau pentru determinarea efectului său asupra conducerii normale atunci când este aproape de nodul AV). Vârful cateterului poate fi apoi răcit mai profund pentru a produce leziuni permanente și, astfel, vindecarea aritmiei. Crioablația a fost utilizată pentru izolarea venei pulmonare pentru a trata fibrilația atrială paroxistică prin amplasarea unui balon prăbușit la capătul unui cateter lângă un ostium al venei

pulmonare și umflarea balonului cu protoxid de azot la -80°C . În timpul ocluziei cu criobalon a venei timp de 3 până la 4 minute o dată, izolarea venei pulmonare poate fi efectuată de obicei cu una sau două aplicații.²⁵ Înregistrările în timp real pot fi făcute simultan pentru a monitoriza conducerea. Crioablația pare să cauzeze mai puține leziuni endocardice decât o face energia RF și, prin urmare, poate genera un risc mai mic de tromboemboli după ablație, precum și șanse mai mici de leziuni esofagiene cu ablația fibrilației atriale (deși nu este eliminată); cu toate acestea, crioterapia cu balon pentru izolarea venelor pulmonare drepte pentru tratamentul fibrilației atriale a dus la leziuni ale nervului frenic și trebuie avut grijă să se stabilească localizarea nervului frenic. Pot rezulta aritmii reziduale (Videoclipurile 35-1 și 35-2).

Ablația cu cateter cu radiofrecvență a căilor accesorii. Locația căilor. Siguranța, eficacitatea și rentabilitatea ablației cu cateter RF a unei căi AV accesorii au făcut ca ablația să devină tratamentul de elecție la majoritatea pacienților adulți și la mulți copii și adolescenți care au tahicardie cu reintrare AV (AVRT) sau flutter sau fibrilație atrială asociată cu un răspuns ventricular rapid pe calea accesorie (vezi capitolul 37). Când energia RF este livrată unei inimi imature, dimensiunea leziunii poate crește pe măsură ce inima crește; cu toate acestea, nu s-a demonstrat că acest lucru cauzează probleme mai târziu în viață.

Se efectuează inițial un EPS pentru a determina dacă calea accesorie face parte din circuitul tahicardiei sau este capabilă de o conducere AV rapidă în timpul fibrilației atriale și pentru a localiza calea accesorie, locul optim pentru ablație. Căile pot exista în peretele liber drept sau stâng sau în septul inimii (Fig. 35-4). Căile accesorii septale sunt clasificate în continuare ca superoparaseptale, midseptale și posteroseptale. Căile clasificate drept posteroseptale sunt posterioare

corpul fibros central în cadrul așa-numitului spațiu piramidal, care este delimitat de procesul posterior superior al ventriculului stâng și de aspectele inferomediale ale ambelor atri. Căile superoparaseptale sunt găsite în apropierea fasciculului His, iar potențialul de activare a căii accesorii, precum și potențialul fasciculului His pot fi înregistrate simultan dintr-un cateter plasat în regiunea fasciculului His. Căile midseptale sunt aproape de nodul AV și de obicei pot fi ablate dintr-un abord pe partea dreaptă; rareori, este necesar un abord atrial stâng. Căile posteroseptale drepte se inserează de-a lungul inelului tricuspidian în vecinătatea ostiului sinusului coronar, în timp ce căile posteroseptale stângi sunt mai departe în sinusul coronar și pot fi localizate la un loc subepicardic în jurul sinusului coronar proximal, într-o venă cardiacă mijlocie sau un diverticul sinusului coronar sau subendocardic de-a lungul aspectului inelar ventricular.

Căile din toate locațiile și din toate grupele de vârstă pot fi eliminate cu succes. Căi multiple sunt prezente la aproximativ 5% dintre pacienți. Căile ocazionale cu localizări epicardice pot fi abordate mai ușor din interiorul sinusului coronar. Rareori, căile pot conecta un apendice atrial cu epicardul ventricular adiacent, la 2 cm sau mai mult de șanțul AV.

Locul de ablație. Locul optim de ablație poate fi găsit prin înregistrările directe ale căii accesorii (Fig. 35-5), deși deviațiile care imită potențialele căii accesorii pot fi înregistrate în

alte locuri. Locul de inserție ventriculară poate fi determinat prin găsirea locului de debut cel mai precoce al electrogramei ventriculare în raport cu debutul undei delta. Alte recomandări utile includ înregistrările unipolare nefiltrate care înregistrează o undă QS și un semnal de cale accesorie în timpul preexcitației. Un potențial ventricular major sincron cu debutul undei delta poate fi un loc țintă în preexcitația din partea stângă, în timp ce excitația ventriculară mai timpurie în raport cu unda delta poate fi găsită pentru preexcitația din partea dreaptă. Locul de inserție atrială al căilor manifeste sau ascunse (adică, unda delta prezentă sau, respectiv, absentă) poate fi găsit prin localizarea locului care arată cea mai timpurie activare atrială în timpul conducerii retrograde peste cale. Inhibarea mecanică reproductibilă a conducerii căii accesorii în timpul manipulării cateterului și stimularea sub prag a fost, de asemenea, utilizată pentru a determina locul optim. Trauma accidentală a cateterului trebuie totuși evitată, deoarece poate ascunde ținta pentru perioade prelungite. Peretele liber drept și căile superoparaseptale sunt deosebit de susceptibile la traumatismele cateterului.

Căile accesorii din partea stângă traversează de obicei inelul mitral oblic. În consecință, cel mai timpuriu loc de activare atrială retrogradă și cel mai timpuriu loc de activare ventriculară anterogradă nu sunt direct peste șanțul AV unul față de celălalt (adică, inserția ventriculară mai aproape de ostiul sinusului coronar). Identificarea locului cel mai timpuriu al activării atriale se realizează de obicei în timpul RVRT ortodomic sau stimularea ventriculară relativ rapidă, astfel încât conducerea retrogradă folosind nodul AV să nu confunde evaluarea locației celei mai timpurii activări atriale.

Locurile de ablație reușite trebuie să prezinte caracteristici fluoroscopice și electrice stabile. În timpul ritmului sinusal, activarea ventriculară locală la locul de ablație cu succes precede debutul undei delta pe ECG cu 10 până la 35 milisecunde; în timpul AVRT ortodomică, intervalul dintre debutul activării ventriculare în orice derivație și activarea atrială locală este de obicei de 70 până la 90 milisecunde (vezi Fig. 35-5). Când sunt utilizate catetere de ablație pentru măsurarea temperaturii, o creștere stabilă a temperaturii vârfului cateterului este un indicator util al stabilității cateterului și al contactului adecvat între electrod și țesut. Într-un astfel de caz,

VIDEO 35-1

Tahicardie atrială stângă maccoreentrantă după izolarea venei pulmonare (fotografie). Atriul stâng este privit din perspectiva posterioară arătând 4 vene pulmonare (PV) - stânga (L), dreapta (R), inferioară (I) și superioară (S). Schema de culori indică secvența activării (roșu, portocaliu, galben, verde, albastru și violet înainte de a reveni la roșu) în timpul reintrării în jurul PV din dreapta după izolarea cu câteva luni mai devreme. Regiunile gri reprezintă cicatrici dense.

VIDEO 35-2

Tahicardie atrială stângă maccoreentrantă după izolarea venei pulmonare la același pacient ca în Video 35-1. O bandă roșie în mișcare indică frontul de undă în avans al activării pe parcursul unui ciclu de reintrare. Aceasta poate fi văzută călătorind spre partea inferioară a atriului stâng, apoi răspândindu-se la stânga și la dreapta, măturarea în sus și, în final, înapoi într-o regiune relativ îngustă reprezentând coridorul diastolic, înainte de a începe un alt ciclu.

HRA

Hisdist CSprox CSdist

RVA

Abluni

Ablbi

Timp

1

3

Vi

V6

HRA

Hisdist

CSprox

CSdist

RVA

Ablbi

RFWatts

B Ora

FIGURA 35-5 Sindromul Wolff-Parkinson-White. Sunt prezentate derivațiile ECG de suprafață 1, 3, V1 și V6, cu înregistrări intracardiacă din atriu drept înalt (HRA), regiunea distală a fasciculului His (Hisdist), sinusul coronar proximal (CSprox) și distal (CSdist), apexul ventricular drept (RVA) și electrodurile unipolare (Abluni) și bipolar (Abluni). Este afișată și puterea RF în wați (RFWatt). A, Două bătaii de stimulare atrială sunt efectuate pe calea accesorie (cape de săgeți albastre în înregistrarea Ablbi de la locul căii accesorii) și au dus la o undă delta pe ECG; un stimul atrial prematur (centru) se confruntă cu refractaritatea căii accesorii (vârful săgeții roșii) și în schimb este condus peste nodul AV și mânunchiul de His și a dus la un complex QRS îngust și a început un episod de AVRT. După fiecare complex QRS îngust are loc o deviație atrială, cea mai timpurie porțiune a căreia este înregistrată la locul ablației (vârfuri de săgeți verzi). B, Ablația acestei căi prin livrarea energiei RF de la vârful cateterului de ablație. Vârful săgeții albastre indică începutul livrării de energie RF; două complexe QRS mai târziu, unda delta se pierde brusc (vârful săgeții verde în derivația 3) din cauza eliminării conducției pe calea accesorie.

temperatura vârfului depășește în general 50°C. Abordările transaortice și transseptale retrograd au fost utilizate cu succes egal pentru ablarea căilor accesorii situate de-a lungul inelului mitral. Performanța de rutină a unui EPS la săptămâni după procedura de ablație nu este în general indicată, dar poate fi luată în considerare la pacienții care au o undă delta recurentă sau simptome de tahicardie. Crioablația cu cateter poate fi utilă la pacienții cu căi accesorii septale (situate în apropierea nodului AV sau a fasciculului His). Cu utilizarea acestui sistem, vârful cateterului și țesutul adiacent pot fi răcite reversibil pentru a testa un site potențial. Dacă conducerea căii accesorii eșuează în timp ce conducția AV normală este păstrată, se poate efectua o răcire mai profundă la locul respectiv pentru a finaliza ablația. Dacă, totuși, conducerea AV normală este înrăutățită, deteriorarea permanentă este aproape întotdeauna evitată permițând rapid încălzirea cateterului.

Căile accesorii atriofasciculare au conexiuni constând dintr-o porțiune proximală, asemănătoare nodului AV, care este responsabilă pentru întârzierea conducerii și proprietățile de conducere decrementare, și un segment distal lung situat de-a lungul suprafeței endocardice a peretelui liber ventricular drept, care are proprietăți electrofiziologice similare cu cele ale ramului fascicul drept. Capătul distal al căii accesorii atriofasciculare drepte se poate introduce în regiunea apicală a peretelui liber ventricular drept, aproape de ramura distală a fasciculului drept, sau poate fuziona efectiv cu acesta din urmă. Căile accesorii atriofasciculare drepte ar putea reprezenta o duplicare a sistemului de conducere AV și pot fi localizate pentru ablație prin înregistrarea potențialelor din componenta distală cu conducere rapidă, care traversează inelul tricuspidian (analog cu fasciculul His) și se extinde până la regiunea apicală a peretelui liber ventricular drept. Ablația la un astfel de loc de pe inelar are de obicei succes; aceste căi sunt foarte sensibile la traumatismele cateterului, iar operatorul trebuie să aibă mare grijă pentru a evita astfel de traumatisme.

Indicatii

Ablația căilor accesorii este indicată la pacienții care au AVRT simptomatică rezistentă la medicamente sau care sunt intoleranți la medicamente sau care nu doresc terapie medicamentoasă pe termen lung. De asemenea, este indicat la pacienții care prezintă fibrilație atrială sau alte tahiaritmii atriale și un răspuns ventricular rapid prin intermediul unei căi accesorii atunci când tahicardia este rezistentă la medicamente sau la cei care sunt intoleranți la medicamente sau nu doresc terapie medicamentoasă pe termen lung. Alți potențiali candidați cu o cale accesorie includ următorii: (1) pacienți cu AVRT sau fibrilație atrială cu rate ventriculare rapide identificate în timpul unei EPS pentru o altă aritmie; (2) pacienți asimptomatici cu preexcitație ventriculară ale căror mijloace de existență, profesie, activități importante, asigurare sau bunăstare mintală și siguranța publicului ar fi afectate de tahiaritmii spontane sau de prezența anomaliilor electrocardiografice; (3) pacienți cu fibrilație atrială și răspuns ventricular controlat prin intermediul căii accesorii; și (4) pacienți cu antecedente familiale de moarte subită cardiacă. Controversa rămâne dacă toți pacienții cu căi accesorii au nevoie de tratament; cu toate acestea, ablația are o rată de succes atât de mare și o rată de complicații scăzută încât, în majoritatea centrelor, pacienții care au nevoie de orice formă de terapie sunt îndrumați pentru ablația cu cateter.

Rezultate

În prezent, în mâinile unui operator cu experiență, rata de succes pentru ablația căii accesorii este mai mare de 95% (puțin mai mică pentru căile de perete liber drept, în care contactul stabil cateter-țesut este mai problematic), cu o rată de recurență de 2% după o procedură aparent reușită. Există o rată a complicațiilor de 1% până la 2%, incluzând sângerare, leziuni vasculare, perforație miocardică cu tamponada cardiacă, leziuni valvulare, accident vascular cerebral și infarct miocardic. Blocul cardiac apare în mai puțin de 3% din căile septale. Moartea legată de procedură este foarte rar.

Modificarea cateterului cu radiofrecvență a nodului atrioventricular pentru tahicardiile cu reintrare nodale atrioventriculare

Reintrarea nodului AV este o cauză frecventă a episoadelor SVT (vezi capitolele 33 și 37). Deși există încă controverse cu privire la natura exactă a circuitului tahicardiei, dovezi abundente au indicat că participă două căi în regiunea nodului AV, una cu conducere relativ rapidă, dar refractaritate lungă și cealaltă cu refractare mai scurtă, dar conducție mai lentă. Contracțiile atriale premature pot întâmpina refractarie pe calea rapidă, pot conduce pe calea lentă și reintră pe calea rapidă retrograd, inițiind astfel SVT cu reintrare nodal AV (Fig. 35-6). Deși aceasta este cea mai frecventă manifestare a reintrării nodului AV, unii pacienți au ceea ce pare a fi propagare în sens opus în acest circuit (anterograd rapid, retrograd lent), precum și o variantă „lent-lent”. Au fost descrise și alte tipuri, mult mai puțin comune. Două sau mai multe dintre aceste variante pot exista la același pacient (Fig. 35-7).

Ablația pe calea rapidă. Ablația poate fi efectuată pentru a elimina conducerea pe calea rapidă sau pe calea lentă. În prezent, ablația pe calea rapidă este rar efectuată deoarece este asociată cu un interval PR prelungit, o rată mai mare de recurență (10% până la 15%) și un risc puțin mai mare de bloc AV complet (2% până la 5%) decât cu ablația lentă a căii. O situație neobișnuită în care calea rapidă

Vi

V6

HRA

Hisdist

CSdist

RVA

Timp

Terapia pentru aritmii cardiace

1

2

Vi

V6

HRA

Hisdist

CSdist

RVA

Timp

FIGURA 35-6 Reintrarea nodului AV. A, Două complexe ritmate atriale din sinusul coronarian (CS) sunt urmate de un stimul atrial prematur la un interval de cuplare de 260 de milisecunde și a dus la un interval AH de 145 de milisecunde. B, Același tren de antrenare atrial este urmat de un extrastimul atrial cu 10 milisecunde mai devreme decât înainte (250 milisecunde). Acest lucru a dus la o creștere marcată a intervalului AH la 210 milisecunde, după care AVNRT apare deoarece extrastimulul se blochează într-o cale „rapidă” a nodului AV, conduce pe o cale „lentă” și apoi conduce înapoi calea rapidă într-un mod repetat. Vârfurile de săgeți roșii denotă electrograme atriale care coincid cu complexe QRS, caracteristice celui mai frecvent tip de reintrare a nodului AV. Înregistrarea s-a făcut ca în figurile anterioare.

FIGURA 35-7 Trei variante de SVT cu reintrare a nodului AV la același pacient. Stânga, cel mai frecvent tip de SVT a nodului AV (calea lentă anterogradă, rapidă retrogradă). Activarea atrială coincide cu activarea ventriculară. Centru, reintrare „atipică” a

nodului AV cu conducere anterogradă pe calea rapidă și conducere retrogradă pe o cale lentă. Corect, este prezentată o varietate rară care constă în conducere anterogradă pe o cale lentă și conducere retrogradă pe o a doua cale lentă. De remarcat secvențele similare de activare atrială în ultimele două (sinusul coronar înainte de atriul drept), spre deosebire de cea a reintrării nodului AV lentă-rapidă (sinusul coronar și activarea atrială dreaptă aproape simultană). De remarcat, de asemenea, diferitele relații P-QRS, de la activarea simultană (stânga, interval RP scurt) la P în fața QRS (interval RP mijloc, lung) și P la jumătatea ciclului cardiac (dreapta). Înregistrarea s-a făcut ca în figurile anterioare. CL = lungimea ciclului.

ablația poate fi preferată este pentru pacienții care au un interval PR marcat prelungit în repaus și nu există dovezi de conducere anterogradă pe calea rapidă. În astfel de cazuri, ablația căii anterograde lente poate produce bloc AV complet, în timp ce ablația retrogradă a căii rapide poate elimina SVT fără a modifica conducerea AV.

Ablația cale lentă. Calea lentă poate fi localizată prin cartografierea de-a lungul inelului tricuspidian posteromedial aproape de orificiul sinusului coronar. Înregistrările

electrografice sunt obținute cu un raport de electrogramă atrială-ventriculară mai mic de 0,5 și fie o electrogramă atrială multicomponentă, fie o înregistrare a potențialului posibil de cale lentă. În abordarea anatomică, locurile țintă sunt selectate fluoroscopic. O singură aplicare RF elimină conducția lentă a căii în multe cazuri, dar în altele, pot fi necesare leziuni RF în serie, începând de la locul cel mai posterior (în apropierea orificiului sinusului coronar) și progresând către locusul mai anterior (mai aproape de locul de înregistrare a fasciculului His). Un ritm de joncțiune accelerat (Fig. 35-8) apare de obicei atunci când energia RF este aplicată la un loc care va duce la eliminarea cu succes a SVT. Rata de succes este echivalentă cu abordările de cartografiere anatomică și electrografică și, cel mai adesea, sunt utilizate combinații ale ambelor și produc rate de succes care se apropie de 100%, cu o șansă mai mică de 1% de bloc cardiac complet. Crioablația administrată de cateter a fost utilizată pentru tratamentul AVNRT cu rezultate excelente și este considerată de unii ca fiind mai sigură decât RF (șansă mai mică de bloc AV permanent), dar în cele mai multe serii are o rată mai mare de recurență a SVT după ablația aparentă cu succes.

Ablația lentă a căii are ca rezultat o creștere a lungimii ciclului de bloc AV anterograd și a ERP a nodului AV fără modificarea intervalului AH sau a proprietăților de conducere retrogradă ale nodului AV. Pacienții la care conducerea cale lentă este complet eliminată aproape niciodată nu au episoade recurente de SVT; aproximativ 40% dintre pacienți pot avea dovezi de funcție a căii lentă reziduale după eliminarea cu succes a AVNRT susținută, manifestată de obicei prin fiziologie persistentă a nodului AV dublu și ecouri cu un singur nod AV în timpul extrastimularii atriale. Cel mai sigur punct final pentru ablația pe cale lentă este eliminarea AVNRT susținută, cu și fără o perfuzie de izoproterenol.

AVNRT recidivează la aproximativ 5% dintre pacienți după ablația lentă a căii; ablația repetată are aproape întotdeauna succes. La unii pacienți, ERP-ul căii rapide scade după ablația lentă a căii, posibil din cauza interacțiunii electrotonice dintre cele două căi. Formele atipice de reintrare pot rezulta după ablație, la fel ca și denervarea parasimpatică aparentă și pot duce la tahicardie sinusală inadecvată.

În prezent, abordarea cu cale lentă este metoda preferată pentru ablația AVNRT tipică. Ablația căii lente este, de asemenea, un mijloc sigur și eficient pentru tratamentul formelor atipice de AVNRT. La pacienții cu AVNRT supuși ablației pe cale lentă, ectopia joncțională în timpul aplicării energiei RF este un marker sensibil, dar nespecific al ablației de succes; apare în explozii mai lungi la locurile țintă eficiente decât la locurile ineficiente. Conducția ventriculo-atrială ar trebui să fie de așteptat în timpul ectopiei joncționale, iar conducerea ventriculo-atrială slabă sau blocarea reală poate prevesti un bloc AV anterograd ulterior. Ritmul ectopic joncțional este cauzat de încălzirea nodului AV și nu apare cu crioablația.

Indicatii

Ablația cu cateter RF pentru AVNRT poate fi luată în considerare la pacienții cu AVNRT recurentă, simptomatică, susținută, care este rezistentă la medicamente sau care sunt intoleranți la medicamente sau nu doresc tratament medicamentos pe termen lung. Procedura poate fi luată în considerare și pentru pacienții cu AVNRT susținut identificați în

timpul EPS sau ablația cu cateter a unei alte aritmii sau când există o constatare a fiziologiei căii nodului AV dual și ecouri atriale, dar fără AVNRT în timpul EPS la pacienții suspecți de a avea AVNRT clinic.

Rezultate

Majoritatea centrelor utilizează în prezent ablația pe cale lentă, ceea ce are ca rezultat o rată de succes procedurală de 98%, o rată de recurență mai mică de 2% și o incidență a blocului cardiac care necesită stimulare permanentă de 1% sau mai puțin.

Tahicardie ectopică joncțională

Tahicardia joncțională ectopică este o formă rară de SVT în care ECG-ul seamănă cu cel din AVNRT, dar este distinct prin faptul că (1) mecanismul este automat, nu reintrant și (2) atriul nu este în mod clar implicat în tahicardie. Această tulburare este observată cel mai frecvent la persoanele tinere sănătoase, la femei mai des decât la bărbați și este de obicei dependentă de catecolamine. Ablația trebuie efectuată aproape de fascicul His, iar riscul de blocare cardiacă care necesită inserarea stimulatorului cardiac depășește 5%.

definirea anatomiei și în poziționarea cateterului de ablație. Izoproterenolul poate fi util în „forțarea” locului de formare a impulsului către celulele cu cea mai rapidă rată de descărcare. Trebuie avut grijă să aplicați mai întâi energia RF în cele mai multe locuri cefalate; ablația inițială efectuată mai jos pe crista terminalis nu modifică frecvența atrială în acel moment, dar poate deteriora orice regiune subsidiară a stimulatorului cardiac care ar putea fi necesară după ce nodul sinusal a fost în cele din urmă ablat.

Indicații

Ablația cu cateter pentru tahicardia de reintrare a nodului sinusal paroxistic poate fi efectuată la pacienții care au episoade simptomatice recurente de SVT susținută rezistentă la medicamente sau care sunt intoleranți la medicamente sau nu doresc tratament medicamentos pe termen lung. Pacienții cu tahicardie sinusală persistentă inadecvată trebuie luați în considerare pentru ablație numai după eșecul clar al terapiei medicale, deoarece rezultatele ablației sunt adesea mai puțin decât complet satisfăcătoare. Ori de câte ori ablația este efectuată în regiunea nodului sinusal, pacientul trebuie informat despre șansa de a avea nevoie de un stimulator cardiac după procedură. Leziuni ale nervului frenic și stenoza venei cave superioare sunt, de asemenea, posibilități.

Rezultate

Tahicardia cu reintrare a nodului sinusal poate fi eliminată cu succes la peste 90% dintre pacienți. Rezultatele nu sunt la fel de bune pentru tahicardia sinusală inadecvată; deși un rezultat tehnic bun poate fi obținut în momentul procedurii, simptomele persistă adesea din cauza reapariției ratelor sinusurilor rapide (la sau aproape de ratele de preablație) sau din motive non-aritmice. La unii, după scăderea frecvenței atriale, este prezent un ritm joncțional necorespunzător de rapid (80 până la 90/min); acest lucru poate indica o

sensibilitate generală crescută a celulelor cu capacitate de stimulare cardiacă la catecolamine la acești pacienți. La unii pacienți sunt necesare mai multe ședințe de ablație, iar aproximativ 20% sunt supuși în cele din urmă implantării stimulatorului cardiac; cu toate acestea, nu toți acești pacienți au ameliorarea palpitațiilor în ciuda unui ritm cardiac normal.

Ablația cu cateter cu radiofrecvență a tahicardiei atriale

AT sunt un grup eterogen de tulburări; Factorii cauzali includ descărcarea rapidă a unui focar (tahicardie focală) și reintrarea. Primele pot apărea la oricine, indiferent de prezența anomaliilor structurale ale atriilor, în timp ce AT reintrante apar aproape întotdeauna în cadrul atriilor deteriorate structural. Simptomele variază de la niciunul, cu AT relativ rare sau lente la pacienții fără boli de inimă, până la sincopă (TA rapidă cu funcție cardiacă compromisă) sau insuficiență cardiacă (AT necontens pe o perioadă de săptămâni sau luni). Toate formele de AT sunt susceptibile de ablație cu cateter (vezi capitolul 37).

Tahicardie atrială focală. În AT focale (focale automate sau declanșate sau microreintrare), cartografierea activării este utilizată pentru a determina locul AT prin înregistrarea celui mai timpuriu debut al activării locale. Aceste tahicardii se pot comporta capricios și pot fi practic neinductibile în timpul EPS, în ciuda faptului că pacientul se plânge de mai multe episoade zilnice înainte de EPS. Aproximativ 10% dintre pacienți pot avea mai multe focare atriale. Localizările tind să se aglomereze în apropierea venelor pulmonare din atrium stâng și gurii anexelor atriale și de-a lungul cistei terminale din dreapta (Fig. 35-9A și 35-10; vezi și Fig. 34-14). Timpii de activare la aceste locuri apar de obicei doar cu 15 până la 40 de milisecunde înainte de debutul undei P pe ECG. Trebuie avut grijă pentru a evita afectarea accidentală a nervului frenic; locația sa poate fi determinată prin stimularea cu curent ridicat la un loc candidat de ablație în timp ce se observă contracția diafragmatică. Ablația nu trebuie efectuată într-un loc în care acest lucru este văzut, dacă este deloc posibil.

Tahicardie atrială reintratoare. După cum s-a menționat, aceste AT apar mai frecvent în cazul bolilor cardiace structurale, mai ales după o intervenție chirurgicală anterioară care implică o incizie atrială (repararea bolii congenitale de inimă, cum ar fi un defect de sept atrial, repararea Mustard sau Senning a vaselor mari transpuse sau una dintr-o varietate de reparații Fontan pentru atrezia tricuspida și alte tulburări) sau fibrilație anterioară a atrială. Regiunea de conducere lentă este de obicei legată de capătul unei atriotomii sau a unei cicatrice de ablație anterioară, a cărei locație variază de la pacient la pacient. Prin urmare, revizuirea preprocedurală a rapoartelor procedurilor operative și de ablație și cartografierea electrofiziologică atentă sunt esențiale. Deoarece are loc reintrarea într-un circuit complet, activarea poate fi înregistrată pe parcursul întregului ciclu cardiac. Strategia de ablație constă în identificarea regiunilor cu activare atrială medie diastolică în timpul tahicardiei (Fig. 35-11; vezi și Fig. 35-9B) care pot fi dovedite prin tehnicile de stimulare ca fiind parte integrantă a tahicardiei. Astfel de locuri sunt ținte de ablație atractive, deoarece sunt compuse din relativ puține celule - deci, liniște electrică pe ECG de suprafață în diastolă - și sunt astfel mai ușor eliminate prin cantitatea mică de daune efectuate de o aplicare tipică a energiei RF decât ar putea fi alte zone. Ablația focală a acestor situsuri poate fi apoi

efectuată, dar adesea tahicardia poate fi inițiată (de obicei într-un ritm mai lent) sau reapare după procedură. Deoarece aceste locuri sunt de obicei situate într-o zonă relativ îngustă între capetele cicatricilor anterioare, inciziilor chirurgicale sau liniilor de ablație și alte

barieră neconductoare (de exemplu, o altă cicatrice, orificiu caval, inel de valvă), o altă tehnică este realizarea unei linii de leziuni ablativă de la capătul cicatricii până la cea mai apropiată barieră electrică. Reintrarea poate fi astfel împiedicată. Această tehnică este analogă cu cea utilizată în vindecarea flutterului atrial (vezi mai târziu). Deoarece acești pacienți au frecvent o boală atrială extinsă cu insule de cicatrice care ar putea servi drept bariere pentru AT suplimentare, pot fi necesare tehnici de cartografiere specializate pentru a localiza aceste regiuni și a le conecta preventiv cu leziuni ablativă pentru a preveni episoadele viitoare de AT.

Indicatii

Ablația cu cateter pentru AT ar trebui luată în considerare la pacienții care au episoade recurente de AT simptomatice susținute care sunt rezistente la medicamente sau care sunt intoleranți la medicamente sau care nu doresc tratament medicamentos pe termen lung.

Rezultate

Ratele de succes pentru ablația AT focală variază de la 80% la 95%, în mare măsură în funcție de capacitatea de a induce episoade la EPS; când episoadele pot fi inițiate cu stimulare, izoproterenol sau alte mijloace, AT poate fi de obicei ablată. AT reentrante, deși mai ușor induse de un EPS, sunt adesea mai greu de eliminat complet; ratele inițiale de succes sunt mari (90%), dar recidivele sunt observate la până la 20% dintre pacienți și necesită terapie medicamentoasă sau altă procedură de ablație. Complicațiile, care apar la 1% până la 2% dintre pacienți, includ afectarea nervului frenic, tamponada cardiacă și blocul cardiac (cu AT perinodale rare).

Ablația cu cateter cu radiofrecvență a flutterului atrial. Flutterul atrial poate fi definit electrocardiografic (cel mai obișnuit, unde dinte de ferăstrău negative în derivațiile II, III și aVF la o rată de aproximativ 300 bătăi/min) sau electrofiziologic (un AT macroreentrant rapid, organizat, circuitul pentru care este determinat anatomic). Înțelegerea căii de reintrare în toate formele de flutter atrial este esențială pentru dezvoltarea unei strategii de ablație (vezi capitolul 37). Reintrarea în atriul drept, cu atriul stâng activat pasiv, constituie mecanismul varietății electrocardiografice tipice de flutter atrial, cu activare caudocraniană de-a lungul septului atrial drept și activare craniocaudală a peretelui liber atrial drept (Fig. 35-12A). Ablația țesutului într-o linie între oricare două bariere anatomice care traversează o porțiune a circuitului necesară pentru perpetuarea reintrării poate fi curativă. În mod obișnuit, acesta se află peste istmul țesutului atrial dintre orificiul venei cave inferioare și inelul tricuspidian (istmul cavotricuspid), un punct relativ îngust al circuitului. Ablația cu succes poate fi realizată în punctul în care frontul de undă de flutter care avansează intră în această zonă în atriul drept inferolateral inferior, în apropierea ieșirii din această zonă la

atriul drept inferomedial sau între aceste locuri. Locațiile pentru livrarea RF pot fi ghidate anatomic sau electrofiziologic. Mai rar, direcția de propagare a frontului de undă în acest circuit mare atrial drept este inversată („în sensul acelor de ceasornic” flutter procedând cefalad în sus peretele liber atrial drept și caudad în jos pe sept cu unde de flutter în poziție verticală în derivațiile inferioare; Fig. 35-12A, panoul din dreapta). Această aritmie, care a fost numită flutter atrial atipic, poate fi, de asemenea, eliminată prin aceleași tehnici ca cele utilizate pentru flutterul atrial mai tipic. Aceste două aritmii constituie flutter dependent de istm cavotricuspid și sunt distincte de alte aritmii atriale rapide care pot avea un aspect similar pe ECG, dar folosesc circuite diferite (și adesea multiple) în alte părți ale atriului drept sau stâng. Ablația poate fi mai dificilă în aceste cazuri, care apar adesea în cadrul unei boli pulmonare avansate sau a unei intervenții chirurgicale sau ablație cardiacă anterioară. O temă comună în aceste aritmii complexe de reintrare este prezența unei zone de inexcitabilitate determinată anatomic în jurul căreia poate circula un front de undă electrică. Instrumentele și abilitățile de cartografiere specializate sunt necesare pentru a obține ablația cu succes în aceste cazuri.

La pacienții cu fibrilație atrială, un medicament antiaritmie poate încetini conducerea intra-atrială într-o asemenea măsură încât rezultă flutter atrial și fibrilația nu mai este observată. La unii dintre acești pacienți, ablația flutterului atrial și luarea în continuare a medicamentului antiaritmie poate preveni recurența acestor aritmii atriale.

Punctul final al procedurilor de ablație a flutterului atrial a fost inițial încetarea flutterului atrial, cu aplicarea RF însoțită de neinductibilitatea aritmiei. Cu toate acestea, cu utilizarea acestor criterii, până la 30% dintre pacienți au avut flutter recurent din cauza lipsei unui bloc de conducere complet și permanent în istmul cavotricuspidian. În ultimii câțiva ani, punctul final al ablației sa schimbat pentru a asigura o linie de blocare bidirecțională în această regiune prin stimularea din părțile opuse ale istmului (Fig. 35-12B) sau prin utilizarea altor tehnici. Prin utilizarea acestor criterii, ratele de recurență au scăzut la mai puțin de 5%.

Indicatii

Candidații pentru ablația cu cateter RF includ pacienții cu episoade recurente de flutter atrial care sunt rezistenți la medicamente, cei care sunt intoleranți la medicamente și cei care nu doresc terapie medicamentoasă pe termen lung. Mulți pacienți care sunt supuși ablației cu fibrilație atrială (vezi capitolul 38) au, de asemenea, episoade de flutter în timpul procedurii care pot fi tratate prin ablația istmului cavotricuspidian în același cadru.

Rezultate

Indiferent de locația circuitului, flutterul atrial poate fi ablat cu succes în mai mult de 90% din cazuri, deși pacienții cu flutter atrial drept sau stâng complex necesită proceduri mai extinse și complexe. Ratele de recurență sunt mai mici de 5%, cu excepția pacienților cu boală atrială extinsă, la care se pot dezvolta în timp noi circuite ca noi zone de întârziere a

conducerii și forma de bloc. Complicațiile sunt rare și includ blocul cardiac accidental și paralizia nervului frenic.

Ablația și modificarea conducerii atrioventriculare pentru tahiaritmiile atriale

La unii pacienți care au rate ventriculare rapide în ciuda terapiei medicamentoase optime în timpul tahiaritmiilor atriale complexe, care sunt mai puțin susceptibile de ablație, ablația RF poate fi utilizată pentru a elimina sau pentru a modifica conducerea AV și a controla frecvența ventriculară. Pentru a realiza acest lucru, un cateter este plasat peste valva tricuspidiană și poziționat pentru a înregistra o mică electrogramă a fasciculului His asociată cu o electrogramă atrială mare. Energia RF este aplicată până când a fost realizat blocul AV complet și este continuată pentru încă 30 până la 60 de secunde (Fig. 35-13). Dacă nu se observă nicio modificare a conducerii AV după 15 secunde de ablație RF în ciuda contactului bun, cateterul este repositionat și încercarea se repetă. La pacienții ocazional, încercările de ablație RF prin această abordare a inimii pe partea dreaptă nu reușesc să obțină blocarea inimii. Aceste

Flutter „în sensul acelor de ceasornic”.

Flutter „în sens invers acelor de ceasornic”.

CSmid

CSdist

Timp

>4/ v-

1-200 msec-i

În timpul livrării cu radiofrecvență

1

FIGURA 35-12 A, Sunt prezentate două forme de flutter atrial la același pacient. Un cateter cu halo cu 10 perechi de electrozi este situat pe partea atrială a inelului tricuspidian (TA), cu locuri de înregistrare afișate de la partea superioară a inelului (12:00) până la aspectul inferomedial (5:00), așa cum se arată în vederile fluoroscopice din B. În stânga, frontul de undă al activării atriale se desfășoară de-a lungul inelelor (săgeată, c). sensul de propagare este invers. B, Ablația istmului țesutului atrial dintre inelul tricuspidian și orificiul venei cave inferioare pentru vindecarea flutterului atrial. Înregistrările sunt afișate de la cateterul multipolar în jurul unei mari părți a circumferinței inelului tricuspidian (vezi imaginile fluoroscopice oblice anterioare stângi). Ablația acestui istm se efectuează în timpul stimulării sinusului coronarian. În cele două bătaii din stânga, conducerea atrială se desfășoară în două direcții în jurul inelului tricuspidian, așa cum este indicat de

săgeți și înregistrat de-a lungul cateterului halo. În cele două băți din dreapta, ablația a întrerupt conducerea în podeaua atriului drept, eliminând astfel o cale de transmitere de-a lungul inelului tricuspidian. Cateterul cu halo înregistrează acum conducerea, mergând în jurul inelului. Această constatare demonstrează un bloc unidirecțional în istm; blocarea în cealaltă direcție poate fi demonstrată prin stimularea de la unul dintre electrozii halo și observând o lipsă similară a conducerii istmului. (Pachetul de înregistrare a lui din panoul din dreapta se pierde din cauza mișcării cateterului.)

Aritmii, moarte subită și sincopă

Timp

i

Vi

Abl

RA.

FIGURA 35-13 Ablația nodale AV pentru controlul frecvenței fibrilației atriale (FA). ECG arată AF condus rapid; aplicarea energiei RF (săgeata) are ca rezultat un bloc AV complet în câteva secunde, urmat de un complex ritm ventricular.

pacienții pot fi supuși unei încercări din ventriculul stâng cu un cateter poziționat de-a lungul septului interventricular posterior, chiar sub valva aortică, pentru a înregistra o electrogramă mare a fasciculului His. Energia este aplicată între electrodul cateterului și plasturele cutanate sau între catetere din ventriculul stâng și drept. Ratele de succes se apropie în prezent de 100%, conducția AV recurind în mai puțin de 5% din cazuri. Îmbunătățirea funcției ventriculare stângi poate rezulta din controlul frecvenței ventriculare în timpul fibrilației atriale și din retragerea medicamentelor care controlează frecvența cu acțiune inotropă negativă. Este necesară stimularea ventriculară sau AV permanentă după ablație. Cu progresele continue în ablația directă a aritmiilor atriale complexe, ablația nodale AV este mai puțin frecvent utilizată în prezent.

În unele cazuri, joncțiunea AV poate fi modificată pentru a încetini frecvența ventriculară fără a produce un bloc AV complet prin ablație în regiunea căii lente, așa cum este descris în legătură cu modificarea nodului AV pentru reintrarea nodului AV. Ratele inițiale de succes pentru încetinirea răspunsului ventricular sunt bune; cu toate acestea, rezultatele pe termen lung sunt mai puțin consistente. Unii pacienți au o creștere treptată a frecvenței ventriculare până la niveluri aproape de preablație, în timp ce blocul cardiac complet târziu poate apărea la alții. Cu toate acestea, această procedură poate fi încercată înainte de a produce un bloc AV complet.

Indicatii

Ablația și modificarea conducerii AV pot fi luate în considerare în următoarele cazuri: (1) pacienți cu tahiaritmii atriale simptomatice care au frecvențe ventriculare controlate

inadecvat, cu excepția cazului în care ablația primară a tahiaritmiei atriale este posibilă (mai ales când un stimulator cardiac permanent este deja prezent pentru tratamentul sindromului bradicardie-tahicardie); (2) pacienți similari când medicamentele nu sunt tolerate sau pacienții nu doresc să le ia, chiar dacă frecvența ventriculară poate fi controlată; (3) pacienți cu tahicardie joncțională simptomatică, neparoxistică, rezistentă la medicamente sau la care medicamentele nu sunt tolerate sau nu sunt dorite; (4) pacienți resuscitați din moarte cardiacă subită legată de flutter atrial sau fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid în absența unei căi accesorii; și (5) pacienți cu un stimulator cardiac cu două camere și o tahicardie mediată de stimulator cardiac, care nu pot fi tratate eficient prin medicamente sau prin reprogramarea stimulatorului cardiac. Ultimele trei situații sunt rar întâlnite.

Rezultate

După cum sa menționat anterior, întreruperea cu succes a conducerii AV poate fi realizată în aproape toate cazurile; Conducția recurentă se observă în mai puțin de 5%. Complicațiile semnificative apar în 1% până la 2%. În studiile timpurii, până la 4% dintre pacienți au avut un episod de moarte subită după ablația joncțiunii AV în ciuda funcției adecvate a stimulatorului cardiac, probabil din cauza bradicardiei relative după perioade lungi de frecvențe ventriculare rapide, servind drept cadru pentru aritmii ventriculare legate de repolarizare. De atunci, ratele de ritm de rezervă sunt setate la 80 până la 90/min în primele 1 până la 3 luni după ablație în majoritatea cazurilor, ceea ce a eliminat aproape în totalitate această problemă. Pentru această procedură au fost demonstrate îmbunătățiri ale indicilor de calitate a vieții, precum și ale eficienței costurilor.

Ablația cu cateter cu radiofrecvență a fibrilației atriale. Vezi capitolele 37 și 38.

Cateter cu radiofrecvență Ablație de

Tahicardie ventriculară

În general, rata de succes pentru ablația TV este puțin mai mică decât cea pentru reintrarea nodului AV sau reintrarea AV. Această rată de succes mai mică poate fi legată de faptul că această procedură este adesea o ultimă soluție la pacienții cu TV rezistentă la medicamente și boală cardiacă structurală extinsă, dar este, de asemenea, legată de cartografierea mai dificilă a ventriculilor. În plus, în cazul ideal, inducerea TV trebuie să fie reproductibilă, cu morfologie QRS uniformă de la bătaie la bătaie, iar TV trebuie să fie susținută și stabilă hemodinamic, astfel încât pacientul să poată tolera TV suficient de mult timp în timpul procedurii pentru a suferi cartografierea extinsă necesară pentru a localiza locurile țintă optime de ablație. Pacienții cu mai multe morfologii uniforme ale TV electrocardiografic distincte pot fi totuși candidați pentru ablație deoarece, în multe cazuri, o cale comună de reintrare este împărtășită de două sau mai multe morfologii TV. De asemenea, ținta pentru ablație trebuie să fie destul de circumscrisă și de preferință situată endocardic, deși cazurile de ablație reușită doar din aspectul epicardic au devenit mai frecvente. TV foarte rapidă, TV

polimorfă și episoadele rare, nesusținute sunt mai puțin potrivite pentru această formă de terapie în acest moment (vezi mai târziu).

Localizare și ablație. Ablația cu cateter RF a TV poate fi împărțită în TV idiopatică, care apare la pacienții cu inimi esențial structural normal; TV care apare în diferite situații de boală, dar fără boală coronariană; și TV la pacienții cu boală coronariană și de obicei infarct miocardic anterior. În primul grup, TV pot apărea în oricare dintre ventricule. Tahicardiile ventriculare drepte au originea cel mai frecvent în tractul de ieșire și au o morfologie caracteristică a axului inferior, asemănătoare unui bloc de ramură stângă (vezi capitolul 37); mai rar, VT apar în tractul de aflus sau peretele liber. Inițierea tahicardiei poate fi adesea facilitată de catecolamine. Majoritatea TV stângi sunt de origine septală și au o configurație caracteristică QRS (adică bloc de ramură drept, axul superior); alte TV apar mai rar și apar din diferite zone ale ventriculului stâng, inclusiv tractul de ieșire al ventriculului stâng și sinusurile aortice ale lui Valsalva și sunt similare ca aspect electrocardiografic și comportament clinic cu

cele care apar în tractul de ieșire al ventriculului drept. La unii pot fi prezente modele anormale de inervație simpatică. TV în inimile anormale fără boală coronariană poate fi rezultatul unei reintrări intramiocardice sau de ramificație (vezi capitolul 37), cel mai adesea observată la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă sau ca proces focal. Focarele și circuitele epicardice sunt mai frecvente în aceasta decât în alte grupuri. La pacienții cu reintrare de ramificație, ablația ramului drept elimină tahicardia. TV poate apărea la pacienții cu displazie ventriculară dreaptă (vezi capitolul 32), sarcoidoză, boala Chagas, cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 66) și o serie de alte stări de boală noncoronariană.

Cartografierea activării și cartografierea ritmului sunt eficiente la pacienții cu TV idiopatice pentru a localiza locul de origine a TV. În cartografierea de activare, sincronizarea electrogramelor endocardice prelevate de cateterul de cartografiere este comparată cu debutul complexului QRS de suprafață. Locurile care sunt activate cu 20 până la 40 de milisecunde înainte de debutul QRS de suprafață sunt aproape de originea TV (Fig. 35-14; vezi și Fig. 34-12). În TV idiopatică, ablația la un loc în care electrograma unipolară arată un complex QS poate avea un succes mai mare decât dacă se observă un potențial rS (Fig. 35-15). Cartarea ritmului implică stimularea diferitelor situsuri ventriculare pentru a produce un contur QRS care dublează conturul QRS al TV spontană, stabilindu-se astfel locul aparent de origine a aritmiei (vezi Fig. 35-14). Această tehnică este limitată de câteva probleme metodologice, dar poate fi utilă atunci când tahicardia nu poate fi inițiată și când s-a obținut un ECG cu 12 derivații în timpul TV spontană. Potențialele purkinje presistolice, precum și semnalele medii diastolice de amplitudine foarte mică, pot fi înregistrate în timpul TV din locurile la care ablația vindecă TV la majoritatea pacienților cu TV ventriculară stângă care au un bloc de ramură drept axului superior. Localizarea locurilor optime de ablație pentru VT la pacienții cu boală coronariană și infarct anterior poate fi mai dificilă decât la pacienții cu inimi structural normală din cauza anatomiei și electrofiziologiei alterate. Cartografierea ritmului are o sensibilitate și specificitate chiar mai scăzute decât pentru TV idiopatică. În

plus, circuitele de reintrare pot fi uneori mari și rezistente la leziunile relativ mici produse de ablația cu cateter RF în endocardul cicatrizat.

În TV bazată pe cicatrice (de exemplu, după infarct, cardiomiopatii), găsirea unei regiuni protejate de activare diastolică utilizată ca parte critică a circuitului de reintrare este de dorit deoarece ablația la acest loc are șanse mari de a elimina tahicardia (Fig. 35-16). Ca urmare a tulburării extinse a electrofiziologiei cauzate de leziunile anterioare (de exemplu, infarct, miopatie), multe zone ale ventriculului pot avea activare diastolică, dar pot să nu fie relevante pentru perpetuarea TV. Aceste „locuri de spectatori” fac cartografierea activării mai dificilă. Tehnicile de stimulare, cum ar fi antrenarea, pot fi utilizate pentru a testa dacă un loc face parte de fapt dintr-un circuit sau este un spectator. Antrenamentul implică stimularea timp de câteva secunde în timpul unei tahicardie la o rată puțin mai rapidă decât rata TV; după ce stimularea este oprită și aceeași tahicardie reia și aceeași tahicardie se reia, indicatorul de sincronizare al primului complex este aproape de cel al ultimului complex. În timpul antrenării, o parte a ventriculului este activată de frontul de undă stimulat și o parte de frontul de undă VT este forțat să iasă mai devreme decât ar fi în mod obișnuit, rezultând astfel un complex de fuziune pe ECG ECG de suprafață. Locurile cu potențial diastolic mediu, izolat, de amplitudine scăzută, care nu pot fi disociate de tahicardie prin perturbări de stimulare, la care poate fi demonstrată antrenarea cu fuziune ascunsă, sunt foarte probabil să fie locuri de ablație de succes.

La o proporție semnificativă de pacienți cu TV și boală cardiacă structurală, cartografierea activării și antrenamentul nu pot fi efectuate din cauza toleranței hemodinamice slabe a aritmiei sau a incapacității de a iniția tahicardie susținută în timpul unei EPS. În aceste situații, pot fi utilizate metode suplimentare care sunt clasificate ca cartografiere a substratului, în care zonele cu tensiune electrică scăzută sau din care potențialele foarte întârziate sunt înregistrate în timpul ritmului sinusal sau la care stimularea reproduce îndeaproape o morfologie cunoscută a ECG cu 12 derivații VT (cartografierea ritmului) sunt vizate pentru ablație fără a fi nevoie de nicio cartografiere în timpul VT (Fig. 35-17). Aceste metode au dat rezultate foarte bune în multe cazuri. În alte cazuri, a fost utilizat suport hemodinamic sub formă de perfuzie de catecolamină, contrapulsare cu balon intra-aortic sau un dispozitiv de asistență ventriculară temporară percutanată sau oxigenare extracorporeală a membranei pentru a facilita cartografierea în timpul TV.²⁶

La pacienții fără boală cardiacă structurală, este de obicei prezent doar un singur TV, iar ablația cu cateter a acelei TV este cel mai adesea curativă. La pacienții cu boală cardiacă structurală extinsă, în special cei cu infarct miocardic anterior, sunt de obicei prezente TV multiple. Ablația cu cateter a unui singur TV la astfel de pacienți poate fi doar paliativă și nu elimină necesitatea unei terapii antiaritmice suplimentare. Geneza morfologiilor multiple de tahicardie nu este clară, deși în unele cazuri acestea sunt doar manifestări diferite ale unui circuit (de exemplu, direcții diferite de propagare a frontului de undă sau de ieșire în ventricul în ansamblu), iar ablația unuia poate preveni reapariția altora. Prezența mai multor morfologii TV contribuie

Aritmii, moarte subită și sincopă

FIGURA 35-15 Înregistrări de la locurile de ablație nereușite și de succes la un pacient cu TV idiopatică care apare în peretele ventricular inferior drept. În înregistrările de la locul de ablație nereușită, semnalul unipolar (vârful săgeții) are o undă r mică, ceea ce indică faptul că o porțiune a frontului de undă din focarul tahicardiei se apropie de locul din altă parte. La locul de succes, înregistrarea unipolară are o configurație QS, indicând astfel că toată depolarizarea provine din acest site. În fiecare loc, înregistrarea bipolară (Abh.2) are loc cu 43 de milisecunde identice înainte de apariția QRS (linii întrerupte).

Site de succes

1

2

3

Vi

V6

Abl1-2

RVA

RVOT

RFWatts

RFTemp

Timp

FIGURA 35-16 Ablajia RF a TV postinfarct. Electrograma din înregistrarea ablației (Abh.2, vârf de săgeată) precede apariția QRS (linia întreruptă) cu 131 milisecunde. Ablajia aici (RF activată) are ca rezultat o ușoară decelerare a VT înainte de terminare în 1,3 secunde. Temperatura monitorizată de la vârful cateterului tocmai atinsese vârful (~70°C) în momentul în care VT a încetat. Înregistrarea s-a făcut ca în figurile anterioare.

este intolerant la medicamente sau când pacientul nu dorește terapie medicamentoasă pe termen lung. Pacienții cu boală cardiacă structurală care sunt candidați pentru ablație includ pe cei cu TV cu reintrare a ramurilor și cei cu TV monomorfă susținută și un ICD care primesc șocuri multiple care nu pot fi gestionate prin reprogramare sau terapie medicamentoasă concomitentă. Ocazional, TV nesusținută sau chiar PVC-uri severe simptomatice necesită ablația cu cateter RF. În unele dintre aceste cazuri, în care ectopia ventriculară apare frecvent, a apărut o disfuncție sistolică a ventriculului stâng semnificativ (probabil similar cu cardiomiopatia legată de tahicardie). După ablația cu succes, funcția ventriculară se poate îmbunătăți semnificativ sau chiar se poate normaliza.

Rezultate

La pacienții cu inimă normală structural, rata de succes a ablației TV este de aproximativ 85%.²⁸ La pacienții cu TV postinfarct, mai mult de 70% nu mai prezintă recidive ale TV după procedura de ablație în ciuda inductibilității TV sau FV rapide (doar =30% dintre pacienți nu vor avea aritmii ventriculare inductibile de orice tip și nicio recidivă spontană).

Aproape toți acești pacienți au un ICD, indiferent de rezultat. Complicațiile semnificative apar în până la 3%, inclusiv leziuni vasculare, blocaj cardiac, agravarea insuficienței cardiace, tamponada cardiacă, accident vascular cerebral și afectarea valvei; moartea este rară, dar poate apărea la pacienții cu boală coronariană severă și/sau disfuncție sistolică.

la dificultățile de cartografiere și ablație a TV la acești pacienți, deoarece tehnicile de stimulare utilizate pentru validarea înregistrărilor la locurile potențiale de ablație pot duce la o schimbare a morfologiei la un alt TV care nu apare în aceeași regiune.

După ablația TV, stimularea ventriculară se repetă pentru a evalua eficacitatea. În unele cazuri, se inițiază TV sau FV polimorfă rapidă. Semnificația clinică a acestor aritmii este neclară, dar unele dovezi au sugerat că au o probabilitate scăzută de apariție spontană în timpul urmăririi.

După cum s-a menționat mai devreme, majoritatea cazurilor de TV și FV polimorfe nu sunt în prezent susceptibile de ablație din cauza instabilității hemodinamice și a modificărilor bătăi la bătăi în secvența de activare. Cu toate acestea, unele cazuri par să aibă o sursă focală (asemănătoare cu sursele focale ale fibrilației atriale), iar dacă focarul poate fi identificat și ablat, episoadele de aritmie ulterioare pot fi prevenite. În astfel de cazuri, episoadele repetate de aritmie au caracteristici electrocardiografice constante ale bătăii sau bătăilor inițiale, sugerând astfel o sursă consistentă, care poate fi în oricare dintre ventricule. Electrograma la locurile de ablație reușită are adesea potențiale presistolice foarte ascuțite, care amintesc de potențialele Purkinje, cu o întârziere de 50 până la 100 de milisecunde până la debutul QRS (Fig. 35-18).²⁷

Indicatii

Pacienții luați în considerare pentru ablația TV cu cateter RF în absența bolii cardiace structurale sunt cei cu TV monomorfă simptomatică, susținută, când tahicardia este rezistentă la medicamente, când pacientul

Noi tehnologii de cartografiere și ablație

Sisteme de cartografiere multielectrozi. După cum sa menționat mai devreme, multe limitări ale ablației sunt legate de cartografierea inadecvată. Aceste probleme includ faptul că au doar complexe premature izolate în timpul EPS, spre deosebire de tahicardiile susținute (în AT și TV idiopatică), episoade nesusținute de TV, toleranță hemodinamică slabă a TV și morfologii multiple VT. Tehnicile standard de cartografiere eșantionează secvențial site-uri individuale și sunt prost potrivite pentru aceste situații. Sunt disponibile noi sisteme de cartografiere care permit eșantionarea mai multor site-uri simultan și încorporează algoritmi computerizați sofisticati pentru analiza și afișarea hărților globale. Aceste sisteme de cartografiere folosesc diverse tehnologii, de la electrozi multipli situați pe fiecare dintre mai multe spline ale unui cateter coș (vezi Fig. 34-16), până la utilizarea câmpurilor electrice sau magnetice de intensitate scăzută pentru a localiza vârful cateterului în inimă și pentru a înregistra și a trasa timpii de activare pe o hartă de contur a camerei, până la utilizarea de „matematice complexe” înregistrate de la electrogramă computerizată într-un computer. mijlocul unei

cavități de cameră sau pe suprafața corpului. Unele dintre aceste sisteme sunt capabile să genereze hărți de activare a unei camere întregi prin utilizarea unui singur complex cardiac, un avantaj evident la pacienții cu complexe premature rare, aritmii nesuținute sau toleranță hemodinamică slabă a aritmiilor susținute.

Cartografierea cateterului epicardic. Deși majoritatea TV pot fi ablate din endocard, cazurile ocazionale sunt rezistente la această terapie. În multe dintre aceste cazuri, ablația epicardică poate avea succes. Este adesea necesar în TV atribuită cardiomiopatiei, dar mai rar la pacienții postinfarct și cei fără boală cardiacă structurală.

Pentru a avea acces la spațiul pericardic pentru cartografierea și ablația epicardică, se introduce un ac lung de rahianestezie dintr-un abord subxifoid sub ghidaj fluoroscopic. Pe măsură ce se apropie de pericard, se injectează o cantitate mică de agent de radiocontrast. Dacă vârful acului este încă în afara pericardului, colorantul rămâne acolo unde este injectat; când s-a pătruns în spațiul pericardic, colorantul se dispersează și conturează inima. Un ghidaj este introdus prin ac și o teacă de introducere vasculară standard este schimbată peste fir. Spațiul pericardic este apoi accesibil pentru un cateter de cartografiere/ablație. Tehnicile obișnuite de cartografiere pot fi apoi aplicate. Când este selectat un loc pentru o posibilă ablație, arteriografia coronariană este de obicei justificată pentru a evita livrarea energiei RF în apropierea unei artere coronare. Acest lucru este mai puțin important în cazurile de TV postinfarct deoarece substratul TV este de obicei într-o regiune a infarctului transmural anterior. Tehnica poate fi utilizată pentru pacienții care au suferit anterior intervenții chirurgicale cardiace, deși aderențele pot oblitera porțiuni din spațiul pericardic; ocazional este necesară o mică incizie subxifoidiană pentru un acces mai bun și o vizualizare a spațiului. Cea mai frecventă complicație a cartografierii epicardice este pericardita legată de ablație; tamponada cardiacă este rară.

Ablația chimică. Ablația chimică a unei zone de miocard implicată într-o tahicardie cu alcool sau fenol a fost utilizată pentru a crea bloc AV la pacienții care nu răspund la ablația cu cateter și pentru a elimina AT și VT. Recidivele tahicardiei la câteva zile după ablația aparent reușită sunt frecvente. Necroza miocardică excesivă este complicația majoră, iar ablația cu alcool trebuie luată în considerare numai atunci când alte abordări ablativă eșuează sau nu pot fi realizate.

Mai multe alte tehnici de cartografiere/imagini au fost dezvoltate recent, inclusiv integrarea unui studiu de tomografie computerizată sau de imagistică prin rezonanță magnetică obținut anterior în sisteme de cartografiere computerizate și utilizarea ultrasunetelor intracardiace pentru a construi un facsimil al anatomiei intracardiace în orice cameră în timpul procedurilor de ablație pentru a ghida plasarea ablației anatomice și a reduce expunerea fluoroscopică la pacienții cu fracțiuni complexe de fracție fluoroscopică, utilizarea la pacienții cu algoritmi de fracțiune complexă de fluoroscopie. cu fibrilație atrială și algoritmi de evaluare a fidelității hărților de ritm cu complexe de tahicardie nativă.

TERAPIA CHIRURGICALA PENTRU TAHIARITMI

Obiectivele unei abordări chirurgicale pentru tratamentul tahicardiei sunt excizia, izolarea sau întreruperea țesutului din inimă critic pentru inițierea, menținerea sau propagarea tahicardiei, păstrând sau chiar îmbunătățind funcția miocardică. Pe lângă o abordare chirurgicală directă a aritmiei, abordările indirecte, cum ar fi anevrismectomia, bypass-ul coronarian și ameliorarea insuficienței valvulare sau a stenozei pot fi utile la pacienții selectați prin îmbunătățirea hemodinamicii cardiace și a aportului de sânge miocardic. Simpatectomia cardiacă modifică influențele adrenergice asupra inimii și a fost eficientă la unii pacienți, în special la cei care au TV recurentă cu sindrom QT lung în ciuda blocajului beta și TV polimorfă catecolaminergică.

Tahicardii supraventriculare

Există proceduri chirurgicale pentru pacienții (adulți și copii) cu AT, flutter atrial și fibrilație (vezi capitolul 38), reintrarea nodului AV și reintrarea AV (fig. 35-19). Ablația cu cateter RF tratează în mod adecvat majoritatea acestor pacienți și astfel a înlocuit intervenția chirurgicală directă, cu excepția pacientului ocazional la care ablația cu cateter RF eșuează sau care suferă concomitent o intervenție chirurgicală cardiovasculară. În unele cazuri, o încercare anterioară de ablație cu cateter RF complică intervenția chirurgicală prin obliterarea planurilor tisulare normale care există în șanțul AV al inimii sau prin friabilizarea țesuturilor. Ocazional, pacienții cu AT au focare multiple care necesită intervenție chirurgicală. Au fost dezvoltate mai multe proceduri chirurgicale pentru a trata fibrilația atrială; acestea sunt analizate în capitolul 38.

Tahicardie ventriculară

Spre deosebire de pacienții cu aritmii supraventriculare, candidații pentru terapia chirurgicală pentru aritmii ventriculare prezintă adesea disfuncție severă a ventriculului stâng, în general rezultatul bolii coronariene. Cauza bolii cardiace de bază influențează tipul de intervenție chirurgicală efectuată. Candidații sunt pacienți cu tahiaritmii ventriculare recurente, simptomatice, rezistente la medicamente, care, în mod ideal, prezintă o anomalie de mișcare a peretelui segmentar (cicatrice sau anevrism) cu funcție reziduală păstrată a ventriculului stâng, nu au beneficiat de încercări anterioare de ablație cu cateter sau nu sunt candidați pentru ablația cu cateter din cauza instabilității hemodinamice prezenței ventriculare stângi sau entrombiculoase ventriculare stângi. ablatie cu cateter). Rezultate chirurgicale mai slabe se obțin la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică.

Boala cardiacă ischemică

La aproape toți pacienții care au TV asociată cu cardiopatie ischemică, aritmia, indiferent de configurația sa pe ECG de suprafață, apare în ventriculul stâng sau pe partea ventriculară stângă a septului interventricular. Conturul electrocardiografic al TV se poate schimba de la un bloc de ramură drept la un model de bloc de ramur stâng, fără o modificare a locului de activare diastolică cea mai timpurie, sugerând astfel că locația circuitului în partea stângă.

FIGURA 35-19 Diagrama schematică care prezintă cele două abordări pentru întreruperea chirurgicală a unei căi accesorii. Șanțul AV stânga, stânga și conținutul său vascular sinusul coronar (CS) și artera coronară circumflexă (AC). Căi accesorii multiple (AP) parcurg stratul adipos. Mijloc, Abordare pentru disecția epicardică. Corect, disecție endocardică. Ambele abordări curăță stratul de grăsime și întrerup orice căi accesorii. (Din Zipes DP: Cardiac electrophysiology: Promises and contributions. J Am Coll Cardiol 13:1329, 1989. Retipărit cu permisiunea Colegiului American de Cardiologie)

DISECȚIA ENDOCARDIALĂ

Crioablația înconjurătoare

Terapia pentru aritmii cardiace

Ventriculotomie endocardică înconjurătoare

Rezecție și
crioablație focală

FIGURA 35-20 Diagrama schematică care arată procedurile chirurgicale pentru tratamentul TV postinfarct cu anevrism ventricular stâng. Un ventricul stâng deteriorat este descris ca fiind deschis de-a lungul peretelui lateral și arătând septul și mușchii papilari. Circuitul tahicardiei (stânga sus) are un curs serpentin în apropierea punctului în care anevrismul se întâlnește cu miocardul normal și uneori este superficial (linii violete) și alteori curge mai adânc (linii verzi).

Anevristectomia simplă care lasă o porțiune a anevrismului pentru sutură pierde adesea circuitul și, prin urmare, nu vindecă aritmia. Prin rezecție subendocardică, se îndepărtează un strat de endocard și țesut subiacent, incluzând cel puțin o parte din circuitul tahicardiei. O astfel de rezecție duce la eliminarea tahicardiei.

Ventriculotomia endocardică înconjurătoare încearcă să izoleze circuitul electric fără îndepărtarea țesutului, dar probabil funcționează de fapt prin incizia unor părți ale circuitului. Crioablația poate fi utilizată pentru a încercui zona de infarct sau în combinație cu rezecția țesutului deteriorat prea adânc în perete pentru a fi rezecat în siguranță.

ventriculul rămâne același, adesea lângă sept, dar calea sa de ieșire este modificată.

Abordările chirurgicale indirecte, inclusiv simpatectomia cardiotoracică, revascularizarea arterei coronare și anevrismul ventricular sau rezecția infarctului cu sau fără grefa de bypass coronarian, au avut succes în nu mai mult de 20% până la 30% din cazurile raportate. Bypass-ul coronarian ca abordare terapeutică primară a avut, în general, succes numai la pacienții care suferă de TV rapidă din cauza ischemiei severe, precum și la pacienții cu FV asociată ischemiei, dar uneori poate fi utilă la pacienții cu boală coronariană resuscitați din moarte subită și care nu au aritmii inductibile la EPS. Acești pacienți au, în general, o relație clară între episoadele de aritmie ventriculară și ischemia severă antecedentă imediată și nu au dovezi de infarct sau anomalii minime de mișcare a peretelui, dar au păstrat funcția generală a ventriculului stâng. Pacienții cu TV monomorfă susținută sau doar TV polimorfă au rareori aritmiile afectate de intervenția chirurgicală de bypass coronarian, deși poate reduce frecvența episoadelor aritmice la unii pacienți și poate preveni noi evenimente ischemice.

Tehnici chirurgicale. În general, se folosesc două tipuri de proceduri chirurgicale directe, rezecția și ablația (Fig. 35-20). Prima abordare chirurgicală directă a TV a fost ventriculotomia endocardică înconjurătoare, care presupune efectuarea unei ventriculotomii transmurale pentru a izola zonele de fibroză endocardică care au fost recunoscute vizual; această procedură este rar folosită acum. O altă procedură, rezecția subendocardică, se bazează pe date care indică faptul că aritmiile după infarctul miocardic apar mai ales la granițele subendocardice dintre țesutul normal și cel infarct. Rezecția subendocardică implică îndepărtarea unui strat de endocard cu grosimea de 1 până la 3 mm, adesea lângă marginea unui anevrism, ceea ce a fost demonstrat prin procedurile de cartografiere că conține locurile de activare diastolică mijlocie înregistrate în timpul TV. Tahicardiile care apar din apropierea bazei mușchilor papilari sunt tratate cu o criosondă răcită la -70°C. Crioablația poate fi folosită și pentru a izola zonele ventriculului care nu pot fi rezecate și este adesea combinată cu rezecția. De asemenea, laserele au fost folosite cu succes, dar echipamentul este costisitor și greoi.

Rezultate. Pentru tahiaritmiile ventriculare, mortalitatea operatorie variază de la 5% la 10%; succesul, definit ca absența recurenței aritmiilor ventriculare spontane, este atins la 59% până la 98% dintre pacienți. În centrele cu experiență, mortalitatea operațională poate fi de până la 5% la pacienții stabili supuși procedurilor electrice, 85% până la 95% dintre supraviețuitori fiind lipsiți de tahiaritmii ventriculare inductibile sau spontane. Ratele de recurență pe termen lung variază de la 2% la 15% și se corelează cu rezultatele studiului de stimulare electrofiziologică postoperatorie a pacientului. Supraviețuirea operativă este puternic influențată de gradul disfuncției ventriculare stângi.

Mortalitatea operativă pentru implantarea ICD fără toracotomie este mult mai mică de 1%, cu o rată anuală a mortalității prin moarte subită cardiacă mai mică de 2%. Din cauza diferenței de supraviețuire operativă și a spitalizării mai scurte cu inserarea ICD decât cu intervenția chirurgicală directă pentru TV și ratele de succes pentru ablația cu cateter la

pacienții care au un ICD, dar suferă episoade frecvente de TV, acum sunt efectuate puține proceduri chirurgicale curative.

Studii electrofiziologice

Studiu electrofiziologic preoperator. La pacienții pentru care este planificată o terapie chirurgicală directă pentru TV, este de obicei justificată o EPS preoperatorie. Acest studiu implică inițierea TV și cartografierea electrofiziologică pentru a localiza zona de rezecat, așa cum se face cu ablația cu cateter. Cartografierea preoperatorie a cateterului este contraindicată la pacienții cu trombi ventriculari stângi cunoscuți care ar putea fi dislocați de cateterul de cartografiere.

Cartografie ventriculară intraoperatorie. Harta electrofiziologică este, de asemenea, efectuată în momentul intervenției chirurgicale, chirurgul utilizând o sondă portabilă sau o matrice de electrozi cuplate cu tehnici computerizate care oferă instantaneu o hartă de activare generală, ciclu cu ciclu. Secvența activării în timpul VT poate fi reprezentată grafic și aria de activare cea mai timpurie determinată. Rezeția sau crioablația țesutului din care sunt făcute aceste înregistrări vindecă de obicei VT, indicând astfel că reprezintă o porțiune critică a circuitului de reintrare. Când cea mai timpurie activitate electrică endocardică înregistrată are loc mai puțin

cu mai mult de 30 de milisecunde înainte de debutul complexului QRS, porțiunile critice ale circuitului pot fi în septul interventricular sau în apropierea epicardului peretelui liber. La unii pacienți, cartografierea intramurală utilizând un electrod cu ac plonjant poate fi utilă. Majoritatea centrelor au folosit o strategie de rezeție subendocardică „secvențială” în care VT este inițiată, cartografiată și ablată (rezețată sau crioablată) în timp ce inima este caldă și bate, iar stimularea se repetă imediat. Dacă VT mai poate fi inițiată, cartografierea și rezeția sunt de asemenea repetate până când VT nu mai poate fi inițiată. Reintrarea în jurul unei cicatrice inferioare, cu o cale diastolică critică limitată la un istm al mușchiului ventricular între cicatrice și inelul valvei mitrale, poate fi vindecată prin crioablația acestui istm. Ratele de vindecare în această situație depășesc 93%.

Referințe

Terapie farmacologică

Rosen MR, Janse MJ: Conceptul parametrului vulnerabil: Gambit sicilian revăzut. J Cardiovasc Pharmacol 55:428, 2010.

Voora D, Ginsburg GS: Aplicația clinică a farmacogeneticii cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 60:9, 2012.

Guo L, Abrams RM, Babiarz JE, et al: Estimarea riscului de proaritmie indusă de medicamente folosind cardiomiocite derivate din celule stem pluripotente induse de om. Toxicol Sci 123:281, 2011.

Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer P: Chinidina revizuită. Am J Med 122:317, 2009.

Viskin S, Wilde AA, Guevara-Valdivia ME, et al: Chinidina, un medicament care salvează vieți pentru sindromul Brugada, este inaccesibil în multe țări. *J Am Coll Cardiol* 61:2383, 2013.

Belhassen B: Este chinidina medicamentul ideal pentru sindromul Brugada? *Ritmul inimii* 9:2001, 2012.

Sestito A, Molina E: Fibrilația atrială și tratamentul farmacologic: Rolul propafenonei. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16:242, 2012.

Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, et al: Amiodarone: Review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 33:539, 2010.

Pollak PT: Cât de toxică este amiodarona pentru ficat? *J Gastrointest Liver Dis* 19:11, 2010.

Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I: Efectele terapiei cu amiodarona asupra funcției tiroidiene. *Nat Rev Endocrinol* 6:34, 2010.

Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Kober L: Eficacitatea și siguranța dronedaronei: o revizuire a studiilor randomizate. *Expert Opin Drug Saf* 9:189, 2010.

Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL și colab: Dronedarona în fibrilația atrială permanentă cu risc ridicat. *N Engl J Med* 365:2268, 2011.

Kerin NZ, Jacob S: Eficacitatea sotalolului în prevenirea fibrilației atriale postoperatorii: o meta-analiză. *Am J Med* 124:875.e1, 2011.

Rao SO, Boramanand NK, Burton DA, Perry JC: Tahicardie atrială la adulți tineri și adolescenți cu boală cardiacă congenitală: conversie folosind sotalol oral în doză unică. *Int J Cardiol* 136:253, 2009.

Steinwender C, Honig S, Kypta A și colab.: Pre-injectarea sulfatului de magneziu îmbunătățește eficacitatea ibutilidei pentru conversia flutterului atrial persistent tipic, dar nu și atipic. *Int J Cardiol* 141:260, 2010.

Banchs JE, Wolbrette DL, Samii SM și colab.: Eficacitatea și siguranța dofetilidei la pacienții cu fibrilație atrială și flutter atrial. *J Interv Card Electrophysiol* 23:111, 2008.

Mykitysey A, Bauman JL, Razminia M, et al: Observații privind siguranța și eficacitatea dofetilidei la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică și funcție normală a ventriculului stâng. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 12:36, 2007.

Baquero GA, Banchs JE, Depalma S, et al: Dofetilida reduce frecvența aritmiilor ventriculare și a terapierilor implantabile cu defibrilator cardioverter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:296, 2012.

Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S, Belardinelli L: Baza electrofiziologică pentru acțiunile antiaritmice ale ranolazinei. *Ritmul inimii* 8:1281, 2011.

Frommeyer G, Rajamani S, Grundmann F, și colab.: Noi perspective asupra profilului electrofiziologic benefic al ranolazinei în insuficiența cardiacă: Prevenirea fibrilației ventriculare cu refractarie crescută la postrepolarizare și fără proaritmie indusă de medicamente. J Card Fail 18:939, 2012.

Electroterapie pentru aritmii cardiace

Arya A, Silberbauer JS, Vrahimides J, și colab: Prima dată și cardioversie repetată a tahiaritmiilor atriale - o comparație a rezultatelor. Int J Clin Pract 64:1062, 2010.

Loffredo L, Angelico F, Perri L, Violi F: Terapia în amonte cu statină și recurența fibrilației atriale după cardioversie electrică. Revizuirea literaturii și meta-analiză. BMC Cardiovasc Disord 12:107, 2012.

Shelton RJ, Brown BD, Allinson A și colab.: O comparație între defibrilația monofazică și bifazică pentru cardioversia fibrilației atriale persistente la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă. Int J Cardiol 147:405, 2011.

Houmsse M, Daoud EG: Biofizica și utilitatea clinică a ablației cateterului cu radiofrecvență cu vârf irigat. Expert Rev Med Devices 9:59, 2012.

Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al: The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation. Pacing Clin Electrophysiol 35:1162, 2012.

Miller MA, Dukkipati SR, Chinitz JS, et al: Suport hemodinamic percutanat cu Impella 2.5 în timpul ablației tahicardiei ventriculare legate de cicatrice (PERMIS 1). Circ Arrhythm Electrophysiol 6:151, 2013.

Knecht S, Sacher F, Wright M și colab.: Urmărirea pe termen lung a ablației cu fibrilație ventriculară idiopatică: un studiu multicentric. J Am Coll Cardiol 54:522, 2009.

Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A și colab.: Ablația cu cateter cu radiofrecvență irigată ghidată de cartografierea electroanatomică pentru tahicardia ventriculară recurentă după infarctul miocardic: Trialul multicentric de ablație a tahicardiei ventriculare termocool. Circulație 118:2773, 2008.

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Charles D. Swerdlow, Paul J. Wang și Douglas P Zipes

CONTEXT: STIMULARE ELECTRICA CARDIACĂ, 721

Efectele locale și globale ale cardiace

Stimulare electrică, 721

Principiile stimulării bioelectrice, 721

Electrogramă intracardiacă, 723

Hemodinamică legată de stimulare, 723

INDICAȚII ȘI DISPOZITIV

SELECȚIE, 724

Indicații: stimulatori cardiace, 724

Indicații: Implantabil

Defibrilatoare-cardiovertice, 724

Stimulatori cardiace cu o singură cameră versus dublă și defibrilatoare cardiace implantabile, 725

HARDWARE, 725

Stimularea și defibrilarea

Plumbi, 725

Stimulator cardiac și implantabil

Cardio-defibrilator

Generatoare, 726

DETECȚIE VS DETECȚIE, 726

MODURI DE IMPULSARE, CICLURI DE CRONOMETRAGE, PERIOADA DE BLKING ȘI REFRACTARE, 727

Moduri de stimulare, 727

Perioade de golire și refractare, 727

DETECȚIA TAHICARDII VENTRICULARE ȘI

FIBRILAȚIE ÎN CARDIOVERTER-DEFIBRILATORE IMPLANTABILE, 730

Rate, durată și zone de detectare, 730

Tahicardie supraventricular-ventriculară

Discriminatori, 730

ELECTROTERAPIE PENTRU TAHIARITMIILE VENTRICULARE, 731

Stimularea antitahicardică, 731

Socuri de cardioversie și defibrilare, 731 Reducerea șocului, 732

DEPANARE CLINIC COMUNE

PROBLEME, 733

Stimolatoare cardiace, 733

Defibrilatoare-cardiovertice implantabile, 734

COMPLICAȚII, 739

Complicații legate de implant, 739

URMAR, 739

Management de la distanță, 739

Viața cu dispozitive, 741

REFERINȚE, 742

GHID, 743

CONTEXT: STIMULARE ELECTRICA CARDIACA

Terapia electrică pentru aritmii cardiace include impulsuri de stimulare de joasă tensiune, care sunt utilizate pentru a trata bradicardia sau pentru a furniza stimularea antitahicardică (ATP) pentru terminarea tahicardiilor reintrante și pulsuri de șoc de înaltă tensiune, care sunt utilizate pentru a defibrila fibrilația atrială (FA) sau fibrilația ventriculară (VF) sau fibrilația ventriculară (VF) sau ventriculară tahicardică.

Un stimul electric aplicat interacționează cu activitatea electrică cardiacă prin intermediul câmpului său electric rezultat, care este proporțional cu derivata spațială a tensiunii aplicate (rata locală de schimbare în raport cu derivata distanței). Răspunsul inimii este mediat de proprietățile pasive și active (canal ionic) ale membranelor celulare, de proprietățile conexiunilor electrice dintre celulele cardiace și, eventual, de efectele electrice intracelulare directe.

Efectele locale și globale ale stimulării electrice cardiace

Local. Stimularea cardiacă necesită un stimul local suficient pentru a depolariza (reduce potențialul de membrană al) miocardului local în timpul diastolei și a iniția un front de undă de autopropagare de depolarizare. Pentru a obține acest efect local, impulsurile de stimulare sunt furnizate de la electrozi cu suprafețe mici (1 până la 6 mm²). Intensitatea câmpului local necesară este de aproximativ 1 V/cm. Se spune că un stimul care stimulează cu succes miocardul local îl captează.

Stimularea bradicardiei necesită ca stimulul să capteze miocardul local complet excitabil în timpul diastolei. Frontul de undă stimulat se propagă apoi în cea mai mare parte sau în întregul miocard, care este, de asemenea, complet excitabil, rezultând astfel depolarizarea electrică a celulelor și contracția mecanică rezultată. În contrast, stimulii ATP trebuie să interacționeze cu circuitul de reintrare specific care conduce tahicardia, care este în general îndepărtat de locul de stimulare și trebuie să facă acest lucru în timp ce cea mai mare parte a miocardului este refractar sau relativ refractar. Astfel, stimulul ATP trebuie să capteze miocardul local în timpul perioadei relative refractare, să se propagă în circuitul de reintrare prin miocardul relativ refractar, să intre în circuit în timpul unui interval excitabil de refractare și să termine tahicardia provocând un bloc bidirecțional (vezi capitolul 33). Forța stimulului pentru captarea locală de către ATP este mai mare decât cea pentru stimularea bradicardiei, deoarece pulsurile ATP sunt de obicei livrate către miocardul care este relativ refractar, mai degrabă decât complet excitabil.

Global. Spre deosebire de stimulare, inițierea și terminarea AF sau FV prin șocuri necesită efecte de câmp global. Șocurile de defibrilare sunt furnizate de la electrozi cu suprafețe mari (400 până la 800 mm² pentru electrozii transvenoși, 35 până la 70 cm² pentru electrozii subcutanați sau epicardici și 75 până la 100 cm² pentru electrozii/plasturi transtoracici) separați la 10 până la 40 cm. Intensitatea minimă a câmpului global necesară pentru defibrilarea ventriculară este de 3 până la 4 V/cm când se utilizează șocuri bifazice și de 5 până la 6 V/cm când se utilizează șocuri monofazice. Deși intensitatea câmpului necesară pentru defibrilare este doar câțiva multipli față de cea necesară pentru stimulare, defibrilarea necesită ca aceste intensități de câmp să fie atinse în întregul (sau aproape în întregime) miocardului ventricular, în timp ce stimularea necesită atingerea acesteia doar local, la câțiva milimetri de electrodul vârfului. Numai această diferență spațială în cerințele câmpului necesită ca impulsurile de defibrilare să conțină aproximativ un milion de ori mai multă energie decât un impuls de stimulare. În plus, constanta de timp cardiacă (vezi mai târziu) este de aproximativ 10 ori mai mare pentru defibrilare decât pentru stimulare. Combinând aceste două considerente, impulsurile de defibrilare necesită aproximativ 10 milioane de ori mai multă energie decât impulsurile de stimulare.

Principiile stimulării bioelectrice

Praguri pentru stimulare și defibrilare. Un stimul de prag este stimulul minim necesar pentru a evoca un răspuns. Stimulii mai slabi decât pragul nu evocă niciodată un răspuns, iar stimulii mai puternici decât pragul evocă întotdeauna un răspuns. Astfel, pragul pentru

stimulare este puterea minimă a stimulului necesară pentru depolarizarea miocardului local și pentru a iniția un răspuns propagat. Defibrilarea este cel mai bine descrisă printr-o curbă de probabilitate de succes (Fig. 36-1A) mai degrabă decât printr-un prag.1 Forța șocului este reprezentată în abscisă și probabilitatea de defibrilare reușită pe ordonată. Deoarece defibrilarea este probabilistică, aceeași forță de șoc relevantă din punct de vedere clinic poate fie să reușească, fie să eșueze în încercări succesive. Cu toate acestea, termenul de prag de defibrilare (DFT) este folosit ca forță minimă de șoc care are ca rezultat defibrilarea în timpul testării. Testarea DFT se referă la diferite metode care evaluează eficacitatea defibrilației prin calcularea unei forțe de șoc pe porțiunea înclinată a curbei pe baza succeselor și eșecurilor câtorva șocuri la diferite forțe. Astfel, aceste metode se bazează pe eșantionarea limitată, discretă a unei statistici continue

distribuție (Fig. 36-1B). Deoarece eșantionarea repetată a unei distribuții de probabilitate poate duce la variații, măsurătorile repetate ale DFT au ca rezultat variații ale valorilor măsurate.

Forme de undă. Forma de undă a unui impuls electric este modelul temporal al amplitudinii acestuia, măsurat prin tensiune (sau curent). Tensiunea este un parametru critic pentru stimulare sau defibrilare, deoarece determină câmpul electric care interacționează cu inima. În general, curentul este legat liniar de tensiune prin legea lui Ohm ($V = IR$, unde V este tensiunea, I este curentul și R este rezistența). Durata formei de undă este critică deoarece un impuls de stimulare sau un șoc interacționează cu inima pe durata formei de undă. Mai mult, cursul în timp al răspunsului inimii la un impuls de stimulare sau de defibrilare depinde de procesele cu canale ionice pasive și active dependente de timp, denumite în mod colectiv constanta de timp a membranei (T_m) a țesutului cardiac (vezi capitolul 33). Astfel, parametrul electric cel mai ușor de măsurat relevant pentru stimulare sau defibrilare este tensiunea (sau curentul) în funcție de timp. Deși șocurile cu cardioverter-defibrilator implantabil (ICD) sunt adesea specificate în termeni de energie (jouli), energia nu este un determinant direct al defibrilației.

Toate stimularea și defibrilarea în dispozitivele implantabile rezultă din descărcarea unui condensator. Astfel, ele au o tensiune fixă de front și o tensiune de fugă determinate de durata formei de undă și constanta de timp a formei de undă T_w , care este definită ca produsul dintre capacitatea (C) și rezistența electrică (R) a căii de stimulare sau de defibrilare (electrozi și țesut, $T_w = RC$). T_w este durata în care condensatorul furnizează 86% din energia sa stocată. Deoarece formele de undă de stimulare sunt impulsuri scurte furnizate prin căi de înaltă rezistență, ele aproximează impulsuri de tensiune constantă cu o amplitudine mai mică, o durată mai lungă după potențiale de polaritate opusă (Fig. e36-1A). Impulsurile de defibrilare sunt forme de undă exponențiale trunchiate, de înaltă tensiune, cu descărcare capacitivă, așa cum se arată în Figura e36-1B. Formele de undă bifazice defibrilează mai eficient (tensiune mai mică) decât formele de undă monofazice (Fig. e36-

1C). ICD-urile furnizează forme de undă bifazice „cu un singur condensator” în care tensiunea inițială a celei de-a doua faze este egală cu tensiunea finală a primei faze, deoarece pot fi generate prin inversarea polarității unui singur condensator după trunchierea primei faze și apoi continuând descărcarea.

Relația Forță-Durată. O grafică a puterii stimulului necesară pentru stimulare sau a forței șocului necesară pentru defibrilare în funcție de durata pulsului este cunoscută sub numele de curbă putere-durată (Fig. 36-2). Curba rezistență-durată poate fi aproximată printr-o funcție inversă exponențială sau hiperbolică. Curba rezistență-durată este caracterizată de doi parametri. Reobaza este asimptota de lungă durată (în esență cea mai mică valoare), care este determinată de proprietățile sistemului de derivație și ale interfeței electrod-miocardic.

Cronaxia este durata la care pragul este de două ori mai mare decât amplitudinea reobazei. Poate fi considerată o aproximare a unei constante de timp membranare agregate pentru miocard. Din punct de vedere clinic, cronaxia este importantă pentru proiectarea stimulatoarelor cardiace și a ICD-urilor eficiente, deoarece se referă la forma de undă care stimulează sau defibrilează cu cea mai scăzută energie, iar reducerea la minimum a energiei necesare este o considerație importantă pentru longevitatea și dimensiunea stimulatoarelor cardiace și a generatoarelor ICD. O formă de undă cu o durată aproximativ egală cu pașii cronaxiei cu cea mai mică energie. În prezent, nicio teorie cuprinzătoare nu permite determinarea duratei formei de undă care defibrilează cu cea mai mică energie din primele principii, dar aproximările și datele empirice o raportează la cronaxie. Pentru formele de undă de defibrilare cu descărcare capacitivă, durata (a primei faze a unei forme de undă bifazice) care defibrilează cu energie minimă poate fi considerată intermediară între durata optimă de răspuns a membranei celulare (cronaxie sau T_m) și durata optimă pentru ca condensatorul să își livreze încărcarea (tw). De obicei, Tw depășește T_m , astfel încât faza 1 a formelor de undă transvenoase bifazice depășește cronaxia cu 25% până la 75%.

Programarea puterii, duratei și polarității impulsurilor de stimulare și defibrilare. Duratele impulsurilor de stimulare și defibrilare sunt optimizate pentru a obține rezultatul fiziologic dorit cu

B DFT MĂSURAT

Primul șoc Al doilea șoc

Al treilea șoc

Al patrulea șoc

■ —► Succes >5 J

FIGURA 36-1 Relația dintre curba probabilității de succes a defibrilației (A) și DFT măsurată (B) în timpul testării repetate la un pacient individual, folosind secvența de trei sau patru șocuri de testare prezentată în C. Această secvență, cunoscută sub numele de protocol de căutare binar, începe la 12 J, puterea șocului cu o probabilitate de succes de 50% 50 (DF50). Procesul definit de protocolul de căutare binar are ca rezultat o singură valoare, pe care clinicianul o înregistrează ca „DFT” al pacientului. Panoul din dreapta sus arată distribuția statistică a 50.000 de repetări simulate ale acestui proces DFT de căutare binară aplicată curbei probabilității de succes a defibrilației. Chiar și pentru valoarea DFT măsurată cel mai frecvent (16 J), există doar aproximativ o treime șansa ca repetarea procesului să dea același rezultat. DFT medie măsurată (14,5 J) corespunde DF68. Cu toate acestea, 1 SD de DFT măsurate se extinde de la DF30 la DF87. (Modificat din Smits K, Virag N: Impactul protocolului testului de defibrilare și al repetiției testului asupra probabilității de îndeplinire a criteriilor de implantare. *Pacing Clin Electrophysiol* 34:1515, 2011.)

B TIMP

FIGURA e36-1 Forme de undă de stimulare și defibrilare. Toate formele de undă de stimulare și defibrilare din dispozitivele implantabile au forme de undă de descărcare capacitivă cu o tensiune de vârf fixă și o tensiune de margine de fugă determinate de durata formei de undă și constanta de timp T_w A, forma de undă de

stimulare. B, Formă de undă exponențială trunchiată monofazică cu tensiunea inițială V_i și tensiunea finală V_f . În comparație cu forma de undă de stimulare, tensiunea este de aproximativ 100 de ori mai mare și durata este de aproximativ 10 ori mai mare. C, Formă de undă exponențială trunchiată bifazică cu tensiunea inițială a celei de-a doua faze, $V_i(2)$, egală cu tensiunea finală a primei faze, $V_f(1)$.

Lățimea impulsului (ms)

FIGURA 36-2 Relațiile dintre curbele de rezistență ventriculară cronică-durată de la un canin, exprimate ca potențial (V), sarcină ($|I|C$) și energie (J Rheobase este pragul la o durată infinit de lungă a pulsului. Chronaxie este durata pulsului la dublul reobazei. (Retipărit din Stokes K. [ed]: Modern Cardiac Pacing, Mount Kisco, NY, Futura, 1985, pp. 33-77.)

consum minim de energie din bateria dispozitivului. De obicei, tensiunea de ieșire pentru stimulare este setată la 1,5 până la 2 ori pragul la durate ale impulsului de 0,4 până la 0,5 milisecunde și la 1,5 până la 2 ori cronaxia de stimulare de 0,2 până la 0,3 milisecunde. Marje de siguranță mai mici pot fi programate pentru stimulatoarele cardiace care determină capturarea automată, de la ritm la ritm. Puterea șocului pentru defibrilare este de obicei programată în apropierea ieșirii maxime a ICD de 750 până la 900 V sau 30 până la 40 J, cu durate de impuls de 3,5 până la 6 milisecunde pentru prima fază a formelor de undă bifazice, mai lungă decât cronaxia de defibrilare de aproximativ 3 milisecunde, dar spre capătul scurt al intervalului de tensiune de stocare a ICD-ului pentru a furniza energie condensator.

La intervalele lungi de cuplare utilizate pentru stimularea bradicardiei, pragul de stimulare este mai mic dacă electrodul negativ (catodul) este utilizat pentru stimulare, dar la intervale scurte de cuplare, care pot iniția tahiaritmii, pragul de stimulare este mai scăzut pentru electrodul pozitiv (anodul). Astfel, stimularea catodală este preferată pentru stimularea bradicardiei pentru a spori longevitatea dispozitivului și pentru a minimiza proaritmia. Stimularea anodă a electrodului de defibrilare ventricular drept este preferată pentru defibrilare, deși polaritatea are un efect redus asupra eficacității defibrilației pentru formele de undă de defibrilare bifazică utilizate în prezent.

Efecte metabolice asupra pragurilor de stimulare și defibrilare. Cea mai importantă anomalie metabolică din punct de vedere clinic este hiperkaliemia, care crește pragurile de stimulare și defibrilare și modifică percepția provocând întârzieri ale conducerii și blocaj local al conducerii. În plus, acidoza sau alcaloza marcată mărește pragurile de stimulare, dar nu afectează pragurile de defibrilare. Hipotiroidismul profund poate ridica, de asemenea, pragul de stimulare.

Electrograma intracardiacă

O electrogramă (EGM) afișează diferența de potențial electric între două puncte din spațiu în timp. Electrocardiograma (ECG), înregistrată de la doi electrozi de pe suprafața corpului, înregistrează activitatea electrică din întreaga inimă. În schimb, EGM-urile înregistrate de la electrozi mici de stimulare endocardică sau epicardică înregistrează doar activitate locală. Deoarece EGM-urile înregistrează o diferență de potențial între două puncte, sunt întotdeauna necesari doi electrozi. Cu toate acestea, în uz comun, termenii unipolar și bipolar se referă la numărul de electrozi intracardiaci din perechea de electrozi de înregistrare. EGM-urile unipolare sunt înregistrate între un electrod din inimă și un electrod de la distanță, în timp ce EGM-urile bipolare sunt înregistrate între doi electrozi intracardiaci. Terminologia unipolară și bipolară corespunzătoare este aplicată electrozilor utilizați pentru stimulare.

EGM-urile unipolare sunt înregistrate între un electrod cu vârf mic din inimă și un electrod mare de la distanță (indiferent), de obicei carcasa metalică a dispozitivului generator de impulsuri sau cutie. Locația electrodului de la distanță are un efect redus asupra EGM cardiac, dar poate înregistra potențiale noncardice, cum ar fi miopotențialele pectorale. EGM-urile bipolare (bipolare adevărate) sunt înregistrate între electrozii vârf și inel pe un cablu. EGM-urile bipolare integrate sunt înregistrate între vârful unui cablu de defibrilare a ventriculului drept și bobina mare a ventriculului drept. În comparație cu electrozii bipolari adevărați (de vârf la inel), EGM-urile bipolare integrate au un câmp vizual mai larg și, prin urmare, au mai multe șanse să suprasenseze semnale nonfiziologice sau semnale fiziologice care nu reflectă depolarizarea miocardică locală (Fig. 36-3A). Semnalele care nu provin din miocardul local sunt numite semnale de câmp îndepărtat. Acestea includ semnale care provin dintr-o cameră cardiacă diferită.

Amplitudinea tipică a EGM atriale și ventriculare transvenoase este în intervalul 1,0 până la 5 mV și, respectiv, 5 până la 20 mV. Conținutul de frecvență al EGM ventriculare și atriale este similar (5 până la 50 Hz). Undele T au o frecvență mai mică (1 până la 10 Hz), în timp ce majoritatea miopotențialelor noncardice și interferențele electromagnetice au frecvențe mai mari. Acest lucru permite utilizarea filtrelor electronice de trecere în bandă pentru a reduce detectarea semnalelor care nu reprezintă depolarizarea miocardică (supradetecție) (Fig. 36-4).

Hemodinamică legată de stimulare

Răspuns cronotrop

Frecvența cardiacă și volumul accidentului vascular sunt cei doi factori determinanți ai debitului cardiac, care crește de cinci ori până la șase ori pentru a satisface cerințele metabolice de la repaus până la efort maxim. Capacitatea ritmului cardiac de a crește în timpul efortului este denumită competență cronotropă. Joacă un rol deosebit de important pe măsură ce efortul se apropie de apogeu.

Sincronia atrioventriculară

Umplerea atrială a ventriculului stâng are loc pe toată durata diastolei atâta timp cât valva mitrală rămâne deschisă, începând cu faza de umplere diastolică precoce. La sfârșitul diastolei, imediat înainte de debutul sistolei, atriile se contractă, ceea ce are ca rezultat un bolus de sange care contribuie apreciabil la volumul sistologic ventricular. Maximizarea contribuției atriale la debitul cardiac necesită sincronizarea optimă a activării electrice a atriilor înainte de debutul contracției ventriculare. Coordonarea activării electrice atriale și ventriculare și a contracției mecanice se numește sincronie atrioventriculară (AV). Prezența sincroniei AV poate crește debitul cardiac cu 25% până la 30%. Pacienții cu afectare a funcției diastolice sau a funcției sistolice afectate sunt cei mai dependenți de transportul atrial.

Orice circumstanță care împiedică sincronizarea adecvată a contracției atriale și ventriculare poate duce la deteriorarea sincroniei AV împreună cu consecințele hemodinamice ale acesteia. Cea mai dezavantajoasă relație de sincronizare AV din punct de vedere hemodinamic apare în timpul stimulării ventriculare cu conducere retrogradă (ventriculoatrial [VA]), ceea ce are ca rezultat sincronia inversă (AV) și contracția atrială în timp ce valvele AV sunt închise. Sindromul stimulatorului cardiac poate apărea dacă conducerea retrogradă este prezentă în timpul stimulării ventriculare cu o singură cameră sau în timpul stimulării cu două camere cu pierderea stimulării atriale sau cu senzori nesiguri. Pacienții cu intervale PR lungi pot prezenta mai multe cauze de deteriorare a asincroniei mecanice (în ciuda sincroniei electrice), în funcție de gradul de prelungire a PR. Dacă intervalul PR este extrem de lung, astfel încât unda P anterioară apare în timpul sistolei ventriculare precedente, contracția atrială are loc când valva mitrală este închisă, situație asemănătoare stimulării ventriculare cu conducere retrogradă, dar fără activare atrială retrogradă. Dacă intervalul PR este puțin mai scurt, contracția atrială are loc după ce valva mitrală s-a deschis, dar înainte ca o mare parte din contribuția atrială pasivă la umplerea ventriculară să fi fost finalizată. Ca rezultat, poate exista insuficiență mitrală diastolică din cauza fluxului înapoi de la ventriculul stâng către atriul stâng, în timp ce valva mitrală rămâne deschisă înainte de a începe sistola ventriculară. Dacă intervalul PR este prea scurt, contribuția contracției atriale este insuficientă deoarece valva mitrală se închide înainte ca sistola atrială să fie completă. Sindromul stimulatorului cardiac se referă la constelația de simptome cauzate de pierderea sincroniei AV mecanice. După cum sa menționat, poate apărea cu disociere AV sau cu asociere AV 1: 1 care are ca rezultat o secvență adversă de contracție ventriculară și atrială.

Studiile au examinat consecințele clinice ale lipsei de sincronie AV. În studiul MOST, pacienții cu boală a nodului sinusal au fost

asincronia, care are efecte hemodinamice adverse (vezi capitolul 26). La pacienții cu disfuncție ventriculară stângă subiacentă, stimularea ventriculară dreaptă crește incidența insuficienței cardiace și a FA.2 Deși nu a fost stabilit un interval PR maxim, unii clinicieni folosesc o „limită” de aproximativ 350 până la 400 milisecunde. La pacienții cu conducere AV intactă, dar cu un interval PR lung, poate exista un „compromis” hemodinamic între a

avea un timp AV optim și acceptarea hemodinamicii afectate a stimulării ventriculare drepte. Algoritmii de stimulare pentru a evita stimularea inutilă a ventriculului drept la pacienții cu conducere intraventriculară normală sunt discutați mai târziu în Moduri de stimulare.

INDICAȚII ȘI

Bipolar integrat

Bipolar adevărat

SE

FIGURA 36-3 Proiectarea derivației de defibrilare și stimulare. A, Componentele de bază ale unui cablu de stimulare de fixare pasivă: varietăți de construcție a conductorului. Panoul superior: design coaxial bipolar cu o bobină multifilară interioară înconjurată de izolație (internă), o bobină multifilară exterioară și izolație exterioară. Panoul inferior: Schema unui cablu de fixare pasiv cu identificarea electrodului, izolației, conductorului și pinului conectorului. B, Cabluri de defibrilare bipolare adevărate (sus) și bipolare integrate (jos). Adevărata derivație bipolară detectează între vârful distal și inelul proximal, care sunt dedicate stimulării și detectării. Cablurile bipolare adevărate au o singură bobină. În schimb, bipolar integrat conduce ritmul și sensul între vârf și bobina distală. Bobina distală este utilizată pentru detecție, stimulare și defibrilare. Sondele bipolare integrate conțin și o a doua bobină proximală, care mărește suprafața derivației pentru defibrilare. Fixarea pasivă (sus) sau fixarea activă (jos) poate fi utilizată cu oricare dintre modelele de derivație. ETFE = etiltetrafluoretilenă; PTFE = politetrafluoretilenă; SE = electrod de detectare; SVC = vena cavă superioară.

Helix izolat cu PTFE la vârf

atribuit aleatoriu la stimularea DDD versus VVI. Studiul a demonstrat o incidență mai scăzută a FA și a insuficienței cardiace în brațul de stimulare DDD.¹

Cablu izolat ETFE

SELECTAREA DISPOZITIVULUI

Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii/Societatea de Ritm Inimă (ACC/AHA/HRS) pentru terapia bazată pe dispozitiv pentru anomalii ale ritmului cardiac au fost actualizate în 2008.³ Secțiunea Ghid din acest capitol oferă linii directoare care se aplică stimulatoarelor cardiace și ICD-urilor. Ghidurile pentru dispozitivele de resincronizare cardiacă sunt prezentate în Capitolul 26.

Indicații: stimulatoare cardiace

Principalele indicații pentru stimularea permanentă sunt ameliorarea sau prevenirea bradicardiei simptomatice. Acestea sunt susținute de un puternic consens al experților, dar au fost dezvoltate înainte de era studiilor controlate randomizate. Cele mai puternice indicații sunt legate de ameliorarea simptomelor confirmate a fi cauzate de bradicardie. Stimularea este, de asemenea, indicată pentru pacienții care au documentat bradicardie asimptomatică și pentru cei cu simptome în concordanță cu bradicardie, dar fără documente privind bradicardia în timpul simptomelor, cu condiția ca cauzele alternative ale simptomelor să fi fost excluse și ca simptomele să fie suficient de grave. Stimularea este indicată pentru prevenirea bradicardiei simptomatice la pacienții asimptomatici dacă riscul de progresie rapidă spre simptome grave este mare. Această indicație se aplică cel mai frecvent la pacienții cu boală avansată de

sistemul His-Purkinje care sunt expuși riscului de bloc AV brusc, de grad înalt, fără un ritm de evadare adecvat.

Consecințele adverse ale stimulării ventriculare drepte

La pacienții cu conducere AV afectată, stimularea DDD asigură stimularea ventriculară dreaptă pentru a se asigura că intervalul AV este în intervalul fiziologic. Cu toate acestea, stimularea ventriculară dreaptă are ca rezultat intraventriculară

Indicații: Defibrilatoare-cardiovertice implantabile

ICD-urile sunt indicate pentru prevenirea morții subite din VT/FV, fie ca „prevenție secundară” la pacienții care au fost resuscitați.

30-

LU Q

25-

20-

Interval tipic de unde

R

15-

LU

10-

tr

CM

<0 coo

o JO

HERTZ

FIGURA 36-4 Spectrul de frecvență electromagnetică al contracției ventriculare.

intracardiac

Stimularea adaptativă la frecvență este recomandată pentru pacienții cu incompetență cronotropă simptomatică semnificativă care demonstrează o îmbunătățire a simptomelor după ce este programată stimularea adaptativă la frecvență. Stimularea atrială cu o singură cameră nu este, în general, recomandată, deoarece mulți pacienți cu boală a nodului sinusal sunt expuși riscului de bloc AV, dar poate fi luată în considerare la pacienții cu conducere AV normală și ventriculară.

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Bloc atrioventricular și bloc bifascicular/trifascicular

Stimularea cu două camere este recomandată în loc de stimularea ventriculară cu o singură cameră la pacienții cu aceste blocuri, pe baza consensului experților. Cu toate acestea, studiile controlate randomizate efectuate exclusiv sau în principal la pacienții vârstnici, sedentari nu au susținut superioritatea stimulării cu două camere pentru obiectivele majore, altele decât sindromul stimulatorului cardiac (de exemplu, FA, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă). Studiile timpurii, randomizate acute au demonstrat că stimularea cu două camere îmbunătățește toleranța la efort în comparație cu stimularea ventriculară cu frecvență fixă, dar beneficiul față de stimularea ventriculară adaptativă la frecvență a fost inconsecvent. Astfel, stimularea ventriculară cu o singură cameră este o alternativă acceptabilă la stimularea cu două camere la pacienții cu bloc AV care au afecțiuni clinice care limitează beneficiile stimulării cu două camere (de exemplu, stilul de viață sedentar) și la cei la care problemele tehnice precum limitările accesului vascular exclud sau cresc riscul asociat cu introducerea unei derivații atriale.

oo oo

<0 coo

evenimente. PVC

= prematur

de TV/FV susținută sau ca „prevenție primară” la pacienții fără simptome aritmice care sunt considerați a fi expuși unui risc suficient pentru TV/FV.

ICD-urile sunt tratamentul de elecție pentru prevenirea secundară a TV/FV, cu condiția ca pacienții să rămână expuși riscului de recidivă a TV/FV și să aibă o speranță de viață și o calitate a vieții suficiente pentru a justifica implantarea. Consensul puternic privind utilizarea ICD-urilor pentru prevenirea secundară se bazează pe mai multe studii

controlate, randomizate, care au comparat medicamentele antiaritmice cu ICD-urile, inclusiv studiul AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators)⁴.

În prezent, mai mult de 80% dintre ICD-uri sunt implantate pentru prevenirea primară. Studiile controlate randomizate MADIT II⁵ și SCD-HeFT⁶ au demonstrat reduceri absolute ale mortalității de 5% până la 7% pe o perioadă de 2 până la 4 ani la pacienții cu risc ridicat cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică. Pacienții cu risc ridicat sunt identificați în principal după clasa insuficienței cardiace și o fracție de ejeție a ventriculului stâng de 30% până la 35% sau mai mică. Ghidurile bazate pe dovezi mai limitate identifică subgrupuri de pacienți cu risc ridicat cu boli mai puțin frecvente, inclusiv cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 66) și canalopatiile ionice (vezi capitolele 32, 35 și 37).

Consensul aproape uniform susține ghidurile de prevenire secundară, dar sprijinul pentru liniile directe de prevenire primară este mai puțin consistent. În medie, pacienții care primesc ICD în practica clinică sunt mai în vârstă și au afecțiuni comorbide mai grave, inclusiv diabet și insuficiență renală, decât pacienții din studiile clinice de bază. Analizele retrospective indică faptul că ICD-urile (cu excepția dispozitivelor de resincronizare cardiacă) nu prelungesc viața în subgrupuri identificabile de pacienți de prevenție primară cu comorbiditate extinsă. În plus, aproximativ 15 până la 20 de ICD de prevenție primară trebuie implantate la pacienții asimptomatici pentru a salva o viață. Nu este surprinzător, pacienții variază în ceea ce privește disponibilitatea lor de a accepta implantarea ICD-urilor pentru a trata riscul statistic.

Cardioverter-defibrilatoare implantabile cu o singură cameră versus cu două camere

În prezent, consensul experților nu oferă linii directe pentru selectarea ICD-urilor cu o singură cameră versus dublă. ICD-urile cu dublă cameră oferă stimulare cu două camere, diagnosticare pentru FA și discriminatori ai tahicardiei supraventriculare (SVT) și TV care nu sunt disponibile în ICD-urile cu o singură cameră, iar EGM-urile lor stocate oferă o acuratețe de diagnostic mai mare decât cele cu o singură cameră. Dezavantajele ICD-urilor cu două camere includ costuri mai mari, complicații ale derivației atriale și longevitate scăzută. Modurile de stimulare cu două camere care minimizează stimularea ventriculară sunt importante la pacienții cu ICD datorită prevalenței lor ridicate a disfuncției ventriculare stângi și reduc riscul de insuficiență cardiacă ca urmare a stimulării ventriculare drepte obligatorii la pacienții cu ICD. Studiile randomizate, controlate și o meta-analiză au arătat un beneficiu modest al stimulării cu două camere față de o singură cameră pentru discriminarea SVT și TV la pacienții cu prevenție secundară la care TV monomorfă apare la rate care se suprapun cu frecvența ventriculară în SVT sau tahicardia sinusală. Aceștia nu prezintă niciun beneficiu la pacienții cu prevenție primară și este puțin probabil să beneficieze pacienții cu prevenție secundară a căror singură aritmie este FV. În prezent, nu există un consens în ceea ce privește utilizarea ICD-urilor cu o singură cameră versus două camere, cu excepția pacienților care necesită stimulare cu două camere.

HARDWARE

Stimolatoare cardiace cu o singură cameră versus cu dublă și defibrilatoare cardiace implantabile Stimolatoare cardiace cu o singură cameră versus cu două camere

Un document recent de consens al experților oferă linii directoare pentru selectarea stimulatorilor cardiace cu o singură cameră versus cu două camere și rezumă dovezile clinice de susținere.⁷

Boala nodului sinusal

La pacienții cu boală a nodului sinusal, mai multe studii randomizate controlate au demonstrat că stimularea cu două camere este asociată cu o incidență mai scăzută a FA și a sindromului stimulatorului cardiac decât este stimularea ventriculară cu o singură cameră. Aceste studii au raportat rezultate inconsistente în ceea ce privește reducerea insuficienței cardiace, accident vascular cerebral și calitatea vieții. Stimuloarele cardiace cu dublă cameră ar trebui programate pentru a minimiza stimularea ventriculară dreaptă la pacienții cu conducere AV intactă.

Sonde de stimulare și defibrilare

Conductoarele pentru stimulare și defibrilare au în comun o structură de cablu care conectează pinii terminalului, care sunt introduși în recipientele dispozitivului numite „header”, precum și electrozii folosiți pentru detectarea, stimularea sau defibrilarea (vezi Fig. 36-3). Sondele de stimulare pot avea structuri fie bipolare, fie unipolare. Cu derivații de stimulare unipolară, este utilizat un singur electrod atât pentru detecție, cât și pentru stimulare; celălalt electrod din circuit este însuși carcasa generatorului stimulatorului cardiac. Stimularea unipolară la putere mare poate duce la stimularea mușchilor pectoral, deoarece energia este disipată din cutia stimulatorului cardiac. Sensiunea unipolară este mult mai probabil să ducă la supradetecția ventriculară a semnalelor noncardiace, cum ar fi miopotențialele musculare pectorale și interferența electromagnetică, deoarece cutia face parte din circuitul de detectare, iar dipolul de detectare este mare. Conductoarele de stimulare bipolară au doi electrozi între care are loc detectarea și stimularea. Deoarece dipolul de detectare este mai mic în circuitele de detectare bipolare decât în circuitele unipolare, supradetecția semnalelor noncardiace este mai puțin frecventă cu detecția bipolară.

Supradetecția miopotențialelor pectorale cu detecția bipolară indică adesea o încălcare a izolației plumbului în buzunarul stimulatorului cardiac.

Cablurile de defibrilare pot avea unul sau doi electrozi de detectare și stimulare în plus față de una sau două bobine de defibrilare. Dacă cablul de defibrilare are doi electrozi — un vârf și un electrod inel — între acești doi electrozi au loc detecția și stimularea z „bipolară adevărată”.

q apare stimularea între electrodul vârfului și bobina distală a defibrilatorului.

Designul bipolar integrat simplifică proiectarea derivației prin reducerea numărului de electrozi din derivație, dar încorporează un electrod de defibrilare în circuitul de stimulare, ceea ce crește probabilitatea de post-

supradetecție sau subdetecție a șocului.

Q Toate cablurile de defibrilare a ventriculului drept au o bobină de defibrilare distală (Fig. 36-3B). Derivațiile dual-coil au, de asemenea, o spirală proximală care este de obicei localizată în vena cavă superioară sau în atriumul drept înalt. Unii clinicieni preferă derivații cu o singură bobină, deoarece dacă este necesară extracția sondei, fibroza i/> spirală proximală prezintă cel mai mare risc de leziune gravă a venei cave superioare. În implanturile pe partea dreaptă, utilizarea cablurilor cu dublă bobină permite îndepărtarea cutiei din circuitul de defibrilare, ceea ce poate îmbunătăți eficacitatea defibrilației. Implanturile pectorale stângi sunt preferate în detrimentul implanturilor pectorale drepte pentru ICD-uri, deoarece vectorul de defibrilare I la cutie include mai mult din ventriculul stâng.

£ Un sistem ICD subcutanat a fost recent aprobat (Fig. e36-2).8

Acest sistem constă dintr-o singură bobină de defibrilare implantată paralel cu sternul și tunelată către buzunarul generatorului ICD situat lângă linia axilară anterioară stângă. Evita implantul si intravascular

©

riscurile de infecție asociate cu o derivație transvenoasă, dar necesarul de energie pentru defibrilare este considerabil mai mare decât cel necesar pentru sistemele ICD transvenoase și nu poate furniza stimulare endocardică nedureroasă. Astfel, nu este potrivit dacă este indicată stimularea bradicardiei; toleranța pacienților la ATP subcutanat nu a fost încă evaluată. Urmărirea pentru ICD-urile subcutanate diferă de cea pentru ICD-urile

transvenoase deoarece pacienții care au mai multe episoade de TV șocată care ar putea beneficia de ATP sau cei care necesită stimulare bi-camerală sau biventriculară pot avea nevoie de revizuire la un sistem transvenos.

Stimulator cardiac și cardioverter implantabil

Generatoare de defibrilatoare

Generatoarele de impulsuri stimulatoriale cardiace și ICD (Fig. e36-3) au un antet din plastic transparent, la care sunt atașate cablurile, și o carcasă de titan, sau „bidon”, care adăpostește componentele electronice. Volumul cutiei este în intervalul 10 până la 15 cm³ pentru stimulatoriale cardiace și 30 până la 35 cm³ pentru ICD. Componentele comune ambelor includ bateria, alimentarea cu tensiune/unitatea de control, microprocesorul, memoria ROM și RAM, controlul telemetriei, controlerul de sistem, senzorii adaptivi de rată, filtrele, amplificatorul de detectare și circuitul de ieșire/unitatea de control de stimulare. ICD-urile au componente suplimentare de înaltă tensiune, inclusiv un transformator, un condensator și un circuit de ieșire.

baterii. La implantare, potențialul electrochimic al bateriei reprezintă energia totală de viață disponibilă dispozitivului pentru toate funcțiile de monitorizare, procesare și terapeutice. Performanța trebuie să fie previzibilă în timp pentru a oferi un indicator de înlocuire electivă.

Stimulatorialele cardiace folosesc baterii cu litiu iod. Circuitul de ieșire de stimulare/unitatea de control acționează pentru a converti tensiunea bateriei la tensiunea de ieșire dorită pentru stimulare. Spre deosebire de bateriile stimulatoriale cardiace, bateriile ICD trebuie să poată furniza un curent ridicat (până la 3 A) și o putere mare (până la 10 W) timp de câteva secunde pentru a încărca condensatorii de înaltă tensiune (Tabelul e36-1). ICD-urile folosesc adesea baterii cu litiu argint vanadiu sau litiu cu dioxid de mangan. Bateriile au o densitate de energie ce depășește 3000 J/cm³.

Circuite de încărcare de înaltă tensiune pentru cardioverter-defibrilator implantabil. Circuitul de încărcare de înaltă tensiune transformă ieșirea de joasă tensiune a bateriei în tensiune înaltă care încarcă condensatorul de ieșire la șoc. Un convertor special de curent continuu (DC)-la-DC/transformator step-up convertește 3,2 V până la 800 V necesar pentru defibrilare. Încărcarea este stocată pe un condensator și apoi livrată ca un singur șoc. Eficiența circuitelor de încărcare este în intervalul de 50% și durează de obicei 6 până la 15 secunde pentru a încărca condensatorul de înaltă tensiune la tensiunea maximă (de obicei, 800 până la 900 V) și pentru a stoca aproximativ 40 J de energie în condensator. Toate ICD-urile folosesc o formă de undă bifazică în care polaritatea formei de undă este inversată în mijlocul șocului.

Condensatorul de înaltă tensiune. Un condensator este format din doi conductori separați de un izolator (dielectric). Ele stochează sarcina electrică pe suprafața conductorilor, stochează energia electrică în câmpul dintre cei doi conductori și determină durata

necesară pentru a furniza forma de undă de defibrilare a șocului. Energia stocată într-un condensator este derivată de

$$E_{std} = XCV^2$$

Această ecuație leagă energia stocată - un determinant cheie al dimensiunii ICD - de tensiunea stocată pe condensator, care, cu excepția pierderii minime de tensiune în circuitul de ieșire, este egală cu tensiunea inițială a formei de undă de șoc (V). Condensatoarele ICD au o densitate de energie care variază de la 3 J/cm³ pentru condensatoarele electrolitice din aluminiu până la 5 J/cm³ pentru condensatoarele cu pulbere de tantal, de aproape 1000 de ori mai mică decât cea pentru baterii.

DETECȚIE VERSUS DETECȚIE

Sentire. Eliberarea terapiei electrice adecvate depinde de detectarea depolarizărilor cardiace și de detectarea aritmiilor prin analiza momentului și morfologiei evenimentelor detectate. Când un front de undă de depolarizare trece de electrodul vârf al unei derivații intracardiace, o deviație a semnalului EGM continuu se deplasează instantaneu prin electrod către generatorul de impulsuri. Acolo, semnalul este amplificat, filtrat, digitizat și procesat de electronica de detectare (Fig. 36-5). Un eveniment detectat este un moment în timp în care dispozitivul determină

Eveniment detectat
și golire

FIGURA 36-5 Diagrama bloc funcțională pentru un stimulator cardiac sau un amplificator de sens ICD. Semnalul EGM de la cei doi electrozi implantați este mai întâi amplificat pentru procesarea ulterioară. Filtrarea trece-bandă reduce amplitudinea semnalelor de frecvență inferioară, cum ar fi undele T și undele R de câmp îndepărtat, și semnalele de frecvență mai mare, cum ar fi miopotențialele și interferența electromagnetică. După filtrarea trece-bandă, semnalul este rectificat pentru a elimina informațiile de polaritate. Semnalul amplificat, filtrat și rectificat este apoi comparat cu tensiunea pragului de detectare, care este ajustată automat în timp într-o relație inversă cu amplitudinea evenimentelor detectate. În momentul în care semnalul procesat depășește pragul de detectare, un eveniment detectat este declarat la ICD. Simultan, amplificatorul de sens este golit (dezactivat) pentru o perioadă scurtă de timp, în funcție de stimulatorul cardiac sau modelul ICD (120 de

milisecunde în acest exemplu), astfel încât fiecare depolarizare este detectată o singură dată. În circuitele reale, unele funcții, cum ar fi amplificarea și filtrarea, pot fi integrate.

FIGURA e36-2 Diagrama unui sistem ICD transvenos (panoul din stânga) și a unui sistem ICD subcutanat (panoul din dreapta). Un sistem ICD transvenos cu o singură cameră include o cutie activă pectorală stângă și un cablu ventricular drept (RV). Cablul cu dublă bobină folosește o detecție bipolară adevărată între electrozii vârf și inel. Sentirea are loc între electrozii vârf și inel ai unui cablu bipolar adevărat sau electrozii vârfului și bobinei RV ai unui cablu bipolar integrat. Defibrilația are loc între bobina distală RV și cutia ICD. În cablurile cu bobină dublă, bobina proximală este legată de cutie pentru defibrilare. Într-un sistem ICD subcutanat, generatorul de impulsuri este poziționat în sau aproape de linia mediaxilară stângă. Defibrilația are loc între carcasa (bidonul) generatorului și un electrod bobină parasternal stâng, lung de 8 cm. Detecția se realizează cu una dintre cele trei perechi de electrozi, aleși dintre cutie și electrozi de detectare mici proximali și distali de bobină. (Panoul din stânga, Din Swerdlow CD, Friedman P: Implantable cardioverter-defibrillator. În Zipes D, Jalife J [eds]: Clinical Aspects in Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Ed. a 6-a. Philadelphia, WB Saunders [în presă]; panoul din dreapta, de la Boston Scientific.)

FIGURA e36-3 Generator de impulsuri ICD. Consultați textul pentru detalii. HV = înaltă tensiune.

Aritmii, moarte subită și sincopă

TABELUL e36-1 Considerații privind puterea care influențează selecția bateriei pentru stimuloare cardiace și defibrilatoare cardiace implantabile

**GAMA CERERE DE
PUTERE (|1W)**

că s-a produs o depolarizare atrială sau ventriculară pe baza prelucrării semnalului EGM continuu.

Atât stimulatoarele cardiace, cât și ICD-urile folosesc intervalele măsurate dintre evenimentele detectate pentru a controla ritmul pe o bază cu bătaie. Există patru intervale relevante: cele dintre evenimentele atriale (AA), între evenimentele ventriculare (VV), între un eveniment atrial și următorul eveniment ventricular (AV) și între un eveniment ventricular și următorul eveniment atrial (VA). Cu toate acestea, detectarea în stimulatoare cardiace și detectarea în ICD-uri au diferențe majore: ICD-urile au nevoie de detectarea fiabilă a EGM-urilor de amplitudine mică în timpul FV, în timp ce stimulatoarele cardiace nu. ICD-urile nu pot folosi EGM-uri unipolare pentru detecție. În schimb, stimulatoarele cardiace pot simți EGM fie unipolare, fie bipolare.

Detectare. Software-ul din stimulatoarele cardiace și ICD-uri procesează evenimentele detectate pentru a clasifica ritmul atrial sau ventricular și astfel detecta prezența tahiaritmiilor. Acest software, denumit algoritm de detectare, este utilizat pentru a schimba modul de stimulare ca răspuns la tahicardia atrială sau AF, pentru a stoca date despre tahiaritmiile netratate și pentru a trata tahiaritmiile cu ATP sau șocuri.

Praguri de detectare. În stimulatoarele cardiace mai vechi și în multe stimulatoare cardiace moderne, pragurile de detectare sunt programate la valori fixe. Canalele ventriculare funcționează de obicei la praguri de 2,0 până la 3,5 mV, de aproximativ 10 ori mai puțin sensibile decât cele din ICD. Pragurile de detecție atriale funcționează în mod obișnuit la 0,3 până la 0,6 mV pentru a permite detectarea undelor P cu amplitudine mai mică și a EGM atriale în timpul FA. Valorile programate foarte sensibile pot duce la detectarea unor semnale neintenționate care nu provin din camera cardiacă de interes, denumite supradetecție. EGM detectate dintr-o cameră cardiacă diferită (de obicei semnale ventriculare detectate pe canalul atrial) sunt denumite EGM cu câmp îndepărtat. Supradetecția semnalelor cardiace și extracardiace în câmp îndepărtat poate duce la inhibarea sau urmărirea inadecvată a stimulatorului cardiac, în special în cazul detecției unipolare. Consultați Depanarea, mai târziu.

În ICD, principiul călăuzitor este că detectarea FV ar trebui să fie suficient de fiabilă pentru a nu apărea întârzieri semnificative din punct de vedere clinic în detectarea. Deși este necesară o sensibilitate ridicată pentru a asigura o detectare fiabilă a FV în ciuda EGM-urilor cu amplitudine variabilă și mică, o sensibilitate ridicată continuă poate duce la supradetecția semnalelor cardiace sau extracardiace în timpul ritmului obișnuit. Pentru a minimiza atât subsensarea în timpul FV, cât și supradetecția în timpul ritmurilor obișnuite, ICD-urile folosesc mecanisme de feedback bazate pe amplitudinea undei R pentru a ajusta dinamic pragul de detectare, începând cu un prag ridicat și scăzând treptat pragul pentru a permite detectarea undelor R mici (ajustarea automată a sensibilității; Fig. 36-6).

MODURI DE IMPULSARE, CICLURI DE TEMPORIZARE, DEBLOCARE ȘI PERIOADE REFRACTARE

Moduri de stimulare

Nomenclatura cel mai frecvent utilizată pentru modurile de stimulare implică un cod de patru litere (Tabelul 36-1). Prima literă reprezintă camera ritmată: A pentru atriu, V pentru ventricul și D pentru dual - atât atriu, cât și ventricul. A doua literă reprezintă camera detectată: A pentru atriu, V pentru ventricul și D pentru dual - atât atriu, cât și ventricul. A treia literă este funcția: I pentru inhibiție, T pentru declanșat și D pentru urmărirea duală a activității atriale în timp ce este inhibată de activitatea ventriculară. A patra literă este R pentru rate adaptive. Litera „O” indică absența acestei funcții.

Adesea, este mai ușor să analizați modurile de stimulare în ceea ce privește intervalele de timp asociate (sau „perioadele”) măsurate în milisecunde decât în ceea ce privește rata lor măsurată în bătăi/min. Un avantaj al utilizării intervalelor este că acestea pot fi adăugate. Un al doilea avantaj este că intervalele descriu cu acuratețe un ritm cardiac care variază de la bătaie la bătaie, în timp ce rata se referă la o valoare medie dacă ritmul este neregulat. Deoarece 1 minut este echivalent cu 60.000 milisecunde, intervalul în milisecunde corespunzător unei rate în bătăi/min poate fi determinat prin împărțirea ratei la 60.000 (Tabelul e36-2).

Modul VVI este modul de baza de stimulare ventriculară cu o singură cameră; permite stimularea să apară atunci când frecvența ventriculară încetinește sub limita inferioară programată a frecvenței (Fig. 36-7). Intervalul corespunzător limitei inferioare de frecvență este intervalul de stimulare ventriculară. De obicei, acesta este egal cu intervalul dintre un eveniment ventricular detectat și următorul eveniment ventricular stimulat, denumit „interval de evacuare ventricular”. Nu există detecție atrială, astfel încât sincronia AV nu este păstrată. Acest mod este indicat pentru pacienții cu FA permanentă.

Modul AAI este modul de stimulare atrială cu o singură cameră corespunzător (Fig. 36-8). Este potrivit pentru pacienții cu disfuncție a nodului sinusal și conducere AV normală. Deoarece nu asigură stimularea ventriculară, nu trebuie utilizat la pacienții cu risc de bloc AV.

Modul de stimulare DDD este cel mai frecvent utilizat la pacienții al căror ritm nu este AF permanent (Fig. 36-9). În acest mod, frecvența atrială nu poate fi mai mică decât frecvența mai mică programată. O întârziere AV programată este timpul maxim permis de la un eveniment atrial la un eveniment ventricular. Dacă un eveniment ventricular spontan nu are loc până în momentul în care trece întârzierea AV, apare un eveniment de ritm ventricular. În cadrul blocului AV, toate evenimentele ventriculare sunt stimulate. O caracteristică specială a modului de stimulare DDD este capacitatea de a „urmări” activitatea atrială intrinsecă pentru a menține sincronia AV.

Modul DDD are o limită superioară de frecvență, rata maximă la care va fi urmărită activitatea atrială intrinsecă. Frecvența maximă este selectată pentru a depăși rata maximă a sinusurilor pe care pacientul este capabil să o atingă. Limita superioară a frecvenței este predominant importantă pentru a preveni urmărirea activității atriale rapide în aritmiile atriale spontane, cum ar fi FA.

Perioade de golire și refractare

Definiții

La frecvențe ventriculare lente, cea mai mare parte a ciclului cardiac constituie o perioadă de alertă de detectare în timpul căreia evenimentele detectate sunt utilizate atât pentru ciclurile de sincronizare a stimulatorului cardiac, cât și pentru detectarea tahiaritmiilor. După fiecare eveniment detectat, amplificatorul de detectare este oprit pentru o perioadă scurtă de golire (20 până la 250 milisecunde) pentru a preveni mai multe evenimente detectate în timpul unei singure depolarizări cardiace. După fiecare perioadă de suprimare există o perioadă refractară în care evenimentele pot fi detectate pentru algoritmi de detectare a tahiaritmiei, dar de obicei nu modifică ciclurile de sincronizare a stimulatorului cardiac (Fig. 36-10; vezi, de asemenea, Fig. 36-5 și 36-7 până la 36-9).

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

O CO CN CO

r-. m T-

e36-2 Interval versus rata

Aritmii, moarte subită și sincopă

TABELUL 36-1 Cod generic NASPE/BPEG pentru stimularea antibradicardie

Consultați textul pentru o explicație a utilizării codului.

BPEG = Grupul britanic de stimulare și electrofiziologie; NASPE = Societatea Nord-Americană de Pacing și Electrofiziologie.

De la Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD și colab.: Codul generic NASPE/BPEG revizuit pentru antibradicardie, rată adaptivă și stimulare multisite. Pacing Clin Electrophysiol 25:260, 2002.

VEI = 1000 msec

1000 msec

800 msec

AEI

800 msec

AEI

800 msec

AVI

AVI

VRP

VRP

VRP

VRP

FIGURA 36-7 Ciclul de sincronizare VVI constă dintr-o limită de frecvență inferioară definită și o perioadă refractară ventriculară (VRP, reprezentată prin dreptunghiuri). Când intervalul de evacuare ventricular (VEI) de la evenimentul ventricular detectat de 1000 milisecunde este încheiat, are loc un eveniment stimulat. Deoarece nu are loc niciun eveniment ventricular detectat în decurs de 1000 de milisecunde după evenimentul stimulat, are loc un al doilea eveniment ventricular stimulat. Deoarece un eveniment ventricular detectat are loc 800 de milisecunde mai târziu, un eveniment de ritm ventricular nu are loc. Un VRP începe cu orice activitate ventriculară detectată sau stimulată.

AEI = 1000 msec

1000 msec

800 msec

ARP ARP

ARP ARP

FIGURA 36-8 Ciclul de sincronizare AAI constă dintr-o limită de frecvență inferioară definită și o perioadă refractară atrială (ARP, reprezentată prin dreptunghiuri). Când intervalul de evacuare atrială (AEI) de la evenimentul atrial detectat de 1000 milisecunde este finalizat, are loc un eveniment stimulat. Deoarece nu are loc niciun eveniment atrial detectat în decurs de 1000 de milisecunde după evenimentul stimulat, are loc un al doilea eveniment stimulat atrial. Deoarece un eveniment atrial detectat are loc 800 ms mai târziu, un eveniment de ritm atrial nu are loc. Un ARP începe cu orice activitate atrială detectată sau stimulată.

FIGURA 36-9 Ciclul de sincronizare în DDD constă dintr-o limită de frecvență inferioară, un interval AV, o perioadă refractară ventriculară, un PVARP și o limită superioară de frecvență. Deoarece apare un eveniment atrial intrinsec și este urmat de un eveniment ventricular intrinsec în intervalul AV, nu are loc stimularea ventriculară în prima bătaie. În sincronizarea bazată pe ventriculară, timpul de la un eveniment stimulat sau detectat ventricular până la următorul eveniment stimulat atrial se numește interval de evacuare atrială (AEI), care este intervalul limită inferioară a frecvenței minus intervalul AV. Deoarece nu are loc un eveniment atrial intrinsec, are loc un eveniment atrial stimulat. Deoarece nu apare niciun eveniment ventricular intrinsec după acest eveniment stimulat atrial în intervalul AV, apare un eveniment stimulat ventricular. În urma acestui eveniment de stimulare ventriculară, apare un eveniment de stimulare atrială de 800 de milisecunde în cadrul AEI. Cu toate acestea, conducerea AV urmează acest eveniment de ritm atrial. Evenimentul final este un eveniment intrinsec atrial care nu este urmat de un eveniment ventricular intrinsec în intervalul AV. Prin urmare, evenimentul atrial intrinsec este

„urmărit” și urmat de un eveniment ventricular stimulat. Dacă activitatea atrială și ventriculară intrinsecă are loc înainte de expirarea limitei inferioare de frecvență, ambele canale sunt inhibate și nu are loc stimularea. În absența activității atriale și ventriculare intrinseci, are loc stimularea secvențială AV (primul ciclu). Dacă nu este detectată nicio activitate atrială înainte de finalizarea intervalului VA, este eliberat un artefact de stimulare atrială, care inițiază intervalul AV. Dacă activitatea ventriculară intrinsecă are loc înainte de încheierea intervalului AV, ieșirea ventriculară de la stimulatorul cardiac este inhibată, adică stimularea atrială (al doilea ciclu). Dacă o undă P este detectată înainte de finalizarea intervalului VA, ieșirea din canalul atrial este inhibată. Intervalul AV este inițiat și, dacă nu este detectată nicio activitate ventriculară înainte ca intervalul AV să se încheie, este eliberat un artefact de stimulare ventriculară, adică stimularea P-sincronă (al treilea ciclu).

Perioadele de blanking și refractare în ventricul după evenimentele atriale detectate sau stimulate și în atriu după evenimentele ventriculare detectate sau stimulate se numesc perioade de blanking încrucișat și perioade refractare. Perioadele de golire încrucișată reduc supradetecția artefactului de stimulare după un eveniment stimulat în camera opusă. Perioada de suprimare atrială postventriculară (după evenimente ventriculare) reduce supradetecția atrială a stimulilor de stimulare ventriculară și a undelor R în câmp îndepărtat, ceea ce poate duce la diagnosticarea incorectă a unei tahiaritmii atriale. ICD-urile au de obicei perioade mai scurte de suprimare și refractare decât stimulatoarele cardiace, astfel încât ciclurile cardiace scurte pot fi detectate în mod fiabil.

Perioada refractară atrială postventriculară

În modul DDD, există o perioadă refractară specială numită perioadă refractară atrială post-ventriculară (PVARP) care începe cu orice

eveniment ventricular și definește o perioadă pe canalul atrial în care un eveniment atrial spontan nu este urmărit. PVARP este deosebit de important la pacienții cu conducere retrogradă. Dacă PVARP este prea scurtă, o bătaie ventriculară prematură poate fi condusă retrograd, detectată pe canalul atrial și urmărită, rezultând astfel o a doua bătaie ventriculară (ritmată) care poate fi condusă retrograd. Această secvență repetitivă de stimulare ventriculară, conducere retrogradă și urmărire atrială a bătăii conduse retrograd reprezintă o formă de tahicardie mediată de stimulator cardiac (Fig. e36-4).

PVARP are implicații importante în ceea ce privește comportamentul ratei superioare. Deoarece frecvența ventriculară nu poate depăși limita superioară programată a frecvenței, este necesar un algoritm pentru a determina cum trebuie ajustată frecvența de stimulare ventriculară la pacienții cu bloc AV atunci când frecvența sinusală depășește limita superioară a frecvenței. Toate stimulatoarele cardiace împărtășesc algoritmul pentru extinderea întârzierii AV atunci când rata sinusurilor

1: AutoGain ECG fără plomb (0,5 mm/mV) 3: Markere

2: V Sense Amp AutoGain (0,5 mm/mV)

Viteza de măturare: 25 mm/sec

ECG fără plomb

V Sense Amp

7 sec

8 sec

9 sec

10 sec

11 sec

12 sec

13 sec

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

FIGURA e36-4 Exemplu de tahicardie mediată de stimulator cardiac (PMT). Canalul superior prezintă un EGM de câmp îndepărtat similar cu un ECG de suprafață. Al doilea canal dă EGM ventricular. Mai jos sunt markerii atriali și ventriculari. Fiecare eveniment de stimulare ventriculară este urmat de un eveniment atrial intrinsec. În panoul de jos, acest model este identificat ca PMT. Evenimentul final atrial detectat după ultima bătaie stimulată ventriculară nu este urmărit și este urmat de o bătaie stimulată atrială care este condusă către ventricul. Acest lucru oprește PMT.

Perioada refractară atrială totală

întârziere AV

Blanking atrial A

depășește limita superioară a frecvenței, astfel încât frecvența de stimulare ventriculară să fie la frecvența superioară programată. Deoarece frecvența sinusală este mai rapidă decât rata de stimulare ventriculară, undele P vor apărea progresiv mai devreme după fiecare bătaie succesivă de stimulare ventriculară. În cele din urmă, bătaia sinusurilor intră în PVARP și nu mai este urmărită. Această prelungire progresivă a întârzierii AV până când o bătaie sinusală se repetă în PVARP și nu este urmată de o bătaie ventriculară stimulată este adesea numită „pseudo-AV Wenckebach”. Spre deosebire de Wenckebach biologic, frecvența ventriculară rămâne constantă la limita superioară a frecvenței.

Dacă frecvența sinusală crește și mai mult, astfel încât fiecare altă undă P va cronometra în cadrul PVARP, stimulatorul va urmări fiecare altă undă P și, prin urmare, va avea ca rezultat urmărirea atrială 2:1. Luați în considerare cea mai mică frecvență atrială care are ca rezultat urmărirea atrială 2: 1. Unda P urmărită va fi urmată de o bătaie ritmată ventriculară la intervalul AV programat, iar bătaia ventriculară va fi urmată de unda P neurmărită exact după durata PVARP. Astfel, timpul de la unda P urmărită până la unda P neurmărită este egal cu suma întârzierii AV programate și PVARP, care se numește perioada refractară atrială totală (TARP). O astfel de urmărire 2 : 1 are ca rezultat o scădere bruscă a frecvenței ventriculare (Fig. 36-11) și adesea provoacă intoleranță la efort dacă apare în timpul tahicardiei sinusale induse de efort. În consecință, este important să mențineți TARP sub rata maximă a sinusurilor în timpul efortului.

Modul de stimulare DDI este similar cu modul DDD, dar nu are urmărirea atrială și, prin urmare, o limită superioară a frecvenței. Poate fi utilizat la pacienții cu bradicardie sinusala, cu sau fara conducere AV intacta. Astăzi este rar programat, cu excepția cazului în care problemele de detectare atrială împiedică stimularea DDD fiabilă. Modul de stimulare VDD este potrivit pentru pacienții cu funcție intactă a nodului sinus și bloc AV, deoarece doar camera ventriculară este stimulată, dar detectarea are loc atât în atriu, cât și în ventricul. Bătăile sinusurilor intrinseci sunt urmărite ca în modul DDD. O derivație specială cu electrozi atriali flotanți pentru detectare și electrozi ventriculari standard pentru stimulare și detecție permite stimularea VDD cu o singură derivație.

Stimulare adaptativă la frecvență

Stimularea adaptabilă la frecvență ajustează rata de stimulare la cerințele metabolice ale corpului. Un senzor situat în generatorul de stimulator cardiac sau cablul monitorizează un semnal care poate indica necesitatea creșterii ritmului cardiac. Senzorii utilizați în mod obișnuit monitorizează mișcarea corpului (accelerometru), respirația (ventilație pe minut) sau mișcarea cardiacă (accelerare endocardică) și fiecare are avantaje și limitări specifice.

Algoritmii traduc valorile senzorului la o rată de stimulare. Majoritatea algoritmilor au parametri programabili pentru a atinge ritmul cardiac optim pentru nevoile metabolice ale organismului.

Comutare automată a modului

Comutarea automată a modului în modul de stimulare DDD inițiază o schimbare temporară a modului într-unul fără urmărire (de obicei DDI sau DDIR) în timpul tahiaritmiilor atriale paroxistice. Acest lucru previne consecințele adverse ale stimulării ventriculare rapide ca urmare a urmăririi ratelor atriale mari nonfiziologice. Majoritatea algoritmilor de comutare de mod folosesc frecvența atrială ca indicator pentru apariția unei tahiaritmii atriale. Când ritmul atrial îndeplinește din nou criteriile definite pentru un ritm fiziologic, modul comută înapoi la un mod de urmărire atrială (Fig. 36-12).

Algoritmi de ritm pentru a evita inutil

Stimularea ventriculară dreaptă

Deoarece doar o mică parte dintre pacienții cu disfuncție a nodului sinusal primesc un stimulator cardiac AAIR cu o singură cameră, strategiile de minimizare a stimulării ventriculare drepte sunt importante pentru a reduce efectele clinice adverse ale stimulării ventriculare drepte inutile și pentru a prelungi longevitatea generatorului. O strategie comună la pacienții cu conducere AV este o variație a stimulării AAIR cu stimulare ventriculară de rezervă. Astfel de algoritmi funcționează în modul de stimulare AAIR când blocul AV nu este prezent, dar trec automat în modul DDDR când este detectat blocul AV. Acest algoritm verifică, de asemenea, periodic pentru a determina dacă conducerea AV a reluat și revine la stimularea AAIR când conducerea se reia. Avantajul acestei abordări utilizate în mod obișnuit este că poate fi tolerant la bătăi unice ocazionale de bloc AV fără a recurge la stimularea ventriculară consecventă, dar oferă stimulare ventriculară cu un interval AV fiziologic. Acești algoritmi sunt programați în mod obișnuit, dar pot imita eșecul intermitent al stimulării ventriculare pentru o singură bătaie. Acestea pot fi diferențiate de supradetecție prin faptul că urmărirea ventriculară se reia întotdeauna după o undă P blocată (Fig. 36-13).

O strategie alternativă este de a prelungi intervalul AV pentru a permite conducerea AV intrinsecă. Dacă este detectată activarea ventriculară intrinsecă, întârzierea AV rămâne prelungită. Dacă activarea ventriculară nu este detectată într-un interval dat de întârziere AV, stimularea ventriculară se reia. Acest lucru previne bătăile unice ale blocului AV, dar de obicei duce la un procent mai mare de bătăi ritmate ventriculare. Extinderea periodică a întârzierii AV pentru a detecta activarea ventriculară intrinsecă este denumită „histerezis AV de căutare pozitivă”. Oricare strategie poate duce la întârzieri AV extrem de lungi care cauzează sindromul stimulatorului cardiac.

Optimizarea automată a altor funcții de stimulator cardiac pe baza detecției

Stimulatoarele cardiace și ICD-urile încorporează, de asemenea, algoritmi pentru a optimiza funcția bazată pe detecție. Acestea includ algoritmi pentru a preveni inhibarea în timpul supradecției și pierderea captării stimulatorului cardiac. Stimularea de siguranță ventriculară previne inhibarea inadecvată a stimulatorului cardiac cauzată de supradecția ventriculară a stimulilor de stimulare atrială (diafonia; Fig. e36-5). Stimularea de siguranță poate fi identificată pe ECG-uri notând o întârziere AV mai scurtă decât cea programată, de obicei între 80 și 130 de milisecunde. Revenirea zgomotului la stimularea asincronă cu frecvență fixă previne inhibarea stimulatorului cardiac în timpul supradecției ventriculare continue, inclusiv cea care apare în timpul interferențelor electromagnetice din surse precum electrocauterizarea. Evaluarea automată a pragului de captare a ritmului este realizată de algoritmi de feedback în buclă închisă care testează periodic captura și ajustează rezultatul pe baza rezultatelor testului. Această caracteristică permite utilizarea unei ieșiri care este suficientă pentru a obține captura și rezultate în siguranță, precum și conservarea energiei bateriei.

DETECȚIA TAHICARDIEI VENTRICULARE ȘI A FIBRILĂRII LA DEFIBRILATOARELE CARDIOVERTER IMPLANTABILE

Rată, durată și zone de detectare

Criteriile primare utilizate pentru detectarea TV și FV sunt frecvența ventriculară și durata. Intervalele ventriculare pot fi măsurate și numărate cu un consum minim de energie, în timp ce algoritmi mai complexi necesită putere de procesare suplimentară. ICD determină dacă ritmul ventricular este suficient de rapid pentru o perioadă suficient de lungă pentru a justifica analize suplimentare.

ICD-urile au până la trei zone de detectare a frecvenței ventriculare care permit programarea terapiei specifice zonei și a discriminatorilor SVT-VT, deși două zone sunt suficiente la mulți pacienți – o zonă TV și o zonă „VF” (Fig. 36-14). La pacienții cu prevenție secundară (cei cu antecedente de TV sau FV spontană), rata de detecție a TV trebuie programată cu cel puțin 20 de băta/min mai lent decât orice TV susținută documentată. Programarea în trei zone este indicată la mulți astfel de pacienți pentru a permite ATP diferit pentru două rate distincte de TV. Valorile tipice pentru aceste limite ale ratei sunt 350 până la 500 de milisecunde pentru VT mai lentă, 300 până la 350 de milisecunde pentru VT mai rapidă și 240 până la 300 de milisecunde pentru VF. La pacienții cu prevenție primară, programarea unei frecvențe ridicate de 180 până la 200 băta/min este sigură și reduce „terapia necorespunzătoare” administrată în timpul unui alt ritm decât TV/FV. În zona FV, ATP este programat în timpul sau înainte de încărcare, urmat de șocuri. Multe ICD-uri permit programarea unei zone suplimentare numai pentru monitor între zonele sinusului și VT.

Durata este timpul sau numărul de intervale necesare pentru a satisface criteriul ratei. Durata mai lungi permit „terapie inutilă” pentru TV/FV care s-ar fi încheiat spontan dacă terapia ar fi fost amânată. Studiile prospective randomizate pe pacienți cu prevenție primară raportează mai puține șocuri atunci când se utilizează o durată de 30 băta/min

(până la 10 secunde) pentru TV mai rapidă de 180 bătăi/min¹⁰ sau 60 de secunde pentru TV între 170 și 199 bătăi/min, fără o creștere a mortalității⁹. sau mai mare cu o întârziere de 2,5 secunde duce la o reducere aproximativ echivalentă a șocului fără o creștere semnificativă statistic a sincopei generale.⁹

Discriminatori de tahicardie supraventricular-ventriculară

Deoarece SVT și VT se pot suprapune ca frecvență, în special la pacienții cu TV mai lentă, ICD-urile au algoritmi specifici pentru a discrimina SVT de TV. Acestea includ discriminatorii ventriculari cu o singură cameră și discriminatorii cu două camere. Discriminatorii cu o singură cameră includ debutul brusc, stabilitatea frecvenței ventriculare (regularitatea) și morfologia EGM ventriculară. Criteriul de debut brusc utilizează o diferență în lungimea ciclului care este mai mare decât un procent programat (de exemplu,

ECG de suprafață

FIGURA e36-5 Inhibarea diafoniei. Panoul superior, ECG de suprafață care arată o insuficiență intermitentă a ieșirii ventriculare atunci când este evaluat ECG de suprafață. Panoul inferior, canal de marcă cu dublă cameră și EGM ventricular în timp real care arată supradetecția în timpul intervalului AV a unui potențial de amplitudine mare care saturează amplificatorul de detectare. A = atrială; B = stimulare biventriculară; S = eveniment sesizat; V = ventricular.

Prevenție secundară

Sinusul

VT FVT VF

zona de discriminare SVT

Rată mai lentă

Rată mai rapidă

Durată mai mare a ciclului

Durată mai scurtă a ciclului

Prevenție primară

Sinusul

FVT | VF

zona de discriminare SVT

Rată mai lent

Rată mai rapidă

Durata mai mare a ciclului

Durata mai scurtă a ciclului

FIGURA 36-14 Programare pentru zonele de detectare a ratei ICD. Panoul superior, Programare pentru pacienții cu prevenție secundară. Panoul inferior, Programare pentru pacienții cu prevenție primară. Consultați textul pentru detalii. FVT = tahicardie ventriculară rapidă. Unele ICD-uri permit programarea unei zone suplimentare numai pentru monitor. (Din Swerd-low CD, Friedman P: Implantable cardioverter-defibrillator. În Zipes D, Jalife J [eds]: Clinical Aspects in Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Ediția a 6-a. Philadelphia, WB Saunders [în presă])

9% până la 50%) sau o diferență de valoare (50 până la 250 milisecunde) pentru a îndeplini detectarea. Este util pentru prevenirea detectării tahicardiei sinusale care se accelerează treptat, dar poate determina subdetectarea unei TV care începe mai lent decât criteriul de frecvență TV sau apare în timpul tahicardiei sinusale care este mai rapidă decât pragul de frecvență TV. Stabilitatea frecvenței este utilizată pentru a discrimina conducerea neregulată în timpul FA de frecvența ventriculară obișnuită în timpul TV monomorfă. Algoritmii de morfologie discriminează VT de SVT pe baza modificărilor formei EGM ventriculare care apar atunci când sursa EGM nu este legată de conducerea impulsurilor supraventriculare prin sistemul His-Purkinje. Acestea sunt analoge cu modificările morfologiei complexului QRS utilizate pentru a discrimina VT de SVT pe ECG de suprafață.

Stimularea antitahicardică

ATP (Fig. 36-16) constă din trenuri de impulsuri de 3 până la 10 bătăi la o lungime de ciclu mai mică decât durata ciclului VT. Spre deosebire de stimularea bradicardiei, care este de obicei furnizată cu o lungime fixă a ciclului, ATP este aplicată într-un mod adaptiv cu primul puls setat la un procent din durata ciclului TV precedent, de obicei 85% până la 90% pentru TV mai rapide și 75% până la 85% pentru TV mai lente. ATP poate fi livrat fie într-un mod „burst” sau „ramp”. În modul burst, impulsurile dintr-un tren au o lungime fixă a ciclului, care poate fi redusă cu 10 până la 30 de milisecunde între trenuri succesive dacă primul tren nu termină VT. În modul rampă, impulsurile secvențiale din fiecare tren sunt livrate la lungimi de ciclu progresiv mai scurte până când se atinge o valoare minimă.

Pentru ca ATP să aibă succes, cel puțin un impuls trebuie să intre în circuitul de reintrare, să termine VT și nu să reinițieze VT (vezi Capitolul 33). ATP este terapia primară furnizată de ICD pentru a trata TV monomorfă, care reprezintă aproximativ 90% din toate TV/FV tratate

de un ICD, dar este rareori eficient pentru TV sau FV polimorfă. Termină aproximativ 50% din TV mai rapide (peste = 180 bătăi/min) și 80% din TV mai lente care altfel ar necesita un șoc.¹¹ Terminarea nedureroasă a TV îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu ICD mult mai mult decât o fac șocurile dureroase⁹. Două secvențe termină aproximativ 90% din VT care pot fi terminate de ATP.

Cardioversie și șocuri de defibrilare

Deși TV monomorfă poate fi adesea terminată prin cardioversie cu energie scăzută (șocuri sincronizate <5 J), șocurile slabe riscă accelerarea VT la FV, deoarece perioada vulnerabilă în timpul VT se poate extinde până la unda R ulterioară. De obicei, recomandăm programarea șocurilor de mare energie (>20 J) pentru VT, deoarece întârzierile în încărcarea condensatorului sunt mai puțin semnificative clinic în timpul VT decât în timpul VF și durerea de șoc nu depinde de puterea șocului.

Primul șoc de defibrilare este programat fie la o valoare specifică pacientului (determinată în raport cu cea mai slabă putere de șoc

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Algoritmii cu dublă cameră încorporează compararea frecvenței atriale și ventriculare, frecvența atrială absolută în timpul FA și relația AV pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului. Dacă frecvența ventriculară depășește frecvența atrială, diagnosticul este întotdeauna TV, cu condiția ca detecția atrială să fie fiabilă. Cu toate acestea, dacă frecvența atrială este egală cu frecvența ventriculară, trebuie utilizate criterii suplimentare cu o singură cameră sau cu două camere pentru a discrimina conducția AV 1: 1 a SVT de conducerea VA 1: 1 a TV. Dacă frecvența atrială depășește frecvența ventriculară, trebuie utilizate criterii suplimentare pentru a discrimina aritmia atrială rapidă de TV sau FV care apare în timpul unei tahiaritmii atriale (Fig. 36-15).

ELECTROTERAPIE PENTRU TAHIARITMIILE VENTRICULARE

Odată ce VT sau FV sunt detectate, ICD furnizează o progresie de până la șase terapii constând din trenuri de ATP sau terapii individuale de șoc de înaltă tensiune (vezi capitolul 35). După fiecare terapie administrată, „algoritmul de redetecție” al ICD monitorizează ritmul pentru întreruperea TV/FV și reluarea ritmului sinusal, persistența aceleiași TV/FV sau modificarea TV/FV. Terapiile escaladează în „niveluri” de la ATP de putere redusă la șocuri de mare putere. Secvențele de terapie sunt programabile independent pentru până la trei zone de detectare pe baza frecvenței ventriculare: TV lentă, TV rapidă și FV.

Rata V versus rata A

Discriminatori suplimentari

Clasificarea ritmului ICD

FIGURA 36-15 Caracteristicile unui algoritm de discriminare SVT-VT cu două camere. Această cifră se bazează pe algoritmul utilizat în ICD-urile St. Jude Medical, dar toți cei trei producători de ICD din SUA folosesc algoritmi similari din punct de vedere conceptual. „Morfologia” se referă la morfologia EGM ventriculară. AFib/AFlu = fibrilație atrială/ flutter atrial.

Aritmii, moarte subită și sincopă

circuit VT

Site de ritm

Primul
puls

Al doilea
puls

Al treilea puls

Al patrulea
puls

FIGURA 36-16 ATP pentru TV monomorfă: electrograme atriale (AEGM) și ventriculare (VEGM) stocate și canalele marker atriale și ventriculare dintr-un episod de TV monomorfă rapidă (lungimea ciclului, 240 până la 270 milisecunde; frecvență, 220 până la 250 bătăi/min). TV cu disociere AV începe cu a doua VEGM. După 18 intervale mai scurte decât intervalul de detectare VF programat de 320 milisecunde, un tren adaptiv de opt impulsuri ATP este livrat la o lungime de ciclu de 240 milisecunde, 88% din durata ciclului VT, pentru a termina VT. Pe canalul marker, VS, TS și FS indică intervale clasificate în zonele sinusurilor, VT și, respectiv, Vf. FD = detectarea FV; TP = ATP. Rețineți că o explozie de ATP este furnizată chiar dacă intervalele sunt în zona VF. AP = evenimente ritmate atriale. Ab și AR indică intervalele atriale în perioadele de blanking atrial postventricular și, respectiv, refractare. În stânga, panourile verticale arată un model conceptual de ce sunt

necesare mai multe impulsuri ATP într-un tren. Panoul superior arată că în timpul VT regiunea dintre derivația de stimulare din apexul ventricular drept și circuitul de reintrare TV din ventriculul stâng este activată de circuit. Panourile ulterioare reprezintă condițiile după primul, al doilea, al treilea și al patrulea impuls ATP. După fiecare impuls succesiv, ATP se propagă în mai multă regiune înainte de a se ciocni cu frontul de undă VT. Panoul inferior prezintă un model conceptual al interacțiunii dintre impulsurile ATP și circuitul VT. În A, circuitul din jurul unei cicatrice fixe este reprezentat de săgeată. Capul săgeții descrie marginea anterioară a frontului de undă, iar corpul săgeții înapoi la coadă (colorat gri) reprezintă țesut depolarizat care este refractar deoarece frontul de undă tocmai s-a propagat prin el. Țesutul repolarizat dintre vârful și coada săgeții este excitabil („decalaj excitabil”). Pentru ca capul săgeții să continue în jurul cicatricei, trebuie să existe un spațiu excitabil; dacă frontul de undă întâlnește țesut refractar, nu poate continua. În B, un front de undă generat de un impuls ATP intră în spațiul excitabil și termină VT. Tahicardiile cu un mic decalaj excitabil (adică, capul săgeții urmărește coada foarte aproape, astfel încât doar o mică „bută în mișcare” de țesut excitabil să fie în circuit) sunt mai puțin probabil să se termine cu ATP. (Tower panel, From Hayes DL, Friedman PA [eds]: Cardiac Pacing and Defibrillation: A Clinical Approach. Ed. a doua. West Sussex, Regatul Unit, Wiley-Blackwell, 2008.)

care a realizat defibrilarea în timpul testării implantului) sau la o putere maximă de 30 până la 40 J. La adulți, șocurile ulterioare sunt în general programate la putere maximă. O strategie specifică pacientului minimizează potențialele efecte adverse pe termen lung ale rezistenței excesive a șocului programat, cum ar fi depresia miocardică, dar beneficiul clinic nu a fost stabilit. De asemenea, reduce timpii de încărcare dacă sunt prelungiți spre sfârșitul serviciului și reduce astfel întârzierea la livrarea unui șoc.

Socurile cu putere maximă termină FV indusă la implantarea ICD la aproximativ 90% dintre pacienți când este utilizată configurația inițială a sistemului și la peste 95% dintre pacienți după revizuirea sistemului la pacienți selectați, dar primele șocuri ICD la aceleași forțe de șoc termină doar 80% până la 90% din ritmurile detectate ca FV în timpul urmăririi clinice, în ciuda faptului că majoritatea acestor ritmuri sunt VT. Astfel, succesul șocurilor pentru VT/FV clinic poate depinde de factori care nu sunt evaluați la implantare (de exemplu, ischemie, tonus autonom, medicamente, activitate sau progresia bolii). În unele cazuri, VT nu pare să se termine în ciuda șocurilor multiple și a DFT-urilor scăzute, posibil pentru că șocurile reinduc VT. Cu toate acestea, aproximativ 98% din totalul TV/FV spontan este terminat de primele două șocuri.

Reducerea șocurilor

Socurile ICD oferă singura terapie eficientă pentru multe episoade de TV și FV care pun viața în pericol. Studiile observaționale inițiale și studiile controlate randomizate ulterioare în care s-a demonstrat că ICD-urile îmbunătățesc supraviețuirea au fost efectuate cu dispozitive în care șocurile au constat în terapia primară pentru TV/FV. În ultimul deceniu, furnizorii de servicii medicale s-au concentrat asupra consecințelor psihosociale adverse importante ale șocurilor (vezi capitolul 86). Datele recente confirmă că șocurile cresc utilizarea asistenței medicale. Există o corelație puternică între șocurile ICD și mortalitatea pacienților.¹² Experții sunt de acord că această corelație se datorează în primul rând bolii cardiace mai avansate la pacienții care primesc șocuri decât la cei care nu primesc șocuri, dar nu sunt de acord cu privire la faptul dacă șocurile joacă un rol cauzal incremental, independent.

TABEL 36-3 Principii de programare pentru reducerea șocurilor*

*Cu condiția ca conducția AV să fie normală și discriminatorul să fie de încredere.

Recomandări recente au subliniat importanța atât a intervențiilor care nu sunt legate de dispozitiv, cât și a programării pentru a minimiza șocurile ICD.^{9,11} Acestea sunt rezumate în Tabelele e36-3, 36-2 și 36-3. Intervențiile care nu sunt legate de dispozitiv includ tratamentul de bază al anomaliilor metabolice, ischemiei și insuficienței cardiace, precum și utilizarea beta-blocantelor, medicamentelor antiaritmice și ablația cu cateter. Principiile de programare includ netratarea TV cu auto-terminare, SVT sau TV lentă (la pacienții cu prevenție primară); minimizarea șocurilor furnizate din cauza problemelor de detectare; utilizarea ATP ca terapie inițială pentru TV; și programarea șocurilor de mare energie pentru a reduce numărul de aritmii care necesită șocuri multiple.

DEPANARE COMUNE

PROBLEME CLINICE

Instrumentele neinvazive de depanare includ istoricul, radiografie toracică, ECG de suprafață, date stocate ale dispozitivului (programare, valori și tendințe ale impedanței derivației, EGM stocate și canale de marcare) și datele dispozitivului în timp real (praguri de ritm și de detectare, EGM în timp real în timpul manipulării buzunarului sau mișcării brațului). Pentru ICD, acestea includ inducerea FV pentru a testa detectarea FV și defibrilarea.

Stimolatoare cardiace

Cele mai frecvente probleme de ritm pot fi clasificate ca eșec de captare, eșec de ritm, stimulare la o frecvență inconsecventă cu frecvența programată și stimulare rapidă neanticipată (Tabelul 36-4).

Eșecul de a captura

Eșecul de captare este definit ca un stimul de stimulare fără depolarizare cardiacă ulterioară (Fig. 36-17). Poate fi legat de sistemul de stimulare, pacient sau interacțiunile pacient-sistem. Cea mai frecventă cauză este un prag de stimulare crescut. Cauzele legate de sistem sunt frecvente în perioada perioperatorie, în special dislocarea plumbului. Un stimul altfel suficient nu va reuși să capteze dacă apare în perioada refractară fiziologică a unei depolarizări spontane. Acest „eșec funcțional de captare” poate apărea ca urmare a subdetecției (Fig. 36-18) sau a stimulării asincrone.

Nerespectarea ritmului

Eșecul de a emite un stimul de stimulare adecvat se datorează cel mai frecvent supradetecției semnalelor fiziologice (Fig. 36-19) sau nonfiziologice, care are ca rezultat inhibarea ieșirii de stimulare. (Vezi și discuția ulterioară despre supradetecția în ICD-uri.) Rareori, aceasta poate fi cauzată de defecțiunea circuitului de ieșire din generatorul de impulsuri sau de un circuit întrerupt (de exemplu, o fractură a cablului sau un șurub de fixare slăbit). Combinația dintre eșecul de a capta și eșecul de a stimula de obicei indică o problemă a sistemului de stimulare, spre deosebire de o problemă fiziologică.

Crosstalk este o formă specifică de supradetecție în care stimulul de stimulare este detectat în camera opusă. Din punct de vedere clinic, cea mai importantă formă de diafonie este supradetecția stimulului de stimulare atrială pe canalul ventricular, care are ca rezultat inhibarea stimulării ventriculare la un pacient cu bloc AV (vezi Fig. e36-5). Este minimizată prin blanking ventricular după stimularea atrială. Setările care promovează diafonia includ ieșirea atrială mare, parametrul de detectare ventriculară

TABELUL e36-3 Intervenții care nu sunt legate de dispozitiv pentru a reduce șocurile la pacienții cu defibrilatoare-cardiovertice implantabile

TABELUL 36-4 Cauze frecvente ale problemelor stimulatorului cardiac

Eșecul de a captura

Ieșire de stimulare sub prag

Modificări la interfața electrod-miocardică

Ieșire programată sub prag

Dislocarea plumbului

Defecțiunea izolației plumbului sau ruperea conductorului

Problemă de conectare între antet și cablu

Eșec funcțional la captare (subdectecție sau ritm asincron)

Nerespectarea ritmului

Corectat printr-un magnet sau programare în modul asincron Supradectecție a semnalelor fiziologice sau nefiziologice

Nu este corectat de un magnet sau programare la modul asincron Defecțiune la generatorul de impulsuri

Ruptura conductorului de plumb

Problemă de conectare între antet și cablu

Stimularea la o rată care nu este compatibilă cu rata programată

Interval de evadare mai scurt decât se aștepta — subdectecție

Interval de evadare mai lung decât se aștepta — supradectecție

Epuizarea bateriei

Stimulare rapidă neprevăzută

Tahicardie mediată de stimulator cardiac

Urmărirea ventriculară inadecvată a frecvenței atriale detectate rapid, interferențe electromagnetice sau miopotențiale

Stimularea determinată de senzori nu are legătură cu activitatea pacientului

programat la o valoare foarte sensibilă și o durată scurtă de blanking ventricular după stimularea atrială. Stimulatoarele cardiace au caracteristici pentru a preveni diafonia, inclusiv blanking ventricular după stimularea atrială și stimularea ventriculară declanșată ca răspuns la un eveniment detectat în intervalul AV.

Problemele cu conectorul cablului sau antetului pot cauza supradectecția semnalelor noncardiace (vezi Fig. 36-20F pentru un exemplu ICD). Defecțiunile izolației plumbului se pot manifesta ca impedanță de stimulare scăzută (Fig. e36-6B), iar fracturile conductorului pot provoca creșteri bruște ale impedanței de stimulare (Fig. e36-6D, E). Totuși, atât defecțiunile de izolație, cât și fracturile pot fi asociate cu supradectecția și impedanța normală (Fig. e36-6A), deoarece detectarea este continuă, în timp ce impedanța este măsurată doar intermitent. Problemele cu conectorul header apar sub diferite forme, inclusiv eșecul de a introduce cablul complet în blocul conector și nestrângerea șurubului de fixare. Semnalele lor de supradectecție nu se pot distinge de cele asociate fracturilor, dar tendințele lor de impedanță pot diferi (Fig. e36-6C).

Stimularea la o rată care nu este compatibilă cu rata programată

Stimularea cu un interval de evadare mai scurt decât s-a așteptat indică de obicei o subdetecție (vezi Fig. 36-18). Stimularea cu un interval de evadare mai lung decât se așteaptă indică de obicei supradetecție (Fig. 36-21, panoul din stânga). La fel ca supradetecția, subsensarea poate fi legată de sistemul de stimulare, pacient sau interacțiunile pacient-sistem. Complexele premature pot avea EGM-uri locale diferite față de bătăile normale și pot să nu fie detectate chiar dacă detectarea bătăilor normale este fiabilă. Un sistem de stimulare care subsensează doar în timpul bătăilor premature necesită rareori revizuire.

Stimularea constantă la o frecvență mai mică decât limita inferioară programată indică, în general, fie supradetecția unui semnal constant în timpul fiecărui ciclu cardiac (cel mai frecvent supradetecția undei T; Fig. 36-21, panoul din stânga) sau epuizarea bateriei.

Stimulare rapidă neprevăzută

Stimularea rapidă, de obicei la sau aproape de limita superioară a frecvenței, poate fi cauzată de o tahicardie mediată de stimulator cardiac sau de urmărirea ventriculară inadecvată a frecvenței atriale detectate rapid. Cel mai frecvent, tahicardia mediată de stimulator cardiac apare atunci când stimulatorul cardiac funcționează ca membru anterograd al unei tahicardii reintrante AV și sistemul de conducere normal funcționează ca membru retrograd (vezi Fig. e36-4). Tahicardia determinată de senzori, mediată de stimulator cardiac, apare dacă senzorul crește ratele de stimulare ca răspuns la semnale care nu au legătură cu activitatea pacientului, cum ar fi un accelerometru care răspunde la vibrațiile dintr-un elicopter sau un senzor de ventilație minut care răspunde la un atac de astm. Frecvența atrială sesizată înaltă poate fi cauzată de tahiaritmii atriale nonfiziologice sau de supradetecție atrială (de exemplu, miopotențiale pectorale sau interferențe electromagnetice). Dacă comutarea modului nu este programată sau nu apare, stimulatoarele cardiace cu două camere vor urmări aceste frecvențe atriale detectate nonfiziologic în apropierea limitei superioare a frecvenței. Tahicardia cu buclă fără sfârșit sau urmărirea ratelor atriale detectate ridicate pot fi terminate prin programarea într-un mod fără urmărire. Tahicardia determinată de senzori, mediată de stimulator cardiac poate fi terminată prin modificarea parametrilor de răspuns al frecvenței sau prin programarea pentru dezactivarea răspunsului la frecvență.

Consecințele adverse ale detectării și captării adecvate

Sindromul stimulatorului cardiac, descris anterior, se datorează pierderii sincroniei AV. Stimularea extracardiacă poate apărea ca rezultat al stimulării nedorite din buzunar sau al stimulării cardiace de la un cablu apropiat de nervul frenic, diafragmă sau mușchiul intercostal. Rareori, funcția normală a stimulatorului cardiac poate fi proaritmică, mai ales dacă funcția normală are ca rezultat pauze care provoacă secvențe scurte-lungi-scurte în ventricul, inițiind astfel TV/FV dependentă de pauză. Proaritmia este mai frecventă la pacienții cu ICD decât la pacienții cu stimulator cardiac (Fig. e36-7). Deoarece secvențele

scurte-lungi-scurte sunt frecvente în timpul programării, un defibrilator extern ar trebui să fie disponibil în timpul programării pacienților cu stimulator cardiac al căror ritm de bază este lent. Rareori, stimularea rapidă în timpul testării pragului poate provoca TV.

Interpretarea greșită a funcției normale a stimulatorului cardiac

Din punct de vedere istoric, bățile de fuziune și pseudofuziune pe ECG au fost o sursă de confuzie. Fuziunea indică faptul că depolarizarea are loc parțial ca rezultat al activării intrinseci și parțial ca urmare a captării de la stimulul stimulatorului cardiac (Fig. 36-22). Pseudofuziunea indică faptul că stimulul stimulatorului cardiac nu modifică morfologia QRS intrinsecă pe ECG de suprafață. Acest lucru are loc după ce depolarizarea normală a ventriculilor a început deja și, prin urmare, nu este alterată de stimulul electric. Uneori, ECG-ul de suprafață poate să nu permită determinarea ritmului camerei. De exemplu, subdetectarea atrială în timpul FA are ca rezultat eșecul funcțional al capturii atriale, dar poate fi interpretat greșit ca un eșec al capturii ventriculare.

Stimulatoarele cardiace contemporane au caracteristici care nu pot fi deduse din ciclurile de sincronizare de bază fără cunoștințe detaliate despre programarea specifică. După cum sa menționat anterior, o cauză comună a confuziei este legată de algoritmi care promovează conducerea AV intrinsecă în stimulatoarele cardiace cu două camere (vezi Fig. 36-13).

Defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Pentru ICD, cele mai frecvente probleme de depanare includ determinarea motivului șocurilor, terapia inefficientă și eșecul administrării terapiei.

Depanarea șocurilor

Figura 36-23 rezumă o abordare în trei pași a unui pacient cu un șoc pe baza caracteristicilor clinice și a datelor stocate de dispozitiv: (1) determinați dacă șocul a fost administrat ca răspuns la supradetecție sau la o tahicardie, (2) determinați dacă tahicardia a fost VT/VF sau SVT și (3) determinați dacă TV ar fi putut fi încheiată spontan sau ar fi trebuit tratată cu ATP. Primul pas în depanarea șocurilor este de a determina dacă terapia a fost administrată ca răspuns la supradetecție sau la o tahicardie.

Suprasensing

Șocuri inadecvate pot apărea în absența tahicardiilor atunci când semnalele fiziologice sau non-aritmice sunt supradetectate și detectate ca aritmii.^{3,13} Semnalele nonfiziologice sunt de obicei extracardiace. Semnalele fiziologice pot fi intracardiace (P, R sau T

ohmi

r>2500 -2000 r 1500

-1000 -800 -600

-400

-300

ohmi

>3000

2000

1500

1000

800

600

400

300

111 11 1111 1111 11 1111 1111 11 1111 1111 11 1111 1111 11 1111 1111 11 1111 1111 i 1111 1111
11 11 <200

06/10/08 15/12/08 23/02/09 04/05/09 13/07/09 15/09/09 28/09/09

ultimele 80 de săptămâni (min/max pe săptămână) | Ultimele 14 zile|

<200

10/08/07 19/10/07 28/12/07 07/03/08 16/05/08 22/07/08 04/08/08

ultimele 80 de săptămâni (min/max pe săptămână) | Ultimele 14 zile|

ohmi

>2500 2000 1500

1000

800

600

16/09/10 25/11/10 03/02/11 14/04/11 23/06/11 28/08/11 10/09/11

ultimele 80 de săptămâni (min/max pe săptămână) | Ultimele 14 zile|

B

'-400

300

<200

D 18000

16000

14000

12000

-C

10000

o

8000

CD

6000

4000

2000

0

0 10 20 30 40 50

E Săptămâni Zile

2 zile

ohmi

>2500 2000 1500

1000

800

600

400

300

<200

10/01/07 21/03/07 30/05/07 08/08/07 17/10/07 21/12/07 03/01/08

ultimele 80 de săptămâni (min/max pe săptămână) | Ultimele 14 zile|

Ultima sesiune

ohmi .->3000 -2000

1500

1000

800

600

400

300

J-<200

22/12/08 02/03/09 11/05/09 20/07/09 28/09/09 01/12/09 14/12/09

ultimele 80 de săptămâni (min/max pe săptămână) | Ultimele 14 zile|

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

FIGURA e36-6 Tendințele de impedanță pentru electrozii de detectare a ritmului. În stânga celei mai lungi linii verticale, datele sunt afișate ca bare verticale care conectează valorile săptămânale ale impedanței maxime și minime. În dreapta, punctele negre indică valorile zilnice. A, tendință de impedanță normală. Deși această tendință a avut loc într-un cablu normal, pot apărea tendințe normale cu fracturile conductorului și defecțiunile izolației. B, Defecțiunea izolației plumbului care arată o scădere bruscă târzie a impedanței. C, Problemă de conectare între antet și cablu din cauza inserției incomplete a pinului. Impedanțele foarte variabile sunt observate începând cu aproximativ 4 luni după implantare, urmate de o revenire la valoarea de bază de aproximativ 2 luni între începutul octombrie și decembrie 2007. D, Fractură a conductorului de plumb cu o creștere târzie și bruscă a impedanței la cea mai mare valoare raportată (>3000 fl). E, Afișare la nivel de inginerie a datelor stocate pentru o altă fractură a conductorului de plumb. Deși programatorul afișează impedanța doar până la o valoare maximă de 3000 fl, impedanța este măsurată până la 16.000 fl. O creștere bruscă târzie a impedanței la o valoare de circuit deschis este diagnosticul unei ruperi a conductorului. F, Creșterea treptată a impedanței într-o derivație care funcționează normal, considerată a fi datorată modificărilor la interfața electrod-miocardică.

FIGURA e36-7 Proaritmie indusă de stimulare observată pe o urmărire electrocardiografică de la un pacient cu un stimulator cardiac programat la VVI la aproximativ 70 de impulsuri/min. Există un interval VV mai lung care reprezintă supradetecția (*); apare o creștere a ritmului ulterioară cu eșecul de a captura (); iar în porțiunea terminală a trasării se dezvoltă TV și stimulatorul cardiac nu simte tahiaritmia. Artefactele de stimulare pot fi observate în timpul TV, etichetate VU (subsensing ventricular).**

Q) TT

0)

—:

Q)

3

Q.

0

Q)

3

QJ ct

CD n

CD

3. o' <

CD

CD

6

CD

CT

CD ol/l

unde) sau extracardiace (miopotențiale) (vezi Fig. 36-20A-C). Acest lucru contrastează cu manifestarea supradetecției la stimulator cardiac, ca eșec la stimularea ritmului sau stimularea mai lent decât limita inferioară a frecvenței. La pacienții cu ICD care necesită stimulare, supradetecția se manifestă și la pacienții cu stimulator cardiac.

Supradetecția semnalelor fiziologice intracardiace poate duce la două unde R detectate de dispozitiv pentru fiecare ciclu cardiac. Supradetecția unei P și numărarea dublă a unei R se manifestă ca lungimi de ciclu alternante ale intervalelor RR detectate și morfologii alternante.¹⁴ Supradetecția unei P poate apărea dacă bobina distală a unei derivații bipolare integrate este prea aproape de valva tricuspidă. Numărarea dublă a unei R are loc dacă durata EGM de detectare depășește perioada de suprimare ventriculară de 120 până la 140 milisecunde. Supradetecția unei T poate apărea în cazul undelor R cu amplitudine

normală sau cu amplitudine mică. În timp ce supradetecția undelor T native determină detectarea inadecvată a TV/FV, supradetecția undelor T stimulate determină stimularea bradicardiei la o frecvență mai lentă decât cea programată.

Când semnalele extracardiace sunt supradetectate, linia de bază izoelectrică este înlocuită cu semnale de „zgomot” de înaltă frecvență care nu au o relație fixă cu ciclul cardiac (Fig. e36-8; vezi și Fig. 36-20D-F), analog artefactului de pe suprafața ECG. Interferența electromagnetică externă este de obicei continuă. Amplitudinea semnalului este mai mare pe a

FIGURA e36-8 EGM stocat care arată caracteristicile supradetecției intermitente cauzate de ruperea unui cablu. Sunt afișate canalele de detectare a ritmului (VTlp-VRing), de înaltă tensiune (RV CoilCan) și de marcare. VS, TS și FS = intervale în zonele sinusurilor, VT și, respectiv, FV. FD = detectarea FV. Panourile superioare și inferioare sunt continue. Canalul de detectare a ritmului arată supradetecția intermitentă, de înaltă frecvență, a zgomotului nefiziologic caracteristic unei fracturi de derivație sau a unei probleme cu conectorul headerului. Caracteristicile acestor semnale nonfiziologice includ frecvență înaltă, variabilitate ridicată, perioade de EGM normale (intermitență) și saturație a amplificatorului. Cu toate acestea, fracturile conductorului pot fi însoțite de supradetecție atipică. Canalul de înaltă tensiune arată doar EGM-uri normale, ceea ce indică faptul că conductorul către bobina de șoc ventriculară dreaptă este intact.

2.^..2.

-SS-&

eu 1

.2.2.2.

FIGURA 36-19 Supradetecția ventriculară a interferențelor electromagnetice externe are ca rezultat inhibarea debitului stimulatorului cardiac la un pacient cu FA de lungă durată și bloc cardiac complet. Sunt prezentate canalele bipolare atriale, ventriculare drepte (RV) bipolare integrate și cu două camere. Semnalele rapide nonfiziologice au o amplitudine mult mai mare pe canalul ventricular din cauza dipolului său de detectare mai mare, în ciuda faptului că câștigul este mai mic pe canalul ventricular. Semnalele nonfiziologice arată un model repetitiv de modulare a amplitudinii aproximativ la fiecare 120 de milisecunde.

Bobină vârf RV

: (1 mV)

FFF -F

1 1 1'

.2...2. .2.

1 1; 1 71

RA

RV

B

4 eu

7 1

0

VF Rx 1 Defib

FFF FVV

SSS DSS

113 11

d4—2—0—3 2I 00 0 00

V5 1022 VF VF VF VF V

443 271 185 180 207 1

1- VS VS VF VF VF

E 848 609 258 207 199

RA

RV

FIGURA 36-20 Tipuri de supradetecție care au ca rezultat detectarea inadecvată a TV sau FV. AC, supradetecție a semnalelor fiziologice, intracardiac. DF, Supradetecția semnalelor extracardiac. Supradetecția undei A, P în ritm sinusal de la o derivație bipolară integrată cu bobina distală lângă valva tricuspidiană. Numărarea dublă a undei B, R în timpul FA condusă într-un ICD cu detecție biventriculară. Supradetecția undei C, T la un pacient cu o undă R de amplitudine mică (rețineți markerul de calibrare mV). D, Interferența electromagnetică de la un burghiu electric are o amplitudine mai mare pe un EGM de înaltă tensiune distanțat pe scară largă decât pe

un EGM cu detecție bipolară reală apropiat. E, supradetecție a miopotențialului diafragmatic într-un brevet cu o derivație bipolară integrată la vârful VD. Rețineți că nivelul de zgomot este constant, dar supradetecția nu are loc până când controlul automat al câștigului crește suficient câștigul, la aproximativ 600 de milisecunde după undele R detectate. F, Zgomotul de rupere a plumbului are ca rezultat saturarea intermitentă a domeniului amplificatorului, așa cum este indicat de săgeți. HV = electrogramă de înaltă tensiune; RA = atriul drept; RV = electrogramă de detectare a ventriculului drept. (Din Swerdlow CD, Friedman P: Implantable cardioverter-defibrillator. În Zipes D, Jalife J [eds]: Clinical Aspects in Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders [în presă])

adesea necesar

FIGURA 36-21 Clasificarea supradetecției undei T. În timpul ritmului (panoul din stânga), supradetecția undei T poate provoca o pauză. De sus în jos în panoul din stânga sunt afișate ECG de suprafață, EGM atrial, EGM ventricular și adnotările markerului. Unda T supradetectată este indicată cu o săgeată pe EGM ventricular. Panoul din mijloc arată supradetecția undei T cu un raport foarte mic unde R la undă T, în acest caz cauzat de unde R mici și unde T de dimensiuni normale. De sus în jos sunt EGM atrial, EGM ventricular în câmp apropiat și markeri. Opțiunile de reprogramare sunt limitate în această situație, iar revizuirea conducerii este adesea

necesară. Este important ca EG M ventricular în câmp apropiat să fie revizuit (spre deosebire de EG M în câmp îndepărtat), deoarece acesta reprezintă semnalul pe care ICD-ul îl utilizează pentru detectarea ratei. Panoul din dreapta arată supradetecția undei T în setarea unui raport R/T mare; acest lucru este corectat de obicei prin reprogramarea dispozitivului. De sus în jos sunt EGM ventriculare din câmpul apropiat și markerii.

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

FIGURA 36-22 Urmărirea pe trei canale de la un monitor ambulator. Primul QRS este intrinsec. A doua și a patra bătaie reprezintă fuziunea. A treia bataie este pseudofuziunea; adică morfologia de bază este aproape identică cu QRS-ul intrinsec. QRS-ul final reprezintă depolarizarea ritmată.

FIGURA 36-23 Abordarea unui pacient cu șocuri ICD. Consultați textul pentru detalii. (Cu permisiunea de la Swerdlow CD, Friedman P: Implantable cardioverter-defibrillator. În

Zipres D, Jalife J [eds]: Aspecte clinice în electrofiziologia cardiacă: de la celulă la pat. a 6-a ed. Philadelphia, WB Saunders [în presă])

EGM de înaltă tensiune înregistrat de la electrozi distanțați larg decât pe un EGM de detectare înregistrat de la electrozi distanțați strâns. Supradetecția din cauza problemelor cu derivația sau conectorul (header, adaptor sau șurub de fixare) este intermitentă, are loc numai în timpul unei mici fracțiuni a ciclului cardiac și poate fi asociată cu impedanța anormală a derivației de stimulare. Poate fi limitat la EGM de detectare și poate satura gama amplificatorului. Supradetecția legată de plumb este cea mai importantă, atât pentru că sistemul ICD poate să nu elibereze stimularea sau șocuri necesare, cât și pentru că un șoc neadecvat într-un cablu defect poate fi suficient de puternic pentru a induce FV (dacă este aplicat în perioada vulnerabilă), dar insuficient pentru a-l defibrila. Supradetecția miopotențială are durată variabilă. Miopotențialele pectorale sunt mai proeminente pe EGM de înaltă tensiune, în timp ce miopotențialele diafragmatice sunt mai proeminente pe EGM de detectare.

Tahicardie ventriculară versus supraventriculară

Dacă EGM-urile stocate indică faptul că a fost administrat un șoc ca răspuns la o tahicardie adevărată, al doilea pas în diagnostic este de a determina dacă ritmul este TV sau TSV. Principiile consacrate ale analizei ECG și EGM conduc de obicei la diagnosticul corect (Fig. e36-9; vezi și Capitolul 34).15,16

Pentru ICD cu o singură cameră, diagnosticul se bazează pe analiza debutului tahicardiei și a morfologiei și regularității EGM ventriculare. O EGM sinusală de referință în timp real trebuie înregistrată cu pacientul în aceeași postură în care a avut loc episodul pentru a facilita analiza morfologiei EGM. Pentru ICD-urile cu două camere, analiza camerei de debut, a frecvenței atriale și ventriculare și a relațiilor AV îmbunătățește acuratețea diagnosticului. Terapia inadecvată pentru SVT poate fi redusă prin programarea ratelor și a duratei de detecție a VT și FV, programarea optimă a discriminatorilor SVT-VT, utilizarea adecvată a beta-blocantelor și a medicamentelor antiaritmice pentru SVT și ablația cu cateter a SVT. Consultați figurile 36-24 și e36-10 până la e36-12 pentru exemple.

Tahicardie ventriculară nesuținută

Socurile sau șocurile întrerupte ca răspuns la VT cu auto-terminare pot fi prevenite prin creșterea duratei de detectare sau modificarea programării specifice legate de modul în care ICD-urile verifică pentru a determina dacă VT/VF este încă prezent în timpul și după încărcarea condensatorului („confirmare sau reconfirmare”; vezi Fig. e36-10).

Șocuri inutile pentru susținut

Tahicardie ventriculară

Frecvența TV susținută poate fi redusă prin tratament cu beta-blocante, medicamente antiaritmice¹⁷ sau ablație cu cateter. Majoritatea TV monomorfe pot fi terminate de ATP nedureros (vezi Fig. 36-16 și e36-10), iar studiile multiple au arătat că frecvența șocurilor

pentru TV poate fi redusă prin programarea ATP pentru TV monomorfă, cu excepția cazului în care este contraindicată în mod specific din cauza accelerării repetate a TV la TV sau FV mai rapidă.

Abordarea pacientului care se confruntă cu un șoc cu defibrilator-cardioverter implantabil

Dacă un pacient suferă șocuri unice sau rare, ICD-ul trebuie interogată în 24 până la 48 de ore, cu excepția cazului în care informațiile clinice necesare sunt disponibile de la un sistem de monitorizare la distanță. Șocurile frecvente sau repetitive constituie o urgență. Dacă un pacient primește șocuri repetitive neadecvate cauzate de SVT sau supradetecție în timpul ritmului sinusal, detectarea VT/VF poate fi dezactivată de un programator sau magnet. Șocuri repetitive pentru TV pot fi cauzate de episoade recurente de TV după terminarea cu succes a șocului TV (furtună TV, șocuri cluster) sau de șocuri multiple nereușite pentru un singur episod. Abordările terapeutice diferă. Furtuna TV poate fi cauzată de ischemie acută, exacerbare a insuficienței cardiace, anomalii metabolice (de exemplu, hipokaliemie, hipertiroidism indus de amiodarona) și efecte ale medicamentelor (de exemplu, proaritmie, modificarea medicamentelor prescrise sau neconformitate). Diagnosticul sindroamelor coronariene acute în timpul furtunii TV este dificil, deoarece șocurile multiple pot determina modificări ale repolarizării și creșteri ale troponinei I. Terapia poate include inversarea cauzei precipitante, beta-blocante, medicamente antiaritmice (de exemplu, sotalol, amiodarona) și ablația cu cateter. Furnizorii de îngrijire trebuie să abordeze problemele psihosociale legate de șocuri, pe lângă problemele medicale (vezi Urmărire, mai târziu).

Șocuri nereușite

Deoarece succesul defibrilării este probabilist, șocurile ocazionale eșuează, dar eșecul a două șocuri cu putere maximă de a converti FV este rar dacă marja de siguranță este adecvată. Dacă un ICD clasifică un șoc ca nereușit, EGM-urile stocate ar trebui revizuite pentru a determina dacă șocul a fost administrat în timpul TV/FV adevărat și dacă șocul a terminat efectiv TV/FV, dar nu a recunoscut că aritmia a încetat. De exemplu, ICD-urile clasifică greșit terapia eficientă ca fiind ineficientă dacă TV/FV re apare înainte ca ICD să determine că episodul TV/FV sa încheiat sau dacă ritmul postșoc este SVT în zona de frecvență TV (de exemplu, tahicardie sinusală indusă de catecolamine sau FA indusă de șoc).

Șocurile de la sistemele ICD cronice care s-au defibrilat în mod fiabil la implantare pot eșua să întrerupă VT sau FV adevărată din motive legate de pacient sau de sistemul ICD. În sistemele implantate cronic, majoritatea cauzelor legate de pacient ale șocurilor nereușite pot fi

Atrială

EGM şoc

livre

S'

2

4

8

A b

4'

3

AR

4

5

6

4

6

0

A b

8

3

0

4

4:

4

3

01

; a ; R

5

0

0

eu--A

4

2

0

6

0

4

2

V

S'

V: VV:

IV

"S'

2

1 0

V

2 2

V

S'''

: 2

V:

S'''

2

VV CV

S " "S" er

2 2

V

0

0 V" T 0

0

0

1 1

0 0

6

0

AR

CA

■A

:S

2

VV " S " s

2 2

V

T—r"s:

: 5

9

2

0

5

8

0

0

S

0

S|

3

4

0

2

0

1 0

1

0

2 ; 8

0 : 0

20,1 J "

CA

O

S!|

B

V

V

4

4

0

rs

'S

4

3

0

2

0

2

0

FIGURA 36-24 EGM cu dublă cameră care arată TV polimorfă cu disociere AV tratată cu șoc. Sunt afișate EGM atrial, EGM de înaltă tensiune („șoc”) și canalul de marcare cu două camere. Vârful săgeții denotă șoc, desemnat de CD (încărcare furnizată) pe canalul de marcare. După șoc ritmul atrial este sinusal cu complexe atriale premature; ritmul ventricular este stimulat biventricular (BV) cu complexe ventriculare premature în zona sinusală (VS). A doua bătaie BV (BV/VS) are o întârziere AV cu ritm ușor mai scurt (110 față de 130 milisecunde) decât prima bătaie BV, deoarece apare un complex ventricular prematur în timpul întârzierii AV și declanșează „stimularea de siguranță”, o caracteristică care reduce inhibarea diafoniei.

VF Rx 1 Defib f

T: Pr

TT

P'''P''

— Mai ales nou

B Q pe EGM cu bobină

FIGURA e36-9 Metoda de analiză a EGM-urilor stocate în ICD-uri cu dublă cameră (A) și ICD-uri cu o singură cameră (B). AFib = fibrilație atrială; AFlu = flutter atrial. Consultați textul pentru detalii. (Modificat din Swerdlow C, Friedman P: Advanced ICD troubleshooting: Part I. Pacing Clin Electrophysiol 28:1322, 2005.)

FIGURA e36-10 Interpretarea unui EGM ICD. EGM stocat continuu arată EGM atriale (RA), bipolare integrate în câmp apropiat (sens RV) și în câmp îndepărtat (șoc). Canalul marker cu dublă cameră afișează intervalele atriale deasupra și intervalele ventriculare sub linie. Ritmul atrial este AF (canal marker). Primele trei intervale ventriculare sunt stimulate la 1200 milisecunde (50 bătăi/min). A patra bătaie arată apariția tahicardiei obișnuite, care accelerează până la o durată de ciclu de 300 până la 290 de milisecunde. Linia verticală denotă întreruperea înregistrării după debutul tahicardiei până chiar înainte ca FV să fie detectată inițial (V-Epsd la sfârșitul panoului superior). Persistența „FV” detectată de dispozitiv este confirmată în mijlocul panoului din mijloc (V-Detect), urmată de ATP în zona FV, care pune capăt tahicardiei. ATP este urmat de stimularea post-terapie timp de 5 bătăi la 855 milisecunde (70 bătăi/min). Deoarece ATP a fost livrat în zona VF, ICD începe să se încarce imediat ce ATP este finalizat. În panoul inferior, „Chrg Dvrt” indică faptul că ICD clasifică episodul de tahicardie ca fiind finalizat, astfel încât sarcina condensatoarelor de înaltă tensiune este disipată. Astfel pacientul este scutit de un șoc, dar bateria pierde energia corespunzătoare. Ultimele două EGM ventriculare din panoul inferior reprezintă FA condusă lent și diferă semnificativ ca morfologie de EGM de tahicardie. Clasificarea ICD a acestui ritm bazată numai pe rata este „VF”. ICD nu aplică discriminatori SVT-VT în zona FV. Clasificarea medicului este TV monomorfă în timpul FA, bazată pe un debut brusc al tahicardiei rapide, regulate, cu

morfologie diferită de bătăile conduse în timpul FA. ICD-ul trebuie reprogramat astfel încât această tahicardie să fie clasificată într-o zonă TV și ATP să poată fi eliberat fără încărcare.

FIGURA e36-11 Clasificarea corectă a FA condusă rapid după morfologia EGM ventriculară. Sunt prezentate EGM atrial, EGM de detectare a ventriculului drept și canalul marker cu două camere. Majoritatea intervalelor sunt clasificate în zona VF (FS), care este programată la mai puțin de 320 de milisecunde. Desemnarea AF din dreapta canalului de marcare (caseta roșie) indică faptul că ritmul este clasificat ca AF. Baza acestei clasificări este prezentată în panoul inferior, care compară morfologia EGM-urilor de șoc (de înaltă tensiune) în timpul tahicardiei (linii continue) cu cea a unui șablon stocat în timpul ritmului sinusal de bază (linie punctată). Procente de potrivire de 70% sau mai mare între cele două EGM sunt considerate suficient de apropiate încât ritmul să fie clasificat ca supraventricular. Este desemnat ca AF pe baza ritmului atrial.

IIIIIIIIII III

C nov 2006 ian 2007 mar 2007 mai 2007 iul 2007 sept 2007 nov 2007

FIGURA e36-12 Șoc neadecvat pentru conducerea 1:1 a flutterului atrial la un pacient asimptomatic cu cardiomiopatie ischemică. EGM atriale drepte (AR) și ventricularului drept cu detecție bipolară adevărată (RV) sunt afișate împreună cu un canal de marcare cu două camere. A, A 1 : 1, tahicardie obișnuită cu un interval RP scurt și o lungime a ciclului de 230 milisecunde detectată în zona FV. Ab = EGM atrial în perioada de blanking atrial postventricular; FD = detectarea FV pe baza criteriului duratei; FS = intervalul ventricular în zona FV; TP = ATP (în timpul încărcării condensatorului). ATP ventricular nu termină tahicardia, dar canalul marker prezintă disociere AV în timpul ATP, permițând astfel un diagnostic de flutter atrial (față de TV cu conducere VA 1: 1). B, Sfârșitul încărcării (CE) urmat de confirmarea că tahicardia persistă și livrarea unui șoc (CD, săgeată). Șocul termină flutterul atrial și provoacă distorsiunea EGM ventriculară după șoc. C, Diagramele pe termen lung arată că FA sau flutterul atrial a început cu aproximativ 6 săptămâni înainte de acest eveniment și că frecvența ventriculară s-a apropiat sau a depășit rata de detectare a unei singure zone de 187,5 bătăi/min (320 milisecunde) de trei ori înainte de acest șoc. Dacă pacientul avea activate alerte de monitorizare la distanță audibile sau wireless pentru FA persistentă și/sau FA cu o frecvență ventriculară rapidă, aritmia lui și/sau frecvența ventriculară rapidă a acestuia ar fi fost detectate în timp ce era asimptomatic și nu ar fi fost expus riscului tromboembolic de cardioversie atrială fără anticoagulare. (Din Swerdlow CD, Friedman P: Implantable cardioverter-

defibrilator. În Zipes D, Jalife J [eds]: Clinical Aspects in Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders [în presă])

©

inversat, dar majoritatea cauzelor legate de sistem necesită intervenție operativă (Tabelul e36-4). Eșecul multiplelor șocuri cu putere mare de a termina o tahicardie obișnuită sugerează tahicardie sinusală deoarece TV monomorfă și SVT nonsinusală sunt de obicei terminate cu unul sau două șocuri. Rareori, ICD-urile clasifică greșit șocuri reușite sau ATP ca nereușite dacă VT reîncepe imediat după terapie și înainte ca ICD să detecteze terminarea TV.

Eșecul de a furniza terapie sau terapie întârziată

Aceste probleme se pot datora fie programării ICD (inclusiv erorilor umane), fie sistemului ICD. VT sau FV nu vor fi detectate dacă terapia ICD sau detecția este inactivată, VT este mai lent decât intervalul de detectare programat, discriminatorii SVT-VT diagnostichează SVT sau detectarea este afectată de interacțiunile dispozitiv-dispozitiv sau intradispozitiv. FV poate fi subdetectată din cauza combinațiilor de programare (sensibilitate, frecvență sau durată), EGM cu amplitudine mică, variație rapidă a amplitudinii EGM, efecte ale medicamentelor sau modificări ale țesutului după șoc. Funcționarea defectuoasă a cablului, conectorului sau generatorului poate împiedica, de asemenea, administrarea terapiei.

COMPLICAȚII

Complicațiile pot fi împărțite în complicații chirurgicale precoce și complicații tardive legate de pacient sau de stimulator cardiac/sistem ICD. Vezi tabelul e36-5.

Complicații legate de implant

Complicațiile legate de implant pot fi legate de (1) accesul vascular, (2) plasarea derivației, (3) integritatea buzunarului, (4) hemodinamică sau (5) infecție. În general, complicațiile majore apar în aproximativ 4% până la 5% din implanturile noi¹⁸ și în 2% până la 3% din modificările generatorului.¹³

Acces vascular

Primul pas major în implantarea dispozitivului este stabilirea accesului venos pentru plasarea stimulatorului cardiac sau a derivațiilor ICD. Accesul poate fi complicat de leziuni ale plămânilor, sistemului vascular, nervilor sau altor structuri adiacente. Pneumotoraxul este cel mai frecvent întâlnit cu accesul la vena subclavie din cauza apropierii sale de plămâni. Riscul de pneumotorax este aproape inexistent cu punctia venei axilare extratoracice și tăierea venei cefalice. Leziunile vasculare pot implica afectarea venelor și arterelor axilare și subclavie. Mai rar, o puncție combinată a unuia dintre aceste vase și a plămânilor poate duce la hemopneumotorax. În plus față de deteriorarea arborelui vascular,

intrarea accidentală în sistemul arterial poate duce la plasarea retrogradă a unei derivații prin aortă în ventriculul stâng. Există numeroase rapoarte de plasare cronică a unui cablu în ventriculul stâng prin această abordare. Există, de asemenea, riscul de intrare în atricul stâng prin acces accidental din atricul drept printr-un foramen oval permeabil. Un accident vascular cerebral inexplicabil la un pacient cu stimulator cardiac ar trebui să determine examinarea ecocardiografică a poziției derivațiilor atriale și ventriculare pentru a confirma că acestea nu se află în camerele din partea stângă.

Plasarea clienților potențiali

Cea mai frecventă complicație care decurge din plasarea derivației este dislocarea derivației, care de obicei necesită revizuirea derivației. Uneori, vârful derivației se mișcă minim, o complicație numită „microdislocare”, care poate crește pragul de stimulare, dar ar putea să nu necesite revizuire. Perforația cardiacă poate duce la efuziune pericardică semnificativă sau tamponare cardiacă, dar acest lucru nu are loc des deoarece, pe măsură ce derivația este trasă înapoi în inimă, țesutul cardiac se închide peste perforație. Plasarea plumbului poate duce, de asemenea, la stimularea nervului frenic care duce la contracții diafragmatice incomode. Acest lucru este deosebit de comun cu derivațiile plasate în ramurile laterale ale sistemului venos cardiac, deoarece nervul frenic stâng trece peste acea regiune. Stimularea atrială dreaptă de-a lungul peretelui liber poate stimula nervul frenic drept. Stimularea mușchilor intercostali poate fi un semn că vârful derivației sau șurubului a trecut printr-o regiune subțire a ventriculului drept. Rareori, microperforarea unei derivații atriale drepte înșurubate poate duce la un pneumotorax sau hemopneumotorax pe partea dreaptă din cauza apropierii plămânului drept de peretele atrial drept. Plasarea plumbului poate provoca bătăi extrasistolice, numite „extrasistole vârfului”, din cauza efectelor mecanice ale vârfului derivației asupra miocardului, dar această problemă se rezolvă de obicei în 24 de ore și rareori necesită re poziționarea plumbului. Rareori, derivațiile ventriculare drepte pot determina o creștere semnificativă clinic a regurgitației tricuspidiene. Regurgitarea tricuspidiană legată de plumb, importantă din punct de vedere clinic, este rară, dar poate necesita înlocuirea sau repararea valvei, în special dacă derivația perforează unul dintre foilele valvei tricuspidiene. Durerea toracică după plasarea derivației intracardiace poate indica iritație pericardică sau pericardită. Plasarea plumbului poate provoca, de asemenea, tromboză a venei subclaviei sau axilare și poate duce la edem de braț. De obicei, ridicarea brațului cu sau fără anticoagulare are ca rezultat o îmbunătățire considerabilă. Tromboza venei cave superioare este rară, dar mai gravă. Poate necesita extracția plumbului sau rareori o intervenție chirurgicală. Un șurub de fixare slăbit sau o conexiune inadecvată a pinului terminalului conductorului la antet poate duce la supradetecția semnalelor nefiziologice. Mărirea generatorului prin radiografie poate detecta un pin terminal care nu este complet introdus în antet (Fig. e36-13).

Infecție legată de dispozitiv

Infecțiile dispozitivului pot apărea devreme după implantare sau pot fi întârziate. Infecțiile precoce sunt de obicei cauzate de organisme ale pielii, cum ar fi stafilococul sau streptococul. Profilaxia antibiotică administrată imediat înainte de implantarea

dispozitivului reduce riscul de infecție perioperatorie.¹⁴ Infecțiile tardive pot fi cauzate de contaminarea intraoperatorie cu organisme indolente sau de infecția hematogenă a derivațiilor sau a generatorului de impulsuri. Eroziunile care apar devreme după implantare sunt adesea legate de hematoamele acute. „Eroziunile” târzii indică în general o infecție indolentă. Infecțiile buzunarelor generatorului apar de obicei după o schimbare a generatorului și se pot manifesta ca durere, eroziune, eritem sau drenaj purulent. Tratamentul standard al infecției legate de dispozitiv este îndepărtarea generatorului, extragerea întregului sistem de plumb și tratamentul cu antibiotice. Dacă există bacteriemie sau alte dovezi de infecție sistemică, este indicată terapia antibiotică intravenoasă timp de 4 până la 6 săptămâni. Ecocardiogramele transtoracice și transesofagiene sunt frecvent utilizate pentru a identifica vegetațiile pe derivații. Embolia pulmonară septică poate fi primul indiciu al infecției dispozitivului. Infecțiile sistemului pot fi cauzate de bacteriemie tranzitorie, în special în primele câteva luni după implantarea inițială a dispozitivului. Infecțiile tardive pot fi declanșate de leziuni traumatice ale buzunarului sau de formarea tardivă a hematomului.

URMARE

Management de la distanță

Tehnologie

Urmărirea de la distanță a stimulatoarelor cardiace mai vechi a fost efectuată prin sisteme analogice, transtelefonice pentru a determina starea bateriei și pentru a evalua captarea și detectarea. Convergența tehnologiei Internet, a stimulatorului cardiac „fără fir” și a telemetriei ICD și diagnosticarea îmbunătățită a dispozitivului a îmbunătățit considerabil managementul ambulatoriu, permițând dispozitivului să funcționeze ca un nod într-o rețea informatică medicală.^{19,20} Gestionarea de la distanță include urmărirea de la distanță (transmisii programate), transmisii de la distanță inițiate de pacient pentru evenimente simptomatice și monitorizare de la distanță bazată pe dispozitive de alertă preprogramate (transmisii automate neprogramate).

În dispozitivele cu telemetrie cu rază scurtă de acțiune, pacienții inițiază transmisiile ținând o baghetă inductivă deasupra generatorului de impulsuri. Bagheta se conectează la un modem, care transmite date prin Internet. ICD-urile cu emițătoare de radiofrecvență cu rază mai lungă de acțiune („telemetrie fără fir”) transmit automat datele stocate către un hub local, care apoi le retrimite prin Internet. Acest lucru permite transmiterea zilnică a stării dispozitivului, inclusiv alerte declanșate de starea dispozitivului, VT/VF sau monitorizarea pe bază de dispozitiv a condițiilor comorbide. Datele de pe dispozitiv sunt apoi transmise către un server securizat și ulterior către profesionistul din domeniul sănătății (Fig. 36-25).

TABELUL e36-4 Cauzele șocurilor nereușite ale defibrilatorului cardio-defibrilator implantabil

Terapie clasificată greșit

VT/VF reapare înainte ca dispozitivul să stabilească că episodul VT/VF sa încheiat

Eșecul de a termina SVT (de exemplu, tahicardie sinusală)

Ritmul postșoc este SVT în zona de frecvență VT

Factori legați de pacient

Metabolice (hiperkaliemie)

Ischemie

Progresia insuficienței cardiace

Unele medicamente antiaritmice (de exemplu, amiodarona, tip IC)

Efuziuni pleurale sau pericardice

Motive legate de sistemul dispozitivului

Rezistență la șoc programată insuficientă

Epuizarea bateriei

Defecțiunea componentei generatorului sau a cablului

Conexiune incorectă între dispozitiv și cablu

Dislocarea plumbului

Detectare întârziată, rezultând un episod prelungit care mărește puterea șocului necesară

TABELUL e36-5 Complicațiile stimulatoarelor cardiace și ale defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile

Acces vascular

Pneumotorax

Hemopneumotorax

Perforație vasculară

Plasarea unei derivații în atriul stâng sau ventriculul stâng printr-un foramen oval permeabil

Plasarea unei derivații în artera subclavie și retrogradă peste valva aortică

Plasarea clienților potențiali

Dislocarea plumbului

Microdeplasarea plumbului

Perforație cardiacă cu hemopericard (posibil tamponare cardiacă)

Stimulare extracardiacă: nervul frenic, mușchi intercostal, hemidiafragm stâng

Regurgitarea tricuspidiană

Tromboza venei subclaviei sau axilare

Slăbiți șurubul de fixare

Infecție legată de dispozitiv

Eroziuni

Infecție la buzunar

Endocardita

Bacteremia

Gestionarea stării dispozitivului și a tahicardiei/fibrilației ventriculare

Monitorizarea de la distanță permite identificarea unei frecvențe crescute a TV nesuținută sau a TV susținută asimptomatică terminată de ATP. De asemenea, permite diagnosticarea timpurie a problemelor sistemului dispozitivului, inclusiv cele legate de generatorul de impulsuri — epuizarea prematură a bateriei sau defecțiunea circuitelor de înaltă tensiune — și cele legate de integritatea cablurilor. Detectarea problemelor legate de plumb a fost îmbunătățită prin diagnostice care alertează pentru supradetecția rapidă nonfiziologică și schimbările bruște ale impedanței măsurate, care sunt caracteristice problemelor legate de plumb sau conector. Transmisiile inițiate de pacient permit diagnosticarea rapidă atunci când pacienții prezintă simptome care pot fi legate de funcționarea dispozitivului, în special șocuri ICD suspectate.

Monitorizarea stărilor comorbide:

Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă

Rețelele dezvoltate pentru monitorizarea de la distanță a dispozitivelor pot fi utilizate pentru a monitoriza condițiile comorbide dacă datele relevante sunt stocate în dispozitiv sau introduse în hub-ul local dintr-o altă sursă. FA (vezi capitolul 38) și insuficiența cardiacă (vezi capitolul 25) sunt principalele

afecțiunile comorbide monitorizate până în prezent din cauza prevalenței lor la pacienții cu dispozitive și a sarcinii lor asupra îngrijirii sănătății.

FA este o comorbiditate importantă care poate fi monitorizată în mod fiabil de dispozitive cu derivație atrială.²¹ Pacienții cu ICD cu FA condusă rapid au un risc crescut de șocuri inadecvate, iar diagnosticul precoce poate permite tratamentul sau reprogramarea pentru a preveni terapia inadecvată. Tratamentul precoce al FA persistentă cu debut nou poate reduce exacerbările insuficienței cardiace. Confluența monitorizării continue de la distanță, a alertelor dispozitivelor pentru FA și a anticoagulantelor orale cu acțiune rapidă a motivat investigarea rolului potențial al dispozitivelor în managementul anticoagulării. AF este cel mai frecvent motiv pentru alertele de monitorizare la distanță la pacienții cu ICD. La pacienții cu dispozitive, episoadele de FA asimptomatice de până la 5 minute sunt asociate cu o rată crescută de accident vascular cerebral, deși nu este clar dacă este cauzal sau pur și simplu corelat. În prezent, datele sunt insuficiente pentru a determina dacă monitorizarea continuă a dispozitivului la pacienții cu FA paroxistică rare ar putea permite întreruperea în siguranță a anticoagulării sau utilizarea intermitentă a anticoagulantelor cu acțiune scurtă.

Monitorizarea insuficienței cardiace este atrăgătoare deoarece are o prevalență ridicată la pacienții cu ICD și resincronizare cardiacă, monitorizarea continuă a dispozitivului este fezabilă din punct de vedere tehnic, iar telemonitorizarea neinvazivă la domiciliu cu ajutorul unui cântar și al manșetei pentru tensiune arterială reduce frecvența spitalizărilor.

Dispozitivele colectează date de bază, inclusiv variabilitatea ritmului cardiac și nivelul de activitate estimat de la accelerometru, care sunt utilizate pentru stimularea ritmului care răspunde la frecvență. Tehnologia de putere redusă din dispozitivele actuale permite măsurarea impedanței intratoracice pentru a oferi o măsură indirectă a apei pulmonare, care poate identifica agravarea insuficienței cardiace cu avertizare suficientă pentru a permite intervenții terapeutice. Tehnologia existentă poate măsura și accelerația endocardică, care oferă o măsură indirectă a contractilității. Alte monitoare de insuficiență cardiacă implantate necesită senzori speciali, cum ar fi cei care măsoară presiunea. Considerațiile legate de senzorii speciali includ nevoia de cabluri specializate, relația dintre parametrul detectat și insuficiența cardiacă, consumul de energie și frecvența de achiziție a datelor. Într-o abordare diferită, datele clinice, cum ar fi greutatea și tensiunea arterială, sunt introduse în hub-ul de monitorizare la distanță din surse externe dispozitivului.

Viața cu dispozitive

Probleme psihosociale

Problemele psihosociale sunt mai mari la pacienții cu ICD decât la pacienții cu stimulator cardiac (vezi capitolul 86). Pacienții cu ICD pot experimenta anxietate în legătură cu șocuri, dar s-ar putea, de asemenea, să se simtă protejați de riscul de moarte subită. Pacienții cu TV sau FV care pun viața în pericol au o calitate similară a vieții atunci când sunt tratați cu ICD sau medicamente antiaritmice, dar șocurile ICD sunt asociate cu o calitate redusă a vieții. Beneficiarii ICD pot beneficia de intervenții specifice, cum ar fi consiliere, educație și grupuri de sprijin. Cercetările în curs de desfășurare se concentrează pe grupuri specifice de pacienți care pot beneficia de intervenții educaționale și psihologice specifice,²³ precum și recunoașterea stresului unic asupra partenerilor intimi ai pacienților cu ICD.

Este important ca furnizorii de servicii medicale să ofere un plan pentru ceea ce ar trebui să facă pacienții cu ICD atunci când apare un șoc. Tabelul e36-6 rezumă abordarea noastră, care subliniază transmiterea la distanță inițiată de pacient ca fiind cea mai rapidă și eficientă abordare, astfel încât clinicianul să poată obține informațiile necesare pentru luarea deciziilor medicale. După producerea șocurilor, pacienții cu ICD beneficiază de consiliere oferită de un profesionist din domeniul sănătății, inclusiv revizuirea a ceea ce a declanșat șocul și a intervenției care a fost întreprinsă pentru a corecta sau atenua problema de bază, estimând probabilitatea unor șocuri viitoare după intervenție, explicând că șocurile sunt una dintre provocările trăirii cu boli de inimă și, de obicei, subliniind valoarea revenirii la activitatea normală.

Probleme legate de stilul de viață

Conducerea și zborul

Ghidurile²⁴ se bazează pe simptomele și frecvența aritmiei. Pacienților cărora li se implantează ICD-uri pentru profilaxia primară nu li se interzice conducerea mașinilor personale (spre deosebire de vehiculele comerciale). Ghidurile recomandă ca pacienții să se abțină de la conducere timp de 6 luni după fiecare șoc pentru o tahiaritmie ventriculară și timp de 6 luni după implantarea ICD pentru prevenirea secundară. Deși majoritatea pacienților reiau conducerea mai devreme, accidentele la cei care primesc ICD apar mai rar decât la populația generală care conduc șoferi și au fost sugerate linii directe mai puțin stricte pentru conducerea mașinilor personale.²⁵

Participarea la sport

Exercițiile fizice au beneficii incontestabile legate de sănătatea generală și calitatea vieții (vezi capitolul 79). Cu toate acestea, participarea la sport este asociată cu riscul de TV/FV indusă de efort la pacienții cu boli specifice pentru care sunt implantate ICD, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă, forme specifice de sindrom QT lung și TV polimorfă catecolaminergică. Există riscul de a deteriora generatorul sau plumbul în timpul sporturilor de contact. Înotul este asociat cu riscul de înec, chiar dacă TV/FV este tratată prompt. Recomandările actuale restricționează pacienții cu ICD de la sporturile de competiție și de contact,²⁶ dar aceste recomandări au fost contestate.²⁷ Majoritatea experților recomandă pacienților ICD să nu înoate singuri.

Interacțiuni medicamentoase

Medicamentele antiaritmice sunt utilizate la pacienții cu stimulator cardiac pentru a preveni FA și la pacienții cu ICD pentru a preveni atât FA, cât și TV/FV (vezi capitolele 9 și 35). Studiile controlate randomizate au raportat o reducere a TV/FV atunci când se utilizează fie sotalol, fie combinația de amiodarona și beta-blocante. Cu toate acestea, medicamentele antiaritmice și alte medicamente au interacțiuni importante cu dispozitivele. Vezi tabelul e36-7.

Medicamentele care blochează canalele de sodiu, în special medicamentele din clasa IC (de exemplu, flecainida), pot crește pragurile de stimulare. Acest efect este deosebit de important în timpul stimulării în apropierea limitei superioare a frecvenței sau în timpul ATP în ICD-uri din cauza dependenței de utilizare și a creșterii blocării canalelor de sodiu induse de medicamente la frecvența cardiacă mai rapidă. Beta-blocantele și alte medicamente care prelungesc conducerea AV pot duce la stimularea ventriculară dreaptă crescută, ceea ce poate exacerba insuficiența cardiacă. Hiperkaliemia crește semnificativ pragurile de stimulare. Pacienții care iau antagoniști de aldosteron pot fi în mod deosebit expuși riscului, mai ales dacă sunt combinați cu alte medicamente care cresc concentrațiile serice de potasiu.

La pacienții cu ICD, medicamentele antiaritmice prescrise pentru FA pot încetini rata TV. Ori de câte ori este prescris un medicament antiaritmice, este important să se ia în considerare încetinirea pragului de frecvență pentru detectarea TV. De asemenea, medicamentele pot modifica regularitatea sau morfologia TV. Terapia cu lidocaina și amiodarona cronică mărește DFT, în timp ce medicamentele care blochează canalele de potasiu, cum ar fi sotalolul sau dofetilida, o reduc.

Interferențe electromagnetice

Undele electromagnetice omniprezente pot interfera cu stimulatoarele cardiace și ICD-urile. Acest lucru poate duce la inactivarea temporară sau permanentă, stimularea sau inhibarea inadecvată a stimulării și detectarea necorespunzătoare a TV sau FV. Interferența electromagnetică este o problemă mai puțin pentru detectarea bipolară adevărată decât pentru detectarea bipolară integrată.

Surse nemedicale de interferență electromagnetică

Interferența electromagnetică este rareori semnificativă în viața de zi cu zi. Telefoanele mobile trebuie ținute de urechea contralaterală și nu trebuie purtate în buzunarul ipsilateral de la piept. Pacienții cu ICD pot trece prin detectoarele de metale din aeroport și prin dispozitivele electronice de supraveghere a articolelor în ritm normal. Cu toate acestea, expunerea prelungită la dispozitivele electronice de supraveghere a articolelor poate inhiba stimularea și poate duce la detectarea inadecvată a VT sau FV sau (în unele ICD-uri) poate programa dezactivarea VT sau FV. Unele surse industriale prezintă riscuri semnificative, inclusiv sudarea cu arc, sculele electrice și magneții mari. EGM-urile ICD și canalele markerului trebuie înregistrate în timp ce pacientul operează un astfel de echipament, de preferință cu ICD-ul într-un mod numai pentru monitor.

Surse medicale de interferență electromagnetică

Cele mai comune două surse medicale sunt imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și electrocauterizarea chirurgicală. Ori de câte ori este posibil,

TABELUL e36-6 Planul pacientului pentru șocuri implantabile ale defibrilatorului cardiac*

*Pacienții cu alte simptome decât șocuri (de exemplu, durere în piept) trebuie evaluați pentru simptomele lor.

TABELUL e36-7 Interacțiuni comune între medicamente și

Stimolatoare cardiace/Defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Stimolatoare cardiace

Efecte asupra pragului de stimulare

Prag mai mare

Medicamente de clasă IC (de exemplu, flecainidă)

Amiodarona (efect cronic, în special pragurile atriale)

Pragul de ritm mai scăzut

Glucocorticoizi

Izoproterenol și epinefrină

Efecte asupra sarcinii ritmului

Creșterea sarcinii de stimulare atrială: medicamente care provoacă bradicardie sinusală (de exemplu, beta-blocante, amiodarona, litiu)

Creșterea sarcinii de stimulare ventriculară: medicamente care încetinesc conducerea AV (de exemplu, beta-blocante, amiodarona)

Defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Frecvența tahicardiei sau fibrilației ventriculare

A crescut

Medicamente antiaritmice

Medicamente cu efecte adverse proaritmice

Medicamente care interacționează cu medicamente proaritmice

Scăzut

Beta-blocante

Medicamente antiaritmice (de exemplu, sotalol, amiodarona)

Luare în considerare pentru detectarea tahicardiei sau fibrilației ventriculare

rata VT

Scădere (majoritatea medicamentelor antiaritmice orale, în special clasa IC, amiodarona)

Frecvența ventriculară SVT/FA

Scădere (beta-blocante, amiodarona, sotalol)

Creștere (medicamente de clasă IC, conducerea 1:1 a flutterului atrial)

Algoritmi de discriminare a dispozitivului SVT-VT

Stabilitatea intervalului TV (medicamente de clasă IC, amiodarona — mai neregulat)

Morfologie alterată a EGM

Terapie pentru tahicardie ventriculară sau fibrilație

Necesarul de energie de defibrilare

Creștere (clasa IB, clasa IC, amiodarona cronică, verapamil)

Scădere (sotalol, dofetilidă)

cardioversia FA ar trebui efectuată prin ICD. Când este necesară cardioversia externă, plăcuțele de defibrilare trebuie plasate la cel puțin 8 inci de generatorul de impulsuri. Ablajia cu cateter cu radiofrecvență trebuie efectuată cât mai departe posibil de electrozii ICD, detecția VT/VF trebuie dezactivată și inhibarea stimulării trebuie anticipată. Radioterapia nu trebuie efectuată pe un stimulator cardiac sau ICD, deoarece poate deteriora circuitele dispozitivului. Poate fi necesară re poziționarea dispozitivului pe partea controlaterală.

IMAGINI DE REZONANȚA MAGNETICĂ. RMN-ul expune pacienții cu ICD la riscuri ca urmare a forțelor mecanice generate de câmpul magnetic static, a încălzirii la interfața electrod-miocardică din cauza câmpurilor de radiofrecvență și a curentului indus în plumb de câmpurile magnetice în gradient. Din aceste motive, RMN-ul este relativ contraindicat la pacienții cu dispozitive, cu excepția celor care au derivații și generatoare de puls aprobate pentru utilizare condiționată a RMN.

RMN-ul a fost efectuat în siguranță la pacienții cu stimulator cardiac și ICD prin implementarea unor strategii riguroase de atenuare a riscurilor,²⁸ inclusiv înainte și după interogarea dispozitivului imagistic; programarea pacienților dependenți de stimulator cardiac într-un mod de stimulare asincronă; dezactivarea detecției ICD VT/VF în timpul scanării; monitorizarea tensiunii arteriale, ECG și pletismografie în timpul scanării;

limitarea ratei de absorbție specifică a țesutului în timpul imagistică la mai puțin de 2 W/kg; și excluderea pacienților cu sisteme implantate în decurs de 4 până la 8 săptămâni și a celor cu derivații abandonate.

ELECTROCAUTERIE CHIRURGICALE. Riscul de supradetecție a electrocauterizării chirurgicale (electrochirurgie) este cel mai mare atunci când electrocauterizarea monopolară este administrată între un stilou injector (pen) și un electrod de împământare dispersiv la distanță sau când locul chirurgical este în apropierea dispozitivului sau a electrozilor de detectare.²⁹ Pentru stimulatori cardiace, supradetecția electrocauterizării este mai frecventă cu detecția unipolară decât cu detecția bipolară. Pentru ICD-uri este mai frecvent cu bipolar integrat decât cu detecție bipolară adevărată.

Managementul perioperator al pacienților cu dispozitiv

Ghidurile pentru managementul perioperator²⁹ necesită determinarea preoperatorie a dependenței de stimulator cardiac, modelul dispozitivului, tipul de derivație și planurile de utilizare a electrocauterizării (Tabelul e36-8). Pulsul arterial trebuie monitorizat intraoperator printr-o linie arterială sau pletismografie, iar un defibrilator extern trebuie să fie în apropiere. Strategiile de management intraoperator pot include aplicarea unui magnet sau reprogramarea perioperatorie. Când un magnet este plasat peste un stimulator cardiac, acesta se deplasează în mod asincron. În schimb, un magnet plasat peste un ICD dezactivează detectarea VT/VF, dar nu modifică modul de stimulare. Procedurile chirurgicale care nu necesită electrochirurgie sau pentru care rana și tamponul dispersiv de pământ sunt ambele sub ombilic au un risc mai mic de interferență electromagnetică. Senzorii adaptabili la rata ar trebui dezactivați.

Probleme legate de dispozitivele la sfârșitul vieții unui pacient

O declarație de consens de experți a abordat aspectele legale și etice legate de retragerea terapiei cu dispozitiv pentru a reduce suferința la sfârșitul vieții (vezi capitolul 31).³⁰ Un pacient (sau un factor de decizie surogat definit legal) are dreptul de a solicita retragerea oricărei terapii medicale, indiferent dacă retragerea acesteia duce la deces. Din punct de vedere legal, în Statele Unite, dezactivarea terapiei cu dispozitive nu este nici sinucidere asistată de medic, nici eutanasiere, ci eliminarea unui tratament nedorit care permite pacientului să moară în mod natural din cauza bolii de bază. Medicii ar trebui să discute dezactivarea terapiei cu ICD pentru TV/FV cu pacienții în mod proactiv, deoarece 20% dintre pacienții cu ICD primesc șocuri dureroase în ultimele săptămâni de viață. Există un acord mai puțin uniform cu privire la dezactivarea stimulatorilor cardiace la pacienții dependenți de stimulator cardiac.

Referințe

Fundal, indicații și selecția dispozitivului

Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al: Stimularea ventriculară sau stimularea cu două camere pentru disfuncția nodului sinusal. N Engl J Med 346:1854, 2002.

Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE și colab.: Stimularea cu două camere sau stimularea de rezervă ventriculară la pacienții cu un defibrilator implantabil: Studiul cu dublă cameră și defibrilator implantabil VVI (DAVID). JAMA 288:3115, 2002.

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, și colab.: ACC/AHA/HRS 2008 ghiduri pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea ACC/AHA/NASPE Guideline and Update for Implantation 20 Cardiac) Dispozitive antiaritmice): Dezvoltat în colaborare cu Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj 117:e350, 2008.

O comparație a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienții resuscitați din aritmii ventriculare aproape fatale. Investigatorii antiaritmici versus defibrilatoare implantabile (AVID). N Engl J Med 337:1576, 1997.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ și colab.: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracțiune de ejeție redusă. N Engl J Med 346:877, 2002.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB și colab.: Amiodarona sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med 352:225, 2005.

Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA și colab.: Declarație de consens al experților HRS/ACCF privind dispozitivul stimulator cardiac și selecția modului: Dezvoltat în parteneriat între Societatea Ritmului Inimii (HRS) și Fundația American College of Cardiology (ACCF) și în colaborare cu Societatea Chirurgilor Toracici. Ritmul inimii 9:1344, 2012.

Hardware, detecție, detectare și terapie

Bardy GH, Smith WM, Hood MA și colab.: Un cardioverterdefibrilator implantabil în întregime subcutanat. N Engl J Med 363:36, 2010.

Moss AJ, Schuger C, Beck CA și colab: Reducerea terapiei neadecvate și a mortalității prin programarea ICD. N Engl J Med 367:2275, 2012.

Gasparini M, Menozzi C, Proclemer A, et al: Un defibrilator biventricular simplificat cu intervale lungi de detecție fixe reduce intervențiile cu defibrilator cardioverter implantabil (ICD) și spitalizările cu insuficiență cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică implantată pentru prevenirea primară: The RELEVANT Studiu etiologie non-ischemică în prevenția primară tratată cu ICD biventricular]. Eur Heart J 30:2758, 2009.

Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS și colab.: Programarea strategică a parametrilor de detecție și terapie în defibrilatoarele cardioverter implantabile reduce șocurile la pacienții cu prevenție primară: Rezultatele studiului PREPARE (Evaluarea parametrilor de prevenire primară). J Am Coll Cardiol 52:541, 2008.

Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS și colab.: Importanța prognostică a șocurilor cu defibrilator la pacienții cu insuficiență cardiacă. *N Engl J Med* 359:1009, 2008.

Depanare, complicații și urmărire

Poole JE, Gleva MJ, Mela T și colab.: Ratele de complicații asociate cu înlocuirea generatorului de stimulator cardiac sau de defibrilator cardioverter implantabil și proceduri de actualizare: Rezultate din registrul REPLACE. *Tiraj* 122:1553, 2010.

de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA și colab.: Eficacitatea profilaxiei cu antibiotice înainte de implantarea stimulatoarelor cardiace și a defibrilatoarelor cardioverter: Rezultatele unui studiu amplu, prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:29, 2009.

Swerdlow CD, Friedman PA: Depanare avansată ICD: Partea I. *Pacing Clin Electrophysiol* 28:1322, 2005.

Swerdlow CD, Friedman PA: Depanare avansată ICD: Partea II. *Pacing Clin Electrophysiol* 29:70, 2006.

Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS și colab.: Comparatie între beta-blocante, amiodarona plus betablocante sau sotalol pentru prevenirea șocurilor de la defibrilatoarele cardioverter implantabile: Studiul OPTIC: un studiu randomizat. *JAMA* 295:165, 2006.

Lee DS, Krahn AD, Healey JS și colab.: Evaluarea complicațiilor precoce legate de informații despre implantarea defibrilatorului cardioverter de novo din baza de date ICD din Ontario. *J Am Coll Cardiol* 55:774, 2010.

Landolina M, Perego GB, Lunati M, et al: Monitorizarea de la distanță reduce utilizarea asistenței medicale și îmbunătățește calitatea îngrijirii la pacienții cu insuficiență cardiacă cu defibrilatoare implantabile: Studiul privind evoluția strategiilor de management al pacienților cu insuficiență cardiacă cu defibrilatoare implantabile (EVOLVO). *Circulație* 125:2985, 2012.

Varma N, Epstein AE, Irimpen A și colab.: Eficacitatea și siguranța monitorizării automate de la distanță pentru monitorizarea cardioverter-defibrilator implantabil: Trialul Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST). *Circulație* 122:325, 2010.

Crossley GH, Boyle A, Vitense H și colab.: Studiul CONNECT (Evaluarea clinică a notificării de la distanță pentru a reduce timpul până la decizia clinică): Valoarea monitorizării de la distanță fără fir cu alerte automate ale clinicienilor. *J Am Coll Cardiol* 57:1181, 2011.

Healey JS, Connolly SJ, Gold MR și colab.: Fibrilația atrială subclinică și riscul de accident vascular cerebral. *N Engl J Med* 366:120, 2012.

Dunbar SB, Dougherty CM, Sears SF, et al: Intervenții educaționale și psihologice pentru a îmbunătăți rezultatele pentru beneficiarii de defibrilatoare cardioverter implantabile și

familiile lor: o declarație științifică de la American Heart Association. Circulație 126:2146, 2012.

Epstein AE, Baessler CA, Curtis AB și colab.: Addendum la „Probleme personale și de siguranță publică legate de aritmii care pot afecta conștiința: Implicații pentru reglementări și recomandări ale medicului: o declarație medicală/științifică de la Asociația Americană a Inimii și a Societății Nord-Americane de Stimulare și Electrofiziologie”: Probleme de siguranță publică la pacienții cu inimă implantabilă și defibrilație ale Asociației Americane. Societatea. Circulație 115:1170, 2007.

Thijssen J, Borleffs CJ, van Rees JB, et al: restricții de conducere după implantarea defibrilatorului cardioverter implantabil: o abordare bazată pe dovezi. Eur Heart J 32:2678, 2011.

Maron BJ, Zipes DP: Recomandări de eligibilitate pentru sportivii de competiție cu anomalii cardiovasculare - considerații generale. J Am Coll Cardiol 45:1313, 2005.

Lampert R, Cannom D, Olshansky B: Siguranța participării la sport la pacienții cu cardioverter-defibrilatoare implantabile: un sondaj al membrilor Societății de Ritm Inimă. J Cardiovasc Electrophysiol 17:11, 2006.

Nazarian S, Hansford R, Roguin A și colab: O evaluare prospectivă a unui protocol pentru imagistica prin rezonanță magnetică a pacienților cu dispozitive cardiace implantate. Ann Intern Med 155(415):2011.

Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, et al: The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Declarație de consens de experți privind managementul perioperator al pacienților cu defibrilatoare implantabile, stimulatoare cardiace și monitoare de aritmie: Facilități și managementul pacientului. Societatea Chirurgilor Toracici (STS). Ritmul inimii 8:1114, 2011.

Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, et al: Declarație de consens al experților HRS privind gestionarea dispozitivelor electronice implantabile cardiovasculare (CIED) la pacienții care se apropie de sfârșitul vieții sau care solicită retragerea terapiei. Ritmul inimii 7:1008, 2010.

TABELUL e36-8 Managementul perioperator al stimulatoarelor cardiace și al defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile

Evaluarea preoperatorie

Determinați dacă se va folosi electrochirurgia, locul operațional în raport cu generatorul de impulsuri

Determinați tipul și modelul dispozitivului și cablurilor (antecedente, carte de identitate, radiografie toracică)

Evaluați dacă pacientul este dependent de stimulator cardiac

Evaluați funcționarea dispozitivului dacă nu se efectuează o verificare completă în decurs de 6 luni

Pregătirea preoperatorie

Aplicați un magnet sau reprogramați dacă locul chirurgical se află deasupra ombilicului. Reprogramarea stimulatorului cardiac și a ICD: dezactivați stimularea care răspunde la frecvență, luați în considerare creșterea producției de stimulare dacă o intervenție chirurgicală cu risc ridicat, este posibilă schimbări metabolice

Reprogramare ICD: dezactivați terapiile VT/VF, reprogramați în modul asincron sau declanșat (în ICD-uri, aplicarea magnetului nu are ca rezultat stimularea asincronă)

Poziționați un tampon de împământare dispersiv pentru a minimiza curentul în apropierea generatorului (de exemplu, aplicați-l pe umăr contralateral dispozitivului pentru operația la cap și gât)

Management intraoperator

Monitorizați ECG

Monitorizarea pulsurilor periferice (linie arterială, pletismografie, puls-oximetrie)
Stimularea transcutanată și tampoane de defibrilare (poziția anterioară-posterior) pentru pacienții dependenți de stimulator cardiac, dacă locul chirurgical o permite

Utilizați cauterul bipolar, un bisturiu cu ultrasunete (armonic) sau explozii scurte de electrochirurgie

Interogați înainte de descărcare de la telemetrie Dacă

Dispozitivul a fost reprogramat preoperator

Pacientul a suferit o intervenție chirurgicală cardiotoracică sau un alt motiv probabil pentru resetare

Pacientul a prezentat aritmii intraoperatorii semnificative clinic

Pragurile de stimulare/detecție s-ar putea să se fi modificat din cauza hipotensiunii intraoperatorii sau a anomaliilor metabolice

Dispozitivul nu poate fi evaluat în termen de 1 lună de la procedură (inclusiv monitorizarea de la distanță)

@ GHIDURI

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare cardiace

Charles D. Swerdlow, Paul J. Wang și Douglas P Zipes

Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association/ Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) pentru utilizarea stimulatorilor cardiace, a defibrilatoarelor cardiovertice implantabile (ICD) și a terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) au fost actualizate cel mai recent în 2008. aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace în 2006.² Orientări similare pentru stimularea cardiacă și CRT au fost publicate de ESC în 2007.³

Ca și alte orientări ACC/AHA, acestea utilizează sistemul standard de clasificare ACC/AHA pentru indicații:

Clasa I: Condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul este util și eficient

Clasa II: Condiții pentru care există dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinii cu privire la utilitatea sau eficacitatea efectuării testului

Clasa IIa: Ponderea dovezilor/opinii în favoarea utilității sau eficacității

Clasa IIb: Utilitatea sau eficacitatea mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinie

Clasa III: Condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul nu este util sau eficient și, în unele cazuri, poate fi dăunător

Sunt utilizate trei niveluri pentru a evalua dovezile pe care s-au bazat recomandările. Recomandările de nivel A sunt derivate din datele din mai multe studii clinice randomizate, recomandările de nivel B sunt derivate dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate, iar recomandările de nivel C se bazează pe opinia consensuală a experților.

INDICAȚII PENTRU STIMUL PERMANENT

Bloc atrioventricular dobândit

Pentru pacienții cu bloc atrioventricular (AV) complet sau de gradul doi, ghidurile ACC/AHA consideră că stimularea permanentă este adecvată atunci când anomalia provoacă simptome și nu este precipitată de un medicament a cărui utilizare poate fi întreruptă (Tabelul 36G-1) sau de o afecțiune care poate fi reversibilă, cum ar fi infarctul miocardic inferior acut cu un complex QRS îngust. Exemple de simptome includ oboseală, sincopă sau presincopă, convulsii, insuficiență cardiacă congestivă și stări de confuzie. La pacienții asimptomatici, stimularea este indicată celor cu risc crescut de apariție a complicațiilor, cum ar fi pacienții cu perioade de asistolă de 3 secunde sau mai lungi sau o rată de evadare mai mică de 40 bătăi/min sau cei care au afecțiuni specifice cu risc ridicat.

Orientările nu acceptă stimularea la pacienții cu bloc AV asimptomatic de gradul I sau de gradul II de tip I și nu susțin utilizarea stimulării la pacienții cu hipoxie și sindrom de apnee în somn în absența simptomelor.

Bloc bifascicular și trifascicular cronic

Sincopa este frecventă la acești pacienți, dar riscul de moarte subită sau de progresie către bloc cardiac complet variază în funcție de subgrupurile de pacienți.

TABELUL 36G-2 Indicații pentru stimularea la pacienții cu bloc bifascicular și trifascicular cronic

Clasa I

Bloc AV avansat de gradul doi sau bloc AV intermitent de gradul trei. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV de gradul II de tip II. (Nivel de evidență: B.)

Bloc de ramificație al fasciculului alternativ. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIa

Nu s-a demonstrat că sincopa este datorată blocului AV atunci când au fost excluse alte cauze probabile, în special tahicardia ventriculară. (Nivel de evidență: B.)

Descoperirea întâmplătoare la studiul electrofiziologic a unui interval HV marcat prelungit (>100 msec) la pacienții asimptomatici. (Nivel de evidență: B.)

Descoperire întâmplătoare la studiul electrofiziologic al blocului infra-His indus de stimulare care nu este fiziologic. (Nivel de evidență: B.)

Clasa IIb

Boli neuromusculare, cum ar fi distrofia musculară miotonică, distrofia Erb (brânză a membrelor) și atrofia musculară peronieră cu bloc bifascicular sau orice grad de bloc fascicular, cu sau fără simptome de bradicardie. (Nivel de evidență: C.)

Clasa III

Bloc fascicular fără bloc AV sau simptome. (Nivel de evidență: B.)

Bloc fascicular cu bloc AV de gradul I fără simptome. (Nivel de evidență: B.)

TABELUL 36G-3 Indicații pentru stimularea permanentă după infarctul miocardic acut

Clasa I

Stimularea ventriculară permanentă este indicată pentru

Bloc AV persistent de gradul doi în sistemul His-Purkinje cu bloc de ramură alternativ sau bloc AV de gradul trei în sau sub sistemul His-Purkinje după infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV infranodal tranzitoriu de gradul doi sau trei și bloc de ramură asociat. Dacă locul blocării este incert, poate fi necesar un studiu electrofiziologic. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV persistent și simptomatic de gradul doi sau trei. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIb

Stimularea ventriculară permanentă poate fi luată în considerare pentru blocul AV tranzitoriu persistent de gradul doi sau trei la nivelul nodului AV, cu sau fără simptome. (Nivel de evidență: B.)

Clasa III

Bloc AV tranzitoriu fără defecte de conducere intraventriculară. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV tranzitoriu cu bloc fascicular anterior stâng izolat. (Nivel de evidență: B.)

Bloc de ramură a fasciculului nou dobândit sau bloc fascicular fără bloc AV. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV asimptomatic de gradul I cu ramură fasciculară sau bloc fascicular. (Nivel de evidență: B.)

Ghidurile pentru stimularea în aceste setări (Tabelul 36G-2) includ blocul de ramuri alternând ca indicație de clasa I, deoarece indică o conducere anormală și instabilă în toate cele trei fascicule. Ghidurile susțin, de asemenea, stimularea la pacienții cu conducere infranodală marcat anormală la studiile electrofiziologice, chiar dacă aceștia sunt asimptomatici (clasa IIa). Stimularea nu este acceptată pentru pacienții fără simptome, chiar dacă este prezent și blocul AV de gradul I.

Infarctul miocardic acut

Simptomele nu joacă un rol în adecvarea stimulării la pacienții cu infarct miocardic acut din cauza riscului ridicat de moarte subită la unii pacienți postinfarct cu tulburări ale sistemului de conducere (Tabelul 36G-3). Orientările subliniază că cerința de stimulare temporară după infarctul miocardic acut nu indică în mod automat necesitatea unei stimulări permanente. Cu toate acestea, stimulatoarele cardiace permanente sunt acceptate la pacienții cu bloc AV infranodal tranzitoriu (presupus) și bloc de ramură asociat, una dintre rarele momente în care blocul AV tranzitoriu este considerat a fi o indicație pentru

stimularea permanentă. Utilitatea stimulatoarelor cardiace permanente pentru pacienții cu bloc AV avansat la nivelul nodului AV este mai puțin clară (clasa IIb).

Disfuncția nodului sinusal

În ceea ce privește pacienții cu bloc AV dobândit, stimularea este indicată pentru cei cu simptome cauzate de bradicardie care nu este rezultatul unui medicament a cărui utilizare poate fi întreruptă (Tabelul 36G-4). Stimularea este descurajată la pacienții asimptomatici, chiar și atunci când frecvența cardiacă în repaus este mai mică de 40 de bătăi/min și la pacienții simptomatici când nu se poate dovedi că simptomele sunt cauzate de bradicardie. O recomandare de clasa IIa sprijină stimularea la pacienții cu sincopă de origine inexplicabilă atunci când anomaliile majore ale funcției nodului sinusal sunt demonstrate la testele electrofiziologice.

Prevenirea și încetarea tahiaritmiilor

La unii pacienți cu sindrom QT lung, stimularea continuă poate preveni tahiaritmiile recurente. În plus, paroxistic

TABELUL 36G-4 Indicații pentru stimularea la pacienții cu disfuncție a nodului sinusal

Clasa I

Bradicardie simptomatică sau pauze sinusale simptomatice frecvente. (Nivel de evidență: C.)

Incompetență cronotropă simptomatică. (Nivel de evidență: C.)

Bradicardie simptomatică care rezultă din terapia medicamentoasă necesară. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIa

Disfuncția nodului sinusal care apare cu o frecvență cardiacă <40 bătăi/min atunci când nu a fost documentată o asocieră clară între simptomele semnificative în concordanță cu bradicardie și prezența reală a bradicardiei. (Nivel de evidență: C.)

Sincopă de origine inexplicabilă atunci când disfuncția nodului sinusal semnificativă clinic este descoperită sau provocată în timpul testării electrofiziologice. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIb

Pacienți cu simptome minime, cu o frecvență cardiacă cronică <40 bătăi/min în timp ce sunt treji. (Nivel de evidență: C.)

Clasa III

Disfuncția nodului sinusal la pacienții asimptomatici. (Nivel de evidență: C.)

Disfuncția nodului sinusal la pacienții cu simptome care sunt clar documentate în absența bradicardiei. (Nivel de evidență: C.)

Disfuncția nodului sinusal cu bradicardie simptomatică cauzată de terapia medicamentoasă neesențială. (Nivel de evidență: C.)

tahiaritmiile reintrante pot fi oprite la unii pacienți prin stimulare programată și rafale scurte de stimulare rapidă. Cu toate acestea, ghidurile nu oferă suport pentru utilizarea de rutină a stimulatoarelor cardiace antitahicardice fără teste extinse înainte de implantare (Tabelul 36G-5), dar continuă să considere stimularea bradicardiei adecvată (indicație de clasă I) pentru pacienții cu tahicardie ventriculară dependentă de pauză susținută (fără legătură cu un medicament a cărui utilizare poate fi întreruptă), cu sau fără un interval QT prelungit.

TABELUL 36G-5 Indicații pentru stimulatoarele cardiace pentru a termina tahicardia

Clasa IIa

Tahicardie supraventriculară recurentă simptomatică care este terminată reproductibil prin stimulare în cazul improprie în care ablația cu cateter și/sau medicamentele nu reușesc să controleze aritmia sau să producă efecte secundare intolerabile. (Nivel de evidență: C.)

Clasa III

Prezența căilor accesorii cu capacitate de conducere anterogradă rapidă. (Nivel de evidență: C.)

TABELUL 36G-6 Indicații pentru stimulatoarele cardiace pentru prevenirea tahicardiei

Clasa I

Tahicardie ventriculară susținută dependentă de pauză, cu sau fără un interval QT prelungit. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIa

Stimularea este rezonabilă pentru pacienții cu sindrom QT congenital lung, considerat a fi cu risc ridicat. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIb

Prevenirea fibrilației atriale recurente simptomatice, refractare la medicamente la pacienții cu disfuncție coexistentă a nodului sinusal. (Nivel de evidență: B.)

Clasa III

Activitate ectopică ventriculară frecventă sau complexă fără tahicardie ventriculară susținută la pacienții fără sindrom QT lung. (Nivel de evidență: C.)

Torsades de pointes tahicardie ventriculară secundară cauzelor reversibile. (Nivelul dovezilor: A.)

dacă a fost demonstrată eficacitatea stimulării temporare (Tabelul 36G-6). Cu toate acestea, unii pacienți au sau sunt expuși riscului pentru alte tipuri de tahicardie ventriculară. La acești pacienți, un ICD poate fi mai potrivit.

Sindromul sinusului carotidian și sincopa neurocardiogenă

Singura indicație de clasa I pentru stimularea permanentă este sincopa recurentă cauzată de stimularea sinusului carotidian în absența oricărui medicament care deprimă nodul sinusal sau conducerea AV (Tabelul 36G-7). Stimularea este descurajată la pacienții fără simptome sau la cei care au sincopă fără bradicardie.

Cardiomiopatie hipertrofică

Orientările minimizează indicațiile pentru stimulare la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, cu excepția cazului în care aceștia au disfuncție asociată nodului sinusal sau bloc AV care ar îndeplini indicațiile asociate pentru stimulare (Tabelul 36G-8). O indicație de clasă IIb permite stimularea la pacienții simptomatici refractari din punct de vedere medical cu cardiomiopatie hipertrofică și un gradient semnificativ de repaus sau provocat al tractului de ieșire al ventriculului stâng (VS). Stimularea ar trebui să fie luată în considerare numai dacă pacientul este cu adevărat refractar la terapia farmacologică.

Transplantul cardiac

Tabelul 36G-9 detaliază aceste indicații.

Terapia de resincronizare cardiacă

Pentru instrucțiuni privind CRT, vezi Capitolul 26.

TABELUL 36G-7 Indicații pentru stimularea la pacienții cu sincopă reflexă mediată neuronal

Clasa I

Sincopa recurentă cauzată de hipersensibilitatea sinusului carotidian, definită ca presiunea minimă a sinusului carotidian care induce asistolă ventriculară de >3 secunde la pacienții care nu primesc medicamente care deprimă nodul sinusal sau conducerea AV. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIa

Sincopă în absența unui eveniment provocator cert cu o pauză de >3 sec cu masaj carotidian. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIb

1. Sincopă neurocardiogenă simptomatică recurentă cu răspuns cardioinhibitor în timpul testării mesei basculante. (Nivel de evidență: B.)

Clasa III

Un răspuns cardioinhibitor în timpul stimulării sinusului carotidian fără simptome sau cu simptome vagi. (Nivel de evidență: C.)

Sincopa vasovagală situațională în care comportamentul de evitare este eficient. (Nivel de evidență: C.)

TABELUL 36G-8 Stimularea la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

Clasa IIb

1. Pacienți simptomatici refractari din punct de vedere medical cu obstrucție semnificativă a tractului de evacuare VS în repaus sau provocată. (Nivelul dovezilor: A.)

Clasa III

Pacienți asimptomatici sau cei ale căror simptome sunt controlate medical. (Nivel de evidență: C.)

Pacienți simptomatici fără obstrucție a tractului de evacuare VS. (Nivel de evidență: C.)

TABELUL 36G-9 Indicații pentru stimularea după transplantul cardiac

Clasa I

1. Bradicardie persistentă simptomatică sau inadecvată care nu este de așteptat să se rezolve. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIb

Bradycardia relativă este recurentă sau prelungită și limitează reabilitarea sau externarea din spital. (Nivel de evidență: C.)

Sincopă după transplant fără bradiaritmie documentată. (Nivel de evidență: C.)

Selectarea stimulatoarelor cardiace

Orientările oferă recomandări și arbori de decizie pentru a ajuta medicii să potrivească nevoile pacienților cu tehnologia implantată și să anticipeze nevoile viitoare ale pacientului. În conformitate cu ghidurile, pacienții vârstnici trebuie să primească dispozitive conform aceluiași indicații ca și pentru pacienții mai tineri (Tabelul 36G-10).

TERAPIA CARDIOVERTERDEFIBRILATOR IMPLANTABLE

Orientările din 2008 grupează toate indicațiile împreună; adică nu mai separă indicațiile primare și secundare (Tabelul 36G-11).

TABELUL 36G-10 Indicații pentru stimulatorul cardiac permanent la copii, adolescenți și pacienți cu boală cardiacă congenitală

Clasa I

Bloc AV avansat de gradul doi sau trei asociat cu bradicardie simptomatică, disfuncție ventriculară sau debit cardiac scăzut. (Nivel de evidență: C.)

Disfuncția nodului sinusal cu corelarea simptomelor în timpul bradicardiei necorespunzătoare vârstei. Definiția bradicardiei variază în funcție de vârsta pacientului și ritmul cardiac așteptat. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV postoperator avansat de gradul doi sau trei, care nu este de așteptat să se rezolve sau care persistă la cel puțin 7 zile după intervenția chirurgicală cardiacă. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV congenital de gradul trei cu un ritm larg de evacuare QRS, ectopie ventriculară complexă sau disfuncție ventriculară. (Nivel de evidență: B.)

Bloc AV congenital de gradul trei la un sugar cu o frecvență ventriculară <55 bătăi/min sau cu boală cardiacă congenitală și o frecvență ventriculară <70 bătăi/min. (Nivel de evidență: C.)

Clasa IIa

Boli cardiace congenitale și bradicardie sinusală pentru prevenirea episoadelor recurente de tahicardie intra-atrială reintroare; disfuncția nodului sinusal poate fi intrinsecă sau secundară tratamentului antiaritmice. (Nivel de evidență: C.)

Bloc AV congenital de gradul trei după primul an de viață, cu o frecvență cardiacă medie <50 bătăi/min și pauze bruște ale frecvenței ventriculare care sunt de 2 sau 3 ori durata ciclului de bază sau asociate cu simptome ca urmare a incompetenței cronotrope. (Nivel de evidență: B.)

Bradicardie sinusală cu boală cardiacă congenitală complexă și o frecvență cardiacă în repaus <40 bătăi/min sau pauze în frecvența ventriculară > 3 sec. (Nivel de evidență: C.)

Boala cardiacă congenitală și afectarea hemodinamicii ca urmare a bradicardiei sinusale sau a pierderii sincroniei AV. (Nivel de evidență: C.)

Sincopă inexplicabilă la un pacient cu intervenție chirurgicală anterioară congenitală cardiacă complicată de bloc cardiac complet tranzitoriu și bloc fascicular rezidual după o evaluare atentă pentru a exclude alte cauze ale sincopei. (Nivel de evidență: B.)

Clasa IIb

Bloc AV postoperator tranzitoriu de gradul trei care revine la ritmul sinusal cu un bloc bifascicular rezidual. (Nivel de evidență: C.)

Bloc AV congenital de gradul trei la copii sau adolescenți asimptomatici cu o rată acceptabilă, un complex QRS îngust și funcție ventriculară normală. (Nivel de evidență: B.)

Bradicardie sinusală asimptomatică după repararea biventriculară a bolii cardiace congenitale cu o frecvență cardiacă în repaus <40 bătăi/min sau pauze în frecvența ventriculară > 3 sec. (Nivel de evidență: C.)

Clasa III

Bloc AV postoperator tranzitoriu cu revenirea conducerii AV normale la un pacient altfel asimptomatic. (Nivel de evidență: B.)

Bloc bifascicular asimptomatic cu sau fără bloc AV de gradul I după o intervenție chirurgicală pentru boli cardiace congenitale în absența blocului AV complet tranzitoriu anterior. (Nivel de evidență: C.)

Bloc AV de gradul II de tip I asimptomatic. (Nivel de evidență: C.)

Bradicardie sinusală asimptomatică cu cel mai lung interval de risc relativ <3 sec și o frecvență cardiacă minimă >40 bătăi/min. (Nivel de evidență: C.)

TABELUL 36G-11 Indicații pentru terapia cu defibrilator cardio-overter implantabil

Clasa I

Supraviețuitorii stopului cardiac secundar fibrilației ventriculare (FV) sau tahicardiei ventriculare susținute (TV) instabilă hemodinamic după evaluare pentru a defini cauza evenimentului și pentru a exclude orice cauze complet reversibile. (Nivelul dovezilor: A.)

Boală cardiacă structurală și TV susținută spontană, stabilă sau instabilă hemodinamic. (Nivel de evidență: B.)

Sincopă de origine nedeterminată cu TV sau FV susținută semnificativ clinic, semnificativ hemodinamic indusă la studiul electrofiziologic. (Nivel de evidență: B.)

Fracția de ejeție a VS (FEVS) <35% din cauza infarctului miocardic anterior la pacienții la cel puțin 40 de zile după infarct miocardic și în clasa funcțională II sau III New York Heart Association (NYHA). (Nivelul dovezilor: A.)

Cardiomiopatie dilatată neischemică la pacienții care au o FEVS <35% și sunt în clasa funcțională II sau III NYHA. (Nivel de evidență: B.)

Disfuncție VS din cauza infarctului miocardic anterior la pacienții care sunt la cel puțin 40 de zile după infarctul miocardic, au o FEVS <30% și sunt în clasa funcțională I NYHA. (Nivel de evidență: A.)

TV nesusținută din cauza infarctului miocardic anterior, LVEF <40% și FV inductibilă sau TV susținută la studiul electrofiziologic. (Nivel de evidență: B.)

Clasa IIa

Sincopă inexplicabilă, disfuncție semnificativă a VS și cardiomiopatie dilatată neischemică. (Nivel de evidență: C.)

TV susținută și funcție ventriculară normală sau aproape normală. (Nivel de evidență: C.)

Pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică și (a) antecedente familiale de moarte subită probabil cauzată de cardiomiopatie hipertrofică la 1 sau mai multe rude de gradul I, (b) grosimea peretelui VS >30 mm, (c) unul sau mai multe episoade sincopale inexplicabile în ultimele 6 luni. (Nivel de evidență: C.)

Pacienți selectați cu cardiomiopatie hipertrofică și fie TV nesusținută (în special cei cu vârsta <30 de ani), fie un răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort* în prezența altor markeri de risc stabiliți sau potențiali modificatori de risc.* (Nivel de evidență: C.)

Displazie/cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept la pacienții care au 1 sau mai mulți factori de risc pentru moarte subită cardiacă. (Nivel de evidență: C.)

Sindromul QT lung la pacienții care se confruntă cu sincopă și/sau TV în timp ce primesc beta-blocante. (Nivel de evidență: B.)

Pacienți care nu sunt internați în spital care așteaptă transplantul. (Nivel de evidență: C.)

Sindromul Brugada la pacienții care au avut sincopă sau TV documentată care nu a dus la stop cardiac. (Nivel de evidență: C.)

TV polimorfă catecolaminergică la pacienții care au sincopă și/sau TV susținută documentată în timp ce primesc beta-blocante. (Nivel de evidență: C.)

Sarcoidoză cardiacă, miocardită cu celule gigantice sau boala Chagas. (Nivel de evidență: C.)

TABEL 36G-11 Indicații pentru terapia cu defibrilator cardio-overter implantabil—continuare

Clasa IIb

Boala cardiacă nonischemică la pacienții cu FEVS <35% și în clasa funcțională I NYHA. (Nivel de evidență: C.)

Sindromul QT lung și factorii de risc pentru moartea subită cardiacă. (Nivel de evidență: B.)

Sincopa și boala cardiacă structurală avansată la pacienții la care investigațiile amănunțite invazive și neinvazive nu au reușit să definească o cauză. (Nivel de evidență: C.)

Cardiomiopatie familială asociată cu moartea subită. (Nivel de evidență: C.)

necompactare LV. (Nivel de evidență: C.)

Pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică și fie un răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort sau explozii izolate de TV nesuținută în absența oricăror alți factori de risc sau modificatori de risc* pentru moarte subită cardiacă. (Nivel de evidență: C.)

Clasa III

Pacienții care nu au o așteptare rezonabilă de supraviețuire cu un statut funcțional acceptabil timp de cel puțin 1 an, chiar dacă îndeplinesc criteriile de implantare a ICD specificate în recomandările de clasa I, IIa și IIb. (Nivel de evidență: C.)

VT sau FV neconținut. (Nivel de evidență: C.)

Boli psihiatrice semnificative care pot fi agravate de implantarea dispozitivului sau pot împiedica urmărirea sistematică. (Nivel de evidență: C.)

Insuficiența cardiacă congestivă refractară la medicamente la pacienții care nu sunt candidați pentru transplant cardiac sau CRT-D. (Nivel de evidență: C.)

Sincopă de cauză nedeterminată la un pacient fără tahiaritmii ventriculare inductibile și fără boală cardiacă structurală. (Nivel de evidență: C.)

Când FV sau TV este susceptibilă de ablație chirurgicală sau cu cateter (de exemplu, aritmii atriale asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White, TV ventriculară dreaptă sau tract de evacuare VS, TV idiopatică sau TV fasciculară în absența bolii cardiace structurale). (Nivel de evidență: C.)

Tahiaritmii ventriculare cauzate de o tulburare complet reversibilă în absența bolilor cardiace structurale (de exemplu, dezechilibru electrolic, medicamente sau traumatisme). (Nivel de evidență: B.)

Cea mai puternică dovadă pentru utilizarea ICD-urilor pentru „prevenție secundară” este la pacienții cu disfuncție VS care au fost resuscitați din fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară instabilă hemodinamic sau tahicardie ventriculară cu sincopă și care rămân expuși riscului pentru viitoare stopuri cardiace. Există, de asemenea, dovezi puternice care susțin utilizarea ICD-urilor pentru „prevenție primară” la pacienții la cel puțin 40 de zile după infarctul miocardic care au funcția VS deprimată cu fracțiuni de ejeție mai mici de

30% până la 40% și la pacienții cu cardiomiopatie dilatată neischemică care au o fracție de ejeție mai mică de 30% până la 35%.

Cu toate acestea, este important să recunoaștem diferența conceptuală dintre indicațiile de clasa I pentru stimularea ICD și cele pentru ICD pentru prevenirea primară. Multe indicații de clasa I pentru stimulare ameliorează simptomele grave care apar frecvent în viața de zi cu zi. În schimb, indicațiile ICD de clasa I pentru prevenția primară abordează riscul pentru evenimente rare, dar catastrofale, iar decizia de a implanta un ICD ar trebui să includă luarea în considerare a prezenței unor afecțiuni comorbide severe, care ar putea limita beneficiul ICD. În contrast, stimularea nu este aproape niciodată reținută de la pacienții cu bradicardie simptomatică persistentă din cauza condițiilor comorbide.

Referințe

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA și colab.: Ghidurile ACC/AHA/HRS 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: Un raport al Grupului de lucru ACC/AHA privind ghidurile de practică. Tiraj 117:e350, 2008.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 ghiduri pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace: Un raport al Grupului de lucru ACC/AHA și al Comitetului ESC pentru Ghid de practică. Tiraj 114:e385, 2006.

Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al: Ghid pentru stimularea cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă: Grupul de lucru pentru stimularea cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 28:2256, 2007.

Aritmii specifice: diagnostic și tratament Jeffrey E. Olgin și Douglas P Zipes

RITM SINUSAL NORMAL, 748

TAHIARITMII, 748 RITM SUPRAVENTRICULAR

TULBURĂRI, 751

Tahicardie sinusală, 751

Complexe atriale premature, 752

Fibrilația atrială, 753

Tahicardii atriale, 753

Tahicardii care implică atrioventricularul

Intersecție, 757

Alte forme de tahicardie la pacienții cu

Sindromul Wolff-Parkinson-White, 767 Tahicardii „Wide-QRS”, 769

RITMUL VENTRICULAR

TULBURĂRI, 771

Complexe ventriculare premature, 771 Ritm idioventricular accelerat, 773 Tahicardie ventriculară, 773

Flutter ventricular și fibrilație, 790

BRADIARITMI, 790

Bradicardie sinusală, 790

Aritmie sinusală, 791

Sindromul sinusului carotidian hipersensibil, 791

Sindromul sinusului bolnav, 792

BLOC ATRIOVENTRICULAR

(BLOC INIMĂ), 792

Bloc atrioventricular de gradul I, 793

Bloc atrioventricular de gradul doi, 793 atrioventricular de gradul trei (complet)

Bloc, 795

DISOCIARE ATRIOVENTRICULARĂ, 797

REFERINȚE, 797

RITM SINUSAL NORMAL

Ritmul sinusal normal este limitat în mod arbitrar la formarea impulsului care începe în nodul sinusal la viteze cuprinse între 60 și 100 de bătăi/minut. Sugarii și copiii au, în general, ritm cardiac mai rapid decât adulții, atât în repaus, cât și în timpul exercițiilor fizice. Unda P este verticală în derivațiile electrocardiografice I, II și aVF și negativă în derivația aVR, cu un vector în plan frontal cuprins între 0 și +90 grade. În plan orizontal, vectorul P este îndreptat anterior și ușor spre stânga și, prin urmare, poate fi negativ în derivațiile V1 și V2, dar pozitiv în V3 până la V6. Intervalul PR depășește 120 de milisecunde (msec) și poate varia ușor cu rata. Dacă locul stimulatorului cardiac (locul de origine a impulsului) se schimbă, poate apărea o modificare a morfologiei undei P. Rata ritmului sinusal variază semnificativ și depinde de mulți factori, inclusiv vârsta, sexul și activitatea fizică.

Rata de descărcare a nodului sinusal răspunde rapid la stimulii autonomi. Stimularea vagală constantă (parasimpatică) scade rata de descărcare spontană a ganglionului sinusal și predomină asupra stimulării simpatice constante, ceea ce crește rata de descărcare spontană a ganglionului sinusal.

Frecvențele mai mici de 60 de bătăi/minut sunt considerate a fi bradicardie, iar ratele mai mari de 100 de bătăi/minut sunt considerate a fi tahicardie. După cum este descris în capitolul 33, secvența normală de activare electrică a inimii este de la nodul sinusal prin atriul la nodul atrioventricular (AV) și sistemul His-Purkinje și la miocardul ventricular. Aritmiile care au ca rezultat bradicardie sau tahicardie pot fi considerate tulburări specifice fiecăreia dintre aceste componente. Tahiaritmiile și bradiaritmiile specifice prezentate ca tulburări ale acestei ierarhii electrofiziologice (EP) și caracteristicile lor sunt rezumate în Tabelul 37-1.

TAHIARITMIILE

distincția dintre SVT și TV este critică la începutul tratamentului acut al unei tahiaritmii.¹ În general (cu excepția TV idiopatică, descrisă mai târziu), TV are adesea un prognostic mult mai grav, implică de obicei prezența unei boli cardiace semnificative, are ca rezultat un compromis hemodinamic mai profund și, prin urmare, necesită atenție imediată și măsuri pentru revenirea la sinus. SVT nu este de obicei letal și adesea nu are ca rezultat colapsul hemodinamic; prin urmare, pot fi aplicate inițial măsuri mai conservatoare pentru a trece la ritmul sinusal.^{2,3}

Distincția între SVT și TV se poate face, în general, pe baza electrocardiogramei (ECG) obținută în timpul tahicardiei (vezi capitolul 34).⁴ Este important să se obțină un ECG cu 12 derivații în timpul tahicardiei dacă este posibil și să se obțină benzi de ritm cu 12 derivații (sau cel puțin mai multe derivații) în timpul oricărei intervenții care vizează terminarea tahicardiei, deoarece aritmia specifică.⁵ În general, dacă QRS-ul este îngust (durata <120

msec, denumită adesea tahicardie cu complex îngust), ventriculul este activat prin sistemul normal His-Purkinje și astfel originea tahicardiei este supraventriculară (Fig. 37-1). În schimb, un QRS larg (durata >120 msec) în timpul tahicardiei sugerează TV; cu toate acestea, în unele scenarii comune SVT poate produce un complex QRS larg. Prin urmare, un termen mai descriptiv, tahicardie cu complexe larg (WCT), este adesea folosit atunci când mecanismul precis al aritmiei nu poate fi determinat. De exemplu, SVT cu un bloc de ramură concomitent sau un defect de conducere intraventriculară poate produce WCT în ciuda unei origini supraventriculare. În plus, tahicardiile preexcitate (tahicardiile în care ventriculul este activat în întregime sau parțial pe o cale accesorie) produc complexe QRS largi, în ciuda faptului că sunt de origine supraventriculară. Prin urmare, deși o tahicardie cu complex îngust pune aproape întotdeauna diagnosticul de SVT, un WCT poate fi supraventricular sau ventricular. Fuziunea sau captarea bățăilor și disocierea AV sunt diagnostice de TV (discutate mai târziu, vezi Tahicardie ventriculară, Recunoaștere electrocardiografică), dar adesea nu sunt prezente sau sunt dificil de detectat. Au fost dezvoltate criterii și algoritmi pentru a determina dacă un WCT este mai probabil să fie SVT sau VT (vezi diferențierea dintre tahicardia ventriculară și supraventriculară mai jos).⁴ Principiile generale din spatele acestor algoritmi se bazează pe presupunerea că, cu cât morfologia QRS este mai aproape de un tip de bloc de ramură tip fascicul, cu atât este mai probabil ca SVT să fie activat într-un model de bloc de ramuri tip WCT și să presupunem că SVT este încă mai rapid activat în sept. din cauza SVT.

Conținut suplimentar este disponibil online la ExpertConsult.

A continuat

ludiuesji pue sisouSeiQ ^eiiuqtÄqjyy sqpsds

Aritmii, moarte subită și sincopă

*În efortul de a rezuma aceste aritmii în formă tabelară, trebuie făcute generalizări. De exemplu, răspunsul la masajul sinusului carotidian poate fi ușor diferit de ceea ce este enumerat. Terapia acută pentru a opri o tahicardie poate fi diferită de terapia cronică pentru a preveni recidiva. Unele dintre excepții sunt indicate în notele de subsol; cititorul este îndrumat către text pentru o discuție completă.

Undele fP inițiate de descărcarea nodului sinusal pot să nu fie precis regulate din cauza aritmiei sinusale.

frecvent, masajul sinusului carotidian nu reușește să încetinească o tahicardie sinusală.

§ Orice aritmie atrială independentă poate ieși sau atriile pot fi capturate retrograd.

„Constant dacă atriile sunt capturate retrograd.

^ Ritmul și frecvența atrială pot varia, în funcție de faptul că bradicardia sinusală, tahicardia sinusală sau o altă anomalie este mecanismul atrial.

**Regular sau constant dacă blocul este neschimbat.

Modificat din Zipes DP: Aritmii. În Andreoli K, Zipes DP, Wallace AG, et al (eds): Comprehensive Cardiac Care. a 6-a ed. St Louis, CV Mosby, 1987.

TULBURĂRI DE RITM SUPRAVENTRICULAR

Tahicardie sinusală

Recunoașterea electrocardiografică

În timpul tahicardiei sinusale (Fig. 37-2), nodul sinusal prezintă o frecvență de descărcare între 100 și 180 bătăi/minut, dar poate fi mai mare la efort extrem și la indivizii tineri. Frecvența cardiacă maximă atinsă în timpul activității fizice intense variază foarte mult, dar scade odată cu vârsta. Tahicardia sinusală are în general un debut și încetare treptată. Intervalul PP poate varia ușor de la un ciclu la altul, mai ales la rate mai lente. Undele P au un contur normal, se poate dezvolta o amplitudine mai mare, iar unda poate ajunge la vârf. Ele apar înaintea fiecărui complex QRS cu un interval PR stabil, cu excepția cazului în care apare bloc AV concomitent.

Depolarizarea diastolică accelerată de fază 4 a celulelor nodale sinusale (vezi capitolul 33) este, în general, responsabilă pentru tahicardia sinusală și este de obicei cauzată de tonusul adrenergic crescut sau de retragerea tonusului parasimpatic. Masajul sinusului carotidian și Valsalva sau alte manevre vagale încetinesc treptat tahicardia sinusală, care apoi accelerează la rata anterioară la încetarea tonusului vagal intensificat. Ratele sinusurilor mai rapide nu pot încetini ca răspuns la o manevră vagală, în special cele determinate de tonusul adrenergic ridicat.

Caracteristici clinice

Tahicardia sinusală este frecventă în copilărie și copilărie timpurie și este reacția normală la diferite stres fiziologic sau patofiziologic, cum ar fi febră, hipotensiune arterială, tireotoxicoză, anemie, anxietate, efort, hipovolemie, embolii pulmonare, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă congestivă și șoc. Medicamentele precum atropina, catecolaminele și medicamentele tiroidiene, precum și alcoolul, nicotina, cofeina și amfetaminele sau alte stimulente pot produce tahicardie sinusală. Tahicardia sinusală persistentă poate fi o manifestare a insuficienței cardiace.

La pacienții cu boală cardiacă structurală, tahicardia sinusală poate duce la scăderea debitului cardiac sau angină pectorală sau poate precipita o altă aritmie, în parte legată de timpul abreviat de umplere ventriculară și de fluxul sanguin coronarian compromis. Tahicardia sinusală poate fi o cauză a descărcării inadecvate a defibrilatorului la pacienții cu un cardioverter-defibrilator implantabil (ICD; vezi capitolul 36). Tahicardia sinusală cronică inadecvată (cunoscută și sub numele de sindromul tahicardiei sinusale inadecvate) a fost descrisă la persoane altfel sănătoase, posibil secundară automatității crescute a nodului sinusal sau a focalizării atriale automate în apropierea nodului sinusal⁶. În sindromul tahicardiei ortostatice posturale, un sindrom înrudit constând din hipotensiune ortostatică și tahicardie sinusală, cauza scăderii ortostatice a tensiunii arteriale nu este hipovolemia sau medicamentele. Ambele sindroame pot rezulta din neuropatie autonomă (fie periferică, ca la pacienții diabetici, fie centrală, din leziunea măduvei spinării). Reintrarea nodului sinusal (Fig. e37-1) este o tahicardie atrială care provine din țesutul din apropierea nodului sinusal și, prin urmare, are o morfologie a undei P similară cu ritmul sinusal (vezi secțiunea Tahicardiei atriale focale).

management

Managementul ar trebui să se concentreze pe cauza tahicardiei sinusale. În spitalul, cauza este de obicei evidentă (de exemplu, hemoragie, sepsis, agitație), în timp ce în ambulatoriu, poate fi mai evazivă. Cele mai frecvente cauze reversibile includ hipertiroidismul, anemia, infecția sau inflamația și hipovolemia. Neuropatia diabetică este, de asemenea, frecventă, dar nu este reversibilă. Eliminarea tutunului, alcoolului, cofeinei sau a altor stimulente, cum ar fi agenții simpatomimetici din picăturile de nas și medicamentele pentru răceli, poate fi de ajutor. Beta-blocante și blocante nondihidropiridine ale canalelor de calciu (verapamil și diltiazem),

|||||

eu

II

III

Vi

HRA

HBE

RV

| 680 I 680 I 290 *1 280

~Y A |S^ S3

AH

FIGURA e37-1 Reintrarea nodului sinusal. După trei bătăi spontane inițiate de sinusuri, stimularea prematură a atriului drept înalt (S2, S3) inițiază o tahicardie susținută la o lungime a ciclului de 450 milisecunde, care are aceeași secvență de activare atrială mare-joasă caracteristică descărcării nodului sinusal. Aceasta este reintrarea nodului sinusal. Derivațiile I, II, III și V1 sunt derivații scalare. H = electrograma lui; HBE = electrograma lui pachet; HRA = electrograma atrială dreaptă înaltă; RV = electrograma ventriculară dreaptă. Numerele sunt milisecunde.

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

a curenților stimulatorului cardiac (If), ivabradina, a fost utilă la unii pacienți cu tahicardie sinusală inadecvată sau refractară.

Complexe atriale premature

Complexele premature sunt printre cele mai frecvente cauze ale unui puls neregulat și ale palpitațiilor. Ele pot proveni din orice zonă a inimii - cel mai frecvent din ventriculi, mai rar din atri și zona de joncțiune AV și mai rar din nodul sinusal. Complexele premature sunt frecvente în inimile normale și cresc în frecvență odată cu vârsta.

Recunoașterea electrocardiografică

Diagnosticul complexelor atriale premature (PAC) se face pe ECG (Fig. 37-3) prin prezența unei unde P premature cu un interval PR ce depășește 120 milisecunde (cu excepția sindromului Wolff-Parkinson-White [WPW], caz în care intervalul PR este în general mai scurt de 120 msec). Deși conturul unei unde P premature poate să semene cu cel al unei unde P sinusale normale, în general diferă. Chiar dacă variațiile ratei sinusurilor de bază pot face uneori dificil diagnosticul de prematuritate, diferențele în conturul undelor P sunt de obicei evidente și indică o focalizare diferită de origine. Când un PAC apare la începutul diastolei, conducerea poate să nu fie complet normală. Joncțiunea AV poate fi încă refractară față de bătaia precedentă și poate împiedica propagarea impulsului (PAC blocat sau necondus; Fig. 37-3A) sau poate provoca încetinirea conducerii (PAC cu un interval PR prelungit). Ca regulă generală, intervalul RP este invers legat de intervalul PR; astfel, un interval RP scurt produs de un PAC precoce care apare aproape de complexul QRS precedent este urmat de un interval PR lung. Când PAC apar la începutul ciclului cardiac, undele P premature pot fi dificil de distins, deoarece sunt suprapuse undelor T. Poate fi necesară o examinare atentă a traselor de la mai multe derivații înainte ca PAC să fie recunoscută ca o ușoară deformare a unei T. Frecvent, astfel de PAC sunt blocate înainte de a ajunge la ventricul și pot fi interpretate greșit ca o pauză sinusală sau bloc de ieșire a sinusului (vezi Fig. 37-3A).

Durata pauzei care urmează oricărui complex prematur sau serie de complexe premature este determinată de interacțiunea mai multor factori. Dacă PAC apare atunci când nodul sinusal și țesutul perinodal nu sunt refractare, impulsul poate fi condus în nodul sinusal, poate fi descărcat prematur și poate provoca următorul ciclu sinusal să înceapă din acel moment. Intervalul dintre cele două unde P normale care flanchează un PAC care a resetat sincronizarea ritmului sinusal de bază este mai mic de două ori intervalul normal PP, iar pauza după PAC este considerată a fi necompensatorie (Fig. 37-3E, F). Resetarea (pauza necompensatorie) are loc atunci când intervalul A1-A2 plus intervalul A2-A3 este mai mic de două ori intervalul A1-A1, iar intervalul A2-A3 este mai mare decât intervalul A1-A1. Intervalul dintre PAC (A2) și următoarea undă P inițiată de sinus (A3) depășește un ciclu sinusal, dar este mai puțin decât compensator (vezi mai târziu), deoarece intervalul A2-A3 este prelungit cu timpul în care este nevoie ca impulsul atrial ectopic să fie condus la nodul sinusal și să-l depolarizeze și apoi să revină la impulsul sinusal. Acești factori prelungesc ciclul de întoarcere, adică intervalul dintre PAC (A2) și următoarea undă P inițiată de sinus (A3) (vezi Fig. 37-3E, F). Descărcarea prematură a nodului sinusal de către un PAC precoce poate deprima temporar activitatea automată a nodului sinusal și poate face ca nodul sinusal să bată mai lent inițial (Fig. 37-3D). Adesea, atunci când se întâmplă acest lucru, intervalul dintre A3 și următoarea undă P inițiată de sinus depășește intervalul A1-A1.

D

FIGURA 37-3 A, PAC care blochează în întregime conducerea sau conduc cu un bloc funcțional de ramură dreaptă sau stângă funcțional. În funcție de lungimea ciclului precedent și de intervalul de cuplare al PAC, PAC blochează în întregime conducerea în nodul AV (săgeată T) sau conduce cu un bloc funcțional de ramificație stângă (săgeată T) sau cu un bloc funcțional de ramificație drept (cap săgeată ^). B, Un PAC din stânga (vârful săgeții) inițiază reintrarea nodale AV care este cauzată de reintrarea anterograd și retrograd pe două căi nodale AV lente, cu o undă P retrogradă produsă la jumătatea ciclului cardiac. În dreapta, un PAC (vârf de săgeată) inițiază reintrarea nodal AV ca rezultat al conducerii anterograde pe calea lentă și al conducerii retrograde pe calea rapidă (vezi Fig. 37-8A), care produce o undă P retrogradă în porțiunea terminală a complexului QRS care simulează o undă r'. C, D, A PAC (vârful săgeții T) care inițiază o serie scurtă de flutter atrial (C) și o PAC (vârful săgeții T) care deprimă revenirea următoarei descărcări nodale sinusale (D). Un PAC puțin mai târziu (săgeată T) în D nu deprimă automatismul nodal sinusal. BD, cabluri de monitorizare.

ECG

P = X

P = X + 2Y

Ritmul sinusal

Resetarea nodului sinusal

A3

1

Îl depășește pe cel al ramurii drepte a fasciculului și este mai probabil să apară un model de bloc de ramură stângă.

Caracteristici clinice

PAC pot apărea în diferite situații, cum ar fi în timpul infecției, inflamației sau ischemiei miocardice, sau pot fi provocate de diferite medicamente, stări de tensiune, tutun, alcool sau cofeină. PAC pot precipita sau prezice apariția tahiaritmiilor supraventriculare susținute (Fig. 37-3B, C) și, rar, a tahiaritmiilor ventriculare. Frecvent, PAC apar fără cauze reversibile și cresc în frecvență odată cu îmbătrânirea. În general, PAC au un prognostic benign.

Majoritatea pacienților nu prezintă simptome semnificative cu PAC; cu toate acestea, cei care au simptome simt cel mai adesea pauzele care apar după PAC.

37

Stimulator de
coliziune
neafectat

A1 A1 A1

eu eu eu

Interpolare
(intrarea SN

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

A1 PAC (A2) A3

eu eu eu

management

În general, PAC nu necesită terapie. La pacienții simptomatici sau când PAC precipită tahicardie, se poate încerca tratamentul cu un beta-blocant sau un antagonist de calciu. În cazurile refractare la medicamente, foarte simptomatice, ablația focarului PAC poate fi eficientă atunci când poate fi identificat un singur focar.

Fibrilația atrială

Vezi capitolul 38.

Tahicardii atriale

Trei tipuri de tahicardie atrială au fost distinse experimental – automată, declanșată și reintratoare. Antrenamentul, resetarea tiparelor ca răspuns la stimularea excesivă, răspunsul pacientului la adenozină, înregistrarea potențialelor de acțiune monofazice și modul de inițiere pot sugera prezența unuia dintre aceste mecanisme. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, nu se poate face o identificare clară a mecanismului din punct de vedere clinic, deoarece caracteristicile clinice și EP se pot suprapune, mai ales când circuitul de reintrare este mic (adică, microreintrarea). De exemplu, stimularea adrenergică poate iniția tahicardii atriale automate și declanșate, iar stimularea în explozie poate iniția tahicardii atriale declanșate și microreentrante. Prin urmare, pentru că determină abordarea cartografierii și managementului, tahicardiile atriale sunt caracterizate clinic mai larg ca fiind focale (care provin dintr-o zonă mică a atriului cu excitație atrială care provine din acest focar) sau macroreentrante (un circuit de reintrare relativ mare care utilizează bariere de conducere pentru a crea circuitul).

Flutter atrial și alte macroreentrante

Tahicardii atriale

Flutterul atrial este ritmul atrial macroreintrant prototip. Flutterul atrial tipic este un ritm de reintrare în atriul drept care este constrâns anterior de inelul tricuspidian și posterior de crista terminalis și creasta eustachiană. Flutterul poate circula în sens invers acelor de ceasornic în jurul inelului tricuspidian în plan frontal (flutter tipic, flutter în sens invers acelor de ceasornic) sau în sensul acelor de ceasornic (flutter atipic, în sensul acelor de ceasornic sau invers). Pentru că ambele

bloc de PAC) A1 PAC (A2) A3

III

FIGURA 37-3, continuarea E, Exemplu schematic al efectelor unui PAC. Intervalul sinusal (A1-A1) este egal cu X. A treia undă P reprezintă un PAC (A2) care ajunge și descarcă nodul SA, ceea ce face ca următorul ciclu sinusal să înceapă în acel moment. Prin urmare, intervalul PP (A2-A3) este egal cu $X + 2Y$ milisecunde, presupunând că nu există nicio reducere a automatității nodale SA. F, Diagrama interacțiunilor unui PAC (cercurile galbene indică originea; complexe QRS omise) cu nodul sinusal (SN) în funcție de gradul de prematuritate. Vârful reprezintă ritmul sinusal spontan. Partea de jos este un PAC cuplat tardiv care se ciocnește cu impulsul sinusal de ieșire și, prin urmare, nu afectează (sau resetează) stimulatorul cardiac sinusal. Următorul impuls sinusal (S3) are loc exact de două ori intervalul sinusal. Un PAC cuplat timpuriu din diagrama următoare este capabil să pătrundă în SN și să reseteze stimulatorul cardiac, ducând astfel la resetarea SN (așa cum este prezentat în E). Un PAC cuplat chiar mai devreme în partea inferioară a figurii ajunge la țesutul refractar din jurul SN și este astfel incapabil să-l pătrundă (blocul de intrare SN); prin urmare, nu afectează descărcarea SN. Următoarea bătaie spontană de sinus (S3) ajunge exact la intervalul sinusal. (E, Modificat din Zipes DP, Fisch C: Con tracție atrială prematură. Arch Intern Med 128:453, 1971.)

În cazul în care pauza după PAC este foarte scurtă, iar intervalul delimitat de undele P normale inițiate de sinus de fiecare parte a PAC este egal cu o lungime normală a ciclului PP sau puțin mai lung. PAC interpolat nu reușește să afecteze stimulatorul cardiac nodal sinusal, iar impulsul sinusal care urmează PAC este condus către ventriculi, adesea cu un interval PR ușor prelungit. Un complex de prematur atrial sau ventricular interpolat de orice tip reprezintă singurul tip de sistolă prematură care nu înlocuiește de fapt bătaia condusă în mod normal. PAC-urile pot avea originea în nodul sinusal și sunt identificate prin unde P premature care au un contur identic cu cel al unei P sinusale normale.

Ocazional, când nodul AV a avut timp suficient pentru a se repolariza și a conduce fără întârziere, complexul QRS supraventricular inițiat de PAC poate fi aberant în configurație deoarece sistemul His-Purkinje sau mușchiul ventricular nu s-a repolarizat complet și conduce cu întârziere sau blocare funcțională (vezi Fig. 37-3A). Perioada refractară a

fibrelor cardiace este direct legată de lungimea ciclului. (La un adult, perioada refractară eficientă a nodului AV este prelungită la cicluri mai scurte.) O frecvență cardiacă lentă (lungimea ciclului lung) produce o perioadă refractară His-Purkinje mai lungă decât o frecvență cardiacă mai rapidă. Ca o consecință, un PAC care urmează un interval RR lung (perioadă refractară lungă) poate avea ca rezultat un bloc funcțional de ramură a fasciculului (conducție ventriculară aberantă). Deoarece ramura fasciculului drept la cicluri lungi are o perioadă refractară mai lungă decât o are ramura fasciculului stâng, aberația cu un model de bloc de ramură a fasciculului drept la viteze lente apare mai frecvent decât aberația cu un model bloc de ramură stânga. La cicluri mai scurte, perioada refractară a ramului fascicul stâng

aceste forme de flutter atrial folosesc același circuit și sunt constrânse de aceleași structuri anatomice, ratele lor și morfologia undelor de flutter pe ECG de suprafață sunt consistente și previzibile (vezi mai târziu). Rareori, flutterul intra-istmus poate apărea atunci când circuitul de reintrare este izolat de istmul cavotricuspidian, mai degrabă decât să se rotească în jurul întregului inel tricuspidian; acest lucru apare de obicei după ablația în această regiune (de obicei efectuată ca tratament al flutterului tipic). Alte forme de flutter atrial sunt acum recunoscute ca tipuri distincte și includ macroleintrarea atrială cauzată de cicatricile incizionale de la o intervenție chirurgicală atrială anterioară, ablația atrială anterioară, flutterul inelar mitral, fibroza idiopatică în zonele atriului sau alte bariere anatomice sau funcționale în calea conducerii în atrium. Deoarece barierele care constrâng

aceste flutters atriale sunt variabile, modelul electrocardiografic al acestor așa-numite flutters atriale atipice poate fi variat. Uneori, morfologia undei de flutter se modifică în timpul aceluiași episod de flutter, ceea ce indică mai multe circuite sau bariere de conducere nefixate.

Recunoașterea electrocardiografică

Frecvența atrială în timpul flutterului atrial tipic este de obicei de 250 până la 350 de bătaii/minut, deși ocazional este mai lentă, în special atunci când pacientul este tratat cu medicamente antiaritmice, care pot reduce frecvența la aproximativ 200 de bătaii/minut. Dacă apare o astfel de încetinire, ventriculii pot răspunde într-un mod 1:1 la frecvența atrială mai lentă.

În flutterul atrial obișnuit, ECG-ul dezvăluie unde de flutter, regulate, identice, recurente (vezi Fig. 37-3C) și dovezi de activitate electrică continuă (lipsa unui interval izoelectric între undele de flutter), adesea cel mai bine vizualizate în derivațiile II, III, aVF sau V1 (Fig. 37-4). adenozina, este necesară pentru vizualizarea undelor de flutter. Undele de flutter pentru cea mai comună formă de flutter atrial, flutterul atrial tipic în sens invers acelor de ceasornic, sunt inversate (negative) în aceste derivații din cauza unei căi de reintrare în sens invers acelor de ceasornic și, uneori, sunt verticale (pozitive) când bucla de reintrare este în sensul acelor de ceasornic (vezi Fig. 37-4). Când undele de flutter sunt în poziție verticală de la rotația în sensul acelor de ceasornic, ele sunt adesea crestate. Dacă raportul de conducere AV rămâne constant, ritmul ventricular va fi regulat; dacă raportul bătailor conduse variază (în general rezultatul unui bloc AV Wenckebach), ritmul ventricular va fi neregulat, deși acest lucru este rar. Diverse grade de penetrare în AV

eu

II

aVR aVL aVF

Vi

V2

V3

V4

V5

Joncțiunea V6 prin impulsuri de flutter poate influența și conducerea AV. Raportul dintre undele de flutter și complexe ventriculare conduse este cel mai adesea un număr par (de exemplu, 2:1, 4:1).

După cum am menționat mai devreme, deoarece circuitele pentru flutter atipic (care nu implică istmul cavotricuspidian) pot fi variabile, caracteristicile electrocardiografice ale

acestor tahicardii atriale macoreentrante sunt foarte variabile, fără rate consistente sau contururi ale undelor de flutter (vezi Fig. e37-2). Cu toate acestea, aceste tahicardii au frecvent o rată de flutter similară cu cea a flutterului tipic (250 până la 390 bătăi/min). Tabelul 37-2 prezintă constatări electrocardiografice comune cu diferitele tipuri de flutter atrial macoreintrant. După ablația atrială stângă extinsă pentru fibrilația atrială, modelul electrocardiografic chiar și al flutterului tipic poate apărea „atipic” (nu are aspectul tipic descris mai înainte) din cauza activării atriale stângi modificate ca urmare a modificării conducerii secundare ablației atriale stângi. În plus, în jurul liniilor de ablație pot apărea forme neobișnuite de flutter atrial.

Caracteristici clinice

Flutterul atrial este mai puțin frecvent decât fibrilația atrială. Poate apărea ca urmare a dilatației atriale din defecte de sept, embolii pulmonari, stenoză sau regurgitare valvei mitrale sau tricuspide, insuficiență cardiacă, ablație atrială extinsă anterioară și îmbătrânire, dar poate apărea și fără afecțiuni cardiace subiacente. Condițiile toxice și metabolice care afectează inima, cum ar fi tireotxicoza, alcoolismul și pericardita, pot provoca flutter atrial. Poate urma repararea chirurgicală a bolilor cardiace congenitale. Când urmează intervenția chirurgicală reparatorie pentru boala cardiacă congenitală, majoritatea pacienților vor putea avea atât flutter tipic, cât și flutter atipic implicând atriotomie, care apare adesea la ani după intervenție chirurgicală.

Flutterul atrial răspunde de obicei la masajul sinusului carotidian cu o scădere a frecvenței ventriculare în multipli treptat și revine în mod invers la frecvența ventriculară anterioară la terminarea masajului carotidian. Examenul fizic poate evidenția unde de flutter rapid în pulsul venos jugular. Dacă relația undelor de flutter cu complexe QRS conduse rămâne constantă, primul zgomot cardiac va avea o intensitate constantă. Sunetele cauzate de contracția atrială pot fi ocazional auscultate.

management

Cardioversia (vezi capitolul 35) este în mod obișnuit tratamentul inițial de elecție pentru

flutter atrial deoarece restabilește rapid și eficient ritmul sinusal. Cardioversia poate fi realizată cu curent continuu sincron (DC), care necesită adesea energie relativ scăzută (=50 J). Dacă șocul electric are ca rezultat fibrilație atrială, un al doilea șoc la un nivel de energie mai ridicat este utilizat pentru a restabili ritmul sinusal sau, în funcție de circumstanțele clinice, fibrilația atrială poate fi lăsată netratată și poate reveni la flutterul atrial sau la ritmul sinusal. Medicamentul antiaritmie cu acțiune scurtă ibutilida poate fi administrat și intravenos pentru a converti flutterul atrial. Ibutilida pare să efectueze cardioversiunea cu succes în aproximativ 60% până la 90% din episoadele de flutter atrial. Cu toate acestea, deoarece acest medicament prelungește intervalul QT, torsada vârfurilor este o potențială complicație în timpul și la scurt timp după perfuzie. Alte medicamente, cum ar fi procainamida sau amiodarona, pot fi administrate pentru a transforma flutterul atrial pe cale chimică, dar sunt în general mai puțin eficiente decât ibutilida. Stimularea atrială rapidă

cu un cateter în esofag sau în atriul drept poate opri în mod eficient formele tipice și unele atipice de flutter atrial în majoritatea

37

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

FIGURA e37-2 Tahicardie atrială macroreentrantă la un pacient care a suferit repararea unui defect septal atrial cu 10 ani mai devreme. Această tahicardie utilizează un circuit de reintrare stabilit prin atriotomie pe peretele atrial lateral. Ablația pentru extinderea cicatricei până la inelul tricuspidian a eliminat această tahicardie.

TABELUL 37-2 Caracteristicile diferitelor tipuri de flutter atrial și caracteristici distinctive la electrocardiografia scalară

CTI = istm cavotricuspid.

37

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

pacientii. Deoarece ablația este foarte eficientă pentru flutterul tipic și din cauza ratei mari de recidivă după cardioversie, ablația este abordarea preferată pentru pacienții stabili care nu necesită cardioversie imediată. Deși riscul de tromboembolism este mai mic decât cel de fibrilație atrială, pacienții cu flutter atrial par să aibă un risc de tromboembolism imediat

după conversia la ritm sinusal. În general, indicațiile pentru anticoagulare la pacienții cu flutter atrial sunt similare cu cele la pacienții cu fibrilație atrială.

Ca regulă generală, flutterul atrial este mult mai dificil de controlat decât este fibrilația atrială. Pentru a încetini răspunsul ventricular, se poate încerca verapamilul (vezi capitolul 35), administrat în bolus inițial de 2,5 până la 10 mg intravenos (se poate repeta cu încă 5 până la 10 mg după 15 până la 30 de minute) sau diltiazem, 0,25 mg/kg. Adenozina produce un bloc AV tranzitoriu și poate fi utilizată pentru a dezvălui unde de flutter dacă diagnosticul aritmiilor este îndoielnic; nu va termina în general flutterul atrial și poate provoca fibrilație atrială. Esmololul, un blocant beta-adrenergic cu un timp de înjumătățire prin eliminare de 9 minute sau alte beta-blocante intravenoase pot fi utilizate pentru a încetini frecvența ventriculară. Dacă utilizarea în combinație a blocantelor canalelor de calciu și a beta-blocantelor este insuficientă, se poate adăuga digoxină. Doza de digitalică necesară pentru a încetini răspunsul ventricular variază și uneori poate duce la niveluri toxice, deoarece este adesea dificil să încetinești frecvența ventriculară în timpul flutterului atrial. Administrarea intravenoasă a amiodaronei poate încetini frecvența ventriculară la fel de eficient ca și digoxina.

Dacă flutterul atrial persistă sau reapare, pot fi încercate medicamente de clasa IA, IC sau III (vezi capitolul 35) în încercarea de a restabili ritmul sinusal și de a preveni reapariția flutterului atrial. Efectele secundare ale acestor medicamente, în special răspunsurile proaritmice, trebuie luate în considerare cu atenție (vezi capitolul 35). Tratamentul tulburării de bază, cum ar fi tireotoxicoza, este uneori necesar pentru a efectua conversia la ritmul sinusal. În multe cazuri, flutterul atrial poate continua (sau chiar deveni mai persistent) în timp ce luați medicamente antiaritmice, iar rata flutterului va încetini. Medicamentele de clasa I sau III nu trebuie utilizate decât dacă frecvența ventriculară în timpul flutterului atrial a fost încetinită cu un antagonist de calciu sau un medicament beta-blocant. Datorită capacității medicamentelor de clasa I de a încetini rata flutterului, conducerea AV poate fi facilitată suficient pentru a avea ca rezultat un răspuns ventricular 1:1 la flutterul atrial (Fig. 37-5).

Prevenirea flutterului atrial recurent este adesea dificil de realizat din punct de vedere medical, dar trebuie abordată așa cum este descris pentru fibrilația atrială (vezi capitolele 35 și 38). Ablația cu cateter trebuie luată în considerare la pacienții cu flutter atrial simptomatic sau recurent. Ablația cu cateter a flutterului tipic (în sens invers acelor de ceasornic și în sensul acelor de ceasornic) este un tratament extrem de eficient și are o rată de succes pe termen lung de 90% până la 100%. Deoarece ablația flutterului atrial este atât de eficientă și prezintă un risc redus, poate fi oferită ca alternativă la terapia medicamentoasă. Ablația altor forme de tahicardie atrială macroreentrantă este, de asemenea, eficientă, deși ratele de succes sunt oarecum mai mici și mai variabile. Dovezile tot mai mari au indicat că riscul de emboli la pacienții cu flutter atrial poate fi mai semnificativ decât s-a crezut odinioară. În consecință și pentru că mulți pacienți cu flutter atrial au și fibrilație atrială, anticoagularea este de obicei justificată. Cu toate acestea, lipsesc studii atent controlate pentru a determina gradul de risc embolic la pacienții cu flutter atrial

doar. Anticoagularea pe termen lung, ca și în cazul fibrilației atriale, ar trebui probabil luată în considerare până când sunt disponibile date mai definitive.

Tahicardii atriale focale

Recunoașterea electrocardiografică

Tahicardiile atriale focale (Fig. 37-6) au în general rate atriale de 150 până la 200 bătăi/minut, cu un contur al undei P diferit de cel al undei P sinusale.⁹ Cu toate acestea, tahicardiile atriale cu focare în apropierea nodului sinusal pot avea contururi ale undei P foarte asemănătoare cu cele din ritm sinusal. La debut poate exista o oarecare încălzire a frecvenței care are ca rezultat o ușoară creștere a frecvenței cardiace față de mai multe complexe inițiale. Frecvent, tahicardiile atriale apar în explozii scurte, recurente, cu încetări spontane. Cu toate acestea, apar forme mai neîncetate de tahicardie atrială. Undele P se găsesc în general în a doua jumătate a ciclului tahicardiei (tahicardie RP lungă-PR scurtă). Dacă frecvența atrială nu este excesivă și conducerea AV nu este deprimată, fiecare undă P poate conduce către ventriculi. Dacă frecvența atrială crește și conducerea AV devine afectată, poate apărea un bloc AV de gradul II Wenckebach (Mobitz tip I). Această aberație se numește uneori tahicardie atrială cu bloc. Când este cauzată de digitalică, sunt prezente și alte manifestări ale excesului de digitalică, cum ar fi complexele ventriculare premature (PVC). În aproape jumătate din cazurile de tahicardie atrială cu bloc, frecvența atrială este neregulată. Intervalele izoelectrice caracteristice între undele P, spre deosebire de flutterul atrial, sunt de obicei prezente în toate derivațiile. Cu toate acestea, la frecvențe atriale rapide, se poate face distincția între tahicardia atrială cu bloc și flutterul atrial

dificil. Analiza configurației undei P în timpul tahicardiei indică faptul că o undă P pozitivă sau bifazică în Vi prezice un focar atrial stâng, în timp ce o undă P negativă în V] prezice un focar atrial drept.

Caracteristici clinice

Tahicardia atrială apare frecvent la pacienții cu boală cardiacă structurală semnificativă, cum ar fi boala coronariană, cu sau fără infarct miocardic, insuficiență cardiacă și cor pulmonar, precum și la pacienții fără boală cardiacă structurală. Poate apărea și cu intoxicația digitalică, adesea precipitată de epuizarea potasiului. Semnele, simptomele și prognosticul sunt de obicei legate de starea cardiovasculară subiacentă și de rata tahicardiei. Tahicardiile atriale apar frecvent în explozii scurte recurente, dar uneori pot fi neîncetate. Când sunt neconținute, poate rezulta cardiomiopatie indusă de tahicardie. Aceasta poate fi parțial sau total reversibilă cu eliminarea tahicardiei. La unii pacienți, exercitiile fizice sau stresul pot provoca tahicardie; la altele, tahicardia poate fi pozițională. Stimulante precum cofeina, ciocolata și efedrina pot provoca, de asemenea, episoade.

Constatările fizice în timpul unui ritm variabil includ intensitatea variabilă a primului zgomot al inimii și tensiunea arterială sistolică ca urmare a variației blocului AV și a intervalului PR. Un număr excesiv de unde poate fi văzut în pulsul venos jugular. Masajul sinusului carotidian sau administrarea de adenosină mărește gradul de bloc AV prin

încetinirea frecvenței ventriculare în mod treptat, fără a termina tahicardia, ca în flutterul atrial. Ar trebui efectuată cu prudență la pacienții cu toxicitate digitalică deoarece pot rezulta aritmii ventriculare grave. Ocazional, masajul sinusului carotidian sau adenoza pot pune capăt unor forme de tahicardie atrială.

management

În funcție de situația clinică, se poate administra un beta-blocant sau un blocant al canalelor de calciu pentru a încetini frecvența ventriculară; dacă tahicardia atrială este încă prezentă, se pot adăuga medicamente de clasa IA, IC sau III. Procedurile de ablație cu cateter sunt, în general, eficiente în eliminarea tahicardiei atriale, în funcție de mecanismul și boala cardiacă subiacentă.⁷ Ablația ar trebui luată în considerare la cei care eșuează tratamentul medicamentos și poate fi considerată ca o alternativă de primă linie la pacienții fără boală cardiacă subiacentă. Cel mai important factor pentru ablația de succes este capacitatea de a induce tahicardia în timpul procedurii, de obicei cu stimulare programată și utilizarea agenților catecolaminergici precum izoproterenolul. Inductibilitatea poate fi variabilă, în funcție de mecanismul tahicardiei atriale. Tahicardiile atriale pot recidiva ocazional la un loc diferit după ablația cu succes. Dacă se dezvoltă tahicardie atrială la un pacient care ia digitalică, medicamentul trebuie considerat inițial responsabil pentru aritmie și utilizarea sa încetată. Administrarea de anticorpi digitaliци trebuie luată în considerare la pacienții instabili.

Tahicardie atrială haotică. Tahicardia atrială haotică (uneori numită multifocală) se caracterizează prin frecvențe atriale între 100 și 130 bătăi/minut împreună cu variații marcate în morfologia undei P și intervale PP total neregulate (Fig. 37-7). În general, se notează cel puțin trei contururi de unde P, majoritatea undelor P fiind conduse către ventriculi, deși adesea cu intervale PR variabile. Această tahicardie apare frecvent la pacienții în vârstă cu boală pulmonară obstructivă cronică și insuficiență cardiacă congestivă și poate evolua în cele din urmă în fibrilație atrială. Digitalisul pare a fi o cauză neobișnuită, iar administrarea de teofilină a fost implicată. Tahicardia atrială haotică poate apărea în copilărie.

management. Managementul este îndreptat în primul rând către boala de bază. Agenții antiaritmici sunt adesea ineficienți în încetinirea ratei tahicardiei atriale sau a răspunsului ventricular. Blocanții receptorilor beta-adrenergici trebuie evitați la pacienții cu boală pulmonară bronhospastică, dar pot fi eficienți dacă sunt tolerați. Verapamilul și amiodarona au fost utile. Înlocuirea cu potasiu și magneziu poate suprima tahicardia. Ablația poate fi eficientă în unele cazuri.

calea accesorie și către atriile peste nodul AV-fasciculul His), complexul QRS prezintă o durată prelungită, deși tahicardia este practic aceeași. Termenul de tahicardie alternativă a fost oferit ca un substitut pentru SVT paroxistică, dar utilizarea unui astfel de termen presupune că mecanismul tahicardiei este reintrator, ceea ce este probabil cazul pentru majoritatea,

dar nu pentru toate SVT. Astfel, nu există o nomenclatură universal acceptabilă, ci mai degrabă etichete descriptive pentru anumite aritmii, așa cum sunt utilizate în acest capitol.

Tahicardie cu reintrare nodale atrioventriculară Recunoaștere electrocardiografică

Tahicardia de reintrare care implică nodul AV se caracterizează printr-o tahicardie cu un complex QRS de origine supraventriculară, cu debut și terminare bruscă, în general, cu rate cuprinse între 150 și 250 bătăi/minut (de obicei, 180 până la 200 bătăi/minut la adulți), și un ritm regulat, cu cât rata poate fi la fel de mică. ocazional, mai ales la copii, poate depăși 250 batai/minut. Cu excepția cazului în care există o conducere ventriculară aberantă funcțională sau un defect de conducere anterior, complexul QRS este normal ca contur și durată. Undele P sunt în general îngropate în complexul QRS. Frecvent, unda P apare chiar înainte sau imediat după sfârșitul complexului QRS și provoacă o alterare subtilă care are ca rezultat un pseudo-S sau pseudo-r', care poate fi recunoscut doar în comparație cu complexul QRS în ritm sinus normal (Fig. 37-9). Când sunt văzute, undele P sunt în general direcționate superior și sunt relativ înguste. Reintrarea nodal AV începe brusc, de obicei după un PAC care conduce cu un interval PR prelungit (vezi Figurile 37-3B și 37-8A). Intervalul RR se poate scurta de-a lungul cursului

Tahicardii care implică joncțiunea atrioventriculară

Există confuzie cu privire la nomenclatura tahicardiilor caracterizate printr-un complex QRS supraventricular, un interval RR regulat și nicio dovadă de preexcitație ventriculară. Deoarece diferite mecanisme EP pot explica aceste tahicardii (Fig. 37-8), termenul nespecific de tahicardie paroxistica supraventriculară a fost propus să cuprindă întregul grup. Acest termen poate fi inadecvat, totuși, deoarece unele tahicardii la pacienții cu căi accesorii (vezi mai târziu) nu sunt mai supraventriculare decât sunt de origine ventriculară, deoarece pot necesita participarea atât a atriilor, cât și a ventriculilor în calea de reintrare și prezintă un complex QRS de contur și durată normală doar pentru că conducerea anterogradă are loc peste calea normală a nodului AVC87. Dacă conducerea pe calea de reintrare inversează direcția și călătorește într-o direcție „antidromică” (adică spre ventriculi peste primele câteva bătăi la debut sau se prelungește în timpul ultimelor câteva bătăi premergând terminarea tahicardiei. Variația duratei ciclului, în special la debutul tahicardiei sau chiar înainte de terminare, este de obicei cauzată de variația lungimii ciclului QRS sau a timpului de conducție nodal QRS. apar, în general, când ritmul este foarte rapid, masajul sinusului carotidian poate încetini ușor tahicardia înainte de terminarea acesteia sau, dacă încetarea nu are loc, poate produce doar o ușoară încetinire a tahicardiei.

Caracteristici electrofiziologice. Un complex atrial care conduce cu o prelungire critică a timpului de conducere nodal AV precipită în general reintrarea nodal AV (Fig. 37-10 și 37-11). Stimularea ventriculară prematură poate induce, de asemenea, reintrarea nodal AV la aproximativ o treime dintre pacienți. Datele din rezultatele ablației și cartografierea cateterului RF susțin prezența intrării atriale diferențiale în nodul AV, căile rapide și lente, pentru a explica această tahicardie (vezi capitolele 33 și 35). În Figura 37-8A și B, atriile

sunt prezentate ca o legătură necesară între căile rapide și lente. Dacă aceste căi sunt căi discrete (poate cauzate de anizotropie) sau sunt

Atrium

Nodul AV

Ventriculul lui

RA

ECG II

O

AV V

E

natură funcțională nu este cunoscută. În majoritatea exemplurilor, unda P retrogradă apare la debutul complexului QRS, ceea ce exclude în mod clar posibilitatea unei căi accesorii. Dacă o cale accesorie din ventricul ar face parte din circuitul tahicardiei, ventriculii ar trebui activați anterograd înainte ca calea accesorie să poată fi activată retrograd și să depolarizeze atriile, plasând astfel unda P retrogradă nu mai devreme de 30 de milisecunde după debutul QRS și de obicei în timpul segmentului ST.

În aproximativ 30% din cazuri, activarea atrială începe la sfârșitul sau imediat după complexul QRS și dă naștere la o undă P discretă pe ECG scalar (care apare adesea ca un nubbin al unui R în V1; vezi Fig. 37-8A), în timp ce la majoritatea pacienților, undele P nu sunt văzute deoarece sunt îngropate în inscripția complexului QRS. În cea mai comună varietate de tahicardie cu reintrare nodale AV (AVNRT), intervalul ventriculoatrial (VA) (adică intervalul dintre debutul QRS și debutul activității atriale) este mai mic de 50% din intervalul RR (o așa-numită tahicardie RP scurtă). Aceste intervale VA sunt mai lungi la pacienții cu tahicardie legată de căile accesorii, precum și la cei cu forme atipice de reintrare nodal AV (vezi Fig. 37-8B).

Căi lente și rapide. La majoritatea pacienților, conducerea anterogradă către ventricul are loc pe calea lentă, iar conducerea retrogradă are loc pe calea rapidă, așa-numita AVNRT tipică (vezi Capitolul 33 și Fig. 37-8A, B). Pentru a iniția tahicardia, un complex atrial blochează conducția în calea rapidă anterograd (deoarece are de obicei o perioadă refractară mai lungă față de calea lentă), călătorește către ventricul pe calea lentă și se întoarce în atriu pe calea rapidă blocată anterior (forma lentă-rapidă). Căile finale proximale și distale pentru această mișcare de circ par a fi localizate în nodul AV, așa cum este conceput în prezent, mișcarea circuitului are loc peste cele două abordări atriale și nodul AV (vezi Fig. 37-8A, B). Bucla de reintrare pentru reintrarea nodal AV tipică este calea nodal AV anterograd lentă către calea comună distală finală (probabil nodul AV distal), către calea nodal AV retrogradă rapidă și apoi către miocardul atrial. În reintrarea nodal AV atipică, reintrarea are loc în sens opus. Mai

rar, calea de reintrare poate fi pe două căi lente sau pe o cale lentă și intermediară, așa-numita reintrare nodal AV lentă-lentă (vezi Fig. 37-3B). Timpul de conducere în calea lentă anterogradă este un factor determinant major al lungimii ciclului tahicardiei.

Conceptul căii nodale duble atrioventriculare. Dovezile care susțin conceptul căii duale sunt derivate din mai multe observații, dintre care cea mai convingătoare este că ablația cu cateter RF fie a căii lente, fie a căii rapide elimină reintrarea nodal AV fără a elimina conducerea nodal AV. În plus, la acești pacienți un grafic al căii A1-A2 versus intervalul A2-H2 sau H1-H2 arată o curbă discontinuă (vezi Fig. 37-11), deoarece la un interval crucial A1-A2, impulsul este blocat brusc pe calea rapidă și este condus cu întârziere pe calea lentă, cu prelungirea bruscă a intervalului A1-H2 (H2-H2). În general, intervalul AH crește cu cel puțin 50 de milisecunde, cu doar o scădere de 10 milisecunde a intervalului de cuplare al PAC. Mai rar, căile duale se pot manifesta prin diferite intervale PR sau AH în timpul ritmului sinusal sau la frecvențe stimulate identice sau printr-un salt brusc în intervalul AH în timpul stimulării atriale la o lungime constantă a ciclului. Dovada practic de nerefuzat a căilor nodale AV duale este propagarea simultană în direcții opuse a două fronturi de undă nodale AV fără coliziune (vezi capitolul 33) sau producerea a două complexe QRS dintr-o undă P (vezi Fig. 37-10B) sau două unde P dintr-un complex QRS.

Unii pacienți cu reintrare nodal AV pot să nu aibă curbe discontinue ale perioadei refractare, iar unii pacienți care nu au reintrare nodal AV pot prezenta curbe refractare discontinue. La acești din urmă pacienți, căile nodale AV duale pot fi o descoperire benignă. Mulți dintre acești pacienți prezintă, de asemenea, curbe discontinue retrograd. Mecanisme similare de tahicardie pot apărea la copii. Căile nodale triple AV pot fi demonstrate la pacienții ocazional.

La mai puțin de 5% până la 10% dintre pacienții cu reintrare nodal AV, conducerea anterogradă se desfășoară pe calea rapidă și conducerea retrogradă pe calea lentă (denumită formă neobișnuită sau atipică de reintrare nodal AV rapid-lent), cu producerea unui interval AV lung și un interval AV relativ scurt (în general un raport AV/VA mai mic de 737; se-0.8B). Cea mai puțin comună formă (lent-lent) prezintă o undă P retrogradă la jumătatea ciclului cardiac. În cele din urmă, este posibil să existe tahicardii care utilizează căile anterograde lente sau rapide și conduc retrograd pe o cale accesorie (vezi mai târziu).

Deoarece în unele cazuri nici atriul sau ventriculul nu sunt necesari pentru a menține reintrarea ganglionului AV, blocul AV spontan poate apărea, în special la debutul aritmiei, în nodul AV distal de circuitul de reintrare, între nodul AV și fasciculul de His, în cadrul fasciculului de His, sau distal de acesta (vezi capitolul 33). Cel mai frecvent, când apare un bloc, acesta se află sub mănunchiul lui His, rar în partea superioară

cale finală comună între circuitul de reintrare în nodul AV și atriul și are ca rezultat disocierea atriilor de tahicardie. Terminarea tahicardiei rezultă, în general, dintr-un bloc în calea lentă conducătoare anterograd (legătură slabă), astfel încât un răspuns atrial retrograd nu este urmat de un răspuns His sau ventricular.

aVR

Un bloc de ramură funcțional în timpul AVNRT nu modifică semnificativ tahicardia.

Activarea atrială retrogradă. Secvența activării atriale retrograde este normală (numită și concentrică) în timpul SVT cu reintrare nodal AV, ceea ce înseamnă că cel mai timpuriu loc de activare atrială în timpul conducerii retrograde pe calea rapidă este înregistrat în electrograma fasciculului His, urmată de electrograme înregistrate din orificiul sinusului coronar și apoi răspândindu-se pentru a depolariza restul dreptului și stâng al sinusului coronar. În timpul conducerii retrograde pe calea lentă în tipul atipic de reintrare nodal AV, activarea atrială înregistrată în sinusul coronar proximal precede activarea atrială înregistrată în atriul drept inferior, ceea ce sugerează că căile lente și rapide pot intra în atriul în poziții ușor diferite.

37

J^A-[^]/'- □^{'''}[^]Z^J^A- ,/j[^]. [^]jLA-[^]-/[^]

aVF

[^][^]-***p— |

aVL

aVF

V3

V6

III

FIGURA 37-9 ECG cu douăsprezece derivații al AVNRT. A, În timpul tahicardiei, un pseudo-r' este văzut în derivația V1 (vârful săgeții), iar undele pseudo-S (vârful săgeții) sunt văzute în derivațiile II, III și aVF. B, Aceste unde devin mai evidente în comparație cu complexe QRS în timpul ritmului sinusal.

Vi

V4

Caracteristici clinice

Reintrarea nodal AV apare de obicei la pacienții fără boală cardiacă structurală, adesea la sfârșitul adolescenței sau la 20 de ani. Simptomele însoțesc frecvent tahicardia și variază de la senzații de palpitații, nervozitate și anxietate până la angină, insuficiență cardiacă, sincopă sau șoc, în funcție de durata și rata tahicardiei și de prezența bolii cardiace structurale. Tahicardia poate provoca sincopă din cauza frecvenței ventriculare rapide, a debitului cardiac

redus și a circulației cerebrale sau din cauza asistolei când tahicardia se termină ca urmare a deprimării automatității nodului sinusal indusă de tahicardie. Prognosticul pentru pacienți

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

fără boli de inimă este de obicei bun.

HBE

CS

eu

HBE

CS

II

III

Vi

RA

eu

II

III

Vi

RA

FIGURA 37-10 A, Inițierea AVNRT la un pacient cu căi nodale AV duale. Panourile superioare și inferioare arată ultimele două bătaii ritmate ale unui tren de stimuli livrate sinusului coronar la o lungime a ciclului de stimulare de 500 de milisecunde. Sunt prezentate rezultatele stimulării atriale premature la un interval S1-S2 de 250 milisecunde de două ori. Panoul superior, S2 a fost condus către ventricul cu un interval AH de 170 milisecunde și a fost apoi urmat de o bătaie sinusală. Panoul inferior, S2 a fost efectuat cu un interval AH de 300 milisecunde și a inițiat reintrarea nodală AV. Rețineți că activitatea atrială retrogradă apare (săgeată) înainte de debutul depolarizării septului ventricular și este suprapusă complexului QRS. Activitatea atrială retrogradă începe mai întâi în atriul drept inferior (deriva HBE) și apoi progresează către înregistrările atriului drept superior (AR) și sinusului coronar (CS). B, Două complexe QRS ca răspuns la un singur complex atrial prematur. După un tren de bază de stimuli Si la 600 de milisecunde, este introdus un S2 la 440 de milisecunde. Primul complex QRS ca răspuns la S2 apare după un interval AH scurt

(95 msec) cauzat de conducerea anterogradă pe calea nodal AV rapidă. Primul complex QRS este etichetat 1 (în derivația V1). Al doilea complex QRS ca răspuns la stimulul S2 (etichetat 2) urmează un interval AH lung (430 msec) cauzat de conducerea anterogradă pe calea lentă a nodului AV. DCS = sinusul coronar distal; HRA = atriul drept înalt; MCS = sinusul coronar mijlociu; PCS = sinusul coronar proximal; RV = ventricul drept.

eu

O

II

O

III

DCS

RV

- Tahicardie A Fără tahicardie

o <D V> £

<N

250 290 330 370 410 450 490

A1-A2 (ms)

management

ATAC ACUT. Managementul AVNRT depinde de boala cardiacă de bază, de cât de bine este tolerată tahicardia și de istoricul natural al atacurilor anterioare la pacientul individual. Pentru unii pacienți, odihna, reasigurarea și sedarea pot fi tot ceea ce este necesar pentru a avorta un atac ocazional. Manevrelle vagale, inclusiv masajul sinusului carotidian, manevrele Valsalva și Muller, căderea și ocazional expunerea feței la apă cu gheață, servesc ca primă linie de terapie. Aceste manevre pot încetini ușor rata tahicardiei, care poate apoi să accelereze până la rata inițială după încetarea încercării sau o poate opri. Dacă manevrele vagale eșuează, adenoza (vezi capitolul 35), 6 până la 12 mg administrată rapid intravenos, este medicamentul inițial de elecție și termină cu succes (în decurs de 1 minut) tahicardia în aproximativ 90% din cazuri. Verapamil (vezi capitolul 35), 5 până la 10 mg intravenos, sau diltiazem, 0,25 până la 0,35 mg/kg intravenos, termină cu succes reintrarea nodal AV în aproximativ 2 minute în aproximativ 90% din cazuri când manevrele vagale simple și adenoza eșuează. Blocanții receptorilor beta-adrenergici pot fi eficienți, dar nu sunt utilizați în general ca terapie de primă linie, deoarece adenoza, verapamilul și diltiazem sunt mai eficiente și acționează mai rapid. Antagoniștii de calciu, blocanții receptorilor beta-adrenergici și adenoza deprimă în mod normal conducerea în calea nodală AV lentă conducătoare anterograd, în timp ce medicamentele de clasa IA și IC (nu sunt necesare de obicei) deprimă conducerea în calea rapidă conducătoare retrograd (Tabelul 37-3). În general, cardioversia DC ar trebui încercată înainte de utilizarea acestor din urmă agenți, care sunt mai des administrați pentru a preveni recidiva.

Rareori, dacă AVNRT duce la compromis hemodinamic și este refractar la adenoza, poate fi indicată cardioversia DC. Soc de curent continuu

TABELUL 37-3 Medicamente care încetinesc conducerea și prelungesc refractaritatea căii accesorii și a nodului atrioventricular

pacienții care au primit cantități excesive de digitalică pot fi periculoși și pot duce la aritmii ventriculare postșoc grave (vezi capitolul 35). Șocul DC, sincronizat cu complexul QRS pentru a evita precipitarea fibrilației ventriculare (FV), termină cu succes reintrarea nodal AV cu energie în intervalul 10 până la 50 J; în unele cazuri poate fi necesară o energie mai mare. Dacă șocul DC este contraindicat sau dacă firele de stimulare sunt deja instalate

(postoperator sau dacă pacientul are un stimulator cardiac permanent), stimularea atrială sau ventriculară competitivă poate restabili ritmul sinusal.

Medicamentele presoare pot opri reintrarea nodale AV prin inducerea stimulării vagale reflexe mediate de baroreceptorii din sinusul carotidian și aorta atunci când tensiunea arterială sistolică este crescută acut la niveluri de aproximativ 180 mm Hg, dar acestea sunt rareori necesare cu excepția cazului în care pacientul este hipotensiv.

PREVENIREA RECUPERELOR. Inițial, trebuie să decideți dacă frecvența și severitatea atacurilor justifică o terapie pe termen lung. Dacă atacurile sunt rare, bine tolerate și scurte și fie se termină spontan, fie sunt încetate cu ușurință de către pacient, nu poate fi necesară nicio terapie profilactică. Crizele mai lungi și mai frecvente pot fi tratate cu medicamente, deși ablația este o alternativă eficientă de primă linie. La pacienții cu sincopă sau aproape de sincopă, ablația trebuie luată în considerare ca terapie de primă linie. Un antagonist de calciu cu acțiune prelungită sau un blocant al receptorilor beta-adrenergici cu acțiune prelungită este o alegere inițială rezonabilă pentru terapia medicamentoasă. Situația clinică și potențialele contraindicații, cum ar fi beta-blocantele la un pacient astmatic, dictează de obicei selecția.

ABLATIE RADIOFRECVENTA. Ablația RF este eficientă în proporție de peste 95% în obținerea vindecării pe termen lung, cu o incidență scăzută a complicațiilor și ar trebui luată în considerare la începutul tratamentului pacienților cu episoade recurente simptomatice de reintrare nodal AV, în special pentru pacienții care nu doresc să ia medicamente, care sunt intoleranți sau la care medicamentele sunt ineficiente.

Căile atrioventriculare accesorii

Căile accesorii sunt fibre care conectează atriul sau nodul AV de ventriculul din afara sistemului normal de conducere AV nodal-His-Purkinje. Aceste căi pot conduce impulsuri în direcția înainte (anterogradă de la atriul la ventricul) sau inversă (retrogradă de la ventricul la atriul) și sunt substraturi potențiale pentru tahicardiile reintrante (tahicardie alternativă AV). Când calea este capabilă de conducere anterogradă, ventriculul poate fi depolarizat parțial de calea accesorie (în afara sistemului normal His-Purkinje) și produce un complex QRS care este preexcitat (adică, cu o undă delta; vezi mai târziu). Când este prezentă preexcitația ventriculară și simptomele sunt compatibile cu tahicardia, se spune că pacientul are sindrom WPW. În unele cazuri, căile sunt capabile să conducă numai în direcția retrogradă; astfel, ele nu produc nicio preexcitare ventriculară și se spune că sunt ascunse.

Reintrare pe o cale de accesorii ascunsă (numai retrogradă).

Recunoașterea electrocardiografică

Prezența unei căi accesorii care conduce unidirecțional de la ventricul la atriul, dar nu în sens invers, nu este evidentă prin analiza ECG în timpul ritmului sinusal deoarece

ventriculul nu este preexcitat (Fig. 37-12). Prin urmare, manifestările electrocardiografice ale sindromului WPW sunt absente, iar

FIGURA 37-12 Preexcitația atrială în timpul tahicardiei alternative AV la un pacient cu o cale accesorie ascunsă. Nu este prezentă nicio dovadă de conducere a căii accesorii în cele două bătaii inițiate de sinus prezentate în A. Un stimul prematur în sinusul coronar (S) precipită SVT la o lungime de ciclu de aproximativ 330 milisecunde. Secvența de activare atrială retrogradă începe mai întâi în sinusul coronar distal (A', DCS), urmată de activarea înregistrată în sinusul coronar proximal (PCS), atriul drept inferior (HBE) și apoi în atriul drept înalt (nu este prezentat). Complexul QRS este normal și identic cu complexul QRS inițiat de sinus. (Porțiunea terminală este ușor deformată prin suprapunerea înregistrării atriale retrograde.) Rețineți că intervalul RP este scurt și intervalul PR este lung. Cel mai scurt interval VA depășește 65 de milisecunde, în concordanță cu conducerea pe o cale AV conducătoare retrograd. B, Stimularea ventriculară prematură într-un moment în care fascicul His este încă refractar la activarea anterogradă în timpul tahicardiei scurtează intervalul AA de la 330 la 305 milisecunde fără o modificare a secvenței de activare atrială retrogradă. (Rețineți că nu are loc nicio modificare în intervalul HH atunci când stimulul VD [S] este eliberat. Intervalele HH sunt în msec în derivația HBE.) Astfel, stimulul ventricular, în ciuda refractarității fasciculului His, ajunge în continuare în atriu și produce o secvență de activare atrială retrogradă identică. Singura modalitate prin care această constatare poate fi explicată este prin conducere pe o cale accesorie retrogradă. Prin urmare, pacientul are o cale accesorie ascunsă cu sindrom WPW. HRA = atriul drept înalt; RV = ventricul drept.

se spune că calea accesorie este ascunsă. Deoarece mecanismul responsabil pentru majoritatea tahicardiilor la pacienții cu sindrom WPW este macroreintrarea cauzată de conducerea anterogradă peste nodul AV-calea fascicul lui și conducerea retrogradă pe o cale accesorie, calea accesorie, chiar dacă conduce doar retrograd, poate participa în continuare la circuitul de reintrare și poate provoca o tahicardie AV reciprocă. La examenul electrocardiografic, o tahicardie rezultată din acest mecanism poate fi suspectată atunci când complexul QRS este normal și unda P retrogradă apare după completarea complexului QRS, în segmentul ST, sau la începutul undei T (vezi Fig. 37-8C). Uneori, unda P nu este clar vizibilă și poate duce la deprimarea segmentului ST; când acest lucru este observat în timpul tahicardiei, mecanismul aritmiei este cel mai adesea reintrarea implicând o cale accesorie (tahicardie de reintrare AV). În plus, în acest cadru depresia ST care apare numai în timpul tahicardiei (se rezolvă odată cu încetarea tahicardiei) nu indică ischemie în absența altor dovezi de ischemie (durere toracică, creșterea enzimei, boală coronariană cunoscută).

Unda P urmează complexul QRS în timpul tahicardiei deoarece ventriculul trebuie activat înainte ca impulsul de propagare să poată intra pe calea accesorie și să excite atriile retrograd. Prin urmare, unda P retrogradă trebuie să apară după excitația ventriculară, spre deosebire de reintrarea nodal AV, în care atriile sunt de obicei excitate în timpul activării ventriculare (vezi Fig. 37-8A). De asemenea, conturul undei P retrograde poate diferi de cel al undei P retrograde obișnuite deoarece atriile pot fi activate excentric, adică într-o altă

manieră decât secvența normală de activare retrogradă, care începe la septul atrial drept inferior ca în reintrarea nodal AV. Această activare excentrică apare deoarece calea accesorie ascunsă în cele mai multe cazuri este pe partea stângă (adică, se inserează în atriul stâng), ceea ce face din atriul stâng primul loc de activare atrială retrogradă și determină ca unda P retrogradă să fie negativă în derivația I (vezi Fig. 37-12).

În fine, deoarece circuitul tahicardiei implică ventriculii, dacă în același ventricul în care se află calea accesorie apare un bloc funcțional de ramură, intervalul VA și lungimea ciclului tahicardiei pot deveni mai lungi (Fig. 37-13). Această schimbare importantă are loc deoarece blocul de ramificație a fasciculului prelungește circuitul de reintrare (vezi Sindromul de preexcitație). De exemplu, secvența normală de activare pentru un circuit alternativ de tahicardie cu o cale accesorie pe partea stângă, dar fără un bloc funcțional de ramură a fasciculului, progresează de la atriu la nodul AV - fascicul lui, la ventriculii drept și stâng, la calea accesorie și apoi la atriu. Cu toate acestea, în timpul unui bloc funcțional de ramură stângă, de exemplu, circuitul tahicardiei se deplasează de la atriu la nodul AV - fasciculul His, la ventriculul drept, la sept, la ventriculul stâng, la calea accesorie și apoi înapoi la atriu. Această creștere a intervalului VA oferă dovada definitivă că ventriculul și calea accesorie fac parte din circuitul de reintrare. Timpul suplimentar necesar pentru ca impulsul să traverseze septul de la ventriculul drept la cel stâng înainte de a ajunge la calea accesorie și atriul prelungește intervalul VA, ceea ce, în consecință, prelungește ciclul tahicardiei cu o cantitate egală, presupunând că în circuit nu apar alte modificări ale timpilor de conducere. Astfel, prelungirea ciclului tahicardiei cu mai mult de 30 de milisecunde în timpul unui bloc de ramură funcțional ipsilateral este diagnosticul unei căi accesorii peretelui liber dacă se poate demonstra că alungirea este cauzată numai de prelungirea VA și nu de prelungirea intervalului HV (care se poate dezvolta odată cu apariția unui bloc de ramură). La un pacient ocazional, creșterea duratei ciclului din cauza prelungirii conducerii VA poate fi anulată printr-o scădere simultană a intervalului PR (AH).

Prezența unui bloc de ramură a fasciculului ipsilateral poate facilita reintrarea și poate provoca o tahicardie neîncetată de reintrare AV. Un bloc de ramură funcțional în ventricul contralateral la calea accesorie nu prelungește ciclul tahicardiei dacă intervalul HV nu se prelungește.

Calea accesoriilor septale

O excepție de la aceste observații apare la pacienții cu o cale accesorie septală ascunsă. În primul rând, activarea atrială retrogradă este normală (concentrică), deoarece are loc retrograd în sus pe sept. În al doilea rând, intervalul VA și durata ciclului tahicardiei cresc cu 25 de milisecunde sau mai puțin odată cu dezvoltarea unui bloc de ramură funcțional ipsilateral.

Manevrele vagale, acționând predominant asupra nodului AV, produc un răspuns la reintrarea AV similar cu reintrarea nodal AV, iar tahicardia poate încetini temporar și uneori se poate termina. În general, terminarea are loc în direcția anterogradă, astfel încât ultima undă P retrogradă nu reușește să conducă către ventricul.

Caracteristici electrofiziologice. Criteriile EP care susțin diagnosticul de tahicardie care implică reintrarea pe o cale accesorie ascunsă includ faptul că inițierea tahicardiei depinde de un grad critic de întârziere AV (necesar pentru a permite timp caii accesorii să recupereze excitabilitatea, astfel încât să poată conduce retrograd), dar întârzierea poate fi în nodul AV sau sistemul His-Purkinje; adică nu este necesar un grad critic de întârziere AH (cum este în reintrarea nodal AV). Ocazional, o tahicardie poate începe cu o prelungire mică sau deloc măsurabilă a timpului de conducere AV nodal sau His-Purkinje. Curba perioadei refractare nodale AV este netedă, spre deosebire de curba discontinuă întâlnită la mulți pacienți cu reintrare nodal AV. Căile nodale AV duale pot fi observate ocazional ca o constatare concomitentă, dar fără legătură.

Diagnosticul căilor accesorii

Diagnosticul poate fi făcut prin demonstrarea faptului că în timpul stimulării ventriculare, stimularea ventriculară prematură activează atriile înainte de depolarizarea retrogradă a fasciculului His, indicând astfel că impulsul a ajuns la atri înainte de a depolariza fasciculul His și, prin urmare, trebuie să fi parcurs o cale diferită. De asemenea, dacă ventriculii pot fi stimulați prematur în timpul tahicardiei într-un moment în care fasciculul His este refractar și impulsul încă conduce către atriu, propagarea retrogradă a călătorit către atriu pe o altă cale decât fasciculul His (vezi Fig. 37-12B). Dacă PVC-ul depolarizează atriile fără a prelungi intervalul VA și cu aceeași secvență de activare atrială retrogradă, se presupune că locul de stimulare (adică, ventriculul) se află în circuitul de reintrare fără a interveni His-Purkinje sau țesut nodal AV care ar putea crește intervalul VA și deci intervalul AA. În plus, dacă un PVC eliberat într-un moment în care fasciculul His este refractar termină tahicardia fără a activa atriile retrograd, acesta trebuie să fi invadat și blocat conducerea pe o cale accesorie și, prin urmare, este diagnosticul unei căi accesorii care participă la circuitul de reintrare.

Intervalul VA (o măsurare a conducerii pe calea accesorie) este în general constant pe o gamă largă de frecvențe ventriculare stimulate și intervale de cuplare ale PVC-urilor, precum și în timpul tahicardiei în absența aberației. Intervale scurte VA similare pot fi observate la unii pacienți în timpul reintrării nodale AV, dar dacă timpul de conducere VA sau intervalul RP este același în timpul tahicardiei și stimularea ventriculară la rate comparabile, este aproape sigur prezentă o cale accesorie. Intervalul VA este de obicei mai mic de 50% din intervalul RR. Tahicardia poate fi inițiată cu ușurință după stimularea ventriculară prematură care conduce retrograd pe calea accesorie, dar blochează conducerea în nodul AV sau fascicul His. Atriile și ventriculele sunt componente necesare ale circuitului de macroreintrare; prin urmare, continuarea tahicardiei în prezența unui bloc AV sau VA exclude o cale AV accesorie ca parte a circuitului de reintrare.

Caracteristici clinice

Se estimează că căile accesorii ascunse sunt prezente la aproximativ 30% dintre pacienții cu SVT aparent trimiși pentru evaluarea EP. Majoritatea acestor căi accesorii sunt situate între ventriculul stâng și atriu stâng sau în zona posteroseptală, mai rar între ventriculul drept și atriu drept. Este important să fim conștienți de o cale accesorie ascunsă ca o posibilă cauză

a SVT aparent de rutină, deoarece răspunsul terapeutic poate să nu urmeze uneori liniile directoare obișnuite. Ratele tahicardiei tind să fie ceva mai rapide decât cele care apar în reintrarea nodal AV (200 bătăi/min), dar există o mare suprapunere între cele două grupuri.

Sincopa poate apărea deoarece frecvența ventriculară rapidă nu reușește să asigure o circulație cerebrală adecvată sau pentru că tahiaritmia deprimă stimulatorul cardiac sinusal și determină o perioadă de asistolă când tahiaritmia se termină. Examenul fizic relevă un ritm ventricular constant, regulat, cu intensitate constantă a primului zgomot cardiac. Presiunea venoasă jugulară poate fi crescută (undă A mare), dar forma de undă rămâne în general constantă.

management

Abordarea terapeutică a încetării acestei forme de tahicardie în mod acut este cea descrisă pentru reintrarea nodal AV, deoarece nodul AV este o parte critică a circuitului și aici. Este necesar să se realizeze blocarea unui singur impuls de la atriu la ventricul sau de la ventricul la atriu. În general, metoda cea mai de succes este producerea unui bloc nodal AV tranzitoriu; prin urmare, manevrele vagale și administrarea intravenoasă de adenozină, verapamil sau diltiazem și beta-blocante sunt alegeri acceptabile. Ablația cu cateter RF și agenții antiaritmici care prelungesc timpul de activare sau perioada refractară în calea accesorie trebuie să fie luate în considerare pentru terapia profilactică cronică, similar cu ceea ce s-a discutat pentru tahicardiile reciproce asociate cu sindromul de preexcitație. Ablația cu cateter RF este curativă, are un risc scăzut și trebuie luată în considerare precoce pentru pacienții simptomatici (vezi capitolul 35). Prezența fibrilației atriale

la pacienții cu o cale accesorie ascunsă nu ar trebui să fie o provocare terapeutică mai mare decât la pacienții care nu au o astfel de cale deoarece conducerea AV anterogradă are loc numai peste nodul AV și nu peste o cale accesorie. Administrarea intravenoasă de verapamil nu este contraindicată. Cu toate acestea, în unele circumstanțe, cum ar fi stimularea catecolaminelor, conducerea anterogradă poate apărea pe calea accesorie aparent ascunsă.

Sindromul de preexcitare

Recunoașterea electrocardiografică

Preexcitația sau anomalia WPW pe ECG apare atunci când impulsul atrial activează întregul ventricul sau o parte a acestuia sau impulsul ventricular activează întregul atriu sau o parte a acestuia mai devreme decât ar fi de așteptat dacă impulsul ar fi călătorit numai prin sistemul de conducere specializat normal (Fig. 37-14). Acest

activarea prematură este cauzată de conexiunile musculare compuse din fibre miocardice de lucru care există în afara țesutului conducător specializat și conectează atriu și

ventriculul, ocolind întârzierea conducerii nodale AV. Acestea sunt denumite căi sau conexiuni AV accesorii și sunt responsabile pentru cea mai comună varietate de preexcitare (observată întâmplător la alte specii, cum ar fi maimuțele, câinii și pisicile). Termenul de sindrom este atașat acestei tulburări atunci când apar tahiaritmii ca urmare a căii accesorii. Trei caracteristici de bază caracterizează anomaliile electrocardiografice la pacienții cu forma obișnuită de conducere WPW cauzată de o conexiune AV: (1) interval PR mai mic de 120 milisecunde în timpul ritmului sinus; (2) Durata complexului QRS care depășește 120 milisecunde cu un debut lent, în creștere a QRS în unele derivații (undă delta) și de obicei o porțiune QRS terminală normală; și (3) modificări ale undei ST-T secundare care sunt în general direcționate într-o direcție opusă vectorilor majori delta și QRS. Analiza ECG scalar poate fi utilizată pentru a localiza calea accesorie (vezi Fig. 37-14D).¹¹

În sindromul WPW, cea mai frecventă tahicardie este caracterizată printr-un QRS normal, un ritm regulat, frecvențe ventriculare de 150 până la 250 bătăi/minut (în general mai rapid decât reintrarea nodal AV) și debut și terminare bruscă, în cele mai multe privințe comportându-se ca tahicardia descrisă pentru conducerea pe o cale anterioară (ascuns). Diferența majoră dintre cele două este capacitatea de conducere anterogradă pe calea accesorie în timpul flutterului atrial sau al fibrilației atriale (vezi mai târziu).

Variante. Există diverse alte substraturi anatomice și oferă baza pentru diferite manifestări electrocardiografice ale mai multor variații ale sindromului de preexcitație, așa cum este rezumat în Tabelul 37-4 (Fig. 37-15). Fibrele de la atriu la fascicul His ocolind întârzierea fiziologică a nodului AV se numesc tracturi atriohiziene (vezi Fig. 37-15B) și sunt asociate cu un interval PR scurt și un complex QRS normal. Deși este demonstrată anatomic (vezi mai târziu), semnificația PE a acestor tracturi în geneza tahicardiilor cu un interval PR scurt și un complex QRS normal (așa-numitul sindrom Lown-Ganong-Levine [LGL]) rămâne de stabilit. Într-adevăr, dovezile nu

Atrium

Nodul AV

Lui

Ventricul

Atrioventricular

Atrium

Nodul AV

Ventriculul lui

FIGURA 37-15 Reprezentarea schematică a căilor accesorii. A, Calea accesorie AV „obișnuită” care dă naștere la majoritatea manifestărilor clinice ale tahicardiei asociate cu sindromul WPW. B, Calea accesorie atriohisiană foarte neobișnuită. Dacă este prezent sindromul LGL, acesta ar avea acest tip de anatomie, care a fost demonstrat histopatologic uneori. C, Căi nodoventriculare, concept original, în care conducerea anterogradă se deplasează pe calea accesorie cu conducere retrogradă în ramura fasciculului - fascicul lui - nodul AV (vezi mai târziu). D, Conexiuni fasciculoventriculare, despre care se crede că nu joacă un rol important în geneza tahicardiilor. E, Conceptul actual al căii accesorii nodofasciculare, în care calea accesorie este o comunicare AV cu proprietăți asemănătoare nodului AV. Ritmul sinusal are ca rezultat un complex QRS de fuziune, ca în forma obișnuită a sindromului WPW prezentat în A. Preexcitația maximă are ca rezultat activarea ventriculară pe calea accesorie, iar fascicul His este activat retrograd. În timpul tahicardiei reciproce, conducerea anterogradă are loc pe calea accesorie și conducerea retrogradă pe calea normală. LBBB = bloc de ramură stângă a fasciculului; RBBB = bloc de ramură a fasciculului drept. (E, De la Benditt DG, Milstein S: Nodoventricular accessory connection: A misnomer or a structural/functional spectrum? J Cardiovasc Electrophysiol 1:231, 1990.)

susțin prezența unui sindrom LGL specific constând dintr-un interval PR scurt, complex QRS normal și tahicardii legate de un bypass atriohisian.

O altă variantă a conducerii căilor accesorii este cea cauzată de căile accesorii atriofasciculare sau nodofasciculare. Aceste fibre au ca rezultat un model unic de conducere AV, denumit uneori conducție Mahaim, caracterizat prin dezvoltarea preexcitației ventriculare (QRS lărgit și interval HV scurt) cu o creștere progresivă a intervalului AV ca răspuns la stimularea atrială excesivă, spre deosebire de comportamentul căii accesorii obișnuite în care preexcitația are loc cu intervale AV scurte (Fig. Deoarece căile accesorii responsabile pentru acest model de conducere se inserează de obicei în ramura dreaptă a fasciculului, preexcitarea are ca rezultat, în general, un model de blocare a fasciculului stâng. Acest fenomen poate fi cauzat de fibrele care trec de la nodul AV la ventricul, numite fibre nodoventriculare (sau nodofasciculare dacă inserția se face în ramura fasciculului drept mai degrabă decât în mușchiul ventricular; vezi Fig. 37-15C). Pentru conexiunile nodoventriculare, intervalul PR poate fi normal sau scurt, iar complexul QRS este o bataie de fuziune. Acest model de preexcitație poate rezulta și din căile accesorii atriofasciculare. Aceste fibre reprezintă aproape întotdeauna o duplicare a nodului AV și a sistemului de conducere distal și sunt situate în peretele liber al ventriculului drept (RV). Capătul apical se află aproape de inelul tricuspidian lateral și conduce lent, cu proprietăți asemănătoare nodului AV. După un curs lung, porțiunea distală a acestor fibre, care conduce rapid, se introduce în ramura distală a fasciculului drept sau în regiunea apicală a ventriculului drept. În general, nicio preexcitație nu este evidentă în timpul ritmului sinusal, dar poate fi expusă prin stimularea prematură a atriului drept. Absența obișnuită a conducerii retrograde în

aceste căi produce doar o tahicardie de reintrare AV antidromică (tahicardie „preexcitată”) caracterizată prin conducere anterogradă peste calea accesorie și conducere retrogradă peste ramura fasciului drept- fascicul lui-nodul AV, făcând astfel atriul o parte necesară a circuitului. Tahicardia preexcitată are un model de bloc de ramură stângă, interval AV lung (din cauza timpului lung de conducere pe calea accesorie) și interval VA scurt. Un bloc de ramură drept poate fi proaritmie prin creșterea lungimii circuitului tahicardiei (intervalul VA este prelungit din cauza întârzierii activării retrograde a fasciculusului His), iar tahicardia poate deveni neconținută.

La pacienții cu tract atriohisian, complexul QRS ar rămâne teoretic normal și intervalul scurt AH ar fi fix sau ar prezenta o creștere foarte mică în timpul stimulării atriale la frecvențe mai rapide. Acest răspuns este neobișnuit. Stimularea atrială rapidă la pacienții care au conexiuni nodoventriculare sau nodofasciculare scurtează intervalul HV și lărgeste complexul QRS, cu producerea unui contur de bloc de ramură stângă, dar spre deosebire de situația pacienților care au conexiune AV (Fig. 37-17), intervalul AV se prelungeste și el. La pacienții cu conexiuni fasciculoventriculare, intervalul HV rămâne scurt și complexul QRS nemodificat și anormal în timpul stimulării atriale rapide.

Caracteristicile electrofiziologice ale preexcitației. Dacă calea accesorie este capabilă de conducere anterogradă, sunt posibile două căi paralele de conducere AV, una supusă întârzierii fiziologice peste nodul AV și cealaltă trecând direct fără întârziere din atriu în ventricul (vezi Fig. 37-13 și 37-15 până la 37-22; Fig. e37-3). Această cale directă de conducere produce complexul QRS tipic, care este o bătaie de fuziune ca rezultat al depolarizării ventriculului, în parte prin frontul de undă care călătorește peste calea accesorie și în parte prin frontul de undă care călătorește peste nodul AV normal - ruta fasciculusului lui. Unda delta reprezintă activarea ventriculară de la intrare pe calea accesorie. Amploarea contribuției la depolarizarea ventriculară a fronturilor de undă pe fiecare rută depinde de timpii lor relativi de activare. Dacă întârzierea conducerii nodale AV apare din cauza unei frecvențe rapide de stimulare atrială sau PAC, de exemplu, mai mult ventricul devine activat pe calea accesorie și complexul QRS devine mai anormal în contur. Activarea totală a ventriculului peste calea accesorie poate apărea dacă întârzierea conducerii nodale AV este suficient de lungă. În schimb, dacă calea accesorie este relativ departe de nodul sinusal, de exemplu, o cale accesorie laterală stângă, sau dacă timpul de conducere nodal AV este relativ scurt, mai mult ventricul poate fi activat prin conducere peste calea normală (vezi Fig. 37-17). Bătaia normală de fuziune în timpul ritmului sinusal are un interval HV scurt sau activarea fasciculusului His începe de fapt după debutul ventricular.

eu

II

III

Vi

RA

HBE

DCS

PCS

RV

FIGURA e37-3 Tahicardie AV alternativă dezorganizată în fibrilație atrială. În timpul tahicardiei AV susținute alternativ, cu o lungime a ciclului de aproximativ 265 milisecunde, secvența de activare atrială retrogradă a început mai întâi în regiunea paraseptală dreaptă (nu este prezentată în acest exemplu; localizarea a fost dovedită la intervenție chirurgicală) și a fost apoi înregistrată în electrograma sinusului coronar proximal (PCS), urmată de activitate atrială în sinusul coronar distal, apoi înregistrată în sinusul coronar distal, în fasciculul inferior și apoi în sinusul coronar drept (DCS). în atriul înalt drept. În mod spontan, secvența de activare atrială devine neregulată (după ultimul A') și începe fibrilația atrială. Rețineți că ultimul complex QRS reflectă conducerea pe calea accesorie. O astfel de transformare a avut loc în mod repetat la acest pacient și a fost asociată cu accelerarea frecvenței ventriculare. Fibrilația atrială nu a recidivat după întreruperea chirurgicală a căii accesorii. HBE = electrograma lui pachet; RA = atriul drept; RV = ventricul drept.

depolarizare deoarece o parte din impulsul atrial ocolește nodul AV și activează ventriculul devreme, într-un moment în care impulsul atrial care călătorește pe calea normală ajunge tocmai în fascicul His. Această constatare a unui interval HV scurt sau negativ apare numai în timpul conducerii pe o cale accesorie sau din activarea retrogradă a His în timpul unui complex care are originea în ventricul, cum ar fi TV.

Stimularea atriului la ritmuri rapide, la intervale premature sau dintr-un loc apropiat de inserția atrială a căii accesorii accentuează activarea anormală a ventriculilor și scurtează și mai mult intervalul HV (activarea lui poate deveni îngropată în electrograma ventriculară, așa cum se arată în Fig. 37-17B). Poziția căii accesorii poate fi determinată printr-o analiză atentă a direcției spațiale a undei delta pe ECG cu 12 derivații în bătăi maxim preexcitate (vezi Fig. 37-14). Anomaliile undei T pot apărea după dispariția preexcitației, cu orientarea undei T în funcție de locul de preexcitare (memoria undei T).

Conducerea căii accesorii. Chiar dacă calea accesorie conduce mai rapid decât nodul AV (viteza de conducere este mai rapidă în calea accesorie), calea accesorie are de obicei o perioadă refractară mai lungă în timpul perioadelor lungi de ciclu (de exemplu, ritmul sinusal); adică durează mai mult pentru ca calea accesorie decât nodul AV să-și recupereze excitabilitatea. În consecință, un PAC poate apărea suficient de devreme pentru a bloca conducerea anterograd pe calea accesorie și a conduce către ventricul numai peste nodul

AV normal- fascicul His (vezi Fig. 37-18A, B). Intervalul HV rezultat și complexul QRS devin normale. Un astfel de eveniment poate iniția cel mai frecvent tip de tahicardie alternativă, unul caracterizat prin conducere anterogradă pe calea normală și conducere retrogradă pe calea accesorie (tahicardie alternativă AV ortodomică; vezi Fig. 37-18). Calea accesorie, care blochează conducerea într-o direcție anterogradă, recuperează excitabilitatea în timp pentru a fi activată după complexul QRS într-o direcție retrogradă, completând astfel bucla de reintrare.

Mult mai rar, pacienții pot avea tahicardii numite tahicardii antidromice, în timpul cărora are loc conducerea anterogradă.

ritmul HRA

Stimul DCS

S S

Stimul PCS

RV

O

* >4 i «41

B iiii

FIGURA 37-17 Stimularea atrială la diferite locuri atriale ilustrând o conducere diferită pe calea accesorie. A, Stimularea atrială dreaptă înaltă (HRA) la o lungime de ciclu de 500 milisecunde produce activarea anormală a ventriculului (observați complexul QRS vertical în V1) și un interval stimul-delta de 155 milisecunde (S-8 155). Acest interval indică faptul că timpul de la debutul stimulului până la începutul complexului QRS este relativ lung, deoarece stimulul este livrat la o distanță destul de mare de calea accesorie. Rețineți că activarea fasciculului His (H) are loc aproximativ la debutul complexului QRS. B, Stimularea atrială are loc prin electrodul sinusului coronar distal (DCS). La aceeași lungime a ciclului de stimulare, stimularea DCS are ca rezultat o activare ventriculară mai anormală și un interval stimul-delta mai scurt (80 msec). Activarea fasciculului său este acum îngropată în inscripția electrogramei ventriculare din atriu drept inferior (electrograma lui fascicul [HBE]). C, Stimularea de la electrodul sinusului coronar proximal (PCS) are ca rezultat cel mai scurt interval stimul-delta (45 msec); un astfel de interval indică faptul că stimulul de stimulare este livrat foarte aproape de inserția atrială a căii accesorii, care în acest caz este situată în regiunea posteroseptală stângă a șanțului AV. RV = ventricul drept.

ECG

II

A AV

V

Atrium

Nodul AV

Lui

Ventricul

ECG

II

A AV

V

Atrium

Nodul AV

Lui

Ventricul

Tahicardii reciproce

Ortodrom obisnuit

AP AP AVN

Retrograd lent

Fibrilația atrială

Antidromic

Nodo-
ventriculară

FIGURA 37-18 Schema schematică a tahicardiilor asociate căilor accesorii. A, Tahicardie ortodomică cu conducere anterogradă (vârful săgeții) peste nodul AV-calea fascicul lui și conducere retrogradă pe calea accesorie (partea stângă pentru acest exemplu, așa cum este descrisă de activarea atrială stângă premergătoare activării atriale drepte). B, Tahicardie ortodomică și bloc de ramură funcțional ipsilateral. C, Tahicardie antidromică cu conducere anterogradă peste calea accesorie și conducere retrogradă (vârf de săgeată) peste nodul AV-fascicul His. D, Tahicardie ortodomică cu o cale accesorie lent conducătoare (vârf de săgeată). E, Fibrilație atrială cu calea accesorie ca spectator. F, Conducție anterogradă peste o porțiune a nodului AV și o cale nodoventriculară (NV) și conducere retrogradă peste nodul AV (puncte de săgeți). AP = cale accesorie; AVN = nodul atrioventricular; LA = atriul stâng; RA = atriul drept.

peste calea accesorie și conducere retrogradă peste nodul AV. Complexul QRS rezultat este anormal din cauza activării ventriculare totale pe calea accesorie (vezi Fig. 37-19; vezi, de asemenea, Fig. 37-18C). În ambele tahicardii, calea accesorie este o parte obligatorie a

circuitului de reintrare. La pacienții cu conducere bidirecțională pe calea accesorie, diferite fibre pot fi utilizate anterograd și retrograd.

Un mic procent de pacienți au căi accesorii multiple, adesea sugerate de diverse indicii de pe ECG și, ocazional, tahicardia poate fi cauzată de o buclă de reintrare care conduce anterograd pe o cale accesorie și retrograd pe cealaltă. 15% până la 20% dintre pacienți pot prezenta ecouri nodale AV sau reintrare nodale AV după întreruperea căii accesorii.

Forma permanentă de tahicardie reciprocă joncțională atrioventriculară. A fost recunoscută o formă neîncetată de SVT care apare în general cu un interval RP lung care depășește intervalul PR (vezi Figurile 37-20 și 37-21). De obicei, o cale accesorie posteroseptală (cel mai adesea RV, dar și alte locații) care conduce foarte lent, posibil din cauza unui traseu lung și sinuos, pare a fi responsabilă. Tahicardia este menținută prin conducerea nodale AV anterogradă și prin conducere retrogradă pe calea accesorie (vezi Fig. 37-18D). Deși a fost demonstrată conducerea anterogradă pe această cale, timpul lung de conducere anterograd pe calea accesorie previne de obicei manifestările electrocardiografice ale conducerii căii accesorii în timpul ritmului sinusal. Prin urmare, în timpul ritmului sinusal, durata QRS este prelungită de la conducerea pe această cale accesorie numai atunci când timpii de conducere prin nodul AV- fasciculul lui îi depășesc pe cei din calea accesorie.

Recunoașterea căilor accesorii. Când activarea atrială retrogradă în timpul tahicardiei are loc pe o cale accesorie care leagă atriul stâng de ventriculul stâng, cea mai timpurie activitate retrogradă este înregistrată de la un electrod atrial stâng poziționat de obicei în sinusul coronar (vezi Fig. 37-12). Când activarea atrială retrogradă în timpul tahicardiei are loc pe o cale accesorie care conectează ventriculul drept de atriul drept, cea mai timpurie activitate atrială retrogradă este în general înregistrată de la un electrod atrial drept lateral. Participarea unei căi accesorii septale creează cea mai timpurie activare atrială retrogradă în porțiunea inferioară dreaptă a atriului situată în apropierea septului, anterior sau posterior, în funcție de locul de inserție. Aceste tehnici de cartografiere oferă o evaluare precisă a poziției căii accesorii, care poate fi oriunde în șanțul AV, cu excepția trigonului intervalvular dintre valva mitrală și inelele valvei aortice. Înregistrarea activității electrice direct de pe calea accesorie oferă evident o localizare precisă.

Poate fi dificil să se distingă reintrarea nodal AV de participarea unei conexiuni accesorii septale prin utilizarea secvenței retrograde de activare atrială, deoarece secvențele de activare în timpul ambelor tahicardii sunt similare. Alte abordări pentru a demonstra activarea atrială retrogradă pe calea accesorie trebuie încercate și pot fi realizate prin inducerea PVC-urilor în timpul tahicardiei pentru a determina dacă excitația atrială retrogradă poate apărea din ventricul într-un moment în care fasciculul His este refractar (vezi Fig. 37-17B). Conducția VA nu poate avea loc peste sistemul de conducere normal, deoarece fasciculul His este refractar, astfel încât o cale accesorie trebuie să fie prezentă pentru ca atriile să devină excitate. Niciun pacient cu o tahicardie alternativă dintr-o cale AV accesorie nu are un interval VA mai mic de 70 de milisecunde - acesta este măsurat de la debutul depolarizării ventriculare până la debutul celei mai timpurii activități atriale înregistrate pe o derivație esofagiană - sau un interval VA de mai puțin de 95 de milisecunde

atunci când este măsurat în partea dreaptă sus. În schimb, la majoritatea pacienților cu reintrare în nodul AV, intervalele de la debutul activității ventriculare până la începutul cel mai precoce al activității atriale înregistrate în derivația esofagiană sunt mai mici de 70 de milisecunde.

Alte forme de tahicardie la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White

Pacienții pot avea alte tipuri de tahicardie în timpul cărora calea accesorie este un spectator, adică neimplicat în mecanismul responsabil pentru tahicardie, cum ar fi reintrarea nodal AV sau o tahicardie atrială care conduce către ventricul peste calea accesorie. La pacienții cu flutter atrial sau fibrilație atrială, calea accesorie nu este o parte necesară a mecanismului responsabil pentru tahicardie, iar flutterul sau fibrilația apare în atriu fără legătură cu calea accesorie (vezi Fig. 37-18E). Propagarea la ventricul în timpul flutterului atrial sau fibrilației atriale poate avea loc prin urmare peste nodul AV normal - fasciculul lui sau calea accesorie. Pacienții cu sindrom WPW și fibrilație atrială au aproape întotdeauna și tahicardii alternative inductibile, care se pot dezvolta în fibrilație atrială (vezi Fig. e37-3). De fapt, întreruperea căii accesorii și eliminarea tahicardiei reciproce AV previne de obicei reapariția fibrilației atriale. Fibrilația atrială prezintă un risc potențial grav din cauza posibilității unei conduceri foarte rapide pe calea accesorie. La rate mai rapide, perioada refractară a căii accesorii se poate scurta semnificativ și permite un răspuns ventricular extrem de rapid în timpul flutterului atrial sau al fibrilației atriale (vezi Fig. 37-14B). Răspunsul ventricular rapid poate depăși capacitatea ventriculului de a urmări într-o manieră organizată; poate duce la activare ventriculară fragmentată, dezorganizată și hipotensiune arterială și poate duce la FV (vezi Fig. 37-22). Alternativ, o descărcare supraventriculară care ocolește întârzierea nodal AV poate activa ventriculul în perioada vulnerabilă a undei T anterioare și poate precipita VF. Pacienții care au avut FV prezintă lungimi ale ciclului ventricular în timpul fibrilației atriale în intervalul de 240 milisecunde sau mai puțin.

Pacienții cu sindrom de preexcitație pot avea alte cauze de tahicardie, cum ar fi reintrarea nodal AV (uneori cu curbe nodale AV duale), reintrarea ganglionului sinusal sau chiar TV fără legătură cu calea accesorie. Unele căi accesorii pot conduce numai anterograd; mai frecvent, căile conduc doar retrograd. Dacă calea conduce numai anterograd, nu poate participa la forma obișnuită de tahicardie alternativă (vezi Fig. 37-18A). Poate, totuși, să participe la tahicardia antidromică (vezi Fig. 37-18C), precum și să conducă către ventricul în timpul flutterului atrial sau al fibrilației atriale (vezi Fig. 37-18E). Unele date sugerează că calea accesorie demonstrează activitate automată, care ar putea fi responsabilă pentru unele cazuri de tahicardie.

Aritmii, moarte subită și sincopă

Viteză: 100 mm/sec Timp: 00:00:41 Studiu #1 Protocolul #9 Numele protocolului: AAP

FIGURA 37-19 Tahicardie alternativă AV antidromică. Tahicardia din acest exemplu este cauzată de conducerea anterogradă peste calea accesorie (observați complexul QRS anormal al unei căi accesorii posterioare stângi) și o secvență normală de activare atrială retrogradă (începând mai întâi în derivația HBED), care este cauzată de conducerea retrogradă peste nodul AV. Durata ciclului tahicardiei este de 390 milisecunde, cu un interval VA de 300 milisecunde măsurat în derivația atrială dreaptă înaltă, 260 milisecunde în derivația His distală și 280 milisecunde în derivația sinusului coronar proximal. I, II, III și V1 sunt derivații scalare. DCS = derivația sinusului coronar distal; Derivații HBEP și HBED = electrograma lui fascicul, proximal și distal; HRA = electrograma atrială dreaptă înaltă; MCS1 la MCS3 = derivații sinusului mediocoronar; PCS = sinusul coronar proximal; RV = electrograma ventriculară dreaptă.

ii ii pi ii 111 ii pi ii|ii ii 111 ii 11 ii i pi ii |ii ii 11 ii i pi ii|ii ii 111 ii pi ii|ii i ip i ii 11 ii i pi ii|ii ii
11 ii 111 ii ii 11 ii ii 111 ii ii 111 ii ii pi ii pi ii 11 ii i pi ii|ii ii 111 ii pi ii|ii 111

FIGURA 37-20 Terminarea formei permanente de tahicardie reciprocă a joncțiunii AV (PJRT). În partea stângă a acestui exemplu, PJRT este prezent. Secvența de activare atrială nu se distinge de reintrarea nodal AV atipică și de tahicardia atrială cu originea în atriul drept inferior. Răspunsul la stimularea prematură identifică tahicardia ca PJRT. Stimularea ventriculară prematură (vârful săgeții) are loc într-un moment în care fasciculul His este refractar la depolarizare în timpul tahicardiei (al doilea marcat H). Prin urmare, stimularea ventriculară prematură nu poate intra în nodul AV. În plus, stimularea ventriculară prematură nu ajunge în atriu. Stimularea ventriculară prematură, totuși, pune capăt tahicardiei. Acest detaliu poate fi explicat doar prin invadarea și blocarea PVC-ului într-o cale accesorie conducătoare retrograd. I, II, III și Vi sunt derivații electrocardiografice scalare. DCS = electrograma sinusului coronar distal; HBEP, HBED = electrograma lui fascicul, proximal și distal; HRA = electrograma atrială dreaptă înaltă; MCS1, MCS2 = electrograme sinusului mediocoronar; PCS = electrograma sinusului coronar proximal; RV = electrograma ventriculară dreaptă.

FIGURA 37-21 Forma permanentă de tahicardie alternativă joncțională (PJRT) la un pacient cu o cale accesorie pe partea stângă. ECG cu 12 derivații demonstrează o tahicardie cu interval RP lung-interval PR scurt, care, spre deosebire de forma obișnuită de PJRT, prezintă unde P negative în derivațiile I și aVL. Benzile de ritm de mai jos (derivația I) indică faptul că ori de câte ori apare o undă P necondusă, tahicardia se termină întotdeauna, pentru a începe din nou după mai multe bătăi sinusale. Acest model este în contrast marcat cu cel din Figura 37-6, în care tahicardia continuă în ciuda undelor P neconduite.

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

FIGURA 37-22 Fibrilația atrială (FA) devenind FV. În porțiunea stângă a acestui panou, ECG demonstrează FA cu conducere pe o cale accesorie producând un răspuns ventricular rapid, uneori peste 390 bătăi/min. În partea mijlocie a trasării, se poate observa că se dezvoltă FV. I, II, III și Vi sunt derivații electrocardiografice scalare. HRA = electrograma atrială dreaptă înaltă; RVA = electrograma apexului ventricular drept.

Tahicardii „Wide-QRS”.

La pacienții cu sindrom de preexcitație, așa-numitele tahicardii cu QRS larg pot fi cauzate de mecanisme multiple: tahicardii sinusale sau atriale, reintrarea nodal AV și flutter sau fibrilație atrială cu conducere anterogradă pe calea accesorie; tahicardie alternativă ortodomică cu bloc de ramură funcțional sau preexistent; tahicardie alternativă antidromică; tahicardie alternativă cu conducere anterogradă pe o cale accesorie și conducere retrogradă pe o a doua; tahicardii folosind fibre nodofasciculare sau atriofasciculare; și VT.

Caracteristici clinice

Incidența raportată a sindromului de preexcitație depinde în mare măsură de populația studiată și variază de la 0,1 la 3 la 1000 la subiecții aparent sănătoși, cu o medie de aproximativ 1,5 la 1000. Incidența tiparului electrocardiografic al conducerii WPW la 22.500 de personal sănătos din aviație a fost de 0,25% de prevalență a tahicardiei. 1,8%. Căile accesorii peretelui liber stâng au fost cele mai frecvente, urmate ca frecvență de locațiile posteroseptale, peretele liber drept și anteroseptal. Sindromul WPW se găsește la toate grupele de vârstă, de la perioadele fetale și neonatale până la vârstnici, precum și la gemenii identici. Prevalența este mai mare la bărbați și scade odată cu vârsta, aparent din cauza pierderii preexcitației. Majoritatea adulților cu sindrom de preexcitație au inimi normale, deși au fost raportate diferite defecte cardiace dobândite și congenitale, inclusiv anomalie Ebstein, prolaps de valvă mitrală și cardiomiopatii. Pacienții cu anomalie Ebstein (vezi capitolul 62) au adesea căi accesorii multiple pe partea dreaptă, fie în septul posterior, fie în peretele posterolateral, cu preexcitație localizată în ventriculul atrializat. Ei au frecvent tahicardie alternativă cu un interval VA lung și o morfologie bloc de ramură dreaptă.

Frecvența tahicardiei paroxistice crește aparent odată cu vârsta, de la 10 la 100 de pacienți cu sindrom WPW la grupul de 20 la 39 de ani la 36 la 100 la pacienții cu vârsta peste 60 de ani.

Aproximativ 80% dintre pacienții cu tahicardie au o tahicardie alternativă, 15% până la 30% au fibrilație atrială și 5% au flutter atrial. VT apare mai puțin frecvent. Complexele anormale pot masca sau mima infarctul miocardic (vezi capitolul 51), blocul de ramură sau hipertrofia ventriculară, iar prezența sindromului de preexcitație poate sugera un defect cardiac asociat. Pentru majoritatea pacienților cu tahicardie recurentă, prognosticul este bun, dar moartea subită apare rar, cu o frecvență estimată la 0,1%. Stratificarea riscului include un test de stres și un studiu EP la pacienții selectați (Fig. e37-4).¹²

Este foarte probabil ca o cale accesorie să fie congenitală, deși manifestările sale pot fi detectate în anii mai târziu și par a fi dobândite. Rudele pacienților cu preexcitație, în special cei cu căi multiple, au o prevalență crescută a preexcitației, sugerând astfel un mod ereditar de achiziție. Unii copii și adulți își pot pierde tendința de a dezvolta tahiaritmii pe măsură ce îmbătrânesc, posibil ca urmare a modificărilor fibrotice sau a altor modificări la locul de inserare a căii accesorii. Căile își pot pierde capacitatea de a conduce anterograd. Tahicardia care începe în copilărie poate dispărea, dar reapare frecvent. Tahicardia încă prezentă după vârsta de 5 ani persistă la 75% dintre pacienți, indiferent de localizarea căii accesorii. Preexcitația intermitentă în timpul ritmului sinusal și pierderea bruscă a conducerii pe calea accesorie după administrarea intravenoasă de procainamidă și în timpul efortului sugerează că perioada refractară a căii accesorii este lungă și că pacientul nu este expus riscului de o frecvență ventriculară rapidă în cazul în care se dezvoltă flutter atrial sau fibrilație. Aceste abordări sunt relativ specifice, dar nu foarte sensibile, cu acuratețe predictivă pozitivă scăzută. Pot apărea excepții de la aceste garanții; singura modalitate de a fi sigur de proprietățile căii accesorii și de tendința pentru conducere rapidă este efectuarea unui studiu EP.

Tratament

Pentru pacienții fără simptome, stratificarea riscului pentru a determina riscul de moarte subită ca urmare a conducerii rapide pe calea accesorie care induce FV, deși rară, poate fi necesară la unii pacienți. Pacienții cu preexcitație ventriculară intermitentă asimptomatică nu necesită evaluare sau terapie ulterioară și trebuie pur și simplu observați.¹² Pacienții tineri (cu vârsta cuprinsă între 8 și 21 de ani) care prezintă doar anomalii electrocardiografice persistente, fără tahiaritmii sau antecedente de palpitații, trebuie să fie supuși testelor de stres pentru a determina dacă are loc pierderea bruscă a preexcitației. Dacă nu are loc pierderea preexcitației sau este echivocă sau nu bruscă, se recomandă un studiu invaziv EP pentru a stratifica în continuare riscul pacienților.¹² (Vezi Fig. e37-4.) Pentru pacienții cu episoade frecvente de tahiaritmie simptomatică, terapia trebuie inițiată.

Există două opțiuni terapeutice, ablația cu cateter și terapia farmacologică. Medicamentele sunt alese pentru a prelungi timpul de conducere sau refractaritatea în nodul AV, calea accesorie sau ambele pentru a preveni apariția ratelor rapide. Dacă are succes, o astfel de terapie previne menținerea unei tahicardie alternative AV sau un răspuns ventricular rapid la flutterul atrial sau fibrilația atrială. Unele medicamente pot suprima complexe premature care precipită aritmiile.

Adenozina, verapamilul, propranololul și digitalicul prelungesc timpul de conducere și refractaritatea în nodul AV. Verapamilul și propranololul nu afectează direct conducerea pe calea accesorie, iar digitala a avut efecte variabile. Deoarece s-a raportat că digitalisul scurtează refractaritatea în calea accesorie și că accelerează răspunsul ventricular la unii pacienți cu fibrilație atrială, este recomandabil să nu se utilizeze digitalicul ca un singur medicament la pacienții cu sindrom WPW care au sau pot avea flutter atrial sau fibrilație atrială. Deoarece fibrilația atrială se poate dezvolta în timpul tahicardiei alternative la mulți pacienți (vezi Fig. e37-3), această avertizare se aplică probabil tuturor pacienților cu

tahicardie și sindrom WPW. În schimb, ar trebui utilizate medicamente care prelungesc perioada refractară în calea accesorie, cum ar fi medicamentele din clasa IA și IC (vezi capitolul 35).

Medicamentele de clasă IC, amiodarona și sotalolul pot afecta atât nodul AV, cât și calea accesorie. Lidocaina nu prelungeste în general refractaritatea căii accesorii. Verapamilul și lidocaina intravenoasă pot crește frecvența ventriculară în timpul fibrilației atriale la pacienții cu sindrom WPW. Verapamilul intravenos poate precipita FV atunci când este administrat unui pacient cu sindrom WPW care are o frecvență ventriculară rapidă în timpul fibrilației atriale. Acest efect nu pare să apară cu verapamilul oral. Catecolaminele pot expune sindromul WPW, pot scurta perioada refractară a căii accesorii și pot inversa efectele unor medicamente antiaritmice.

Terminarea unui episod acut

Terminarea unui episod acut de tahicardie alternativă, suspectată electrocardiografic de la un complex QRS normal, intervale RR regulate, o frecvență de aproximativ 200 bătăi/minut și o undă P retrogradă în segmentul ST, trebuie abordată similar reintrării nodale AV. După manevrele vagale, tratamentul inițial de elecție este adenzina urmată de verapamil sau diltiazem intravenos. Fibrilația atrială poate apărea după administrarea medicamentului, în special adenzină, împreună cu un răspuns ventricular rapid. Un cardioverterdefibrilator extern ar trebui să fie disponibil imediat dacă este necesar. Pentru flutter sau fibrilație atrială (cu fibrilație atrială suspectată din cauza unui complex QRS anormal și a intervalelor RR extrem de neregulate; vezi Fig. 37-14B și vezi Fig. e37-3), trebuie utilizate medicamente care prelungesc refractaritatea în calea accesorie, deseori cuplate cu medicamente care prelungesc refractariitatea ganglionilor AV (de exemplu, propranolol, profractamidă). La mulți pacienți, în special cei cu un răspuns ventricular foarte rapid și orice semne de afectare hemodinamică, cardioversia electrică este tratamentul inițial de elecție.

Prevenirea

Pentru terapia pe termen lung pentru a preveni recurența, ablația cu cateter RF a căii accesorii a devenit terapia de primă linie pentru majoritatea pacienților. Pentru pacienții cu aritmii simptomatice frecvente care nu sunt controlate pe deplin prin medicamente, pentru cei care au intoleranță la medicamente sau pentru cei care nu doresc să ia medicamente, ablația este recomandabilă. Această opțiune ar trebui luată în considerare la începutul cursului tratamentului unui pacient simptomatic din cauza ratei sale mari de succes, a frecvenței scăzute a complicațiilor și a potențialei eficacitate a costurilor. Ablația este tratamentul de elecție la pacienții cu fibrilație atrială și conducere rapidă pe o cale accesorie. Chiar dacă ablația cu cateter transvenos este în general foarte eficientă, ablația epicardică printr-un abord pericardic sau întreruperea chirurgicală a căii accesorii poate fi necesară în cazuri rare.

Terapia medicamentosă este o alternativă la ablație, dar nu este întotdeauna posibil să se prezică care medicamente pot fi cele mai eficiente pentru un pacient în parte. Unele

medicamente pot crește efectiv frecvența episoadelor de tahicardie alternativă prin prelungirea duratei perioadelor refractare anterograde și nu retrograde ale căii accesorii, făcând astfel mai ușor ca un PAC să blocheze conducția anterograd pe calea accesorie și să inițieze tahicardia. Administrarea orală a două medicamente, cum ar fi flecainida și propranololul, pentru a scădea capacitatea de conducere în ambele membre ale circuitului de reintrare poate fi benefică. Medicamentele de clasă IC amiodarona și sotalolul, care prelungesc refractaritatea atât în calea accesorie, cât și în nodul AV, pot fi eficiente. În funcție de situația clinică, studiile empirice de medicamente sau testele de droguri EP în serie pot fi utilizate pentru a determina terapia medicamentoasă optimă pentru pacienții cu tahicardie alternativă. Pentru pacienții care au fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid, inducerea fibrilației atriale în timp ce pacientul primește terapie este esențială pentru a fi sigur că frecvența ventriculară este controlată. Exercițiile fizice sau izoproterenolul pot fi suprapuse pentru a fi siguri că rata este controlată. Pacienții care au căi accesorii cu perioade refractare foarte scurte pot fi candidați slabi pentru terapia medicamentoasă, deoarece perioadele refractare pot fi prelungite nesemnificativ ca răspuns la agenții standard.

Rezumatul diagnosticului electrocardiografic al tahicardiilor supraventriculare

Sunt adesea prezente indicii electrocardiografice care permit diferențierea între diferitele SVT. Undele P în timpul tahicardiei care sunt identice cu undele P sinusale și apar cu un interval RP lung și un interval PR scurt sunt cel mai probabil cauzate de reintrarea nodului sinusal, tahicardia sinusală sau o tahicardie atrială care decurge din atriul drept.

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

FIGURA e37-4 Electrocardiograma inițială. *Pacienții care nu pot efectua un test de stres la efort ar trebui să fie supuși stratificării riscului cu un studiu EP. +Înainte de testarea invazivă, pacienții și părinții/tutorii ar trebui să fie supuși consilierii pentru a discuta despre riscurile și beneficiile continuării studiilor invazive, riscurile asociate numai cu observarea și riscurile legate de strategia de medicație. *Pacienții care participă la sporturi de competiție de nivel moderat până la înalt ar trebui să fie consiliați cu privire la riscurile și beneficiile ablației (clasa IIA) și să urmeze liniile directoare ale celei de-a 36-a Conferințe Bethesda. § În absența fibrilației atriale inductibile, cel mai scurt interval RR preexcitat determinat de stimularea atrială rapidă este un surogat rezonabil. SPERRI = cel mai scurt interval RR preexcitat. (De la Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC, și colab.: PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asimptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White [WPW, ventricular preexcitation] electrocardiographic pattern: Development in partnership between Pediatric and Congenital Electrophysiology Society [PACES] and the Ends of Heart RhSythmdies Society of the Heart RhSythmdies Society]. PACES, HRS, Fundația American College of Cardiology [ACCF], American Heart Association [AHA], Academia Americană de Pediatrie [AAP] și Canadian Heart Rhythm Society [CHRS Heart Rhythm 9:1006, 2012.]

TABELUL 37-5 Tahicardii supraventriculare

AVRT = tahicardie reciprocă atrioventriculară; PJRT = tahicardie alternativă paroxistică joncțională.

lângă nodul sinusal. Retrograde (inversate în derivațiile II, III și aVF) Undele P reprezintă de obicei reintrarea care implică joncțiunea AV, fie reintrare nodal AV, fie tahicardie alternativă folosind o cale accesorie paraseptală. Depresia segmentului ST în timpul unei tahicardii cu complex îngust înseamnă, în general, tahicardie de reintrare AV folosind o cale accesorie. Tahicardia fără unde P manifeste este probabil cauzată de reintrarea nodal AV (unde P retrograde îngropate în complexul QRS), în timp ce o tahicardie cu un interval RP care depășește 90 milisecunde poate fi cauzată de o cale accesorie. Disocierea AV sau blocul

AV în timpul tahicardiei exclude participarea unei căi accesorii AV și face mai puțin probabilă reîntrarea nodului AV. Tahicardiile multiple pot apărea în momente diferite la același pacient. QRS alternans, considerat a fi o caracteristică a tahicardiei alternative AV, este mai probabil un fenomen rapid legat de rata independent de mecanismul tahicardiei. Relațiile RP-PR (Tabelul 37-5) ajută la diferențierea SVT. Tensiunea QRS poate crește în timpul SVT.

TULBURĂRI DE RITM VENTRICULAR

Complexe ventriculare premature

Recunoașterea electrocardiografică

Un PVC se caracterizează prin apariția prematură a unui complex QRS care este de formă anormală și are o durată care depășește de obicei complexul QRS dominant, în general mai mare de 120 de milisecunde. Unda T este de obicei mare și opusă în direcție deflexiei majore a QRS. Complexul QRS nu este precedat de o undă P prematură, dar poate fi precedat de o undă P sinusală neconduită care apare la momentul așteptat. Diagnosticul unui PVC nu poate fi niciodată pus cu certitudine fără echivoc din ECG scalar deoarece o bătaie sau un ritm supraventricular poate mima manifestările aritmiei ventriculare (Fig. 37-23).

Transmiterea retrogradă către atrii din PVC are loc destul de frecvent, dar este adesea ascunsă de complexul QRS distorsionat și unda T. Dacă impulsul retrograd se descarcă și resetează prematur nodul sinus, se produce o pauză care nu este complet compensatorie. Mai frecvent, nodul sinus și atriile nu sunt descărcate prematur de impulsul retrograd deoarece interferența impulsurilor apare frecvent la joncțiunea AV sub forma unei coliziuni între impulsul anterograd condus din nodul sinus și impulsul retrograd condus din PVC. Prin urmare, o pauză complet compensatorie urmează de obicei un PVC - intervalul RR produs de cele două complexe QRS inițiate de sinus de ambele părți ale PVC este egal de două ori intervalul RR condus în mod normal. PVC-ul nu poate produce nicio pauză și, prin urmare, poate fi interpolat (vezi Fig. 37-23E).

Interferența în interiorul ventriculului poate duce la bătaie de fuziune ventriculară cauzate de activarea simultană a ventriculului de către două focare, unul de la impulsul supraventricular și celălalt de la PVC. Ocazional, o bătaie de fuziune poate fi mai îngustă decât bătaia dominantă a sinusului, cum ar fi atunci când un model de bloc de ramură a fasciculului drept al unui PVC care apare în ventriculul stâng fuzionează cu complexul de bloc de ramură stânga inițiat de sinus care conduce prin joncțiunea AV sau când o bătaie de sinus cu un model de bloc de ramură a fasciculului drept fuzionează cu un model de bloc de ramură a fasciculului stâng ritmat cu un model de bloc de ramură stânga. PVC-urile înguste au fost, de asemenea, explicate ca provenind într-un punct echidistant de fiecare ventricul din septul ventricular și iau naștere sus în sistemul fascicular. Dacă apare o pauză compensatorie sau necompensatorie, o excitație atrială retrogradă, un complex interpolat, un complex de fuziune sau o bătaie de ecou (vezi Fig. 37-23D) este doar o funcție a modului în care se desfășoară joncțiunea AV și a momentului în care au loc evenimentele.

Termenul de bigemin se referă la perechi de complexe și indică un complex normal și prematur, trigeminie indică un complex prematur care urmează două bătăi normale, un complex prematur care urmează trei bătăi normale se numește cvadrigeminie și așa mai departe. Două PVC-uri succesive sunt cunoscute ca o pereche sau un cuplet, în timp ce trei PVC-uri succesive sunt numite triplet. În mod arbitrar, trei sau mai multe PVC-uri succesive sunt denumite tahicardie ventriculară. PVC-urile pot avea contururi diferite și sunt adesea numite multifocale (Fig. 37-24). Mai corect, ele ar trebui să fie numite multiforme, polimorfe sau pleomorfe, deoarece nu se știe dacă mai multe focare se descarcă sau dacă conducerea impulsului care provine dintr-un loc se schimbă doar.

PVC-urile pot prezenta cuplare fixă sau variabilă; adică intervalul dintre complexul normal QRS și PVC poate fi relativ stabil sau variabil. Cuplarea fixă poate fi cauzată de reintrare, activitate declanșată (vezi Capitolul 33) sau alte mecanisme. Cuplarea variabilă poate fi cauzată de parasistolă, schimbarea conducerii într-un circuit de reintrare sau schimbarea ratelor de descărcare a activității declanșate. De obicei, este dificil să se determine mecanismul precis responsabil pentru PVC pe baza intervalelor de cuplare constante sau variabile.

Caracteristici clinice

Prevalența complexelor premature crește odată cu vârsta, sexul masculin și hipokaliemia. Simptomele de palpitații sau disconfort la nivelul gâtului sau toracelui pot rezulta din cauza forței contractile mai mari decât normal a bătăii postextrasistolice sau a senzației că inima s-a oprit în timpul pauzei lungi după complexul prematur. Serii lungi de PVC frecvente la pacienții cu boli de inimă pot produce angină, hipotensiune arterială sau insuficiență cardiacă. PVC-urile interpolate frecvente reprezintă de fapt o dublare a frecvenței cardiace și pot compromite starea hemodinamică a pacientului. La unii pacienți, PVC-urile frecvente singure pot provoca insuficiență cardiacă, care este inversată atunci când locul PVC este ablat. Activitatea care crește ritmul cardiac poate scădea gradul de conștientizare de către pacient a sistolelor premature sau poate reduce numărul acestora. Exercițiile fizice pot crește numărul de complexe premature la unii pacienți. Sistolele premature pot fi foarte inconfortabile la pacienții cu insuficiență aortică din cauza volumului lor vascular cerebral mare. Somnul este de obicei asociat cu o scădere a frecvenței aritmiilor ventriculare, dar unii pacienți pot prezenta o creștere.

PVC-urile apar în asociere cu diverși stimuli și pot fi produse prin stimularea mecanică, electrică și chimică directă a miocardului. Frecvent, ele sunt observate la pacienții cu tendoane false ale ventriculului stâng (LV), în timpul infecției, în miocardul ischemic sau inflamăat și în timpul hipoxiei, anesteziei sau intervenției chirurgicale. Ele pot fi provocate de diferite medicamente, dezechilibru electrolitic, stări de tensiune, întindere a miocardului și consum excesiv de tutun, cofeină sau alcool. Atât stimularea autonomă centrală, cât și cea periferică are efecte profunde asupra ritmului cardiac și poate produce sau suprima complexe premature.

Examenul fizic dezvăluie o bătaie prematură urmată de o pauză lungă. O pauză complet compensatorie poate fi distinsă de una care nu este complet compensatorie prin faptul că prima nu schimbă sincronizarea ritmului de bază. Bătăile premature sunt însoțite frecvent de o scădere a intensității zgomotelor inimii, adesea cu auscultarea doar a primului zgomot al inimii, care poate fi ascuțit și zguduitoare, și un puls periferic (de exemplu, radial) scăzut sau absent. Relația sistolei atriale și ventriculare determină prezența undelor a normale sau a undelor gigantice în pulsul venos jugular, iar lungimea intervalului PR determină intensitatea primului zgomot cardiac. Al doilea zgomot cardiac poate fi divizat anormal, în funcție de originea complexului ventricular.

Importanța PVC-urilor depinde de contextul clinic. În absența bolilor cardiace subiacente, prezența PVC-urilor nu are de obicei niciun impact asupra longevității sau limitării activității; antiaritmice

Aritmii, moarte subită și sincopă

O

AV

V

AV

FIGURA 37-23 PVC-uri. A la D au fost înregistrate la același pacient. A, Un PVC tardiv are ca rezultat o pauză compensatorie. B, O rată sinusală mai lentă și un PVC puțin mai devreme duc la excitația atrială retrogradă (P'). Nodul sinusal este resetat, urmat

de o pauză necompensatorie. Înainte ca unda P inițiată de sinus care urmează undei P retrogradă să poată conduce impulsul către ventricul, are loc evadarea ventriculară (E). C, Evenimentele sunt similare cu cele din B, cu excepția faptului că o bătaie de fuziune ventriculară (F) rezultă după PVC din cauza unei rate sinusale puțin mai rapide. D, Impulsul care se propagă retrograd către atriu își inversează direcția după o întârziere și revine pentru a reexcita ventriculii (R) și produce un ecou ventricular. E, Un PVC interpolat este urmat de un interval PR ușor prelungit al bătăii inițiate de sinus. Este prezentat derivația II ECG. Cercurile roșii indică originea PVC-urilor.

FIGURA 37-24 PVC-uri multiforme. Complexele QRS conduse în mod normal prezintă un contur de bloc de ramură stângă (cap săgeată) și sunt urmate de PVC-uri cu trei morfologii diferite.

medicamentele nu sunt indicate. Pacienții trebuie să fie liniștiți dacă sunt simptomatici. PVC-urile frecvente pot duce la disfuncția VS în timp. Caracteristicile care prezic dezvoltarea cardiomiopatiei induse de PVC sunt o sarcină de PVC mai mare de 24% (de exemplu, 24% din toate bătăile în timpul monitorizării Holter de 24 de ore sunt PVC), PVC-uri cu QRS foarte largi sau PVC de origine epicardică. Cardiomiopatie indusă de PVC.

La pacienții care suferă de infarct miocardic acut, PVC-urile considerate odinioară a prezice debutul FV, cum ar fi cele care apar aproape de unda T precedentă, mai mult de cinci sau șase pe minut, complexe bigeminale sau multiforme, sau cele care apar în salve de două sau trei sau mai multe, nu apar la aproximativ 50% dintre pacienții la care FV nu se dezvoltă și la pacienții care au F50% nu se dezvoltă. Astfel, aceste PVC nu sunt deosebit de sensibile sau specifice în determinarea la cine se va dezvolta FV în acest cadru. Prezența a una până la 10 sau mai multe extrasistole ventriculare pe oră poate identifica pacienții cu risc crescut de TV sau moarte subită cardiacă după infarct miocardic, dar acest lucru este la fel de nespecific.

management

La majoritatea pacienților, PVC-urile (care apar ca PVC unice, bigeminie sau trigemină, dar excluzând TV nesuținută; vezi mai târziu) nu trebuie tratate, mai ales dacă pacientul nu are un sindrom coronarian acut, iar tratamentul este de obicei dictat de prezența simptomelor atribuite PVC-urilor. PVC-urile care însoțesc frecvența ventriculară lentă pot fi eliminate prin creșterea frecvenței de bază cu atropină sau izoproterenol sau prin stimulare, în timp ce încetinirea frecvenței cardiace la unii pacienți cu tahicardie sinusală poate eradică PVC-urile. La pacienții internați, lidocaina intravenoasă (vezi capitolul 35) este, în general, tratamentul inițial de elecție pentru suprimarea PVC, dar este rareori indicată. PVC-urile frecvente, chiar și în cazul infarctului miocardic acut, nu trebuie tratate decât dacă contribuie direct la compromisul hemodinamic, ceea ce este foarte rar. Dacă dozele maxime de lidocaină nu au succes, se poate încerca procainamidă intravenoasă. Propranololul este sugerat dacă alte medicamente nu au avut succes. Magneziul intravenos poate fi util. La majoritatea pacienților, PVC-urile nu trebuie tratate, iar asigurarea că sunt benigne la cei fără boală cardiacă structurală este adesea suficientă pentru majoritatea pacienților. Dacă tratamentul este justificat (dictat de simptome), pot fi utile diferite medicamente de clasă I, II și III sau ablația. Beta-blocantele sunt adesea prima linie de terapie. Dacă sunt ineficiente, medicamentele din clasa IC par să aibă un succes deosebit în suprimarea PVC-urilor, dar s-a demonstrat că flecainida și moricizina cresc mortalitatea la pacienții tratați după infarct miocardic și, prin urmare, ar trebui rezervate celor fără boală coronariană sau disfuncție VS.

Amiodarona poate fi eficientă, dar, din cauza efectelor sale secundare, ar trebui să fie rezervată pacienților foarte simptomatici și celor cu boală cardiacă structurală. Pentru pacienții cu simptome semnificative, în special cei cu funcție cardiacă redusă, ablația RF a focarului PVC poate fi eficientă și poate îmbunătăți performanța cardiacă. Nivelurile scăzute de potasiu și magneziu seric sunt asociate cu rate mai mari de prevalență a aritmiilor ventriculare.

Ritm idioventricular accelerat

Recunoașterea electrocardiografică. Frecvența ventriculară, în mod obișnuit între 60 și 110 bătăi/minut, se situează de obicei în 10 bătăi față de frecvența sinusală, astfel încât controlul ritmului cardiac se schimbă între aceste două locuri concurente ale stimulatoarelor cardiac. În consecință, bătăile de fuziune apar adesea la debutul și sfârșitul aritmiei, deoarece stimulatoarele cardiace luptă pentru controlul depolarizării ventriculare (Fig. 37-25). Din cauza ratei lente, bataile de captare sunt frecvente. Debutul acestei aritmii este în general gradual (neparoxistic) și apare atunci când rata TV depășește rata sinusală ca urmare a încetării sinusurilor sau blocului SA sau AV. Mecanismul ectopic poate începe și după un PVC, sau focalizarea ventriculară ectopică poate pur și simplu să accelereze suficient pentru a depăși ritmul sinusal. Rata lentă și debutul neparoxistic evită problemele inițiate de excitație în perioada vulnerabilă și, în consecință, precipitarea unor aritmii ventriculare mai rapide este rar observată. Încetarea ritmului are loc în general treptat pe măsură ce ritmul sinusal dominant se accelerează sau pe măsură ce ectopic

ritmul ventricular încetinește. Ritmul ventricular poate fi regulat sau neregulat și poate prezenta ocazional o dublare bruscă, ceea ce sugerează prezența unui bloc de ieșire. Multe caracteristici incriminează automatitatea sporită ca mecanism responsabil.

Aritmia apare de regulă la pacienții care au boli de inimă, cum ar fi cei cu infarct miocardic acut sau toxicitate digitalică. Este tranzitorie și intermitentă, cu episoade care durează de la câteva secunde până la un minut și nu pare să afecteze grav evoluția clinică a pacientului sau prognosticul. Apare frecvent în momentul reperfuziei unei artere coronare ocluse anterior și poate fi găsită în timpul resuscitării.

management. Terapia supresoare este rareori necesară, deoarece frecvența ventriculară este în general mai mică de 100 bătăi/minut, dar o astfel de terapie poate fi luată în considerare atunci când disocierea AV duce la pierderea contracției AV secvențiale, apare un ritm idioventricular accelerat împreună cu o TV mai rapidă, un ritm idioventricular accelerat, un ritm idioventricular accelerat, începe cu perioada de precedere a undei T vulnerabile ritmul ventricular este prea rapid și produce simptome sau FV se dezvoltă ca urmare a ritmului idioventricular accelerat. Acest ultim eveniment pare a fi destul de rar. Terapia, atunci când este indicată, ar trebui să fie așa cum sa menționat mai devreme pentru VT. Frecvent, simpla creștere a frecvenței sinusale cu atropină sau stimularea atrială suprimă ritmul idioventricular accelerat.

Tahicardie ventriculară

Recunoașterea electrocardiografică

Aritmii, moarte subită și sincopă

[illegible]

FIGURA 37-26 Inițierea și terminarea TV prin intermediul stimulării ventriculare programate. Ultimele două bătăi ritmate ventriculare la o lungime a ciclului de 600 milisecunde sunt prezentate în A. Un stimul prematur (S2) la un interval S1-S2 de 260 milisecunde și un alt stimul prematur (S3) la o lungime a ciclului de 210 milisecunde inițiază VT monomorf susținut la o lungime a ciclului de 300 milisecunde. B, Doi stimuli ventriculari prematuri (S1-S2) creează un TV instabil care persistă mai multe bătăi la o lungime de ciclu mai scurtă (230 msec) și apoi se termină, urmat de ritm sinusal. HBE = electrograma lui pachet; RV = ventricul drept.

monomorfe) sau pot varia aleatoriu (multiform, polimorf sau pleomorf) într-o manieră mai mult sau mai puțin repetitivă (torsade de vârfuri), în complexe alternative (TV bidirecțională) sau într-un contur stabil, dar schimbător (adică, conturul ramurilor drepte care se schimbă într-un contur al ramului stâng). TV poate fi susținută, definită în mod arbitrar ca având o durată mai mare de 30 de secunde sau care necesită încetare din cauza colapsului hemodinamic, sau nesusținută, când se oprește spontan în mai puțin de 30 de secunde. Cel mai frecvent, stimularea foarte prematură este necesară pentru a iniția TV electric, în timp ce complexele ventriculare cuplate tardive inițiază de obicei debutul său spontan (Fig. 37-26).

Distincția electrocardiografică între SVT cu aberație și TV poate fi uneori dificilă, deoarece caracteristicile ambelor aritmii

se suprapun, iar în anumite circumstanțe SVT poate imita criteriile stabilite pentru TV.⁴ Complexele ventriculare cu o configurație anormală și prelungită indică doar faptul că conducerea prin ventricul este anormală, iar astfel de complexe pot apărea în ritmuri supraventriculare ca urmare a blocului preexistent de ramură a fasciculului, a conducerii aberante în timpul recuperării incomplete a căii de repolarizare, suprapolare și alte condiții accesorii. Aceste complexe nu indică neapărat originea formării impulsului sau motivul conducerii anormale. În schimb, bătăile ectopice care provin din ventricul pot avea o durată și o formă destul de normale. Cu toate acestea, TV este cea mai frecventă cauză de tahicardie cu un complex QRS larg. Un istoric de infarct miocardic face diagnosticul și mai probabil.

În cursul unei tahicardii caracterizate prin complexe QRS largi, anormale, prezența bătăilor de fuziune și a bătăilor de captare oferă suport maxim pentru diagnosticul TV, dar apare relativ rar (Fig. 37-27 și Tabelul 37-6). Bătăile de fuziune indică activarea ventriculului din două focare diferite, cu implicația că unul dintre focare a avut o origine ventriculară. Captarea ventriculului de către ritmul supraventricular cu o configurație normală a complexului QRS captat la un interval mai scurt decât tahicardia în cauză indică faptul că impulsul are o origine supraventriculară și astfel exclude o origine supraventriculară a tahicardiei. Disocierea AV a fost mult timp considerată un semn distinctiv al TV. Cu toate acestea, conducerea retrogradă a VA către atriile de la bătăile ventriculare are loc la cel puțin 25% dintre pacienți și, prin urmare, TV poate să nu prezinte disociere AV. Disocierea AV poate apărea mai puțin frecvent în timpul SVT. Chiar dacă o undă P pare a fi legată de fiecare complex QRS, uneori este dificil să se determine dacă unda P este condusă anterograd către următorul complex QRS (adică, SVT cu aberație și un interval PR lung) sau

retrograd față de complexul QRS precedent (adică, un VT). Ca regulă generală, totuși, disocierea AV în timpul tahicardiei cu un complex QRS larg este o dovadă puternică prezumtivă că tahicardia este de origine ventriculară.

III

Vi

FIGURA 37-27 Fuziune și captare bătăi în timpul VT. Complexul QRS este prelungit, iar intervalul RR este regulat cu excepția bătăilor de captare ocazionale (C) care au un contur normal și sunt ușor premature. Complexele intermediare în contur reprezintă bătăi de fuziune (F). Astfel, chiar dacă activitatea atrială nu este clar aparentă, disocierea AV este prezentă în timpul TV și produce bătăi intermitente de captare și fuziune.

V6

Diferențierea dintre tahicardia ventriculară și supraventriculară

Deși bătăile de fuziune și captare și disocierea AV oferă cele mai puternice dovezi electrocardiografice pentru diferențierea TV de la SVT cu conducere aberantă, aceste caracteristici nu sunt întotdeauna prezente. Prin urmare, pot fi necesare alte indicii de la ECG pentru a ajuta la o astfel de diferențiere. Caracteristicile care caracterizează aritmia supraventriculară cu aberație includ următoarele: (1) debutul consecvent al tahicardiei cu o undă P prematură; (2) interval RP foarte scurt (0,1 secunde), care necesită adesea o înregistrare esofagiană pentru a vizualiza undele P; (3) configurația QRS la fel ca cea care apare de la conducerea supraventriculară cunoscută la rate similare; (4) Unda P și rata și ritmul QRS sunt legate pentru a sugera că activarea ventriculară depinde de atrială

descărcare (de exemplu, un bloc AV Wenckebach); și (5) încetinirea sau încetarea tahicardiei prin manevre vagale.

Analiza contururilor QRS specifice poate fi, de asemenea, utilă în diagnosticul TV și localizarea locului său de origine. De exemplu, contururile QRS care sugerează VT includ deviația axei stângi în planul frontal și o durată QRS care depășește 140 de milisecunde cu durată normală în timpul ritmului sinusal. În derivațiile precordiale cu un model RS, durata debutului R până la nadirul S care depășește 100 milisecunde sugerează TV ca diagnostic. În timpul TV cu aspect de bloc de ramură dreaptă, (1) complexul QRS este monofazic sau bifazic în V1, cu o deflexie inițială diferită de cea a complexului QRS inițiat de sinus; (2) amplitudinea undei R în V1 o depășește pe cea a lui R'; și (3) pot fi prezente o undă R mică și S mare sau un model QS în V6. Cu un TV având un contur de bloc de ramură stânga, (1) axa poate fi spre dreapta, cu deviații negative mai profunde în V1 decât în V6; (2) o undă R extinsă prelungită (>40 msec) poate fi observată în V1; și (3) poate exista o undă R mică Q-mare sau un model QS în V6. Un complex QRS care este similar în V1 până la V6, fie toate negative, fie toate pozitive, favorizează o origine ventriculară, la fel ca prezența unui bloc VA 2:1. (Un complex QRS vertical în V1 până la V6

poate apărea și ca urmare a conducerii pe o cale accesorie din partea stângă.) Bătăile supraventriculare cu aberație au adesea un model trifazic în V1, un vector inițial al complexului anormal similar cu cel al bătăilor conduse în mod normal și un complex QRS larg care termină o lungime scurtă de ciclu după un ciclu lung (secvență de ciclu lung-scurt). În timpul fibrilației atriale, cuplarea fixă, intervalele scurte de cuplare, o pauză lungă după bătaia anormală și cursele de bigemin, mai degrabă decât o serie consecutivă de complexe anormale, toate favorizează o origine ventriculară a complexului prematur, mai degrabă decât o origine supraventriculară cu aberație. O tahicardie extrem de neregulată, cu QRS larg, cu frecvențe ventriculare care depășesc 200 bătăi/minut, ar trebui să ridice problema fibrilației atriale cu conducere pe o cale accesorie (vezi Fig. 37-22). În prezența unui bloc de ramură preexistent, o tahicardie cu QRS larg cu un contur diferit de conturul în timpul ritmului sinusal este cel mai probabil o TV. Pe baza acestor criterii, au fost sugerați mai mulți algoritmi pentru a distinge VT de SVT cu aberație, dintre care unul este prezentat în Figura 37-28 și Tabelul 37-7. Există excepții de la toate criteriile menționate mai sus, în

special la pacienții cu tulburări de conducere preexistente sau sindrom de preexcitație; atunci când aveți îndoieli, trebuie să vă bazați

judecată clinică solidă și consideră ECG doar unul dintre câteva teste auxiliare utile. Manevrela vagale pot termina VT-urile tractului de evacuare a VD.

Originea TV sau locul de ieșire poate fi adesea determinată pe ECG de suprafață. TV din peretele liber ventricular stâng prezintă de obicei un contur de bloc de ramură drept, în timp ce cele de la ventriculul sau septul drept au un contur de bloc de ramură stângă (Fig. 37-29A). TV septale au de obicei complexe QRS mai înguste decât TV cu perete liber. TV apicale prezintă o concordanță precordială negativă, în timp ce mai multe locuri bazale au de obicei concordanță pozitivă. TV din ventriculul stâng sau drept posterior (inferior) au adesea complexe QRS predominant negative în derivațiile II, III și aVF (Fig. 37-29B), în timp ce TV ale tractului de ieșire prezintă frecvent complexe QRS predominant pozitive în aceste derivații. VT-urile epicardice au o deflexie intrinsicoidă (inițială) întârziată care slăbește porțiunea timpurie a complexului QRS; o deviație intrinsicoidă care depășește 55% din durata QRS este probabil să fie epicardică (vezi Fig. 37-29B).

Caracteristici electrofiziologice

TV poate fi distinsă electrofiziologic printr-un interval HV scurt sau negativ (adică H începe după debutul depolarizării ventriculare) din cauza activării retrograde din ventriculi (vezi capitolele 33 și 34). Deviațiile fasciculului său sunt de obicei ascunse de depolarizarea simultană a septului ventricular sau de poziția inadecvată a cateterului. Acesta din urmă trebuie determinat în timpul ritmului supraventricular înainte de debut sau după terminarea TV (vezi Fig. 37-26). Deviațiile lui fascicul disociate de la activarea ventriculară mai rapidă sunt diagnostice de TV, cu rare excepții.

Inducerea electrică cu succes a TV prin stimularea ventriculară prematură (vezi Fig. 37-26) depinde de caracteristicile TV și de substratul anatomic. Pacienții cu TV și TV susținută, stabilă din punct de vedere hemodinamic, secundare bolii coronariene cronice, au TV monomorfă indusă mai frecvent (90%) decât pacienții cu TV nesusținută, TV din cauze necoronariene sau ischemie acută și stop cardiac (40% până la 75%). În general, este mai dificil să induci TV cu stimuli ventriculari prematuri tardivi decât cu stimuli prematuri timpurii, în ritmul sinusal decât în timpul stimulării ventriculare, cu un stimul prematur decât cu doi sau trei și în inimile normale. Specificitatea inducției TV folosind mai mult de doi stimuli ventriculari prematuri începe să scadă, în timp ce sensibilitatea crește; TV sau FV polimorfă nesusținută poate fi indusă la pacienții care nu au antecedente de TV. Ocazional, TV poate fi inițiată numai din ventriculul stâng sau din anumite locuri din ventriculul drept atunci când sunt mai aproape de circuitul de reintrare. Multipli stimuli prematuri pot reduce nevoia de stimulare VS. Medicamente precum izoproterenolul pot facilita inducerea TV. Tusea în timpul TV care provoacă hipotensiune arterială poate ajuta la menținerea tensiunii arteriale.

Caratteristiche cliniche

Majoritatea pacienților tratați pentru TV recurentă simptomatică au boală cardiacă ischemică. Următorul grup ca mărime are cardiomiopatie (ambe

aVR

V1

V6

aVR

V1

V4

II

r 11 rri rmTrnrn n 11111 nt 1111111 rij 1111 m hi inr rrrrrnmi

XUXUXUULUMlllUUUUl UlHUiiIlULlU UULUUUU1HJJl

V2

uuuuuuuuuuuuuumunuuuiiiiuiuuuuuuuuuinilmii

aVL

iriiiTrriiiimirniiiiiiiiHHiiinirrjfiHitriiiiiiiiiittiifniHiriiiiniiiiiiinuiiHiiHiiuiifiniiinmiii

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

HuiMinuniiHiuuiUMiuuijHUuniiiiiHiiiiiuimii

aVF V3

rrrrrrTrtrrTnTrnTTHHviifirnrriirrrrrrrrrrrrrrrrrrrrmTHirHi
niriiiurHiiiiiiiiinniimHitffHrHiiniHiTnniTtT

FIGURA 37-29 A, TV la un pacient cu un infarct miocardic anterior. Ieșirea TV este în septul ventricular stâng (morfologia blocului de ramură stângă), inferior (QS în II, III și aVF) aproape de apex (QS în V6). B, Tahicardie ventriculară epicardică la un pacient cu boala Chagas. TV are cea mai scurtă deflexie intrinsicoidă, mai mare de

55% din QRS în precordiu și, prin urmare, este de origine epicardică. Deoarece are morfologie bloc de ramură dreaptă în V1 și QS în derivațiile II, III și aVF, originea este în ventriculul stâng inferior.

congestive și hipertrofice; vezi capitolele 65 și 66), cu procente mai mici împărțite între cei cu boală electrică primară, cum ar fi anomalii moștenite ale canalelor ionice (vezi capitolul 32), TV idiopatică, boli cardiace congenitale (vezi capitolul 62) și diverse cauze. Hipertrofia VS poate duce la aritmii ventriculare. Spasmul arterei coronare poate determina ischemie miocardică tranzitorie cu aritmii ventriculare severe la unii pacienți, atât în timpul ischemiei, cât și în perioada aparentă de reperfuzie (vezi capitolul 52). Pot apărea aritmii ventriculare complexe după grefarea bypassului coronarian. La pacienții resuscitați după moarte subită cardiacă (vezi capitolul 39), mulți au boală coronariană sau cardiomiopatie. Când TV apare la un pacient ambulator, este mai puțin frecvent indusă de PVC-urile R-on-T. Pacienții cu TV susținută sunt mai susceptibili de a avea o fracție de ejeție redusă, conducere intraventriculară încetinită și anomalii electrografice (de exemplu, QRS larg), anevrism VS și infarct miocardic anterior. La pacienții cu boală coronariană, TV susținută prezintă o variație circadiană, frecvența maximă aparând dimineața.

Multe abordări au fost utilizate pentru a evalua prognosticul la pacienții cu aritmii ventriculare, deși niciuna nu are suficientă valoare predictivă pozitivă sau negativă (vezi capitolul 34). Inductibilitatea TV în timpul unui studiu EP, funcția redusă a VS, aritmiile ventriculare spontane, potențialele tardive pe un ECG cu o medie de semnal, dispersia intervalului QT, alternanțele undei T, durata prelungită a QRS, turbulența ritmului cardiac, variabilitatea scăzută a ritmului cardiac și sensibilitatea redusă a baroreceptorilor au toate un risc crescut de moarte totală și subită. În prezent, totuși, nicio tehnică nu prezice în mod fiabil rezultatul mai bine decât evaluarea funcției VS. Funcția VS și inductibilitatea TV în timpul studiului EP sunt cei mai puternici doi predictorii ai unui rezultat slab. În general, prognosticul pentru pacienții cu TV idiopatică (vezi mai târziu) în absența bolii cardiace structurale este bun și se justifică un tratament mai puțin agresiv decât la pacienții cu boală cardiacă structurală. Pacienții cu sindroame de aritmie moștenită reprezintă o excepție de la această afirmație (vezi capitolul 32).

management

Schimbările dramatice în managementul TV și moartea subită avortată din ultimele două decenii au fost alimentate de mai multe studii clinice mari (Tabelul 37-8) și de dezvoltarea ICD. Deciziile de management pot fi stratificate în cele implicate în managementul acut

Aritmii, moarte subită și sincopă

TABEL 37-8 Studii clinice privind tratamentul tahicardiei ventriculare și prevenirea stopului cardiac

Grupul de cercetare ap-Blocker Heart Attack Trial: Un studiu randomizat cu propranolol la pacienții cu infarct miocardic acut. I. Rezultate mortalitate. JAMA 247:1707, 1982. bEcht DS, Liebson PR, Mitchell LB, și colab.: Mortalitatea și morbiditatea la pacienții care primesc encainidă, flecainidă sau placebo. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. N Engl J Med 324:781, 1991.

c. Studiul II de suprimare a aritmiei cardiace Investigatori: Efectul agentului antiaritmie moricizină asupra supraviețuirii după infarctul miocardic. N Engl J Med 327:227, 1992. dWaldo AL, Camm AJ, deRuyter H, și colab.: Efectul d-sotalolului asupra mortalității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic recent și la distanță. Lancet 348:7, 1996.

eJulian DG, Camm AJ, Frangin G și colab.: Studiu randomizat al efectului amiodaronei asupra mortalității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic recent: EMIAT. Lancet 349:667, 1997.

fCairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M: Studiu randomizat de rezultat după infarct miocardic la pacienții cu depolarizări premature ventriculare frecvente sau repetitive: CAMIAT. Lancet 349:675, 1997.

gDoval HC, Nul DR, Grancelli HO și colab.: Tahicardie ventriculară nesuținută în insuficiența cardiacă severă. Marker independent al creșterii mortalității din cauza morții subite. Circulation 94:3198, 1996.

hSingh SN, Fletcher RD, Fisher SG și colab.: Amiodarona la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și aritmie ventriculară asimptomatică. N Engl J Med 333:77, 1995. Bigger JT Jr, Whang W, Rottman JN, et al: Mechanisms of death in the CABG Patch trial: A trial randomized of implantable heart defibrillator profilaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 99:1416, 1999.

jMoss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colab.: Supraviețuirea îmbunătățită cu un defibrilator implantat la pacienții cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. N Engl J Med 335:1933, 1996.

kBuxton AE, Lee KL, Fisher JD și colab.: Un studiu randomizat al prevenirii morții subite la pacienții cu boală coronariană. N Engl J Med 341:1882, 1999. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, și colab.: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracțiune de ejeție redusă. N Engl J Med 346:877, 2002.

mHohnloser SH, Kuck KH, Dorian P și colab.: Utilizarea profilactică a unui cardioverter-defibrilator implantabil după infarctul miocardic acut. N Engl J Med 351:2481, 2004.

nSteinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al, IRIS Investigators. Implantarea defibrilatorului precoce după infarctul miocardic. N Engl J Med 361:1427, 2009.

oBristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med 350:2140, 2004.

pKadish A, Dyer A, Daubert JP și colab.: Implantarea defibrilatorului profilactic la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. N Engl J Med 350:2151, 2004.

qBardy GH, Lee KL, Mark DB și colab.: Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med 352:225, 2005.

rMason JW: O comparație a testelor electrofiziologice cu monitorizarea Holter pentru a prezice eficacitatea medicamentelor antiaritmice pentru tahiaritmiile ventriculare. N Engl J Med 329:445, 1993.

sMason JW: O comparație a șapte medicamente antiaritmice la pacienții cu tahiaritmii ventriculare. N Engl J Med 329:452, 1993.

„Greene HL: Studiul CASCADE: Terapia cu medicamente antiaritmice randomizate la supraviețuitorii stopului cardiac din Seattle. Am J Cardiol 72:70F, 1993.

uSiebels J, Cappato R, Ruppel R, et al: Rezultatele preliminare ale studiului de stop cardiac Hamburg (CASH). Am J Cardiol 72:109F, 1993.

„Anchetatorii antiaritmici versus defibrilatoare implantabile (AVID): o comparație a terapiei antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienții resuscitați din aritmii ventriculare aproape fatale [vezi comentariile]. N Engl J Med 337:1576, 1997.

wConnolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): Studiu de proiectare și organizare. Am J Cardiol 72:103F, 1993.

xCappato R: Prevenirea secundară a morții subite: studiul olandez, studiul antiaritmie versus defibrilator implantabil, studiul asupra stopului cardiac Hamburg și studiul canadian asupra defibrilatorului implantabil. Am J Cardiol 83:68D, 1999.

CABG = grefa de bypass coronarian; CAD = boala coronariană; CHF = insuficiența cardiacă congestivă; CM = cardiomiopatie; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; EF = fracția de ejeție; EP = studiu electrofiziologic; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; MI = infarct miocardic; NSVT = TV nesuținută; NYHA = Asociația Inimii din New York; PM = stimulator cardiac; SAEKG = electrocardiograma medie a semnalului.

(sau terminarea) și cei implicați în terapia pe termen lung (sau prevenirea recidivei sau a morții subite; vezi capitolele 35 și 39).

Managementul acut al suținut

Tahicardie ventriculară

TV care nu provoacă decompensare hemodinamică poate fi tratată medical pentru a obține terminarea acută prin administrarea intravenoasă de amiodarona, lidocaină sau procainamidă, urmată de o perfuzie a medicamentului de succes. Lidocaina este adesea ineficientă; amiodarona și procainamida par a fi superioare. La pacienții la care procainamida este ineficientă sau poate fi problematică (insuficiența cardiacă severă, insuficiența renală), amiodarona intravenoasă este frecvent eficientă. În general, o doză inițială de încărcare a amiodaronei de 15 mg/min este administrată pe o perioadă de 10 minute. Această doză este urmată de o perfuzie de 1 mg/min timp de 6 ore și apoi o doză de întreținere de 0,5 mg/min pentru restul de 18 ore și pentru următoarele câteva zile, după caz. Dacă VT nu se termină sau dacă re apare, se poate administra o doză de încărcare repetată. Rareori, la amiodarona intravenoasă se pot observa bradicardie sinusală sau bloc AV. Hipotensiunea arterială asociată cu amiodarona intravenoasă, cauzată în mare parte de

diluantul utilizat în formulările anterioare, nu pare a fi o problemă frecventă și este de obicei legat de viteza de perfuzie.

Dacă aritmia nu răspunde la terapia medicală, poate fi utilizată cardioversia electrică DC. TV care precipită hipotensiune arterială, șoc, angină, insuficiență cardiacă congestivă sau

simptome de hipoperfuzie cerebrală trebuie tratată prompt cu cardioversie DC (vezi capitolele 35 și 39). Energiile foarte scăzute pot termina TV, începând cu un șoc sincronizat de 10 până la 50 J. După conversia aritmiei la un ritm normal, este esențial să se instituie măsuri pentru prevenirea recidivei.

Atunci când un defibrilator nu este disponibil cu ușurință, lovirea toracelui pacientului poate opri rar VT. Cu toate acestea, stimularea toracică în momentul perioadei vulnerabile în timpul aritmiei poate accelera TV sau poate provoca FV.

În unele cazuri, cum ar fi TV asociată cu un infarct miocardic de la distanță (care este cauzat de reintrare), stimularea ventriculară prin intermediul unui cateter de stimulare introdus în ventriculul drept sau transcutanat la rate mai rapide decât tahicardia poate termina tahicardia. Această procedură implică riscul de a accelera VT până la flutter ventricular sau FV. La pacienții cu TV recurentă, stimularea ventriculară de overdrive poate fi utilizată pentru a preveni recidivele. TV intermitentă, întreruptă de mai multe bătăi supraventriculare, este, în general, cel mai bine tratată farmacologic.

Trebuie făcută o căutare a stărilor reversibile care contribuie la inițierea și menținerea TV, iar condițiile corectate, dacă este posibil. De exemplu, TV legată de ischemie, hipotensiune arterială sau hipokaliemie poate fi terminată uneori prin tratament antianginos, vasopresoare sau, respectiv, potasiu. Corectarea insuficienței cardiace poate reduce frecvența aritmiilor ventriculare. Frecvența ventriculară lentă cauzată de bradicardia sinusală sau blocul AV poate permite apariția PVC-urilor și a tahiaritmiilor ventriculare, care este corectată prin stimulare transvenoasă. Rareori, SVT poate iniția tahiaritmii ventriculare și ar trebui prevenită dacă acesta este mecanismul observat de inițiere a TV.

Terapie pe termen lung pentru prevenirea recidivelor

Deoarece scopul terapiei pe termen lung este de a preveni moartea subită cardiacă și reapariția TV simptomatică, aritmiile ventriculare asimptomatice nesusținute la populațiile cu risc scăzut (adică funcția VS păstrată) nu trebuie adesea tratate. La pacienții cu tahicardie simptomatică nesusținută, beta-blocantele sunt frecvent eficiente în prevenirea recidivelor. La pacienții refractari la beta-blocante, agenții de clasa IC, sotalolul sau amiodarona pot fi eficienți. Cu toate acestea, agenții de clasa IC ar trebui evitați la pacienții cu boală cardiacă structurală, în special cei cu boală coronariană, din cauza mortalității crescute asociate cu aceste medicamente secundar efectelor lor proaritmice. Sotalolul trebuie utilizat cu prudență din cauza potențialului său de a prelungi intervalul QT și de a produce torsada vârfurilor. Pacienții cu TV nesusținută după infarct miocardic și funcție slabă a VS prezintă un risc semnificativ de moarte subită. Principalele studii multicentrice, randomizate cu ICD sunt rezumate în Tabelul 37-8.

Pentru prevenirea secundară a TV susținută sau a stopului cardiac (vezi Tabelul 37-8 și capitolele 35 și 39) la pacienții cu boală cardiacă structurală, este acum clar din mai multe studii clinice că (1) medicamentele antiaritmice de clasa I produc un rezultat mai rău decât medicamentele antiaritmice de clasa III, (2) medicamentele empirice cu amiodarona cu

amiodarona și supraviețuirea EP-uritmică au rezultate mai bune, (3) ICD-urile oferă o supraviețuire mai bună decât o face amiodarona, în special la pacienții cu o fracție de ejeție VS mai mică de 0,35. Prin urmare, la pacienții care au supraviețuit stopului cardiac sau care au susținut TV care a dus la compromis hemodinamic și o funcție slabă a VS, un ICD este tratamentul de elecție. La pacienții care refuză un ICD, amiodarona empirică poate fi următoarea cea mai bună terapie, deși nu a fost găsită nicio reducere a mortalității în SCD-HeFT. Terapia optimă pentru pacienții cu boală coronariană care au păstrat funcția VS cu TV susținută nu este cunoscută în prezent. Amiodarona empirică pare a fi cea mai sigură terapie, deși sotalolul ghidat de Holter a fost susținut. Unii pacienți care primesc ICD experimentează șocuri frecvente din cauza TV recurentă. La acești pacienți, poate fi necesară terapia concomitentă cu amiodaronă sau ablație pentru a reduce frecvența TV sau pentru a încetini frecvența TV, astfel încât să poată fi oprită în ritm. Alte medicamente, cum ar fi sotalolul, procainamida, mexiletina și flecainida, pot fi necesare dacă amiodarona nu este eficientă. Ocazional, o combinație de medicamente poate fi eficientă atunci când un singur medicament nu este. În această situație poate fi luată în considerare și ablația. Deși ablația cu RF (vezi capitolul 35) a anumitor tipuri de TV idiopatică (vezi mai târziu) este foarte eficientă, ablația pentru TV postinfarct sau cea asociată cu cardiomiopatia dilatativă este oarecum mai puțin eficientă. În plus, din cauza mortalității semnificative asociate cu aceste aritmii la pacienții cu boală cardiacă structurală și funcția VS deprimată, ablația este în general utilizată ca adjuvant la plasarea ICD pentru a reduce frecvența șocurilor TV și ICD. La pacienții cu TV sau FV, ablația profilactică a substratului TV poate reduce șocurile viitoare.¹⁹

Tipuri specifice de tahicardie ventriculară

Au fost identificate un număr de tipuri destul de specifice de TV, iar distincția se bazează pe o constelație de caracteristici ECG și EP, un set specific de evenimente clinice și genetică (vezi capitolul 32). Aceste tipuri diferite de TV au adesea prognosturi și răspunsuri diferite la terapii diferite.

Aritmii ventriculare la pacienții cu cardiomiopatii (vezi capitolele 54, 65 și 66)

CARDIOMIOPATIE ISCHEMICĂ. Pacienții cu infarct miocardic anterior sunt expuși riscului de a dezvolta TV. În cadrul unui infarct miocardic la distanță, mecanismul TV este reîntrarea și implică cicatricea infarctului și în special zona de frontieră sau alte zone ale cicatricei cu conducere tulburată. Ca rezultat, VT în această setare este de obicei monomorfă. Mai mult de o morfologie poate fi văzută din cauza diferitelor locuri de ieșire din același circuit, care au ca rezultat modele diferite de activare a restului ventriculului sau inversarea direcției de reîntrare folosind același circuit (și rezultând un model diferit de activare ventriculară) sau alte circuite existente în cicatricea infarctului. TV sau FV polimorfă în cadrul bolii cardiace ischemice apare de obicei în timpul ischemiei active sau infarctului. Tratamentul TV în cadrul bolii cardiace ischemice urmează recomandările descrise mai devreme. În general, ICD-urile sunt indicate pentru a preveni moartea subită cardiacă din TV, în special la cei cu funcția VS deprimată. VT monomorfă în această situație este adesea susceptibilă

de terminare a ritmului. La pacienții cu funcție VS păstrată și fără compromis hemodinamic, tratamentul optim pe termen lung este încă controversat. Suprimarea primară cu medicamente antiaritmice (de exemplu, amiodarona), implantarea cu un ICD, stimularea antitahicardică și ablația sunt opțiuni. Abordările mai noi ale ablației TV cauzate de o cicatrice anterioară de infarct au sporit eficacitatea²⁰, dar rata de recurență este mare din cauza mai multor circuite, iar ablația este în general rezervată TV refractară sau TV foarte bine tolerată (vezi capitolul 35). Rezekția chirurgicală endocardică a zonei cicatrice este, de asemenea, un tratament eficient al TV refractară cauzată de un infarct anterior. Pentru VT recurentă sau furtuna TV refractară la medicamente sau ablație, denervarea simpatică cardiacă a fost eficientă în studii limitate.²¹

CARDIOMIOPATIE NONISCHEMICĂ. Atât cardiomiopatia dilatată, cât și cea hipertrofică pot fi asociate cu TV și un risc crescut de moarte subită cardiacă (vezi capitolul 65). Inducerea TV prin stimulare programată nu identifică în mod fiabil pacienții cu risc ridicat. Deoarece este dificil de prezis pacienții cu risc de moarte subită sau cei care ar putea răspunde favorabil la un medicament antiaritmice, ICD-urile au fost susținute pentru pacienții cu aritmii ventriculare care pun viața în pericol și cardiomiopatie dilatată (vezi Tabelul 37-8). Reintrarea ramurilor fasciculusului poate fi baza unor TV din această populație și poate fi tratată prin ablația ramului fascicul drept. La pacienții cu TV refractară sau recurentă, ablația este un adjuvant eficient la un ICD, dar ablația de pe suprafața epicardică este adesea necesară.²⁰

CARDIOMIOPATIE HIPERTROFĂ. Riscul de moarte subită la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 66) este crescut de prezența sincopei, antecedentele familiale de moarte subită la rudele de gradul I, grosimea septului mai mare de 3 cm sau prezența TV nesusținută la înregistrările electrocardiografice de 24 de ore²². TV nesusținută are o mortalitate scăzută. Testarea EP pentru stratificarea riscului pentru aritmii ventriculare și moarte subită este controversată și nu s-a demonstrat că identifică în mod fiabil pacienții cu risc crescut. Amiodarona a fost utilă la unii pacienți cu TV nesusținută, ușor simptomatică, dar nu pentru îmbunătățirea supraviețuirii. Stimularea cu dublă cameră, ablația cu alcool septal și miotomia/miectomia au fost utile în reducerea gradientului de flux, dar rolul lor în reducerea aritmiilor ventriculare nu a fost stabilit. În prezent, nu a fost identificată nicio modalitate total acceptabilă de a stratifica riscul pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică în ceea ce privește TV. La pacienții despre care se crede că prezintă un risc ridicat de moarte subită sau cei cu TV susținută sau TV nesusținută frecventă, poate fi indicat un ICD.²³

CARDIOMIOPATIE ARITMOGENĂ VENTRICULARĂ DREPT. Cardiomiopatia aritmogenă a VD (numită și displazia VD aritmogenă [ARVD]) este o boală ereditară eterogenă care are ca rezultat infiltrarea fibroasă predominant a ventriculului drept, deși boala poate afecta și ventriculul stâng (de obicei porțiunea posterioară) (vezi

capitolul 65). S-a descoperit că mutațiile genelor care codifică diferite proteine ale desmozomului (plakoglobină, desmoplakină, plakofilină, desmogleină și desmocolină) cauzează boala, dar sunt prezente doar la aproximativ 50% dintre pacienți.²⁴ Pot fi prezente insuficiență cardiacă dreaptă sau mărirea asimptomatică a VD. Pacienții de sex masculin predomină și, de obicei, se constată că majoritatea au un ventricul drept anormal la ecocardiografie, angiografia VD sau imagistica prin rezonanță magnetică, deși această anomalie poate să nu fie evidentă la evaluarea inițială. Pacienții cu cardiomiopatie aritmogenă a VD au TV care, în general, are un contur de bloc de ramură stângă (deoarece tahicardia apare în ventriculul drept) și pot avea mai multe morfologii (inclusiv cele compatibile cu TV tractului de evacuare - vezi mai jos). ECG în timpul ritmului sinusal poate prezenta blocuri complete sau incomplete ale fasciculului drept și inversări ale undei T în V1 la V3. O creștătură terminală în QRS, numită undă epsilon, poate fi prezentă ca rezultat al conducerii intraventriculare încetinite. Constatările ECG cu media semnalului pot fi anormale din cauza conducerii întârziate în ventriculul drept (Fig. 37-30A).

Cardiomiopatia aritmogenă RV poate fi o cauză importantă a aritmiei ventriculare la copii și adulți tineri cu inimi aparent normale, precum și la pacienții mai în vârstă. Constatările inițiale pot fi subtile și deseori le imită pe cele ale tractului de evacuare TV; se manifestă doar prin tahicardie și fără simptome de insuficiență cardiacă dreaptă. Diagnosticul ARVD poate fi evaziv din cauza constatărilor nespecifice la mai multe teste, în funcție de stadiul și severitatea bolii, mutațiile desmozomale prezente în doar aproximativ 50% din cazuri și penetranța scăzută a trăsăturii moștenite. Prin urmare, diagnosticul de ARVD se bazează pe îndeplinirea criteriilor de diagnostic stabilite de ARVD Task Force pentru a oferi îndrumări cu privire la rolul testelor de diagnostic și specificitatea (Tabelul 37-9).²⁵ ICD-urile sunt, în general, preferabile abordărilor farmacologice, din cauza naturii progresive a bolii și a prognosticului prost, în special dacă pacienții au o sincopă cardiacă slab tolerată sau duc la moarte subită cardiacă. Ablația cu cateter RF poate fi încercată, dar adesea necesită ablația mai multor morfologii, precum și ablația extensivă a substratului pentru a elimina toate circuitele potențiale de reintrare. Deoarece majoritatea circuitelor și cicatricilor sunt localizate pe suprafața epicardică, ablația epicardică este adesea necesară.

Tetralogia lui Fallot

La pacienți pot apărea aritmii ventriculare cronice grave la câțiva ani după repararea tetralogiei Fallot (vezi capitolul 62). TV susținută după reparație poate fi cauzată de reintrarea la locul intervenției chirurgicale anterioare în tractul de ieșire al VD și poate fi vindecată prin rezecție sau ablație cu cateter a acestei zone. Constatările ECG cu media semnalului pot fi anormale. Scăderea debitului cardiac poate apărea în timpul VT și obstrucția reziduală a fluxului VD și poate duce la FV. În unele cazuri, agravarea insuficienței pulmonare și dilatarea VD pot declanșa TV. Înlocuirea valvei pulmonare și crioablația concomitentă a tractului de evacuare pot fi necesare pentru a elimina tahicardia.

Sindroame de aritmie moștenită (vezi capitolul 32)

TAHICARDIA VENTRICULARĂ POLIMORFĂ CATECOLAMINERGICĂ. VT polimorfă catecolaminergică (CPVT) este o formă neobișnuită de TV moștenită care apare în absența unei boli structurale evidente ale inimii.²⁶⁻²⁸ Mutațiile în genele care codifică proteinele responsabile de manipularea calciului intracelular au fost identificate ca cauze ale bolii.²⁹ Pacienții au de obicei sincopă sau stres avortat subit, care este adesea moarte subită bidirecțională cu VT bidirecțională. Acești pacienți nu au boală cardiacă structurală și intervale QT normale. Un istoric familial de moarte subită sau sincopă indusă de stres este prezent în aproximativ 30% din cazuri. În timpul efortului, răspunsurile tipice includ tahicardia sinusală inițială și extrasistole ventriculare, urmate de salve de TV monomorfă sau bidirecțională, care în cele din urmă conduc la TV polimorfă pe măsură ce exercițiul continuă (Fig. 37-31). Tratamentul de elecție este beta-blocantele²⁸ și un ICD, deși pot apărea progrese în cazul beta-blocantei. S-a raportat că simpatectomia este eficientă în câteva cazuri.²⁸ În plus, flecainida inhibă eliberarea de calciu mediată de receptorul de rianodină la șoareci și a avut un oarecare succes clinic.²⁸ Pacienții cu CPVT trebuie instruiți să evite exercițiile fizice intense.

SINDROMUL BRUGADA. Sindromul Brugada este o formă distinctă de FV idiopatică în care pacienții au bloc de ramură dreaptă și supradenivelare a segmentului ST în derivațiile precordiale anterioare, fără nicio dovadă de boală cardiacă structurală (fig. 37-32)³⁰ (vezi capitolul 32). Constatările ECG sunt caracterizate ca tipare de tip 1, tip 2 sau tip 3 (Tabelul 37-10 și Fig. e37-5). Cu toate acestea, deoarece atât tipul 2, cât și tipul 3 sunt caracterizate de o morfologie a segmentului ST și par să aibă un prognostic similar, a fost propusă o grupare mai simplă a tipului 1 (coved) și a tipului 2 (saddleback). Semnăturile ECG pot fi tranzitorii, iar modificări subtile ale ECG similare cu aceste constatări pot fi găsite la pacienții fără sindrom Brugada. Sindromul Brugada trebuie suspectat la pacienții cu model ECG de tip 1 în mai mult de o derivație precordială dreaptă (V1 până la V3) dacă există documentate FV, TV polimorfă, antecedente familiale de moarte subită cardiacă, ECG cu model Brugada la alți membri ai familiei sau sincopă. Dacă modelele ECG de tip 2 sau tip 3 (în mai multe derivații precordiale drepte) se transformă într-un model de tip 1 după provocarea cu procainamidă, ar trebui să se ia în considerare diagnosticul sindromului Brugada dacă este prezent și cel puțin un criteriu clinic (enumerat mai sus). Acest sindrom este comun la tinerii aparent sănătoși din Asia de Sud-Est, dar există și în alte zone ale lumii și etnii. Mecanismul precis al modificărilor ECG și dezvoltarea FV nu este cunoscut. Pierderea eterogenă a domului potențial de acțiune în epicardul VD duce la propagarea domului de la locurile în care este menținut la locurile în care este pierdut (reintrarea în faza 2), rezultând astfel aritmii ventriculare. Procainamida poate expune forme electrocardiografice latente ale sindromului și a fost propusă ca test provocator. În schimb, s-a demonstrat că chinidina „normalizează” ECG la pacienții cu sindrom Brugada, probabil prin blocarea curentului de potasiu tranzitoriu (Ito) independent de calciu, heterogenitatea căruia poate juca un rol patogen. În plus, s-a demonstrat că ablația în epicardul tractului anterior de ieșire al VD normalizează ECG, poate din cauza eliminării zonei bogate în Ito a tractului de ieșire al VD.^{32,33} ICD-urile sunt singurul tratament eficient pentru prevenirea morții subite. În raportările de cazuri, chinidina s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu

TV/FV frecvente sau furtuni.^{34,35} La pacienții cu furtună TV secundară sindromului Brugada, s-a demonstrat în câteva cazuri izoproterenolul în doze mici că este eficient în suprimarea aritmiei. Studiile EP ca mijloc de a stratifica riscul pacienților rămân controversate, iar un studiu recent a sugerat că inducibilitatea VT/VF nu este capabilă să identifice pacienții cu risc ridicat cu sindrom Brugada.³⁶ Un ECG spontan.

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

FIGURA e37-5 Derivații precordiale ale unui pacient cu sindrom Brugada care prezintă modificări dinamice ale ECG pe parcursul mai multor zile. Cele două două ECG (tip 2 și 3) au fost obținute de la același pacient ca primul ECG (tip 1), doar 13 zile mai târziu. Săgețile indică unda J. (De la Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefs M, et al.: Criterii de diagnostic propuse pentru sindromul Brugada: Raport de consens. Circulație 106:2514, 2002.)

modelul sindromului Brugada (tip 1), antecedentele de sincopă, refractarie ventriculară de mai puțin de 200 de milisecunde și fragmentarea QRS au fost cei mai buni predictorii ai unui grup cu risc ridicat.³⁶ A fost creat un site web (www.brugadadrugs.org) pentru a identifica medicamentele care cauzează sau interacționează cu sindromul Brugada.³⁷

Torsades de Pointes

RECUNOAȘTERE ELECTROCARDIOGRAFICĂ. Termenul torsades de pointes se referă la un TV caracterizat prin complexe QRS de amplitudine schimbătoare care par să se răsucească în jurul liniei izoelectrice și apar la viteze de 200 până la 250/min (Fig. 37-33A). Descrisă inițial în contextul bradicardiei cauzate de blocul cardiac complet, torsada vârfurilor conotă de obicei un sindrom, nu doar o descriere electrocardiografică a complexului QRS al tahicardiei, caracterizată prin repolarizare ventriculară prelungită cu intervale QT care depășesc în general 500 milisecunde. Unda U poate deveni, de asemenea, proeminentă și se poate îmbina cu unda T, dar rolul său nu este clar. Repolarizarea anormală nu trebuie să fie prezentă sau cel puțin proeminentă în toate bătaile, dar poate fi evidentă numai pe bătaie înainte de apariția torsadei vârfurilor (adică după o PVC). Secvențele ciclului RR lung-scurt preced de obicei apariția torsadei vârfurilor din cauze dobândite. PVC-urile relativ tardive se pot descărca în timpul terminării undei T lungi și pot precipita explozii succesive de VT, timp în care vârfurile complexelor QRS apar succesiv pe o parte și apoi pe cealaltă parte a liniei de bază izoelectrice; aceste vârfuri dau aspectul tipic de răsucire cu modificări continue și progresive ale conturului și amplitudinii QRS. Torsadele vârfurilor se poate termina cu prelungirea progresivă a lungimii ciclului și complexe QRS mai mari și mai distinct formate și culminează cu o revenire la ritmul bazal, o perioadă de oprire ventriculară și un nou atac de torsade vârfuri sau FV.

O formă mai puțin obișnuită, varianta cu cuplare scurtă a torsadei vârfurilor, este o boală malignă cu o rată ridicată a mortalității, care împărtășește mai multe caracteristici cu FV idiopatică. Aritmia ventriculară în această situație este inițiată cu un PVC strâns cuplat și nu implică de obicei pauze sau bradicardie precedente.

TV care este similară din punct de vedere morfologic cu torsada vârfurilor și care apare la pacienții fără prelungire a intervalului QT, indiferent dacă este spontană sau indusă electric, ar trebui în general clasificată ca TV polimorfă, nu ca torsada vârfurilor. Distincția are implicații terapeutice importante (vezi mai târziu).

CARACTERISTICI ELECTROFIZIOLOGICE. Mecanismele PE responsabile pentru torsada vârfurilor nu sunt pe deplin înțelese. Majoritatea datelor sugerează că postdepolarizările precoc (vezi capitolul 33) sunt responsabile atât pentru sindromul QT lung, cât și pentru torsada vârfurilor, sau cel puțin inițierea acestuia. Perpetuarea poate fi cauzată de activitatea declanșată, reintrarea rezultată din dispersarea repolarizării produse de postdepolarizările timpurii sau automatitatea

anormală. Cu toate acestea, majoritatea datelor indică în prezent reintrarea transmurală drept cel mai probabil mecanism de perpetuare.

CARACTERISTICI CLINICE. Deși au fost citați mulți factori predispozanți, cele mai frecvente cauze sunt bradicardia congenitală severă, epuizarea potasiului și utilizarea medicamentelor care prelungesc intervalul QT (cum ar fi medicamentele antiaritmice de clasa IA sau III). S-a observat că peste 50 de medicamente prelungesc intervalul QT (vezi mai târziu, Sindromul QT lung). Caracteristicile clinice depind de dacă torsada vârfurilor este cauzată de sindromul QT lung dobândit sau congenital (idiopatic) (vezi mai târziu).

TABELUL 37-9 Criterii de diagnostic pentru cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă

37

Posibil

3 criterii minore din diferite categorii

major sau

criterii minore din diferite categorii

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

A continuat

Simptomele tahicardiei depind de rata și durata acesteia, ca și în cazul altor TV, și variază de la palpitații la sincopă și moarte. Femeile, probabil din cauza intervalului QT mai lung, prezintă un risc mai mare decât bărbații pentru torsada vârfurilor.

MANAGEMENT. Abordarea managementului TV cu un model polimorf depinde dacă aceasta apare în cadrul unui interval QT prelungit. Din acest motiv practic și deoarece mecanismul tahicardiei poate diferi în funcție de prezența unui interval QT lung, este important să se limiteze definiția torsadei vârfurilor la TV polimorfă tipică în cadrul unei unde QT sau U lungi în complexe bazale. La toți pacienții cu torsade de

pointes, administrarea de agenți antiaritmici de clasă IA, eventual unele clase IC și clasa III (de exemplu, amiodarona, dofetilidă, sotalol) poate crește intervalul QT anormal și agrava aritmia. Magneziul intravenos este tratamentul inițial de elecție pentru torsada vârfurilor dintr-o cauză dobândită, urmat de stimularea ventriculară sau atrială temporară.

Izoproterenolul, administrat cu prudență deoarece poate exacerba aritmia, poate fi utilizat

pentru a crește frecvența până la instituirea stimulării. Lidocaina, mexiletina sau fenitoina pot fi încercate. Cauza QT-ului lung trebuie determinată și corectată, dacă este posibil. Când intervalul QT este normal, este diagnosticată TV polimorfă asemănătoare torsadei vârfurilor, iar medicamentele antiaritmice standard pot fi

Aritmii, moarte subită și sincopă

V. Aritmii

prescris. În cazurile limită, contextul clinic poate ajuta la determinarea dacă tratamentul trebuie inițiat cu medicamente antiaritmice. Torsadele vârfurilor care rezultă din sindromul QT lung congenital este tratată cu beta-blocare, stimulare și ICD (vezi mai târziu). ECG-urile obținute de la rude apropiate pot ajuta la asigurarea diagnosticului de sindrom QT lung în cazurile limită.

Sindromul QT lung

RECUNOAȘTERE ELECTROCARDIOGRAFICĂ. Limita superioară pentru durata intervalului QT normal corectat pentru ritmul cardiac (QTc) este adesea dată ca 0,44 secunde (vezi Fig. 37-33B). Cu toate acestea, intervalul QTc normal poate fi de fapt mai lung (0,46 secunde la bărbați și 0,47 secunde la femei), cu un interval normal de $\pm 15\%$ din valoarea medie. Natura anomaliilor undei U și relația acestora cu sindromul QT lung nu sunt clare. Riscul probabil de dezvoltare a aritmiilor ventriculare care pun viața în pericol la pacienții cu sindrom QT idiopatic lung este legat de lungimea intervalului QTc, riscul crescând la valori de 500 milisecunde sau mai mult. „Cocoașele” undei T pe ECG pot sugera prezența sindromului QT lung și pot fi cauzate de postdepolarizări precoce. Contururile unice ale undelor T au fost atribuite unor genotipuri specifice care cauzează sindromul QT lung.

CARACTERISTICI CLINICE. Sindromul QT lung poate fi împărțit în forme congenitale și dobândite. Forma congenitală este o tulburare familială care poate fi asociată cu surditate neurosensorială (sindromul Jervell și Lange-Nielsen, autosomal recesiv) sau auz normal (sindrom Romano-Ward, autosomal dominant). Sindromul QT congenital lung este cauzat de canalopatii moștenite create de mutații la una sau mai multe gene (vezi capitolul 32).^{38,39}

Pacienții cu forma dobândită pot avea, de asemenea, o predispoziție genetică subiacentă, cu un interval QT lung care se dezvoltă din diferite medicamente, cum ar fi chinidină, procainamidă, wacetilprocainamidă, sotalol, amiodarona, disopiramidă, fenotiazine, antidepresive triciclice, eritromicină, pentamidină, unele antimalarice și cibusa; anomalii electrolitice, cum ar fi hipopotasemia și hipomagnezemia; efectele unei diete cu proteine lichide și ale foametei; leziuni ale sistemului nervos central; bradiaritmii semnificative; ganglionită cardiacă; și prolapsul valvei mitrale. O listă mai cuprinzătoare, care este actualizată în mod regulat, poate fi găsită la (<http://crediblemeds.org/healthcare-providers/>).

Pacienții cu sindrom QT congenital lung pot avea inițial sincopă, uneori diagnosticată greșit ca epilepsie, ca urmare a torsadei vârfurilor. Moartea subită poate apărea la acest grup de pacienți; se dezvoltă la aproximativ 10% dintre pacienții pediatrici fără simptome anterioare. Este evident că la unii pacienți aritmia ventriculară devine susținută și probabil trece la FV. Pacienții cu sindrom QT lung care prezintă un risc crescut de moarte subită includ cei cu membri ai familiei care au murit brusc la o vârstă fragedă și cei care au experimentat sincopă. Exercițiile fizice, în special înotul și stresul emoțional par a fi declanșatoare în LQT1, evenimentele cardiace letale apar mai frecvent în repaus sau în timpul somnului în LQT3. Pacienții cu LQT2 au multe evenimente care apar în timpul stresului emoțional sau a unui zgomot puternic brusc (de exemplu, telefon sau ceas cu alarmă) (vezi capitolul 32).

Testele de stres pot prelungi intervalul QT și pot produce alternanțe de unde T, acestea din urmă indicând instabilitatea electrică. ECG-urile trebuie obținute pentru toți membrii familiei atunci când probandu-ul prezintă simptome. Stimularea ventriculară prematură electrică nu induce, în general, aritmii în acest sindrom, iar studiile EP nu sunt de obicei utile în stabilirea diagnosticului.

MANAGEMENT. Pentru pacienții care au sindrom QT lung, dar nu sincopă, aritmii ventriculare complexe, antecedente familiale de moarte subită cardiacă sau un interval QTc de 500 milisecunde sau mai mult, nu se recomandă, în general, nicio terapie sau tratament cu un beta-blocant. La pacienții asimptomatici cu aritmii ventriculare complexe, antecedente familiale de moarte subită cardiacă precoce sau un interval QTc de 500 milisecunde sau mai mult, se recomandă blocante ale receptorilor beta-adrenergici, cum ar fi nadololul, la dozele maxim tolerate. Poate fi indicată implantarea unui stimulator cardiac permanent pentru prevenirea bradicardiei sau pauzele care pot predispuce la dezvoltarea torsadei vârfurilor. La pacienții cu sincopă sau cu moarte subită avortată, un ICD este justificat. Acești pacienți trebuie, de asemenea, tratați cu beta-blocante concomitente. Un ICD este benefic la acești pacienți, nu doar datorită capacităților sale șocante, ci și datorită capacității de a ritm continuu pentru prevenirea torsadelor induse de bradicardie și a algoritmilor pentru a preveni pauzele post-PVC. Utilizarea unui ICD la pacienții fără sincopă, dar cu un interval QT lung și un istoric familial puternic de moarte subită

este încă controversată, dar poate fi justificată la pacienții selectați cu risc ridicat (vezi capitolul 36). Ganglionectomie simpatică cervicotoracică stângă care întrerupe

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

FIGURA 37-31 ECG obținut în timpul unui test pe bandă de alergare la efort la un pacient cu CPVT. A, În timpul fazei incipiente a exercițiului, apar curse scurte de VT și PVC polimorfe. B, Odată cu exercițiul suplimentar, apare TV bidirecțională.

Aritmii, moarte subită și sincopă

FIGURA 37-32 A, ECG cu douăsprezece derivații al unui pacient cu sindrom Brugada. ECG este caracterizat printr-un model de bloc de ram drept și supradenivelare ST persistentă în derivațiile Vi până la V3. Acest ECG arată un model Brugada de tip 2 cu o supraînălțare a segmentului ST mai mare de 1 mm și o undă T bifazică în V1 (pozitiv în V2-V3). B, După o provocare cu procainamidă, modificările prototipice pe ECG sunt exagerate, cu o creștere a supradenivelării ST, iar ECG prezintă un model de tip 1 cu o supradenivelare a ST înclinată în jos și unde T negative în V1-V3.

TABELUL 37-10 Caracteristicile electrocardiogramelor Brugada-Pattern

De la Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M și colab.: Criterii de diagnostic propuse pentru sindromul Brugada: Raport de consens. *Circulation* 106:2514, 2002.

ganglionul stelat și primii trei sau patru ganglioni toracici pot fi de ajutor și se pot face cu invazie minimă.⁴⁰ Majoritatea sporturilor de competiție sunt de obicei contraindicate la pacienții cu sindrom QT congenital lung.⁴¹ Pentru pacienții cu forma dobândită și torsada vârfurilor, magneziul intravenos și stimularea atrială sau ventriculară sunt alegerile inițiale. Evitarea medicamentelor precipitante este obligatorie.

Sindromul QT scurt

S-a descoperit recent că un nou sindrom moștenit care are ca rezultat un interval QT scurt are un risc crescut de moarte subită din cauza FV și este probabil unul dintre sindroamele responsabile pentru „FV idiopatică”. Pacienții cu sindrom QT scurt sunt, de asemenea, predispuși la dezvoltarea fibrilației atriale. Au fost mai multe anomalii genetice

FIGURA 37-33 Torsades de pointes. A, Înregistrare continuă a cablurilor de monitorizare. Un stimulator cardiac ventricular la cerere (VVI) a fost implantat din cauza unui bloc AV de gradul II de tip II. După tratamentul cu amiodaronă pentru TV recurentă, intervalul QT a devenit prelungit (aproximativ 640 msec în timpul bățăilor ritmate) și s-au dezvoltat episoade de torsada vârfurilor. În această înregistrare, tahicardia încetează spontan și se restabilește un ritm ventricular stimulat. Artefactul de mișcare este notat la sfârșitul înregistrării, deoarece pacientul și-a pierdut cunoștința. B, Urmărire de la un băiat cu sindrom QT congenital lung. Intervalul QTU în bățile sinusurilor este de cel puțin 600 de milisecunde. Observați alternanțele undei TU în primul și al doilea complex. Un complex prematur tardiv care apare în panta descendentă a undei TU inițiază un episod de TV.

identificate, multe dintre acestea fiind mutații de câștig-de-funcție ale aceluiași gene care cauzează sindromul QT lung (vezi capitolul 32). Deși nu există o definiție clară a ceea ce reprezintă un QT scurt patologic în raport cu rezultatele morții subite, un QTc de mai puțin de 350 de milisecunde la rate mai mici de 100 de băți/minut, care este mai mult de 2 SD față de medie într-o populație mare sănătoasă, este în general considerat scurt. Cu toate

acestea, la mulți pacienți cu sindrom QT scurt, QT-ul nu se modifică odată cu ritmul cardiac și, prin urmare, formulele convenționale pentru corectarea QT pot să nu se aplice pacienților cu sindrom QT scurt. Un interval QT scurt pe un ECG fără antecedente familiale de moarte subită sau antecedente de sincopă, palpitații sau fibrilație atrială poate să nu indice neapărat un risc crescut de moarte subită și, în mod similar, unii pacienți cu mutații cunoscute ale sindromului QT scurt au intervale QT în intervalul inferior al normalului. Pacienții cu sindrom QT scurt au adesea intervale QT scurte persistente, segmente ST scurte sau absente și unde T înalte și înguste în derivațiile precordiale. Din motivele expuse mai devreme, diagnosticul sindromului QT scurt poate fi dificil de pus. Au fost propuse criterii de diagnostic, dar până în prezent nu au fost acceptate pe scară largă.⁴² Alte cauze ale sindromului QT scurt, cum ar fi hiperkaliemia, hipercalcemia, hipertermia, acidoza și digitala, ar trebui excluse. ICD-urile sunt considerate tratamentul de elecție la pacienții simptomatici pentru a preveni moartea subită cardiacă. S-a raportat că medicamentele antiaritmice care prelungesc refractaritatea sunt eficiente la unii pacienți. În special, chinidina s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu o mutație de creștere a funcției a genei HERG (KCNH2).

Sindromul J Wave

Unda J este joncțiunea complexului QRS și a segmentului ST pe un ECG de suprafață și este denumită și val Osborn. Sindromul undei J face parte din spectrul repolarizării precoce care poate duce la aritmii ventriculare (TV și FV polimorfe); include, de asemenea, sindromul Brugada și sindromul QT scurt (ambele descrise anterior). Sindromul undei J este diferit de aceste două entități prin amplitudine și localizarea derivației și are un model ECG de repolarizare precoce - elevație punct J în derivațiile precordiale inferioare sau laterale. Ocazional, cota punctului J poate fi observată în toate derivațiile. În plus, ischemia și hipotermia pot avea, de asemenea, efecte similare asupra ECG și predispun la aritmii. Aceste sindroame de repolarizare precoce (moștenite și dobândite), totuși, par a fi legate mecanic de anomalii ale curentului Ito⁴³ (vezi capitolul 33). Într-un registru retrospectiv de 100 de pacienți cu stop cardiac inexplicabil, o creștere a punctului J de 0,1 mV sau mai mare a fost prezentă în derivațiile inferioare-laterale la 23% dintre cei cu stop cardiac inexplicabil (FV idiopatică).⁴⁴ Cu toate acestea, această asocieră nu stabilește o legătură cauzală și rămâne necunoscut care este incidența acelor sindroame ventriculare cu unda J. Repolarizarea precoce este frecvent observată la indivizii sănătoși (de obicei la bărbați și sportivi), dar este adesea limitată la derivațiile I și V4 până la V6 pe ECG. Majoritatea pacienților cu repolarizare precoce nu sunt expuși riscului de aritmii ventriculare și nu au fost dezvoltate criterii specifice pentru determinarea riscului. Cu toate acestea, elevarea punctului J mai mare de 0,2 mV asociată cu un QTc scurt sau unde J distincte ar trebui să ridice suspiciunea, în special atunci când apar în derivațiile inferioare (II, III și aVF) sau pe toate derivațiile precordiale și ale membrelor unui ECG cu 12 derivații și segmentul ST este plat sau înclinat.^{43,45}

Tahicardii ventriculare idiopatice

TV idiopatică este definită ca TV monomorfa la pacienții fără boală cardiacă structurală sau boală coronariană. Când este prezentă mai mult de o morfologie de TV, ar trebui să suspectăm alte entități boli, cum ar fi ARVD. TV idiopatice au oricare dintre mai multe morfologii electrocardiografice caracteristice reprezentând trei entități distincte bazate pe localizarea TV - tahicardii ale tractului de ieșire, tahicardii inelare și tahicardii fasciculare. Prognosticul pentru toate formele de TV monomorfa idiopatică fără boală cardiacă structurală este bun. Ele sunt predispuse la ablație și răspund frecvent bine la terapia medicamentoasă.

TAHICARDII DE CURS DE REVERSARE. TV idiopatice cu contururi monomorfe pot fi împărțite în cel puțin trei tipuri. Două tipuri, TV paroxistică și TV monomorfa repetitivă, par să provină din regiunea tractului de ieșire al VD (Fig. 37-34 și 37-35) sau din tractul de ieșire al VS. Rareori, TV poate proveni din artera pulmonară proximală (chiar dincolo de valva pulmonară sau de la cuspizii valvei aortice). VT-urile tractului de ieșire al VD au un aspect electrocardiografic caracteristic al unui contur de bloc de ramură stângă în V1 și un ax inferior în plan frontal. Manevrela vagale, inclusiv adenoza, pot termina TV, în timp ce exercițiile fizice, stresul, perfuzia cu izoproterenol și stimularea rapidă sau prematură inițiază sau perpetuează adesea tahicardia. Beta-blocantele și verapamilul pot suprima și această tahicardie. Forma paroxistică este indusă de efort sau stres, în timp ce tipul monomorf repetitiv apare în repaus, cu bătăi sinusale interpușe între curse de TV nesustținută care pot fi precipitate de creșteri tranzitorii ale activității simpatice fără legătură cu efortul. La un număr mic de pacienți, tahicardia pare să apară în tractul de intrare sau în vârful ventriculului drept. O tahicardie similară a fost identificată în tractul de ieșire VS și poate imita pe cea a tahicardiei tractului de ieșire RV. O trăsătură distinctivă a ECG este prezența unei unde S în derivația I și a unei tranziții precoce a unei R precordiale (V1 la V2) în timpul VT a tractului de ieșire VS.⁴⁶ Prognosticul pentru majoritatea pacienților cu TV a tractului de ieșire (VD sau VS) este bun. Ablația cu cateter RF elimină eficient această tahicardie focală la pacienții simptomatici. În altele, medicamentele antiaritmice pot fi eficiente.

TAHICARDII VENTRICULARE ANULARE. TV care provin din inelul mitral sau tricuspidian reprezintă între 4% și 7% din cazurile de TV idiopatică. Cel mai adesea sunt monomorfe repetitive

un bloc fascicular anterior stâng tipic (pentru cele care decurg din fasciculul posterior) sau, mai rar, un bloc fascicular posterior stâng tipic (pentru cele care decurg din fasciculul anterior). S-a demonstrat antrenamentul, ceea ce sugerează reintrarea ca o cauză a unora dintre tahicardii. Verapamilul sau diltiazemul suprimă adesea această tahicardie, în timp ce adenoza face acest lucru doar rar, sugerând astfel că curentul lent spre interior poate fi important. Mai multe mecanisme pot fi operative, iar grupul poate să nu fie omogen. Odată inițiată, tahicardia este paroxistică și susținută. Poate fi începută prin stimularea atrială sau

ventriculară rapidă și uneori prin exerciții fizice sau izoproterenol. Prognosticul este în general bun. Ablația cu cateter RF este eficientă la pacienții simptomatici.

Fibrilația ventriculară idiopatică

FIGURA 37-35 A, VT monomorfă repetitivă. Episoade scurte de TV monomorfă cu o rată de 160 bătăi/min întrerup în mod repetat ritmul sinusal normal. Probabil are loc captarea atrială retrogradă (vârful săgeții indică deviația în segmentul ST), iar unda P retrogradă a ultimului complex al TV monomorfă repetitivă conduce pe calea normală pentru a produce un complex QRS cu un contur normal. B, Cursuri scurte ale unui VT foarte rapid (260 bătăi/min) de contur uniform. Ele provoacă probabil un răspuns simpatic compensator deoarece fiecare este urmat de o scurtă perioadă de tahicardie sinusală. Stimulatorul cardiac sinusal pare a fi instabil din cauza modificărilor rezultate ale morfologiei undei P.

tip. Pentru TV inelară mitrală, morfologia electrocardiografică este de obicei un model de bloc de ram drept (tranziție în V1 sau V2), undă S în V6 și R sau R monofazice în derivațiile V2 până la V6. Pentru TV inelară tricuspidiană, focarele provin în general în regiunea septală și, prin urmare, constatarea tipică pe ECG este un model de bloc de ramură stângă (Qs în derivația V1), o tranziție precoce în derivațiile precordiale (V3) și complexe QRS mai înguste. Aceste VT se comportă similar cu VT a tractului de ieșire, atât în prognostic, cât și în răspunsul la medicamente. VT-urile inelare sunt susceptibile de ablație.

TAHICARDIA VENTRICULARĂ FASCICULARĂ (TAHICARDIA VENTRICULARĂ SEPTALĂ STÂNGĂ). O TV septală stângă a fost descrisă ca fiind cel mai adesea în septul posterior stâng, precedată frecvent de un potențial fascicular și uneori este numită tahicardie fasciculară (fig. 37-36). Tahicardiile apar cel mai frecvent din fasciculul posterior stâng, dar pot apărea (sau ieși) și din fasciculul anterior. Deoarece apar din fascicul, aspectul TV pe un ECG are de obicei o componentă inițială rapidă și seamănă fie cu

FV idiopatică poate apărea la aproximativ 1% până la 8% dintre persoanele cu FV în afara spitalului. Constatările la evaluarea cardiovasculară sunt normale, cu excepția aritmiei. VT monomorfă este rar indusă la studiul EP. Istoria sa naturală este incomplet cunoscută, dar recidivele nu sunt neobișnuite. Este important în această entitate, precum și în TV idiopatică, să ne amintim că aritmia poate fi uneori o manifestare precoce a unei cardiomiopatii în curs de dezvoltare, cel puțin la unii pacienți. Există o suprapunere a FV idiopatică cu sindromul QT scurt și sindromul undei J (vezi mai devreme). Cu toate acestea, nu este clar dacă repolarizarea precoce în populația generală prezintă vreun risc suplimentar pentru FV. În unele cazuri, PVC-urile cu cuplare scurtă pot declanșa FV (Fig. 37-37). La pacienții cu FV idiopatică, ICD-urile reprezintă o alegere terapeutică utilă. Ablația

PVC-urilor cu cuplare scurtă care declanșează FV, adesea din fibre Purkinje, s-a dovedit, de asemenea, a fi eficientă în reducerea recurenței.⁴⁷

Tahicardie ventriculară bidirecțională. TV bidirecțională este un tip neobișnuit de TV caracterizat prin complexe QRS cu un model de bloc de ramuri drepte, polaritatea în plan frontal alternând de la -60 la -90 grade la +120 la +130 grade și un ritm regulat. Frecvența ventriculară este între 140 și 200 de bătăi/minut. Deși mecanismul și locul de origine a acestei tahicardii au rămas oarecum controversate, majoritatea dovezilor susțin o origine ventriculară.

TV bidirecțională poate fi o manifestare a excesului de digitalică, de obicei la pacienții în vârstă și cei cu boală miocardică severă. Când tahicardia este cauzată de digitalică, gradul de toxicitate este frecvent avansat, iar prognosticul este prost. Pe măsură ce utilizarea digitalei a scăzut, această formă de TV a devenit foarte neobișnuită. Când este observată în absența digitalei, trebuie luat în considerare un diagnostic de CPVT (vezi mai devreme).

Tahicardie ventriculară reentrantă de ramuri de fascicul. TV secundară reintrării ramurilor fasciculului se caracterizează printr-o morfologie QRS determinată de circuitul stabilit peste ramurile fasciculului sau fascicule. Conducția retrogradă peste sistemul de ramură stângă și conducerea anterogradă peste ramura dreaptă creează un complex QRS cu un contur bloc de ramură stângă și constituie cea mai comună formă. Axa planului frontal poate fi de aproximativ +30 de grade. Conducția în direcția opusă produce un contur al blocului de ramificație a fasciculului drept. Reintrarea poate apărea și peste fasciculele anterioare și posterioare. Din punct de vedere electrofiziologic, complexe reintrante de ramificație sunt pornite după o întârziere critică S2-H2 sau S3-H3. Intervalul HV al complexului de reintrare a ramurilor fasciculului este egal sau depășește intervalul HV al complexului QRS spontan condus în mod normal.

Reintrarea în ramuri de fascicul este o formă de TV susținută monomorfă care este de obicei observată la pacienții cu boală cardiacă structurală, cum ar fi dilatarea

FIGURA 37-36 TV septală stângă. Această tahicardie se caracterizează printr-un contur bloc de ramură dreaptă. În acest caz, axa era spre dreapta. Locul VT a fost stabilit a fi în septul posterior stâng prin cartografiere EP și ablație.

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

FIGURA 37-37 Urmări de la un pacient cu FV idiopatică ca urmare a PVC-urilor cu cuplare scurtă. A, ECG care arată PVC-uri cu cuplare scurtă spontană, frecvente, care apar în faza târzie a undei T. B, Când PVC-urile au loc în timpul bradicardiei, ele apar în faza incipientă a undei T și produc o perioadă scurtă de FV. C, FV spontană la același pacient după un alt PVC spontan cu cuplare scurtă.

cardiomiopatie și, în general, în stabilirea unui QRS largi în timpul ritmului sinusal din cauza întârzierii conducerii intraventriculare. Mai puțin frecvent, reintrarea ramurilor mănunchiului poate apărea în absența bolii miocardice.

Abordarea terapeutică este ca pentru alte tipuri de TV; cu toate acestea, ablația este foarte eficientă. În situația acută, întreruperea ritmului este frecvent eficientă.

Flutter ventricular și fibrilație

Recunoașterea electrocardiografică

Flutterul ventricular și fibrilația ventriculară (vezi capitolul 39) sunt aritmii care reprezintă tulburări severe ale bătăilor inimii care pot înceta fatal sau pot produce leziuni cerebrale semnificative în decurs de 3 până la 5 minute, cu excepția cazului în care măsurile corective sunt luate prompt. Flutterul ventricular se manifestă ca o undă sinusoidală în aparență – oscilații mari regulate care apar cu o rată de 150 până la 300 bătăi/minut (de obicei aproximativ 200) (Fig. 37-38A). Distincția dintre TV rapidă și flutterul ventricular poate fi dificilă și este de obicei de interes doar academic. Colapsul hemodinamic este prezent la ambele. FV este recunoscută prin prezența undulațiilor neregulate de contur și amplitudine variate (Fig. 37-38B). Complexele QRS distincte, segmentele ST și undele T sunt absente. Unde fibrilatorii de amplitudine fină (0,2 mV) sunt prezente cu FV prelungită. Aceste unde fine identifică pacienții cu rate de supraviețuire mai slabe și sunt uneori confundate cu asistolia.

Mecanisme

FV apare în diferite situații clinice, dar cel mai frecvent în asociere cu boala coronariană și ca eveniment terminal (vezi capitolele 39, 51 și 52). Evenimentele cardiovasculare, inclusiv moartea subită cardiacă din FV, apar cel mai frecvent dimineața. FV poate apărea în timpul administrării de medicamente antiaritmice, hipoxie, ischemie sau fibrilație atrială care are

ca rezultat frecvențe ventriculare foarte rapide la pacienții cu sindrom de preexcitație; după șoc electric administrat în timpul cardioversiei (vezi capitolele 35 și 36) sau accidental de un echipament cu împământare necorespunzător; iar în timpul stimulării ventriculare competitive pentru a termina TV. S-a semnalat în urma desfășurării dispozitivelor electronice de control.⁴⁸

Caracteristici clinice

Flutterul ventricular sau FV duce la leșin, urmată de pierderea cunoștinței, convulsii, apnee și, în cele din urmă, dacă ritmul continuă netratat, moartea. Tensiunea arterială este imposibil de obținut, iar zgomotele cardiace sunt de obicei absente. Atriile pot continua să bată într-un ritm independent pentru un timp sau ca răspuns la impulsurile de la ventriculii fibrilați. În cele din urmă, activitatea electrică a inimii încetează (vezi

Capitolul 39).

management

Managementul trebuie să urmeze liniile directoare privind suportul vital de bază și suportul vital cardiac avansat (vezi capitolul

39). Șocul electric continuu nesincronizat imediat folosind 200 până la 400 J este o terapie obligatorie pentru FV, flutter ventricular și TV fără puls. Resuscitarea cardiopulmonară se efectuează numai până când echipamentul de defibrilare este gata sau dacă „timpul de nefuncționare” a fost lung. Defibrilarea necesită mai puțini jouli dacă se face devreme. Dacă circulația este semnificativ inadecvată, în ciuda revenirii la ritmul sinusal, trebuie instituit masaj cu piept închis. Utilizarea anesteziei în timpul șocului electric este în mod evident dictată de starea pacientului, dar în general nu este necesară. După conversia aritmiei la un ritm normal, este esențial să se monitorizeze continuu ritmul și să se instituie măsuri pentru prevenirea recidivei. Acidoza metabolică urmează rapid colapsului cardiovascular. Dacă aritmia încetează în 30 până la 60 de secunde, nu apare acidoză semnificativă (vezi capitolul 39).

BRADIARITMII

Bradiaritmia este definită în mod arbitrar ca o frecvență cardiacă sub 60 de bătăi/minut. Frecvent, bradiaritmiile sunt fiziologice, la fel ca la sportivii bine condiționați, cu frecvență cardiacă scăzută în repaus sau bloc AV de tip I în timpul somnului, iar în alte cazuri sunt patologice. Similar tahiaritmiilor, bradiaritmiile pot fi clasificate pe baza nivelului de perturbare în ierarhia sistemului normal de generare și conducere a impulsurilor (de la nodul sinusal la nodul AV la sistemul His-Purkinje).

Bradicardie sinusală

Recunoașterea electrocardiografică

Bradicardia sinusală (Fig. 37-39A) este diagnosticată la un adult atunci când nodul sinusal se descarcă cu o viteză mai mică de 60 bătăi/minut. Undele P au un contur normal și apar înaintea fiecărui complex QRS, de obicei cu un interval PR constant mai mare de 120 milisecunde. Aritmia sinusală coexistă adesea.

Caracteristici clinice

Bradicardia sinusală poate rezulta din excesul de tonus vagal sau scăderea simpatiei, ca efect al medicamentelor, sau din modificări anatomice ale nodului sinusal. În cele mai multe cazuri, bradicardia sinusală simptomatică se datorează efectelor medicamentelor.

Bradicardia sinusală asimptomatică apare frecvent la adulții tineri sănătoși, în special la sportivii bine antrenați, și scade prevalența odată cu înaintarea în vârstă. În timpul somnului, ritmul cardiac normal poate scădea la 39 până la 40 de bătăi/minut, în special la adolescenți și adulții tineri, cu aritmie sinusală marcată producând uneori pauze de 2 secunde sau mai mult. Chirurgie oculară, arteriografie coronariană, meningită, tumori intracraniene, creșterea presiunii intracraniene, tumori cervicale și mediastinale și anumite stări de boală (cum ar fi hipoxia severă,

mixedemul, hipotermia, modificările fibrodegenerative, convalescența de la unele infecții, sepsisul gram-negativ și depresia mentală) pot produce bradicardie sinusală. Bradicardia sinusală apare și în timpul vărsăturilor sau al sincopelor vasovagale (vezi capitolul 40) și poate fi produsă prin stimularea sinusului carotidian sau prin administrarea de medicamente parasimpatomimetice, litiu, amiodarona, medicamente blocante ale receptorilor beta adrenergici, clonidină, propafenonă, blocant al curentului ivabradină (un specific pentru stimulatorul cardiac 3; If) sau calciu. antagoniști. Instilarea conjunctivală de beta-blocante pentru glaucom poate produce anomalii sinusurilor sau nodale AV, în special la vârstnici.

În cele mai multe cazuri, bradicardia sinusală este o aritmie benignă și poate fi de fapt benefică prin producerea unei perioade mai lungi de diastolă și creșterea timpului de umplere ventriculară. Poate fi asociată cu sincopa cauzată de un reflex autonom anormal (cardioinhibitor; vezi capitolul 40). Bradicardia sinusală apare la 10% până la 15% dintre pacienții cu infarct miocardic acut și poate fi și mai răspândită atunci când pacienții sunt văzuți în primele ore ale infarctului. Cu excepția cazului în care este însoțită de decompensare hemodinamică sau aritmii, bradicardia sinusală este în general asociată cu un rezultat mai favorabil după infarctul miocardic decât este tahicardia sinusală. Este de obicei tranzitorie și apare mai frecvent în timpul infarctului miocardic inferior decât în timpul infarctului miocardic anterior; a fost observată și în timpul reperfuziei cu agenți trombolitici (vezi capitolul 55). Bradicardia care urmează resuscitării din stop cardiac este asociată cu un prognostic prost.

management

Tratamentul bradicardiei sinusale în sine nu este de obicei necesar, cu excepția cazului în care debitul cardiac este inadecvat sau aritmiile rezultă din ritmul lent. Atropina (0,5 mg

intravenos ca doză inițială, repetată dacă este necesar) este în general eficientă în mod acut; doze mai mici, în special administrate subcutanat sau intramuscular, pot exercita un efect parasimpatomimetic inițial, eventual printr-o acțiune centrală. Pentru episoadele simptomatice recurente, poate fi necesară stimularea temporară sau permanentă (vezi capitolele 35 și 36). Ca regulă generală, nu sunt disponibile medicamente care să mărească ritmul cardiac în mod fiabil și în siguranță pe perioade lungi, fără efecte secundare importante.

Aritmie sinusală

poate suprima stimulatoarele cardiace subsidiare situate în ventriculi, precum și în structurile supraventriculare.

Caracteristici clinice

Se notează două tipuri de răspunsuri hipersensibile ale sinusului carotidian. Hipersensibilitatea sinusului carotidian cardioinhibitor este în general definită ca asistolia ventriculară care depășește 3 secunde în timpul stimulării sinusului carotidian, deși limitele normale nu au fost stabilite definitiv. De fapt, asistolia care depășește 3 secunde în timpul masajului sinusului carotidian nu este obișnuită, dar poate apărea la subiecții asimptomatici (vezi Fig. 37-40). Hipersensibilitatea sinusului carotidian vasodepresor este de obicei definită ca o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 50 mm Hg sau mai mult fără încetinirea cardiacă asociată sau o scădere a tensiunii arteriale sistolice care depășește 30 mm Hg atunci când simptomele pacientului sunt reproduse.

Chiar dacă un reflex hiperactiv al sinusului carotidian este provocat la pacienți, în special la pacienții în vârstă care se plâng de sincopă sau presincopă, reflexul hiperactiv declanșat cu masajul sinusului carotidian poate să nu fie neapărat responsabil pentru aceste simptome. Presiunea directă sau extinderea sinusului carotidian ca urmare a întoarcerii capului, a tensiunii gâtului și a gulerelor strânse poate fi, de asemenea, o sursă de sincopă prin reducerea fluxului sanguin prin arterele cerebrale. Reflexul hipersensibil al sinusului carotidian este cel mai frecvent asociat cu boala coronariană. Mecanismul responsabil pentru reflexul hipersensibil al sinusului carotidian nu este cunoscut.

management

Atropina elimină hipersensibilitatea sinusului carotidian cardioinhibitor. Cu toate acestea, majoritatea pacienților simptomatici necesită implantarea stimulatorului cardiac. Deoarece blocul AV poate apărea în perioadele de reflex carotidian hipersensibil, este în general necesară o anumită formă de stimulare ventriculară, cu sau fără stimulare atrială. Atropina și stimularea nu împiedică scăderea tensiunii arteriale sistemice în forma vasodepresoare a hipersensibilității sinusului carotidian, care poate rezulta din inhibarea nervilor vasoconstrictori simpatici și posibil din activarea fibrelor vasodilatatoare simpatice colinergice. Pot apărea combinații de tipuri vasodepresoare și cardioinhibitoare, iar

vasodepresia poate explica continuarea sincopei după implantarea stimulatorului cardiac la unii pacienți. Pacienții care au un reflex hiperactiv al sinusului carotidian care nu provoacă simptome nu necesită tratament. Medicamente precum digitala, metildopa, clonidina și propranololul pot îmbunătăți

Aritmia sinusală (vezi Fig. 37-39B) se caracterizează printr-o variație fazică a lungimii ciclului sinusal în timpul căreia lungimea maximă a ciclului sinusal minus durată minimă a ciclului sinusal depășește 120 milisecunde sau lungimea maximă a ciclului sinusal minus durată minimă a ciclului sinusal împărțită la lungimea minimă a ciclului sinusal depășește 10%. Este cea mai frecventă formă de aritmie și este considerată a fi un eveniment normal. Morfologia undei P nu variază de obicei, iar intervalul PR depășește 120 de milisecunde și rămâne neschimbat deoarece focarul de descărcare rămâne relativ fix în nodul sinusal. Ocazional, focalizarea stimulatorului cardiac poate rătăci în nodul sinusal sau ieșirea sa în atriu se poate modifica și produce unde P cu un contur ușor diferit (dar nu retrograd) și un interval PR ușor în schimbare, care depășește 120 de milisecunde.

Aritmia sinusală apare frecvent la tineri, în special la cei cu frecvență cardiacă mai lentă sau după un tonus vagal intensificat, cum ar fi în urma administrării de digitalice sau morfină, și scade odată cu vârsta sau cu disfuncție autonomă, cum ar fi neuropatia diabetică. Aritmia sinusală apare sub două forme de bază. În forma respiratorie, intervalul PP se scurtează ciclic în timpul inspirației, în primul rând ca urmare a inhibării reflexe a tonusului vagal, și încetinește în timpul expirației; ținerea respirației elimină variația duratei ciclului (vezi capitolul 34). Aritmia sinusală nonrespiratorie se caracterizează printr-o variație fazică a intervalului PP fără legătură cu ciclul respirator și poate fi rezultatul intoxicației cu digitalică. Pierderea variabilității ritmului sinusal este un factor de risc pentru moartea subită cardiacă (vezi capitolul 39).

Simptomele produse de aritmia sinusală sunt mai puțin frecvente, dar uneori, dacă pauzele dintre bătăi sunt excesiv de lungi, pot apărea palpitații sau amețeli. Aritmia sinusala marcată poate produce o pauză sinusala suficient de lungă pentru a provoca sincopa dacă nu este însoțită de un ritm de evadare.

Tratamentul este de obicei inutil. Creșterea ritmului cardiac prin exerciții fizice sau medicamente elimină, în general, aritmia sinusală. Persoanele simptomatice pot experimenta ameliorarea palpitațiilor cu sedative, tranchilizante, atropină, efedrină sau izoproterenol, ca și în tratamentul bradicardiei sinusale.

Aritmie sinusală ventriculofazică

Cel mai frecvent exemplu de aritmie sinusală ventriculofazică apare în timpul blocului AV complet și a unei frecvențe ventriculare lente, când ciclurile PP care conțin un complex QRS sunt mai scurte decât ciclurile PP fără complex QRS. Alungire similară poate fi prezentă în ciclul PP care urmează unui PVC cu o pauză compensatorie. Modificările în intervalul PP

sunt probabil cauzate de influența sistemului nervos autonom care răspunde la modificări ale volumului stroke ventricular.

Pauză sinusală sau stop sinusal

Pauza sinusală sau oprirea sinusală (Fig. e37-6) este recunoscută printr-o pauză a ritmului sinusal. Intervalul PP care delimitează pauza nu este egal cu un multiplu al intervalului PP de bază. Diferențierea stopului sinusal, despre care se crede că este cauzată de încetinirea sau încetarea automatismului spontan al nodului sinusal și, prin urmare, o tulburare a formării impulsului, de blocul de ieșire SA (vezi mai târziu) la pacienții cu aritmie sinusală poate fi dificilă fără înregistrări directe ale secreției nodului sinusal.

Eșecul descărcării nodale sinusale are ca rezultat absența depolarizării atriale și în perioade de asistolă ventriculară dacă nu apar bătăi de evadare inițiate de stimulatoare cardiace latente (vezi Fig. e37-6). Implicarea nodului sinusal prin infarct miocardic acut, modificări fibrotice degenerative, efecte ale toxicității digitale, accident vascular cerebral sau tonus vagal excesiv poate produce stopul sinusal. Stopul sinusal tranzitoriu poate să nu aibă semnificație clinică în sine dacă stimulatoarele cardiace latente scapă prompt pentru a preveni asistola ventriculară sau geneza altor aritmii precipitate de ratele lente. Stop sinusal și bloc AV au fost demonstrate la mulți pacienți cu apnee în somn (vezi capitolul 75).

Tratamentul este așa cum sa menționat mai devreme pentru bradicardia sinusală. La pacienții care au o formă cronică de boală a nodului sinusal caracterizată prin bradicardie sinusală marcată sau stop sinusal, este adesea necesară stimularea permanentă. Totuși, ca regulă generală, stimularea cronică pentru bradicardia sinusală este indicată numai la pacienții simptomatici sau la cei cu o pauză sinusală care depășește 3 secunde.

Bloc de ieșire sinoatrial

Blocul de ieșire SA este o aritmie care este recunoscută electrocardiografic printr-o pauză rezultată din absența unei P normale așteptate (Fig. e37-7). Durata pauzei este un multiplu al intervalului PP de bază. Blocul de ieșire SA este cauzat de o tulburare de conducere în timpul căreia un impuls format în nodul sinusal nu reușește să depolarizeze atriile sau o face cu întârziere (Fig. e37-8). Un interval fără unde P care este egal cu aproximativ două, trei sau patru ori ciclul normal PP caracterizează blocul de ieșire SA de gradul II de tip II. În timpul blocului de ieșire SA de gradul II de tip I (Wenckebach), intervalul PP se scurtează progresiv înainte de pauză, iar durata pauzei este mai mică de două cicluri PP. (A se vedea capitolul 34 pentru discuții suplimentare despre intervalele Wenckebach.) Blocul de ieșire SA de gradul I nu poate fi recunoscut pe ECG deoarece descărcarea nodală SA nu este înregistrată. Blocul de ieșire SA de gradul trei se poate manifesta ca o absență completă a undelor P și este greu de diagnosticat cu certitudine fără electrograme ale nodului sinusal.

Stimularea vagală excesivă, miocardita acută, infarctul sau fibroza care implică atriul, precum și medicamente precum chinidina, procainamida și digitalicul pot produce blocarea de ieșire a SA. Blocul de ieșire SA este de obicei tranzitoriu. Este posibil să nu aibă importanță clinică decât pentru a determina o căutare a cauzei de bază. Ocazional, poate

apărea sincopa dacă blocul SA este prelungit și nu este însoțit de un ritm de evadare. Blocarea ieșirii SA poate apărea la sportivii bine antrenați.

Terapia pentru pacienții care au bloc de ieșire simptomatic SA este cea descrisă mai devreme pentru bradicardia sinusală.

Pacemaker rătăcitor

Această variantă de aritmie sinusală implică transferul pasiv al focalizării stimulatorului cardiac dominant de la nodul sinusal către stimatoarele cardiace latente care au următorul grad mai înalt de automatitate situate în alte situsuri atriale (de obicei mai jos în crista terminalis) sau în țesutul joncțional AV. Schimbarea are loc treptat pe durata mai multor bătăi; astfel, doar un stimulator cardiac la un moment dat controlează ritmul, în contrast puternic cu disocierea AV. ECG (Fig. e37-9) afișează o creștere ciclică a intervalului RR — un interval PR care se scurtează treptat și poate deveni mai mic de 120 de milisecunde și o modificare a conturului undei P care devine negativă în derivația I sau II (în funcție de locul de descărcare) sau se pierde în complexul QRS. În general, aceste modificări apar în sens invers pe măsură ce stimulatorul cardiac se deplasează înapoi la nodul sinusal. Rătăcirea stimulatorului cardiac este un fenomen normal care apare adesea la cei foarte tineri și în special la sportivi, probabil din cauza tonusului vagal crescut. Persistența unui ritm de joncțiune AV (vezi Figurile e37-10 și e37-11) pentru perioade lungi, totuși, poate indica o boală cardiacă subiacentă. Tratatamentul nu este de obicei indicat, dar, dacă este necesar, este același cu cel pentru bradicardia sinusală (vezi mai devreme).

FIGURA e37-7 Bloc de ieșire nodal sinusal. A, un bloc de ieșire nodal SA de tip I are următoarele caracteristici. Intervalul PP se scurtează de la primul la al doilea ciclu în fiecare grupare, urmat de o pauză. Durata pauzei este mai mică de două ori cea mai scurtă lungime a ciclului, iar ciclul de după pauză depășește ciclul de dinaintea pauzei. Intervalul PR este normal și constant. Este prezentată derivația V1. B, Intervalul PP variază ușor din cauza aritmiei sinusale. Cele două pauze ale activității nodale sinusale sunt egale cu de două ori intervalul PP de bază și sunt în concordanță cu un bloc de ieșire nodal SA de tip II 2:1. Intervalul PR este normal și constant. Este afișată înregistrarea Lead III.

FIGURA e37-8 Blocul de ieșire al nodului sinusal. După o perioadă de stimulare atrială (este afișat doar ultimul ciclu stimulat), s-a dezvoltat un bloc de ieșire a nodului sinusal. Trasarea demonstrează potențialele nodului sinusal (vârfurile de

săgeată), înregistrate cu un electrod cateter, care nu conduc către atriu până la ultimul complex. Înregistrările sunt derivațiile I, II, III și V1, înregistrarea atrială dreaptă, înregistrarea nodului sinusal și înregistrarea apicală RV. Urmărirea de jos este tensiunea arterială femurală.

B6-550470

37

II-Continuu

FIGURA e37-9 Stimulator cardiac atrial rătăcitor. Pe măsură ce ritmul cardiac încetinește, undele P se inversează și apoi revin treptat la normal când ritmul cardiac crește din nou. Intervalul PR se scurtează la 0,14 secunde cu unda P inversată și este de 0,16 secunde cu unda P verticală. Această variație fazică a lungimii ciclului cu variația conturului undei P sugerează o schimbare a locului stimulatorului cardiac și este caracteristică unui stimulator cardiac atrial rătăcitor.

Aritmii specifice: diagnostic și tratament

FIGURA e37-10 Ritmul jonțional AV. Sus, descărcarea jonțională AV are loc destul de regulat, cu o rată de aproximativ 50 de bătăi/min. Activitatea atrială retrogradă urmează fiecărei scurgeri jonționale. De jos, înregistrarea făcută într-o zi diferită la același pacient. Frecvența jonțiunii AV este puțin mai variabilă, iar undele P retrograde preced apariția complexului QRS. Porțiunea terminală pozitivă a undei P dă aspectul unei disocieri AV, care nu a fost prezentă.

BAE

BHE

Vi

590

Atropină - 1 mg

FIGURA e37-11 Tahicardie jonțională AV neparoxistică. A, Control. B, Răspuns la masajul sinusului carotidian. C, răspuns la atropină, 1 mg intravenos. Rețineți că depolarizarea fasciculului His este cea mai timpurie activitate electrică înregistrată în fiecare ciclu. Atriile sunt depolarizate retrograd (activitatea atrială dreaptă scăzută înregistrată în BHE precede activitatea atrială dreaptă înaltă înregistrată în BAE). De asemenea, rețineți că masajul sinusului carotidian încetinește rata de descărcare a jonțiunii, în timp ce atropina o accelerează. Numai din aceste urme, nu se putea distinge ritmul de alte tipuri de tahicardie supraventriculară. Cu toate acestea, debutul și încetarea acestei tahicardii au fost tipice pentru tahicardia jonțională AV neparoxistică. BAE = electrogramă atrială bipolară; BHE = electrograma His bipolară

ou z

un oz <

eu

§

D z

o QD un

| Evenimentul 1 din 1 înregistrat la 01/11/2000 Pagina 2 din 41

FIGURA 37-41 Înregistrare continuă de la un înregistrator de buclă implantat la un pacient cu sincopă. Urmărirea arată oprirea paroxistică a nodului sinusal și o pauză a sinusurilor de aproape 30 de secunde. Lungimea ciclului sinusal precedent pare să se prelungească chiar înainte de pauză, ceea ce sugerează o componentă autonomă a pauzei. Există, de asemenea, un singur complex de evacuare ventriculară la 14:10:48.

| Evenimentul 1 din 1 înregistrat la 01/11/2000

Pagina 3 din ~4~|

x

£

X

CE CE <

răspuns la masajul sinusului carotidian și să fie responsabil pentru simptomele la unii pacienți. Furtunul elastic de susținere și medicamentele care rețin sodiu pot fi utile la pacienții cu răspunsuri vasodepresoare.

Sindromul sinusului bolnav

Recunoașterea electrocardiografică

Sindromul sinusal bolnav este un termen aplicat unui sindrom care cuprinde o serie de anomalii nodale sinusale, incluzând (1) bradicardie sinusală spontană persistentă neprovocată de medicamente și neadekvată circumstanței fiziologice, (2) oprirea sinusală sau blocarea ieșirii (Fig. 37-41), (3) combinații de SA și tulburări de conducere neregulate ale conducției SA și AV (alternanțe neregulate ale paroximii rapide sau regulate) tahiaritmii atriale și perioade de frecvențe atriale și ventriculare lente (sindrom bradicardie-tahicardie; Fig. 37-42). Mai multe dintre aceste afecțiuni pot fi înregistrate la același pacient în diferite ocazii, iar mecanismele lor pot fi adesea demonstrate a fi interconectate cauzal și combinate cu o stare anormală de conducere AV sau automatitate.

Pacienții cu boală a nodului sinusal pot fi clasificați ca având boală intrinsecă a nodului sinusal fără legătură cu anomalii ale sistemului autonom sau combinații de anomalii intrinseci și autonome. Pacienții simptomatici cu pauze sinusale sau bloc de ieșire SA prezintă frecvent răspunsuri anormale la testarea EP și pot avea o incidență relativ mare a fibrilației atriale. La copii, disfuncția nodului sinusal apare cel mai frecvent la cei cu boli

cardiace congenitale sau dobândite, în special după o intervenție chirurgicală cardiacă corectivă. Sindromul sinusului bolnav poate apărea în absența altor anomalii cardiace. Cursul bolii este frecvent intermitent și imprevizibil, deoarece este influențat de severitatea bolii cardiace de bază. Antrenamentul fizic excesiv poate crește tonusul vagal și poate produce sincope legate de bradicardia sinusală sau anomalii de conducere AV la indivizii altfel normali.

Baza anatomică a sindromului de sinus bolnav poate implica distrugerea totală sau subtotală a nodului sinusal, zone de discontinuitate nodo-atrial, modificări inflamatorii sau degenerative ale nervilor și ganglionilor din jurul nodului și modificări patologice ale peretelui atrial. Apar fibroza și infiltratia grasă, iar procesele sclerodegenerative implica în general nodul sinusal și nodul AV sau fascicul de His și ramurile sau subdiviziunile sale distale. Ocluzia arterei nodului sinusal poate fi importantă.

management

Pentru pacienții cu sindrom de sinus bolnav, tratamentul depinde de problema de bază a ritmului, dar de obicei implică implantarea permanentă a stimulatorului cardiac atunci când simptomele se manifestă (vezi capitolul 36). Stimularea bradicardiei, combinată cu terapia medicamentoasă pentru tratarea tahicardiei, este necesară la cei cu sindrom bradicardie-tahicardie.

BLOC ATRIOVENTRICULAR (BLOC CARDIAC)

Blocul cardiac este o tulburare a conducerii impulsurilor care poate fi permanentă sau tranzitorie, în funcție de afectarea anatomică sau funcțională. Trebuie să se distingă de interferență, un fenomen normal care este o perturbare a conducerii impulsurilor cauzată de refractaritatea fiziologică rezultată din inexcitabilitatea secundară unui impuls precedent. Interferența sau blocarea pot apărea în orice loc în care sunt conduse impulsurile, dar ele sunt recunoscute cel mai frecvent între nodul sinusal și atriu (bloc SA), între atrii și ventricule (bloc AV), în atrii (bloc intra-atrial) sau în interiorul ventriculilor (bloc intraventricular). Blocul de ieșire SA a fost discutat mai devreme (vezi Bradicardia sinusală). Un bloc AV există dacă impulsul atrial este condus cu întârziere sau nu este condus deloc către ventricul atunci când joncțiunea AV nu este refractară fiziologic. În timpul blocului AV, blocul poate apărea în nodul AV, fascicul His sau ramurile fasciculului. În unele cazuri de bloc de ramificație a fasciculului, impulsul poate fi doar întârziat și nu complet blocat în ramura fasciculului, totuși complexul QRS rezultat poate fi imposibil de distins de un complex QRS generat de un bloc complet de ramificație a fasciculului.

Tulburarea de conducere este clasificată după severitate în trei categorii. În timpul blocului cardiac de gradul I, timpul de conducere este prelungit, dar toate impulsurile sunt conduse. Blocul cardiac de gradul doi apare sub două forme, Mobitz tip I (Wenckebach) și tip II. Blocul cardiac de tip I se caracterizează prin prelungirea progresivă a timpului de conducere până când un impuls nu este condus. Blocul cardiac de tip II denotă un bloc brusc ocazional sau repetitiv al conducerii unui impuls, fără prelungirea prealabilă măsurabilă a

timpului de conducere. Când nu sunt conduse impulsuri, este prezent un bloc complet sau de gradul trei. Gradul de blocare poate depinde parțial de direcția de propagare a impulsului. Din motive necunoscute, conducerea retrogradă normală poate apărea în prezența blocului AV anterograd avansat. Poate apărea și inversul. Unii electrocardiografi folosesc termenul de bloc cardiac avansat sau de grad înalt pentru a indica blocarea a două sau mai multe impulsuri consecutive.

Bloc atrioventricular de gradul I

În timpul blocului AV de gradul I, fiecare impuls atrial este condus către ventriculi și se produce o frecvență ventriculară regulată, dar intervalul PR depășește 0,20 secunde la adulți. Au fost observate intervale PR de 1,0 secundă și uneori pot depăși intervalul PP, fenomen cunoscut sub numele de unde P sărite. Prelungirea intervalului PR importantă din punct de vedere clinic poate rezulta dintr-o întârziere a conducerii în nodul AV (intervalul AH), în sistemul His-Purkinje (intervalul HV) sau în ambele locuri. Conducerea la fel de întârziată pe ambele ramuri fasciculului poate produce în mod neobișnuit prelungirea PR fără o aberație semnificativă a complexului QRS. Ocazional, o întârziere a conducerii intra-atriale poate duce la prelungirea PR. Dacă complexul QRS de pe ECG scalar este normal ca contur și durată, întârzierea AV rezidă aproape întotdeauna în nodul AV și rareori în fascicul His în sine. Dacă complexul QRS prezintă un model de bloc de ramificație, întârzierea de conducere poate fi în nodul AV sau sistemul His-Purkinje (Fig. 37-43). În acest din urmă caz, un ECG fascicul His este necesar pentru a localiza locul întârzierii conducerii. Accelerarea frecvenței atriale sau creșterea tonusului vagal prin masaj carotidian poate face ca blocul nodal AV de gradul I să progreseze spre blocul AV de gradul II de tip I. În schimb, blocul nodal AV de gradul II de tip I poate reveni la un bloc de gradul I cu decelerația ratei sinusurilor.

Bloc atrioventricular de gradul II

Blocarea unor impulsuri atriale conduse către ventricul într-un moment în care interferența fiziologică nu este implicată constituie bloc AV de gradul doi (fig. 37-44 și 37-45; fig. e37-12). Unda P necondusă poate fi intermitentă sau frecventă, apare la intervale regulate sau neregulate și poate fi precedată de intervale PR fixe sau lungi. O caracteristică distinctivă este că undele P conduse se referă la complexul QRS cu intervale PR recurente; adică asocierea lui P cu QRS nu este întâmplătoare. Din punct de vedere electrocardiografic, blocul AV de gradul II tipic de tip I se caracterizează prin prelungirea progresivă a PR care culminează cu o undă P necondusă (vezi Fig. e37-12), în timp ce în blocul AV de gradul II de tip II, intervalul PR rămâne constant înaintea unei P blocate (Fig. 37-46B). În ambele cazuri blocul AV este intermitent și în general repetitiv și poate bloca mai multe unde P la rând. Frecvent, eponimele Mobitz tip I și Mobitz tip II sunt aplicate celor două tipuri de blocuri, în timp ce blocul Wenckebach se referă numai la blocul de tip I. Un bloc Wenckebach în sistemul His-Purkinje la un pacient cu un bloc de ramură fascicul poate să semene foarte aproape cu un bloc Wenckebach nodal AV (vezi Fig. 37-46B).

Anumite caracteristici ale blocului de gradul II de tip I merită un accent special, deoarece atunci când timpii reali de conducere nu sunt vizibili pe ECG – de exemplu, în timpul blocului de ieșire SA, joncțională sau ventriculară (vezi Fig. 37-44) – o tulburare de conducere de tip I poate fi dificil de recunoscut. În timpul unui bloc tipic de tip I, creșterea timpului de conducere este cea mai mare în a doua bătaie a grupului Wenckebach, iar creșterea absolută a timpului de conducere scade progresiv peste bătăile ulterioare. Aceste două trăsături servesc la stabilirea caracteristicilor bătăilor clasice ale grupului Wenckebach: (1) intervalul dintre bătăile succesive scade progresiv, deși timpul de conducere crește (dar cu o funcție descrescătoare); (2) durata pauzei produsă de impulsul necondus este mai mică de două ori intervalul care precede impulsul blocat (care este de obicei cel mai scurt interval); și (3) ciclul care urmează bătăii neconduite (începând cu grupul Wenckebach) este mai lung decât ciclul care precede impulsul blocat. Deși s-a pus mult accent pe această grupare caracteristică a ciclurilor, în primul rând pentru a putea diagnostica un bloc de ieșire Wenckebach, această grupare tipică apare la mai puțin de 50% dintre pacienții cu bloc nodal AV Wenckebach de tip I.

BAE

—VM — -W*

AH v

1000

(S/H)

BHE

1000

1000

1000

AV

1000+50=

1050

1000+100=

1100

(SA/HV)

ALBINĂ

$$2 \times 1000 - 150 = 1850$$

(A/V)

II

III

Vi

FIGURA 37-43 Bloc AV de gradul I. Este prezentat un complex în timpul ritmului sinusal. Panoul din stânga, intervalul PR a măsurat 370 de milisecunde (PA = 25 msec; AH = 310 msec; HV = 39 msec) în timpul unui bloc de ramură dreapta. Întârzierea conducerii în nodul AV provoacă blocul AV de gradul I. Panoul din dreapta, Intervalul PR este de 230 de milisecunde (PA = 39 msec; AH = 100 msec; HV = 95 msec) în timpul unui bloc de ramură stângă. Întârzierea conducerii în sistemul His-Purkinje cauzează blocul AV de gradul I. BAE = electrogramă atrială bipolară; BEE = electrograma esofagiană bipolară; BHE = electrograma His bipolară.

FIGURA 37-44 Ciclu tipic Wenckebach 4:3. Undele P (nivelul A) apar la o lungime de ciclu de 1000 de milisecunde. Intervalul PR (nivelul AV) este de 200 de milisecunde pentru prima bătaie și generează un răspuns ventricular (nivelul V). Intervalul PR crește cu 100 de milisecunde în următorul complex, ceea ce are ca rezultat un interval RR de 1100 de milisecunde (1000 + 100). Incrementul în intervalul PR este de numai 50 de milisecunde pentru al treilea ciclu, iar intervalul PR devine 350 de milisecunde. Intervalul RR se scurtează la 1050 milisecunde (1000 + 50). Următoarea undă P este blocată și este creat un interval RR care este mai mic de două ori intervalul PP cu o sumă egală cu incrementele din intervalul PR. Astfel, caracteristicile Wenckebach explicate în text pot fi găsite în această diagramă. Dacă incrementul în intervalul PR al ultimului complex condus a crescut mai degrabă decât a scăzut (de exemplu, 150 msec în loc de 50 msec), ultimul interval RR înainte de bloc ar crește (1150 msec) mai degrabă decât scădea și astfel devine un exemplu de ciclu Wenckebach atipic (vezi Fig. 37-39). Dacă acesta ar fi un bloc de ieșire Wenckebach de la nodul sinusal către atriu, lungimea ciclului nodului sinusal (S) ar fi de 1000 de milisecunde, iar intervalul SA ar crește de la 200 la 300 la 350 de milisecunde și ar culmina într-un bloc. Aceste evenimente ar fi inaparente pe un ECG scalar. Cu toate acestea, intervalul PP pe ECG s-ar scurta de la 1100 la 1050 milisecunde și, în final, ar exista o pauză de 1850 milisecunde (A). Dacă acest ritm ar fi un ritm joncțional care decurge din fasciculul His și care conduce către ventricul, lungimea ciclului joncțional al ritmului ar fi de 1000 milisecunde (H), iar intervalul HV s-ar prelungi progresiv de la 200 la 300 la 350 milisecunde, în timp ce intervalul RR 1000 milisecunde ar crește până la scădere de la 1100 milisecunde. 1850

milisecunde (V). Singurul indiciu al blocului de ieșire Wenckebach ar fi modificările lungimii ciclului în ritmul ventricular.

FIGURA e37-12 Bloc unidirecțional. Sus, în timpul ritmului sinusal spontan cu o rată de 68 bătăi/min, are loc conducerea atrioventriculară anterogradă 2:1. În partea de jos, conducere retrogradă 1:1 este observată în timpul stimulării ventriculare la o rată de 70 bătăi/min. Undele P sunt indicate prin vârfuri de săgeți.

Diferențele în aceste modele de lungime a ciclului pot rezulta din modificări ale frecvenței stimulatorului cardiac (de exemplu, aritmie sinusală), în controlul neurogen al conducerii și în creșterea întârzierii conducerii. De exemplu, dacă creșterea PR în ultimul ciclu crește, ciclul RR al ultimei bătaie efectuate se poate prelungi mai degrabă decât să se scurteze. În plus, deoarece ultima bătaie condusă se află adesea într-o stare critică de conducere, aceasta poate deveni blocată și poate produce un raport de conducere de 5:3 sau 3:1 în loc de un raport de 5:4 sau 3:2. În timpul unei structuri Wenckebach 3:2, durata ciclului care urmează ritmului necondus va fi

(poate mai des dacă apare și un infarct VD), este tranzitoriu și nu necesită stimulare temporară, în timp ce blocul AV de tip II apare în cadrul infarctului miocardic anterior acut, poate necesita stimulare temporară sau permanentă și este asociat cu o rată ridicată a mortalității, în general ca urmare a defecțiunii pompei. Un grad ridicat de bloc AV poate apărea la pacienții cu infarct miocardic acut inferior și este asociat cu mai multe leziuni miocardice și o rată a mortalității mai mare decât la cei fără bloc AV.

Deși tulburarea de conducere de tip I este omniprezentă și poate apărea în orice țesut cardiac in vivo, precum și in vitro, locul blocului pentru formele obișnuite de bloc AV de gradul doi poate fi determinat în general din ECG de suprafață cu suficientă fiabilitate pentru a permite decizii clinice fără a necesita studii EP invazive. Blocul AV de tip I cu complex QRS normal are loc aproape întotdeauna la nivelul nodului AV, proximal de fascicul His. O excepție este pacientul neobișnuit cu bloc intrahisian de tip I. Blocul AV de tip II, în special în asociere cu un bloc de ramificație, este localizat în sistemul His-Purkinje. Blocul AV de tip I la un pacient cu bloc de ramură a fasciculului poate fi cauzat de un blocaj în nodul AV sau în sistemul His-Purkinje. Blocul AV de tip II la un pacient cu un complex QRS normal poate fi cauzat de un bloc AV intrahisian, dar blocul este probabil să fie un bloc nodal AV de tip I, care prezintă mici creșteri ale timpului de conducere AV.

Diferențierea tipului I de tipul II

Bloc atrioventricular

Generalizările precedente cuprind majoritatea pacienților cu bloc AV de gradul doi. Cu toate acestea, anumite avertismente trebuie luate în considerare pentru a evita diagnosticarea greșită din cauza modificărilor electrocardiografice subtile sau a excepțiilor.

Un bloc AV 2:1 poate fi o formă de bloc AV de tip I sau de tip II (Fig. 37-47). Dacă complexul QRS este normal, este mai probabil ca blocul să fie de tip I și să fie localizat în nodul AV și ar trebui să se caute tranziția blocului 2:1 la un bloc 3:2, timp în care intervalul PR se prelungește în al doilea ciclu cardiac. Dacă este prezent un bloc de ramificație, blocul poate fi localizat în nodul AV sau sistemul His-Purkinje.

Blocul AV poate apărea simultan la două sau mai multe niveluri și poate cauza dificultăți în distingerea între tipurile I și II.

Dacă frecvența atrială variază, poate modifica timpii de conducere și poate determina ca un bloc AV de tip I să stimuleze un bloc de tip II sau să schimbe un bloc AV de tip II în tip I. De exemplu, dacă cea mai scurtă lungime a ciclului atrial care tocmai a atins conducerea nodal AV 1:1 la un interval PR constant este scăzută cu doar 10 sau 20 de milisecunde, unda P a nodului AV poate crește fără a bloca nivelul conducției AV la nivelul nodului aparent. intervalul PR precedent. Un bloc AV aparent de tip II în sistemul His-Purkinje poate fi convertit în tipul I în sistemul His-Purkinje la unii pacienți prin creșterea frecvenței atriale.

Depolarizările sale premature ascunse pot crea modele electrocardiografice care le simulează pe cele ale blocului AV de tip I sau II.

Alterările bruște tranzitorii ale tonului autonom pot provoca blocarea bruscă a uneia sau mai multor unde P fără a modifica intervalul PR al undei P conduse înainte sau după bloc. Astfel, un bloc AV aparent de tip II ar fi produs la nodul AV. Din punct de vedere clinic, o explozie de tonus vagal prelungește de obicei intervalul PP, precum și produce un bloc AV.

Răspunsul blocului AV la modificările autonome, fie spontane, fie induse, pentru a distinge blocul AV de tip I de tipul II poate fi înșelător. Deși stimularea vagală crește în general și agenții vagolitici scad întinderea blocului AV de tip I, astfel de concluzii se bazează pe presupunerea că intervenția acționează în primul rând asupra nodului AV și nu reușește să ia în considerare modificările ratei. De exemplu, atropina poate îmbunătăți minim conducerea în nodul AV și poate crește semnificativ frecvența sinusală, ceea ce are ca rezultat o creștere a timpului de conducere nodal AV și a gradului de bloc AV ca urmare a frecvenței atriale mai rapide (vezi Fig. 37-45B). În schimb, dacă o creștere a tonusului vagal prelungește minim timpul de conducere AV, dar încetinește foarte mult ritmul cardiac, efectul net asupra blocului AV de tip I poate fi îmbunătățirea conducerii. În general, totuși, masajul sinusului carotidian se îmbunătățește, iar atropina înrăutățește conducerea AV la pacienții cu bloc His-Purkinje, în timp ce rezultate opuse sunt de așteptat la pacienții cu bloc nodal AV. În mod similar, exercițiile fizice sau izoproterenolul este probabil să crească rata sinusurilor și să îmbunătățească blocul nodal AV, dar să agraveze blocul His-Purkinje. Aceste intervenții pot ajuta la diferențierea locului de blocare fără studiu invaziv, deși țesutul His-Purkinje deteriorat poate fi influențat de modificări ale tonusului autonom.

În timpul blocului AV de tip I cu rapoarte mari de băți conduse, incrementul în intervalul PR poate fi destul de mic și sugerează un bloc AV de tip II dacă sunt măsurate doar ultimele câteva intervale PR înainte de unda P blocate. Compararea intervalului PR al primei băți din ciclul Wenckebach lung cu cel al băților imediat premergătoare undei P blocate dezvăluie cu ușurință creșterea conducerii AV.

Structura clasică AV Wenckebach depinde de o frecvență atrială stabilă și de o creștere maximă a timpului de conducere AV pentru al doilea interval PR al ciclului Wenckebach, împreună cu o scădere progresivă a băților ulterioare. Alterările instabile sau neobișnuite ale creșterii timpului de conducere AV sau ale frecvenței atriale, adesea observate cu ciclurile Wenckebach lungi, au ca rezultat forme atipice de bloc AV de tip I în care ultimul

interval RR se poate prelungi deoarece crește incrementul PR; astfel de modificări sunt frecvente.

În cele din urmă, intervalul PR pe ECG scalar este alcătuit din conducere prin atriu, nodul AV și sistemul His-Purkinje. O creștere a conducerii HV, de exemplu, poate fi mascată pe ECG scalar printr-o reducere a intervalului AH, iar intervalul PR rezultat nu va reflecta întreaga creștere a timpului de conducere His-Purkinje. Intervalele PR foarte lungi (200 msec) sunt mai probabil să rezulte din întârzierea (și blocarea) conducției nodale AV, cu sau fără întârziere concomitentă a conducerii His-Purkinje, deși este posibil un interval HV de 390 milisecunde.

Blocul AV de gradul I și de gradul II de tip I poate apărea la copiii normali sănătoși, iar un bloc AV Wenckebach poate fi un fenomen normal la sportivii bine antrenati, așa cum am menționat mai devreme, probabil legat de o creștere a tonusului vagal în repaus. Ocazional, poate rezulta agravarea progresivă a tulburării de conducere AV Wenckebach, iar sportivul devine simptomatic și trebuie să se deconditioneze. La pacienții care au bloc nodal AV cronic de gradul doi (proximal de fascicul His) fără boală cardiacă structurală, evoluția este relativ benignă (cu excepția grupelor de vârstă mai înaintate), în timp ce la cei cu boli cardiace structurale, prognosticul este prost și legat de boala cardiacă de bază.

Bloc atrioventricular de gradul trei (complet).

Blocul AV de gradul trei sau complet apare atunci când nu se efectuează nicio activitate atrială către ventriculi și, prin urmare, atriile și ventriculii sunt controlate de stimulatoare cardiace independente. Astfel, blocul AV complet este un tip de disociere AV completă. Stimulator cardiac atrial poate fi sinusal sau ectopic (tahicardie, flutter sau fibrilație) sau poate rezulta dintr-un focar de joncțiune AV care apare deasupra blocului cu conducere atrială retrogradă. Focalizarea ventriculară este de obicei situată chiar sub regiunea blocului, care poate fi deasupra sau sub bifurcația fasciculului His. Locurile de activitate ale stimulatorului cardiac ventricular care sunt în sau mai aproape de fascicul His par a fi mai stabile și pot produce o rată de evadare mai rapidă decât cele situate mai distal în sistemul de conducere ventricular. Frecvența ventriculară în blocul cardiac complet dobândit este mai mică de 40 de bătăi/minut, dar poate fi mai rapidă în cazul blocului AV complet congenital. Ritmul ventricular, de obicei regulat, poate varia ca răspuns la PVC, o schimbare a locului stimulatorului cardiac, o focalizare a stimulatorului cardiac cu descărcare neregulată sau influențe autonome.

Blocul AV complet poate rezulta dintr-un bloc la nivelul nodului AV (de obicei congenital; Fig. 37-48), în cadrul fasciculului de His, sau distal de acesta în sistemul Purkinje (de obicei dobândit; Fig. e37-13).⁴⁹ Blocul proximal de fascicul His prezintă în general complexe QRS normale și rate de 40 de minute de evacuare care controlează focarul ventric⁶⁰. apare în sau în apropierea mănunchiului Lui. În blocul nodal AV complet, unda P nu este urmată de o deviație His, dar fiecare complex ventricular este precedat de o deviație His (vezi Fig. 37-48). Înregistrarea acestuia poate fi utilă pentru a diferenția blocul nodal AV de blocul

intrahisian deoarece acesta din urmă poate avea un prognostic mai grav decât primul. Blocul intrahisian este recunoscut rar

FIGURA e37-13 Bloc AV anterograd complet cu conducere retrogradă a AV. Toate undele P sinusale sunt blocate distal de fascicul His, în concordanță cu blocul AV complet dobândit. Ventriculii scapă la o lungime a ciclului de aproximativ 1800 milisecunde (33 bătăi/min) și nu sunt precedate de activarea fasciculului His. Ritmul de evadare ventricular produce un contur QRS cu deviație spre axa stângă și bloc de ramură drept, posibil cauzat de originea impulsului în fasciculul posterior al fasciculului stâng. Interesant este faptul că a doua bătaie de evadare ventriculară conduce retrograd prin His (H) și către atriu (de remarcat secvența de activare atrială joasă-înaltă și unda P negativă în derivațiile II și III). Primul complex ventricular nu conduce retrograd, probabil pentru că fasciculul His este încă refractar la impulsul atrial imediat precedent. HBE = electrograma lui pachet; HRA = atriu drept înalt; RV = ventricul drept.

fără studii invazive. La pacienții cu bloc nodal AV, atropina accelerează în general atât frecvența atrială, cât și cea ventriculară. Exercițiile fizice pot reduce extinderea blocului nodal AV. Blocul AV complet dobândit apare cel mai frecvent distal de fascicul de His din cauza tulburărilor de conducere trifasciculare. Fiecare undă P este urmată de o deviație His, iar complexele de evacuare ventriculare nu sunt precedate de o deviație His (vezi Fig. e37-13). Complexul QRS este anormal, iar frecvența ventriculară este în general mai mică de 40 de bătăi/minut. O formă ereditară cauzată de degenerarea fasciculului His și a ramurilor fasciculului a fost legată de gena SCN5A, care este, de asemenea, responsabilă pentru LQT3 (vezi capitolul 32).

Blocul AV paroxistic⁵⁰ poate fi cauzat în unele cazuri de hiperreactivitatea nodului AV la reflexele vagotonice. Chirurgia, tulburările electrolitice, mioendocardita, tumorile, boala Chagas, nodulii reumatoizi, stenoza aortică calcificată, mixedemul, polimiozita, procesele infiltrative (de exemplu, amiloidoza, sarcoidoza, sclerodermia) și un sortiment aproape nesfârșit de afecțiuni comune și neobișnuite pot produce bloc AV. La adulți, ratele rapide pot fi uneori urmate de blocaj (numit bloc AV dependent de tahicardie), care se crede că se datorează unui bloc de fază 3 (bloc cauzat de recuperarea incompletă a potențialului de acțiune), refractarie postrepolarizare și conducere ascunsă în nodul AV.⁵¹ Mai puțin frecvent decât blocul AV dependent de tahicardie, blocul AV dependent de pauză poate apărea și paroximal; are ca rezultat blocul AV după o pauză sau în timpul unei bradicardie relativă și astfel poate fi dificil de distins de blocul AV vagal. Această formă de bloc AV este adesea denumită bloc de fază 4, deoarece se crede că depolarizările spontane în timpul fazei

de repaus a potențialului de acțiune duc la incapacitatea de a se depolariza, deși și alte mecanisme pot juca un rol.

La copii, cea mai frecventă cauză a blocului AV este congenital (vezi capitolul 62). În astfel de circumstanțe, blocul AV poate fi o constatare izolată sau poate fi asociat cu alte leziuni. Boala autoimună neonatală, de la anticorpii materni care traversează placentă, reprezintă majoritatea cazurilor de bloc cardiac in utero sau în perioada neonatală imediată, dar numai pentru cazurile rare de bloc cardiac congenital apărut după această perioadă. Dereglarea anatomică dintre musculatura atrială și părțile periferice ale sistemului de conducere și discontinuitatea nodoventriculară sunt două constatări histologice frecvente. Copiii sunt cel mai adesea asimptomatici; cu toate acestea, la unii copii se dezvoltă simptome care necesită implantarea stimulatorului cardiac. Mortalitatea prin bloc AV congenital este cea mai mare în perioada neonatală, este mult mai scăzută în timpul copilăriei și adolescenței și crește lent mai târziu în viață. Atacurile Adams-Stokes pot apărea la pacienții cu bloc cardiac congenital la orice vârstă. Este dificil de prezis prognosticul la un pacient individual. O frecvență cardiacă persistentă în repaus de 50 bătăi/minut sau mai puțin se corelează cu incidența sincopelor, iar bradicardia extremă poate contribui la frecvența atacurilor Adams-Stokes la copiii cu bloc AV complet congenital. Locul blocului poate să nu distingă copiii simptomatici care au bloc cardiac complet congenital sau indus chirurgical de cei fără simptome. Timpul prelungit de recuperare a focarelor de evadare după stimularea rapidă (vezi Fig. 37-48C), frecvența cardiacă lentă la înregistrările electrocardiografice de 24 de ore și apariția tahicardiilor paroxistice pot fi factori care predispun la dezvoltarea simptomelor.

Caracteristici clinice

Multe dintre semnele blocului AV sunt evidente la pat. Blocul AV de gradul I poate fi recunoscut printr-un interval lung de unde a la c în pulsul venos jugular și printr-o intensitate diminuată a primului zgomot cardiac pe măsură ce intervalul PR se prelungește. În blocul AV de gradul II de tip I, ritmul cardiac poate crește imperceptibil cu scăderea treptată a intensității primului zgomot cardiac; lărgirea intervalului de la a la c, încheiată printr-o pauză; și un val a nu este urmat de val av. Pauzele ventriculare intermitente și undele a în gât neurmărite de unde v caracterizează blocul AV de tip II. Primul zgomot cardiac menține o intensitate constantă. În blocul AV complet, constatările sunt aceleași cu cele din disocierea AV (vezi mai târziu).

Manifestările clinice semnificative ale blocului AV de gradul I și al II-lea constau, de obicei, în palpitații sau sentimente subiective ale inimii „lipsit o bătaie”. Blocul AV persistent 2:1 poate produce simptome de bradicardie cronică. Blocul AV complet poate fi însoțit de semne și simptome de debit cardiac redus, sincopă sau presincopă, angină pectorală sau palpitații din tahiaritmii ventriculare. Poate apărea la gemeni.

management

Pentru pacienții cu bloc AV tranzitoriu sau paroxistic și presincopă sau sincopă, diagnosticul poate fi evaziv. Monitorizarea ambulatorie (Holter sau înregistratoare externe în buclă) poate fi utilă, dar poate fi necesară monitorizarea pe perioade mai lungi, fiind necesare înregistratoare Holter sau în buclă externe prelungite (>3 săptămâni). Perioadele mai lungi de înregistrare necesită un înregistrator de buclă implantabil pentru a stabili diagnosticul. La pacienții cu presincopă sau sincopă, trebuie suspectat un bloc infra-His intermitent la cei cu bloc de ramură sau un defect de conducere intraventriculară. Un studiu EP pentru a evalua amănunțit conducerea AV (inclusiv perfuzia de izoproterenol și/sau procainamidă) poate fi justificat pentru a stabili diagnosticul, în special la cei cu simptome severe (vezi capitolul 34).

Nu se poate baza pe medicamente pentru a crește ritmul cardiac pentru mai mult de câteva ore până la câteva zile la pacienții cu bloc cardiac simptomatic, fără a produce efecte secundare semnificative. Prin urmare, inserarea temporară sau permanentă a stimulatorului cardiac este indicată la pacienții cu bradiaritmii simptomatice. Pentru terapia pe termen scurt, atunci când blocul este probabil să fie evanescent, dar necesită încă tratament sau până când se poate stabili o terapie de stimulare adecvată, agenții vagolitici precum atropina sunt utili pentru pacienții cu tulburări nodale AV, în timp ce catecolaminele precum izoproterenolul pot fi utilizate temporar pentru a trata pacienții cu bloc cardiac în orice loc (vezi Bradicardie sinusală). Izoproterenolul trebuie utilizat cu prudență extremă sau deloc la pacienții cu infarct miocardic acut. Este de preferat utilizarea stimulării transcutanate sau transvenoase temporare. Pentru bloc AV simptomatic sau bloc AV de grad înalt (de exemplu, infrahisian, bloc AV de tip II, bloc cardiac de gradul al treilea care nu este cauzat de bloc AV congenital), plasarea permanentă a stimulatorului cardiac este tratamentul de elecție.

DISOCIARE ATRIOVENTRICULARĂ

Referințe

Aritmii supraventriculare

Link MS: Practică clinică. Evaluarea și tratamentul inițial al tahicardiei supraventriculare. N Engl J Med 367:1438, 2012.

Lee KW, Badhwar N, Scheinman MM: Supraventricular Tachycardia—part I. Curr Probl Cardiol 33:467, 2008.

Lee KW, Badhwar N, Scheinman MM: Tahicardie supraventriculară - partea a II-a: Istoric, prezentare, mecanism și tratament. Curr Probl Cardiol 33:557, 2008.

Alzand BSN, Crijns HJGM: Criterii de diagnostic ale tahicardiei complexe QRS larg: Decenii de evoluție. Europace 13:465, 2011.

Gonzalez-Torrecilla E, Arenal A, Atienza F, et al: ECG diagnostic of paroxysm supraventricular tachycardias in patients without preexcitation. Ann Electrocardiol noninvaziv 16:85,

2011.

Femenia F, Baranchuk A, Morillo CA: Tahicardie sinusală inadecvată: Opțiuni terapeutice actuale. Cardiol Rev 20:8, 2012.

Flutter atrial și tahicardie atrială

Lee G, Sanders P, Kalman JM: Ablația cu cateter a aritmiilor atriale: stadiul tehnicii. Lancet 380:1509, 2012.

Medi C, Kalman JM: Predicția locației circuitului flutter atrial din electrocardiograma de suprafață. Europace 10:786, 2008.

Teh AW, Kistler PM, Kalman JM: Utilizarea ECG cu 12 derivații pentru a localiza originea tahicardiilor ventriculare și atriale: Partea 1. Tahicardie atrială focală. J Cardiovasc Electrophysiol 20:706, 2009.

Tahicardii care implică joncțiunea atrioventriculară

Lee PC, Chen SA, Hwang B: Anatomia și fiziologia nodului atrioventricular: Implicații pentru ablația tahicardiei reintrante nodale atrioventriculare. Curr Opin Cardiol 24:105, 2009.

Fox DJ, Klein GJ, Skanes AC și colab: Cum se identifică locația unei căi accesorii prin ECG cu 12 derivații. Ritmul inimii 5:1763, 2008.

Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC, et al: PaCES/HRS expert consensus statement on management of the asimptomatic young pacient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: Dezvoltat în parteneriat între societatea de electrofiziologie pediatrică și congenitală (PaCES) și Heart Rhyth Society (HRS). Aprobato de organele de conducere ale PaCES, HRS, Fundația American College of Cardiology (ACCF), Asociația Americană a Inimii (AHA), Academia Americană de Pediatrie (AAP) și Societatea Canadiană de Ritm Inimii (Chrs). Ritmul inimii 9:1006,

2012.

Tulburări ale ritmului ventricular

Baman TS, Lange DC, Ilg KJ și colab.: Relația dintre sarcina complexelor ventriculare premature și funcția ventriculară stângă. Ritmul inimii 7:865, 2010.

Del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A, și colab.: Caracteristicile complexelor ventriculare premature ca corelate ale funcției sistolice ventriculare stângi reduse: Studiul sarcinii, duratei, intervalului de cuplare, morfologiei și locului de origine a PVC. J Cardiovasc Electrophysiol 22:791, 2011.

Yokokawa M, Kim HM, Good E și colab: Impactul duratei QRS a complexelor ventriculare premature frecvente asupra dezvoltării cardiomiopatiei. *Ritmul inimii* 9:1460, 2012.

Pellegrini CN, Scheinman MM: Managementul clinic al tahicardiei ventriculare. *Curr Probl Cardiol* 35:453, 2010.

Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI: Aritmii ventriculare în absența bolii cardiace structurale. *J Am Coll Cardiol* 59:1733, 2012.

Mallidi J, Nadkarni GN, Berger RD, et al: Meta-analiza ablației cateterului ca adjuvant la terapia medicală pentru tratamentul tahicardiei ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală. *Ritmul inimii* 8:503, 2011.

Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P și colab.: Ablația profilactică cu cateter pentru prevenirea terapiei cu defibrilator. *N Engl J Med* 357:2657, 2007.

Wissner E, Stevenson WG, Kuck KH: Ablația cu cateter a tahicardiei ventriculare în cardiomiopatia ischemică și non-ischemică: Unde suntem astăzi? O revizuire clinică. *Eur Heart J* 33:1440, 2012.

Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y, și colab.: Modularea neuraxială pentru aritmiile ventriculare refractare: valoarea anesteziei epidurale toracice și denervarea simpatică cardiacă stângă chirurgicală. *Circulație* 121:2255, 2010.

Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, și colab: Stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă în cardiomiopatia hipertrofică: Revizuirea sistematică a markerilor de risc clinic. *Europace* 12:313, 2010.

Schinkel AFL, Vriesendorp PA, Sijbrands EJG și colab.: Rezultatul și complicațiile după terapia cu defibrilator cardioverter implantabil în cardiomiopatia hipertrofică: revizuire sistematică și meta-analiză. *Circ Heart Fail* 5:552, 2012.

Basso C, Corrado D, Bauce B, Thiene G: Cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:1233, 2012.

Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, și colab.: Diagnostic of aritmogena cardiomiopatie/displazie a ventriculului drept: Modificarea propusă a criteriilor grupului de lucru. *Circulație* 121:1533, 2010.

Pflaumer A, Davis AM: Ghid pentru diagnosticul și managementul tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminergice. *Heart Lung Circ* 21:96, 2012.

Venetucci L, Denegri M, Napolitano C, Priori SG: Inherited calcium channelopathies in the pathophysiology of arhythmias. *Nat Rev Cardiol* 9:561, 2012.

van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AAM: Abordare terapeutică pentru pacienții cu tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică: stadiul tehnicii și evoluții viitoare. *Europace* 14:175, 2012.

Priori SG, Chen SRW: Disfuncția moștenită a manipulării Ca^{2+} a reticulului sarcoplasmatic și aritmogenezei. *Circ Res* 108:871, 2011.

Mizusawa Y, Wilde AAM: Sindromul Brugada. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:606, 2012.

Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al: Criterii de diagnostic propuse pentru sindromul Brugada: Raport de consens. *Circulation* 106:2514, 2002.

Morita H, Zipes DP, Morita ST și colab.: Ablatia epicardică elimină aritmiile ventriculare într-un model experimental al sindromului Brugada. *Ritmul inimii* 6:665, 2009.

Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatttha P și colab.: Prevenirea episoadelor de fibrilație ventriculară în sindromul Brugada prin ablație cu cateter peste epicardul tractului de ieșire ventricular drept anterior. *Tiraj* 123:1270, 2011.

Belhassen B, Glick A, Viskin S: reproductibilitate excelentă pe termen lung a eficacității electrofiziologice a chinidinei la pacienții cu fibrilație ventriculară idiopatică și sindrom Brugada. *Pacing Clin Electrophysiol* 32:294, 2009.

Marquez MF, Bonny A, Hernandez-Castillo E și colab.: Eficacitatea pe termen lung a dozelor mici de chinidină asupra aritmiilor maligne în sindromul Brugada cu un cardioverterdefibrilator implantabil: o serie de cazuri și o revizuire a literaturii. *Ritmul inimii* 9:1955, 2012.

Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al: Risk stratification in Brugada syndrome: Results of the prelude (programmed electrical stimulation predictive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 59:37, 2012.

Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al: Drugs and Brugada syndrome patients: Review of literatura, recomandări și un site web actualizat (<http://www.Brugadadrugs.Org>). *Ritmul inimii* 6:1335, 2009.

Cerrone M, Napolitano C, Priori SG: Genetica tulburărilor canalelor ionice. *Curr Opin Cardiol* 27:242, 2012.

Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R: Sindromul QT lung: de la genetică la management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:868, 2012.

Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ: Denervarea simpatică cardiacă stângă pentru tratamentul sindromului QT lung și al tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminergice folosind chirurgie toracică asistată video. *Ritmul inimii* 6:752, 2009.

Johnson JN, Ackerman MJ: Participarea la sporturi de competiție la sportivii cu sindrom QT lung congenital. *JAMA* 308:764, 2012.

Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD: Sindromul QT scurt: criterii de diagnostic propuse. *J Am Coll Cardiol* 57:802, 2011.

Antzelevitch C, Yan GX: sindroame de val J. Ritmul inimii 7:549, 2010.

Derval N, Simpson CS, Birnie DH, et al: Prevalența și caracteristicile repolarizării timpurii în registrul CASPER: Supraviețuitorii de stop cardiac cu registrul Frației de eiecție conservate. J Am Coll Cardiol 58:722, 2011.

Antzelevitch C, Yan GX: sindroame J-wave. De la celulă până la pat. J Electrocardiol 44:656, 2011.

Badhwar N, Scheinman MM: Tahicardie ventriculară idiopatică: Diagnostic și management. Curr Probl Cardiol 32:7, 2007.

Knecht S, Sacher F, Wright M și colab.: Urmărirea pe termen lung a ablației cu fibrilație ventriculară idiopatică: un studiu multicentric. J Am Coll Cardiol 54:522, 2009.

Zipres DP: Stop cardiac brusc și moarte în urma aplicării șocurilor de la un dispozitiv de control electronic TASER. Circulație 125:2417, 2012.

Bloc atrioventricular

Barra SNC, Providencia R, Paiva L și colab.: O revizuire a blocului atrioventricular avansat la adulții tineri sau de vârstă mijlocie. Pacing Clin Electrophysiol 35:1395, 2012.

Lee S, Wellens HJJ, Josephson ME: Bloc atrioventricular paroxistic. Ritmul inimii 6:1229, 2009.

El-Sherif N, Jalife J: Bloc atrioventricular paroxistic: sunt mecanisme de blocare de faza 3 și faza 4 sau nume greșite? Ritmul inimii 6:1514, 2009.

După cum indică termenul, bătaia disociată sau independentă a atriilor și ventriculilor definește disocierea AV. Disocierea AV nu este niciodată o tulburare primară a ritmului, ci este un „simptom” al unei tulburări de ritm subiacente produsă de una dintre cele trei cauze sau de o combinație de cauze (Fig. e37-14) care împiedică transmiterea normală a impulsurilor de la atriu la ventricul:

Încetinirea stimulatorului cardiac dominant al inimii (de obicei nodul sinusal), care permite evacuarea unui stimulator cardiac subsidiar sau latent. Disocierea AV în mod implicit a stimulatorului cardiac primar la unul secundar în acest mod este adesea un fenomen normal. Poate apărea în timpul aritmiei sinusale sau bradicardiei sinusale și permite să apară un ritm independent de jonțiune AV (vezi Fig. 37-39A).

Accelerarea unui stimulator cardiac latent, de exemplu, o tahicardie în care atriile nu sunt necesare și care uzurpează controlul ventriculilor. O rată de descărcare crescută anormal a unui stimulator cardiac secundar, de obicei mai lent, este patologică și apare frecvent în

timpul tahicardiei joncționale AV nonparoxistice sau TV fără captură atrială retrogradă (Fig. e37-15; vezi și Fig. 37-27).

Un bloc, în general la joncțiunea AV, care împiedică impulsurile formate într-un ritm normal într-un stimulator cardiac dominant să ajungă la ventriculi și permite ventriculilor să bată sub controlul unui stimulator cardiac secundar. Ritmul de evacuare joncțional sau ventricular în timpul blocului AV, fără captură atrială retrogradă, este un exemplu comun în care blocul dă naștere la disocierea AV. Blocul AV complet nu este sinonim cu disocierea AV completă. Pacienții care au bloc AV complet au disociere AV completă, dar pacienții care au disociere AV completă pot avea sau nu bloc AV complet (vezi Fig. 37-48 și e37-13).

O combinație de cauze, de exemplu, când excesul de digitalică are ca rezultat producerea de tahicardie joncțională AV neparoxistică asociată cu SA sau bloc AV.

Mecanisme

Având în vedere această clasificare, este important să subliniem că disocierea AV nu este un diagnostic și este utilizată într-o manieră similară cu icterul sau febra. Trebuie afirmat că „Disocierea AV este prezentă și este cauzată de...” și apoi să dați cauza. O rată accelerată a unui stimulator cardiac secundar mai lent, în mod normal, și o rată mai lentă a unui stimulator cardiac mai rapid, în mod normal dominant, care împiedică conducerea din cauza coliziunii fiziologice și a dispariției reciproce a fronturilor de undă opuse (interferență) sau a manifestărilor blocului AV sunt tulburările de bază care produc disocierea AV. În toate aceste cazuri, atriile bat independent de ventriculi, sub controlul nodului sinusal sau al stimulatoarelor cardiace atriale ectopice sau ale joncțiunii AV și pot prezenta orice tip de ritm supraventricular. Dacă un singur stimulator cardiac stabilește controlul atât al atriilor, cât și al ventriculilor pentru o bătaie (captură) sau o serie de bătăi (de exemplu, ritm sinusal, ritm de joncțiune AV cu captură atrială retrogradă [vezi Fig. e37-12 și e37-13], TV cu captură atrială retrogradă), disocierea AV este abolită pentru acea perioadă. Dimpotrivă, după cum sa spus mai devreme, ori de câte ori atriile și ventriculii nu reușesc să răspundă la un singur impuls pentru o singură bătaie (PVC fără captarea retrogradă a atriului) sau o serie de bătăi (VT fără captură atrială retrogradă), disocierea AV există pentru acea perioadă. Întreruperea disocierii AV de către una sau o serie de bătăi sub controlul unui stimulator cardiac, anterograd sau retrograd, indică faptul că disocierea AV este incompletă. Disocierea completă sau incompletă poate apărea și în asociere cu toate formele de bloc AV. În mod obișnuit, atunci când disocierea AV apare ca urmare a blocului AV, frecvența atrială depășește frecvența ventriculară. De exemplu, un stimulator cardiac secundar cu o frecvență de 40 de bătăi/minut poate scăpa în prezența unui bloc AV 2:1 când frecvența atrială este de 78 de bătăi/minut. Dacă blocul AV este bidirecțional, rezultă disocierea AV.

Caracteristici electrocardiografice și clinice

ECG demonstrează independența undelor P și a complexelor QRS. Morfologia undei P depinde de ritmul care controlează atriile - sinus, tahicardie atrială, joncțiune, flutter sau

fibrilație. În timpul disocierii AV complete, atât complexul QRS, cât și undele P par a fi distanțate în mod regulat, fără o relație temporală fixă între ele. Când disocierea este incompletă, un complex QRS cu contur supraventricular apare precoce și este precedat de o undă P la un interval PR care depășește 0,12 secunde și într-un interval conductiv. Această combinație indică captarea ventriculară de către focarul supraventricular. În mod similar, o undă P prematură cu morfologie retrogradă și un interval RP conductiv poate indica captarea atrială retrogradă de către focalizarea secundară.

Constatările fizice includ o intensitate variabilă a primului zgomot cardiac pe măsură ce intervalul PR se modifică, sunete atriale și o valuri în pulsul venos jugular care nu are o relație consistentă cu contracția ventriculară. Unde mari intermitente (tun) a pot fi observate în pulsul venos jugular atunci când contracțiile atriale și ventriculare apar simultan. Al doilea zgomot cardiac se poate diviza normal sau paradoxal, în funcție de modul de activare ventriculară. O bătaie prematură care reprezintă captarea ventriculară poate întrerupe un ritm cardiac normal. Când frecvența ventriculară depășește frecvența atrială, se produce o creștere ciclică a intensității primului zgomot cardiac pe măsură ce intervalul PR se scurtează, culminat de un sunet foarte puternic (bruit de canon). Acest sunet intens este urmat de o reducere bruscă a intensității primului zgomot al inimii și de apariția unor unde gigantice a pe măsură ce intervalul PR se scurtează și undele P „marșează prin” ciclul cardiac.

management

Managementul este îndreptat către boala cardiacă de bază și cauza precipitatoare. Componentele individuale care produc disocierea AV, nu disocierea AV în sine, determină tipul specific de abordare antiaritmică.

$T \setminus'$

V

ouz

LA oz <

eu

§

D z

o QD UH

iii

X

E

X

CC cc <

O

AV

V

AV

V

AV

FIGURA e37-14 Ilustrare schematică a celor patru cauze ale disocierii AV. O bradicardie sinusală care permite scăparea unui ritm de joncțiune AV care nu captează atrile retrograd ilustrează cauza I; apar capturi intermitente de sinus (a treia undă P) și produc disociere AV incompletă. Pentru cauza II, TV fără captură atrială retrogradă produce disociere AV completă (vezi Fig. 37-27 și e37-15). Ca a treia cauză, bloc AV complet cu un ritm de evacuare ventricular este diagramat (vezi Fig. 39-48 și 39-e13). În panoul de jos, este prezentată combinația de cauze II și III, care reprezintă o tahicardie joncțională AV neparoxistică și un anumit grad de bloc AV.

FIGURA e37-15 Tahicardie joncțională AV nonparoxistică la un adult tânăr sănătos. Sus, Această tahicardie apare la un interval destul de regulat (complexe în formă de W) și este întreruptă intermitent cu capturi sinusale care produc blocuri funcționale de ramură dreaptă și stângă. Mijloc, două unde P sunt indicate prin vârfuri de săgeți. Viteza de descărcare joncțională este de aproximativ 120 bătăi/min (lungimea ciclului = 500 msec) iar ritmul este neregulat, uneori scurtat de capturile sinusurilor sau întârziat de conducerea ascunsă care resetează și deplasează focarul joncțional. În partea de jos, masajul sinusului carotidian încetinește atât rata joncțională, cât și cea sinusală.

Fibrilația atrială: caracteristici clinice, mecanisme și management Fred Morady și Douglas P Zipes

CARACTERISTICI ELECTROCARDIOGRAFICE, 798

CLASIFICAREA ATRIALE

FIBRILAȚIE, 798

EPIDEMIOLOGIA ATRIALE

FIBRILAȚIE, 800

MECANISME ATRIALE

FIBRILAȚIE, 800

FACTORI GENETICI, 801

CAUZELE FIBRILAȚIEI ATRIALE, 801

CARACTERISTICI CLINICE, 801

EVALUARE DIAGNOSTIC, 801

PREVENIREA TROMBOEMBOLICEI

COMPLICAȚII, 802

Stratificarea riscurilor, 802

Aspirina și alte antitrombotice

Agenti, 802

Warfarina, 803

Anticoagulante orale mai noi, 803

Heparină cu greutate moleculară mică, 804

Excizia sau închiderea atrială stângă

Anexă, 805

MANAGEMENTUL ACUT AL ATRICULUI

FIBRILAȚIE, 805

MANAGEMENTUL PE TERMEN LUNG ATRIAL

FIBRILAȚIE, 806

Controlul ratei farmacologice versus controlul ritmului, 806

Controlul ratei farmacologice, 806

Controlul ritmului farmacologic, 807 Controlul ritmului cu alți agenți decât

Medicamente antiaritmice, 807

MANAGEMENT NEFARMACOLOGIC

DE FIBRILAȚIE ATRIALĂ, 808

Stimularea pentru a preveni fibrilația atrială, 808

Ablația cu cateter a fibrilației atriale, 808

Ablația nodului atrioventricular, 810

Abordări chirurgicale ale fibrilației atriale, 811

SINDROME CLINICE SPECIFICE, 811

Fibrilație atrială postoperatorie, 811

Sindromul Wolff-Parkinson-White, 811

Insuficiență cardiacă, 811

Sarcina, 812

PERSPECTIVE DE VIITOR, 812

REFERINȚE, 812

GHID, 813

CARACTERISTICI ELECTROCARDIOGRAFICE

Fibrilația atrială (FA) este o aritmie supraventriculară caracterizată electrocardiografic prin oscilații inițiale cu amplitudine redusă (unde fibrilatoare sau f) și un ritm ventricular neregulat. Undele f au o rată de 300 până la 600 bătăi/min și sunt variabile ca amplitudine, formă și sincronizare. În schimb, undele flutter au o rată de 250 până la 350 bătăi/min și sunt constante în timp și morfologie (Fig. 38-1). În derivația V₁, undele f par uneori uniforme și pot imita undele de flutter (Fig. 38-2). Caracteristica distinctivă de flutterul atrial este absența activității atriale uniforme și regulate în alte derivații ale electrocardiogramei. La unii pacienți, undele f sunt foarte mici și nu sunt perceptibile pe electrocardiogramă. La astfel de pacienți diagnosticul de FA se bazează pe ritmul ventricular neregulat (fig. 38-3).

Frecvența ventriculară în timpul FA în absența agenților dromotropi negativi este de obicei de 100 până la 160 bătăi/min. La pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White, frecvența ventriculară în timpul FA poate depăși 250 bătăi/min din cauza conducerii pe calea accesorie (vezi capitolul 37). Când frecvența ventriculară în timpul FA este foarte rapidă (>170 bătăi/min), gradul de neregularitate este atenuat și ritmul poate părea regulat (Fig. 38-4).

Ritmul ventricular poate fi regulat în timpul FA la pacienții cu stimulator ventricular care sunt ritmați complet și când este prezent un bloc atrioventricular (AV) de gradul trei cu un ritm de evacuare regulat (Fig. 38-5). În aceste cazuri, diagnosticul de FA se bazează pe prezența undelor f. Când există un bloc AV de gradul trei cu o evadare a joncțiunii, un bloc de ieșire Wenckebach în joncțiunea AV (cum poate apărea în timpul toxicității digitale) are ca rezultat o frecvență ventriculară neregulată (vezi capitolele 34 și 37).

CLASIFICAREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

FA care se termină spontan în 7 zile este denumită paroxistică, iar FA prezentă în mod continuu mai mult de 7 zile este numită persistentă. FA persistentă mai mult de 1 an este denumită de lungă durată, în timp ce FA de lungă durată refractară la cardioversie este denumită permanentă. Cu toate acestea, „FA permanentă” nu este neapărat permanentă în sensul literal, deoarece poate fi eliminată cu succes prin ablație chirurgicală sau cateter.

Unii pacienți cu FA paroxistică pot prezenta ocazional episoade persistente și invers. Forma predominantă de FA determină modul în care ar trebui clasificată.

Un factor de confuzie în clasificarea FA este cardioversia și terapia medicamentoasă antiaritmică. De exemplu, dacă un pacient este supus cardioversiei transtoracice la 24 de ore după debutul FA, nu se știe dacă FA ar fi persistat mai mult de 7 zile. Mai mult, terapia medicamentoasă antiaritmică poate schimba FA persistentă în FA paroxistică. În general, se crede că clasificarea FA nu trebuie modificată pe baza efectelor cardioversiei electrice sau a terapiei medicamentoase antiaritmice.

Lone AF se referă la AF care apare la pacienții mai tineri de 60 de ani care nu au hipertensiune arterială sau orice semn de boală cardiacă structurală. Această desemnare este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece pacienții cu FA singuratică prezintă un risc mai scăzut de complicații tromboembolice, eliminând astfel necesitatea anticoagulării cu warfarină. În plus, absența bolilor cardiace structurale permite utilizarea în siguranță a medicamentelor de control al ritmului, cum ar fi flecainida, la pacienții cu FA singuratică.

FA paroxistică poate fi, de asemenea, clasificată clinic pe baza cadrului autonom în care apare cel mai adesea. Aproximativ 25% dintre pacienții cu FA paroxistică au FA vagotonică, în care FA este inițiată la stabilirea unui tonus vagal ridicat, de obicei seara când pacientul se relaxează sau în timpul somnului. Medicamentele care au un efect vagotonic (cum ar fi digitalice) pot agrava FA vagotonică, iar medicamentele care au un efect vagolitic (cum ar fi disopiramida) pot fi deosebit de adecvate pentru terapia profilactică. FA adrenergică apare la aproximativ 10% până la 15% dintre pacienții cu FA paroxistică la stabilirea unui tonus simpatic ridicat, de exemplu, în timpul efortului intens. La pacienții cu FA adrenergică, beta-blocantele nu numai că asigură controlul ratei, dar pot și preveni apariția FA. Majoritatea pacienților au o formă mixtă sau aleatorie de FA paroxistică, fără un model consistent de debut.

Conținut suplimentar este disponibil online la ExpertConsult.

V5

Vi

U

ii

FIGURA 38-1 Comparăția undelor f ale AF (panoul de sus) și undele de flutter ale flutterului atrial (panoul de jos). Rețineți că undele f sunt variabile ca viteză, formă și amplitudine, în timp ce undele de flutter sunt constante ca viteză și toate aspectele morfologiei. Sunt prezentate cablurile V1, II și V5.

FIGURA 38-2 Exemplu de FA cu unde f proeminente în V1 care imită undele de flutter atrial. Rețineți că undele f tipice sunt prezente în derivațiile II și V5, stabilind astfel diagnosticul de FA.

Fibrilația atrială: caracteristici clinice, mecanisme și management

FIGURA 38-3 O electrocardiogramă cu 12 derivații a FA în care undele f nu sunt perceptibile. Frecvența ventriculară neregulată neregulată indică faptul că aceasta este FA și nu un ritm de jonctiune.

Aritmii, moarte subită și sincopă

Vi

II

V5

FIGURA 38-4 Înregistrarea FA cu o frecvență ventriculară rapidă de 160 bătăi/min. Sunt prezentate cablurile V1, II și V5. La o analiză rapidă poate părea să existe o frecvență regulată în concordanță cu tahicardia paroxistică supraventriculară. La o examinare mai atentă, însă, este clar că rata este neregulată.

EPIDEMIOLOGIA FIBRILAȚIEI ATRIALE

FA este cea mai frecventă aritmie tratată în practica clinică și cea mai frecventă aritmie pentru care pacienții sunt internați; aproximativ 33% din spitalizările legate de aritmie sunt pentru FA. FA este asociată cu o creștere de aproximativ cinci ori a riscului de accident vascular cerebral și o creștere de două ori a riscului de mortalitate de toate cauzele.¹ FA este asociată și cu dezvoltarea insuficienței cardiace.

Estimările numărului real de persoane cu FA în Statele Unite variază între 2,3 și 5 milioane în majoritatea studiilor. Incidența FA este legată de vârstă și sex și variază de la 0,1% pe an înainte de vârsta de 40 de ani până la mai mult de 1,5% pe an la femei și mai mare de 2% pe an la bărbații cu vârsta peste 80 de ani. Insuficiența cardiacă, boala valvulară aortică și mitrală, mărirea atriului stâng, hipertensiunea și vârsta înaintată sunt factori de risc independenți pentru dezvoltarea FA, la fel ca obezitatea și apneea obstructivă în somn² (vezi capitolul 75). Un alt factor de risc este psoriazisul, care, atunci când este sever, triplează riscul de FA la pacienții cu vârsta sub 50 de ani.³

Un studiu de cohortă la nivel comunitar din Olmstead County, Minnesota, a raportat că incidența ajustată în funcție de vârstă a FA la 1000 de ani-persoană a crescut semnificativ între 1980 și 2000 de la 4,4 la 5,4 la bărbați și de la 2,4 la 2,8 la femei. O creștere a obezității a reprezentat 60% din creșterea ajustată în funcție de vârstă a incidenței FA. Numărul de pacienți cu FA din Statele Unite a fost estimat la 3,2 milioane în 1980 și 5,1 milioane în 2000 și a fost proiectat să fie de 12,1 până la 15,9 milioane în 2050, toate fiind mai mari decât estimările anterioare.

MECANISME DE FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Mecanismele responsabile de FA sunt complexe. Evenimentele de declanșare pot diferi de mecanismele de întreținere. În plus, fenotipurile clinice ale FA paroxistică, persistentă și persistentă de lungă durată au caracteristici electrofiziologice diferite din cauza remodelării și a diferiților modulatori clinici care afectează substratul, cum ar fi insuficiența cardiacă, întinderea atrială și ischemia, influențele simpatovagale, inflamația și fibroza.

Există probabil două mecanisme electrofiziologice ale FA: unul sau mai multe focare automate, declanșate sau microreintrante, așa-numitele drivere, care se declanșează cu viteze rapide și provoacă o activitate asemănătoare fibrilației și multiple circuite de reintrare care serpuiesc prin atriul care anihilează și reformează undele, perpetuând astfel fibrilația. În multe studii, atriul stâng conține locul de descărcare de frecvență dominantă, cu un gradient de la stânga la dreapta. Ambele mecanisme pot fi prezente simultan. Într-un studiu recent, hărțile computaționale au fost obținute la pacienți prin procesarea semnalului a mai multor electrograme înregistrate simultan în timpul FA.⁵ Această tehnică poate dezvălui rotoarele electrice și sursele focale. O medie de 2,1 surse a fost găsită la 97% din 101 pacienți, 70% fiind rotori și 30% surse focale.

Descărcările rapide din venele pulmonare sunt cei mai frecvenți factori declanșatori ai FA și pot juca, de asemenea, un rol perpetuator, mai mult în FA paroxistică decât în FA

persistentă. Acesta este motivul pentru care izolarea venelor pulmonare este deosebit de eficientă pentru eliminarea FA paroxistică. În FA persistentă, modificările substratului atrial, inclusiv fibroza interstițială, care contribuie la conducerea lentă, discontinuă și anizotropă, pot da naștere la electrograme atriale fracționate complexe (CFAE) și reintrare. Prin urmare, izolarea venelor pulmonare este rareori suficientă pentru a elimina FA persistentă și este de obicei necesară ablația suplimentară a substratului atrial.

FACTORI GENETICI

Au fost identificate mai multe mutații care sunt responsabile de FA familială și care predispun la FA.⁶ Aceste mutații determină un câștig de funcție a curenților de potasiu de repolarizare care are ca rezultat scurtarea refractarității atriale și facilitarea reintrării atriale. De asemenea, au fost identificate polimorfisme multiple care sunt asociate cu FA idiopatică, sunt asociate cu boli structurale ale inimii sau apar postoperator.⁶ Aceste polimorfisme se află în gene care afectează canalele de potasiu și sodiu, sarcolipină, sistemul reninangiotensină, conexină 40, oxid nitric sintaza endotelial și interleukin-10. Rezultatele finale sunt modificări în manipularea calciului, fibroză, conducere și inflamație care predispun la FA.

CAUZE ALE FIBRILAȚIEI ATRIALE

Majoritatea pacienților cu FA au hipertensiune arterială (de obicei cu hipertrofie ventriculară stângă; vezi capitolele 43 și 44) sau o altă formă de boală cardiacă structurală. Pe lângă boala cardiacă hipertensivă, cele mai frecvente anomalii cardiace asociate cu FA sunt boala cardiacă ischemică, boala valvei mitrale, cardiomiopatia hipertrofică și cardiomiopatia dilatativă. Cauzele mai puțin frecvente ale FA sunt cardiomiopatiile restrictive, cum ar fi amiloidoza, pericardita constrictivă și tumorile cardiace. Hipertensiunea pulmonară severă este adesea asociată cu FA.

Obezitatea și apneea obstructivă în somn (vezi capitolul 75) sunt asociate între ele și s-a descoperit că ambele cresc în mod independent riscul de FA.² Datele disponibile sugerează că dilatarea atrială și o creștere a factorilor inflamatori sistemici sunt responsabile pentru relația dintre obezitate și FA. Mecanismele posibile ale FA la pacienții cu apnee în somn includ hipoxia, creșterea tonusului autonom și hipertensiunea arterială.

FA se poate datora unor cauze temporare sau reversibile. Cele mai frecvente cauze temporare sunt consumul excesiv de alcool (inima de vacanță), intervenția chirurgicală pe cord deschis sau toracic, infarctul miocardic, pericardita (vezi capitolul 71), miocardita și embolia pulmonară (vezi capitolul 73). Cea mai frecventă cauză corectabilă este hipertiroidismul (vezi capitolul 81).

FA este uneori indusă de tahicardie. Pacienții cu FA indusă de tahicardie au cel mai adesea o tahicardie cu reintrare a nodului AV sau o tahicardie legată de sindromul Wolff-Parkinson-White care degenerază în FA. Dacă un pacient cu FA are antecedente de palpitații rapide și regulate înainte de apariția palpitațiilor neregulate sau are un model electrocardiografic Wolff-Parkinson-White, acest lucru ar trebui să ridice suspiciunea de FA indusă de

tahicardie. Tratamentul tahicardiei care declanșează FA adesea, dar nu întotdeauna, previne recidivele FA.

CARACTERISTICI CLINICE

Simptomele FA variază foarte mult de la un pacient la altul și variază de la deloc până la sever și invalidant funcțional. Cele mai frecvente simptome ale FA sunt palpitațiile, oboseala, dispneea, intoleranța la efort și amețeala. Poliuria poate apărea din cauza eliberării hormonului natriuretic atrial. Mulți pacienți cu FA paroxistică simptomatică au, de asemenea, episoade asimptomatice, iar unii pacienți cu FA persistentă prezintă simptome doar intermitent, făcând astfel dificilă evaluarea cu precizie a frecvenței și duratei FA pe baza simptomelor.

Se estimează că aproximativ 25% dintre pacienții cu FA sunt asimptomatici, mai frecvent pacienții în vârstă și cei cu FA persistentă. Astfel de pacienți sunt uneori clasificați în mod eronat ca având FA asimptomatică, în ciuda prezenței oboselii sau intoleranței la efort. Deoarece oboseala este un simptom nespecific, este posibil să nu fie în mod clar din cauza FA persistentă. „Cardioversia de diagnostic” poate fi utilă prin menținerea ritmului sinus al timp de cel puțin câteva zile pentru a determina dacă un pacient se simte mai bine în ritmul sinus. Aceasta poate oferi o bază pentru a urmări o strategie de control al ritmului versus control al ratei.

Sincopa este un simptom mai puțin frecvent al FA. Poate fi cauzată de o pauză lungă a sinusului la terminarea FA la un pacient cu sindrom de sinus bolnav. Sincopa poate apărea și în timpul FA cu o frecvență ventriculară rapidă fie din cauza sincopei neurocardiogene (vasodepresoare) care este declanșată de tahicardie, fie din cauza unei scăderi severe a tensiunii arteriale secundară unei reduceri a debitului cardiac.

Pacienții cu FA asimptomatici sau minim simptomatici nu sunt îndemnați să solicite îngrijiri medicale și pot fi observați inițial cu o complicație tromboembolică, cum ar fi accidentul vascular cerebral sau debutul insidios al simptomelor de insuficiență cardiacă, care în cele din urmă duce la insuficiență cardiacă congestivă floridă.

Semnul distinctiv al FA la examenul fizic este un puls neregulat. Intervale scurte RR în timpul FA nu permit timp adecvat pentru umplerea diastolică a ventriculului stâng, ceea ce are ca rezultat un volum stroke scăzut și absența pulsului periferic palpabil. Acest lucru duce la un „deficit de puls”, în timpul căruia pulsul periferic nu este la fel de rapid ca rata apicală. Alte manifestări ale FA la examenul fizic sunt pulsațiile venoase jugulare neregulate și intensitatea variabilă a primului zgomot cardiac.

EVALUARE DIAGNOSTIC

La un pacient care descrie palpitații neregulate sau rapide care sugerează FA paroxistică, monitorizarea ambulatorie este utilă pentru a documenta dacă FA este responsabilă pentru

simptome. Dacă simptomele apar zilnic, este adecvată o înregistrare Holter de 24 de ore. Cu toate acestea, monitorizarea prelungită timp de 2 până la 4 săptămâni cu un monitor de evenimente sau prin telemetrie cardiacă mobilă în ambulatoriu este adecvată pentru pacienții ale căror simptome sunt sporadice (vezi capitolul 34).

Istoricul ar trebui să vizeze determinarea tipului și severității simptomelor, primul debut al FA, dacă FA este paroxistică sau persistentă, declanșatorii pentru FA, dacă episoadele sunt aleatorii sau apar în anumite momente (cum ar fi în timpul somnului) și frecvența și durata episoadelor. Când nu este clar din istoric, 2 până la 4 săptămâni de monitorizare ambulatorie cu un monitor de evenimente cu autodeclanșare sau prin telemetrie cardiacă mobilă ambulatoriu este utilă pentru a determina dacă FA este paroxistică sau persistentă și pentru a cuantifica sarcina FA la pacienții cu FA paroxistică. De asemenea, istoricul ar trebui să fie îndreptat către identificarea cauzelor potențial corectabile (de exemplu, hipertiroidism, consum excesiv de alcool), boli cardiace structurale și afecțiuni comorbide.

Testele de laborator ar trebui să includă teste ale funcției tiroidiene, teste ale funcției hepatice și teste ale funcției renale. Ecocardiografia este întotdeauna adecvată pentru a evalua dimensiunea atrială și funcția ventriculară stângă și pentru a căuta hipertrofia ventriculară stângă, boala cardiacă congenitală (vezi capitolul 62) și boala cardiacă valvulară. Radiografia toracică este adecvată dacă istoricul sau constatările la examenul fizic sugerează o boală pulmonară (vezi capitolul 15). Un test de stres este adecvat pentru evaluarea bolii cardiace ischemice la pacienții cu risc (vezi capitolul 13).

PREVENIREA COMPLICAȚILOR TROMBOEMBOLICE

Stratificarea riscurilor

Un obiectiv major al terapiei la pacienții cu FA este prevenirea complicațiilor tromboembolice, cum ar fi accidentul vascular cerebral. Este bine stabilit că warfarina este mai eficientă decât aspirina pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice.⁷ Cu toate acestea, din cauza riscului de hemoragie în timpul terapiei cu warfarină, utilizarea sa ar trebui limitată la pacienții al căror risc de complicații tromboembolice este mai mare decât riscul de hemoragie. Prin urmare, este utilă stratificarea riscului pacienților cu FA pentru a identifica candidații potriviți pentru terapia cu warfarină.

Cei mai puternici predictor ai accidentului vascular cerebral ischemic și ai tromboembolismului sistemic sunt antecedentele de accident vascular cerebral sau un episod ischemic tranzitoriu și stenoza mitrală. Când pacienții cu FA și un accident vascular cerebral ischemic anterior sunt tratați cu aspirină, riscul pentru un alt accident vascular cerebral este foarte mare, în intervalul 10% până la 12% pe an. La celălalt capăt al spectrului de risc se află pacienții cu FA singură, al căror risc cumulativ de 15 ani de accident vascular cerebral a fost raportat a fi în intervalul de 1% până la 2%. În afară de accidentul vascular cerebral anterior, cei mai bine stabiliți factori de risc pentru accident vascular cerebral la pacienții cu FA nonvalvulară sunt diabetul (risc relativ, 1,7), hipertensiunea (risc

relativ, 1,6), insuficiența cardiacă (risc relativ, 1,4) și vârsta de 70 de ani sau mai mult (risc relativ, 1,4 pe deceniu).⁸

O schemă clinică simplă de stratificare a riscului pacienților pe baza factorilor de risc majori este scorul CHADS₂ (insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, vârstă, diabet, accident vascular cerebral). Fiecare dintre primii patru factori de risc valorează 1 punct, iar un accident vascular cerebral anterior sau un eveniment ischemic tranzitoriu valorează 2 puncte. Există o relație directă între scorul CHADS₂ și riscul anual de accident vascular cerebral în absența terapiei cu aspirină sau warfarină. Valoarea clinică a scorului CHADS₂ constă în simplitatea și valoarea sa predictivă. Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că scorul CHA₂DS₂-VASc discriminează mai precis pacienții cu risc scăzut de cei cu risc intermediar.⁹

În acest sistem de scor de risc, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, diabetul, bolile vasculare, cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani și sexul feminin valorează 1 punct fiecare, în timp ce vârsta de 75 de ani sau mai mult și accidentul vascular cerebral anterior sau evenimentul ischemic tranzitoriu valorează 2 puncte. Riscul anual de accident vascular cerebral este zero sau aproape de zero când scorul CHA₂DS₂-VASc este 0, spre deosebire de aproximativ 2% când scorul CHADS₂ este 0,10. Un scor de 1 este asociat cu un risc anual de accident vascular cerebral de aproximativ 3% cu scorul CHADS₂ față de 0,7% cu scorul CHA₂dS₂-VASc (Fig. 38-6).

Un studiu pe scară largă a demonstrat că insuficiența renală este, de asemenea, un factor de risc independent pentru AVC la pacienții cu FA.¹¹ Riscul relativ pentru un eveniment tromboembolic în absența anticoagulării a fost de 1,4 la pacienții cu o rată estimată de filtrare glomerulară mai mică de 45 ml/min/1,73 m². Puterea predictivă a acestui grad de insuficiență renală pentru un eveniment tromboembolic pare să fie echivalentă cu aceasta

FIGURA 38-6 Riscul anual de accident vascular cerebral (risc procentual pe an) pe baza scorurilor CHADS₂ și CHA₂DS₂-VASc. (Pe baza datelor din Lip GY: Implicații ale scorurilor CHA₂[2] DS₂-VASc și HAS-BLED pentru tromboprofilaxia în fibrilația atrială. Am J Med 124:111, 2011.)

de insuficiența cardiacă și vârsta înaintată. Prin urmare, poate fi adecvat să se ia în considerare insuficiența renală în evaluarea profilului de risc al unui pacient cu FA.

Prin definiție, povara FA este mai mare la pacienții cu FA persistentă decât la cei cu FA paroxistică. Poate părea rezonabil să presupunem că riscul de accident vascular cerebral este mai mic la pacienții cu episoade ocazionale de FA autolimitată decât la cei cu FA continuu. Cu toate acestea, datele disponibile indică de fapt că riscul de complicații tromboembolice este același la pacienții cu FA paroxistică și persistentă. Chiar și 15 minute de FA pot fi suficient de lungi pentru a determina activarea trombocitelor cardiace locale și

disfuncția endotelială, care predispon la formarea de trombi în timpul unui episod acut de FA.¹² Prin urmare, tipul de FA nu trebuie luat în considerare în stratificarea riscului pacienților cu FA pentru risc tromboembolic.

Stimulatoarele cardiace cu două camere moderne și defibrilatoarele cardioverter implantabile (ICD) sunt capabile să detecteze episoade scurte de FA asimptomatică care altfel nu ar fi fost detectate clinic. Într-un studiu prospectiv multicentric recent, tahiaritmiile atriale subclinice (frecvența atrială > 190 bătăi/min timp de > 6 minute) au fost detectate prin interogarea dispozitivului la 10,1% dintre pacienții de 65 de ani sau peste cu hipertensiune arterială și fără antecedente de FA care au primit un stimulator cardiac sau ICD.¹³ accident vascular cerebral.

Un aspect important la pacienții tratați cu un anticoagulant oral este riscul de sângerare. Au fost dezvoltate mai multe sisteme de scor pentru stratificarea riscului pentru a evalua susceptibilitatea pacientului la complicații hemoragice. Sistemul de scor cu cel mai bun echilibru între simplitate și acuratețe este scorul HAS-BLED.¹⁴ Componentele acestui scor sunt hipertensiunea arterială, anormalitatea funcției renale sau hepatice, accidentul vascular cerebral, antecedentele sau predispoziția hemoragiilor, raportul internațional normalizat (INR) labil, vârsta înaintată (>75 ani) și medicamentele concomitente (antiagregant plachetar sau antiinflamatoare nesteroidiene) sau antiinflamatoare nesteroidiene. Fiecare dintre aceste componente valorează 1 punct. Pe măsură ce scorul crește de la 0 la maxim 9, există o creștere treptată a riscului de sângerare la pacienții tratați cu warfarină. De exemplu, într-un studiu, rata anuală a sângerărilor majore a fost de 1,1% la pacienții cu un scor HAS-BLED de 0, 3,7% cu un scor de 3 și 12,5% cu un scor de 5,15.

În două studii de cohortă la scară largă care au totalizat 132 372 de pacienți¹⁶ și 170 292 de pacienți¹⁷ cu FA nonvalvulară, scorurile CHA₂DS₂-VASc și HAS-BLED au fost calculate pentru fiecare pacient. Beneficiul clinic net al warfarinei a fost definit ca numărul de accidente vasculare cerebrale în timp ce nu a fost administrat warfarină minus numărul de episoade de sângerare intracranienă în timpul tratamentului cu warfarină. În ambele studii, warfarina a fost asociată cu un beneficiu clinic net, cu excepția cazului în care scorul CHA₂DS₂-VASc a fost 0. La pacienții cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 1 sau mai mare, riscul de accident vascular cerebral în absența warfarinei a depășit numărul de complicații hemoragice în timpul tratamentului cu warfarină.

În ciuda rezultatelor acestor studii de cohortă mari, decizia de a institui anticoagularea la un pacient în practica clinică ar trebui individualizată. Uneori poate fi adecvat să nu se inițieze anticoagularea la un pacient cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 1 sau mai mare. De exemplu, riscul anual de accident vascular cerebral la un pacient cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 2 este de aproximativ 2%, ceea ce justifică de obicei utilizarea warfarinei. Cu toate acestea, dacă acel pacient are un scor HAS-BLED de 5 sau mai mare, care este asociat cu un risc anual de sângerare majoră de 12% sau mai mare, ar fi imprudent să se trateze acel pacient cu warfarină.

Trebuie remarcat faptul că scorul HAS-BLED a fost dezvoltat și validat la pacienții la care warfarina a fost utilizată pentru anticoagulare. Cu excepția INR labil, este probabil ca componentele scorului HAS-BLED să se aplice și pacienților la care se utilizează un inhibitor direct de trombină sau un inhibitor al factorului Xa pentru anticoagulare. Cu toate acestea, valoarea predictivă a scorului HAS-BLED la pacienții tratați cu unul dintre agenții antitrombotici mai noi nu a fost încă determinată.

Aspirina și alți agenți antitrombotici

Aspirina nu previne complicațiile tromboembolice la fel de eficient ca și warfarina la pacienții cu FA. Într-o meta-analiză a cinci

studiile clinice randomizate, aspirina a redus riscul de accident vascular cerebral cu doar 18%.⁷ Într-un studiu recent de cohortă mare de pacienți cu FA nonvalvulară, aspirina nu a avut eficacitate terapeutică în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale.¹⁶ Prin urmare, dacă aspirina este utilizată pentru terapie profilactică, ar trebui utilizată numai la pacienții cu cel mai mic risc de complicații tromboembolice scor 2-CHcA2 (ASC02). Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association/Heart Rhythm Society din 2011 recomandă totuși aspirina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu un scor CHADS2 de 0 și fie aspirina, fie un anticoagulant oral, atunci când scorul CHADS2 este 1,18. Scorul CHA2DS2-VASc pentru a identifica cu acuratețe pacienții cu risc scăzut, cele mai recente linii directoare ale Societății Europene de Cardiologie recomandă nicio terapie antitrombotică atunci când scorul CHA2DS2-VASc este 0 și o decizie individualizată privind nicio terapie antitrombotică față de un anticoagulant oral când scorul CHA2DS2-VASc este 1,19.

Dacă aspirina este utilizată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA, doza zilnică adecvată este de 81 până la 325 mg/zi. Nu sunt disponibile date care să indice superioritatea unei anumite doze pentru prevenirea tromboembolismului.

La pacienții cu un scor CHADS2 mai mare de 1, care nu sunt capabili să tolereze anticoagularea cu warfarină, terapia combinată cu aspirină și inhibitorul plachetar clopidogrel este mai eficientă decât aspirina în monoterapie pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice. Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb (ACTIVE-A), toți pacienții cu FA și unul sau mai mulți factori de risc pentru accident vascular cerebral, care nu erau candidați potriviți pentru anticoagularea cu warfarină, au fost tratați cu 75 până la 100 mg/zi de aspirină. Rezultatul primar a fost un compus de accident vascular cerebral, infarct miocardic, embolie sistemică și moarte vasculară. În comparație cu placebo, clopidogrelul a redus riscul de accident vascular cerebral cu 28% și riscul de rezultat primar cu 11%, dar a crescut riscul de hemoragie majoră. Studiul a demonstrat că pentru fiecare 1000 de pacienți tratați cu combinația de aspirină plus clopidogrel în loc de aspirina în monoterapie, ar fi prevenite 28 de accidente vasculare cerebrale (17 fatale sau invalidante) și 6 infarcte miocardice, cu un cost de 20 de episoade hemoragice majore (3 fatale). Prin urmare, la pacienții cu risc ridicat care nu sunt candidați potriviți pentru warfarină, beneficiile terapiei combinate cu aspirină plus clopidogrel depășesc riscul.

Warfarina

O meta-analiză a studiilor clinice randomizate majore în care warfarina a fost comparată cu placebo pentru prevenirea tromboembolismului la pacienții cu FA a demonstrat că warfarina a redus riscul pentru toate accidentele vasculare cerebrale (ischemice și hemoragice) cu 61%.⁷ INR țintă ar trebui să fie de 2,0 până la 3,0. Această gamă de INR oferă cel mai bun echilibru între prevenirea accidentului vascular cerebral și complicațiile hemoragice. În practica clinică, menținerea INR-ului în intervalul terapeutic a fost o provocare, iar o mare parte a pacienților au adesea un INR mai mic de 2,0. Un mare studiu prospectiv al practicilor comunitare a demonstrat că timpul mediu în intervalul terapeutic la pacienții tratați cu warfarină a fost de doar 66% și că timpul în intervalul terapeutic a fost mai mic de 60% la 34% dintre pacienți. accident vascular cerebral. Mai mult, datele disponibile indică faptul că combinația dintre aspirină și anticoagulare de intensitate scăzută cu warfarină este inferioară warfarinei în intervalul terapeutic standard pentru prevenirea accidentului vascular cerebral.

Riscul anual pentru o complicație hemoragică majoră în timpul anticoagulării cu warfarină este în intervalul 1% până la 2%, iar un predictor puternic al evenimentelor hemoragice majore este un INR mai mare de 3,0. De exemplu, riscul de sângerare intracraniană este de aproximativ două ori mai mare la un INR de 4,0 decât la 3,0. Acest lucru subliniază importanța menținerii INR în intervalul de la 2,0 la 3,0.

Unele studii au indicat că vârsta înaintată poate fi un factor de risc pentru hemoragia intracraniană la pacienții cu FA care sunt tratați cu warfarină. Teama de complicații hemoragice poate determina unii medici să favorizeze utilizarea aspirinei în detrimentul warfarinei la adulții în vârstă. Cu toate acestea, date recente indică faptul că raportul risc-beneficiu al warfarinei este mai favorabil decât cel al aspirinei, chiar și la pacienții cu vârsta peste 75 de ani. Un studiu clinic randomizat (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) a înrolat 973 de pacienți cu vârsta peste 75 de ani (vârsta medie, 82 de ani) cu FA și i-a repartizat aleatoriu la tratament cu 75 mg/zi de aspirină sau cu warfarină ajustată pentru a menține un INR de 2,0 până la 3. (ischemică sau hemoragică), hemoragie intracraniană și embolie arterială, iar durata medie de urmărire a fost de 2,7 ani. Riscul anual pentru obiectivul compozit a fost semnificativ mai mare în grupul cu aspirină (3,8%) decât în grupul cu warfarină (1,8%), chiar și atunci când analiza a fost limitată la pacienții cu vârsta peste 85 de ani. Aceste date sugerează că vârsta nu trebuie considerată o contraindicație a tratamentului cu warfarină la pacienții cu FA.

Este bine stabilit că factorii genetici influențează doza de warfarină necesară pentru a menține INR în intervalul terapeutic. Au fost identificate mai multe polimorfisme cu un singur nucleotide care afectează metabolismul warfarinei. Algoritmii bazați pe factori farmacogenetici (vezi capitolul 9) și clinici îmbunătățesc acuratețea inițierii dozei de warfarină mai mult decât algoritmii bazați numai pe factori clinici, în special pentru valorile aberante care necesită 21 mg/săptămână sau mai puțin sau 49 mg/săptămână sau mai mult de warfarină pentru a menține un INR terapeutic²³. genotiparea pentru CYP2C9 (o izoformă a citocromului P-450) și VKORC1 (o subunitate complexă de epoxid reductază de

vitamina K) nu a îmbunătățit timpul în intervalul terapeutic, care a fost de aproximativ 70% în ambele grupuri.

Anticoagulante orale mai noi

Inhibitorii direcți ai trombinei și inhibitorii factorului Xa au mai multe avantaje față de antagoniștii vitaminei K precum warfarina, cel mai notabil fiind un regim de dozare fixă, care elimină necesitatea monitorizării unui test de laborator precum INR. Dabigatran, un inhibitor oral direct al trombinei și rivaroxaban, un inhibitor al factorului Xa, au fost aprobate de Food and Drug Administration pentru prevenirea accidentului vascular cerebral/embolie la pacienții cu FA nonvalvulară în 2010 și, respectiv, 2011. Un alt inhibitor al factorului Xa, apixaban, era de așteptat să obțină aprobarea Food and Drug Administration în 2013.

Studiile clinice randomizate au demonstrat că fiecare dintre aceste trei noi anticoagulante orale nu este inferior sau superior warfarinei ca eficacitate și siguranță. Aceste studii au inclus pacienți cu FA nonvalvulară care prezentau factori de risc pentru accident vascular cerebral. În studiul RE-LY, dabigatranul în doză de 150 mg de două ori pe zi a fost asociat cu un risc mai scăzut de accident vascular cerebral și embolie sistemică decât a fost warfarina și o rată similară de hemoragie majoră. sângerări care nu diferă de cele ale warfarinei.²⁶ Cu toate acestea, hemoragia intracraniană și sângerarea fatală au fost mai puțin frecvente în cazul rivaroxaban. În studiul ARISTOTLE, apixaban în doză de 5 mg de două ori pe zi a fost superior warfarinei în prevenirea accidentului vascular cerebral/embolie sistemică și a fost asociat cu un risc mai scăzut de complicații hemoragice și mortalitate mai scăzută (Fig. 38-7).²⁷

Anticoagulantele orale mai noi, pe lângă eliminarea necesității monitorizării de laborator, au și alte avantaje față de warfarină: mai puține interacțiuni medicamentoase, fără interacțiuni cu alimente și un debut rapid al acțiunii care înlătură necesitatea terapiei de legătură. Cu toate acestea, au și unele dezavantaje în comparație cu warfarina: cost mai mare, mai multe efecte secundare gastrointestinale în cazul dabigatranului, dozare de două ori pe zi în cazul dabigatranului și apixabanului și absența unui test de laborator pentru verificarea conformității. În plus, acești agenți nu pot fi utilizați în siguranță la pacienții cu boală renală severă. O altă limitare este că efectele anticoagulantelor mai noi pot fi dificil de inversat la pacienții cu supradozaj sau hemoragie. De exemplu, într-un studiu din 2011, un singur bolus de 50 UI/kg de protrombină

Sa demonstrat că concentratul complex inversează rapid și complet efectul anticoagulant al rivaroxaban, dar nu al dabigatranului.²⁸ Cu toate acestea, pentru mulți pacienți cu FA, avantajele anticoagulantelor mai noi depășesc dezavantajele.

Principalele societăți profesionale au încorporat recomandări privind utilizarea factorului Xa și/sau a inhibitorilor direcți ai trombinei în cele mai recente actualizări ale ghidurilor pentru gestionarea FA. Ghidurile de practică ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association/Heart Rhythm Society recomandă dabigatran ca

alternativă utilă la warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral/embolie sistemică la pacienții cu FA paroxistică sau persistentă nonvalvulară și factori de risc pentru accident vascular cerebral. Cu toate acestea, această recomandare este limitată la pacienții fără proteză, cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min, sau cu funcția de coagulare afectată ca urmare a bolii hepatice avansate.²⁹ Ghidurile Societății Europene de Cardiologie recomandă dabigatran, rivaroxaban sau apixaban pentru pacienții cu FA la care menținerea unui tratament terapeutic cu INR ar trebui să fie mai dificilă în timpul tratamentului cu INR. considerate în locul warfarinei ajustate în funcție de doză pentru majoritatea pacienților cu FA nonvalvulară, pe baza beneficiilor lor clinice nete.¹⁹ Ghidurile recomandă, de asemenea, ca acești agenți să nu fie utilizați la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min.

O problemă care nu a fost abordată într-un studiu clinic randomizat este dacă noile anticoagulate orale oferă o protecție adecvată împotriva complicațiilor tromboembolice ale cardioversiei transtoracice. Deși nu a fost studiată prospectiv, siguranța dabigatranului la pacienții supuși cardioversiei a fost evaluată într-o analiză post-hoc a studiului RE-LY.³⁰ Un subgrup de 1336 de pacienți au suferit cardioversie după 3 săptămâni sau mai mult de tratament cu dabigatran, 150 mg de două ori pe zi, sau warfarină ajustată în funcție de doză cu un INR de 32000. Rata accidentului vascular cerebral/embolie sistemică la 30 de zile nu a diferit semnificativ între grupul cu dabigatran (0,3%) și grupul cu warfarină (0,6%). De asemenea, nu a existat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește rata de sângerare majoră (0,6% în ambele grupuri). Aceste date sugerează că dabigatranul este o alternativă sigură și eficientă la warfarină la pacienții care necesită cardioversie. Cu toate acestea, deoarece complianța pacientului și efectul terapeutic al dabigatranului nu pot fi confirmate prin teste de laborator, o ecocardiogramă transesofagiană precardioversivă pentru a exclude un tromb atrial stâng poate fi adecvată mai des la pacienții tratați cu dabigatran decât la cei tratați cu warfarină.

Debutul acțiunii dabigatranului, rivaroxabanului și apixabanului este de aproximativ 1,5 până la 2 ore după o doză. Timpul de înjumătățire al dabigatranului și apixabanului variază între 10 și 16 ore, iar timpul de înjumătățire al rivaroxaban este de 5 până la 9 ore. Aceste anticoagulate își pierd cea mai mare parte din efect la 24 de ore după întreruperea tratamentului. Debutul rapid al acțiunii și eliminarea elimină necesitatea terapiei de legătură cu heparină atunci când tratamentul cu unul dintre noile anticoagulate este întrerupt pentru o procedură chirurgicală sau invazivă. Într-un studiu recent al pacienților tratați cu dabigatran care au fost supuși ablației FA cu cateter radiofrecvență, dabigatranul a fost suspendat în dimineața procedurii.³¹ Studiul a inclus un grup de comparație de pacienți care au suferit ablație cu cateter de radiofrecvență a FA în timpul terapiei neîntrerupte cu warfarină la un INR de 2,0 până la 3,0. Complicațiile hemoragice majore au apărut semnificativ mai des în grupul cu dabigatran (6%) decât în grupul cu warfarină (1%). Rezultatele acestui studiu demonstrează că dabigatranul trebuie reținut timp de cel puțin 24 de ore înainte de o procedură invazivă sau chirurgicală.

Heparină cu greutate moleculară mică

Heparina cu greutate moleculară mică are un timp de înjumătățire mai lung decât heparina nefracționată și un efect antitrombotic previzibil care se obține cu o doză fixă administrată subcutanat de două ori pe zi. Deoarece heparina cu greutate moleculară mică poate fi autoinjectată de

pacienților din afara spitalului, este o alternativă practică la heparina nefracționată pentru inițierea anticoagulării cu warfarină la pacienții cu FA. Terapia de legătură cu heparină cu greutate moleculară scăzută trebuie continuată până când INR este de 2,0 sau mai mare.

Datorită costului său ridicat, heparina cu greutate moleculară mică este rareori utilizată în practica clinică ca înlocuitor pentru anticoagularea convențională pe termen lung. Heparina cu greutate moleculară mică este utilizată în mod obișnuit ca o punte temporară către anticoagularea terapeutică atunci când terapia cu warfarină este inițiată sau la pacienții cu risc ridicat timp de câteva zile înainte și după o procedură medicală sau stomatologică când anticoagularea cu warfarină a fost suspendată.

Excizia sau închiderea apendicelui atrial stâng

Aproximativ 90% din trombii atriului stâng se formează în apendice și, prin urmare, excizia sau închiderea cu succes a apendicelui atriului stâng ar trebui să reducă semnificativ riscul de complicații tromboembolice la pacienții cu FA. Tehnicile chirurgicale constau fie în excizie, fie în închidere prin sutură sau capsare. Eficacitatea acestor tehnici este variabilă și probabil depinde atât de tehnică, cât și de operator. Ecocardiografia transesofagiană postoperatorie a demonstrat că apendicele a fost închis cu succes la doar 40% din 137 de pacienți.³² Rata de închidere cu succes a fost mai mare atunci când apendicele a fost excizat (73%) decât atunci când a fost închis prin sutură (23%). De remarcat este că închiderea completă nu a fost realizată niciodată prin capsarea apendicelui. Trombi de apendice atriului stâng nu au fost niciodată observați la ecocardiografia transesofagiană după excizia apendicelui, dar au fost observați la 41% dintre pacienții care au suferit închiderea apendicelui. Prin urmare, ecocardiografia transesofagiană trebuie efectuată după închiderea chirurgicală a apendicelui atriului stâng pentru a confirma închiderea cu succes înainte de întreruperea anticoagulării.

Închiderea apendicelui atrial stâng poate fi realizată și percutanat cu un dispozitiv implantat destinat să sigileze apendicele. Un studiu clinic randomizat (PROTECT AF) a comparat eficacitatea unui dispozitiv de închidere percutanată față de warfarină pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice la 707 pacienți cu FA și un scor CHADS₂ de 1 sau mai mare.³³ Dispozitivul s-a dovedit a fi neinferior warfarinei pentru eficacitatea primară a eficacității primare a compozitelor compozite, warfarinei și mortalității cardiovasculare, endpoint și cardiovasculare. pentru AVC hemoragic (reducere de 91%). Rata complicațiilor a fost de aproximativ patru ori mai mare în brațul dispozitivului, cea mai frecventă complicație fiind efuziunea pericardică. Studiul a demonstrat că închiderea percutanată a apendicelui atriului stâng este o alternativă eficientă la warfarină la pacienții cu FA. Un alt studiu recent a arătat că riscul de efuziune pericardică scade semnificativ pe măsură ce

experiența operatorului crește.³⁴ Aprobarea dispozitivului de închidere a anexei atriului stâng de către Food and Drug Administration așteaptă date suplimentare de siguranță.

Este probabil ca dispozitivul de închidere a apendicelui atriului stâng să aibă cea mai mare utilitate la pacienții cu risc ridicat cu FA care nu pot tolera sau refuza să ia un anticoagulant oral.

MANAGEMENTUL ACUT AL

FIBRILAȚIA ATRIALA

Pacienții care merg la departamentul de urgență din cauza FA au, în general, o frecvență ventriculară rapidă, iar controlul frecvenței ventriculare este cel mai rapid realizat cu diltiazem sau esmolol intravenos. Dacă pacientul este instabil hemodinamic, cardioversia transtoracică imediată poate fi adecvată. Dacă FA a fost prezentă mai mult de 48 de ore sau dacă durată este neclară și pacientul nu primește deja un anticoagulant, cardioversia trebuie precedată de ecocardiografie transesofagiană pentru a exclude un tromb atrial stâng.

Dacă pacientul este stabil hemodinamic, decizia de a restabili ritmul sinus al prin cardioversie se bazează pe mai mulți factori, inclusiv simptome, episoade anterioare de FA, vârstă, dimensiunea atriului stâng și terapia medicamentoasă antiaritmică actuală. De exemplu, la un pacient în vârstă ale cărui simptome se rezolvă odată ce frecvența ventriculară este controlată și care a avut deja recurențe precoce ale FA în ciuda terapiei medicamentoase de control al ritmului, încercările suplimentare de cardioversie nu sunt de obicei adecvate. Pe de altă parte, cardioversia este în general adecvată pentru pacienții cu FA simptomatică care sunt văzuți cu un prim episod de FA sau care au avut intervale lungi de ritm sinus al între episoadele anterioare.

Dacă se decide cardioversia pentru un pacient stabil hemodinamic cu FA care nu pare a fi autolimitat, trebuie luate două decizii de management: cardioversie precoce versus întârziată și cardioversie farmacologică versus electrică.

Avantajele cardioversiei precoce sunt ameliorarea rapidă a simptomelor, evitarea necesității ecocardiografiei transesofagiene sau a anticoagulării terapeutice cu 3 până la 4 săptămâni înainte de cardioversie dacă aceasta este efectuată în decurs de 48 de ore de la debutul FA și, posibil, un risc mai scăzut de recidivă precoce a FA din cauza remodelării atriale mai reduse (vezi capitolul 33). Un motiv pentru amânarea cardioversiei este indisponibilitatea ecocardiografiei transesofagiene la un pacient neanticoagulat cu FA de durată neclară sau cu o durată mai mare de 48 de ore. Alte motive includ un tromb atrial stâng observat la ecocardiografia transesofagiană (vezi Fig. 15-91), o suspiciune (pe baza episoadelor anterioare de FA) că FA se va converti spontan în câteva zile sau o cauză corectabilă a FA (de exemplu, hipertiroidismul).

Când cardioversia este efectuată devreme în cursul unui episod de FA, cardioversia farmacologică sau electrică este o opțiune. Cardioversia farmacologică are avantajul de a nu

necesita anestezie generală sau sedare profundă. În plus, probabilitatea unei recidive imediate a FA poate fi mai mică cu cardioversia farmacologică decât cu cardioversia electrică. Cu toate acestea, cardioversia farmacologică este asociată cu un risc de efecte adverse ale medicamentelor și nu este la fel de eficientă ca cardioversia electrică. Este foarte puțin probabil ca cardioversia farmacologică să fie eficientă dacă durata FA este mai mare de 7 zile.

Medicamentele care pot fi administrate intravenos pentru cardioversia FA constau din ibutilida, procainamida și amiodarona. Pentru episoadele de FA cu o durată mai scurtă de 2 până la 3 zile, eficacitatea acestor medicamente este de aproximativ 60% până la 70% pentru ibutilidă, 40% până la 50% pentru amiodarona și 30% până la 40% pentru procainamidă. Pentru a minimiza riscul de prelungire a intervalului QT și tahicardie ventriculară polimorfă (torsada vârfulor; vezi capitolul 37), utilizarea ibutilidei trebuie limitată la pacienții cu o fracție de ejeție mai mare de 35%. Cardioversia farmacologică acută a FA poate fi încercată și cu medicamente administrate oral la pacienții fără boală cardiacă structurală. Cei mai frecvent utilizați agenți orali pentru conversia acută a FA sunt propafenona (300 până la 600 mg) și flecainida (100 până la 200 mg). Este prudent să se administreze aceste medicamente sub supraveghere prima dată când sunt utilizate. Dacă nu se observă efecte adverse ale medicamentului, pacientul poate fi atunci un candidat adecvat pentru terapie cu medicamente antiaritmice episodice, autoadministrate, în ambulatoriu.

Eficacitatea cardioversiei transtoracice este de aproximativ 95%. Socurile cu forme de undă bifazice convertesc AF mai eficient decât șocurile cu forme de undă monofazice și permit utilizarea șocurilor cu energie mai mică, ceea ce duce la un risc mai mic de iritare a pielii. O putere adecvată a primului șoc folosind o formă de undă bifazică este de 150 până la 200 J, urmată de șocuri de ieșire mai mari dacă este necesar. Dacă un șoc bifazic 360-J nu are succes, ibutilida trebuie perfuzată înainte de administrarea unui alt șoc, deoarece scade necesarul de energie de defibrilare și îmbunătățește rata de succes a cardioversiei transtoracice.

Două tipuri de eșec al cardioversiei transtoracice apar la pacienții cu FA. Primul tip este eșecul complet de a restabili ritmul sinusal. În această situație, o creștere a rezistenței la șoc sau a perfuziei de ibutilidă duce adesea la cardioversie reușită. Al doilea tip de eșec este reapariția imediată a FA în câteva secunde de la conversia cu succes la ritmul sinusal. Incidența recurenței imediate a FA este de aproximativ 25% pentru episoadele cu o durată mai scurtă de 24 de ore și de aproximativ 10% pentru episoadele cu o durată mai mare de 24 de ore. Pentru acest tip de eșec al cardioversiei, o creștere a rezistenței la șoc nu are nicio valoare. Dacă pacientul nu a primit un

Agent de control al ritmului oral, infuzia de ibutilidă poate fi utilă pentru prevenirea recurenței imediate a FA.

Indiferent dacă cardioversia este efectuată farmacologic sau electric, anticoagularea terapeutică este necesară timp de 3 săptămâni sau mai mult înainte de cardioversie pentru a preveni complicațiile tromboembolice dacă FA a fost în curs de mai mult de 48 de ore.

Dacă momentul apariției FA este neclar, din motive de siguranță, durata FA ar trebui să fie considerată a fi mai mare de 48 de ore. Acești pacienți trebuie să primească anticoagulare terapeutică timp de 4 săptămâni după cardioversie pentru a preveni complicațiile tromboembolice care pot apărea din cauza asomării atriale. Dacă se știe că durata FA este mai mică de 48 de ore, cardioversia poate fi efectuată fără anticoagulare. Pentru a îmbunătăți marja de siguranță, poate fi adecvat să se folosească o limită de 24 de ore pentru durata FA, care permite cardioversia sigură fără anticoagulare.

Când durata FA este mai mare de 48 de ore sau este neclară, o alternativă la 3 săptămâni de anticoagulare terapeutică înainte de cardioversie este anticoagularea cu heparină și ecocardiografia transesofagiană pentru a verifica un tromb atrial stâng. Dacă nu se observă trombi, pacientul poate fi cardiovertit în siguranță, dar totuși necesită 4 săptămâni de anticoagulare terapeutică după cardioversie pentru a preveni tromboembolismul legat de asomarea atrială. Beneficiul clinic major al abordării ghidate de ecocardiografie transesofagiană față de abordarea convențională este că ritmul sinusal este restabilit cu câteva săptămâni mai devreme. În comparație cu abordarea convențională, abordarea ghidată de ecocardiografie transesofagiană nu s-a dovedit că reduce riscul de accident vascular cerebral sau sângerare majoră sau că afectează proporția de pacienți încă în ritm sinusal la 8 săptămâni după cardioversie.

MANAGEMENTUL PE TERMEN LUNG AL FIBRILAȚIEI ATRIALE

Controlul ratei farmacologice versus controlul ritmului

Mai multe studii randomizate au comparat o strategie de control al ritmului cu o strategie de control al ratei la pacienții cu FA. Cel mai mare studiu de departe a fost studiul AFFIRM, care a constat din 4060 de pacienți cu o vârstă medie de 70 de ani care au avut FA timp de 6 ore până la 6 luni.³⁵ La 5 ani de urmărire, prevalența ritmului sinusal a fost de 35% în brațul de control al frecvenței și de 63% în brațul de control al ritmului. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între cele două brațe de studiu în ceea ce privește mortalitatea totală, rata accidentelor vasculare cerebrale sau calitatea vieții. Procentul de pacienți care au necesitat spitalizare a fost semnificativ mai mic în brațul de control al frecvenței (73%) decât în brațul de control al ritmului (80%), iar incidența efectelor adverse ale medicamentelor, cum ar fi torsada vârfurilor, a fost, de asemenea, semnificativ mai scăzută în brațul de control al frecvenței (0,2% față de 0,8%). Autorii studiului AFFIRM au concluzionat că nu există un avantaj de supraviețuire al unei strategii de control al ritmului față de o strategie de control al ratei și că o strategie de control al ratei are avantaje precum o probabilitate mai mică de spitalizare și efecte adverse ale medicamentelor.

Într-o analiză post-hoc a studiului AFFIRM, relația dintre ritmul sinusal, tratament și supraviețuire a fost determinată printr-o analiză în timpul tratamentului în loc de analiza intenției de tratare utilizată în raportul original.³⁶ Sa constatat că ritmul sinusal este asociat în mod independent cu o mortalitate mai scăzută (raportul de risc, 0,53), iar raportul antiaritmie a fost asociat independent cu terapia antiaritmie, rata mortalității crescute. 1,49). Prin urmare, beneficiul potențial al menținerii ritmului sinusal cu

medicamente antiaritmice a fost anulat de efectele adverse ale terapiei medicamentoase antiaritmice. Acest lucru a sugerat că terapiile care mențin ritmul sinus al fără efecte adverse majore pot avea un efect benefic asupra supraviețuirii.

Rezultatele studiului AFFIRM nu trebuie aplicate în mod obișnuit tuturor pacienților cu FA. Decizia de a urma o strategie de control al ritmului versus o strategie de control al ratei ar trebui individualizată, luând în considerare mai mulți factori, inclusiv natura, frecvența și severitatea simptomelor; perioada de timp în care FA a fost prezentă în mod continuu la pacienții cu FA persistentă; dimensiunea atrială stângă; stări comorbide; răspunsul la cardioversii anterioare; vârstă; efectele secundare și eficacitatea medicamentelor antiaritmice utilizate deja pentru tratarea pacientului; și preferința pacientului.

Studiul AFFIRM a demonstrat în mod convingător că o strategie de control al ritmului este de preferat unei strategii de control al ritmului la pacienții asimptomatici sau minim simptomatici de 65 de ani sau peste. La pacienții cu FA persistentă, este rezonabil să se încerce restabilirea ritmului sinus al cu terapie medicamentoasă antiaritmice sau cardioversie transtoracică cel puțin o dată la persoanele de 65 de ani sau mai mici și la cei de 65 de ani sau peste a căror FA este simptomatică în ciuda controlului adecvat al frecvenței cardiace. Dacă FA a fost continuă mai mult de 1 an sau dacă diametrul atriului stâng este foarte mare ($>5,0$ cm), există o probabilitate mare de recidivă precoce a FA, iar acest lucru trebuie luat în considerare pentru a decide cea mai bună strategie. După cardioversie, decizia de a menține pacientul pe terapie medicamentoasă antiaritmice pentru a întârzia următorul episod de FA se bazează pe preferința pacientului, riscul perceput de recidivă precoce a FA și durata ritmului sinus al între cardioversiunile anterioare. Tratamentul prin cardioversie fără terapie zilnică cu medicamente antiaritmice este acceptabil dacă episoadele de FA sunt separate de cel puțin 6 luni. Tratamentul cu un medicament de control al ritmului este de obicei adecvat atunci când FA reapare în câteva luni de la cardioversie.

Cel mai realist obiectiv al terapiei medicamentoase antiaritmice la pacienții cu FA persistentă este de a întârzia debutul următorului episod cu cel puțin câteva luni, nu cu câțiva ani. Este adesea adecvată continuarea terapiei cu un anumit medicament antiaritmice dacă recidivele FA sunt limitate la aproximativ un episod pe an.

La pacienții cu FA paroxistică simptomatică, agresivitatea cu care se urmărește o strategie de control al ritmului ar trebui să fie dictată de frecvența și severitatea simptomelor și de cât de bine este tolerată terapia medicamentoasă antiaritmice. Este mai probabil ca terapia medicamentoasă să fie considerată de succes atunci când pacienților li se reamintește că scopul terapiei nu este suprimarea completă a FA, ci o reducere semnificativă clinic a frecvenței, duratei și severității episoadelor.

O strategie farmacologică de control al ritmului nu trebuie să conste neapărat în terapie medicamentoasă zilnică. Terapia medicamentoasă episodică (abordarea „pilulă în buzunar”) este utilă pentru pacienții ale căror episoade de FA sunt relativ rare. Terapia medicamentoasă episodică este o opțiune rezonabilă pentru pacienții care sunt în mod clar

conștienți de debutul și sfârșitul episoadelor de FA și care au FA singuratică sau doar o boală cardiacă structurală minimă. Un regim de medicamente tipic constă dintr-un medicament de clasă IC (flecainid sau propafenonă) plus un beta-blocant cu acțiune scurtă (de exemplu, propranolol) sau blocant al canalelor de calciu (de exemplu, verapamil) pentru controlul ratei. Mulți pacienți cu episoade rare preferă această abordare deoarece elimină inconvenientele, costurile și posibilele efecte secundare ale terapiei profilactice zilnice. Cu toate acestea, pacienții care sunt invalidați de simptome severe în timpul FA pot prefera terapia profilactică zilnică, chiar dacă episoadele sunt rare.

Mulți pacienți cu FA simptomatică au și episoade asimptomatice. Prin urmare, terapia antitrombotică zilnică pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice este adecvată pentru toți pacienții tratați pentru FA recurentă, indiferent dacă este persistentă sau paroxistică și dacă este utilizată o strategie de control al ritmului sau al ratei. Alegerea fără terapie, a unui anticoagulant oral, a aspirinei sau a combinației de aspirină plus clopidogrel ar trebui să fie dictată de o analiză a factorilor de risc și a toleranței la medicamente.

Controlul ratei farmacologice

O frecvență ventriculară excesiv de rapidă în timpul FA duce adesea la simptome inconfortabile și scăderea toleranței la efort și poate provoca o cardiomiopatie indusă de tahicardie dacă este susținută timp de câteva săptămâni până la luni. Frecvența cardiacă optimă în timpul FA variază în funcție de vârstă și ar trebui să fie similară cu frecvența cardiacă pe care un pacient le-ar avea la un anumit grad de efort în timpul ritmului sinusal. Controlul ritmului cardiac trebuie evaluat atât în repaus, cât și în timpul efortului. În repaus, frecvența ventriculară ideală în timpul FA este în intervalul 60 până la 75 bătăi/min. În timpul efortului ușor până la moderat (de exemplu, mers rapid), rata țintă trebuie să fie de 90 până la 115 bătăi/min; iar în timpul exercițiilor fizice intense, rata ideală este în intervalul 120 până la 160 bătăi/min. Evaluarea optimă a gradului de control al ritmului cardiac este asigurată de o înregistrare Holter ambulatorie de 24 de ore sau de un test de efort.

Agenții orali disponibili pentru controlul pe termen lung a frecvenței cardiace la pacienții cu FA sunt digitalice, beta-blocante, antagoniști ai canalelor de calciu și amiodarona. Agenții de prima linie pentru controlul ratei sunt beta-blocantele și antagoniștii canalelor de calciu verapamilul și diltiazem. O combinație este adesea folosită pentru a îmbunătăți eficacitatea sau pentru a limita efectele secundare, permițând utilizarea unor doze mai mici ale medicamentelor individuale. La pacienții cu disfuncție a nodului sinusal și sindrom tahibrady, utilizarea unui beta-blocant cu activitate simpatomimetică intrinsecă (pindolol, acebutolol) poate asigura controlul frecvenței fără a agrava bradicardia sinusală.

Digitalis poate controla în mod adecvat ritmul în repaus, dar adesea nu oferă un control adecvat al ritmului în timpul efortului. Utilizarea sa este adecvată la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică, la care s-a demonstrat că digitala îmbunătățește rezultatele, cum ar fi insuficiența cardiacă și spitalizarea pentru toate cauzele. La pacienții cu forma vagotonică de FA paroxistică, efectul vagotonic al digitalice poate promova FA. În plus, la pacienții fără

insuficiență cardiacă sistolică, utilizarea unei glicozide digitalice poate avea un efect dăunător asupra supraviețuirii. Într-un studiu mare de anticoagulare care a comparat warfarina cu un inhibitor direct al trombinei (SPORTIF III-IV), digitala a fost asociată în mod independent cu un risc cu 53% mai mare de mortalitate de orice cauză.

Amiodarona este mult mai puțin frecvent utilizată pentru controlul ratei decât ceilalți agenți dromotropi negativi din cauza riscului de toxicitate de organ asociat cu terapia pe termen lung. Amiodarona poate fi o alegere adecvată pentru controlul ratei dacă ceilalți agenți nu sunt tolerați sau sunt ineficienți. De exemplu, amiodarona ar fi o alegere potrivită pentru un pacient cu FA persistentă, insuficiență cardiacă și boală reactivă a căilor respiratorii care nu poate tolera nici un antagonist al canalelor de calciu, nici un beta-blocant și care are o frecvență ventriculară rapidă în ciuda tratamentului cu digitalice.

Controlul strict al ritmului cardiac poate fi dificil de realizat farmacologic. Efectele unei strategii indulgente de control al frecvenței (frecvența de repaus <110 bătăi/min) și ale unei strategii stricte de control al frecvenței (ritmul cardiac de repaus <80 bătăi/min, frecvența în timpul efortului moderat <110 bătăi/min) asupra rezultatelor au fost comparate în mod randomizat la 614 pacienți cu FA persistentă³⁸. episoade și evenimente aritmice majore. Ținta de frecvență cardiacă a fost atinsă la 98% dintre pacienții din grupul de control al frecvenței îngăduitoare față de 67% din grupul de control strict al frecvenței. Incidența rezultatului primar la 3 ani nu a diferit semnificativ între grupul de control al ratei îngăduitoare (12,9%) și grupul de control al ratei stricte (14,9%). Rezultatele sugerează că controlul strict al ratei nu are avantaje față de controlul indulgent al ratei. Cu toate acestea, studiul nu a prezentat date despre severitatea simptomelor, capacitatea de efort sau fracția de ejeție a ventriculului stâng, iar urmărirea a fost limitată la 3 ani. Controlul strict al ratei este încă adesea un obiectiv adecvat pentru ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea capacității funcționale și evitarea cardiomiopatiei induse de tahicardie în timpul urmăririi pe termen lung.

Controlul ritmului farmacologic

Rezultatele studiilor publicate privind eficacitatea medicamentelor antiaritmice pentru FA sugerează că toate medicamentele disponibile, cu excepția amiodaronei, au o eficacitate similară și sunt asociate cu o reducere cu 50% până la 60% a șanselor de recurență a FA pe parcursul unui an de tratament. Singurul medicament care se remarcă ca având o eficacitate mai mare decât celelalte este amiodarona. În studiile care au comparat direct amiodarona cu sotalolul sau medicamentele de clasa I, amiodarona a fost cu 60% până la 70% mai eficientă în suprimarea FA. Cu toate acestea, din cauza riscului de toxicitate asupra organelor, amiodarona nu este terapia medicamentoasă de primă linie adecvată pentru mulți pacienți cu FA. Deoarece eficacitatea agenților de control al ritmului, alții decât amiodarona este în același interval general, selecția unui medicament antiaritmice pentru prevenirea FA este adesea dictată de problemele de siguranță și efecte secundare.

Proaritmia ventriculară de la agenți de clasa IA (chinidină, procainamidă, disopiramidă) și agenți de clasa III (sotalol, dofetilidă, dronedarona, amiodarona) se manifestă prin

prelungirea intervalului QT și tahicardie ventriculară polimorfă (torsade de vârfuri). Factorii de risc pentru acest tip de proaritmie includ sexul feminin, disfuncția ventriculară stângă și hipokaliemia. Riscul pentru torsadele vârfurilor pare să fie mult mai mic cu dronedarona și amiodarona decât cu celelalte medicamente de clasa III. Proaritmia ventriculară rezultată din agenții de clasă IC (flecainidă și propafenonă) se manifestă ca tahicardie ventriculară monomorfă, uneori asociată cu lărgirea complexului QRS în timpul ritmului sinus, dar nu și cu prelungirea intervalului QT. Studiile publicate indică faptul că medicamentele cel mai probabil să producă proaritmie ventriculară sunt chinidina, flecainida, sotalolul și dofetilida. În studiile controlate, acești agenți au crescut riscul de tahicardie ventriculară cu un factor de 2 până la 6.

Evenimentele adverse medicamentoase care au ca rezultat întreruperea terapiei medicamentoase sunt destul de frecvente în cazul medicamentelor pentru controlul ritmului. Sevrăjul din cauza efectelor adverse este cel mai frecvent la chinidină, disopiramidă, flecainidă, sotalol și amiodarona. O analiză a studiilor în care 32 de brațe de tratament au primit un medicament antiaritmice pentru FA a constatat că 10,4% dintre pacienți au întrerupt terapia medicamentoasă din cauza unui eveniment advers medicamentos, cel mai frecvent efecte secundare gastrointestinale și neuropatie.³⁹

Cele mai bune opțiuni pentru terapia medicamentoasă pentru suprimarea FA depind de condițiile comorbide ale pacientului. La pacienții cu FA singuratică sau boală cardiacă minimă (de exemplu, hipertrofie ușoară a ventriculului stâng), flecainida, propafenona, sotalolul și dronedarona sunt medicamente rezonabile de primă linie, iar amiodarona și dofetilida pot fi luate în considerare dacă agenții de primă linie sunt ineficienți sau nu sunt tolerați. La pacienții cu hipertrofie substanțială a ventriculului stâng (grosimea peretelui ventricular stâng > 13 mm), hipertrofia crește riscul de proaritmie ventriculară, iar cea mai sigură alegere pentru terapia medicamentoasă este amiodarona. La pacienții cu boală coronariană, s-a descoperit că câteva dintre medicamentele de clasa I cresc riscul de deces, iar cele mai sigure opțiuni de primă linie sunt dofetilida, sotalolul și dronedarona, amiodarona fiind rezervată pentru utilizare ca agent de linia a doua. La pacienții cu insuficiență cardiacă, mai multe medicamente antiaritmice au fost asociate cu o mortalitate crescută, iar singurele două medicamente cunoscute a avea un efect neutru asupra supraviețuirii sunt amiodarona și dofetilida (vezi capitolul 35).

La momentul aprobării sale de către Food and Drug Administration, dronedarona era cunoscută că crește mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa IV sau la cei cu un episod recent de insuficiență cardiacă decompensată. După aprobare, categoriile de pacienți la care dronedarona este contraindicată s-au extins. Un studiu randomizat (PALLAS) a fost încheiat prematur când s-a constatat că dronedarona crește riscul de insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și deces cardiovascular la următoarele categorii de pacienți: (1) 65 de ani sau peste cu FA permanentă și fie boală coronariană, accident vascular cerebral anterior sau insuficiență cardiacă simptomatică și (2) 75 de ani sau mai mult cu hipertensiune arterială și diabet.

Controlul ritmului cu alți agenți decât medicamentele antiaritmice

Studiile experimentale indică faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) au efecte favorabile asupra remodelării electrice și structurale (vezi capitolul 33). Acest lucru explică de ce s-a demonstrat în unele studii inhibitorii ECA și BRA pentru prevenirea FA. Cu toate acestea, alte studii au demonstrat că acești agenți nu previn FA. De exemplu, într-un studiu clinic randomizat al valsartanului ARB versus placebo la 1442 de pacienți cu boală cardiacă structurală și FA recurentă, rata de recurență a FA a fost de aproximativ 50% în ambele brațe ale studiului și nu a existat nicio dovadă că valsartanul ar fi prevenit FA.⁴¹ Prin urmare, în prezent, dovezile sunt insuficiente pentru a susține utilizarea inhibitorilor ACE și AA pentru unicul scop de prevenire a FA.

Unele dovezi indică faptul că statinele previn FA, poate din cauza efectelor lor antiinflamatorii. O revizuire sistematică a 10 studii observaționale a demonstrat o reducere cu 23% a riscului relativ de FA la pacienții tratați cu statine.⁴² Cu toate acestea, o meta-analiză a șase studii clinice randomizate a concluzionat că statinele nu previn FA, decât după intervenția chirurgicală pe cord deschis.⁴² Prin urmare, datele disponibile nu susțin utilizarea statinelor pentru prevenirea FA.

Acizii grași polinesaturați Omega-3 (PUFA) au un efect antiinflamator și pot avea, de asemenea, efecte directe ale canalelor ionice. Mai multe studii în care tratamentul cu PUFA omega-3 a fost inițiat în momentul cardioversiei FA au demonstrat că nu a fost prevenită FA recurentă. Cu toate acestea, PUFA omega-3 au prevenit FA recurentă după cardioversia FA persistentă în două studii prospective randomizate în care pacienții au fost pretratați cu 2 până la 6 g/zi de ulei de pește timp de 1 lună înainte de cardioversie.^{43,44} Aproape toți pacienții din aceste studii au primit și amiodaronă sau sotalol. Motivul pentru pretratarea cu ulei de pește a fost de a acorda suficient timp pentru ca PUFA omega-3 să fie încorporați în membranele celulare și să își exercite efectele canalelor ionice. Aceste date sugerează că uleiul de pește poate fi util în prevenirea FA recurentă atunci când este utilizat în combinație cu un medicament antiaritmie după cardioversia FA persistentă.

MANAGEMENT NEFARMACOLOGIC

A FIBRILAȚIEI ATRIALE

Stimularea pentru a preveni fibrilația atrială

Studiile clinice randomizate care compară stimularea cu două camere (DDD) cu stimularea ventriculară dreaptă au concluzionat că stimularea atrială previne FA. Studiile sugerează că incidența mai mare a FA în timpul stimulării ventriculare decât în timpul stimulării DDD se poate datora cel puțin parțial unui efect proaritmie al stimulării ventriculare, nu doar unui efect supresor al stimulării atriale.

Studiile care au implicat un număr mic de pacienți au sugerat că stimularea atrială dreaptă dublă sau stimularea septului interatrial lângă fasciculul Bachmann previne FA. Deși este posibil ca aceste tehnici de stimulare atrială să reducă înclinația pentru FA, amploarea efectului pare a fi minimă.

Unele stimulatoare cardiace antibradicardie sunt concepute pentru a preveni și opri FA. Algoritmii de stimulare pentru prevenirea FA constau în stimularea atrială pentru a preveni suprimarea pauzelor postextrasistolice și accelerarea ratei de stimulare atrială atunci când sunt detectate complexe atriale premature repetitive. Atunci când acești algoritmi de stimulare au fost evaluați în mod riguros, s-au dovedit a fi ineficienți sau, în cel mai bun caz, minim eficienți în reducerea sarcinii AF. Stimularea antitahicardică (ATP) pentru a termina FA constă într-o explozie de stimulare atrială rapidă la debutul FA. ATP poate fi util pentru terminarea flutterului atrial sau a tahicardiei atriale, dar este rareori sau vreodată eficient pentru FA.

Din cauza dovezilor insuficiente care să susțină utilizarea sa, stimularea atrială nu este indicată pentru prevenirea FA la pacienții fără bradicardie. La pacienții cu indicație de bradicardie pentru stimulator cardiac și FA paroxistică sau episoade recurente de FA persistentă, datele disponibile susțin în mod clar utilizarea stimulării și a programării pe baza atrială pentru a minimiza cantitatea de stimulare ventriculară.

Ablația cu cateter a fibrilației atriale

Provocări ale ablației fibrilației atriale

Ablația cu cateter elimină în mod fiabil și permanent mai multe tipuri de aritmie, cum ar fi tahicardia cu reintrare nodale AV și tahicardiile mediate de căile accesorii³⁶ (vezi capitolele 35 și 37). Rate de succes mai mari de 95% sunt atinse atunci când substratul aritmiei este bine definit, localizat și stabil temporal. În schimb, substratul aritmiei AF nu este bine înțeles, este de obicei larg răspândit, este variabil între pacienți și poate fi progresiv. În plus, câțiva factori care promovează FA nu pot fi abordați pur și simplu prin ablația cu cateter, inclusiv afecțiunile comorbide precum hipertensiunea arterială și apneea obstructivă în somn, remodelarea structurală a atriilor, factorii inflamatori și factorii genetici (vezi capitolul 8). Prin urmare, chiar dacă recidivele tardive ale tahicardiei reintrante nodale AV sau ale conducerii căii accesorii sunt foarte rare, FA poate recidiva la mai mult de 2 sau 3 ani după o procedură de ablație inițială cu succes.

Selectarea Pacienților

Având în vedere limitările ablației cu cateter a FA, este de obicei adecvat să se trateze pacienții cu cel puțin un medicament de control al ritmului înainte de a lua în considerare ablația cu cateter, în special dacă FA este persistentă, deoarece eficacitatea ablației cu cateter este mai mică pentru FA persistentă decât pentru FA paroxistică. Cei mai adecvați candidați pentru ablația cu cateter au FA simptomatică care le afectează calitatea vieții și nu a răspuns adecvat la terapia medicamentoasă. Candidatul ideal are AF singuratică sau doar o boală cardiacă structurală minimă. Recomandarea pentru ablația cu cateter ar trebui să fie influențată de probabilitatea estimată de succes, iar procedura este cel mai puțin probabil să aibă succes dacă atriul stâng este dilatat semnificativ sau dacă FA persistă mai mult de 4 ani.

Ablația cu cateter a FA este, în general, contraindicată la pacienții care au un tromb atrial stâng sau care nu pot tolera anticoagularea timp de cel puțin 6 până la 8 săptămâni după ablație. Ablația cu cateter este, de obicei, inadecvată la indivizii asimptomatici cu un scor CHA2DS2-VASc mai mare decât 1, a căror singură motivație de a se supune procedurii este eliminarea necesității anticoagulării.

Într-un studiu recent, pacienții cu FA paroxistică simptomatică și fără terapie anterioară de control al ritmului au fost repartizați aleatoriu pentru a fi supuși ablației cu cateter sau tratamentului cu un medicament antiaritmie.⁴⁵ Acest studiu a demonstrat că sarcina de FA cumulativă la 2 ani de urmărire nu a diferit semnificativ între cele două grupuri. Acest rezultat validează recomandarea ca ablația cu cateter să fie rezervată pacienților care nu au răspuns adecvat la tratamentul cu un medicament antiaritmie. Cu toate acestea, ablația cu cateter poate fi o terapie de primă linie adecvată la unii pacienți cu FA: cei mai tineri de 35 de ani cu FA simptomatică, cei cu disfuncție a nodului sinusal la care terapia medicamentoasă antiaritmie este probabil să creeze nevoia unui stimulator cardiac permanent și pacienții care își exprimă aversiune față de terapia medicamentoasă.

Ablația cu cateter cu radiofrecvență

Energia cel mai frecvent utilizată pentru a elimina FA paroxistică prin ablația cu cateter este energia de radiofrecvență furnizată printr-un cateter cu vârf irigat. Energia cu radiofrecvență este furnizată punct cu punct, de obicei în asociere cu un sistem de cartografiere electroanatomică tridimensională ca ghid de navigație și pentru a crea o înregistrare vizuală a siturilor care au fost deja eliminate. Pentru a îmbunătăți acuratețea anatomică, harta electroanatomică a atriului stâng poate fi îmbinată cu o tomografie computerizată sau o imagine prin rezonanță magnetică a atriului stâng și a venelor pulmonare (Fig. 38-8) sau cu o imagine cu ultrasunete generată de ecocardiografie intracardiacă.

Datorită rolului lor important în declanșarea și menținerea episoadelor de FA, aproape toate strategiile de ablație includ izolarea electrică.

FIGURA 38-8 Harta electroanatomică a atriului stâng fuzionată cu o tomografie computerizată a atriului stâng și a venelor pulmonare. Etichetele roșii și gri indică locurile în care energia de radiofrecvență a fost furnizată în antrul venelor pulmonare. LI = vena pulmonară inferioară stângă; LS = vena pulmonară superioară stângă; RS = vena pulmonară superioară dreaptă.

©

a venelor pulmonare (Fig. 38-9 și Video 38-1). O astfel de izolare poate fi realizată fie prin ablație ostială, fie prin ablație pe suprafață largă la 1 până la 2 cm distanță de ostie, în regiunile antrale ale venelor pulmonare. Majoritatea datelor disponibile indică faptul că ablația pe suprafață largă este mai eficientă decât ablația ostială, probabil pentru că vizează

și șoferii care se află în antru, în afara venei pulmonare în sine.⁴⁶ Declanșatorii FA pot apărea și din alte vene toracice, cum ar fi vena cavă superioară, sinusul coronar și vena Marshall. După ce venele pulmonare au fost izolate, infuzia de izoproterenol este utilă pentru a determina dacă sunt prezenți declanșatori non-pulmonari.

Izolarea venelor pulmonare este adesea suficientă pentru a elimina FA paroxistică, dar este de obicei insuficientă pentru FA persistentă. O varietate de strategii de ablație au fost utilizate pentru FA persistentă după ce venele pulmonare au fost izolate: ablația liniară pe acoperișul atriului stâng, istmul mitral sau istmul cavotricuspid; ablația CFAE în atriul stâng, sinusul coronar sau atriul drept; diverse combinații de ablație liniară și CFAE; și ablația plexurilor ganglionate.⁴⁶ Punctul final al ablației cu cateter a FA persistentă este fie completarea unui set de leziuni prespecificat (caz în care ritmul sinusal este restabilit prin cardioversie) fie ablația treptat până când FA se transformă în ritm sinusal.

O abordare nouă a ablației FA se bazează pe ipoteza că FA este susținută de surse localizate, fie rotori și/sau impulsuri focale.⁵ Procesarea semnalului cu software proprietar a permis identificarea impulsurilor focale și a rotorilor, care au fost apoi țintite pentru ablația cu radiofrecvență în timpul episoadelor de FA în curs. O medie de 2,1 surse localizate per pacient a fost identificată la 97% din 101 pacienți. Terminarea sau încetinirea FA a fost realizată cu succes prin ablația surselor localizate în 86% din cazuri. La o medie de 9 luni de urmărire, 82% dintre pacienți nu au suferit de FA față de 45% dintre cei dintr-un grup de control care au suferit ablație convențională. Aceste rezultate timpurii sugerează că impulsul focal și modularea rotorului pot îmbunătăți rezultatele ablației cu cateter a FA.

Pe baza unei analize extinse a unui număr mare de rapoarte publicate, rata generală de succes cu o singură procedură a ablației cu cateter cu radiofrecvență a FA fără terapie cu medicamente antiaritmice este de 57%, iar rata de succes a procedurilor multiple este de 71%.³⁹ Eficacitatea este puternic influențată de tipul de FA ablat. Pentru FA paroxistică, este de așteptat o rată de succes a unei singure proceduri de 60% până la 75% la centrele cu experiență, în timp ce pentru FA persistentă, rata de succes a unei singure proceduri este de obicei de 50% sau mai mică.

Eficacitatea ablației cu cateter cu radiofrecvență a FA se compară favorabil cu cea a terapiei medicamentoase antiaritmice. Într-o meta-analiză a patru studii prospective, randomizate, ablația cu cateter cu radiofrecvență are ca rezultat o supraviețuire fără FA semnificativ mai des decât a fost terapia cu medicamente antiaritmice (76% față de 19%).⁴⁷ Într-un studiu multicentric pe 112 pacienți cu FA paroxistică rezistentă la unul sau mai multe medicamente antiaritmice pulmonare, pacienții izolați aleatoriu suplimentar la medicamente antiaritmice. ablația la discreția operatorului sau terapia medicamentoasă antiaritmice.⁴⁸ Rata de supraviețuire fără FA la 12 luni a fost de 89% în brațul cu ablație după o medie de două proceduri per pacient față de 23% în brațul cu medicament.

Când se evaluează eficacitatea ablației cu cateter a FA, recidivele FA în primele 3 luni după ablație sunt de obicei ignorate. O perioadă de anulare de 3 luni exclude recidivele timpurii care sunt

Izolarea venei pulmonare (PV) folosind integrarea imaginilor. O „ghipsă” de tomografie computerizată semitranslucidă a atriului stâng apare în portocaliu, văzută mai întâi dintr-o perspectivă anterioară. Pe măsură ce filmul rulează, puncte negre apar pe locurile prelevate de un cateter de cartografiere itineran pentru a forma o „cochilie” a conturilor interioare ale atriului stâng. Imaginea se rotește pentru a fi vizualizată din partea dreaptă și apoi din stânga. Odată ce această achiziție este finalizată, cercuri roșii mai mari apar în locurile în care este furnizată energia de radiofrecvență pentru a izola electric PV-urile prin încercuirea orificiilor lor cu leziuni de ablație, începând cu PV-urile stângi și terminând cu PV-urile din dreapta. Imaginea este rotită pentru a permite vizualizarea procesului din diferite unghiuri.

Chiar și la pacienții cu FA simptomatică, recidivele post-ablație pot fi asimptomatice. Prin urmare, evaluarea precisă a eficacității necesită monitorizare timp de cel puțin 7 zile și de preferință timp de 1 lună cu un dispozitiv capabil să detecteze episoadele asimptomatice de FA. În mod ideal, monitorizarea ar trebui efectuată la 6 și 12 luni după procedură.

Cele mai multe recidive ale FA după ablația cu cateter cu radiofrecvență apar în primul an de urmărire. Cu toate acestea, recidivele continuă să apară într-o rată de aproximativ 5% până la 6% pe an timp de câțiva ani după ablație.⁴⁹ Condițiile comorbide în curs de desfășurare, cum ar fi boala cardiacă valvulară, apneea obstructivă în somn și hipertensiunea arterială pot contribui la recidivele tardive ale FA. O altă cauză probabilă a recidivelor tardive de FA la pacienții care au suferit izolarea venelor pulmonare este recuperarea întârziată după leziunea indusă de radiofrecvență care duce la reconectarea venelor pulmonare.⁵⁰

Tahiaritmiile atriale care apar după ablația cu cateter a FA pot lua forma tahicardiei/flutterului atrial, care poate fi fie focală, fie reintratoare. Când strategia de ablație constă numai în izolarea venelor pulmonare, tahicardiile atriale focale post-ablație sunt adesea atribuite recuperării parțiale a conducerii venei pulmonare. Incidența tahicardiei/flutterului atrial de reintrare după ablație este legată de amploarea ablației în alte locuri atriale decât vena pulmonară. Atunci când ablația extensivă este efectuată în atriul stâng sau în ambele atriuri în încercarea de a converti FA în ritm sinusal, tahicardia/flutterul atrial apare în timpul urmăririi la mai mult de 50% dintre pacienți. Aceste aritmii nu răspund bine la terapia medicamentoasă antiaritmică și necesită frecvent o altă procedură de ablație pentru eliminare.

Riscul pentru o complicație majoră după ablația FA cu cateter cu radiofrecvență este de 5% până la 6%.^{39,51} Într-un studiu internațional amplu, cele mai frecvente complicații majore au fost tamponada cardiacă (1,2%), stenoza venoasă pulmonară (1,3%) și tromboembolismul cerebral (0,94%).⁵¹ Riscul raportat pentru leziuni vasculare este de 2%.

Riscul pentru o fistulă atrioesofagiană este probabil mai mic de 0,1%. În ciuda rarității sale, această complicație este de mare îngrijorare, deoarece este adesea letală.

Sondajele internaționale mari au raportat că riscul unei complicații fatale se situează în intervalul de la 0,05% la 0,1%.^{51,52} Într-un sondaj de 32.569 de pacienți care au suferit ablație cu cateter de FA, rata mortalității a fost de 0,1%, iar cele mai frecvente cauze de deces au fost cardiaca (25% din decese), accidentul vascular cerebral (16%), fistul și tamponage (16%). pneumonie (16%).⁵²

O complicație recent recunoscută a ablației cu radiofrecvență este leziunile ischemice cerebrale silentioase. Imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală a demonstrat leziuni ischemice cerebrale silentioase la 14% dintre pacienții la care a fost utilizat un cateter de ablație cu radiofrecvență cu vârf irigat.⁵³ Semnificația clinică pe termen lung a acestor leziuni este neclară.

Ablația cu criobalon

În 2010, un cateter criobalon conceput pentru a izola venele pulmonare a devenit disponibil pe scară largă pentru utilizare în Statele Unite. Spre deosebire de ablația cu radiofrecvență punct cu punct în jurul venelor pulmonare, criobalonul este proiectat să se potrivească în antrul unei vene pulmonare și să creeze o leziune ablativă circumferențială prin crioenergie (Fig. 38-10). Un avantaj al crioenergiei față de energia cu radiofrecvență este că este mult mai puțin probabil să provoace stenoza a venei pulmonare sau leziuni esofagiene.

Operatorii cu experiență pot realiza izolarea completă a venei pulmonare în mod acut folosind doar cateterul criobalon la 98% dintre pacienți.⁵⁴ La pacienții cu FA paroxistică, libertatea de FA de 1 an este atinsă la aproximativ 75% dintre pacienți.⁵⁴ Studiile randomizate nu au demonstrat nicio diferență semnificativă în libertatea de FA la 1 an între ablația cu crioenergie și ablația cu radiofrecvență⁵⁴.

Cea mai frecventă complicație a ablației cu criobalon este paralizia nervului frenic, care are o incidență de aproximativ 7%.⁵⁴ Paralizia nervului frenic se rezolvă în decurs de 1 an la aproape toți pacienții. Într-un studiu, endoscopia a arătat ulceratii esofagiene la 17% din 35 de pacienți după ablația cu criobalon, dar alte două studii au raportat că nu a existat nicio dovadă de leziune esofagiană termică la 81 de pacienți.

FIGURA 38-10 Cateter criobalon poziționat în antrul venei pulmonare superioare drepte. Balonul este umflat și nu există scurgeri de material de contrast injectat prin lumenul cateterului criobalon în venă. Un cateter inel de diagnostic este poziționat în venă. Izolarea venelor pulmonare a fost realizată cu două aplicații de crioenergie de 4 minute prin balon.

care a suferit endoscopie după ablația cu criobalon. Stenoza venei pulmonare care provoacă simptome sau necesită intervenție este foarte rar (0,2%), la fel și complicațiile tromboembolice (0,6%). Tamponarea cardiacă a apărut la 0,6% dintre pacienți și complicații de acces vascular la aproximativ 2%.

Navigare magnetică la distanță

Două sisteme sunt disponibile în prezent pentru navigarea de la distanță a unui cateter de ablație cu radiofrecvență. Într-un sistem, magneți mari sunt poziționați pe fiecare parte a pacientului, iar magneții mici încorporați în vârful cateterului de ablație permit navigarea la distanță prin deplasarea vectorilor câmpului magnetic. Cu celălalt sistem, un cateter de ablație este navigat de la distanță de un sistem de înveliș orientabil robotizat. Avantajele acestor sisteme sunt stabilitatea îmbunătățită a cateterului, reducerea marcată a expunerii operatorului la radiații și evitarea provocărilor tehnice ale manipulării manuale a cateterului. Experiența de până acum cu navigația magnetică la distanță indică faptul că eficacitatea și siguranța ablației FA cu cateter cu radiofrecvență sunt comparabile cu cele ale ablației convenționale cu cateter cu radiofrecvență.⁵⁵

Ablația nodului atrioventricular

Ablația cu cateter cu radiofrecvență a nodului AV are ca rezultat blocarea completă a nodului AV și înlocuiește un ritm nativ neregulat și rapid cu un ritm regulat, ritmat. Este o strategie utilă la pacienții care sunt simptomatici de FA din cauza unei frecvențe ventriculare rapide care nu poate fi controlată farmacologic în mod adecvat, fie ca urmare a ineficienței, fie a intoleranței la medicamentele de control al ratei și care fie nu sunt buni candidați pentru ablația FA sau au suferit deja o încercare nereușită de ablație a FA.

La pacienții cu FA și o frecvență ventriculară necontrolată, ablația nodului AV îmbunătățește fracția de ejeție a ventriculului stâng la cei cu cardiomiopatie indusă de tahicardie. De asemenea, sa demonstrat că ablația nodului AV îmbunătățește simptomele, calitatea vieții și capacitatea funcțională și reduce utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății. Nu există nicio dovadă că ablația nodului AV este benefică la pacienții a căror frecvență ventriculară este bine controlată de medicamente.

Dezavantajele ablației nodului AV sunt că creează o nevoie pe tot parcursul vieții de stimulare ventriculară și nu restabilește sincronia AV. Deși simptomele și capacitatea funcțională se îmbunătățesc de obicei după ablația nodului AV la pacienții cu FA și o frecvență ventriculară necontrolată, unii pacienți pot să nu se simtă la fel de bine ca în timpul ritmului sinusal.

Ablația nodului AV este o procedură simplă din punct de vedere tehnic, cu o rată de succes acută și pe termen lung de 98% sau mai mare și un risc foarte scăzut de complicații. La pacienții cu FA persistentă, se implantează un stimulator cardiac ventricular. Un stimulator cardiac cu două camere este adecvat dacă FA este paroxistică. Majoritatea pacienților au un rezultat clinic bun cu stimularea ventriculară dreaptă, dar la cei cu funcție ventriculară stângă limită sau deprimată, stimularea biventriculară pentru terapia de resincronizare

cardiacă este adecvată. La pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică și o fracție de ejeție de la 30% sau mai mică la 35%, un ICD poate fi adecvat pentru prevenirea primară a morții subite. Cu toate acestea, un stimulator cardiac simplu fără ICD este adesea adecvat pentru pacienții cu o fracție de ejeție limită (30% până la 35%) și o frecvență ventriculară rapidă, deoarece fracția de ejeție este probabil să se îmbunătățească la mai mult de 35% după ce frecvența ventriculară a fost controlată prin ablația nodului AV.

Abordări chirurgicale ale fibrilației atriale

Cea mai eficientă procedură chirurgicală pentru FA este procedura de labirint „tăiată și coasă” dezvoltată de Cox în 1987.⁵⁶ Această operație implică 12 incizii atriale pentru a izola venele pulmonare și a crea linii de blocare în atriul stâng și atriul drept. În plus, anexele atriale stâng și drepte sunt excizate. Ratele de eliberare pe termen lung de FA după procedura labirintului Cox sunt raportate că variază de la 70% la 95%, dar 10% până la 35% dintre pacienți necesită încă terapie cu medicamente antiaritmice. Eficacitatea procedurii de labirint Cox este mai scăzută la pacienții cu atriul stâng foarte mare sau cu FA persistentă de mulți ani. Procedura labirintului Cox nu a fost realizată pe scară largă deoarece necesită bypass cardiopulmonar, este dificilă din punct de vedere tehnic și este asociată cu o rată a mortalității de aproximativ 1% până la 2%.

O mare varietate de instrumente de ablație chirurgicală au fost dezvoltate pentru a simplifica procedura clasică a labirintului Cox. Aceste instrumente permit chirurgului să înlocuiască o linie de ablație cu o incizie chirurgicală. Mai multe tipuri diferite de energie au fost utilizate pentru ablația chirurgicală: energie cu radiofrecvență, crioenergie, cuptor cu microunde, laser și ultrasunete focalizate de mare intensitate. Instrumentul care produce cel mai constant linii de ablație transmurală este un dispozitiv de clemă destinat izolării venelor pulmonare cu energie de radiofrecvență bipolară.

Au fost utilizate diverse strategii de ablație chirurgicală, inclusiv izolarea venelor pulmonare, ablația atrială stângă și setul de leziuni labirinți Cox. Apendicele atriului stâng este de obicei exclus și plexurile ganglionare sunt adesea și ablate. La pacienții care nu necesită grefare concomitentă de bypass coronarian sau repararea sau înlocuirea valvei, ablația chirurgicală este efectuată de obicei printr-o abordare epicardică torascopică, minim invazivă. Ratele de succes cu o singură procedură la 1 an de urmărire au variat de la 65% la 86%.^{57,58}

Ablația cu cateter cu radiofrecvență a FA a fost comparată cu ablația chirurgicală într-un studiu randomizat care a selectat pacienți cu FA refractară la medicament care prezentau hipertensiune arterială și dilatarea atrială stângă sau care au suferit deja ablația cu cateter fără succes.⁵⁹ Libertatea de FA la 1 an a fost semnificativ mai mare în grupul chirurgical (65,6%) decât în grupul de ablație (36,5%) (36,5%). Cu toate acestea, evenimentele adverse procedurale substanțiale au apărut, de asemenea, semnificativ mai des cu ablația chirurgicală (23%) decât cu ablația cu cateter (3,2%). Cele mai frecvente complicații ale ablației chirurgicale au fost hemotoraxul și bradicardia care necesită implantarea stimulatorului cardiac.

Terapia chirurgicală pentru FA este adecvată ca procedură concomitentă la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pe cord deschis pentru boală coronariană sau boală valvulară. O procedură chirurgicală de sine stătătoare pentru FA este o opțiune pentru pacienții care nu au avut un rezultat de succes în urma ablației cu cateter, care nu sunt candidați buni pentru ablația cu cateter sau care preferă o procedură chirurgicală decât ablația cu cateter.

SINDROME CLINICE SPECIFICE

Fibrilația atrială postoperatorie

FA este frecventă după o intervenție chirurgicală pe cord deschis și este raportată că apare la 25% până la 40% dintre pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian sau de înlocuire a valvei (vezi capitolul 80). Este asociată cu o creștere de două ori a riscului de accident vascular cerebral postoperator și este cel mai frecvent motiv de spitalizare prelungită. Riscul de FA atinge vârfuri în a doua zi postoperatorie. Patogenia FA postoperatorie este multifactorială și implică probabil activarea adrenergică, inflamație, ischemie atrială, tulburări electrolitice și factori genetici. Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru FA după intervenția chirurgicală pe cord deschis, inclusiv vârsta mai mare de 70 de ani, antecedente de FA anterioară, sexul masculin, disfuncția ventriculară stângă, mărirea atriului stâng, boala pulmonară cronică, diabetul și obezitatea.

Medicamentele antiaritmice care s-au dovedit că scad riscul de FA postoperatorie sunt beta-blocantele, sotalolul și amiodarona. Amiodarona și sotalolul scad riscul de FA postoperatorie cu 50% până la 65%, iar beta-blocantele par a fi oarecum mai puțin eficiente, scăzând riscul cu aproximativ 30%.

Hipomagnezemia este frecventă după o intervenție chirurgicală pe cord deschis și poate crește riscul de FA. Se raportează că administrarea imediată de magneziu preoperator, perioperator sau postoperator scade riscul de FA postoperatorie cu 20% până la 40%.

Stimularea atrială dreaptă sau biatrială folosind electrozi temporari atașați la atriul drept și la atriul stâng reduce riscul de FA postoperatorie cu 40%.

Următorii agenți au fost, de asemenea, demonstrat în studii randomizate pentru a reduce riscul de FA după intervenția chirurgicală pe cord deschis: atorvastatina, care scade riscul cu aproximativ 60%; hidrocloridul de hidroclorid, care scade riscul cu aproximativ 35%⁶⁰; și colchicina, care scade riscul cu 45%.⁶¹ Principalul mecanism prin care acești agenți previn FA este probabil un efect antiinflamator. PUFA Omega-3, care au și un efect antiinflamator, au redus riscul de FA postoperatorie cu 43% într-un studiu randomizat⁶², dar nu au redus riscul într-un alt studiu randomizat.⁶³

Sindromul Wolff-Parkinson-White

Pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White și o cale accesorie cu o perioadă refractară scurtă pot prezenta o frecvență ventriculară foarte rapidă în timpul FA (vezi capitolele 35 și

37). Frecvența ventriculară mai mare de 250 până la 300 de bătăi/min poate duce la pierderea conștienței sau poate precipita fibrilația ventriculară și stop cardiac. Pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White care au FA cu o frecvență ventriculară rapidă trebuie să fie supuși cardioversiei transtoracice dacă sunt instabili hemodinamic. Dacă pacientul este stabil hemodinamic, procainamida sau ibutilida intravenoasă poate fi utilizată pentru cardioversia farmacologică. Procainamida poate fi preferabilă ibutilidei deoarece blochează conducerea căilor accesorii și încetinește frecvența ventriculară înainte ca FA să se transforme în ritm sinus. Digitalicii și antagoniștii canalelor de calciu sunt contraindicați la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White și FA. Acești agenți blochează selectiv conducerea în nodul AV și pot duce la accelerarea conducerii prin calea accesorie.

Terapia preferată pentru pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White și FA cu o frecvență ventriculară rapidă este ablația cu cateter a căii accesorii. Eficacitatea ablației cu cateter este de 95% pentru majoritatea tipurilor de căi accesorii, iar riscul unei complicații majore este foarte scăzut. De obicei, FA nu mai reapare după ablația reușită a căii accesorii, probabil pentru că FA în sindromul Wolff-Parkinson-White este adesea indusă de tahicardie și este rezultatul tahicardiei AV reciproce.

Insuficiență cardiacă

FA este o aritmie frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu o prevalență raportată la 10% la pacienții cu New York.

Heart Association clasa funcțională I până la 50% la pacienții cu clasa IV (vezi capitolul 25). FA poate fi cauza insuficienței cardiace la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică și FA cu o frecvență ventriculară rapidă. La pacienții cu boală cardiacă structurală și disfuncție ventriculară stângă preexistentă, FA poate agrava insuficiența cardiacă. Efectele hemodinamice dăunătoare ale FA sunt mediate de o frecvență rapidă sau de o frecvență ventriculară neregulată și de pierderea sincroniei AV.

Cele mai potrivite medicamente pentru controlul ratei la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt digitalice și beta-blocante. Dacă este necesar, amiodarona poate fi utilizată și pentru controlul ratei. Singurele medicamente pentru controlul ritmului sigur de utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt amiodarona și dofetilida. Acestea sunt singurele două medicamente pentru controlul ritmului care s-a demonstrat că nu cresc riscul de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Ca și la alți pacienți cu FA, decizia de a urma o strategie de control al frecvenței sau al ritmului la pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie individualizată. Într-un studiu multicentric, pacienții cu FA, insuficiență cardiacă și o fracție medie de ejeție a ventriculului stâng de 27% au fost repartizați aleatoriu unei strategii de control al frecvenței (cel mai frecvent digitalice și beta-blocante) sau unei strategii de control al ritmului (cel mai adesea amiodarona). rata a fost mai mare în grupul de control al ritmului. Acest studiu nu a demonstrat niciun efect benefic al unei strategii de control al ritmului asupra rezultatelor la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, obiectivele, cum ar

fi fracția de ejeție și capacitatea funcțională, nu au fost examinate în studiu și mulți pacienți din brațul de control al ritmului au continuat să aibă FA. Trebuie remarcat faptul că studiul a comparat două strategii de tratament, nu ritmul sinusal versus FA cu o frecvență ventriculară controlată. Studiul nu a exclus posibilitatea ca ritmul sinusal să aibă avantaje față de FA cu o frecvență ventriculară controlată la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un alt studiu randomizat, pacienții cu FA, insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție mai mică de 40% au fost repartizați aleatoriu pentru controlul ritmului prin ablație cu cateter sau controlul frecvenței prin ablația nodului AV plus un stimulator cardiac biventricular. Fracția medie de ejeție sa îmbunătățit de la aproximativ 27% la 35% în grupul cu ablație AF și a rămas neschimbată în grupul cu ablația nodului AV. Capacitatea funcțională și calitatea vieții s-au îmbunătățit semnificativ și în grupul cu ablație FA, dar nu și în grupul cu ablația nodului AV. Eșecul ablației nodului AV de a îmbunătăți acești parametri este atribuit faptului că pacienții au obținut deja un control adecvat al ratei cu terapia medicamentoasă.

Aceste rezultate sugerează că încercările de restabilire a ritmului sinusal sunt utile la pacienții cu insuficiență cardiacă și că ar trebui luată în considerare ablația cu cateter a FA dacă ritmul sinusal nu este menținut de amiodaronă sau dofetilidă. O strategie de control al ratei este adecvată pentru pacienții care nu răspund în mod adecvat la amiodaronă sau dofetilidă și fie nu sunt candidați potriviți pentru ablația cu cateter a FA, fie au avut un rezultat nereușit de la ablație. Ablația nodului AV ar trebui rezervată pacienților a căror frecvență ventriculară în timpul FA nu este controlată în mod adecvat prin terapia medicamentoasă. Deoarece disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă pot fi agravate de stimularea ventriculară dreaptă, stimularea biventriculară trebuie efectuată după ablația nodului AV. Decizia de a implanta un stimulator cardiac biventricular versus un ICD biventricular se bazează pe raționamentul clinic. Dacă pare probabil ca fracția de ejeție să rămână mai mică de 30% până la 35% după controlul optim al frecvenței cardiace, un ICD biventricular este adecvat pentru prevenirea primară a morții subite cardiace.

Sarcina

FA nou-declanșată este rară în timpul sarcinii (vezi capitolul 78) și, atunci când apare, de obicei este în contextul bolii cardiace congenitale sau valvulare subiacente, al tireotoxicozei sau al anomaliilor electrolitice. La femeile cu FA paroxistică înainte de sarcină, frecvența episoadelor poate sau nu crește în timpul sarcinii. Recomandări specifice pentru gestionarea FA în timpul sarcinii sunt furnizate în Ghidul pentru fibrilația atrială.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Medicamentul antiaritmie ideal pentru prevenirea FA ar afecta numai atriul, eliminând astfel potențialul de proaritmie ventriculară. Astfel de medicamente sunt în curs de dezvoltare și pot îmbunătăți siguranța și eficacitatea terapiei farmacologice pentru FA. Este probabil ca medicamentele care modifică un singur canal să nu fie la fel de eficiente ca cele

cu acțiuni multiple și este posibil ca țintirea funcțiilor care nu sunt legate de canal, cum ar fi dezvoltarea fibrozei, se va dovedi utilă.

În ultimii câțiva ani, s-au făcut progrese semnificative în domeniul ablației cu cateter a FA, dar există încă mult loc de îmbunătățire a eficacității și a duratei procedurii. Eșecul de a crea izolarea durabilă a venei pulmonare explică adesea recurența FA la pacienții cu FA paroxistică. Dezvoltarea de noi instrumente pentru ablația cu cateter, cum ar fi cateterele de ablație cu radiofrecvență, care simt forța de contact cu țesutul, ar putea îmbunătăți capacitatea de a crea în siguranță leziuni transmurale, limitând astfel nevoia de proceduri repetate de ablație. La pacienții cu FA persistentă, o mai bună înțelegere a mecanismelor FA ar putea duce la strategii de ablație mai eficiente și de succes. Demonstrarea recentă a surselor localizate de FA (impulsuri focale și/sau rotor atrial) prin analiza semnalului computerizat la om reprezintă un pas important în această direcție.⁵

Mai multe studii au arătat că o strategie de control al ritmului la pacienții cu FA nu oferă avantaje în ceea ce privește rezultatele față de o strategie de control al ratei. Rezultatele acestor studii au fost cel mai probabil influențate de siguranța și eficacitatea suboptimă a medicamentelor utilizate pentru controlul ritmului.

Până în prezent, niciun studiu randomizat nu a demonstrat că ablația cu cateter a FA îmbunătățește rezultatele, cum ar fi accidentul vascular cerebral sau supraviețuirea. Studiul în curs de desfășurare CABANA (Ablația cu cateter versus Terapia medicamentoasă antiaritmică pentru fibrilația atrială) are un obiectiv primar al mortalității și obiective secundare ale mortalității cardiovasculare și accidentului vascular cerebral. Dacă acest studiu arată rezultate îmbunătățite cu ablația FA, va consolida argumentele pentru controlul ritmului prin ablație.

Referințe

Epidemiologia fibrilației atriale

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:e2, 2012.

Gami AS, Hodge DO, Herges RM și colab: Apnee obstructivă în somn, obezitate și riscul de fibrilație atrială incidentă. J Am Coll Cardiol 49:565, 2007.

Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH, et al: Psoriazisul și riscul de fibrilație atrială și accident vascular cerebral ischemic: un studiu de cohortă danez la nivel național. Eur Heart J 33:2054, 2012.

Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al: Tendințe seculare în incidența fibrilației atriale în Olmsted County, Minnesota, 1980 până în 2000, și implicații asupra proiecțiilor pentru prevalența viitoare. Circulație 114:119, 2006.

Mecanismele fibrilației atriale

Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K și colab.: Tratatamentul fibrilației atriale prin ablația surselor localizate: trial CONFIRM (Ablația convențională pentru fibrilația atrială cu sau fără Focal Impulse and Rotor Modulation). J Am Coll Cardiol 60:628, 2012.

Factori genetici

Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Lin JL, Chiang FT: Genetica moleculară a fibrilației atriale. J Am Coll Cardiol 52:241, 2008.

Prevenirea complicațiilor tromboembolice

Lip GY, Edwards SJ: Prevenirea accidentului vascular cerebral cu aspirină, warfarină și ximelagatran la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară: o revizuire sistematică și meta-analiză. Thromb Res 118:321, 2006.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al: 2011 ACCF/AHA/HRS actualizări concentrate încorporate în ghidurile ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienților cu fibrilație atrială: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 123:e269, 2011.

Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY: Evaluarea schemelor de stratificare a riscului pentru accident vascular cerebral ischemic și sângerare la 182 678 de pacienți cu fibrilație atrială: Studiul de cohortă suedez de fibrilație atrială. Eur Heart J 33:1500, 2012.

Lip GY: Implicații ale scorurilor CHA(2)DS(2)-VASc și HAS-BLED pentru tromboprofilaxia în fibrilația atrială. Am J Med 124:111, 2011.

Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al: Impactul proteinuriei și al ratei de filtrare glomerulară asupra riscului de tromboembolism în fibrilația atrială: studiul de anticoagulare și factori de risc în fibrilația atrială (ATRIA). Circulație 119:1363, 2009.

Akar JG, Jeske W, Wilber DJ: Fibrilația atrială umană cu debut acut este asociată cu activarea locală a trombocitelor cardiace și disfuncția endotelială. J Am Coll Cardiol 51:1790, 2008.

Healey JS, Connolly SJ, Gold MR și colab: Fibrilația atrială subclinică și riscul de accident vascular cerebral. N Engl J Med 366:120, 2012.

Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA: Validarea comparativă a unui nou scor de risc pentru prezicerea riscului de sângerare la pacienții anticoagulați cu fibrilație atrială: scorul HAS-BLED (hipertensiune arterială, funcție renală/hepatică anormală, accident vascular cerebral, istoric sau predispoziție de sângerare, INR labil, vârstnici, droguri/alcool). J Am Coll Cardiol 57:173, 2011.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, și colab.: Un nou scor ușor de utilizat (HAS-BLED) pentru a evalua riscul de 1 an de sângerare majoră la pacienții cu fibrilație atrială: Euro Heart Survey. Cufă 138:1093, 2010.

Olesen JB, Lip GY, Hansen ML și colab.: Validarea schemelor de stratificare a riscului pentru prezicerea accidentului vascular cerebral și tromboembolismului la pacienții cu fibrilație atrială: studiu de cohortă la nivel național. *BMJ* 342:d124, 2011.

Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY: Beneficiul clinic net al warfarinei la pacienții cu fibrilație atrială: un raport din studiul de cohortă suedez al fibrilației atriale. *Circulație* 125:2298, 2012.

Wann LS, Curtis AB, ianuarie CT, et al: 2011 ACCF/AHA/HRS axat actualizare pe managementul pacienților cu fibrilație atrială (actualizarea ghidului 2006): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 57:223, 2011.

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al: Actualizare concentrată în 2012 a ghidurilor ESC pentru managementul fibrilației atriale: O actualizare a ghidurilor ESC 2010 pentru managementul fibrilației atriale - Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene de Ritm Inimii. *Eur Heart J* 14:1385, 2012.

Connolly SJ, Pogue J, Hart RG și colab: Efectul clopidogrelului adăugat la aspirina la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 360:2066, 2009.

Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM: Warfarina pentru fibrilația atrială în practica comunitară. *J Thromb Haemost* 6:1674, 2008.

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K și colab.: Warfarina versus aspirina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral într-o populație în vârstă de comunitate cu fibrilație atrială (Studiul Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged, BAFTA): Un studiu controlat randomizat. *Lancet* 370:493, 2007.

Klein TE, Altman RB, Eriksson N și colab.: Estimarea dozei de warfarină cu date clinice și farmacogenetice. *N Engl J Med* 360:753, 2009.

Anderson JL, Horne BD, Stevens SM și colab.: Studiu randomizat de dozare de warfarină ghidată de genotip față de dozarea standard la pacienții care inițiază anticoagularea orală. *Circulație* 116:2563, 2007.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S și colab.: Dabigatran versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 361:1139, 2009.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J și colab.: Rivaroxaban versus warfarina în fibrilația atrială nonvalvulară. *N Engl J Med* 365:883, 2011.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ și colab.: Apixaban versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 365:981, 2011.

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK și colab.: Inversarea rivaroxabanului și a dabigatranului prin concentrat de complex de protrombină: un studiu încrucișat randomizat, controlat cu placebo, la subiecți sănătoși. *Circulație* 124:1573, 2011.

Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al: 2011 ACCF/AHA/HRS axat actualizare pe managementul pacienților cu fibrilație atrială (actualizare despre dabigatran): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* 123:1144, 2011.

Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J și colab.: Dabigatran versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială: o analiză a pacienților supuși cardioversiei. *Circulație* 123:131, 2011.

Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L și colab: Fezabilitatea și siguranța dabigatranului versus warfarină pentru anticoagularea periprocedurală la pacienții supuși ablației cu radiofrecvență pentru fibrilație atrială: Rezultatele unui registru prospectiv multicentric. *J Am Coll Cardiol* 59:1168, 2012.

Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB și colab.: Succesul închiderii chirurgicale a atrialei stângi: evaluarea prin ecocardiografie transesofagiană. *J Am Coll Cardiol* 52:924, 2008.

Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG și colab.: Închiderea percutanată a apendicelui atrial stâng versus terapia cu warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială: un studiu randomizat de non-inferioritate. *Lancet* 374:534, 2009.

Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al: Siguranța închiderii percutanate a atriului stâng: Rezultatele studiului clinic Watchman Left Atrial Appendage System pentru protecția embolică la pacienții cu FA (PROTECT AF) și registrul de acces continuat. *Circulație* 123:417, 2011.

Managementul pe termen lung al fibrilației atriale

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP și colab.: O comparație a controlului ratei și controlului ritmului la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 347:1825, 2002.

Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP și colab.: Relații între ritmul sinusal, tratament și supraviețuire în studiul de urmărire a fibrilației atriale privind managementul ritmului (AFFIRM). *Circulație* 109:1509, 2004.

Gjesdal K, Feyzi J, Olsson SB: Digitalis: Un medicament periculos în fibrilația atrială? O analiză a datelor SPORTIF III și V. *Heart* 94:191, 2008.

Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ și colab: Lenient versus strict rate control la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 362:1363, 2010.

Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al: Tratamentul fibrilației atriale cu medicamente antiaritmice sau ablație cu radiofrecvență: două recenzii sistematice ale literaturii și meta-analize. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:349, 2009.

Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL și colab: Dronedarona în fibrilația atrială permanentă cu risc ridicat. N Engl J Med 365:2268, 2011.

Disertori M, Latini R, Barlera S, et al: Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 360:1606, 2009.

Liu T, Li L, Korantzopoulos P, et al: Utilizarea statinelor și dezvoltarea fibrilației atriale: O revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor clinice randomizate și a studiilor observaționale. Int J Cardiol 126:160, 2008.

Nodari S, Triggiani M, Campia U, și colab: N-3 acizi grași polinesaturați în prevenirea recurențelor fibrilației atriale după cardioversie electrică: un studiu prospectiv, randomizat. Tiraj 124:1100, 2011.

Kumar S, Sutherland F, Morton JB, et al: Suplimentarea pe termen lung cu acizi grași polinesaturați omega-3 reduce recurența fibrilației atriale persistente după cardioversia electrică. Ritmul inimii 9:483, 2012.

Managementul nonfarmacologic al fibrilației atriale

Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P și colab.: Ablția cu radiofrecvență ca terapie inițială în fibrilația atrială paroxistică. N Engl J Med 367:1587, 2012.

Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al: Declarație de consens al experților HRS/EHRA/ECAS 2012 privind cateterul și ablația chirurgicală a fibrilației atriale: Recomandări pentru selecția pacienților, tehnici procedurale, managementul și urmărirea pacientului, definiții, obiective și proiectarea studiului de cercetare. J Interv Card Electrophysiol 33:171, 2012.

Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME: Ablția cu cateter vs terapia cu medicamente antiaritmice pentru fibrilația atrială: O revizuire sistematică. Arch Intern Med 168:581, 2008.

Jais P, Cauchemez B, Macle L și colab.: Ablția cu cateter versus medicamente antiaritmice pentru fibrilația atrială: Studiul A4. Circulație 118:2498, 2008.

Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al: Ablția cu cateter pentru fibrilația atrială: rezultatele sunt menținute la 5 ani de urmărire? J Am Coll Cardiol 57:160, 2011.

Kowalski M, Grimes MM, Perez FJ și colab.: Caracterizarea histopatologică a leziunilor cronice de ablație cu radiofrecvență pentru izolarea venelor pulmonare. J Am Coll Cardiol 59:930, 2012.

Cappato R, Calkins H, Chen SA și colab.: Sondaj actualizat la nivel mondial privind metodele, eficacitatea și siguranța ablației cu cateter pentru fibrilația atrială umană. Circ Arrhythm Electrophysiol 3:32, 2010.

Cappato R, Calkins H, Chen SA și colab: Prevalența și cauzele rezultatelor fatale în ablația cu cateter a fibrilației atriale. J Am Coll Cardiol 53:1798, 2009.

Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al: Radiofrequency cateter ablation of atrial fibrillation: A cause of silent thromboembolism? Evaluarea imagistică prin rezonanță magnetică a tromboembolismului cerebral la pacienții supuși ablației fibrilației atriale. Tiraj 122:1667, 2010.

Andrade JG, Khairy P, Guerra PG și colab.: Eficacitatea și siguranța ablației cu criobalon pentru fibrilația atrială: o revizuire sistematică a studiilor publicate. Ritmul inimii 8:1444, 2011.

Di Biase L, Wang Y, Horton R, și colab.: Ablația fibrilației atriale utilizând navigarea cu cateter robotizat în comparație cu navigarea și ablația manuală: experiență cu un singur centru. J Cardiovasc Electrophysiol 20:1328, 2009.

Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB și colab.: Baze electrofiziologice, dezvoltare chirurgicală și rezultate clinice ale procedurii labirintului pentru flutterul atrial și fibrilația atrială. Adv Card Surg 6:1, 1995.

Han FT, Kasirajan V, Kowalski M și colab.: Rezultatele unei izolări chirurgicale minim invazive ale venei pulmonare și ale plexiablației ganglionare pentru fibrilația atrială: experiență într-un singur centru cu urmărire de 12 luni. Circ Arrhythm Electrophysiol 2:370, 2009.

Krul SP, Driessen AH, van Boven WJ și colab.: Izolarea antrului venei pulmonare asistată video toracosopic, ablația plexului ganglionat și confirmarea periprocedurală a leziunilor de ablație: Primele rezultate ale unei abordări hibride chirurgical-electrofiziologice pentru fibrilația atrială. Circ Arrhythm Electrophysiol 4:262, 2011.

Boersma LV, Castella M, van Boven W, și colab.: Ablația cu cateter de fibrilație atrială versus tratament de ablație chirurgicală (FAST): Un studiu clinic randomizat în 2 centre. Circulație 125:23, 2012.

Sindroame clinice specifice

Halonen J, Halonen P, Jarvinen O și colab.: Corticosteroizi pentru prevenirea fibrilației atriale după chirurgia cardiacă: un studiu controlat randomizat. JAMA 297:1562, 2007.

Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P și colab.: Colchicina reduce fibrilația atrială postoperatorie: Rezultatele substudiului de colchicină pentru prevenirea sindromului postpericardiotomie (COPPS) privind fibrilația atrială. Tiraj 124:2290, 2011.

Heidt MC, Vician M, Stracke SK, et al: Efectele benefice ale acizilor grași n-3 administrați intravenos pentru prevenirea fibrilației atriale după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: un studiu prospectiv randomizat. Thorac Cardiovasc Surg 57:276, 2009.

Saravanan P, Bridgewater B, West AL și colab.: Suplimentarea cu acizi grași Omega-3 nu reduce riscul de fibrilație atrială după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: un

studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Circ Arrhythm Electrophysiol 3:46, 2010.

Roy D, Talajic M, Nattel S, et al: Controlul ritmului versus controlul ratei pentru fibrilația atrială și insuficiența cardiacă. N Engl J Med 358:2667, 2008.

Khan MN, Jais P, Cummings J și colab.: Izolarea venelor pulmonare pentru fibrilația atrială la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med 359:1778, 2008.

@ GHIDURI

Fibrilația atrială

Fred Morady și Douglas P Zipes

Actualizări recente au fost încorporate în ghidurile cuprinzătoare pentru managementul fibrilației atriale (FA) publicate în 2006 de către Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) Task Force on Practice Guidelines și Comitetul European de Cardiologie pentru Ghid de practică.

Clasa I: condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul este util și eficient

Clasa IIa: ponderea dovezilor sau a opiniei în favoarea utilității/eficacității Clasa IIb: utilitatea sau eficacitatea mai puțin stabilită prin dovezi sau opinie

Clasa III: condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul nu este util sau eficient și, în unele cazuri, poate fi dăunător

Nivelul A: recomandări derivate din datele din mai multe studii clinice randomizate

Nivelul B: recomandări derivate dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate

Nivelul C: recomandări bazate pe opinia consensuală a experților

Orientările nu definesc neapărat standardul de îngrijire. Deciziile de management trebuie să fie individualizate pe baza circumstanțelor particulare ale unui pacient și, în unele situații, abaterea de la ghiduri poate fi adecvată.

CLASIFICAREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

Terminologia folosită pentru a clasifica FA în ghid este următoarea: FA paroxistică este definită ca episoade de FA care durează mai puțin de 7 zile, FA persistentă este definită ca FA care durează mai mult de 7 zile și FA de lungă durată se referă la FA care a fost persistentă mai mult de 1 an. Aceste desemnări nu sunt modificate de încetarea FA prin terapie medicamentoasă sau cardioversie electrică. FA care este rezistentă la cardioversie electrică este denumită FA permanentă FA este considerată recurentă după ce au apărut două sau mai multe episoade.

Unii pacienți cu FA paroxistică au ocazional episoade persistente și invers. În acest caz, AF ar trebui clasificat pe baza formei predominante. Lone AF se referă la AF la pacienții cu vârsta sub 60 de ani care nu au boală cardiacă structurală sau hipertensiune arterială. FA secundară infarctului miocardic acut, intervenției chirurgicale cardiace, pericarditei, miocarditei, hipertiroidismului sau unui proces pulmonar acut este considerată separat, deoarece FA se rezolvă adesea după tratamentul tulburării de bază.

MANAGEMENTUL FIBRILAȚIEI ATRIALE

Ghidurile abordează cinci aspecte ale managementului FA: controlul ratei farmacologice; prevenirea complicațiilor tromboembolice; cardioversie; menținerea ritmului sinus; și considerații speciale, inclusiv FA postoperatorie, infarctul miocardic, sindromul Wolff-Parkinson-White, hipertiroidismul, sarcina, cardiomiopatia hipertrofică și boala pulmonară.

Un aspect important în managementul pacienților cu FA, care nu este abordat în mod specific în ghid, este modul de a decide asupra unei strategii de control al ratei versus o strategie de control al ritmului. Mai multe studii clinice au demonstrat că strategiile farmacologice de control al ritmului și ale frecvenței au ca rezultat rezultate similare, chiar și la pacienții cu FA care au disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă. Pe de altă parte, un studiu randomizat de ablație cu cateter cu radiofrecvență atrială stângă versus ablația nodului atrioventricular (AV) și stimularea biventriculară a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare a funcției ventriculare stângi, a capacității de efort și a calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost tratați prin ablație. Este posibil ca efectele secundare ale medicamentelor utilizate pentru controlul ritmului să compenseze beneficiile ritmului sinus. Recomandările specifice privind controlul ritmului versus strategiile de control al ratei sunt dificil de furnizat deoarece decizia trebuie individualizată pe baza mai multor factori, inclusiv vârsta, severitatea simptomelor, limitările funcționale, preferința pacientului, condițiile comorbide, funcția nodului sinus și răspunsul la terapia medicamentoasă.

Controlul ratei farmacologice în timpul fibrilației atriale (Tabelul 38G-1)

În plus față de recomandările specifice privind utilizarea anumitor medicamente pentru controlul frecvenței ventriculare, ghidurile recomandă

ca efectele terapiei medicamentoase asupra frecvenței ventriculare să fie măsurate în repaus și în timpul efortului pentru a asigura un control adecvat al frecvenței cardiace.

Criteriile utilizate pentru controlul frecvenței sunt rate de 60 până la 80 bătăi/min în repaus și 90 până la 115 bătăi/min în timpul exercițiului moderat.

O nouă recomandare din 2011 este că o frecvență de repaus mai mică de 110 bătăi/min este o țintă rezonabilă de control al frecvenței la pacienții cu FA persistentă și fără simptome legate de aritmie, care au o fracție de ejeție mai mare de 40%. Cu toate acestea, ghidurile avertizează că tahicardia poate duce la o scădere a funcției ventriculare stângi în timp.

Digitalicul este mult mai puțin eficient pentru controlul frecvenței ventriculare în timpul efortului decât în repaus și este indicat la pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă și la pacienții sedentari. O combinație de digitalică și fie un beta-blocant, fie un antagonist al canalelor de calciu nondihidropiridinică este adecvată pentru a controla rata în repaus și în timpul efortului. Orientările recomandă ca digitalicul să fie utilizat ca unic agent pentru controlul ratei la pacienții cu FA paroxistică. Ablația cu cateter a nodului AV ar trebui rezervată pacienților a căror frecvență ventriculară nu poate fi controlată în mod adecvat prin terapia medicamentoasă din cauza ineficacității sau a intoleranței la medicamente.

Prevenirea tromboembolismului

(Tabelul 38G-2)

Ghidurile din 2006 recomandă terapia antitrombotică fie cu aspirină, fie cu un antagonist al vitaminei K, cum ar fi warfarina, pentru toți pacienții cu FA, cu excepția celor care au FA singura sau contraindicații. O recomandare actualizată din 2011 este că inhibitorul direct al trombinei dabigatran este o alternativă utilă la warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral sau a emboliei la pacienții cu FA. Alegerea dintre aspirină și un anticoagulant se bazează pe profilul de risc al pacientului. Factorii asociați cu cel mai mare risc de tromboembolism sunt un eveniment tromboembolic anterior și stenoza mitrală reumatică, iar warfarina sau dabigatranul sunt recomandate pacienților cu unul dintre acești factori de risc. Factorii de risc asociați cu un risc moderat de tromboembolism sunt vârsta de 75 de ani sau mai mult, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, fracția de ejeție de 35% sau mai mică și diabetul. Aspirina este recomandată dacă niciunul dintre acești factori de risc nu este prezent și un anticoagulant este recomandat pentru pacienții cu unul sau mai mulți dintre acești factori de risc. La pacienții cu doar unul dintre factorii de risc moderat, fie aspirina, fie un anticoagulant este rezonabil, iar alegerea trebuie individualizată.

Rivaroxaban a fost aprobat de Food and Drug Administration în 2011, după publicarea ghidurilor actualizate referitoare la dabigatran. Pare adecvat să se generalizeze recomandările referitoare la dabigatran la inhibitorul factorului Xa rivaroxaban.

O altă actualizare a ghidurilor din 2006 abordează terapia combinată cu aspirină și clopidogrel. S-a demonstrat că această combinație este mai puțin eficientă decât warfarina pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale, dar mai eficientă decât aspirina în sine. Orientările recomandă acum ca aspirina plus clopidogrel să fie luate în considerare pentru

prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții care nu pot tolera sau refuză să ia un anticoagulant oral.

Cardioversia fibrilației atriale

(Tabelul 38G-3)

Medicamentele de primă linie recomandate pentru cardioversie sunt flecainida, dofetilida, propafenona și ibutilida. Amiodarona este considerată o opțiune rezonabilă. Orientările afirmă că digoxina și sotalolul pot fi dăunătoare atunci când sunt utilizate pentru cardioversie și recomandă împotriva utilizării acestor agenți în acest scop.

Cardioversia cu curent continuu este recomandată atunci când frecvența ventriculară este rapidă și nu răspunde rapid la terapia medicamentoasă la pacienții cu ischemie miocardică, hipotensiune arterială sau insuficiență cardiacă și la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White și FA cu o frecvență foarte rapidă sau instabilitate hemodinamică. Dacă FA reapare precoce după cardioversia cu curent continuu, se recomandă cardioversia repetată după tratamentul cu un medicament antiaritmie.

Dacă FA a fost prezentă mai mult de 48 de ore sau dacă durata este necunoscută, se recomandă anticoagularea cu warfarină și un raport internațional normalizat (INR) de 2 la 3 timp de 3 sau mai multe săptămâni înainte de cardioversie, fie farmacologică sau electrică, și timp de 4 săptămâni după aceea. Este rezonabil să presupunem că dabigatran și rivaroxaban sunt alternative adecvate la warfarină.

Când cardioversia este efectuată în decurs de 48 de ore de la debutul FA, anticoagularea înainte și după cardioversie se poate baza pe profilul de risc al pacientului.

La pacienții cu FA care durează mai mult de 48 de ore sau la care durata este necunoscută, o alternativă la anticoagulare cu 3 sau mai multe săptămâni înainte de cardioversie este efectuarea de ecocardiografie transesofagiană, anticoagularea pacientului cu heparină, inițierea anticoagulării orale și continuarea cardioversiei imediate dacă nu sunt prezenți trombi în atriul stâng sau în atriul stâng. La pacienții cărora li se administrează warfarină, heparina trebuie continuată până când INR este 2, iar anticoagularea orală cu un INR de 2 până la 3 trebuie continuată timp de 4 sau mai multe săptămâni. La pacienții tratați cu dabigatran sau rivaroxaban, heparina poate fi întreruptă la 3 până la 4 ore după prima doză orală. Ca și în cazul warfarinei, terapia anticoagulantă trebuie continuată timp de 4 sau mai multe săptămâni.

Menținerea ritmului sinusal (Tabelul 38G-4)

Un rezultat rezonabil al terapiei cu medicamente antiaritmice este recurența rar frecventă a FA bine tolerată. Inițierea unui medicament de control al ritmului este rezonabilă în regim ambulatoriu la pacienții fără boli de inimă atunci când medicația este bine tolerată. Orientările actualizate recomandă acum dronedarona ca fiind o opțiune rezonabilă la

pacienții cu FA paroxistică sau după conversia FA persistentă. Ghidurile recomandă ablația cu cateter a FA paroxistică simptomatică pentru pacienții care au eșuat tratamentul cu un medicament antiaritmie și au o mărire mică sau deloc a atriului stâng și o funcție a ventriculului stâng normală sau ușor redusă.

Considerații speciale (Tabelul 38G-5)

Fibrilația atrială postoperatorie

Orientările recomandă tratamentul profilactic cu un beta-blocant oral pentru a preveni FA postoperatorie la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace. Amiodarona preoperatorie este, de asemenea, considerată a fi o terapie profilactică adecvată pentru prevenirea FA postoperatorie. Utilizarea cardioversiei, a medicamentelor pentru controlul ritmului și a medicamentelor antitrombotice ar trebui să se bazeze pe aceleași considerații ca și la pacienții neoperatori.

Fibrilația atrială: caracteristici clinice, mecanisme și management

Aritmii, moarte subită și sincopă

Infarctul miocardic acut

Cardioversia electrică este recomandată pentru pacienții cu compromis hemodinamic sau ischemie în curs de desfășurare sau atunci când controlul adecvat al frecvenței nu poate fi realizat cu terapia medicamentoasă. Ghidurile recomandă amiodarona sau digitalicul intravenos pentru a încetini frecvența ventriculară la pacienți și pentru a îmbunătăți funcția ventriculară stângă la cei cu infarct miocardic acut. La pacienții fără disfuncție ventriculară stângă, bronhospasm sau bloc AV, se recomandă un beta-blocant intravenos sau un antagonist al canalului de calciu nondihidropiridinic pentru controlul frecvenței.

Fibrilația atrială în sindromul Wolff-Parkinson-White

Ablația cu cateter a căii accesorii este recomandată la pacienții cu FA simptomatică și sindrom Wolff-Parkinson-White. Cardioversia electrică imediată este recomandată celor cu FA și o frecvență ventriculară rapidă și instabilitate hemodinamică. Dacă pacientul este stabil hemodinamic, se recomandă administrarea intravenoasă de procainamidă sau ibutilidă pentru conversia farmacologică a FA. Digitalice intravenoase și antagoniștii

canalelor de calciu nondihidropiridinici trebuie evitate la pacienții cu preexcitare ventriculară în timpul FA.

Fibrilația atrială: caracteristici clinice, mecanisme și management

Aritmii, moarte subită și sincopă

Hipertiroidismul

Orientările recomandă un beta-blocant ca terapie de primă linie pentru controlul ratei la pacienții cu FA și tireotxicoză. Dacă un beta-blocant nu poate fi utilizat, verapamilul sau diltiazemul trebuie utilizat pentru controlul ratei. Recomandările de terapie pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice sunt aceleași ca și pentru pacienții fără hipertiroidism.

Fibrilația atrială în timpul sarcinii

Ghidurile recomandă digoxina, un beta-blocant sau un antagonist al canalelor de calciu nondihidropiridinică pentru controlul frecvenței FA în timpul sarcinii. Cardioversia cu curent continuu este recomandată la pacienții instabili hemodinamic.

Cu excepția pacienților cu profil de risc scăzut, se recomandă fie aspirina, fie un anticoagulant pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice, în funcție de stadiul sarcinii (vezi capitolul 82). Heparina nefracționată sau cu greutate moleculară mică poate fi luată în considerare în primul trimestru și ultima lună de sarcină la pacienții cu factori de risc pentru tromboembolism, iar un anticoagulant oral poate fi luat în considerare în al doilea trimestru la pacienții cu risc crescut de tromboembolism.

Când FA apare în timpul sarcinii, chinidina sau procainamida pot fi luate în considerare pentru cardioversia farmacologică la pacientele stabile hemodinamic.

Cardiomiopatie hipertrofică

Orientările subliniază că datele nu sunt adecvate pentru a determina cel mai bun medicament pentru controlul ritmului de utilizat pentru FA în cadrul cardiomiopatiei hipertrofice. Terapia preferată este fie disopiramidă plus un beta-blocant, verapamil sau diltiazem pentru controlul ratei sau amiodarona în sine.

Boli pulmonare

Terapia primară pentru FA în contextul unei boli pulmonare acute sau exacerbare a bolii pulmonare cronice ar trebui să fie corectarea hipoxemiei și a acidozei. Verapamil sau diltiazem sunt recomandate pentru controlul ratei la pacienții cu boală pulmonară obstructivă. Teofilina și agoniștii beta-adrenergici nu sunt recomandați la pacienții cu boală bronhospastică, iar beta-blocantele, sotalolul, propafenona și adenzina nu sunt recomandate la pacienții cu boală pulmonară obstructivă.

Referințe

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al: 2011 ACCF/AHA/HRS actualizări concentrate încorporate în ghidurile ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienților cu fibrilație atrială: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația/American Heart Association task force privind ghidurile de practică. Tiraj 123:e269, 2011.

Stop cardiac și brusc

Moartea cardiacă

Robert J. Myerburg și Augustin Castellanos

PERSPECTIVA, 821

DEFINIȚII, 821

EPIDEMIOLOGIE, 822

Prezentare generală epidemiologică, 822

Incidența și povara populației

Moarte subită cardiacă, 822

Grupuri de populație, gradient de risc și timp

Dependența de risc, 823

Vârstă, rasă, sex și ereditate, 824

Factori de risc pentru moartea subită cardiacă, 826

CAUZE ALE CARDIACULUI BRUD

MOARTE, 829

Anomalii ale arterei coronare, 829

Hipertrofie ventriculară și hipertrofie

Cardiomiopatie, 831

Cardiomiopatie nonischemică și insuficiență cardiacă sistolică și diastolică, 831

Insuficiență cardiacă acută, 832

Anomalii electrofiziologice, 833

Sindromul morții subite a sugarului și subit

Moartea cardiacă la copii, 835

Moarte subită cardiacă la sportivi de competiție și de agrement și în timpul exercițiilor fizice intense, 835

Alte cauze și circumstanțe asociate cu moartea subită, 836

PATOLOGIE ȘI

Fiziopatologie, 836

Patologia morții subite cauzate de anomalii ale arterelor coronariene, 836

Mecanisme și Fiziopatologia, 837 Mecanisme Fiziopatologice ale Letale

Tahiaritmii, 838

Bradiaritmii și stop asistolic, 839 Activitate electrică fără puls, 839

CARACTERISTICI CLINICE ALE PACIENȚILOR CU

AREST CARDIAC, 839

Simptome prodromale, 839

Debutul evenimentului terminal, 839

Stop cardiac, 839

Progresia către moarte biologică, 840

Supraviețuitorii stopului cardiac, 841

MANAGEMENTUL ARESTULUI CARDIAC, 842

Intervenții în spital, 842 Intervenții la nivel comunitar, 843

Evaluare inițială și suport vital de bază, 844

Asistență vitală avansată, 846

Îngrijire post-arest cardiac și post-cardiac

Sindromul de arestare, 849

Managementul pe termen lung al supraviețuitorilor stopului cardiac în afara spitalului, 850

PREVENIREA ARESTULUI CARDIAC ȘI

MOARTE SUBĂ CARDIACĂ, 851

Metode de estimare a riscului de cardiacă bruscă

Moarte, 852

Strategii de reducere a riscului de apariție bruscă cardiacă

Moarte, 852

Aplicarea strategiilor terapeutice la

Grupuri specifice de pacienți, 854

MOARTE SUBITA SI SIGURANTA PUBLICA, 857

PERSPECTIVĂ

Moartea subită cardiacă (SCD) este o problemă majoră de sănătate publică din cauza frecvenței și a demografiei sale. Cu estimări numerice în intervalul de la 300.000 la 375.000 de decese pe an numai în Statele Unite, reprezintă jumătate din toate decesele cardiovasculare. Aproximativ 50% din toate SCD sunt primele expresii neașteptate ale unei tulburări cardiace, adesea izbitoare în anii productivi ai victimei. În ciuda recunoașterii unei asocieri între simptomele de avertizare ale durerii toracice sau sincopei și SCD datând de la Hipocrate în jurul anului 400 î.Hr., descrierea unei artere „microșite și ofilite” a inimii la o victimă a MSC la sfârșitul anilor 1490 de către Da Vinci și un studiu epidemiologic la Roma de către Lancisilement, la cererea anticipată a lui Pope, la cererea lui XI. prevenirea și gestionarea stopului cardiac neașteptat și a SCD nu au început să apară decât în urmă cu 50 de ani. Se anticipează că principalele perspective asupra cauzelor, fiziopatologiei și strategiilor de prevenire și management dezvoltate în ultimele decenii, descrise în acest capitol, vor continua să evolueze.

DEFINIȚII

MSC este moartea naturală din cauze cardiace, semnalată de pierderea bruscă a conștienței în decurs de 1 oră de la debutul unei modificări acute a stării cardiovasculare (Tabelul 39-1). Este posibil ca boala cardiacă preexistentă să fi fost sau nu cunoscută ca fiind prezentă, dar momentul și modul de deces sunt neașteptate. Această definiție încorporează elementele cheie naturale, rapide și neașteptate. Acesta consolidează definițiile anterioare care au intrat în conflict, în principal pentru că cea mai utilă definiție operațională a SCD din trecut a fost diferită pentru clinicieni, epidemiologi cardiovasculari, patologi și oameni de știință care încearcă să definească mecanismele fiziopatologice. Pe măsură ce epidemiologia, expresia clinică, cauzele și mecanismele au început să fie înțelese, aceste diferențe au fuzionat.

Pentru a satisface considerații clinice, științifice, juridice și sociale, trebuie luate în considerare patru elemente temporale: (1) prodromuri, (2) debut, (3) stop cardiac și (4) moarte biologică (Fig. 39-1). Deoarece cauza imediată a MSC este o perturbare bruscă a funcției cardiovasculare, urmată de pierderea conștienței, orice definiție trebuie să recunoască intervalul scurt de timp dintre declanșarea mecanismului direct responsabil de stopul cardiac și pierderea consecutivă a fluxului sanguin. Prin urmare, definiția de 1 oră, care se referă în primul rând la durata „evenimentului terminal”, definește intervalul dintre apariția simptomelor care semnalează tulburarea patofiziologică care duce la stop cardiac și debutul stopului cardiac în sine.

Prodromurile, care apar cu săptămâni sau luni înainte de un eveniment, nu sunt predictorii sensibili sau specifici ai unui eveniment iminent, dar semnele și simptomele premonitorii, care pot apărea în zilele sau săptămânile dinaintea stopului cardiac, pot fi mai specifice pentru stopul cardiac iminent atunci când încep brusc. Debutul brusc al durerii toracice, dispneea sau palpitațiile și alte simptome de aritmie preced adesea debutul stopului cardiac și definesc debutul de 1 oră a evenimentului terminal care include stopul cardiac. Al patrulea element, moartea biologică, a fost o consecință imediată a stopului cardiac din trecut și a avut loc de obicei în câteva minute. Cu toate acestea, definiția clinico-fiziopatologică general acceptată de până la 1 oră între debutul evenimentului terminal și moartea biologică necesită calificări pentru circumstanțe specifice. De exemplu, de la dezvoltarea intervențiilor comunitare și a sistemelor de susținere a vieții, pacienții pot rămâne acum în viață biologic pentru o perioadă lungă de timp după debutul unui proces fiziopatologic care a cauzat daune ireversibile și va duce în cele din urmă la deces. În această circumstanță, evenimentul patofiziologic și clinic cauzal este stopul cardiac în sine, mai degrabă decât factorii responsabili pentru moartea biologică întârziată. Astfel, moartea rămâne definită biologic, legal și literal ca un eveniment absolut și ireversibil cronometrat până la încetarea tuturor funcțiilor biologice, dar majoritatea studiilor leagă

Referințe de timp în moartea subită cardiacă

definiția SCD la stopul cardiac mai degrabă decât la un deces biologic care apare în timpul spitalizării după stop cardiac sau în decurs de 30 de zile. În cele din urmă, medicii legiști care studiază decesele fără martori continuă să folosească definiția morții subite pentru o persoană despre care se știe că este în viață și funcționează normal cu 24 de ore înainte, iar acest lucru rămâne adecvat în limite evidente.

EPIDEMIOLOGIE

Prezentare generală epidemiologică

Studiile epidemiologice ale SCD sunt dificil de interpretat atât din motive teoretice, cât și practice. Există inconsecvențe persistente în ceea ce privește definirea și provocările în accesarea datelor și adjudecarea cazurilor individuale în seturi de date, în determinarea mecanismelor fiziopatologice și în realizarea distincțiilor între riscul populației și riscul individual. privind evoluția aterogenezei, hipertrofiei miocardice și disfuncției musculare ventriculare în timp și modularea prin variabile tranzitorii (pe termen scurt), cum ar fi ischemia, schimbările hemodinamice, perturbarea plăcii aterosclerotice și tromboza și variațiile autonome. Diferențele dintre evoluția bolii cronice și evenimentele tranzitorii necesită diferite forme de modelare epidemiologică (Tabelul 39-2A). În plus, domeniul emergent al epidemiologiei genetice adaugă o altă dimensiune pentru studiu și este nevoie să se concentreze asupra epidemiologiei intervenționale, un termen creat pentru a defini dinamica populației a rezultatelor terapeutice.

În ceea ce privește riscul de MSC din cauza bolii coronariene, categoriile clinice care variază de la riscul populației generale până la profilarea de risc personalizată sunt paralele cu

Strategie

Exemple

Măsuri

Putere

Factori de risc convenționali Indicele de risc Framingham

Predicția evoluției bolii

Ridicat pentru populație Scăzut pentru individ

Screeningul bolii anatomice Scorul calciului și angiografia CT Identificarea arterelor coronare anormale Ridicat pentru identificarea anatomică Scăzut pentru predicția individuală a evenimentelor

Profilarea riscului clinic

Predictorii de risc tranzitori

Predictori de risc personalizați

Fracția de ejeție, teste de stres, tehnici de imagistică

Markeri inflamatori

Profile familiale/genetice

Extinderea bolii

Predicția plăcilor instabile

Exprimarea SCD individuală

Ridicat pentru subgrupurile mici, cu risc ridicat

Scăzut pentru subgrupurile mari, cu risc scăzut

Fezabilitate incertă

Aplicabilitate clinică incertă; în evoluție

Risc bazat pe substrat

Risc bazat pe expresie

B. EPIDEMIOLOGIE PATOFIZIOLOGICĂ

Boala coronariană

Starea vaselor epicardice și intramiocardice

Infarctul miocardic

Miopatie, infiltrație, inflamație, valvulopatie

Hipertrofie

Disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă

Anomalii metabolice

Fluctuațiile autonome

Arestul cardiac și moartea subită cardiacă

Fibrilație ventriculară/tahicardie ventriculară fără puls

Activitate electrică fără puls

Asistolie

Definiția temporală a morții subite influențează puternic datele epidemiologice. Studiile retrospective ale certificatelor de deces au demonstrat că o definiție temporală a morții subite la mai puțin de 2 ore după apariția simptomelor are ca rezultat 12% până la 15% din toate decesele naturale definite ca „subite” și aproape 90% din toate decesele subite naturale având cauze cardiace. În schimb, aplicarea unei definiții de 24 de ore a morții subite crește proporția tuturor deceselor naturale care se încadrează în categoria subită la mai mult de 30%, dar reduce proporția tuturor deceselor naturale subite rezultate din cauze cardiace la 75%.

Studiile prospective au demonstrat că aproximativ 50% din toate decesele cauzate de boala coronariană sunt bruște și neașteptate și apar la scurt timp (instantaneu până la 1 oră) după apariția simptomelor. Deoarece boala coronariană este cauza dominantă atât a deceselor cardiace subite, cât și a celor nesubite în Statele Unite, fracția totală a deceselor cardiace care sunt subite este similară cu cea a deceselor cauzate de bolile coronariene care sunt subite, deși pare să existe o variație geografică a fracției de decese coronariene care sunt subite. Jumătate de secol nu a schimbat proporția deceselor coronariene care sunt subite și neașteptate,^{11,12} chiar dacă ar putea exista o scădere a deceselor în afara spitalului în comparație cu decesele în departamentele de urgență. Mai mult, scăderea mortalității ajustate în funcție de vârstă nu implică o scădere a numărului absolut de decese cardiace sau subite din cauza creșterii și îmbătrânirii populației din SUA și a prevalenței în creștere a bolilor cardiace cronice. Cifrele citate mai sus sugerează că cifrele SCD nu au scăzut, deși unele studii sugerează că a scăzut.¹³

Grupuri de populație, gradient de risc și dependență de timp a riscului

Trei factori sunt de importanță primordială pentru identificarea populațiilor cu risc și luarea în considerare a strategiilor de prevenire a MSC: (1) numerele absolute și ratele de evenimente (incidență) între subgrupurile populației (Fig. 39-2A), (2) subgrupurile clinice în care apar SCD (Fig. 39-2B) și (3) dependența de timp a riscului (Fig. 3).

Riscul populației și subgrupurilor versus evaluarea riscului individual

Când cei peste 300.000 de MSC adulți care apar anual în Statele Unite sunt privite ca o cifră globală pentru o populație adultă neselectată de 35 de ani și peste, incidența totală este calculată a fi în intervalul de 0,1% până la 0,2% pe an (1 până la 2/1000 populație; vezi Fig. 39-2A). Această populație generală include proporția mare de SCD care apar ca primă manifestare clinică, precum și SCD care pot fi prezise cu mai multă acuratețe în subgrupurile cu risc mai mare (vezi Fig. 39-2B). Orice intervenție concepută pentru populația generală trebuie, așadar, aplicată celor 999 la 1000 care nu au un eveniment pe care să-l atingă și, eventual, să-l influențeze pe cei 1 la 1000 care o are, spre deosebire de

subseturile mult mai mici care pot fi profilate cu risc mai mare. Figura 39-2A evidențiază această problemă exprimând incidența (procent pe an) a MSC între diferite subgrupuri și comparând cifrele de incidență cu numărul total de evenimente care apar anual în fiecare subgrup. Astfel, în ciuda numărului absolut mare de risc în populația generală și a impactului intervențiilor dovedite asupra populațiilor, capacitatea practică de aplicare a principiilor riscului populației la pacienții individuali vizați este o provocare. Incertitudinile privind costurile și raportul risc-beneficiu limitează natura unor astfel de intervenții ample și necesită o rezoluție mai mare a identificării riscurilor. Două abordări fundamentale pentru a ataca această provocare pot fi urmate: o strategie generală a populației care vizează prevenirea factorilor de risc dobândiți precum obezitatea (prevenirea primordială) și prevenirea primară prin controlul factorilor de risc manifesti¹⁴ și o strategie individuală de risc mai concentrată, bazată pe identificarea și intervenția în subgrupuri mici ale populației generale cu o densitate mare de risc (Fig. 39-4).

La trecerea de la populația adultă totală la un subgrup cu risc mai mare din cauza prezenței unor factori de risc coronarian selectați, poate exista o creștere de 10 ori sau mai mare a incidenței anuale a evenimentelor, amplitudinea fiind dependentă de numărul și tipurile de factori de risc care operează în subgrupuri specifice. Cu toate acestea, mărimea fondului numitorului rămâne foarte mare, iar implementarea intervențiilor rămâne problematică, chiar și la acest nivel crescut de risc. Rezoluția mai mare este de dorit și poate fi obținută prin identificarea unor subgrupuri mai specifice. Cu toate acestea, absolutul corespunzător

LA SUTĂ

100 sau 50 O? 40 P 30 S» 20

10 Q

0

numărul de decese devine progresiv mai mic pe măsură ce subgrupurile devin mai concentrate (vezi Fig. 39-2A), limitând astfel beneficiul potențial al intervențiilor la o fracțiune mult mai mică din numărul total de pacienți cu risc. Până la jumătate din toate SCD atribuibile bolii coronariene sunt primele evenimente clinice,² și alte 20% până la 30% apar în subgrupuri de pacienți cu boală coronariană cunoscută, despre care se profilează un risc relativ scăzut de MSC pe baza markerilor actuali disponibili clinic (vezi Fig. 39-2B). Principiul unei proporții mari de MSC care apar ca primele evenimente sau la indivizi anterior asimptomatici se aplică și cauzelor mai puțin frecvente.¹⁵

Risc biologic și clinic dependent de timp

Elementele temporale de risc pentru MSC au fost analizate în contextul cronologiei biologice și clinice. În primul, analizele epidemiologice ale riscului de MSC la populații au identificat trei modele: diurn, săptămânal și sezonier. Tipare generale de

insuficiență cardiacă. Pentru cei din urmă, totuși, decesele precoce non-aritmice contribuie, de asemenea, în mare parte la evenimentele fatale. Chiar dacă rata de uzură scade după creșterea precoce a mortalității, o creștere secundară întârziată a riscului apare la pacienții cu infarct miocardic la 2 până la 5 ani după un eveniment index, probabil legat de remodelarea ventriculară și insuficiența cardiacă.

Vârsta, rasa, sexul și ereditatea

Vârsta. Incidența morții subite are două vârste de vârf: în primul an de viață (inclusiv sindromul morții subite a sugarului [SIDS]; vezi capitolul 62) și între 45 și 75 de ani. În populația generală de sugari mai mici de 1 an și adulți de vârstă mijlocie sau mai în vârstă, incidența este surprinzător de similară²². La adulții cu vârsta peste 35 de ani, incidența MSC este de 1 la 1000 de persoane pe an (Fig. 39-5A), cu o creștere a riscului legată de vârstă în timp, pe măsură ce prevalența bolii coronariene crește pe măsură ce vârsta bolii coronariene crește. 73 la 100.000 persoană-ani, iar incidența la adolescenți și adulții mai mici de 30 de ani este de aproximativ 6 la 100.000 persoană-ani,^{22,23} sau 1% din risc la adulții de vârstă mijlocie și în vârstă (Fig. 39-5A). Spre deosebire de incidență, totuși, proporția deceselor cauzate de bolile coronariene care sunt bruște și neașteptate scade odată cu înaintarea în vârstă. În grupa de vârstă de 20 până la 39 de ani, aproximativ 75% dintre decesele atribuibile bolii coronariene la bărbați sunt bruște și neașteptate, proporția scăzând la aproximativ 60% în grupa de vârstă de 45 până la 54 de ani și se apropie de 50% după aceea. Vârsta influențează, de asemenea, proporția oricărei cauze cardiovasculare dintre toate cauzele de moarte subită naturală, deoarece proporția deceselor coronariene și a tuturor cauzelor cardiace de deces subite este cea mai mare la grupele de vârstă mai tânără, în timp ce fracția de decese naturale subite totale care rezultă din orice cauză cardiovasculară este mai mare la grupele de vârstă mai înaintate. La celălalt capăt

Risc de MSC timpurie post-IM Risc întârziat post-IM ca risc de prim eveniment [după remodelare]

TIMP DE LA PROFILAREA RISCURILOR (luni)

0 6 12 18 24 30 36 42

TIMP DE LA INFARCTUL MIOCARDIAL (luni)

FIGURA 39-3 Risc dependent de timp pentru MSC după infarct miocardic (IM). Istoria naturală a unei populații de pacienți cu factori de risc majori sau boli cardiovasculare cunoscute, dar cu risc scăzut din cauza lipsei de evenimente cardiovasculare majore (curba de sus) este comparată cu cea a pacienților care au supraviețuit unui infarct miocardic (curba de jos). Riscul de MSC este accelerat în primele 6 până la 18 luni după evenimentul cardiovascular major și apoi platouri, urmată de o accelerare

secundară în următorii 2 până la 3 ani, probabil din cauza consecințelor remodelării. (Modificat din Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A: Moarte subită cardiacă: Structura, funcția și dependența de timp a riscului. *Circulation* 85[Suppl I]:I2, 1992.)

Straturi de risc

Densitatea riscului Mai mare

Dimensiunea subgrupului Mic

Rata evenimentelor ridicată

Numerele evenimentelor mici

Risc individual Moderat

30 40 50 60 70

VARSTA (ani)

FIGURA 39-4 Stratificarea riscului ca un continuum la nivelul populației. Riscul mediu în populația generală este demonstrat ca un continuum pe parcursul a patru decenii. Riscul mediu de aproximativ 0,1% până la 0,2% pe an este încadrat de extreme ale straturilor de risc mai ridicate și mai scăzute, cifrele absolute mai mari acumulate în straturile cu risc mai scăzut. Subgrupuri potențial identificabile cu densități diferite de risc populează fiecare gamă de risc. Capacitatea de a identifica subgrupuri cu densitate mare de risc în cadrul populației generale ar contribui la o mai bună predicție individuală a riscului. (Modificat din Myerburg RJ, Junttila MJ. Moarte subită cardiacă cauzată de boala coronariană. *Circulation* 125:1043, 2012.)

din intervalul de vârstă, doar 19% din decesele naturale subite la copiii cu vârstă cuprinsă între 1 și 13 ani au cauze cardiace; proporția crește la 30% în grupa de vârstă de 14 până la 21 de ani.

În intervalul de vârstă de tranziție dintre adolescență și vârsta adultă tânără (până la vârsta de 25 de ani) și la vârstele mijlocii și înaintate (începând cu vârsta de 35 de ani), boala coronariană apare în poziția sa de cauză dominantă a MSC. Cu toate acestea, tulburările rare, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică, sindromul Brugada, sindromul QT lung și displazia ventriculară dreaptă, contribuie semnificativ la distribuția cauzelor MSC la această grupă de vârstă. Într-un studiu, fibroza miocardică de etiologie necunoscută a fost o cauză semnificativă în această grupă de vârstă.²⁴

Rasă. Un număr de studii care compară diferențele rasiale în ceea ce privește riscul relativ de MSC la albi și negrii cu boală coronariană din Statele Unite au dat date contradictorii și neconcludente. Cu toate acestea, cele mai recente studii demonstrează un risc mai mare de stop cardiac și MSC la negri decât la albi (vezi Fig. 39-5B și Capitolul 2).²⁵ Ratele SCD la

populațiile hispanice au fost mai mici. Aceste diferențe au fost observate la toate grupele de vârstă.

Sex. Sindromul SCD are o preponderență mare la bărbați față de femei în timpul adulților tineri și a vârstei mijlocii timpurii, datorită protecției de care se bucură femeile de ateroscleroza coronariană înainte de menopauză (vezi Fig. 39-5B). Diverse studii populaționale au demonstrat o incidență de patru ori până la șapte ori mai mare a SCD la bărbați decât la femei înainte de 65 de ani, moment în care diferența scade la 2:1 sau mai puțin și continuă să scadă odată cu înaintarea în vârstă. Pe măsură ce riscul de evenimente coronariene crește la femeile aflate în postmenopauză, riscul de MSC crește proporțional, cu rate similare la bărbați și femei. Chiar dacă riscul general de MSC este mult mai mic la femeile mai tinere, boala coronariană este cea mai frecventă cauză a MSC la femeile cu vârsta peste 40 de ani, iar factorii clasici de risc coronarian, inclusiv fumatul de țigară, diabetul, utilizarea de contraceptive orale și hiperlipidemia, toți influențează riscul la femei (vezi capitolul 77). indicele de masă, exercițiile fizice regulate și o dietă sănătoasă, reduc riscul de MSC la femei cu până la 46% până la mai mult de 90%, în funcție de numărul de markeri de risc scăzut prezenți.²⁷ Femeile sunt cu 50% mai puțin probabil să aibă disfuncție ventriculară stângă severă și cu 66% mai puțin probabil să aibă boli coronariene cunoscute înainte de SCD²⁸ și, prin urmare, au un risc mai mic și mai puțin probabil să aibă un SCD²⁸. primul eveniment cardiac.

Ereditate. Tiparele familiale de risc pentru MSC, care rezultă din variații genetice cunoscute sau suspectate, apar ca factori importanți pentru stabilirea profilului de risc. Acest concept este aplicabil în general atât în ceea ce privește dezvoltarea bolii, cât și exprimarea SCD în tulburările comune dobândite și într-un sens specific stărilor aritmogene moștenite asociate cu SCD. Diferitele asociații genetice pot fi împărțite în patru categorii (Tabelul 39-3): sindroame aritmice primare mai puțin frecvente moștenite (de exemplu, sindroame QT lung, sindrom Brugada, tahicardie sau fibrilație ventriculară polimorfă catecolaminergică), boli structurale mai puțin frecvente moștenite asociate cu risc de MSC, cardiopatie ventriculară dreaptă (de exemplu, hipertrofie ventriculară dreaptă) risc „dobândit” sau indus pentru aritmii (de exemplu, interval QT lung indus de medicamente sau proaritmie, tulburări electrolitice) și boli dobândite frecvente asociate cu risc de MSC (de exemplu, boală coronariană, cardiomiopatii nonischemice) (vezi capitolele 32 și 33). Variantele genetice mapate la loci pe mulți cromozomi sunt definite ca baze moleculare pentru aceste entități și asociații.

Multiplele mutații specifice la nivelul proteinelor canalelor ionice care codifică loci genici asociate cu diferitele sindroame de aritmie moștenită (vezi capitolul 32) reprezintă un progres major în înțelegerea bazei genetice și fiziopatologice pentru aceste cauze ale morții subite. În plus, rolul genelor modificatoare și al specificității mutației în severitatea fenotipurilor clinice în sindroamele cu interval QT lung^{29,30} și bolile structurale precum cardiomiopatia hipertrofică³¹ este de interes crescând. Aceste observații pot oferi instrumente de screening pentru persoanele cu risc, precum și potențialul de a elabora strategii terapeutice specifice. În plus, loci genetici identificați prin studiile de asociere la

nivelul genomului pot servi și ca candidați pentru investigarea rolului mutațiilor cu penetrare scăzută sau polimorfismelor în SCD cauzate de afecțiuni mai frecvente, cum ar fi boala coronariană.³² În acest moment, se pare că speranța pentru variante comune legate de sindroamele comune precum SCD va fi înlocuită de mai multe variante rare.

În măsura în care SCD este o expresie a bolii coronariene subiacente, factorii ereditari care contribuie la riscul de boală coronariană operează nespecific pentru sindromul SCD. Cu toate acestea, studiile au identificat mutații și polimorfisme relevante de-a lungul mai multor pași ai cascadei, de la aterogeneză la destabilizarea plăcii, tromboză și aritmogeneză, fiecare dintre acestea fiind asociată cu risc crescut pentru un eveniment coronarian (Fig. 39 - 6).^{33,34} Integrarea acestor markeri individuali poate oferi o predicție individuală mai puternică a riscului în viitor. În plus, mai multe studii au sugerat că SCD ca expresie inițială a bolii coronariene demonstrează gruparea familială,³⁵⁻³⁸ inclusiv studii de supraveghere a populației generale, istoriile familiale ale supraviețuitorilor stopului cardiac în comunitate, studii ale fibrilației ventriculare (FV) în timpul infarctului miocardic acut și evaluarea post-mortem a cazurilor de MSC (Tabelul 39-4).

Aritmii, moarte subită și sincopă

Factori de risc pentru moartea subită cardiacă Profilul general al riscului pentru moartea subită cardiacă (vezi capitolele 32 și 33)

Profilul de risc pentru boala coronariană, prin intermediul factorilor de risc convenționali pentru aterogeneza coronariană, este util pentru a identifica nivelurile de risc populațional și de risc individual, dar nu poate fi utilizat pentru a distinge pacienții individuali cu risc de MSC de cei cu risc pentru alte manifestări ale bolii coronariene (vezi capitolele 49-54).

Analizele multivariate ale factorilor de risc selectați (de exemplu, vârsta, diabetul zaharat, tensiunea arterială sistolică, frecvența cardiacă, anomalii electrocardiografice, capacitatea vitală, greutatea relativă, consumul de țigări, nivelul colesterolului seric) au determinat că aproximativ

și

50% din toate SCD apar la 10% din populație aflată în decilul cel mai mare de risc pe baza multiplilor factori de risc (Fig. 39-7). Astfel, riscul cumulat derivat din factorii de risc multipli depășește suma aritmetică simplă a riscurilor individuale. Compararea factorilor de risc la victimele MSC cu cei la persoanele la care se dezvoltă orice manifestare a bolii coronariene nu oferă modele utile, fie prin analiză univariată, fie prin analiză multivariată, pentru a distinge victimele MSC de totalul grupului. Cu toate acestea, un istoric de diabet zaharat și o tendință la intervale QTc mai lungi pe electrocardiogramele aleatoare sunt sugerate ca potențiali markeri de interes pentru predicția MSC.

<0

<D

zo

eu-

<

— **Eu**

2 100

O

Q.

O o

O'o'

o

10

X

eu-

<

LU

Q

CM

a>

a>

manifestarea specifică a bolii poate duce la identificarea unor anomalii genetice specifice care predispun la MSC.36-38

Hipertensiunea arterială este un factor de risc clar stabilit pentru boala coronariană și, de asemenea, apare ca un factor de risc foarte semnificativ în incidența MSC (vezi capitolele 43 și 44). Cu toate acestea, nu există nicio influență a creșterii nivelului tensiunii arteriale sistolice asupra raportului dintre decesele subite și decesele totale ale bolii coronariene. Nu a fost observată nicio relație între concentrația de colesterol și proporția deceselor coronariene care au fost subite. Nici modelul electrocardiografic al hipertrofiei ventriculare stângi și nici anomaliile nespecifice ale undei ST-T nu influențează proporția deceselor coronariene totale care sunt bruște și neașteptate; numai anomalii de conducere intraventriculară

20

30

40 50

VARSTA (ani)

60

70

Bărbați

=|< «1= Negru, non-hispanic

-I 1- Alb, non-hispanic

• ■ hispanic

— i 1 1 1 1

35-44 45-54 55-64 65-74 75-84

1000

100

10

Femei

— Negru, non-hispanic -IF Alb, non-hispanic ■ ■ Hispanic

legăturile sugerează un număr disproporționat de SCD, o observație veche întărită de date din unele teste cu dispozitive care sugerează importanța duratei QRS ca marker de risc.

Vital scăzut

35-44 45-54 55-64 65-74 75-84

FIGURA 39-5 Riscuri specifice vârstei, sexului și rasei pentru MSC. A, Risc legat de vârstă și specific bolii pentru MSC. Pentru populația generală de 35 de ani și peste, riscul de MSC este de 0,1% până la 0,2% pe an (1/500 până la 1000 populație), cu o răspândire largă a riscului subgrupului pe baza numărului și puterii factorilor de risc individuali. Cauzele sunt dominate de boala coronariană și, într-o măsură mai mică, de cardiomiopatia neischemică în această categorie de vârstă. Riscul de MSC crește dramatic după vârsta de 35 de ani și continuă să crească după vârsta de 70 de ani. La pacienții cu vârsta peste 30 de ani cu boală cardiacă structurală avansată și markeri de risc ridicat pentru stop cardiac, rata evenimentelor poate depăși 25% pe an, iar riscul legat de vârstă este atenuat. La adolescenții și adulții cu vârsta sub 30 de ani,

riscul general de MSC este de 1 la 100.000 de locuitori sau 0,001% pe an, cu o varietate de cauze, cum ar fi tulburări structurale și electrice moștenite, defecte de dezvoltare și miocardită dominantă. La adolescenții și adulții tineri cu risc de MSC din cauze specifice identificate, este dificil să se stabilească riscul la pacienții individuali din cauza exprimării variabile a stării bolii (a se vedea textul pentru detalii). În intervalul de tranziție de la 30 la 45 de ani, frecvența relativă a bolii mai puțin frecvente cedează la dominația bolii coronariene și a cardiomiopatiei nonischemice, dar ambele grupuri de cauze potențiale trebuie întreținute deoarece multe dintre tulburările rare sunt exprimate în acel interval de vârstă. B, riscul MSC în funcție de vârstă, sex și rasă sau cultură (alb, negru și hispanic). CA = stop cardiac; CM = cardiomiopatie; CPVT = TV polimorfă catecolaminergică; DCM = CM dilatată; HCM = CM hipertrofic; LQT = QT lung; RV = ventricul drept; RVD = displazie RV; SQT = QT scurt; FV = fibrilație ventriculară. (B, Date modificate din Gillum RF: Moarte subită cardiacă la hispanici americani și afro-americani. Am J Public Health 87:1461, 1997.)

capacitatea sugerează, de asemenea, un risc disproporționat pentru decesele coronariene subite față de total. Acest lucru este de interes deoarece o astfel de relație a fost deosebit de izbitoră în Studiul Framingham în analiza datelor de la femeile care au murit subit.

Factorii de risc convenționali utilizați în studiile timpurii ale MSC sunt factori de risc pentru evoluția bolii coronariene. Rațiunea se bazează pe două fapte: (1) boala coronariană este baza structurală pentru 80% din BSC din Statele Unite și (2) factorii de risc coronarian sunt ușor de identificat deoarece tind să fie prezenți continuu în timp (vezi Fig. 39-6). Cu toate acestea, factorii de risc specifici pentru aritmiile fatale sunt evenimente fiziopatologice dinamice și apar tranzitoriu.⁴⁰ Evenimentele fiziopatologice tranzitorii sunt modelate epidemiologic în încercarea de a le exprima și utiliza ca factori de risc clinic atât pentru profilare, cât și pentru intervenție. terapia beta-blocante post infarct miocardic.^{41,42}

TABELUL 39-3 Contributorii genetici la riscul de moarte subită cardiacă

Tulburări de aritmie primară pe bază genetică

Sindromul congenital al intervalului QT lung, sindromul QT scurt

Sindromul Brugada

tahicardie ventriculară catecolaminergică polimorfă ("idiopatică")/fibrilație ventriculară

Tulburări structurale moștenite cu risc de MSC aritmică

Cardiomiopatie hipertrofică

Displazie/cardiomiopatie ventriculară dreaptă

Predispoziție genetică la aritmii induse și SCD

Sindromul intervalului QT lung „dobândit” indus de medicamente (medicamente, electroliți)

Efecte aritmogene electrolitice și metabolice

Modularea genetică a bolilor complexe dobândite

Boala coronariană, sindroame coronariene acute

Insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatii dilatate

Cascada clinică

General

trombocite alterate/

risc —Ateroscleroza —placă trombotică

caracteristici

■o

o'

cascadă

Debutul SCA

Model de sistem complex

Risc personalizat

Genetica modulara, genomica, proteomica

Predicția individuală a riscului îmbunătățită

Identificarea markerilor clinici specifici de risc pentru MSC ca expresie specifică atât a bolii coronariene, cât și a altor tulburări cardiovasculare a fost un obiectiv de mulți ani. Cu toate acestea, limitările de sensibilitate și incapacitatea de a identifica subgrupul mare în care SCD este prima expresie a bolilor de inimă au încurajat investigatorii să caute markeri suplimentari. De exemplu, datele de exerciții de la o cohortă mare de bărbați observate de ani de zile după un test de stres au demonstrat că un profil de frecvență cardiacă în repaus mai mare, creșteri mai mici ale frecvenței în timpul efortului și scăderea mai mică a frecvenței cardiace în primul minut după exercițiu au prezis un risc mai mare de MSC în timpul urmăririi.⁴³ În plus, o serie de indicatori electrocardiografici (cum ar fi microvoltii T, alți indici de alternanță ai undei T de microvolți și alți indici genetici, profiluri de dispersie QT și variații genetice). amplitudinea bolii sunt de asemenea predictive (vezi capitolele 35 și 37).

Capacitate funcțională și moarte subită

Studiul Framingham a demonstrat o relație izbitoare între clasificarea funcțională și deces în timpul unei perioade de urmărire de 2 ani. Cu toate acestea, proporția deceselor care au fost subite nu a variat în funcție de clasificarea funcțională, cu un interval de 50% până la 57% în toate grupurile, inclusiv cele fără boli clinice de inimă și cele din clasa funcțională IV. Alte studii au sugerat, de asemenea, că pacienții cu insuficiență cardiacă și capacitate funcțională mai bună prezintă un risc mai mic de a muri, așa cum era de așteptat, dar că o proporție mai mare de astfel de decese sunt subite.⁴⁴

Stilul de viață și factorii psihosociali (vezi capitolul 86)

S-a găsit o asociere puternică între fumatul de țigară și toate manifestările bolii coronariene. Studiul Framingham a demonstrat că fumătorii de țigări au o creștere de două ori până la trei ori a riscului de moarte subită în fiecare deceniu de viață la intrarea în vârstă între 30 și 59 de ani și că acesta este unul dintre puținii factori de risc în care proporția deceselor atribuibile bolii coronariene care sunt bruște crește în asociere cu factorul de risc. Excesul de risc pentru MSC la fumătorii actuali cu boală coronariană nu a fost observat la foștii fumători, al căror risc a fost similar cu cel al celor care nu au fumat niciodată.⁴⁵ În plus, într-un studiu pe 310 supraviețuitori ai stopului cardiac extraspitalicesc, rata stopului cardiac recurent a fost de 27% la 3 ani de urmărire la cei care au continuat să renunțe la fumat față de 19% la cei care au renunțat la fumat. În schimb, consumul ușor până la moderat de alcool a fost asociat cu un risc redus de MSC la medicii de sex masculin.⁴⁶ Obezitatea este un al doilea factor care pare să influențeze

Expresia aritmiei

FIGURA 39-6 Cascada bolilor cardiace aterosclerozei coronariene și amprente genetice asupra progresiei spre SCD. Cascada de la factorii de risc convenționali pentru ateroscleroza coronariană la aritmogeneza în SCD legate de boala coronariană include inițierea și dezvoltarea, progresia către o stare activă, inițierea sindroamelor coronariene acute (SCA) și, în sfârșit, progresia către expresia specifică a aritmiilor care pun viața în pericol. La fiecare nivel intră mai mulți factori, inclusiv riscul specific bazat pe profilurile genetice ale pacienților individuali. Risc individual bazat pe profilurile genetice a fost identificat pentru aterogeneză, evoluția plăcii, cascada trombotică și expresia aritmiei. Integrarea treptată a acestor caracteristici pentru indivizi prin genetică, genomică, proteomică și analize de sisteme biologice oferă speranța unui domeniu de epidemiologie moleculară care poate duce la probabilități mai mari pentru un singur pacient pentru predicția riscului individual de SCD. Consultați textul pentru detalii. (Modificat din Myerburg RJ, Junttila MJ: Moarte subită cardiacă cauzată de boala coronariană. *Circulation* 125:1043, 2012.)

TABELUL 39-4 Istoricul familial și riscul de moarte cardiacă subită primară

IMA = infarct miocardic acut; ASHD = boală cardiacă arteriosclerotică; CI = interval de încredere; EMS = serviciu medical de urgență; Hx = istorie; MI = infarct miocardic; OR = raportul de cote; PCA = stop cardiac primar; RR = risc relativ; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

Arestul cardiac și moartea subită cardiacă

proporția deceselor coronariene care apar brusc. Odată cu creșterea greutatei relative, procentul de decese prin boli coronariene care au fost subite în studiul Framingham a crescut liniar de la un nivel scăzut de 39% la un nivel ridicat de 70%. Decesele totale ale bolii coronariene au crescut și cu creșterea greutatei relative.

Asociațiile dintre nivelurile de activitate fizică și SCD au fost studiate cu rezultate variabile. Observațiile epidemiologice au sugerat o relație între nivelurile scăzute de activitate fizică și riscul crescut de deces din cauza bolii coronariene. Studiul Framingham, cu toate acestea, a arătat o relație nesemnificativă între nivelurile scăzute de activitate fizică și incidența morții subite, dar o proporție mare de decese cardiace subite și totale cu niveluri mai ridicate de activitate fizică. S-a sugerat o asociere între efortul fizic acut și debutul infarctului miocardic, în special la persoanele care sunt în mod obișnuit inactive fizic. Un studiu de cohortă de încrucișare a cazurilor ulterior a confirmat această observație pentru SCD demonstrând o creștere relativă de 17 ori a SCD asociată cu exercițiul viguros, spre deosebire de activitate de nivel mai scăzut sau stări inactive.⁴⁷ Cu toate acestea, riscul absolut pentru evenimente a fost foarte scăzut (un eveniment la 1,5 milioane de sesiuni de exerciții). Exercițiul obișnuit viguros a atenuat semnificativ riscul. În contrast, SCD are o incidență mai mare la sportivii tineri decât la indivizii tineri neatletici din același interval de vârstă (vezi capitolul 79). Încă lipsesc informații despre relațiile cu activitatea fizică în diferite situații clinice, cum ar fi stările de boală deschise și silentioase.

Amploarea schimbărilor recente ale vieții în domeniul sănătății, muncii, acasă și familiei, precum și factorii personali și sociali a fost legată de infarctul miocardic și MSC. Există o asociere cu creșteri semnificative ale scorurilor schimbărilor de viață în timpul celor 6 luni dinaintea unui eveniment coronarian și asocierea este deosebit de izbitoare la victimele MSC. La femei, cei care mor brusc au fost mai rar căsătoriți, au avut mai puțini copii și au avut discrepanțe educaționale mai mari cu soții lor decât subiecții de control legați de vârstă care trăiau în același cartier cu victimele morții subite. Un istoric de tratament psihiatric, inclusiv anxietăți fobice,⁴⁸ fumatul de țigară și cantități mai mari de consum de alcool decât la subiecții de control au caracterizat, de asemenea, grupul cu moarte subită. După controlul altor factori majori de prognostic, riscul de decese subite și totale și alte evenimente coronariene este afectat de stresul social și economic. Modificarea factorilor modificabili ai stilului de viață a fost propusă ca strategie de reducere a riscului de MSC la pacienții cu boală coronariană, deși studiile de tratament farmacologic și psihoterapeutic al

depresiei după infarctul miocardic nu au reușit să demonstreze un efect asupra ratelor evenimentelor, chiar dacă simptomele stărilor depresive s-au îmbunătățit. depresia însăși. Factorii de stres psihosocial acut au fost asociați cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare, inclusiv MSC.^{50,51} Riscul pare să se agrupeze în jurul momentului stresului și pare să apară la victimele cu risc preexistent, stresorul pur și simplu avansând momentul unui eveniment iminent. De asemenea, a fost sugerată posibilitatea perturbării plăcii coronare induse de stres fizic.

Fracția de ejeție a ventriculului stâng în cardiopatia ischemică cronică

O reducere marcată a fracției de ejeție a ventriculului stâng este cel mai puternic dintre predictorii cunoscuți de MSC la pacienții cu boală cardiacă ischemică cronică, precum și la cei cu risc de MSC din alte cauze (vezi mai târziu). Riscul crescut, independent de alți factori de risc, este măsurabil cu fracții de ejeție mai mari de 40%, dar cea mai mare rată de modificare a riscului are loc la niveluri între 30% și 40%. O fracție de ejeție de 30% sau mai mică este cel mai puternic predictor independent de MSC, dar are sensibilitate și specificitate scăzute.⁵² Cu toate acestea, baza pe o fracție de ejeție scăzută ca singur predictor major limitează puterea predictivă din cauza numărului mare de MSC care apar la rate scăzute de incidență în rândul subgrupului foarte mare de pacienți cu boală normală sau moderat redusă, care implică o boală de ejeție normală sau moderată. volumul ventricularului stâng poate fi un predictor mai bun al evenimentelor cardiace decât numai fracția de ejeție.^{54,55}

Aritmii ventriculare în cardiopatia ischemică cronică

Majoritatea formelor de activitate ectopică ventriculară ambientală (complexi ventriculari prematuri [PVC] și perioade scurte de tahicardie ventriculară nesuștinută [TV]) au un prognostic benign în absența bolii cardiace structurale (vezi capitolele 37 și 54). O excepție o constituie formele polimorfe de TV nesuștinută care apar la pacienții fără boală cardiacă structurală, dar care pot avea o bază moleculară, funcțională, legată de medicamente sau de electroliți pentru aritmii cu risc ridicat. Când sunt prezenți la subiecții din grupele de vârstă predispuse la coronare, totuși, PVC-urile selectează un subgrup cu o probabilitate mai mare de boală coronariană și MSC. PVC-urile induse de efort și perioadele scurte de TV nesuștinută indică un anumit nivel de risc pentru MSC, chiar și în absența unei boli cardiace structurale recunoscute. Cu toate acestea, datele disponibile pentru a susține această ipoteză sunt contradictorii, cu posibila excepție a cursurilor polimorfe de TV nesuștinută. Date suplimentare sugerează că PVC-urile și TV nesuștinută atât în faza de efort, cât și în faza de recuperare a unui test de stres sunt predictive pentru un risc crescut.⁵⁶ Aritmiile din faza de recuperare, considerate anterior a fi benigne, par să prezică un risc mai mare decât aritmiile din faza de efort și există un gradient de risc odată cu creșterea severității aritmiilor.

Apariția PVC-urilor la supraviețuitorii infarctului miocardic, în special dacă sunt frecvente și având forme complexe, cum ar fi PVC-urile repetitive, prezice un risc crescut de MSC și mortalitate totală în timpul urmăririi pe termen lung. Datele sunt contradictorii cu privire la rolul măsurilor de frecvență și formele activității ectopice ventriculare ca discriminatori ai riscului, dar cele mai multe studii au citat o limită de frecvență de 10 PVC pe oră ca nivel de prag pentru risc crescut. Mai mulți anchetatori au subliniat că cei mai puternici predictori dintre diferitele forme de PVC sunt cursele de TV nesusținută, deși această relație este acum pusă la îndoială. Multe dintre studiile raportate s-au bazat pe un singur eșantion de monitor ambulator înregistrat la 1 săptămână până la câteva luni după debutul infarctului miocardic acut, iar durata probelor a variat de la 1 la 48 de ore. Alte studii au sugerat că aritmiile ventriculare ambulatorii la pacienții cu insuficiență cardiacă nu prezic în mod specific un risc crescut de deces.

Rezultatele CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial; vezi capitolul 35), care a fost conceput pentru a testa ipoteza că suprimarea PVC-urilor de către medicamente antiaritmice modifică riscul de MSC după infarctul miocardic, au fost surprinzătoare din două motive. În primul rând, rata mortalității în grupul cu placebo randomizat a fost mai mică decât se aștepta, iar în al doilea rând, rata mortalității în rândul pacienților din brațele cu encainidă și flecainidă a depășit ratele de control cu mai mult de trei ori. Analiza de subgrup a demonstrat un risc crescut pentru pacienții cu TV nesusținută și o fracție de ejeție de 30% sau mai puțin în grupul placebo, dar riscul excesiv în grupul tratat a fost încă observat. Ratele de deces în exces pot fi explicate de apariția evenimentelor ischemice în prezența medicamentului. Nu a fost observat niciun efect advers (altul decât riscul proaritmie pe termen scurt la inițierea terapiei) cu celălalt medicament din studiu (moricizină); nici beneficii pe termen lung nu au apărut cu studii suplimentare. Studiul SWORD (Survival with Oral d-Sotalol), o comparație a d-sotalol cu placebo într-o populație post-infarct miocardic cu o rată scăzută de deces, a demonstrat, de asemenea, un risc în exces în grupul tratat cu medicamente. Rămâne de învățat dacă concluziile de la CAST, CAST II și SWORD se extind dincolo de medicamentele studiate sau la alte boli.

Disfuncția ventriculară stângă este modulatorul major al riscului implicat de PVC-urile cronice după infarctul miocardic. Riscul de deces prezis de PVC-urile post-infarct miocardic este sporit de prezența disfuncției ventriculare stângi, care pare să-și exercite influența cel mai puternic în primele 6 luni după infarct. Deteriorarea întârziată a funcției ventriculare stângi, probabil din cauza remodelării după infarctul miocardic, poate crește și mai mult riscul. În cele din urmă, unele date sugerează că riscul asociat cu aritmiile ventriculare postinfarct este mai mare la pacienții care au infarcte fără undă Q decât la cei cu infarcte transmurale.

Markeri emergenți ai riscului de moarte subită cardiacă

Markeri de risc suplimentari cu putere predictivă independentă sau adăugată sunt studiați pentru profilarea riscului. Printre acestea se numără tehnici precum alternanțele undei T de microvolți,⁵⁷ imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast a graniței postinfarct,⁵⁸ măsuri ale variabilității QT,⁵⁹ derivate ale metodelor de variabilitate a frecvenței

cardiace^{60,61} imagistica ¹²⁴I-rni-iodobenzilguanidină (MIBG)⁶² și studii de exprimare a bolii coronariene a inimii³⁸ și pentru potențialul profilării riscului genetic.² Cu posibilă excepție a acurateței predictive a unui studiu alternanți de unde T negative,⁶³ aceste tehnici sunt toate la început în ceea ce privește aplicarea clinică.

CAUZE ALE MOARTEI CARDIACĂ SUBTE

Anomalii ale arterelor coronare

Bolile arterelor coronare și consecințele acestora reprezintă cel puțin 80% din MSC în țările occidentale, iar cardiomiopatiile neischemice sunt responsabile pentru încă 10% până la 15%. Boala coronariană este, de asemenea, cea mai frecventă cauză în multe zone ale lumii în care prevalența aterosclerozei este mai scăzută. În ceea ce privește acestea din urmă, se anticipează că, pe măsură ce țările din lumea a treia îmbunătățesc accesul la îngrijirea medicală pentru bolile transmisibile în primii ani de viață, ateroscleroza coronariană și consecințele acestora vor apărea ca o problemă mai mare.⁶⁴

În ciuda relației dominante stabilite între ateroscleroza coronariană și MSC, înțelegerea completă a MSC necesită recunoașterea faptului că tulburările vasculare coronariene mai puțin frecvente și adesea rare (Tabelul 39-5) pot fi identificabile înainte de moarte și au implicații terapeutice. Multe dintre aceste entități sunt cauze relativ mai frecvente de MSC la adolescenți și adulții tineri, la care prevalența aterosclerozei coronariene este mult mai mică (vezi Fig. 39-5A).

Boala arterială coronariană aterosclerotică

Anomaliile structurale și funcționale ale sistemului vascular coronarian ca urmare a aterosclerozei coronariene interacționează cu modificările electrofiziologice care rezultă din impactul miocardic al unei sarcini ischemice (vezi capitolele 51 până la 55). Relația dintre componentele vasculare și miocardice ale acestui model fiziopatologic, precum și modularea acestuia prin influențe hemodinamice, autonome, genetice și de altă natură, stabilesc modele multiple de risc derivate din starea fundamentală de boală² (Fig. 39-8). Riscul este modulată de mai mulți factori care pot fi fie tranzitori, fie persistenți, iar modulațiile tranzitorii pot interacționa cu schimbări persistente. Componenta miocardică a acestui model patofiziologic nu este statică în timp, iar termenul persistent trebuie privit cu prudență din cauza efectelor treptate ale remodelării după un eveniment ischemic inițial și a efectelor evenimentelor ischemice recurente. Stopul cardiac și MSC rezultate din ischemie tranzitorie sau infarct miocardic acut diferă ca fiziologie și prognostic de riscul de stop cardiac implicat de un infarct miocardic anterior cu sau fără cardiomiopatie ischemică ulterioară. În general, riscul pe termen scurt pentru evenimente care pun viața în pericol este asociat mai strâns cu ischemia acută sau cu faza acută a infarctului miocardic, iar riscul pe termen lung este asociat mai mult cu ischemia tranzitorie, cicatrizarea miocardică, remodelarea, cardiomiopatia ischemică și insuficiența cardiacă.

Anomalii neaterosclerotice ale arterelor coronare Anomaliile neaterosclerotice ale arterelor coronare includ leziuni congenitale, embolie a arterei coronare, arterită

coronariană și anomalii mecanice ale arterelor coronare. Dintre leziunile congenitale, originea anormală a unei artere coronare stângi din artera pulmonară (vezi capitolele 62 și 79) este relativ frecventă și asociată cu o rată ridicată a mortalității la sugar și copilăria timpurie fără tratament chirurgical. Riscul precoce pentru MSC nu este excesiv de mare, dar pacienții care supraviețuiesc până la vârsta adultă fără intervenție chirurgicală sunt expuși riscului de MSC. Alte forme de fistule arteriovenoase coronare sunt mult mai puțin frecvente și asociate cu o incidență scăzută a MSC.

Originea anormală a arterelor coronare din sinusul greșit al lui Valsalva. Aceste variante anatomice sunt asociate cu un risc crescut de MSC, în special în timpul efortului. Când artera anormală trece între rădăcina arterei aortice și pulmonare, unghiul de decolare a ostiumului anormal creează o deschidere sub formă de fante a vasului care reduce aria secțiunii transversale efective pentru fluxul sanguin. Arterele coronare stângi congenital hipoplazice, stenotice sau atretice sunt anomalii mai puțin frecvente asociate cu riscul de infarct miocardic la tineri, dar nu și pentru MSC.

Embolie la arterele coronare. Emboliile arterei coronare apar cel mai frecvent în endocardita valvei aortice și din material trombotic de pe valvele aortice sau mitrale bolnave sau protetice. Embolii pot avea, de asemenea, originea din trombi murale ventriculare stângi sau ca o consecință a unei intervenții chirurgicale sau cateterism cardiac. Simptomele și semnele ischemiei sau infarctului miocardic sunt cele mai frecvente manifestări. În fiecare dintre aceste categorii, SCD este un risc care rezultă din consecințele electrofiziologice ale ischemiei embolice.

Arterita coronariană. Sindromul ganglionilor limfatici mucocutanați (boala Kawasaki; vezi capitolul 84) prezintă un risc de MSC în asociere cu arterita coronariană. Poliarterita nodoasă și sindroamele vasculite asociate pot provoca MSC, probabil din cauza arteritei coronariene, la fel ca și stenoza ostială coronariană în aortita sifilitică. Acesta din urmă a devenit o manifestare rară a sifilisului.

Obstrucția mecanică a arterelor coronare. Printre cauzele SCD sunt enumerate mai multe tipuri de anomalii mecanice. Disecția arterei coronare, cu sau fără disecție a aortei, apare în sindromul Marfan (vezi capitolul 62) și a fost raportată și după traumatisme și în perioada peripartum a sarcinii. Printre cauzele mecanice rare ale SCD se numără prolapsul polipilor mixomatoși de la valva aortică în ostiile coronare, precum și disecția sau ruptura unui anevrism sinusului Valsalva cu implicarea ostiilor coronare și a arterelor coronare proximale. În cele din urmă, punțile miocardice profunde peste arterele coronare (vezi capitolul 79) au fost raportate în asociere cu MSC care apare în timpul exercițiilor fizice intense, posibil cauzate de obstrucția mecanică dinamică. Fibroza împrăștiată în distribuția vasului afectat este frecvent observată la examinarea post-mortem și sugerează o povară ischemică cronică sau intermitentă în timp. Punerea profundă pare să fie mai frecventă în asociere cu cardiomiopatia hipertrofică. Cu toate acestea, punțile superficiale mai frecvente în absența altor tulburări sunt mai puțin îngrijorătoare, iar SCD asociată cu această anatomie este mai puțin frecventă.

Spasm coronarian. Vasospasmul coronarian poate provoca aritmii grave și MSC (vezi capitolul 51). Este de obicei asociată cu un anumit grad de boală coronariană aterosclerotică concomitentă. Ischemia miocardică nedureroasă, asociată fie cu spasm, fie cu leziuni fixe, este recunoscută ca un mecanism al morții subite inexplicabile anterior. S-a sugerat că, pe baza absenței markerilor de risc pentru o rată ridicată de recidivă, pacienții cu aritmii documentate care pun viața în pericol asociate cu angină vasospastică primesc atât terapie medicală, cât și ICD.65 Modele diferite de ischemie silențioasă (de exemplu, total asimptomatică, post-infarct miocardic și modele mixte de implicații prognostice silențioase). La pacienții cu infarct miocardic, ischemia silențioasă a fost corelată cu un risc crescut de MSC.66

TABELUL 39-5 Cauzele și factorii care contribuie la moartea subită cardiacă

Anomalii ale arterelor coronare

Ateroscleroza coronariană

Ateroscleroză coronariană cronică cu ischemie miocardică acută sau tranzitorie - tromboză, spasm, stres fizic

Infarct miocardic acut, debut și faza precoce

Ateroscleroză cronică cu o modificare a substratului miocardic, inclusiv infarct miocardic anterior

Anomalii congenitale ale arterelor coronare

Origine anormală din artera pulmonară

Altă fistulă coronariană arteriovenoasă

Originea unei ramuri coronare stângi din sinusul drept sau noncoronar al lui Valsalva

Originea arterei coronare drepte din sinusul stâng al lui Valsalva

Artere coronare hipoplazice sau aplastice

Șunt coronaro-intracardiac

Embolia arterei coronare

Endocardita aortică sau mitrală

Proteze de valve aortice sau mitrale

Valve native anormale sau tromb mural al ventriculului stâng

Embolia trombocitară

Arterită coronariană

Poliarterita nodoza, scleroza sistemica progresiva, arterita cu celule gigantice

Sindromul ganglionilor limfatici mucocutanați (boala Kawasaki)

Stenoza ostială coronariană sifilitică

Diverse obstrucții mecanice ale arterelor coronare

Disecția arterei coronare în sindromul Marfan

Disecția arterei coronare în sarcină

Prolapsul polipilor mixomatoși ai valvei aortice în ostiile coronare

Disecția sau ruptura sinusului Valsalva

F Obstructia functionala a arterelor coronare

Spasm coronarian cu sau fără ateroscleroză

Punți miocardice

Hipertrofia miocardului ventricular

Hipertrofia ventriculară stângă asociată cu boala coronariană

Boală cardiacă hipertensivă fără ateroscleroză coronariană semnificativă

Miocard hipertrofic secundar bolii valvulare cardiace

Cardiomiopatie hipertrofică

Obstructiv

Neobstructiv

Hipertensiune pulmonară primară sau secundară

Supraîncărcare cronică avansată a ventriculului drept

Hipertensiune arterială pulmonară în sarcină (peripartum cu cel mai mare risc)

Boli și disfuncții miocardice, cu sau fără insuficiență cardiacă

Insuficiență cardiacă congestivă cronică

Cardiomiopatie ischemică

Cardiomiopatie dilatată idiopatică, dobândită

Cardiomiopatie dilatată ereditară

Cardiomiopatie alcoolică

Cardiomiopatie hipertensivă

Cardiomiopatie postmiocardită

Cardiomiopatie peripartum

Fibroza idiopatică

Insuficiență cardiacă acută și subacută

Infarct miocardic acut masiv

Miocardită, acută sau fulminantă

Disfuncție cardiacă alcoolică acută

Sindromul Takotsubo (risc incert pentru moarte subită)

Embolie valvulară cu bilă în stenoză sau proteză aortică

Tulburări mecanice ale structurilor cardiace

Ruptura peretelui liber ventricular

Perturbarea aparatului mitral

Mușchiul papilar

Chordae tendineae

pliant

Ruptura septului interventricular

Edem pulmonar acut la ventriculii necomplianți

Procese inflamatorii, infiltrative, neoplazice și degenerative

Miocardită virală, cu sau fără disfuncție ventriculară

Faza acuta

Fibroza interstițială postmiocardită

Miocardită asociată cu vasculitele

Sarcoidoza

Scleroza sistemică progresivă

amiloidoza

Hemocromatoza

Miocardită idiopatică cu celule gigantice

boala Chagas

Ganglionită cardiacă

Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă, cardiomiopatie ventriculară dreaptă

Boli neuromusculare (de exemplu, distrofie musculară, ataxie Friedreich, distrofie miotonică)

Tumori intramurale

Primar

Metastatic

Tumori intracavitare obstructive

Neoplazic

Trombotică

Boli ale valvelor cardiace

Stenoză/insuficiență aortică valvulară

Ruptura valvei mitrale

Prolapsul valvei mitrale

Endocardita

Disfuncție valvulară protetică

Boală cardiacă congenitală

Stenoza valvulară aortică congenitală (risc potențial ridicat) sau pulmonară (risc scăzut).

Defecte septale congenitale cu fiziologie Eisenmenger

Boală avansată

În timpul travaliului și nașterii

Târziu după repararea chirurgicală a leziunilor congenitale (de exemplu, tetralogia lui Fallot)

Anomalii electrofiziologice

Anomalii ale sistemului de conducere

Fibroza sistemului His-Purkinje

Degenerescenta primara (boala Lenegre)

Secundar fibrozei și calcificării „scheletului cardiac”

(boala Lev)

Fibroza sistemului conducător postviral

Boala ereditară a sistemului de conducere

Căi de conducere anormale (sindrom Wolff-Parkinson-White, bypass pe perioadă scurtă refractară)

Anomalii de repolarizare

Anomalii congenitale ale duratei intervalului QT

Sindroame congenitale de interval QT lung

Sindromul Romano-Ward (fără surditate)

Sindromul Jervell și Lange-Nielsen (cu surditate)

Sindromul congenital al intervalului QT scurt

Sindroame de interval QT lung dobândite (sau provocate).

Efectul medicamentului (cu predispoziție genetică?)

Cardiac, antiaritmie

Noncardiace

Interacțiuni medicamentoase

Anomalii electrolitice (răspuns modificat de predispoziția genetică?)

Substanțe toxice

Hipotermie

Leziuni ale sistemului nervos central, hemoragie subarahnoidiană

Sindromul Brugada - bloc de ramură dreaptă și supradenivelări ale segmentului ST în absența ischemiei

Sindromul de repolarizare precoce

Fibrilație ventriculară de cauză necunoscută sau incertă

Absența unor cauze structurale sau funcționale identificabile

Fibrilație ventriculară „idiopatică”.

Torsadele vârfurilor cu cuplare scurtă, tahicardie ventriculară polimorfă

Infiltrație fibrograsă nespecifică la o victimă anterior sănătoasă (variație a displaziei ventriculare drepte?)

Somn-moarte la Asia de Sud-Est (vezi VIIB3, sindromul Brugada)

Bangungut

Pokkuri

Lai-tai

Instabilitatea electrică legată de influențele neuromorale și ale sistemului nervos central

Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică

Alte aritmii dependente de catecolamine

Legat de sistemul nervos central

Stresul psihic, extreme emoționale (sindromul takotsubo)

Legat auditiv

„Moartea voodoo” în culturile primitive

Boli ale nervilor cardiaci

Expresia aritmiei în sindromul congenital de interval QT lung

Sindromul morții subite a sugarului și moartea subită la copii

Sindromul morții subite a sugarului

Funcția de control respirator imatur

Sindromul intervalului QT lung

Boală cardiacă congenitală

Miocardită

Moarte subită la copii

sindrom Eisenmenger, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică, atrezie pulmonară

După o intervenție chirurgicală corectivă pentru boli cardiace congenitale

Miocardită

Tulburări genetice ale funcției electrice (de exemplu, sindromul intervalului QT lung)

Nicio cauză structurală sau funcțională identificată

Diverse

Moarte subită în timpul activității fizice extreme (căutați cauze predispozante)

Comotio cordis - traumatism toracic

Interferență mecanică cu întoarcerea venoasă

tamponada cardiacă acută

Embolie pulmonară masivă

Tromboză acută intracardiacă

Anevrism disectiv al aortei

Tulburări toxice și metabolice (altele decât efectele intervalului QT enumerate mai sus)

Tulburări electrolitice

Tulburări metabolice

Efectele proaritmice ale medicamentelor antiaritmice

Efectele proaritmice ale medicamentelor noncardiace

Imită moartea subită cardiacă

„Cafenea coronariană”

Stări alcoolice acute („inima de vacanță”)

Crize de astm acut

Embolie aeriana sau lichid amniotic

supraviețuitorii stopului cardiac din acest grup pot avea un rezultat mai bun pe termen lung decât supraviețuitorii cu alte cauze, iar rapoartele au sugerat că riscul de stop cardiac primar și MSC la cei cu cardiomiopatie hipertrofică este mai mic decât se credea anterior.

O proporție substanțială dintre pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și neobstructivă au antecedente familiale de rude afectate sau MSC premature de cauză necunoscută. Studiile genetice au confirmat modele de moștenire autozomal dominantă, dar cu o mare cantitate de alele și heterogenitate fenotipică. Cele mai multe dintre mutații sunt la loci care codifică elemente din complexul proteic contractil, cele mai frecvente fiind lanțul greu de beta-miozină și troponina T cardiacă, care împreună reprezintă mai mult de jumătate din anomaliile identificate. În forma lanțului greu de beta-miozină, există o relație între severitatea hipertrofiei ventriculare stângi și riscul de MSC; în forma troponinei T, hipertrofia ventriculară stângă poate fi mai puțin severă, în ciuda riscului de MSC. Genetica cardiomiopatiei hipertrofice se caracterizează printr-un număr mare de mutații private cu expresie variabilă. Posibila interacțiune cu genele modificatoare, cum ar fi variațiile genelor canalelor ionice, rămâne de clarificat.

Markerii clinici specifici nu au fost în mod special predictivi pentru MSC la pacienții individuali, deși vârsta fragedă la debut, antecedentele familiale puternice de MSC, magnitudinea masei ventriculare stângi, aritmiile ventriculare și agravarea simptomelor (în special sincopa) par să indice un risc mai mare. Studiile timpurii au sugerat că un gradient scăzut de ieșire în repaus, împreună cu un gradient substanțial provocabil, identifică riscul mare de MSC, dar datele recente susțin puterea predictivă a unui gradient de repaus mare. aritmiile ca mecanism comun al morții subite în această boală. De asemenea, se crede că riscul este sugerat de TV nesusținută la înregistrarea ambulatorie, inductibilitatea aritmiilor potențial letale în timpul stimulării electrice programate sau scăderea tensiunii arteriale în timpul efortului. Tahicardiile simptomatice nesusținute rapide sau polimorfe, sau ambele, au o putere predictivă mai bună.

Întrebarea dacă patogeneza aritmiilor reprezintă o interacțiune între anomalii electrofiziologice și hemodinamice sau este o consecință a tulburării electrofiziologice a mușchiului hipertrofiat este fără răspuns. Observația că pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică neobstructivă sunt, de asemenea, expuși riscului de MSC sugerează că un mecanism electrofiziologic secundar mușchiului hipertrofiat în sine joacă un rol major. La sportivi cu vârsta mai mică de 35 de ani, cardiomiopatia hipertrofică este cea mai frecventă cauză de MSC, spre deosebire de sportivi cu vârsta peste 35 de ani, la care boala cardiacă ischemică este cea mai frecventă cauză.

Cardiomiopatie nonischemică și insuficiență cardiacă sistolică și diastolică

Apariția intervențiilor terapeutice care asigură un control mai bun pe termen lung al insuficienței cardiace congestive a îmbunătățit supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți (vezi capitolele 23, 25 și 65). Cu toate acestea, proporția de pacienți cu insuficiență cardiacă care mor subit este substanțială, mai ales în rândul celor care par stabili din punct de vedere clinic (adică, clasa funcțională I sau II).⁴⁴ Mecanismul MSC (VT sau FV versus

bradiaritmie sau asistolie) pare să fie legat de cauză (adică, ischemic versus nonischemic). Riscul absolut de MSC crește odată cu deteriorarea funcției ventriculare stângi, dar raportul dintre decesele subite și cele non-subite este invers invers legat de gradul de afectare funcțională.⁴⁴ La pacienții cu cardiomiopatie care au capacitate funcțională bună (Clasele I și II), riscul de mortalitate totală este considerabil mai mic decât la cei cu capacitate funcțională slabă (Clasele III și IV), dar probabilitatea ca moartea subită va fi mai mare (Fig. 39-9). S-a observat că sincopa inexplicabilă este un predictor puternic al MSC la pacienții care prezintă simptome de clasa funcțională III sau IV, indiferent de cauza cardiomiopatiei. Aritmiile ventriculare ambulatorii nu par să indice un risc specific de MSC la astfel de pacienți.

Insuficiența cardiacă diastolică cu fracție de ejeție conservată este recunoscută ca o afecțiune care are un risc de mortalitate în timp similar cu cel al insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă⁶⁸ (vezi capitolul 27). Deși există sugestii că riscul de MSC în insuficiența cardiacă diastolică este paralel cu cel asociat cu insuficiența cardiacă sistolică, posibil modulată de alți factori de risc⁶⁹, sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica această relație și implicația ei pentru practica medicală.

A fost descrisă interacțiunea dintre aritmia ventriculară post-infarct miocardic și fracția de ejeție deprimată în determinarea riscului de MSC. Cea mai frecventă bază cauzală pentru asocierea dintre insuficiența cardiacă cronică și MSC este cardiomiopatia ischemică. Prevalența cardiomiopatiei ischemice a crescut din cauza statisticilor mai bune de supraviețuire la infarctul miocardic acut, cuplate cu remodelarea tardivă. Alte cauze includ cardiomiopatiile congestive idiopatice, alcoolice și postmiocardite și modelul familial al cardiomiopatiei dilatate, multe dintre acestea din urmă

EF = 31%-40% EF = 21%-30% EF = 9%-20%

FIGURA 39-9 Riscul de MSC legat de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FE) și clasificarea funcțională în insuficiența cardiacă (IC). Probabilitatea relativă ca moartea să fie subită este mai mare, iar riscul absolut de mortalitate este mai mic la pacienții cu fracțiuni de ejeție mai mari și capacitate funcțională mai bună. (Modificat din Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A, et al: Prevalența și incidența aritmiilor și a morții subite în insuficiența cardiacă. Heart Fail Rev 7:229, 2002, cu permisiunea Springer Science and Business Media.)

fiind asociat cu mutații lamin A/C.⁷⁰ Au fost implicați și alți loci genici. În plus, cardiomiopatia peripartum (vezi capitolul 78) poate provoca MSC.

Insuficiență cardiacă acută

Toate cauzele insuficienței cardiace acute (vezi capitolele 22 și 24), în absența intervențiilor prompte, pot duce la MSC ca urmare a insuficienței circulatorii în sine sau a aritmiilor secundare. S-a propus ca mecanismele electrofiziologice implicate să fie cauzate de întinderea acută a fibrelor miocardice ventriculare sau a sistemului His-Purkinje, pe baza efectelor sale aritmogene demonstrate experimental. Cu toate acestea, rolurile mecanismelor neuromorale și ale schimbărilor electrolitice acute nu au fost pe deplin evaluate. Printre cauzele insuficienței cardiace acute asociate cu MSC se numără infarctul miocardic acut masiv, miocardita acută, disfuncția cardiacă alcoolică acută, edemul pulmonar acut în orice formă de boală cardiacă avansată și o serie de cauze mecanice ale insuficienței cardiace, cum ar fi embolia pulmonară masivă, perturbarea mecanică a infecției secundare și a valvelor biliare în structurile intracardiacă și infarctului stenoza aortică sau mitrală (vezi Tabelul 39-5).

Boli inflamatorii, infiltrative, neoplazice și degenerative ale inimii. Aproape toate bolile din această categorie au fost asociate cu MSC, cu sau fără insuficiență cardiacă concomitentă. Miocardita virală acută cu disfuncție ventriculară stângă (vezi capitolele 65 și 69) este frecvent asociată cu aritmii cardiace, inclusiv aritmii potențial letale⁷¹. 1.606.167 de recruți din US Air Force examinați anterior, 8 din 19 victime (42%) au avut semne de miocardită (5 nereumatrice, 3 reumatice) la examenul post-mortem și 15 din 19 (79%) au suferit stopuri cardiace în timpul efortului intens. Șaizeci și opt la sută dintre MSC legate de miocardită într-un studiu din Suedia nu au prezentat simptome premortem¹⁵ (Fig. 39-10), iar majoritatea datelor disponibile sugerează o părtinire față de victimele mai mici de 35 de ani, atât pentru cifre absolute, cât și pentru procente de MSC cauzate de miocardită.⁷³ Leziuni miocardice și aritmii.⁷¹ Miocardita virală poate provoca, de asemenea, leziuni izolate la sistemul de conducere specializat și duce la o predispoziție la aritmii; a fost raportată asocierea rară a acestui proces cu SCD. Varicela la adulți este o cauză rară a tulburărilor izbitoare ale sistemului de conducere, dar funcția ventriculară stângă este de obicei păstrată; relația sa cu SCD este neclară.

Implicarea miocardică în afecțiunile collagen-vasculare, tumori, boli granulomatoase cronice, tulburări infiltrative și infestări cu protozoare variază foarte mult, dar SCD poate fi manifestarea inițială sau terminală a procesului bolii în toate cazurile. Dintre bolile granulomatoase, sarcoidoza se remarcă prin frecvența MSC asociată cu aceasta. S-a raportat că SCD a fost evenimentul terminal în 67% dintre decesele atribuite bolii cardiace sarcoide. Riscul de MSC a fost legat de amplexarea implicării cardiace, dar aritmiile ambientale, cum ar fi TV nesuținută, pot indica risc la astfel de pacienți cu grade mai mici de implicare cardiacă. Într-un raport al constatărilor patologice la nouă pacienți care au murit din cauza sclerozei sistemice progresive, opt care au murit brusc au avut dovezi de ischemie tranzitorie și reperfuzie histologică, sugerând astfel că aceasta ar putea reprezenta o implicare asemănătoare Raynaud a vaselor coronare. Amiloidoza inimii (vezi capitolul 65) poate provoca, de asemenea, moarte subită. S-a raportat o incidență de 30%, iar afectarea difuză a mușchiului ventricular sau a sistemului de conducere specializat poate fi asociată cu MSC.

Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă sau cardiomiopatie ventriculară dreaptă. Această afecțiune este asociată cu o incidență ridicată a aritmiilor ventriculare, inclusiv TV și FV polimorfă nesusținută și TV monomorfă susținută recurentă (vezi capitolele 32 și 37). Deși TV monomorfă simptomatică a fost bine recunoscută în sindrom de mulți ani, riscul de MSC a fost neclar și considerat a fi relativ scăzut până când riscurile asociate bolii au fost clarificate printr-o serie de studii ulterioare. Într-o proporție mare de victime, poate până la 80%, prima manifestare a bolii este sincopa „inexplicabilă” sau SCD. SCD este adesea legat de exerciții fizice și, în unele zone ale lumii, unde screening-ul pentru cardiomiopatie hipertrofică a exclus sportivii afectați de la competiție, displazia ventriculară dreaptă a apărut ca cea mai frecventă cauză a MSC legată de sport. Deși în general este considerată o anomalie a ventriculului drept, cu posibilă implicare tardivă a ventriculului stâng în cazuri avansate, a fost descris și un model de ventricul stâng dominant⁷⁴.

Baza genetică a displaziei ventriculare drepte a fost explorată deoarece o mare parte din cazuri au o distribuție familială. Modelul de moștenire este autosomal dominant, cu excepția unui grup izolat geografic în care este autosomal recesiv (boala Naxos, locusul plakoglobinei pe cromozomul 17). Patru loci care codifică structura desmozomului (plakoglobină, desmoplakină, plakofilină 2 și desmogleină 2) sunt, în mod colectiv, cele mai frecvente mutații cunoscute asociate cu displazia ventriculară dreaptă.⁷⁵⁻⁷⁷ Au fost identificate și mutații autozomale dominante în locusul receptorului de rianodină de pe cromozomul 1 (capitolul 1q42) (se).

Boala cardiacă valvulară. Înainte de apariția intervenției chirurgicale pentru boala valvulară cardiacă (vezi capitolul 63), stenoza aortică severă a fost asociată cu un risc ridicat de mortalitate. Aproximativ 70% dintre decese au fost subite și au reprezentat o rată absolută a mortalității prin SCD de 15% până la 20% în rândul tuturor pacienților afectați. Un studiu observațional retrospectiv pe 133 de pacienți asimptomatici cu funcție ventriculară stângă normală și stenoză aortică severă, definită ca un gradient aortic de vârf mai mare de 60 mm Hg, observat fără intervenție chirurgicală, a identificat 7 pacienți cu SCD (5%) pe o perioadă medie de urmărire de 3,3 ani. Trei dintre decese au fost precedate de o schimbare a statutului: apariția dispneei, scăderea funcției ventriculare stângi și un eveniment coronarian.⁷⁸ Apariția înlocuirii valvei aortice a redus incidența, dar pacienții cu înlocuire de valvă aortică protetică sau heterogrefă rămân la un anumit risc pentru MSC cauzate de aritmii, valve coronariene coexistente sau boli coronariene coexistente. Incidența atinge vârful la 3 săptămâni după intervenție chirurgicală și apoi se stabilește după 8 luni. O incidență ridicată a aritmiei ventriculare a fost observată în timpul urmăririi pacienților cu înlocuire valvulară, în special a celor care au avut stenoză aortică, intervenții chirurgicale cu mai multe valve sau cardiomegalie. Moartea subită în timpul urmăririi a fost asociată cu aritmii ventriculare și tromboembolism. Leziunile stenotice ale altor valve implică un risc mult mai mic de MSC. Leziunile regurgitante, în special regurgitarea aortică cronică și insuficiența mitrală acută, pot provoca MSC, dar riscul este, de asemenea, mai mic decât în cazul stenozei aortice.

Prolapsul valvei mitrale. Această entitate este răspândită, dar probabil mai puțin decât se credea anterior și este asociată cu o incidență ridicată a aritmiilor cardiace enervante cu risc scăzut (vezi capitolul 63). Cu toate acestea, riscul de MSC este aparent, deși scăzut. Această complicație neobișnuită pare să se coreleze cel mai bine cu redundanța marcată a foițelor mitrale observate la ecocardiografie, în combinație cu modificările nespecifice ale undei ST-T în derivațiile inferioare de pe electrocardiogramă. Asociațiile raportate între prelungirea sau preexcitarea intervalului QT și SCD în sindromul de prolaps mitral sunt mai puțin consistente.

Endocardita valvelor aortice și mitrale. Această afecțiune poate fi asociată cu moartea rapidă rezultată din perturbarea acută a aparatului valvular (vezi capitolul 64), embolism coronarian sau abcese ale inelelor valvulare sau ale septului; cu toate acestea, astfel de decese sunt rareori adevărate morți subite, deoarece mecanismele tahiaritmice definite convențional sunt mai puțin frecvente. Embolia coronariană din vegetațiile valvulare poate declanșa o aritmie ischemică fatală în cazuri rare.

Boli cardiace congenitale. Leziunile congenitale cel mai frecvent asociate cu MSC sunt stenoza aortică (vezi capitolul 62) și comunicările dintre părțile stângă și dreaptă ale inimii cu fiziologia Eisenmenger. La acesta din urmă, riscul de MSC este o funcție de severitatea bolii vasculare pulmonare; de asemenea, gravidele cu sindrom Eisenmenger au un risc extraordinar de mare de mortalitate maternă în timpul travaliului și nașterii (vezi capitolul 78).⁷⁹ Aritmiile potențial letale și MSC au fost descrise ca complicații tardive după repararea chirurgicală a leziunilor congenitale complexe, în special tetralogia Fallot, transpunerea arterelor mari și a defectelor de canal atriovent. Acești pacienți trebuie observați îndeaproape și tratați agresiv atunci când sunt identificate aritmii cardiace, deși riscul tardiv de MSC poate să nu fie atât de mare pe cât se credea anterior.

Anomalii electrofiziologice

Boala dobândită a nodului AV și a sistemului His-Purkinje și prezența căilor accesorii de conducere (vezi capitolul 37) sunt două grupuri de anomalii structurale ale conducerii specializate care pot fi asociate cu MSC. Supravegherea clinică și studiile de urmărire au sugerat că tulburările de conducere intraventriculară în boala coronariană sunt unul dintre puținii factori care pot crește proporția de MSC la pacienții cu boală coronariană. Mai multe studii de la sfârșitul anilor 1970 și 1980 au demonstrat un risc foarte mare de mortalitate totală și MSC în cursul tardiv în spital și în primele câteva luni după externarea la pacienții cu infarct miocardic anterior și bloc de ramură dreaptă sau bloc bifascicular. Într-un studiu ulterior care a evaluat impactul terapiei trombolitice față de experiența pre-trombolitică, incidența blocului pur de ramură dreaptă a fost mai mare, dar cea a blocului bifascicular a fost mai mică, la fel ca și complicațiile tardive și mortalitatea. Aceste observații sugerează că riscul crescut la cei la care se dezvoltă anomalii avansate de conducere (probabil legat de mărimea infarctului) nu este complet atenuat de terapia trombolitică.

Fibroza primară (boala Lenegre) sau leziunea secundară altor tulburări (boala Lev) ale sistemului His-Purkinje este frecvent asociată cu anomalii de conducere intraventriculară și

bloc AV simptomatic și mai rar cu SCD. Identificarea celor expuși riscului și eficacitatea stimulatorilor cardiace pentru prevenirea MSC, mai degrabă decât doar ameliorarea simptomelor, au fost subiecte de dezbatere. Cu toate acestea, supraviețuirea pare să depindă mai mult de natura și amploarea bolii de bază decât de tulburarea de conducere în sine.

Pacienții cu bloc AV congenital (vezi capitolul 37) sau bloc intraventricular congenital neprogresiv, în absența anomaliilor cardiace structurale și cu o frecvență și un ritm cardiac stabil, au fost caracterizați ca având un risc scăzut de MSC în trecut. Date ulterioare au sugerat că pacienții cu modele de bloc AV congenital considerate anterior a fi benigne sunt expuși riscului de cardiomiopatie dilatativă⁸⁰, iar implantarea de rutină a stimulatorului cardiac la pacienții cu vârsta peste 15 ani, dacă nu este indicată mai devreme, a fost sugerată de cel puțin un grup. Au fost raportate și forme ereditare de bloc cardiac AV în asociere cu o tendință familială la MSC. Mutațiile genei canalelor de sodiu au fost asociate cu tulburări progresive ale sistemului de conducere, împreună cu îmbătrânirea, iar unele sunt variante ale expresiei genei Brugada.^{81,82} Oftalmoplegia externă și pigmentarea retinei cu boala progresivă a sistemului de conducere (sindromul Kearns-Sayre), care este asociată cu variantele ADN mitocondrial, pot duce la blocarea cardiacă și stimulatorul cardiac de grad înalt.

Căile anormale de conducere în sindromul Wolff-Parkinson-White sunt frecvent asociate cu aritmii neletale. Cu toate acestea, atunci când căile anormale de conducere au perioade refractare anterograde scurte, apariția fibrilației atriale poate permite inițierea FV în timpul conducerii foarte rapide pe calea accesorie (vezi capitolul 37). Pacienții care au căi multiple par să aibă un risc mai mare de MSC, la fel ca și pacienții cu un model familial de căi anormale și MSC prematură. Istoricul familial este relevant deoarece a fost sugerată o predispoziție genetică la sindromul Wolff-Parkinson-White.⁸³

Sindroame QT lung. Sindromul QT congenital lung este o anomalie funcțională cauzată de obicei de mutații moștenite care afectează structura moleculară a proteinelor canalelor ionice și este asociată cu factori declanșatori de mediu sau neurogeni care pot iniția aritmii simptomatice sau letale (vezi capitolele 32 până la 37). au fost descrise: modelul autosomal dominant mult mai comun cunoscut sub numele de sindrom Romano-Ward și un model rar de moștenire autozomal recesiv asociat cu surditatea, sindromul Jervell și Lange-Nielsen. Există o gamă largă de expresii fenotipice, sincopa fiind cea mai frecventă manifestare în simptomatologia.

pacientii. SCD este mai puțin frecventă, deși datele sunt limitate de absența informațiilor privind numărul de purtători nediagnosticați la care stopul cardiac fatal este primul eveniment clinic. Unii pacienți au intervale QT prelungite de-a lungul vieții fără aritmii manifeste, în timp ce alții sunt foarte susceptibili la aritmii ventriculare simptomatice și potențial fatale, în special modelul torsadei vârfurilor al TV.^{86,87} În plus, relația dintre penetranța scăzută și riscul de MSC rămâne nedefinită, dar acești pacienți pot fi susceptibili la efectele QT ale variațiilor plasmatice ale nivelului QT-ului sau ale nivelului de exprimări

electromagnetice ale medicamentului. clinic ca sindromul QT lung dobândit (vezi mai târziu).

Niveluri mai mari de risc sunt asociate cu sexul feminin, grade mai mari de prelungire a intervalului QT sau alternanții QT, sincopă inexplicabilă, antecedente familiale de MSC prematur și torsade vârfurilor documentate sau FV anterioară. Pacienții cu sindrom necesită evitarea medicamentelor care sunt asociate cu prelungirea intervalului QT și un management medical atent, care poate include defibrilatoare implantabile. Mai mult, este important să se identifice și să se gestioneze medical rudele care poartă mutația și care pot fi expuse riscului (vezi capitolele 32 și 35 până la 39). Mutațiile la loci pe cromozomii 3, 7 și 11 (KCNQ1, KCNH2, SCN5A) și pe cromozomul 21 care codifică subunitățile beta corespunzătoare (KCNE1, KCNE2, SCN4B) au fost implicate în diferite modele ale sindromului Romano-Ward și Jervell și Lange-Niels. Loci suplimentari au fost legați de variante genetice mai puțin frecvente asociate cu un interval QT lung. O altă formă de sindrom QT lung, LQT4, este asociată cu o mutație la un locus de pe cromozomul 4 care codifică elementul citoscheletic anchirina-B88 (vezi capitolele 32 și 37).

Dintr-o perspectivă epidemiologică, există interes dacă anomaliile intervalului QT sau înclinația către acesta, interacționând cu bolile dobândite, predispune la MSC ca expresie clinică specifică.^{2,39} Într-un studiu de cohortă prospectiv al unei populații cu vârsta medie de 69 de ani la intrare, un QTc prelungit a apărut ca un puternic factor de risc, cum ar fi prezența SCD cardiovasculară, precum hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.⁸⁹ Ipoteza că variantele genetice comune pot modula QTc la populațiile neselectate a stimulat interesul pentru relația cu riscul selectiv de MSC la indivizii cu boli dobândite.²⁶ Cu toate acestea, o serie de variante rare pot fi și mai importante.

Forma dobândită a sindromului de interval QT prelungit se referă la prelungirea excesivă a intervalului QT și la potențialul de dezvoltare a torsadei vârfurilor ca răspuns la influențele mediului. Ca și sindromul QT lung congenital, este mai frecvent la femei. Sindromul poate fi cauzat de efectele medicamentului sau de idiosincraziile unui pacient în parte (în special legate de medicamentele antiaritmice și psihotrope de clasă IA sau III; vezi capitolul 86), anomalii electrolitice, hipotermie, substanțe toxice, ajustări QT induse de bradiaritmie și leziuni ale sistemului nervos central sau hemoragice subordonate. De asemenea, a fost raportat în programele intensive de scădere în greutate care implică utilizarea de diete cu proteine lichide și la pacienții cu anorexie nervoasă. Carbonatul de litiu poate prelungi intervalul QT și s-a raportat că este asociat cu o incidență crescută a SCD la pacienții cu cancer cu boli cardiace preexistente. Interacțiunile medicamentoase au fost recunoscute ca un mecanism de prelungire a intervalului QT și torsada vârfurilor. Un număr tot mai mare de dovezi a sugerat că polimorfismele sau mutațiile moștenite cu penetranță scăzută care implică aceleași loci genici asociate cu sindromul QT lung exprimat fenotipic stau la baza așa-numitelor idiosincrazii individuale la forma dobândită în multe, dacă nu în majoritatea cazurilor. care declanșează sau degenează în FV.

Sindromul QT scurt. Un tipar familial de risc pentru MSC a fost asociat cu intervale QT anormal de scurte, definite ca un QTc mai scurt de 300 milisekunde (QT <280 milisekunde)

(vezi capitolele 32 și 37).⁹¹ Sindromul QT scurt este mult mai puțin frecvent decât sindromul QT lung și există puține lucruri pentru a ghida alte profiluri ale riscului de apariție a familiei și crearea grupurilor de riscuri. SCD.⁷² Au fost sugerate mai multe variante de loci ale genei canalului ionic.⁹²

Sindromul Brugada. Această tulburare este caracterizată printr-un model atipic de bloc de ramură dreaptă și forme neobișnuite de creșteri neischemice ale undei ST-T în derivațiile precordiale anterioare (Fig. 39-11). Este o tulburare familială asociată cu risc de MSC și apare cel mai frecvent la bărbații tineri și de vârstă mijlocie (vezi capitolele 32 și 37). Mutațiile care implică gena canalului Na⁺ cardiac (SCN5A) sunt variantele cel mai frecvent observate, dar sunt identificate doar într-o minoritate de cazuri. Date suplimentare demonstrează o serie de alte defecte ale canalelor ionice asociate cu sindromul.⁹³ Blocul de ramură drept și modificările undei ST-T pot fi intermitente și evocate sau exagerate de blocanții canalelor Na⁺ (de exemplu, flecainidă, procainamidă). Risc individual pentru MSC este dificil de prezis. Tiparele electrocardiografice persistente de tip I, sincopa, aritmiile care pun viața în pericol și antecedentele familiale puternice de MSC, în diferite combinații, sunt considerate a fi cei mai buni predictorii.^{94,95} Fiabilitatea și valoarea adăugată a inductibilității TV în timpul studiilor de stimulare electrică programată sunt controversate. cei cu tipare de tip II, dar pot avea o oarecare valoare la pacienții selectați cu tipare de tip I sau cei care variază între tipul I și II, cu sau fără studii de provocare.

Într-un registru prospectiv din Italia⁹⁹, Priori și colegii au evaluat acuratețea predictivă a inductibilității TV/FV susținute pentru a identifica pacienții considerați a fi cu risc crescut de moarte subită și care ar putea fi candidați pentru un ICD profilactic. Un total de 308 de indivizi cu un model electrocardiografic de tip I spontan sau indus de medicamente, dar fără antecedente de SCA au fost supuși stimulării electrice programate la înrolare, iar pacienții au fost evaluați la fiecare 6 luni. După o urmărire mediană de 34 de luni, au avut loc 14 evenimente aritmice, inclusiv 13 șocuri adecvate ale ICD și 1 stop cardiac. Stimularea electrică programată folosind un protocol standardizat a indus TV/FV la 40% dintre pacienți. O aritmie indusă nu a fost un predictor semnificativ al evenimentelor la urmărire. Un model electrocardiografic de tip I spontan plus un istoric de sincopă a fost un predictor independent al rezultatelor aritmice, la fel ca o perioadă refractară ventriculară eficientă de mai puțin de 200 de milisecunde și fragmentarea QRS.

Repolarizare precoce și moarte subită cardiacă. A fost descrisă o asocieră între modelul electrocardiografic al repolarizării precoce (RE) și riscul de FV idiopatică¹⁰⁰ (vezi capitolul 37). ER a fost limitată la derivațiile inferioare și laterale, spre deosebire de derivațiile anterioare, care au fost utilizate pentru definiția convențională a RE benigne. Mărimea ridicării punctului J a fost semnificativ mai mare la supraviețuitorii stopului cardiac decât la martorii cu ER. Interesant este că o serie de trăsături clinice au fost similare cu răspunsurile observate la pacienții cu sindrom Brugada, ducând astfel la speculații dacă cazurile raportate de FV asociate cu RE ar putea fi o altă expresie a procesului fiziopatologic Brugada.¹⁰¹

O asociere între ER și riscul de MSC a fost observată într-un studiu de supraveghere pe termen lung în Finlanda.¹⁰² Observația că excesul de risc este exprimat mai târziu în viață sugerează o posibilă interacțiune între fiziologia ER și bolile dobândite, cum ar fi boala coronariană. Riscul a fost, de asemenea, asociat cu prezența segmentelor ST orizontale sau în jos cu ER în derivațiile inferioare.¹⁰³

Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. TV polimorfă catecolaminergică este un sindrom moștenit asociat cu aritmii letale dependente de catecolamină în absența anomaliilor electrocardiografice prealabile și cu control cel puțin parțial de către agenții beta-blocanți adreno-adrenergici (vezi capitolele 32 și 37). Un model autozomal dominant care implică locusul receptorului de rianodină (RyR2) a fost descris inițial predominant la pacienții mai tineri, de obicei bărbați, cu TV bidirecțională sau polimorfă asociată cu risc de MSC. Un model care nu este asociat cu acel genotip pare să fie mai probabil la pacienții în vârstă (adulți tineri), de obicei femei. Date mai recente sugerează o dominație mai mică a sexului masculin pentru variantele RyR2 și o altă variantă care implică moștenirea autosomal recesivă a loci de calsequestrin (CASQ2) în aproximativ 10% dintre cazurile și rudele genotipizate.¹⁰⁴

Instabilitatea electrică rezultată din influențele neuromorale și ale sistemului nervos central. Au fost sugerate mai multe interacțiuni legate de sistemul nervos central cu stabilitatea electrică cardiacă (vezi capitolele 33 și 89). Datele epidemiologice au sugerat, de asemenea, o asociere între anomaliile comportamentale și riscul de MSC. Stresul psihologic și extremele emoționale au fost sugerate de mulți ani ca fiind mecanisme de declanșare pentru aritmii avansate și MSC,¹⁰⁵ dar numai date limitate, în mare măsură observaționale, susțin astfel de asocieri (vezi capitolul 86). S-a raportat că stresul emoțional acut este o cauză a unei forme specifice de disfuncție ventriculară stângă reversibilă și insuficiență cardiacă caracterizată prin balonarea apexului cu un gât îngust la baza inimii (numită cardiomiopatie takotsubo, numită pentru asemănarea acestei forme cu o oală de pescuit a caracatiței japoneze).^{106,107.} bun, dar riscul pe termen scurt pentru MSC în faza acută rămâne incert.

Aritmiile induse de stres sunt mai bine susținute decât riscul de mortalitate indus de stres, ceea ce necesită studii suplimentare. Datele de la cutremurul de la Los Angeles din 1994 au identificat o rată crescută de evenimente cardiace fatale în acea zi, dar rata evenimentelor a fost redusă în următoarele 2 săptămâni, sugerând astfel declanșarea evenimentelor pe cale să se întâmple mai degrabă decât o cauzalitate independentă.¹⁰⁸ Au fost raportate asocieri între stimularea auditivă și auzul auditiv și SCD. Au fost observate, de asemenea, anomalii auditive în unele forme de prelungire congenitală a intervalului QT.

A fost descrisă o variantă de torsade de vârfuri caracterizată prin intervale scurte de cuplare între un impuls normal și impulsul de inițiere (Fig. e39-1). Pare să aibă tendințe familiale și să fie legată de modificări ale activității sistemului nervos autonom. Electrocardiograma cu 12 derivații demonstrează intervale QT normale, dar FV și moartea subită sunt frecvente (vezi capitolele 32 și 37).

Fenomenul morții voodoo a fost studiat în buzunarele de izolare din țările subdezvoltate. Se pare că există o asociere între izolarea de trib, un sentiment de lipsă de speranță, bradiaritmii severe și moartea subită. Observațiile clinice limitate și datele experimentale care modelează moartea voodoo au sugerat un mecanism legat de hiperactivitatea parasimpatică, spre deosebire de dovezile unei baze adrenergice pentru sindroamele legate de stresul emoțional acut.

Sindromul morții subite a sugarului și moartea subită cardiacă la copii

SIDS apare între naștere și vârsta de 6 luni, este mai frecvent la sugarii de sex masculin și a avut o incidență de 1,2 decese la 1000 de născuți vii înainte de publicarea pe scară largă a pozițiilor adecvate de somn la sugarii cu risc.¹⁰⁹ Între 1992 și 2002, incidența a scăzut astfel la 0,57 decese la 1000 de născuți vii, ceea ce a sporit rolul de deces la 1000 de născuți vii. pentru apneea obstructivă de somn ca mecanism. Vulnerabilitatea ca urmare a diferitelor mecanisme de control respirator central disfuncțional, atât inerente, cât și legate de prematuritate, este probabil să interacționeze cu poziția de somn ca mecanism multicomponent.¹¹⁰

Datorită naturii sale abrupte, un mecanism cardiac primar a fost suspectat ca bază a acestui sindrom la unele victime de mulți ani, iar un studiu amplu al electrocardiogramei sugarilor a sugerat o asociere a riscului de SIDS cu intervalele QT prelungite. Ulterior, s-a demonstrat că un supraviețuitor aproape ratat are o mutație de novo a genei canalului Na⁺ (SCN5A; cromozomul 3), care a oferit dovada conceptului că un QT lung poate fi un mecanism al SIDS. Incidența relativă a SIDS la victimele cu intervale QT mai lungi și documentarea unor aritmii suplimentare legate de QT-ul lung în situații de aproape au susținut ideea că până la 15% din cazurile de SIDS pot apărea prin acest mecanism. Au fost raportate și alte cauze cardiace. Au fost descrise căi accesorii (două cazuri) și celule nodale sau ramificate AV dispersate sau imature în inel (patru cazuri).

Moartea subită la copiii dincolo de grupa de vârstă SIDS și la adolescenți și adulții tineri este asociată cu boli de inimă identificabile în majoritatea cazurilor. Aproximativ 25% din cazurile de SCD la copii apar la cei care au suferit o intervenție chirurgicală anterioară pentru boli cardiace congenitale. Din restul de 75%, mai mult de jumătate apar la copiii care au una dintre cele patru leziuni: stenoză aortică congenitală, sindromul Eisenmenger, stenoză sau atrezie pulmonară sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (vezi capitolul 62). Alte cauze comune au inclus miocardita, cardiomiopatia hipertrofică și dilatată, bolile cardiace congenitale și disecția aortică.

Moarte subită cardiacă la sportivii de competiție și de agrement și în timpul exercițiilor fizice intense

SCD poate apărea în timpul sau după o activitate fizică extremă la sportivii concurenți sau în circumstanțe speciale în populația generală. Exemple ale acestora din urmă includ exerciții intense de condiționare și pregătire militară de bază. În rândul sportivilor de competiție adolescenți și tineri adulți, incidența a fost estimată a fi în intervalul de 1 la 75.000 anual în

Italia, spre deosebire de mai puțin de 1 la 125.000 pentru populația generală de neatleți din aceeași grupă de vârstă. Într-un sondaj al sportivilor de liceu din Minnesota, frecvența morții subite neașteptate legate de bolile cardiovasculare în timpul sporturilor de competiție a fost raportată a fi de aproximativ 1 la 100.000 de elevi sportivi participanți, o cifră similară cu cea din populația generală din acea grupă de vârstă. cluburi.⁴⁷ Incidența stopului cardiac legat de exerciții fizice pare a fi mai mică la femei.¹¹² Majoritatea sportivilor și neatleților au o anomalie cardiacă cunoscută sau nerecunoscută anterior. La adulții de vârstă mijlocie și în vârstă, la care boala coronariană domină ca cauză a MSC, decesele legate de efort par să fie asociate cu perturbarea acută a plăcii. Dacă exercițiul a contribuit la inițierea rupturii plăcii sau la perturbarea preexistentă, pur și simplu a stabilit scena pentru răspunsul fatal în timpul exercițiului rămâne neclar. În rândul sportivilor, cardiomiopatia hipertrofică cu sau fără obstrucție și boala coronariană ocultă congenitală sau dobândită sunt cele mai frecvente cauze identificate după deces (vezi capitolul 79),¹¹³, miocardita contribuind cu o minoritate semnificativă. Într-un raport al unei cohorte mari de SUA

Arestul cardiac și moartea subită cardiacă

FIGURA e39-1 Varianta cu cuplare scurtă a torsadei vârfurilor. Această variantă a fost observată la persoanele fără boală cardiacă structurală și cu intervale QT normale. Ele sunt supuse unor episoade spontane de tahicardie ventriculară polimorfă

(torsade de vârfuri), care pot degenera în FV. Acest sindrom mai puțin frecvent este asociat cu un risc ridicat de moarte subită.

Recruții din Forțele Aeriene, o parte surprinzător de mare dintre cei care au murit brusc în timpul efortului au avut miocardită nebănuită. Bolile atribuite anomaliilor structurale moleculare, cum ar fi sindromul QT lung și displazia ventriculară dreaptă, sunt din ce în ce mai mult recunoscute ca cauze ale MSC la sportivi și nonsportivi. Traumatismele contondente ale peretelui toracic cauzate de obiecte sportive, cum ar fi mingi de baseball și puci de hochei, pot iniția aritmii letale, un sindrom cunoscut sub numele de commotio cordis (vezi capitolul 79).¹¹⁴

Apare atenția asupra atletismului recreațional și a activităților de condiționare la nivel înalt. Un sondaj de 5 ani privind SCD legat de sport și SCA resuscitat în rândul populației generale din Franța s-a bazat pe un studiu prospectiv, cuprinzător al subiecților cu vârsta cuprinsă între 10 și 75 de ani.¹¹⁵ Anchetatorii au detectat o incidență de 4,6 cazuri la un milion de populație pe an, doar 6% dintre cazuri apar la sportivi tineri de competiție. Restul a avut loc în timpul activităților sportive recreative, cel mai frecvent ciclism, jogging sau fotbal. Analiza suspectelor de subraportare a sugerat că incidența morții subite legate de sport în Franța ar putea fi de până la 5 până la 17 cazuri noi la un milion de populație pe an. Subiecții caz au fost predominant bărbați (95%) și nu au avut antecedente de boală cardiacă. Vârsta medie a fost de 46 de ani. Doar mai mult de jumătate (51,9%) dintre SCD-urile legate de sport au avut loc în locuri publice de sport, iar 99,8% dintre acestea au fost martori. Cu toate acestea, resuscitarea cardiopulmonară (RCP) a fost efectuată doar în 35,5% din cazuri.

Un studiu al riscului de SCA la alergătorii de maraton și semimaraton a sugerat că incidența generală nu pare să fie mai mare decât cea pentru populația generală din grupa de vârstă a participanților.¹¹⁶ Cele mai frecvent identificate cauze au fost cardiomiopatia hipertrofică, cu sau fără alte tulburări și boala coronariană.

Moartea subită din cauze cardiace adevărate la sportivi nu trebuie confundată cu moartea bruscă legată de insolamție sau hipertermie malignă. În aceasta din urmă, victima a făcut exerciții fizice excesive pe vreme caldă, adesea cu echipament athletic care afectează disiparea căldurii și, uneori, în asociere cu utilizarea de substanțe care provoacă producerea de căldură și vasoconstricția care afectează schimbul de căldură. Acest lucru duce la colaps cu temperaturi corporale de bază semnificativ crescute și, în cele din urmă, la leziuni ireversibile ale sistemului de organe. Ingestia de suplimente alimentare exogene, în special efedrina și preparatele care conțin cofeină în cantități excesive, s-a propus să aibă un rol în precipitarea aritmiilor care pun viața în pericol, în mare parte pe baza datelor raportate de caz. Drept urmare, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a interzis comercializarea acestor substanțe pentru îmbunătățirea performanței sportive sau pentru pierderea în greutate.

Alte cauze și circumstanțe asociate cu moartea subită

Un grup mic de victime nu a determinat anterior nici anomalii funcționale, nici anomalii structurale identificabile la examinarea post-mortem. Astfel de evenimente sau decese, atunci când sunt asociate cu FV documentate, sunt clasificate ca idiopatice. Deși supraviețuirea pe termen lung după un eveniment idiopatic, potențial fatal, este încă neclară, un anumit grad de risc pare să rămână. Categoria idiopatică este în scădere pe măsură ce cauzele moleculare subtile devin mai bine definite, inclusiv recunoașterea prin studii genetice post-mortem. Date limitate sugerează că riscul mai mare persistă în primul rând la pacienții cu anomalii structurale cardiace subtile, spre deosebire de pacienții care sunt cu adevărat normali. În plus, aceste evenimente tind să apară la oameni tineri, altfel sănătoși.

O serie de afecțiuni care nu sunt legate de inimă pot provoca sau imita, de asemenea, SCD. Apneea în somn este asociată cu un risc de deces nocturn, inclusiv decese atribuite cauzelor cardiace. Riscul de deces atinge vârfuri în timpul nopții, mai degrabă decât în primele ore ale dimineții.¹⁷ O altă cauză a morții subite bazată pe sistemul respirator este așa-numita cafenea coronară, în care alimentele se găsesc în orofaringe și provoacă o obstrucție bruscă a glotei. Sindromul cardiac de vacanță se caracterizează prin aritmii cardiace, cel mai frecvent atriale, precum și alte anomalii cardiace asociate stărilor alcoolice acute. Nu s-a stabilit dacă aritmiile potențial letale care apar în astfel de setări reprezintă decese subite raportate asociate stărilor alcoolice acute. Embolia pulmonară masivă (vezi capitolul 73) poate provoca colaps cardiovascular acut și moarte subită; moartea subită în crizele astmatice acute severe, fără deteriorarea prelungită a stării pacientului, este bine recunoscută. Embolia aeriană sau a lichidului amniotic la momentul travaliului și nașterii poate provoca moarte subită în rare ocazii, tabloul clinic mimând pe cel al MSC. Embolia gazoasă peripartum cauzată de practici sexuale neobișnuite a fost raportată ca o cauză a unor astfel de decese subite.

În cele din urmă, o serie de anomalii care nu implică direct inima pot provoca morți subite care imită SCD. Astfel de anomalii includ disecția aortică (vezi capitolul 57), tamponada cardiacă acută (vezi capitolul 71) și exsanguinarea rapidă. Mecanismul electric asociat cu aceste decese este cel mai frecvent bradiaritmii severe, activitatea electrică fără puls (PEA) sau asistolia, mai degrabă decât tahicardia sau fibrilația ventriculară.

PATOLOGIE ȘI PATOLOGIE

Studiile patologice la victimele MSC reflectă observațiile epidemiologice și clinice conform cărora ateroscleroza coronariană este cauza majoră predispozantă. Într-un raport, 81% din 220 de victime ale MSC au avut o boală coronariană semnificativă la autopsie. Cel puțin un vas cu stenoză de peste 75% a fost găsit la 94% dintre victime, ocluzie coronariană acută la 58%, infarct miocardic vindecăt la 44% și infarct miocardic acut la 27%. Aceste observații sunt în concordanță cu studiile ulterioare ale frecvenței bolilor coronariene la victimele MSC, dar accentul a evoluat de la simpla prezență anatomică a leziunilor coronariene la asocieri specifice cu placa instabilă. Toate celelalte cauze ale MSC (vezi Tabelul 39-5) reprezintă în mod colectiv nu mai mult de 15% până la 20% din cazuri, dar au furnizat o bază mare de date patologice clarificatoare.

Patologia morții subite cauzate de anomalii ale arterelor coronariene

Arterele coronare. Ateroscleroza extinsă a fost mult timp recunoscută ca fiind cea mai frecventă descoperire patologică în arterele coronare ale victimelor MSC. Rezultatele combinate ale unui număr de studii au sugerat un model general de cel puțin două artere coronare cu îngustare de 75% sau mai mare la mai mult de 75% dintre victime. Mai multe studii au demonstrat că nu există un model specific de distribuție a leziunilor arterei coronare care preselecționează pentru SCD. Într-o analiză cantitativă care compară îngustarea arterei coronare la examinarea post-mortem la victimele MSC și la subiecții de control, 36% dintre segmentele de 5 mm ale arterelor coronare din grupul SCD au avut reduceri de 76% până la 100% în aria secțiunii transversale, comparativ cu 3% în grupul de control. În plus, 34% din secțiunile din grupul SCD au avut reduceri de 51% până la 75% ale suprafeței secțiunii transversale. Doar 7% dintre secțiunile pacienților cu SCD au avut reduceri de 0% până la 25% ale suprafeței secțiunii transversale.

Rolul leziunilor coronariene active, caracterizate prin fisurarea plăcii, eroziunea sau rupțura plăcii, agregarea trombocitară și tromboză, ca mecanism fiziopatologic major al declanșării stopului cardiac a fost clarificat (vezi capitolul 51). Dintre cele 100 de victime consecutive ale morții coronariene subite, 44% au avut trombi coronarieni recenti majori (>50% ocluzie luminală), 30% au avut trombi ocluzivi minori și 21% au avut fisurarea plăcii. Doar 5% nu au avut modificări acute ale arterei coronare; 65% dintre trombi au apărut în locurile cu stenoze preexistente de grad înalt, iar încă 19% au fost găsite în locuri cu stenoză mai mare de 50%. Într-un studiu ulterior, 50 (30%) din 168 de victime au avut trombi coronarieni intraluminali ocluzivi, iar 73 (44%) au avut trombi intraluminali murali. Boala unui singur vas, infarctul acut la examinarea post-mortem și simptomele prodromale au fost asociate cu prezența trombilor. Într-un studiu ulterior, rupțura plăcii sau eroziunea a fost observată în 66% dintre leziunile vaselor vinovate la victimele MSC legate de boala coronariană. Perturbarea, agregarea trombocitară și tromboza sunt asociate cu markeri de inflamație și diverși factori de risc convenționali pentru ateroscleroza coronariană, cum ar fi fumatul de țigară și hiperlipidemia.

Unele dintre mai puțin frecvente anomalii ale arterelor coronare nonaterosclerotice au și caracteristici patologice specifice. Spasmul arterei coronare, o cauză stabilită a ischemiei acute și MSC, este frecvent asociat cu placa neobstructivă (fig. 39-12), iar spasmul în sine a fost recunoscut la examinarea post-mortem în cazuri rare. Atunci când punțile miocardice profunde sunt identificate în asociere cu SCD, fibroza neregulată în zonele deservite de vasul afectat este frecvent observată la examinarea postmortem. Vasculita coronariană în asociere cu diferite afecțiuni autoimune poate provoca anomalii miocardice difuze, dar implicarea cardiacă asimptomatică sau disfuncția miocardică globală este mai frecventă decât SCD.

Miocard. Leziunile miocardice în SCD cauzate de boala coronariană reflectă ateroscleroza extinsă prezentă de obicei. Studiile victimelor MSC în afara spitalului și din surse epidemiologice au

N Engl J Med 326:1451, 1992.)

a indicat că infarctul miocardic vindecat este o constatare frecventă la victimele MSC, majoritatea investigatorilor raportând frecvențe variind de la 40% la mai mult de 70%. Într-un studiu, 72% dintre bărbații din grupa de vârstă de 25 până la 44 de ani care au murit brusc (<24 de ore) fără antecedente clinice de boală coronariană au avut cicatrici de zone mari (63%) sau mici (<1 cm suprafață transversală, 9%) de necroză miocardică vindecată. Incidența infarctului miocardic acut este considerabil mai scăzută, cu dovezi citopatologice de infarct miocardic recent găsite la aproximativ 20% dintre indivizi. Această estimare corespunde bine cu rezultatele studiilor asupra supraviețuitorilor stopului cardiac din afara spitalului, care s-au dovedit a avea o incidență a noului infarct miocardic în intervalul de 20% până la 30%. Aceste observații patologice nu oferă o perspectivă asupra posibilității probabile ca multe SCD să apară ca urmare a mecanismelor sindromului coronarian acut și să progreseze de la ischemie la aritmii fatale fără timp pentru ca markerii structurali să devină vizibili. Chiar dacă există o asociere între creșterea nivelului de troponină în timpul sindroamelor dureroase toracice și riscul de deces cardiac ulterioară și deși creșteri ale nivelurilor de troponine sunt observate la o proporție substanțială de supraviețuitori ai stopului cardiac, întrebarea dacă leziunea miocardică a precedat sau a rezultat în urma stopului cardiac este dificil de rezolvat în cazuri individuale.

Hipertrofie ventriculară. Hipertrofia miocardică poate coexista și interacționa cu ischemia acută sau cronică, dar pare să confere un risc independent de mortalitate. Nu a fost găsită o corelație strânsă între creșterea greutateii inimii și severitatea bolii coronariene la victimele MSC; totuși, greutatea inimii este mai mare la victimele MSC decât la cei a căror deces nu este brusc, în ciuda unei prevalențe similare a antecedentelor de hipertensiune arterială înainte de moarte. Riscul de mortalitate asociat hipertrofiei este, de asemenea, independent de funcția ventriculară stângă și de amploarea bolii coronariene, iar hipertrofia ventriculară stângă în sine poate predispune la MSC. Datele experimentale au sugerat, de asemenea, o susceptibilitate crescută la aritmii ventriculare potențial letale la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă și ischemie și reperfuzie. Un studiu al inimii mărite masiv (adică, cântărind mai mult de 1000 g), totuși, nu a indicat o incidență excesivă a SCD, dar procesul patologic de bază în acel studiu a fost dominat de leziuni care produc supraîncărcare de volum.

Sistem de conducere specializat în moartea subită cardiacă. Fibroza sistemului de conducere specializat poate fi observată la victimele MSC. Deși acest proces este asociat cu bloc AV sau anomalii de conducere intraventriculară, rolul său în SCD este incert. Boala Lev, boala Lenegre, leziunile ischemice cauzate de boala vaselor mici și numeroase procese infiltrative sau inflamatorii pot duce la astfel de modificări. În plus, procesele inflamatorii active, cum ar fi miocardita și procesele infiltrative, cum ar fi amiloidoza, sclerodermia, hemocromatoza și obezitatea morbidă pot deteriora sau distruge nodul AV, fascicul de His sau ambele și pot duce la blocarea AV.¹¹⁷

Bolile focale precum sarcoidoza, boala Whipple și artrita reumatoidă și infiltrarea fibrotică sau grasă a nodului AV sau a sistemului His-Purkinje cu discontinuități aparente pot implica

și sistemul conducător (vezi capitolul 37). Aceste diferite categorii de boli ale sistemului conducător au fost considerate posibile substraturi patologice pentru SCD care ar putea fi trecute cu vederea din cauza dificultății de a efectua în mod obișnuit examinări post-mortem atente ale sistemului conducător. De asemenea, a fost raportată implicarea focală a țesutului conducător de către tumori (în special mezoteliom al nodului AV dar și limfom, carcinom, rabdomiom și fibrom), iar cazuri rare de MSC au fost asociate cu aceste leziuni. S-a sugerat că morfogeneza postnatală anormală a sistemului de conducere specializat poate fi un factor semnificativ în unele cazuri de MSC la sugari și copii.

Nervi cardiaci și moarte subită cardiacă. S-a postulat că bolile nervilor cardiaci au un rol în MSC (vezi capitolul 89). Implicarea neuronală poate fi rezultatul unei leziuni aleatorii a elementelor neuronale din miocard (adică, cardioneuropatia secundară) sau poate fi primară, ca într-o neuropatie virală cardiacă selectivă. Implicarea secundară poate fi o consecință a leziunii neuronale ischemice în boala coronariană și s-a propus să conducă la destabilizarea autonomă, sporind astfel tendința la aritmii. Încolțirea nervilor poate fi importantă.¹¹⁸ Unele date experimentale au susținut această ipoteză, iar o tehnică clinică de imagistică a fibrelor neuronale cardiace sugerează un model în schimbare în timp după infarctul miocardic. Au fost evidențiate cauze virale, neurotoxice și ereditare (de exemplu, distrofie musculară progresivă și ataxie Friedreich).

Mecanisme și Fiziopatologia

Mecanismele electrice ale stopului cardiac sunt împărțite în evenimente tahiaritmice și bradiaritmico-asistolice. Tahiaritmiile includ FV și TV fără puls sau susținută, în care fluxul sanguin adecvat nu poate fi menținut și perfuzia este inadecvată pentru a satisface nevoile organismului. Evenimentele bradiaritmice-asistolice includ bradiaritmiile severe, disocierea dintre activitatea electrică spontană și funcția mecanică (PEA) și incapacitatea de a genera un eveniment mecanic din cauza absenței complete a activității electrice (asistolă). Pentru a fi calificate drept un mecanism de stop cardiac, bradiaritmiile severe trebuie să fie suficient de lente pentru a duce la incapacitatea de a perfuza și de a menține în mod adecvat conștiința, ceea ce de obicei

necesită o frecvență cardiacă mai mică de 20 de bătăi/min. În PEA, rata electrică poate fi considerabil mai rapidă, dar nu există perfuzie din cauza activității mecanice inadecvate sau absente sau a obstrucției mecanice a fluxului sanguin, ca în embolia pulmonară masivă. Este probabil ca multe victime constatate a fi asistolice la contact au fost inițial în FV sau TV. După un timp variabil, fibrilația poate înceta și apare asistolia sau PEA. Spre deosebire de datele anterioare, cea mai comună înregistrare inițială documentată în ultimii ani este asistolia sau PEA, care poate continua ca atare sau se poate transforma foarte rar în FV.

Apariția tahiaritmiilor potențial letale sau a bradiaritmiei severe sau a asistolei este sfârșitul unei cascade de anomalii fiziopatologice care rezultă din interacțiuni complexe între evenimentele vasculare coronariene, leziuni miocardice, variații ale tonusului autonom și starea metabolică și electrolitică a miocardului (nu există un mecanism uniform al hipocardului). pe care aceste elemente interacționează pentru a duce la calea finală a

aritmilor letale. Cu toate acestea, Figura 39-8 prezintă modele ale procesului fiziopatologic al SCD care includ componente vasculare, miocardice și funcționale. Riscul de stop cardiac este condiționat de prezența anomaliilor structurale și modulată de variații funcționale.

Mecanisme fiziopatologice ale tahiaritmilor letale

Structura și funcția arterei coronare. Dintre cele 80% dintre SCD asociate cu ateroscleroza coronariană, o distribuție extinsă a îngustării arteriale cronice a fost bine definită de studiile patologice. Cu toate acestea, mecanismele specifice prin care aceste leziuni conduc la tulburări potențial letale ale stabilității electrice nu sunt pur și simplu consecința reducerilor la starea de echilibru a fluxului sanguin regional miocardic în asociere cu cereri variabile (vezi capitolul 41). altele a căror boală cardiacă nu se manifestase anterior clinic. Cu toate acestea, natura dinamică a mecanismului patofiziologic al evenimentelor coronariene a condus la recunoașterea faptului că leziunile acute suprapuse creează un cadru în care modificările stării metabolice sau electrolitice a miocardului sunt circumstanța comună care duce la stabilitatea electrică perturbată. Evenimentele vasculare active care au ca rezultat o reducere acută sau tranzitorie a fluxului sanguin miocardic regional în prezența unei circulații normale sau compromise anterior constituie un mecanism comun de ischemie, angină pectorală, aritmii și MSC. Spasmul arterei coronare sau modularea fluxului colateral coronarian, predispus la disfuncția endotelială locală, expune miocardul la dublu risc de ischemie tranzitorie și reperfuzie (vezi Fig. 39-12). Influențele neurogenice pot juca un rol, dar nu par a fi o condiție sine qua non pentru producerea de spasm. Susceptibilitatea vaselor și factorii umorali, în special cei legați de activarea și agregarea trombocitelor, par, de asemenea, a fi mecanisme importante.

Tranziția plăcii aterosclerotice stabile la o stare „activă” din cauza leziunilor endoteliale, fisurarea plăcii conducând la activarea și agregarea trombocitelor urmată de tromboză, este un mecanism care pare să fie prezent în majoritatea SCD legate de boala coronariană (vezi capitolul 54). Răspunsurile inflamatorii în placa aterosclerotică sunt acum privite ca afecțiunea care duce la progresia leziunii, inclusiv eroziunea, perturbarea, activarea trombocitelor și tromboza. Pe lângă faptul că provoacă o reducere critică subacută sau acută a fluxului sanguin regional, aceste mecanisme produc o serie de modificări biochimice care pot crește sau întârzia susceptibilitatea la FV prin intermediul modulării vasomotorii.

Pasul final în rolul fiziopatologiei arterelor coronare care duce la aritmii induse de ischemie poate fi agregarea trombocitară și tromboza (vezi Figurile 39-6 și 39-8; vezi Capitolul 41). Discrepanța dintre incidența relativ mare a trombilor acut în studiile post-mortem și incidența scăzută a evoluției noului infarct miocardic la supraviețuitorii FV extraspitalicească evidențiază acest punct. Inițierea rapidă a aritmilor letale, tromboliza spontană, un rol dominant al spasmului indus de produsele plachetare sau o combinație a acestor factori pot explica aceasta observație.

Ischemia acută și inițierea aritmilor letale. Debutul ischemiei acute produce imediat o disfuncție electrică, mecanică și biochimică a mușchiului cardiac. Țesutul conducător specializat este mai rezistent la ischemia acută decât este miocardul de lucru și, prin

urmare, consecințele electrofiziologice sunt mai puțin intense și întârziate la debut în țesutul de conducere specializat. Pe lângă efectul direct al ischemiei asupra țesutului normal sau anterior anormal, reperfuzia după ischemia tranzitorie poate provoca aritmii letale (vezi Fig. 39-12). Reperfuzia zonelor ischemice poate apărea prin trei mecanisme: (1) tromboliza spontană, (2) fluxul colateral de la alte paturi vasculare coronare către patul ischemic și (3) inversarea vasospasmului. Unele mecanisme de aritmogeneză indusă de reperfuzie par a fi legate de durata ischemiei înainte de reperfuzie. Experimental, există o fereastră de vulnerabilitate care începe la 5 până la 10 minute după debutul ischemiei și durează până la 20 până la 30 de minute.

Efectele electrofiziologice ale ischemiei acute. În primele minute după ligatura coronariană experimentală, există o tendință la aritmii ventriculare care scade după 30 de minute și reapare după câteva ore (vezi capitolul 33). Primele 30 de minute de aritmii sunt împărțite în două perioade, prima dintre care durează aproximativ 10 minute și probabil este direct legată de leziunea ischemică inițială. A doua perioadă (20 până la 30 de minute) poate fi legată fie de reperfuzia zonelor ischemice, fie de evoluția diferitelor modele de leziune în mușchiul epicardic și endocardic. Au fost observate experimental mecanisme multiple de aritmii de reperfuzie, inclusiv conducerea lentă și reintrarea și postdepolarizările și activitatea declanșată.

La nivelul miocitelor, consecințele imediate ale ischemiei, care includ modificări ale fiziologiei membranei celulare, cu eflux de K^+ , aflux de Ca^{2+} , acidoză, reducerea potențialului de repaus transmembranar și automatitatea sporită în unele țesuturi, sunt urmate de o serie separată de modificări în timpul reperfuziei. Cele de interes deosebit sunt posibilul aflux continuu de Ca^{2+} , care poate produce instabilitate electrică; răspunsuri la stimularea receptorilor adrenergici alfa sau beta, sau ambele; și postdepolarizările ca răspunsuri declanșatoare pentru aritmiile dependente de Ca^{2+} . Alte mecanisme posibile studiate experimental includ formarea de radicali superoxid în aritmiile de reperfuzie și răspunsurile diferențiate ale timpilor de activare a mușchilor endocardici și epicardici și perioadelor refractare în timpul ischemiei sau reperfuziei. Curentul K^+ dependent de adenzin trifosfat (IK_{ATP}), care este inactiv în condiții normale, este activat în timpul ischemiei. Activarea sa are ca rezultat un eflux puternic de ioni K^+ din miocite și o scurtare semnificativă a cursului de timp al repolarizării, ceea ce duce la o conducere lentă și în cele din urmă la inexcitabilitate. Faptul că acest răspuns este mai marcat în epicard decât în endocard duce la o dispersie proeminentă a repolarizării în miocard în timpul ischemiei transmurale. La nivel intercelular, ischemia modifică distribuția conexinei 43, proteina primară a joncțiunii între miocite.¹¹⁹ Această modificare are ca rezultat decuplarea miocitelor, un factor care este aritmogen din cauza modelelor modificate de excitație și a modificărilor regionale ale vitezei de conducere.¹²⁰

Starea miocardului la momentul apariției ischemiei este importantă. Țesutul vindecat după o leziune anterioară pare a fi mai susceptibil la efectele destabilizatoare electrice ale ischemiei acute, la fel ca și mușchiul hipertrofiat cronic. Unele date sugerează că întinderea locală indusă de remodelare, hipertrofia regională sau alterarea celulară intrinsecă pot

contribui la această vulnerabilitate. De o relevanță clinică mai directă este sugestia că depleția de potasiu de către diuretice și hipokaliemia clinică pot face miocardul ventricular mai susceptibil la aritmii potențial letale.

Asocierea anomaliilor metabolice și electrolitice și a modificărilor neurofiziologice și neuromorale cu aritmii letale subliniază importanța integrării modificărilor substratului miocardic cu influențe sistemice. Cele mai directe dintre modificările metabolice miocardice ca răspuns la ischemie sunt creșterea locală acută a nivelurilor interstițiale de K^+ la valori care depășesc 15 mM, scăderea pH-ului țesuturilor sub 6,0, modificări ale activității adrenoceptorilor și modificări ale traficului nervos autonom, toate acestea tind să creeze și să mențină instabilitatea electrică, mai ales dacă are distribuție regională. Alte modificări metabolice, cum ar fi creșterea nivelului de adenzin monofosfat ciclic, acumularea de acizi grași liberi și metabolizii acestora, formarea de lizofosfogliceride și glicoliza miocardică afectată, au fost, de asemenea, sugerate ca influențe de destabilizare a miocardului. Variabilitatea ratei și dinamica fractală,¹²² identificând astfel potențial subseturi de pacienți predeterminați să prezinte un risc mai mare de MSC în timpul unui eveniment ischemic.

Tranziția de la instabilitatea miocardică la aritmii letale

Combinarea dintre un eveniment declanșator și un miocard susceptibil este un concept electrofiziologic fundamental pentru mecanismul de inițiere a aritmiilor potențial letale (vezi Figurile 39-6 și 39-8). Evenimentul declanșator poate fi electrofiziologic, ischemic, metabolic sau hemodinamic. Punctul final al interacțiunii lor este dezorganizarea tiparelor de activare miocardică în căi multiple de reintrare necoordonate (adică, FV). Datele clinice, experimentale și farmacologice au sugerat că evenimentele declanșante în absența instabilității miocardice sunt puțin probabil să inițieze aritmii letale. Prin urmare, în absența vulnerabilității miocardice, multe evenimente declanșatoare, cum ar fi PVC-urile frecvente și complexe, pot fi inofensive.

Bradiaritmii și stop asistolic

Mecanismul electrofiziologic de bază în această formă de oprire este eșecul activității automate normale subordonate de a-și asuma funcția de stimulare cardiacă a inimii în absența funcției normale a nodului sinusal, a joncțiunii AV sau a ambelor. Stopul asistolic este mai frecvent la inima grav bolnavă și la pacienții cu o serie de tulburări în stadiu terminal, cardiace și noncardiace. Aceste mecanisme pot rezulta, parțial, din implicarea difuză a fibrelor Purkinje subendocardice în boala cardiacă avansată.

Activitate electrică fără puls

PEA, numită anterior disociere electromecanică, este separată în forme primare și secundare. Nu este recunoscută nicio definiție unificatoare pentru PEA, mecanic sau clinic. Numitorul comun în ambele este prezența activității electrice cardiace organizate în absența unei funcții mecanice eficiente.¹²³ Absența unei reveniri spontane rapide a circulației este importantă prin faptul că exclude pierderile tranzitorii ale fluxului sanguin cerebral, cum ar

fi diferitele modele de sincope reflex vasovagal, care au implicații clinice diferite decât semnificația atribuită adevăratei PEA. Forma secundară de PEA include cauze care rezultă dintr-o încetare bruscă a întoarcerii venoase cardiace, cum ar fi embolia pulmonară masivă, funcționarea defectuoasă acută a valvelor protetice, exsanguinarea și tamponarea cardiacă din hemopericard. Forma primară este cu atât mai familiară; în această formă, niciunul dintre acești factori mecanici evidenti nu este prezent, dar mușchiul ventricular nu reușește să producă o contracție eficientă în ciuda activității electrice continue (adică, eșecul cuplării electromecanice). Apare de obicei ca eveniment terminal în boala cardiacă avansată, dar poate apărea la pacienții cu evenimente ischemice acute sau, mai frecvent, după resuscitarea electrică din stop cardiac prelungit. Deși nu este înțeles pe deplin, se pare că boala difuză, anomaliile metabolice sau ischemia globală oferă substratul patofiziologic. Mecanismul apropiat pentru eșecul cuplării electromecanice poate fi metabolismul anormal al Ca^{2+} intracelular, acidoza intracelulară sau poate epuizarea ATP.

CARACTERISTICI CLINICE ALE PACIENȚILOR

CU AREST CARDIAC

Deși anatomia patologică asociată cu MSC cauzată de boala coronariană reflectă adesea modificările asociate cu leziunea miocardică acută, doar unul din cinci supraviețuitori ai FV extraspitalicească are dovezi clinice ale unui nou infarct miocardic transmural. Cu toate acestea, mulți au creșteri ale nivelurilor enzimactice împreună cu modificări electrocardiografice nespecifice care sugerează leziuni miocardice, care pot fi cauzate de ischemie tranzitorie ca eveniment declanșator sau pot fi o consecință a pierderii perfuziei miocardice în timpul stopului cardiac. Prima susține conceptul de modificări fiziopatologice tranzitorii (cum ar fi un dop tranzitoriu de trombocite) asociate cu sindroamele coronariene acute ca declanșator al stopului cardiac. Rata de recurență este scăzută la supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului cauzat de infarctul miocardic transmural documentat. În schimb, studiile timpurii au demonstrat o rată de recurență de 30% la 1 an și 45% la 2 ani la supraviețuitorii care nu au avut un nou infarct miocardic transmural. Ratele de recurență au scăzut ulterior, probabil ca rezultat al intervențiilor pe termen lung. Cu toate acestea, nu se știe dacă scăderea a rezultat dintr-o schimbare a istoriei naturale, modificări ale strategiilor de prevenire a bolii de bază sau intervenții pe termen lung pentru controlul riscului aritmic.

Stopul cardiac clinic și SCD pot fi descrise în cadrul acelorași patru faze ale evenimentului utilizate pentru a stabili definiții temporale (vezi Fig. 39-1): prodromuri, debutul evenimentului terminal, stop cardiac și progresia către moarte biologică sau supraviețuire.

Simptome prodromale

Pacienții cu risc de MSC pot avea prodromuri precum durere toracică, dispnee, slăbiciune sau oboseală, palpitații, sincopă și o serie de plângeri nespecifice. Mai multe studii epidemiologice și clinice au demonstrat că astfel de simptome pot prezice evenimente coronariene, în special infarctul miocardic și SCD, și pot duce la contactul cu sistemul medical cu săptămâni până la luni înainte de SCD.

Încercările de a identifica simptomele prodromale precoce specifice riscului de MSC nu au avut succes. Deși mai multe studii au raportat că 12% până la 46% dintre decese apar la pacienții care au consultat un medic cu 1 până la 6 luni înainte de deces, astfel de vizite sunt mai predispușe să prezinte infarct miocardic sau moarte nesubită, iar majoritatea plângerilor responsabile pentru aceste vizite nu sunt legate de inimă. Cu toate acestea, pacienții care au dureri toracice ca prodrom la MSC par să aibă o probabilitate mai mare de tromboză coronariană intraluminală la examinarea postmortem. Oboseala a fost un simptom deosebit de comun în zilele sau săptămânile dinaintea SCD într-o serie de studii, dar acest simptom este nespecific. Simptomele care apar în ultimele ore sau minute înainte de stopul cardiac sunt mai specifice bolilor de inimă și pot include simptome de aritmii, ischemie și insuficiență cardiacă.

Debutul evenimentului terminal

Perioada de 1 oră sau mai puțin dintre modificările acute ale stării cardiovasculare și stopul cardiac în sine este definită ca „debutul evenimentului terminal”. Înregistrările ambulatorie obținute fortuit în timpul declanșării unui stop cardiac neașteptat au indicat modificări dinamice ale activității electrice cardiace în timpul minutelor sau orelor dinaintea evenimentului. Creșterea frecvenței cardiace și gradele avansate de ectopie ventriculară sunt antecedente frecvente ale FV. Modificările activității sistemului nervos autonom pot contribui, de asemenea, la debutul evenimentului. Studiile privind variațiile pe termen scurt ale variabilității ritmului cardiac sau măsurile conexe au identificat modificări care se corelează cu apariția aritmiilor ventriculare. Deși aceste proprietăți fiziologice pot fi asociate cu destabilizarea electrofiziologică tranzitorie a miocardului, măsura în care sunt paralele cu simptome sau evenimente clinice a fost mai puțin bine documentată.¹²² SCD cauzate de aritmii sau mecanisme de insuficiență circulatorie acută se corelează cu o incidență mare a tulburărilor miocardice acute la debutul evenimentului terminal; astfel de tulburări sunt mai probabil să fie ischemice atunci când decesul este cauzat de aritmii și să fie asociate cu stări de debit scăzut sau anoxie miocardică atunci când decesele sunt cauzate de insuficiență circulatorie.

Pierderea bruscă, neașteptată a circulației efective poate fi cauzată de aritmii cardiace sau de tulburări mecanice, dar cele mai multe astfel de evenimente care se termină în SCD sunt aritmice.

Stop cardiac

Stopul cardiac se caracterizează prin pierderea bruscă a conștienței cauzată de lipsa fluxului sanguin cerebral adecvat, ca urmare a eșecului funcției pompei cardiace. Aproape întotdeauna duce la moarte în absența unei intervenții de succes, deși reversiunile spontane apar rar. Cel mai frecvent mecanism electric este FV, urmat de asistolie sau PEA și TV fără puls. Mecanismele mecanice includ ruptura ventriculului, tamponarea cardiacă, obstrucția mecanică acută a fluxului și întreruperea acută a unui vas de sânge major.

Potențialul de reanimare cu succes este o funcție de contextul în care are loc stopul cardiac, mecanismul de oprire și starea clinică subiacentă a victimei. Strâns legată de potențialul de reanimare cu succes este decizia cu privire la încercarea de resuscitare.¹²⁴

În prezent, există mai puțini pacienți cu risc scăzut cu infarcte miocardice altfel necomplicate care ponderează statisticile stopului cardiac în spital decât au avut loc anterior. Într-un raport, doar 14% dintre pacienții care au primit RCP în spital au fost externați în viață, iar 20% dintre acești pacienți au murit în următoarele 6 luni. Deși 41% dintre pacienți au suferit un infarct miocardic acut, 73% au avut antecedente de insuficiență cardiacă congestivă și 20% au prezentat stopuri cardiace anterioare. Vârsta medie de 70 de ani poate să fi influențat statisticile rezultate, dar pacienții cu infarct miocardic complicat cu risc ridicat și cei cu alți markeri de risc crescut au influențat puternic populația de pacienți cu risc de stop cardiac în spital. Diagnosticile clinice non-cardiace au fost dominate de insuficiență renală, pneumonie, sepsis, diabet și antecedente de cancer. Preponderența puternică a bărbaților raportată în mod consecvent în studiile de stop cardiac în afara spitalului nu este prezentă la pacienții din spital, dar prognosticul mai bun al mecanismelor TV sau FV decât PEA sau mecanismele asistolice persistă (27% față de 8% rata de supraviețuire). Cu toate acestea, proporția opririlor cauzate de VT sau FV în spital este considerabil mai mică (33%), combinația de stop respirator, asistolă și PEA dominând statisticile (61%). Într-un alt raport, a fost observată o rată de supraviețuire de 22% până la externarea din spital. Riscurile adverse au fost vârsta mai mare de 70 de ani, accidentul vascular cerebral anterior sau insuficiența renală și insuficiența cardiacă la internare. Rezultate mai bune au fost prezise de angina pectorală anterioară sau de internare din cauza aritmiilor ventriculare. Factorii strategici care afectează supraviețuirea după stopul cardiac în spital includ locația în spital, tipul de spital, evenimentele de zi și de seară față de evenimentele de noapte și de weekend și timpul rapid până la efectuarea defibrilației.¹²⁵

Un studiu multispital al rezultatelor după stopul cardiac în spital la copii și adolescenți a demonstrat o îmbunătățire majoră a supraviețuirii până la externarea spitalului între 2000 și 2009, cu o îmbunătățire ajustată în funcție de risc de la 14,3% în 2000 la 43,4% în 2009.¹²⁶ Nu a existat nici îmbunătățire, nici înrăutățire a deficitului neurologic rezidual. Proporția cu FV sau TV fără puls a scăzut de la 22% în 2000 până în 2003 la 9,7% în 2007 până în 2009, iar cei cu asistolă a scăzut de la 51,4% la 20%. În schimb, PEA a crescut de la 26,6% la 70,3%. Motivul creșterii dramatice a proporției de evenimente PEA nu este clar deoarece insuficiența respiratorie ca afecțiune inițială a crescut doar de la 68,8% la 75,5%. Cu toate acestea, proporția menținută pe ventilatoare mecanice în momentul arestării a crescut de la 67,4% (2000 până în 2003) la 81,6% (2007 până în 2009).

Factorii de risc importanți pentru deces după RCP sunt enumerați în Tabelul 39-6. Frațiunea de supraviețuitori ai stopului cardiac din afara spitalului care sunt externați în viață din spital poate egala sau depăși acum fracția de victime ale stopului cardiac din spital care sunt externați în viață, iar rata mortalității după externare pentru supraviețuitorii stopului cardiac din spital este mai mare decât cea a supraviețuitorilor stopului cardiac din afara spitalului; acestea sunt statistici clinice grăitoare. Aceștia subliniază succesul

măsurilor preventive pentru stop cardiac la pacienții spitalizați cu risc scăzut, o constatare care indică faptul că aceste statistici sunt dominate de pacienții cu risc mai mare. Cu toate acestea, alte date demonstrează că supraviețuirea după stopul cardiac în spital este mai scăzută pentru evenimentele care apar în timpul nopților săptămânii și în weekend decât în timpul zilei și seara în timpul săptămânii¹²⁵ și că timpii mai rapidi până la defibrilare sunt avantajoase.¹²⁷ Astfel de date sugerează necesitatea unor strategii suplimentare pentru răspunsuri uniform rapide în spital.

În rândul persoanelor în vârstă, rezultatele după răspunsurile comunitare la stopul cardiac în afara spitalului nu sunt la fel de bune ca în cazul victimelor mai tinere. Într-un studiu care a comparat persoane mai tinere de 80 de ani (vârsta medie, 64 de ani) cu cele de 80 și 90 de ani, rata de supraviețuire până la externarea din spital în grupul mai tânăr a fost de 19,4%, spre deosebire de 9,4% pentru octogenari și 4,4% pentru nonagenari. VT), beneficiul incremental a fost chiar mai bun pentru vârstnici decât pentru pacienții mai tineri (36%, 24% și

TABELUL 39-6 Predictorii mortalității după resuscitarea cardiopulmonară în spital

Înainte de arestare

Hipotensiune arterială (TA sistolică <100 mm Hg)

Pneumonie

Insuficiență renală (BUN > 50 mg/dL)

Cancer

Stilul de viață de acasă

În timpul arestării

Durata arestului >15 min

Intubația

Hipotensiune arterială (TA sistolică <100 mm Hg)

Pneumonie

Stilul de viață de acasă

După Resuscitare

Comă

Nevoie de presori

Durata arestului >15 min

TA = tensiunea arterială; BUN = azot ureic din sânge.

Modificat de la Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, Epstein FH: Supraviețuirea după resuscitarea cardiopulmonară în spital. N Engl J Med 309:569, 1983.

17%, respectiv), dar frecvența tahiaritmiilor ventriculare față de ritmurile neșocabile a fost mai mică la persoanele în vârstă. În general, vârsta înaintată este doar un predictor slab al unui rezultat advers și nu ar trebui folosită izolat ca motiv pentru a nu resuscita. Starea neurologică pe termen lung și durata spitalizării au fost similare la pacienții supraviețuitori mai în vârstă și mai tineri.

Progresia spre moarte biologică

Cursul de timp pentru progresia de la stopul cardiac la moartea biologică este legat de mecanismul stopului cardiac, de natura procesului bolii de bază și de întârzierea dintre debut și eforturile de resuscitare. Debutul leziunilor cerebrale ireversibile începe de obicei în 4 până la 6 minute după pierderea circulației cerebrale, iar moartea biologică urmează rapid în stopul cardiac nesupravegheat. Cu toate acestea, în serii mari, s-a demonstrat că un număr limitat de victime pot rămâne în viață biologic pentru perioade mai lungi și pot fi resuscitate după întârzieri de peste 8 minute înainte de începerea suportului vital de bază și cu peste 16 minute înainte de suportul vital avansat. În ciuda acestor excepții, este clar că probabilitatea unui rezultat favorabil - supraviețuire intactă din punct de vedere neurologic - se deteriorează rapid în funcție de timp după stopul cardiac. Pacienții mai tineri cu boală cardiacă mai puțin severă și absența bolii multisistem coexistente au o probabilitate mai mare de a avea un rezultat favorabil după astfel de întârzieri.

Leziunile ireversibile ale sistemului nervos central au loc de obicei înainte de moartea biologică, iar intervalul se poate extinde de la câteva zile la săptămâni și ocazional are ca rezultat stări vegetative persistente foarte prelungite la pacienții care sunt resuscitați în timpul intervalului temporal dintre leziunile cerebrale și moartea biologică. Este mai puțin probabil ca stopul cardiac în spital cauzat de FV să aibă un curs prelungit între stop și moartea biologică, pacienții supraviețuind după o intervenție promptă sau cedând rapid din cauza incapacității de a-și stabiliza ritmul cardiac sau hemodinamica.

Pacienții al căror stop cardiac este cauzat de TV susținută cu debit cardiac inadecvat pentru menținerea conștienței pot rămâne în TV pentru perioade considerabil mai lungi cu un flux sanguin care este marginal suficient pentru a menține viabilitatea. Astfel există un interval mai lung între declanșarea stopului cardiac și sfârșitul perioadei care permite resuscitarea cu succes. Viața acestor pacienți se termină de obicei în FV sau stop asistolic dacă TV nu este inversată în mod activ sau spontan. Odată ce a avut loc trecerea de la VT la FV sau la o bradiaritmie, evoluția ulterioară la moartea biologică este similară cu cea la pacienții la care FV sau bradiaritmiile sunt evenimentul inițial.

Progresia la pacienții cu asistolă sau PEA ca eveniment inițial este mai rapidă. Astfel de pacienți, fie într-un mediu spitalicesc, fie în afara spitalului, au un prognostic prost din cauza bolii cardiace avansate sau a bolii multisistem coexistente. Ei tind să răspundă slab la

intervenții, chiar dacă inima este stimulată cu succes. Deși un mic subgrup de pacienți cu bradiaritmii asociate cu anomalii electrolitice sau farmacologice pot răspunde bine la intervenții, majoritatea progresează rapid către moarte biologică. Stopurile cardiace rare cauzate de factori mecanici precum tamponada, perturbarea structurală și impedanța la flux prin obstrucții tromboembolice majore la fluxul ventricular drept sau stâng sunt reversibile numai la pacienții la care mecanismul este recunoscut și o intervenție este fezabilă. Cele mai multe dintre aceste evenimente duc la moarte biologică rapidă, deși ameliorarea promptă a stopului cardiac indus de tamponare va salva unele vieți.

Supraviețuitorii stopului cardiac

Cursul Spitalului

Stopurile cardiace în timpul fazei acute a infarctului miocardic sunt clasificate ca primare (eveniment electric care nu este asociat cu disfuncția hemodinamică) sau secundare (eveniment electric legat de disfuncția hemodinamică). Pacienții care sunt resuscitați imediat din FV primară asociate cu sindroame coronariene acute se stabilizează de obicei prompt și nu necesită un tratament pe termen lung a aritmiei bazat pe aritmia precoce (vezi capitolul 55). Managementul după stop cardiac secundar la pacienții cu infarct miocardic este dominat de starea hemodinamică a pacientului.

Supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului pot avea aritmii ventriculare repetitive în primele 24 până la 48 de ore de spitalizare. Aceste aritmii au răspunsuri variabile la terapia antiaritmică, în funcție de starea hemodinamică. Rata globală a stopului cardiac recurent este scăzută, 10% până la 20%, dar rata mortalității la pacienții care au stopuri cardiace recurente este de aproximativ 50%. Doar 5% până la 10% din decesele în spital după resuscitarea în afara spitalului sunt cauzate de aritmii cardiace recurente. Pacienții cu stop cardiac recurent au o incidență mare a anomaliilor de conducere AV sau intraventriculare noi sau preexistente.

Cele mai frecvente cauze de deces la supraviețuitorii spitalizați ai stopului cardiac în afara spitalului sunt evenimentele noncardiace legate de leziuni ale sistemului nervos central, inclusiv encefalopatia anoxică și sepsisul legat de intubația prelungită și liniile de monitorizare hemodinamică. Cincizeci și nouă la sută dintre decesele în timpul spitalizării indexate după resuscitarea în afara spitalului au fost raportate a fi din aceste cauze. Aproximativ 40% dintre cei care ajung la spital în comă nu se trezesc niciodată după internarea în spital și mor după o supraviețuire medie de 3,5 zile. Două treimi dintre cei care își recapătă conștiința nu au deficite brute, iar alte 20% au doar deficite cognitive persistente. Dintre pacienții care se trezesc, 25% fac acest lucru la internare, 71% până în prima zi de spitalizare și 92% până în a treia zi. Un număr mic de pacienți s-au trezit după spitalizare prelungită. Dintre cei care mor în spital, 80% nu se trezesc înainte de moarte. Două studii au sugerat un beneficiu potențial al hipotermiei terapeutice pentru pacienții cu comă post-stop cardiac (vezi mai târziu, Profilul clinic al supraviețuitorilor stopului cardiac în afara spitalului).^{128,129.}

Cauzele cardiace ale decesului întârziat în timpul spitalizării după stopul cardiac în afara spitalului sunt cel mai frecvent legate de deteriorarea hemodinamică, care reprezintă aproximativ o treime din decesele în spitale. Dintre toate decesele, cele care au avut loc în primele 48 de ore de la spitalizare au fost de obicei cauzate de deteriorarea hemodinamică sau de aritmii, indiferent de starea neurologică; decesele ulterioare au fost legate de complicații neurologice. Caracteristicile de admitere cele mai predictive pentru trezirea ulterioară au inclus răspunsul motor, răspunsul la lumina pupilară, mișcarea spontană a ochilor și nivelul glicemiei sub 300 mg/dL.

Profilul clinic al supraviețuitorilor din afara spitalului

Stop cardiac

Caracteristicile clinice ale supraviețuitorilor stopului cardiac în afara spitalului sunt puternic influențate de tipul și amploarea bolii de bază asociate cu evenimentul. Cauzalia este dominată de boala coronariană, care reprezintă aproximativ 80% din stopurile cardiace în afara spitalului din Statele Unite⁸ și este de obicei extinsă. Cardiomiopatiile reprezintă în mod colectiv încă 10% până la 15%; toate celelalte boli cardiace structurale plus anomalii funcționale și cauze toxice sau de mediu sunt responsabile pentru restul.

Într-un studiu pe 63 de supraviețuitori ai stopului cardiac cu fracții de ejeție normale și fără boală cardiacă evidentă, nu a fost identificată nicio cauză în urma unor studii intensive la 44% dintre pacienți.¹³⁰ Restul s-a dovedit a avea sindroame QT lung (23%), TV polimorfă catecolaminergică (23%), displazie ventriculară dreaptă (17%), displazie coronariană (17%), sindrom (9%) și miocardită (3%). Vârsta medie a acestui grup a fost de 43 de ani, iar 46% nu au avut antecedente de presincopă sau sincopă.

Funcția ventriculară stângă. Funcția ventriculară stângă este anormală la majoritatea supraviețuitorilor stopului cardiac în afara spitalului, adesea sever anormală, dar există o variație largă variind de la disfuncție severă la măsurători normale sau aproape normale.¹³¹ Severitatea disfuncției miocardice estimată la scurt timp după stopul cardiac se datorează unei combinații de asomare miocardică ca urmare a preexistentei funcției cardiace în sine și a preexistentei stopului cardiac în sine. Asomarea se îmbunătățește de obicei în primele 24 până la 48 de ore¹³² și se presupune că reziduul se datorează bolii preexistente sau leziunii acute care duce la stop cardiac. Numai dependența de creșterea troponinei post-arrestare pentru a determina dacă infarctul miocardic a provocat un stop cardiac poate fi perfidă, deoarece stopul cardiac și chiar aritmiile susținute care nu pun viața în pericol pot fi asociate cu creșteri tranzitorii.¹³³ Dacă fracția de ejeție este redusă sever inițial, eșecul ameliorării în primele 48 de ore este un semn de prognostic negativ. Într-un studiu al victimelor resuscitate ale stopului cardiac în afara spitalului, internate în spital și ulterior externate vii și intacte din punct de vedere neurologic, 47% au avut sindroame coronariene acute identificate în timpul evaluării și au avut o fracție medie de ejeție de 42%, spre deosebire de 32% la cei care nu supraviețuiesc. semn.

Angiografia coronariană. Supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului tind să aibă boală coronariană extinsă, dar fără un model specific de anomalii. Leziunile coronariene acute, adesea multifocale, sunt prezente la majoritatea supraviețuitorilor.¹³⁰ Leziunile semnificative în două sau mai multe vase sunt prezente la cel puțin 70% dintre pacienții care au vreo leziune coronariană. La pacienții care au stopuri cardiace recurente, incidența bolii triplevaselor este mai mare decât la cei care nu au. Cu toate acestea, frecvența stenozei moderate până la severe a arterei coronare principale stângi nu diferă între supraviețuitorii stopului cardiac și populația totală de pacienți cu boală coronariană simptomatică.

Teste de efort. Testarea de efort nu mai este folosită în mod obișnuit pentru a evalua nevoia și răspunsul la terapie anti-ischemică la supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului, cu excepția cazului în care se pune problema ischemiei tranzitorii ca mecanism de debut. Probabilitatea unui rezultat pozitiv al testului legat de ischemie este relativ scăzută, deși întreruperea testării din cauza oboselii este frecventă. Mortalitatea în timpul urmăririi este mai mare la pacienții care nu reușesc să atingă o creștere normală a tensiunii arteriale sistolice în timpul efortului.

Observații electrocardiografice. Printre supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului, electrocardiograma cu 12 derivații (vezi capitolul 12) s-a dovedit a fi de valoare doar pentru discriminarea riscului de recidivă la cei al căror stop cardiac a fost asociat cu un nou infarct miocardic transmural. Pacienții la care noi unde Q documentate se dezvoltă în asociere cu un tablou clinic care susține presupunerea că un infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST a început înainte de stopul cardiac în sine prezintă un risc mai mic de recidivă. O incidență mai mare a anomaliilor de repolarizare (de exemplu, deprimarea segmentului ST, unde T plate, QT prelungit) apare la supraviețuitorii unui stop cardiac din afara spitalului decât la pacienții post-infarct miocardic și aceștia ar putea fi markeri pentru risc crescut. O durată prelungită a QRS în asociere cu o fracție de ejeecție semnificativ redusă prefigurează un risc crescut de mortalitate.¹³⁵

Chimia sângelui. Niveluri mai scăzute de potasiu seric sunt observate la supraviețuitorii stopului cardiac decât la pacienții cu infarct miocardic acut sau boală coronariană stabilă. Această constatare este adesea o consecință a intervențiilor de resuscitare, mai degrabă decât o stare de hipokaliemie preexistentă din cauza utilizării cronice de diuretice sau a altor cauze. Niveluri scăzute de calciu ionizat cu niveluri normale de calciu total au fost, de asemenea, observate în timpul resuscitării din stop cardiac în afara spitalului. Au fost raportate niveluri mai mari de lactat de repaus la supraviețuitorii unui stop cardiac din afara spitalului decât la subiecții normali. Nivelurile de lactat au corelat invers cu fracțiile de ejeecție și direct cu frecvența și complexitatea PVC.

Prognostic pe termen lung

Studiile de la începutul anilor 1970 au indicat că riscul de stop cardiac recurent în primul an după supraviețuirea unui eveniment inițial TV/FV a fost de aproximativ 30% și la 2 ani a fost de 45%. Mortalitatea totală la 2 ani a fost de aproximativ 60% în ambele studii. Date mai recente de mortalitate¹³⁶, inclusiv cele din grupurile de control ale studiilor ICD de

prevenție secundară,⁷² au demonstrat rate de mortalitate pe 2 ani între 15% și 25%. Rezultatele aparent îmbunătățite, independent de beneficiul oferit de terapia ICD, sunt probabil atribuibile intervențiilor curente utilizate la supraviețuitori, cum ar fi blocantele beta adrenoceptorilor, procedurile anti-ischemice și terapiile pentru insuficiență cardiacă care nu erau disponibile sau utilizate în general la un moment anterior. Riscul de stop cardiac recurent și mortalitate de orice cauză este mai mare în primele 12 până la 24 de luni după evenimentul indice și se referă cel mai bine la fracția de ejeție în primele 6 luni.

MANAGEMENTUL ORESTULUI CARDIAC

Răspunsul la stopul cardiac este condus de două principii urgente: (1) menținerea suportului cardiopulmonar artificial continuu până la revenirea circulației spontane și (2) restabilirea circulației spontane cât mai rapid posibil. Pentru a atinge aceste obiective, strategia de management este împărțită în cinci elemente: (1) evaluarea inițială și convocarea unei echipe de răspuns în situații de urgență, (2) suport vital de bază, (3) defibrilare precoce de către un prim respondent (dacă este disponibil), (4) suport vital avansat și (5) îngrijire post-stop cardiac. Dacă are succes, algoritmul este urmat de un al șaselea element, managementul pe termen lung. Elementele inițiale pot fi aplicate de o gamă largă de respondenți, inclusiv medici și asistente, precum și personal paramedical, tehnicieni de salvare în situații de urgență și persoane nespecializate instruite în intervențiile observatorilor. Cerințele de cunoștințe și abilități de specialitate cresc progresiv pe măsură ce pacientul este mutat prin managementul post-stop cardiac în îngrijire de urmărire pe termen lung. Aceste principii de răspuns în caz de urgență sunt destinate atât pentru aplicarea în spital, cât și pentru răspunsurile bazate pe comunitate.

Intervenții în spital

Dezvoltarea unității de îngrijire coronariană a oferit o reducere imediată a riscului de mortalitate în spital în timpul infarctului miocardic acut de la 30% la 15%, bazată aproape în întregime pe efectul asupra riscului de stop cardiac. Pe măsură ce au apărut terapii suplimentare, ratele mortalității au continuat să scadă. Alte unități specializate de monitorizare și terapie intensivă au demonstrat, de asemenea, diferite niveluri de beneficiu, dar impactul a fost mai puțin în unitățile spitalicești de îngrijire generală și pentru stopurile cardiace asociate stărilor complexe de comorbiditate.¹³⁷ Un studiu de registru în deceniul 2000-2009 a furnizat tendințe pentru ratele de supraviețuire ajustate în funcție de risc până la externare după stop cardiac în unitățile spitalicești și general monitorizate. subiecții, 20,7% au avut ca ritm inițial FV sau TV fără puls și 79,3% au avut asistolă sau PEA, proporția stopurilor cardiace atribuite asistoliei/PEA crescând în timp ($P < 0,001$). Rata globală de supraviețuire până la externare a crescut de la 13,7% în 2000 la 22,3% în 2009 ($P < 0,001$), cu îmbunătățiri atât în subseturile FV/VT, cât și în PEA/asistolă (Fig. 39-13A). Ratele absolute de supraviețuire până la descărcare au rămas mai mari pentru grupul VT/VF, în timp ce îmbunătățirea supraviețuirii a avut loc în cele două grupuri de ritm. Îmbunătățirea supraviețuirii pare să se datoreze atât acțiunilor îmbunătățite de resuscitare acută, cât și îngrijirii postresuscitare. O mică scădere a ratelor de dizabilitate neurologică

semnificativă clinic la supraviețuitori a avut loc în timp (32,9% în 2000 și 28,1% în 2009 ([P = 0,02])).

Intervenții bazate pe comunitate

Experiența inițială de intervenție în afara spitalului din Miami și Seattle a dat doar rate de supraviețuire de 14% și, respectiv, 11% până la externare (Fig. e39-2). Îmbunătățirile ulterioare s-au corelat cu adăugarea de tehnicieni medicali de urgență ca un alt nivel de respondenți pentru a furniza CPR și defibrilare mai devreme. În general, zonele rurale au rate de succes mai scăzute, iar rata de succes națională a SUA este probabil de 5% sau mai puțin. Variabilitatea regională este evidențiată de o analiză a 10 comunități din Statele Unite și Canada care demonstrează o gamă de rate de supraviețuire a FV de la 0% la 39,5%.⁹

Rapoartele din diferite zone din Statele Unite arată variații marcate în ceea ce privește rezultatele.¹³⁹ Unele zone foarte dens populate (de exemplu, Chicago și New York City) au furnizat date tulburătoare ale rezultatelor. Un studiu de la Chicago a raportat că doar 9% dintre victimele stopului cardiac din afara spitalului supraviețuiesc până la spitalizare și că doar 2% sunt externate în viață. Mai mult, rezultatele la negri sunt mult mai proaste decât cele la albi (0,8% față de 2,6%). Faptul că o mare majoritate a avut bradiaritmii, asistolie sau PEA la contactul inițial cu serviciile medicale de urgență sugerează perioade prelungite între colaps și sosirea serviciului medical de urgență, intervenții absente sau ineficiente ale observatorilor sau ambele. Raportul New York City a indicat o rată de supraviețuire până la externarea spitalului de doar 1,4%. Printre cei care sunt supuși RCP-ului spectatorului, rata crește la 2,9%, iar RCP-ului spectatorului plus FV, ca ritm inițial, produce o creștere suplimentară la 5,3%. În cele din urmă, pentru cei ale căror arestări au avut loc după sosirea serviciilor medicale de urgență, rata de succes crește și mai mult până la 8,5%. Aceste tendințe susțin conceptul că întârzierile și întreruperile „lanțului de supraviețuire”¹⁴⁰ au un impact negativ major asupra rezultatelor serviciilor medicale de urgență în zonele dens populate.¹³⁹

Există circumstanțe în care efortul de resuscitare în mediul extraspital este considerat inutil. O victimă găsită inconștientă după un colaps neasistat, care se presupune în mod rezonabil a fi găsită după un interval prelungit (de exemplu, piele rece, rigor mortis), îndeplinește în mod evident această clasificare. Cu toate acestea, studiile au furnizat markeri ai inutilității în circumstanțe mai puțin grave. Într-un studiu care a implicat respondenți instruiți cu defibrilatoare externe automate (AED), doar 0,5% dintre victime au supraviețuit dacă (1) arestarea nu a fost asistată de personalul serviciului medical de urgență, (2) nu a existat nicio revenire a circulației spontane și (3) nu au fost furnizate șocuri conform protocolului. Adăugarea unui timp de răspuns mai mare de 8 minute a redus rata de supraviețuire la 0,3%, iar evenimentele neasistate de un spectator nu au generat supraviețuitori.¹⁴¹

Impactul sistemelor de răspuns pe niveluri

Îmbunătățirile atât în ceea ce privește îngrijirea în afara spitalului, cât și tehnologia și practicile în spital pot contribui la rezultate mai bune, așa cum este descris în conceptul de lanț de supraviețuire.¹⁴⁰ Dintre acești doi factori generali, influența îngrijirii în afara spitalului a fost studiată mai detaliat. Importanța defibrilației timpurii pentru îmbunătățirea rezultatului a fost susținută de o serie de studii (Fig. e39-3).¹⁴² Aceste observații au motivat căutarea de strategii care scurtează timpii de răspuns, în mare parte prin dezvoltarea sistemelor pe două niveluri (Fig. 39-14) în care primii răspunsuri neconvenționale, cum ar fi poliția, pompierii, poliția, poliția, poliția, poliția, poliția, poliția și poliția. locuri.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Datele preliminare sugerează că această strategie poate îmbunătăți rezultatul prin creșteri substanțiale prin rațiunea scurtării timpilor de răspuns, în primul rând în locații publice (vezi Fig. 39-14).

În comunitățile rurale, defibrilarea anterioară de către tehnicienii de ambulanță a dat o rată de supraviețuire de 19% față de doar 3% pentru CPR standard. Într-un alt raport, o analiză a relației dintre întârzierea răspunsului și supraviețuirea până la externarea a evidențiat o rată de supraviețuire de 48% pentru timpi de răspuns de 2 minute sau mai puțin și mai puțin de o rată de supraviețuire de 10% atunci când răspunsurile au fost mai lungi de 10 minute (vezi Fig. 39-14). Timpul mediu de răspuns a fost de aproximativ 13 minute, iar rata de supraviețuire globală a fost de 5%. A fost de 9,5% pentru cei în VT sau FV la primul contact. Un al doilea element în îngrijirea în afara spitalului care contribuie la rezultat este rolul observatorului RCP de către neprofesioniști care așteaptă sosirea personalului de salvare de urgență. victimele au fost în cele din urmă externate în viață atunci când au fost supuse RCP (43%), decât atunci când un astfel de sprijin nu a fost oferit (22%). Protecția sistemului nervos central, exprimată ca recăpătarea timpurie a conștienței, este elementul de protecție major al RCP a observatorului. Motivul pentru intervenția observatorului este evidențiat în continuare de relația dintre timpul până la defibrilare și supraviețuire atunci când este analizată ca o funcție a timpului până la inițierea RCP de bază. S-a raportat că mai multe

REGISTRUL SUEDEZ DE AREEST CARDIAC (SCAR): ÎNTÂRZIERE/SUPRAVIEȚUIRE PENTRU VT/FV LA ECG INITIAL

STUDIU DE RESUSCITARE AMSTERDAM (ARETARE): TIMPUL DE RĂSPUNS AL POLIȚIEI ȘI AL EMS

TIMP DE LA AREESTA CARDIACĂ LA PRIMA DEFIBRILARE (N = 2748)

FIGURA 39-14 Influența timpului de răspuns asupra supraviețuirii în urma stopului cardiac în afara spitalului. A, Timpul de la debutul stopului cardiac până la încercarea inițială de defibrilare este legat de supraviețuirea la o lună, pe baza datelor din

Registrul suedez al stopului cardiac. Rata de supraviețuire cumulată a fost de 5%, iar rata de supraviețuire pentru victimele al căror ritm inițial a fost VT sau FV a fost de 9,5%. Timpul mediu de răspuns a fost de aproape 13 minute. Ratele de supraviețuire la treizeci de zile au variat de la un maxim de 48% cu răspunsuri mai scurte de 2 minute la mai puțin de 5% cu un timp de răspuns mai mare de 15 minute. B, Potențial pentru sisteme de răspuns mai rapide bazate pe Studiul de Resuscitare de la Amsterdam. Timpii de răspuns ai vehiculelor de poliție sunt comparați cu cei ai sistemelor medicale de urgență convenționale (EMS). La a 50-a percentila a timpilor de răspuns, vehiculele de poliție au oferit o îmbunătățire de aproape 5 minute a timpului de sosire (=6 minute). (A, Modificat de la Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J: Problema stopului cardiac în afara spitalului: Prevalența morții subite în Europa astăzi Am J Cardiol 83:88D, 1999; B, modificat de la Waalewijn RA, de Vos R, Koster RW: Stopuri cardiace în afara spitalului în Amsterdam și în zonele înconjurătoare: Resuscitation Study de la Amsterdam și zonele sale înconjurătoare. Resuscitation 28:157, 1998.)

ISTORICUL SISTEMELOR DE RĂSPUNS LA URGENȚĂ BAZATE LA COMUNITATE

FIGURA e39-2 Istoricul statisticilor de supraviețuire a stopului cardiac în afara spitalului demonstrează că sistemele standard de salvare de urgență nu sunt suficiente pentru a avea un impact semnificativ asupra morții cardiace subite în comunitate. EMS = sistem medical de urgență. (Din Myerburg RJ: Moarte subită cardiacă: Explorarea limitelor cunoștințelor noastre. J Cardiovasc Electrophysiol 12:369, 2001.)

Arestul cardiac și moartea subită cardiacă

FIGURA e39-3 Impactul proiectării sistemului de salvare de urgență și al defibrilației imediate asupra supraviețuirii stopului cardiac în afara spitalului. A, Supraviețuire procentuală până la externarea din spital cu activități de salvare de către tehnicieni medicali de urgență standard (EMT) instruiți în RCP, EMT-uri autorizați să defibrileze imediat (EMTdefib), răspuns inițial de către paramedici (P-MED), sistem cu două niveluri cu EMT și P-MED și sistem cu două niveluri cu EMT-uri, dacă au permisiunea de a defibrila primii P-MED. Formarea primilor respondenți (EMTdefib) și un sistem pe două niveluri au cel mai bun rezultat. B, Comparatie a rezultatelor observate în cinci zone geografice, cu EMT care furnizează doar RCP (violet) versus EMT antrenați să defibrileze ca primii respondenți (albastru). Fiecare grup a avut o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor atunci când EMT au fost instruiți și li sa permis să defibrileze. (Modificat din Ornato JR Om A: Experiența comunitară în tratarea stopului cardiac în afara spitalului. În Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN [eds]: Sudden Cardiac Death: Prevalence, Mechanisms and Approach to Diagnosis and Management. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, p 450).

peste 40% dintre victimele a căror defibrilare și alte activități avansate de susținere a vieții au fost instituite la mai mult de 8 minute după colaps au supraviețuit dacă RCP de bază a fost inițiată la mai puțin de 2 minute după debutul arestului. O perioadă de RCP înainte de defibrilare poate fi, de asemenea, utilă, mai ales dacă timpul până la defibrilare depășește 4 minute de la debutul opririi.¹⁴⁷

Importanța mecanismelor electrice

Mai multe surse au identificat o distribuție în schimbare a ritmurilor inițiale înregistrate de personalul de salvare. În comparație cu datele din anii 1970 și 1980, s-a înregistrat o scădere a numărului de evenimente în care tahiaritmiile ventriculare sunt ritmul inițial înregistrat, cu o reducere consecutivă a proporției victimelor care au ritmuri susceptibile de cardioversie-defibrilație (vezi Fig. 39-13B). Observații similare au fost raportate în cadrul spitalelor.^{138,148} Unele studii au sugerat acum că mai puțin de 50% dintre victime au ritmuri șocabile la contactul inițial. Acest fapt este asociat cu o reducere a probabilității de supraviețuire cumulată cu intervențiile la nivel comunitar⁵, chiar dacă datele din studiile care utilizează strategii AED neconvenționale au sugerat îmbunătățirea rezultatelor la victimele TV sau FV.¹⁴⁵ Deoarece această constatare nu pare să fie legată de timpul de la somația 911 până la sosire, este probabil ca pre-911 să sugereze un rol în recunoașterea și reacția întârzierii și reacției. necesitatea unor programe de educație publică mai extinse. Astfel, timpii de răspuns pot să nu fie atât de aproape de perioadele de nefuncționare adevărate pe cât s-ar spera și, în consecință, potențialul de succes este afectat. Timpul de 4 până la 6 minute pentru un răspuns dezirabil nu este optim. După 4 minute, au avut loc modificări circulatorii și ischemice semnificative, iar stările s-au înrăutățit rapid după acest timp.¹⁴²

Mecanismul electric al stopului cardiac în afara spitalului, așa cum este definit de ritmul inițial înregistrat de personalul de salvare, are un impact puternic asupra rezultatului. Subgrupul de pacienți care sunt în TV susținută la momentul primului contact, deși mic, are cel mai bun rezultat. Optzeci și opt la sută dintre pacienții aflați în stop cardiac legat de TV au fost reanimați cu succes și internați în spital în viață, iar 67% au fost în cele din urmă externați în viață. Cu toate acestea, acest grup cu risc relativ scăzut reprezintă doar 7% până la 10% din toate stopurile cardiace. Din cauza decalajului de timp inherent dintre colaps și înregistrările inițiale, este probabil ca mult mai multe stopuri cardiace să înceapă ca TV susținută rapidă și să degenereze în FV înainte de sosirea personalului de salvare.

Pacienții cu bradiaritmie sau cu asistolie sau PEA la contactul inițial au cel mai prost prognostic; doar 9% dintre astfel de pacienți din studiul de la Miami au fost internați în viață în spital și niciunul nu a fost externat. Într-o experiență ulterioară, s-a observat o oarecare îmbunătățire a rezultatului, deși îmbunătățirea a fost limitată la pacienții la care bradiaritmia inițială înregistrată a fost un ritm idioventricular care a răspuns prompt la agenții cronotropi din domeniu. Într-un studiu prospectiv observațional în spitale amplu al stopurilor cardiace la copii și adulți, copiii au avut o probabilitate mai mare de asistolie sau PEA ca ritm documentat inițial, dar au avut o rată de supraviețuire globală mai bună, deoarece au avut rezultate mai bune ale intervențiilor pentru aceste ritmuri decât adulții.

Bradiaritmiile au, de asemenea, implicații prognostice adverse după defibrilarea de la FV în teren. Pacienții cu o frecvență cardiacă mai mică de 60 bătăi/min după defibrilare, indiferent de mecanismul bradiaritmie specific, au avut un prognostic prost, 95% dintre acești pacienți decedând înainte de spitalizare sau în spital. Rezultatul în grupul de pacienți la care FV este ritmul inițial înregistrat este intermediar între rezultatele asociate cu TV susținută și cu bradiaritmie și asistolă. Dintre astfel de pacienți, 40% au fost resuscitați cu

succes și internați cu viață în spital, iar 23% au fost externați în cele din urmă cu viață. Datele ulterioare indică o îmbunătățire a rezultatului. Proporția fiecăruia dintre mecanismele electrofiziologice responsabile de stopul cardiac a variat între rapoartele anterioare, cu FV variind de la 65% la mai mult de 90% din populațiile studiate și bradiaritmia și asistolia variind de la 10% la 30%. Cu toate acestea, în rapoartele din zonele metropolitane dens populate, rapoartele dintre evenimentele de activitate tahiaritmică și bradiaritmică sau fără puls au fost inversate, iar rezultatele au fost mult mai rele.¹³⁹

Evaluare inițială și suport vital de bază

Activitățile la contactul inițial cu victima inconștientă includ manevre de diagnostic și intervenții de sprijin cardiopulmonar de bază. Prima acțiune trebuie să fie confirmarea faptului că colapsul este sau este suspectat a fi un stop cardiac. Câteva secunde de evaluare a răspunsului la voce, observarea mișcărilor respiratorii și a culorii pielii și palparea simultană a arterelor majore pentru prezența sau absența unui puls oferă suficiente informații pentru a determina dacă un incident care pune viața în pericol este în curs. Odată ce un incident care pune viața în pericol a fost suspectat sau confirmat, contactul cu un sistem de salvare medical de urgență disponibil (911) pentru setările în afara spitalului sau o echipă „cod” din spital ar trebui să fie o prioritate imediată.

Absența pulsului carotidian sau femural detectat de un medic, mai ales dacă este confirmată de absența unei bății audibile a inimii, este un criteriu de diagnostic primar. Pentru respondenții nevăzători nu mai este recomandată verificarea pulsului.¹²⁴ Culoarea pielii poate fi palidă sau intens cianotică. Absența efortului respirator sau prezența doar a efortului respirator agonal în combinație cu un puls absent este diagnostic de stop cardiac; cu toate acestea, efortul respirator poate persista timp de 1 minut sau mai mult de la debutul stopului. În schimb, absența efortului respirator sau prezența stridorului sever cu persistența unui puls sugerează un stop respirator primar care va duce la stop cardiac într-un timp scurt. În această din urmă împrejurare, eforturile inițiale ar trebui să includă explorarea orofaringelui în căutarea unui corp străin și efectuarea manevrei Heimlich, mai ales dacă incidentul are loc într-un cadru în care este probabilă aspirația (de exemplu, decesul la restaurant sau cafenea coronariană).

Lovitură în piept

Când se stabilește diagnosticul de colaps fără puls, o lovitură în piept (lovitură precordială, „versiunea thump”) poate fi încercată de un salvator instruit corespunzător. S-a recomandat ca acesta să fie rezervat ca activitate avansată de susținere a vieții.¹⁴⁰ Utilizarea sa a fost susținută pe baza unui studiu prospectiv care a implicat 5000 de pacienți. Loviturile precordiale au inversat cu succes FV aparentă în 5 evenimente, TV în 11, asistolia în 2 și colapsul cardiovascular nedefinit în altele 2 în care mecanismul electric a fost necunoscut. În niciun caz nu a fost observată conversia VT în VF. Deoarece aceasta din urmă este singura preocupare majoră cu privire la tehnica thump precordial și activitatea electrică poate fi inițiată prin stimulare mecanică într-o inimă asistolă, tehnica este considerată opțională pentru a răspunde la un stop cardiac fără puls în absența monitorizării când un defibrilator

nu este disponibil imediat. Nu trebuie utilizat nemonitorizat la un pacient cu tahicardie rapidă fără pierderea completă a conștienței. Tehnica thumpversion implică una sau două lovituri aplicate ferm la joncțiunea treimii mijlocii și inferioare ale sternului de la o înălțime de 8 până la 10 inci. Efortul trebuie abandonat dacă pulsul spontan nu se dezvoltă imediat și pacientul nu începe să respire. O altă metodă mecanică, care necesită ca pacientul să fie în continuare conștient, este așa-numita compresie cardiacă indusă de tuse. Este un act conștient de tuse forțată de către pacient care poate susține fluxul înainte prin creșteri ciclice ale presiunii intratoracice în timpul FV sau poate provoca conversia TV susținută. Datele disponibile care susțin utilizarea cu succes a acestuia sunt limitate și nu este considerată o alternativă la tehnicile convenționale.

Suport vital de bază — Pașii inițiali în resuscitarea cardiopulmonară

Scopul acestei activități este de a menține viabilitatea sistemului nervos central, a inimii și a altor organe vitale până când se poate obține revenirea definitivă a circulației spontane. Suportul vital de bază cuprinde atât răspunsurile inițiale prezentate mai devreme, cât și fluxul lor natural în stabilirea perfuziei și ventilației. Această gamă de activități poate fi desfășurată nu numai de către personalul profesionist și paraprofesional, ci și de către tehnicieni de urgență instruiți și laici. Timpul este

crucial, deci ar trebui să existe o întârziere minimă între diagnostic și efortul pregătit în răspunsul inițial și instituirea suportului vital de bază. Acest principiu are un impact măsurabil pentru stopul cardiac în afara spitalului și în spital. Rata de supraviețuire până la externare pentru stop cardiac în spital, luând în considerare toate cauzele și mecanismele, a fost raportată a fi de 33% când RCP a fost inițiată în primul minut față de 14% când timpul a fost mai mare de 1 minut (odds ratio [OR], 3,06).¹²⁷ Când FV a fost ritmul inițial, cifrele corespunzătoare au fost de 50%, respectiv 3. În mediul extraspital, dacă este prezent un singur martor, notificarea personalului de urgență (apelând la 911) este singura activitate care ar trebui să precedă suportul vital de bază. Secvența anterioară a „ABC” a suportului vital de bază – căi respiratorii, respirație, compresie – a fost schimbată în „CAB” – compresie, căi respiratorii, respirație – pe baza recunoașterii faptului că compresia singură este cea mai bună strategie¹⁵⁰ deoarece minimizează întreruperile de perfuzie și evită ventilația excesivă.^{124,140.}

Circulație. Acest element de susținere a vieții de bază este destinat să mențină fluxul sanguin (adică, circulația) până când se pot lua măsuri definitive. Raționamentul se bazează pe ipoteza că compresia toracică permite inimii să mențină o funcție de pompă condusă extern prin golirea și umplerea secvențială a camerelor sale, cu supape competente care favorizează direcția înainte a fluxului. De fapt, aplicarea acestei tehnici s-a dovedit cu succes atunci când este utilizată conform recomandărilor.¹²⁴ Palma unei mâini este plasată peste jumătatea inferioară a sternului, iar călcâiul celeilalte se sprijină pe dorsul părții inferioare a mâinii. Sternul este apoi deprimat, cu brațele resuscitatorului drepte la coate pentru a oferi un punct de sprijin mai puțin obositor și mai puternic la joncțiunea umerilor și a spatelui (Fig. e39-4). Prin utilizarea acestei tehnici, se aplică suficientă forță pentru a deprima

sternul cu cel puțin 2 inci (>5 cm), cu relaxare bruscă, iar ciclul se efectuează cu o rată de aproximativ 100 de compresii/min.¹²⁴

Tehnicile de RCP bazate pe ipoteza că presiunea intratoracică crescută este motorul principal al sângelui, mai degrabă decât compresia cardiacă în sine, au fost evaluate, iar liniile directe pentru tehnicile ventilatorii convenționale de RCP au fost modificate în 2005. Pentru persoanele care răspund unic la victimele din copilărie (excluzând nou-născuții) până la vârsta adultă și pentru adulții cărora li s-a răspuns de doi salvatori, este acum recomandat un raport de compresie 30:2422. RCP cu doi salvatori la sugari și copii, raportul anterior compresie-ventilație de 15:2 este păstrat. O modificare mai recentă menită să încurajeze participarea mai multor observatori la RCP și să atenueze preocupările cu privire la ventilația gură la gură a victimelor necunoscute este tehnica „doar mâinile” (doar compresie). Modificările din 2005 ale recomandărilor CPR, în care numărul de șocuri succesive și verificări ale pulsului în timpul răspunsurilor inițiale este redus (vezi Defibrilarea cardioversie), sunt reținute în recomandările din 2010. Acest lucru este destinat parțial să mărească timpul cumulat de sprijin circulator în timpul RCP înainte de restabilirea pulsului spontan.¹⁵²

Conceptul de Resuscitare Cardiocerebrala. Acest concept, denumit și resuscitare cardiacă minim întreruptă, se bazează pe ipoteza că beneficiul principal al RCP este acțiunea sa de pompare, mai degrabă decât combinația dintre compresie și ventilație. Contestă liniile directe generale, care presupun un avantaj al întreruperii compresiei pentru a asigura ventilația și că o fază inițială de ventilație înainte de defibrilarea inițială îmbunătățește rezultatele atunci când timpii de răspuns sunt mai mari de 4 sau 5 minute. Resuscitarea cardio-cerebrală pune accent pe compresiile toracice continue, întrerupte în primul rând pentru șocuri unice și evaluarea răspunsurilor la șocuri și amânarea și limitarea acțiunilor ventilatorii și a anumitor acțiuni farmacologice. Datele din studiile din Japonia¹⁵³ și Statele Unite^{154,155} sugerează un avantaj de supraviețuire intact neurologic al protocolului cardiocerebral față de RCP convențional, bazat pe ghidurile din 2000 și actualizarea din 2005. Pentru arestările asistate cu FV documentate, studiul din Japonia a demonstrat un avantaj al ratei de supraviețuire intactă din punct de vedere neurologic de 22% față de 10%. Cele două rapoarte recente din Statele Unite au demonstrat avantaje comparabile de 39% față de 15% pentru supraviețuirea intactă din punct de vedere neurologic și, respectiv, 28,4% față de 11,9% pentru supraviețuire. În ciuda acestor date interesante, rămâne în general de acord că este nevoie de un studiu randomizat înainte ca conceptul de întrerupere minimă să poată înlocui ghidurile actuale.

Chiar dacă tehnicile convenționale produc un flux măsurabil al arterei carotide cu o înregistrare a resuscitărilor reușite, absența unui gradient de presiune pe inimă în prezența unui gradient de presiune arteriovenoasă extratoracică a condus la conceptul că nu este compresia cardiacă în sine, ci mai degrabă o acțiune de pompare produsă de modificările presiunii în întreaga cavitate toracică care optimizează fluxul sanguin sistemic în timpul resuscitării. Lucrările experimentale în care pieptul este comprimat în timpul ventilațiilor mai degrabă decât între ele (compresie-ventilație simultană) a demonstrat un flux arterial

extratoracic mai bun. Cu toate acestea, fluxul crescut al arterei carotide nu echivalează neapărat cu perfuzia cerebrală îmbunătățită, iar reducerea fluxului sanguin coronarian cauzată de presiunea intratoracică crescută cu utilizarea anumitor tehnici poate fi un preț prea mare pentru fluxul periferic îmbunătățit. În plus, a fost demonstrat un gradient toracoabdominal ridicat în timpul experimentelor de compresie-ventilație simultană, care ar putea devia fluxul din creier în absența legării abdominale concomitente. Pe baza acestor observații, noi tehnici asistate mecanic, inclusiv o fază activă de decompresie (adică compresie-decompresie activă), au fost evaluate pentru îmbunătățirea circulației în timpul RCP.¹⁵⁶ Sunt necesare mai multe studii clinice înainte ca aplicarea lor clinică generală să poată fi stabilită.

Căile aeriene. Curățarea căilor respiratorii este un pas critic în pregătirea pentru resuscitarea cu succes. Acest proces include înclinarea capului înapoi și ridicarea bărbiei, pe lângă explorarea căilor respiratorii pentru corpuri străine, inclusiv protezele dentare, și îndepărtarea acestora. Manevra Heimlich trebuie efectuată dacă există motive să se suspecteze că un corp străin este depus în orofaringe. Această manevră implică înfășurarea brațelor în jurul victimei din spate și transmiterea unei împingeri ascuțite în partea superioară a abdomenului cu pumnul închis. Dacă persoana prezentă nu poate efectua manevra din cauza forței fizice insuficiente, dislocarea mecanică a corpului străin poate fi realizată uneori prin împingeri abdominale cu pacientul inconștient în decubit dorsal. Manevra Heimlich nu este în întregime benignă; Au fost raportate rupturi de viscere abdominale la victimă, la fel ca și un caz în care salvatorul și-a rupt propria rădăcină aortică și a murit. Dacă există o suspiciune puternică că stopul respirator a precipitat stopul cardiac, în special în prezența unei obstrucții mecanice a căilor respiratorii, ar trebui să se emită o a doua lovitură precordială după ce căile respiratorii au fost curățate.

Respirație. Cu capul plasat corect și orofaringele curat, resuscitarea gură la gură poate fi inițiată dacă nu este disponibil un echipament specific de salvare. În mare măsură, procedura utilizată pentru stabilirea ventilației depinde de locul în care are loc stopul cardiac. Sunt disponibile diverse dispozitive, inclusiv căile respiratorii orofaringiene din plastic, obturatoare esofagiene, pungi Ambu mascate și tuburi endotraheale. Intubația este procedura preferată, dar timpul nu trebuie sacrificat, nici măcar în cadrul spitalicesc, în așteptarea unui tub endotraheal sau a unei persoane instruite să o introducă rapid și corect. Astfel, în cadrul spitalicesc, suportul temporar cu ventilație cu pungă Ambu este metoda uzuală până când se poate efectua intubația endotraheală, iar în cadrul extraspital se recurge la resuscitarea gură la gură în așteptarea personalului de salvare. Efectul sindromului imunodeficienței dobândite și al transmiterii hepatitei B asupra atitudinilor cu privire la resuscitarea gură la gură de către trecători și chiar personalul profesionist din spitale este un domeniu de îngrijorare, dar datele disponibile în prezent care evaluează riscul de infecție sugerează că acesta este minim.¹²⁴ Impactul acestei preocupări asupra atitudinilor față de și a rezultatelor eforturilor de resuscitare nu a fost evaluat.

Defibrilarea timpurie de către cei care au intervenit primul. Timpul de la debutul stopului cardiac până la suportul vital avansat influențează statisticile rezultatelor. Atât starea

neurologică timpurie, cât și supraviețuirea sunt mai bune la pacienții defibrilați de către primul răspuns decât dacă se așteaptă asistența unor paramedici mai bine pregătiți. Termenul de prim intervenție se referă la persoana aflată la fața locului care furnizează acțiunea inițială de resuscitare și a apărut de la tehnicienii de urgență cu pregătire minimă, care au permis să efectueze defibrilarea împreună cu suportul vital de bază pentru respondenții neconvenționali, cum ar fi agenții de securitate și poliția instruiți și, cel mai recent, la persoane cu cunoștințe în RCP cu acces la DEA. Deoarece timpul până la defibrilare joacă un rol central în determinarea rezultatului stopului cardiac cauzat de FV, dezvoltarea și desfășurarea DEA (vezi capitolul 36) în comunitate sunt promițătoare pentru progrese în viitor. Această tehnologie este potențial aplicabilă unui număr de modele strategice diferite, fiecare cu propriile beneficii și limitări (Fig. 39-15 și vezi Fig. e39-2). Studiile anterioare care s-au concentrat pe tinerii sportivi de competiție au determinat autoritățile din domeniul sănătății din unele țări să respingă implementarea DEA accesibile în locuri publice din cauza unei lipse de rentabilitate percepută. Acest

Upstroke

Piston (brate)

Rezistență (jumătatea inferioară a sternului)

1 1/2-2 in

Coborâre în jos

Brațul de efort (spate)

Punctul de sprijin (articulațiile șoldului)

FIGURA e39-4 Compresiune toracică externă. Stânga, Localizarea poziției corecte a mâinii pe jumătatea inferioară a sternului. Dreapta, Poziția corectă a salvatorului, cu umerii direct peste sternul victimei și coatele blocate. (De la Academia Națională de Științe, Consiliul Național de Cercetare: Standarde și linii directoare pentru resuscitarea cardiopulmonară [CPR] și îngrijire cardiacă de urgență [ECC]. JAMA 255:2906, 1986.)

39

Arestul cardiac și moartea subită cardiacă

Studiul a demonstrat o creștere considerabilă a deceselor legate de sport atunci când sunt luați în considerare sportivii de agrement de o gamă mai largă de vârstă. Deoarece RCP (OR, 3,73; $P < 0,0001$) și defibrilarea cardiacă (OR, 3,71; $P < 0,0001$) au fost cei mai puternici predictorii independenți ai supraviețuirii până la externarea din spital (15,7%), supraviețuirea de la moarte subită în sporturile recreative ar putea fi îmbunătățită semnificativ prin creșterea gradului de disponibilitate a răspunsurilor publice și a educației publice în Cp AED.

Printre strategiile care au generat diferite niveluri de beneficii identificabile de supraviețuire până în prezent se numără desfășurarea în vehicule de poliție, avioane și aeroporturi, 157.158 cazinouri, 159 și mai multe site-uri comunitare generale. (Fig. e39-5). Datele inițiale ale companiei aeriene au fost la fel de incerte, dar un raport mai recent privind datele de la o companie aeriană mare cu un sistem bine organizat a sugerat beneficii (Fig. e39-6). Rezultate încurajatoare similare au fost raportate cu desfășurarea AED-urilor în sistemul aeroportuar din Chicago. În cele din urmă, circumstanța specială a cazinourilor, în care monitorizarea continuă a televiziunii alertează imediat ofițerii de securitate asupra problemelor medicale, a dat rate de supraviețuire impresionante (Fig. 39-16). Pentru site-urile comunitare mai generale, definite ca acces public real, un studiu amplu a sugerat un beneficiu dublu.¹⁶⁰ Cu toate acestea, pare să existe o mare variabilitate în eficiență pe baza ratelor de evenimente așteptate la diferite tipuri de site-uri comunitare, iar strategiile de desfășurare au fost sugerate pe baza ratelor de evenimente proiectate în diferite locații. rezultate bune.¹⁶² Un studiu privind desfășurarea DEA în casele pacienților care au avut recent infarct miocardic și nu au fost candidați pentru defibrilatoare implantabile nu a demonstrat beneficii.¹⁶³ Deoarece casa este cel mai frecvent loc de stop cardiac și ratele de supraviețuire sunt mai mici decât cele din locurile publice, ar trebui testate strategii suplimentare atât pentru DEA, cât și pentru alte tehnologii. Date suplimentare au demonstrat, de asemenea, eficacitatea limitată a DEA de la domiciliu⁷; sunt necesare

cercetări suplimentare asupra strategiilor eficiente, deoarece majoritatea stopurilor cardiace la nivel comunitar au loc la domiciliu.

Ca și în cazul oricărui dispozitiv medical¹⁶⁴, defecțiunile AED-urilor pot apărea rar din cauza defectelor de proiectare sau de fabricație¹⁶⁵ sau a nerespectării recomandărilor producătorilor pentru înlocuirea bateriilor și cablurilor. Este o obligație a celor responsabili cu întreținerea DEA să fie la curent cu alertele de siguranță și rechemările FDA și durata de valabilitate a bateriilor și cablurilor.

Suport vital avansat

Acest pas următor în secvența de resuscitare este conceput pentru a obține revenirea stabilă a circulației spontane și stabilizarea hemodinamică.^{124,140} Implementarea suportului vital avansat nu are scopul de a sugera o încetare bruscă a activităților de susținere a vieții de bază, ci mai degrabă o fuziune și tranziție de la un nivel de activitate la altul. În trecut, suportul vital avansat necesita judecăți și abilități tehnice care l-au scos din domeniul de activitate al trecătorilor laici și chiar al tehnicienilor medicali de urgență, limitând în schimb aceste activități la personalul paramedical, asistentele și medicii special instruiți. Odată cu educația ulterioară a tehnicienilor de urgență, majoritatea programelor comunitare de RCP le permit acum să desfășoare activități avansate de susținere a vieții. Cu toate acestea, unele studii sugerează că adăugarea unui suport de viață avansat la un sistem de răspuns în afara spitalului, altfel optimizat (adică, RCP și defibrilarea precoce a observatorului) nu îmbunătățește statisticile pentru supraviețuirea intactă din punct de vedere neurologic.¹⁶⁶ În acest sens, dezvoltarea și testarea DEA care au capacitatea de a detecta și analiza activitatea electrică cardiacă și de a stimula utilizatorul.

asigurarea unei intervenții electrice definitive oferă un rol pentru defibrilarea rapidă de către personalul de salvare mai puțin instruit (de exemplu, poliție, șoferi de ambulanță) și chiar și trecători neinstruiți sau puțin instruiți.

Obiectivele generale ale suportului vital avansat sunt de a restabili ritmul cardiac la unul care este eficient din punct de vedere hemodinamic, de a optimiza ventilația și de a menține și susține circulația restabilă. Astfel, în timpul suportului vital avansat, ritmul cardiac al pacientului este prompt cardiovertit sau defibrilat ca primă prioritate dacă echipamentul adecvat este disponibil imediat. O scurtă perioadă de compresie cardiacă cu torace închis imediat înainte de defibrilare crește probabilitatea de supraviețuire, mai ales dacă circulația a fost absentă timp de 4 până la 5 sau mai multe minute.^{139,143} După încercarea inițială de a restabili un ritm eficient hemodinamic, pacientul este intubat și oxigenat, dacă este necesar, iar inima este stimulată dacă apare bradicaardia sau astiroția. Este stabilită o linie intravenoasă pentru administrarea medicamentelor.

Ritmuri șocabile + nonșocabile

Ritmuri șocabile

$P = 0,047$

FIGURA e39-5 Ritmuri la contactul inițial și statistici de supraviețuire din proiectul AED al poliției din comitatul Miami-Dade, Fla. Ritmuri șocabile au fost observate la doar mai puțin de 40% dintre victimele stopului cardiac, atât în programul AED al poliției, cât și în datele de control istorice ale sistemului medical de urgență standard (EMS). Cei cu ritmuri șocabile au avut o supraviețuire îmbunătățită până la externarea din spital, dar îmbunătățirea a fost mică atunci când ritmurile șocabile și nonșocabile au fost incluse în datele analizate. (Modificat din Myerburg RJ, Fenster J, Velez M, et al: Impact of community-wide police car deployment of automated external defibrillators on out-of-hospital heart stop. *Circulation* 106:1058, 2002.)

FIGURA e39-6 Datele privind rezultatele după desfășurarea DEA de către o companie aeriană importantă au demonstrat că aproximativ 44% dintre stopurile cardiace au fost asociate cu un mecanism documentat VT/VF și 40% dintre aceste victime au supraviețuit. Nu au existat supraviețuitori printre cei 56% dintre victime care aveau ritmuri neșocabile. Rata de supraviețuire cumulată pentru program a fost de 17%. (A, Modificat din Pagina RL, Jorglar JA, Kowal RC, et al: Utilizarea defibrilatoarelor externe automatizate de către o companie aeriană din SUA. *N Engl J Med* 343:1210, 2000.)

După intubare, scopul ventilației este de a inversa hipoxemia și nu doar de a obține o presiune ridicată a oxigenului alveolar (Po₂). Astfel, pentru a ventila pacientul, trebuie folosit oxigen mai degrabă decât aerul din cameră; dacă este posibil, trebuie monitorizată Po₂ arterial. Suportul respirator în spital prin intermediul unui tub endotraheal și al pungii Ambu - sau măști faciale în mediul extraspital - sunt în general utilizate.

Revenirea cu succes a circulației spontane după stopul cardiac în spital este asociată cu o durată mediană mai scurtă a resuscitării decât este cazul la cei care nu au supraviețuit (12 minute, interval interquartile [IQR] de 6 până la 21, față de 20 de minute, IQR de 14 până la 30). Cu toate acestea, spitalele care au rulat în mod obișnuit cele mai lungi cicluri de cod maxim (valoarea mediană în cel mai lung quartil a fost 25 față de 16) au generat o probabilitate mai mare de revenire a circulației spontane și de supraviețuire până la externare.¹⁶⁷ Această observație susține încercări mai lungi de resuscitare la pacienții fără instrucțiuni de „nu resuscitare” și/sau stare medicală inutilă.

Defibrilare-Cardioversie

Conversia rapidă la un mecanism electric cardiac eficient este un pas cheie în resuscitarea cu succes (Fig. 39-17). Întârzierea ar trebui să fie minimă, chiar și atunci când condițiile pentru RCP sunt optime. Când FV sau TV fără puls și/sau însoțită de pierderea conștienței sunt recunoscute pe un monitor sau prin telemetrie, defibrilarea trebuie efectuată imediat. Un șoc inițial de 360 J ar trebui să fie furnizat de dispozitive monofazice și 120 până la 200 J de dispozitive bifazice, energia depinzând de recomandările pentru dispozitivele bifazice individuale. Energiile furnizate prin DEA sunt în general preprogramate și variază între dispozitivele disponibile. Eșecul șocului inițial de a oferi un ritm eficient este un semn de

prognostic slab. Orientările actualizate din 2010^{124,140} recomandă ca eșecul unui singur șoc adecvat pentru restabilirea pulsului să fie urmat de continuarea RCP și de un al doilea șoc administrat după cinci cicluri de RCP. Aceasta înlocuiește strategia anterioară de trei șocuri succesive înainte de reluarea RCP. Intenția este de a maximiza timpul circulator prin compresii toracice până când pulsul a fost restabilit. Dacă stopul cardiac persistă, pacientul este intubat și se realizează accesul intravenos. Se administrează epinefrina și este urmată de încercări repetate de defibrilare la 360 J (monofazic) sau 200 J sau mai mare (bifazic). Epinefrina poate fi repetată la intervale de 3 până la 5 minute, cu un șoc defibrilator între ele,^{124,140} dar studiile privind valoarea epinefrinei în doză mare față de doza standard au fost inconsecvente în ceea ce privește beneficiul adăugat pe termen scurt (adică revenirea circulației spontane); nu pare să existe niciun beneficiu pe termen lung (adică supraviețuirea până la externarea spitalului) cu doze mai mari.¹⁶⁸ Vasopresina este o alternativă eficientă la epinefrină.

Simultan, salvatorul ar trebui să se concentreze pe ventilație pentru a corecta chimia sângelui și a face ca inima să aibă mai multe șanse de a restabili un ritm stabil, cum ar fi oxigenarea îmbunătățită, inversarea acidozei și îmbunătățirea stării electrofiziologice de bază. Deși oxigenarea adecvată a sângelui este crucială în gestionarea imediată a acidozei metabolice a stopului cardiac, corecția suplimentară poate fi realizată, dacă este necesar, prin administrarea intravenoasă de bicarbonat de sodiu. Bicarbonatul de sodiu este recomandat pentru circumstanțe de cauze preexistente cunoscute sau suspectate de acidoză sensibilă la bicarbonat, anumite supradoze de medicamente,

Eliberează șoc cu un singur defibrilator Formă de undă bifazică -120-200 J Formă de undă monofazică - 360 J DEA-specific dispozitivului

Reluați ritmul de verificare a RCP 1

FV sau TV
persistă sau recidivează
i

Continuați RCP, 2 minute;
apoi verificați din nou ritmul

1

FV sau TV persistă i

Eliberează șoc cu un singur defibrilator;

dacă FV sau TV persistă, continuați RCP, 2 minute și administrați epinefrină, 1 mg IV (repeți o dată la 3-5 min, sau vasopresină, 40 de unități IV o dată)

Sulfat de magneziu

1-2 g IV [VT polimorfă]

Procainamidă [utilizare limitată; vezi text]:

30 mg/min, până la 17 mg/kg [TV monomorfa]

Defibrilați [energie maximă recomandată]:

Drug-Shock-Drug-Shock . . .

și curse prelungite de resuscitare.¹⁴⁰ Un rol mai general al bicarbonatului în timpul stopului cardiac a fost pus la îndoială, dar în orice circumstanță, mult mai puțin bicarbonat de sodiu decât era recomandat anterior este adecvat pentru tratamentul acidozei în acest cadru. Cantitățile excesive pot fi dăunătoare. Deși unii cercetători au pus sub semnul întrebării utilizarea bicarbonatului de sodiu deoarece riscul de alcaloză, hipernatremie și hiperosmolalitate poate depăși beneficiile acestuia, circumstanțele citate pot beneficia de administrarea bicarbonatului de sodiu în timp ce se efectuează RCP. Până la 50% din doză poate fi repetată la fiecare 10 până la 15 minute în timpul RCP. Atunci când este posibil, pH-ul arterial, Po₂ și Pco₂ trebuie monitorizate în timpul resuscitării.

Farmacoterapia

Pentru pacienții care continuă să aibă TV sau FV persistente sau recurente în ciuda cardioversiei cu curent continuu după epinefrină,

stabilitatea inimii poate fi obținută prin administrarea intravenoasă de agenți antiaritmici (vezi capitolul 35) în timpul eforturilor de resuscitare continue (vezi fig. 39-17).

Amiodarona intravenoasă a apărut ca tratament inițial de elecție.¹²⁴ Terapia în bolus este urmată de o doză de întreținere în următoarele 18 ore și timp de câteva zile, după caz, în funcție de stabilitatea ritmului.

Un bolus de lidocaină poate fi administrat intravenos și doza repetată în 2 minute pentru pacienții la care amiodarona nu are succes și eventual pentru cei care au un infarct miocardic transmural acut ca mecanism declanșator al stopului cardiac. Procainamida intravenoasă este rar utilizată în acest context, dar poate fi încercată pentru aritmii persistente, stabile din punct de vedere hemodinamic.

Pentru pacienții la care hiperkaliemia acută este evenimentul declanșator pentru FV rezistentă sau pentru cei care au hipocalcemie sau sunt toxici din cauza medicamentelor care blochează intrarea Ca²⁺, gluconat de calciu 10% poate fi de ajutor.¹⁴⁰ Calciul nu trebuie utilizat în mod obișnuit în timpul resuscitării, chiar dacă nivelurile de calciu ionizat pot fi scăzute în timpul resuscitării din stop cardiac. Unele forme rezistente de TV polimorfă sau torsada vârfurilor, TV monomorfa rapidă sau flutter ventricular (frecvență >260/min) sau FV rezistentă pot răspunde la terapia intravenoasă cu beta-blocante sau la sulfat de magneziu intravenos. Pentru pacienții cu aritmii ventriculare acute sau furtună TV asociată cu sindromul QT lung, sulfatul de magneziu intravenos este adesea un antiaritmie eficient, chiar dacă nu are niciun efect asupra duratei QT.

Stop bradiaritmie și asistolic; Activitate electrică fără puls

Abordarea pacienților cu stop bradiaritmic sau asistolic sau cu PEA diferă de abordarea celor cu un eveniment tahiaritmic (Fig. 39-18).^{124,140} Când această formă de stop cardiac este recunoscută, efortul ar trebui să se concentreze mai întâi pe stabilirea controlului stării cardiorespiratorii (adică, continuarea RCP, intubarea și reconfirmarea intravenoasă, dacă este posibilă accesul de două ori), în cele din urmă luând măsuri care favorizează apariția unui ritm spontan stabil sau încercarea de a stimula inima. Posibilele cauze reversibile, în special pentru bradiaritmie și asistolie, trebuie luate în considerare și excluse (sau tratate) prompt. Astfel de cauze includ hipovolemia, hipoxia, tamponada cardiacă, pneumotoraxul tensionat, acidoza preexistentă, supradozajul, hipotermia și hiperkaliemia. Epinefrina este utilizată în mod obișnuit în încercarea de a provoca activitate electrică spontană sau de a crește rata bradicardiei. A avut un succes limitat, la fel ca și perfuziile intravenoase de izoproterenol în doze de până la 15 până la 20 pg/min. În absența unei linii intravenoase, epinefrina, 1 mg (10 ml dintr-o soluție 1:10.000), poate fi administrată pe cale intracardiacă sau intraosoasă, dar există pericolul lacerăției coronariene sau miocardice la prima. Valoarea adăugată a adrenalinei în doze mari este neclară,¹⁶⁸ ca și în cazul FV rezistent. Atropina nu mai este considerată valoroasă pentru PEA sau asistolă,¹²⁴ deși poate fi benefică pentru alte mecanisme bradiaritmice. Bicarbonatul de sodiu, 1 mEq/kg, poate fi încercat pentru hiperkaliemie preexistentă cunoscută sau puternic suspectată sau acidoză sensibilă la bicarbonat.

Stimularea unei inimi bradiaritmice sau asistolice a fost limitată în trecut de lipsa personalului capabil să efectueze astfel de proceduri la locul stopului cardiac. Odată cu dezvoltarea unor sisteme de stimulare externă mai eficiente, rolul stimulării și influența acestuia asupra rezultatului trebuie acum să fie reevaluate. Din păcate, toate datele până în prezent au sugerat că pacienții asistolici continuă să aibă un prognostic foarte prost, în ciuda tehnicilor noi.

Standardele publicate pentru CPR și îngrijirea cardiacă de urgență^{124,140} includ o serie de algoritmi de predare care trebuie utilizați ca ghiduri pentru îngrijirea adecvată. Figurile 39-17 și 39-18 oferă algoritmi pentru FV și TV fără puls, asistolă (sau oprire cardiacă) și PEA. Aceste ghiduri generale nu trebuie interpretate ca incluzând toate abordările sau situațiile posibile. Circumstanțele speciale ale RCP la femeile însărcinate necesită o atenție suplimentară asupra efectelor medicamentelor asupra

uterul gravid și fătul, influențele mecanice și fiziologice ale sarcinii asupra eficacității RCP și riscul de complicații precum ruptura uterului și ficatul lacerat.

Stabilizarea ritmului cardiac după revenirea inițială a circulației spontane

Dacă PVC-urile frecvente și cursele de TV nesustținută persistă după restabilirea mecanismului sinusal, se utilizează perfuzia continuă cu un medicament antiaritmie eficient. Amiodarona intravenoasă este agentul preferat. Lidocaina este o opțiune pentru aritmiile cauzate de evenimente ischemice acute, iar procainamida intravenoasă poate fi luată în considerare dacă celelalte eșuează. Ocazional, se folosește perfuzia continuă de propranolol

sau esmolol, uneori în combinație cu sulfat de magneziu, în special pentru episoade recurente de TV polimorfă sau furtună TV care nu răspunde la amiodarona.

Catecolaminele sunt utilizate pentru stopul cardiac nu numai în încercarea de a obține o mai bună stabilitate electrică (de exemplu, conversia de la FV fină la grosieră sau creșterea ratei contracției spontane în timpul bradiaritmilor), dar și pentru efectele lor inotrope și vasculare periferice. Epinefrina este prima alegere dintre catecolamine pentru utilizare în stopul cardiac, deoarece crește contractilitatea miocardică, crește presiunea de perfuzie, poate transforma disocierea electromecanică în cuplare electromecanică și îmbunătățește șansele de defibrilare de succes. Datorită efectelor sale adverse asupra fluxului renal și mezenteric, norepinefrina este un agent mai puțin dorit, în ciuda efectelor sale inotrope. Când efectul cronotrop al epinefrinei este nedorit, dopamina sau dobutamina sunt de preferat norepinefrinei pentru efectul inotrop. Izoproterenolul poate fi utilizat pentru tratamentul bradicardiei primare sau postdefibrilație atunci când controlul frecvenței cardiace este scopul principal al terapiei menite să îmbunătățească debitul cardiac. Clorura de calciu este uneori utilizată la pacienții cu PEA care persistă după administrarea de catecolamine. Eficacitatea acestei intervenții este incertă. Stimularea receptorilor alfa adrenergici poate fi importantă în timpul eforturilor de resuscitare definitive. De exemplu, efectele de stimulare a receptorilor alfa adrenergici ale epinefrinei și ale dozelor mai mari de dopamină, care ridică presiunea diastolică aortică prin vasoconstricție periferică cu flux cerebral și miocardic crescut, au fost reaccentuate.

Îngrijirea post-arrest cardiac și sindromul post-arrest cardiac

După revenirea circulației asistate spontane sau stabile, indiferent de mecanismul electric inițial, focalizarea se mută către elementele diagnostice și terapeutice ale sindromului post-stop cardiac.¹⁶⁹ Acest domeniu recent dezvoltat de fiziopatologie și intervenție clinică a apărut din recunoașterea faptului că diferitele elemente ale leziunii în urma stopului cardiac ar trebui organizate într-un continuum multidisciplinar. Cele patru elemente ale sindromului de stop cardiac includ leziunea cerebrală, disfuncția miocardică, răspunsurile sistemice de ischemie/reperfuzie și controlul factorilor precipitanți persistenți. Scopul terapeutic este de a atinge și menține starea stabilă a sistemului electric, hemodinamic și a sistemului nervos central. Fiecare a fost dezvoltat într-un algoritm complex descris în detaliu într-o declarație de consens științific.¹⁶⁹

Pentru victimele resuscitate cu succes de stop cardiac, indiferent dacă evenimentul a avut loc în spital sau în afara acestuia, îngrijirea post-stop cardiac include internarea într-o unitate de terapie intensivă și monitorizarea continuă timp de minim 48 până la 72 de ore. Unele elemente ale sindromului de stop cardiac sunt comune tuturor pacienților resuscitați, dar prognosticul și anumite detalii de management sunt specifice cadrului clinic în care s-a produs stopul cardiac. Categoriile majore de management includ (1) stop cardiac primar la pacienții cu infarct miocardic acut; (2) stop cardiac secundar la pacienții cu infarct miocardic acut; (3) stop cardiac asociat cu boli non-cardiace, efecte ale medicamentelor sau tulburări electrolitice; și (4) supraviețuirea după stop cardiac în afara spitalului.

Stop cardiac primar la pacienții cu infarct miocardic acut

FV la pacienții cu infarct miocardic acut fără complicații hemodinamice concomitente (adică FV primară; vezi capitolul 52) este acum mai puțin frecventă la pacienții spitalizați decât incidența de 15% până la 20% observată înainte de disponibilitatea unităților de îngrijire cardiacă. Evenimentele care apar sunt aproape întotdeauna inversate cu succes prin intervenții prompte în secțiile de urgență sau unitățile de îngrijire cardiacă echipate corespunzător. Dacă aritmiile ventriculare persistă după o resuscitare cu succes, se utilizează o perfuzie de lidocaină. Suportul antiaritmie este în general întrerupt după 24 de ore dacă aritmiile susținute nu reapar (vezi capitolul 35). Apariția FV în faza incipientă a infarctului miocardic acut (adică, primele 24 până la 48 de ore) nu identifică riscul pe termen lung și nu este o indicație pentru terapie antiaritmie sau dispozitiv pe termen lung. TV fără puls care produce tabloul clinic al stopului cardiac în infarctul miocardic acut este tratată în mod similar; implicațiile sale pe termen mediu și lung sunt aceleași cu cele ale FV. Stopul cardiac cauzat de bradiaritmii sau asistolie în infarctul miocardic acut al peretelui inferior, în absența deteriorării hemodinamice primare, este mai puțin frecvent și poate răspunde la atropină sau stimulare. Prognosticul este bun, nefiind necesară îngrijire specială pe termen lung în majoritatea cazurilor. Bradiaritmiile simptomatice persistente care necesită stimulatoare cardiace permanente apar rar la astfel de pacienți. În schimb, stopul cardiac bradiaritmie asociat cu infarctele mari ale peretelui anterior (și blocul AV sau intraventricular) are un prognostic prost.

Stop cardiac secundar la pacienții cu infarct miocardic acut

Această afecțiune este definită ca stop cardiac care apare în asociere cu sau ca urmare a unei disfuncții hemodinamice sau mecanice. Mortalitatea imediată a pacienților în acest cadru variază de la 59% la 89%, în funcție de severitatea anomaliilor hemodinamice și de dimensiunea infarctului miocardic. Eforturile de resuscitare eșuează în mod obișnuit la astfel de pacienți și, atunci când au succes, managementul post-stop cardiac este adesea dificil. Când stopul cardiac secundar apare prin mecanismele TV sau FV, măsurile hemodinamice sau anti-ischemice agresive pot ajuta la obținerea stabilității ritmului. Amiodarona intravenoasă a apărut ca terapia antiaritmie de elecție. Lidocaina poate fi încercată și dacă mecanismul pare a fi ischemic, dar este mai puțin probabil să aibă succes în acest context decât în FV primară. Succesul intervențiilor și prevenirea stopului cardiac recurent sunt strâns legate de succesul în gestionarea stării hemodinamice a pacientului. Incidența stopului cardiac cauzat de bradiaritmii sau asistolie sau de PEA este mai mare în forma secundară de stop cardiac la pacienții cu infarct miocardic acut. Astfel de pacienți au de obicei infarct miocardic mare și anomalii hemodinamice majore și pot fi acidotici și hipoxemici. Chiar și cu terapia agresivă, prognosticul după stop asistolic la astfel de pacienți este prost, iar aceștia sunt resuscitați doar rar din PEA. Toți pacienții cu insuficiență circulatorie la debutul stopului sunt într-o categorie cu risc ridicat, cu o rată de supraviețuire de numai 2% la pacienții hipotensivi notat într-un studiu.

Stop cardiac în rândul pacienților internați în spital cu anomalii noncardiace

Acești pacienți se împart în două categorii majore: (1) cei cu boli care limitează viața, cum ar fi neoplasme maligne, sepsis, insuficiență de organ, boală pulmonară în stadiu terminal și boală avansată a sistemului nervos central și (2) cei cu stări toxice acute sau proaritmice care sunt potențial reversibile. În prima categorie, raportul dintre stopul cardiac tahiaritmic și bradiaritmic este scăzut, iar prognosticul pentru supraviețuirea stopului cardiac este slab. Deși datele pot fi oarecum denaturate de practica atribuirii ordinilor de „nu-resuscitare” pacienților cu boală în stadiu terminal, datele disponibile pentru încercările de resuscitare arată un rezultat slab. Doar 7% dintre pacienții cu cancer, 3% dintre pacienții cu insuficiență renală și niciun pacient cu sepsis sau boală acută a sistemului nervos central au fost resuscitați cu succes și externați din spital. Pentru puținii pacienți resuscitați cu succes din aceste categorii, managementul post-arrest este dictat de factorii precipitanți subiacente.

Majoritatea medicamentelor antiaritmice (vezi capitolul 35), o serie de medicamente utilizate în scopuri noncardiace și tulburările electrolitice pot precipita aritmii potențial letale și stop cardiac. Medicamentele antiaritmice de clasa IA și clasa III pot provoca răspunsuri proaritmice prin prelungirea intervalului QT și generând torsada vârfurilor. Medicamentele de clasă IC cauzează rareori torsada vârfurilor, dar duc la un risc excesiv de MSC la pacienții cu infarct miocardic recent, posibil prin interacțiunea cu ischemia tranzitorie. Printre alte categorii de medicamente, fenotiazinele, antidepressivele triciclice, litiul, terfenadina care interacționează cu ketoconazolul (sau alți blocați ai enzimelor din sistemul hepatic P-450), pentamidina, cocaina, eritromicina și medicamentele cardiovasculare care nu sunt antiaritmice (cum ar fi lidoflazine) sunt recunoscute. Dincolo de acestea, a fost raportată o gamă largă de cauze farmacologice și fiziopatologice-metabolice. Hipokaliemia, hipomagnezemia și poate hipocalcemia sunt tulburările electrolitice cel mai strâns asociate cu stopul cardiac. Acidoza și hipoxia pot potența vulnerabilitatea asociată cu tulburările electrolitice. Efectele proaritmice sunt adesea prevenite prin prelungirea intervalului QT, deși această modificare electrocardiografică nu este întotdeauna prezentă.

Stopul cardiac iminent sau manifest cauzat de torsada vârfurilor este gestionat prin administrarea intravenoasă de magneziu, stimularea sau tratamentul cu izoproterenol și îndepărtarea agentului ofensator. Când prelungirea QT este baza, magneziul poate controla eficient aritmia fără a scurta intervalul QT. Medicamentele de clasă IC pot provoca un model VT rapid, sinusoidal, în special la pacienții cu funcție slabă a ventriculului stâng. Acest VT are tendința de a recidiva în mod repetat după cardioversie până când medicamentul a început să se elimine și a fost controlat de propranolol la unii pacienți. Atunci când starea pacientului poate fi stabilizată până când factorul ofensator este îndepărtat (de exemplu, medicamente proaritmice) sau corectat (de exemplu, dezechilibre electrolitice, hipotermie), prognosticul este excelent. Recunoașterea torsadei vârfurilor (vezi capitolul 37) și identificarea riscului acesteia prin prelungirea intervalului QT în asociere cu agentul infractor sunt utile în gestionarea acestor pacienți.

Îngrijirea după stop cardiac la supraviețuitorii unui stop cardiac în afara spitalului

Managementul inițial al supraviețuitorilor stopului cardiac în afara spitalului se concentrează pe stabilizarea stării electrice cardiace, susținerea hemodinamicii și furnizarea de îngrijiri de susținere pentru inversarea oricărei leziuni de organ care a apărut ca o consecință a stopului cardiac. Riscul în spital pentru stop cardiac recurent este relativ scăzut, iar aritmiile reprezintă doar 10% din decesele în spital după resuscitarea cu succes în afara spitalului. Cu toate acestea, rata mortalității în timpul spitalizării indice este de 50%, indicând astfel că mortalitatea nearitmică domină mecanismele deceselor precoce postresuscitare (30% hemodinamice, 60% legate de sistemul nervos central). Terapia antiaritmică, de obicei amiodarona intravenoasă, este utilizată în încercarea de a preveni stopul cardiac recurent la pacienții care demonstrează aritmie recurentă în primele 48 de ore de spitalizare după arestare. Pacienții care au tulburări de conducere AV sau intraventriculare preexistente sau noi prezintă un risc deosebit de mare de stop cardiac recurent. Utilizarea de rutină a stimulatoarelor cardiace temporare a fost evaluată la astfel de pacienți, dar nu s-a dovedit a fi utilă pentru prevenirea stopului cardiac recurent precoce. Tehnicile invazive de monitorizare hemodinamică sunt utilizate la pacienții a căror stare este instabilă, dar nu sunt utilizate de rutină la cei a căror stare este stabilă la internare.

Encefalopatia anoxică este un predictor puternic al decesului în spital. O adăugare sugerată la managementul acestei afecțiuni este inducerea unei hipotermie ușoare pentru a reduce solicitările metabolice și a edemului cerebral.^{128,129} Când această strategie este aplicată prompt unui supraviețuitor după arestare care rămâne inconștient la internarea în spital, există un beneficiu de supraviețuire modest, dar măsurabil. În perioada de convalescență ulterioară, atenția continuă acordată stării sistemului nervos central, inclusiv reabilitarea fizică, este de o importanță primordială pentru un rezultat optim. Suportul respirator prin metode convenționale este utilizat după cum este necesar. Managementul altor leziuni ale sistemului de organe (de exemplu, renale, hepatice), precum și recunoașterea precoce și tratamentul complicațiilor infecțioase, contribuie, de asemenea, la supraviețuirea finală.

Managementul pe termen lung al supraviețuitorilor stopului cardiac în afara spitalului

Atunci când un supraviețuitor al stopului cardiac în afara spitalului s-a trezit și a atins stabilitatea electrică și hemodinamică, de obicei în câteva zile, dacă acesta va avea loc, trebuie luate decizii cu privire la natura și amploarea analizei necesare pentru a stabili o strategie de management pe termen lung. Scopul studiului este de a identifica factorii cauzali și declanșatori specifici ai stopului cardiac, de a clarifica starea funcțională a sistemului cardiovascular al pacientului și de a stabili strategii terapeutice pe termen lung. Amplitudinea examinării este în mare măsură dictată de gradul de recuperare a sistemului nervos central și de factorii deja cunoscuți că au contribuit la stopul cardiac. Pacienții care au revenirea limitată a funcției sistemului nervos central nu sunt supuși, de obicei, examinări ample, iar pacienții ale căror stopuri cardiace au fost declanșate de un infarct miocardic transmural acut au analize similare celor pentru alți pacienți cu infarct miocardic acut (vezi capitolul 52).

Supraviețuitorii stopului cardiac extraspitalicesc care nu sunt asociate cu infarctul miocardic acut și care au o bună revenire a funcției neurologice par să aibă o probabilitate

de supraviețuire pe termen lung proporțională cu vârsta, sexul și gradul lor de boală atunci când sunt tratați conform ghidurilor existente. la boala de bază și strategiile de prevenire a stopului cardiac recurent sau MSC. Examenul include cateterismul cardiac cu angiografie coronariană dacă ateroscleroza coronariană este cunoscută sau considerată a fi cauza posibilă a evenimentului, evaluarea semnificației funcționale a leziunilor coronariene prin tehnici imagistice de stres, dacă este indicată, determinarea stării funcționale și hemodinamice și evaluarea dacă evenimentul aritmic care pune viața în pericol a fost cauzat de un risc tranzitoriu sau acut asociat cu riscul miocardic acut sau tranzitoriu. caracteristici clinice.

Îngrijire generală

Managementul general al supraviețuitorilor stopului cardiac este determinat de cauza specifică și de procesul fiziopatologic subiacent. Pentru pacienții cu boală cardiacă ischemică (vezi capitolele 53 și 54), care constituie aproximativ 80% dintre victimele stopului cardiac, sunt abordate intervenții pentru prevenirea ischemiei miocardice, optimizarea terapiei pentru disfuncția ventriculară stângă și atenția asupra stării medicale generale. Deși datele limitate sugerează că procedurile de revascularizare pot îmbunătăți rata de recurență și ratele totale de mortalitate după supraviețuirea de la stopul cardiac în afara spitalului, niciun studiu prospectiv controlat corespunzător nu a validat această impresie pentru operația de bypass sau intervențiile percutanate. Mai mult, un studiu randomizat de defibrilatoare implantabile profilactice versus terapia obișnuită la pacienții cu fracții de ejeție scăzute supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian în absența unui istoric de stop cardiac sau a altor markeri de aritmie sau aritmie care pun viața în pericol (procesul de bypass coronarian [CABG] Patch-trial) după defibrilarea implantabilă nu a evidențiat beneficiul de mortalitate²⁷. indicațiile pentru revascularizare după stop cardiac sunt limitate la cei care au o indicație general acceptată pentru angioplastie sau intervenție chirurgicală, inclusiv (dar fără a se limita la) un mecanism ischemic documentat al stopului cardiac.

Deși nu sunt disponibile date din studiile controlate cu placebo care să definească un beneficiu al diferitelor strategii anti-ischemice (inclusiv beta-blocante sau alte terapii anti-ischemice medicale) pentru managementul pe termen lung după stop cardiac în afara spitalului, terapia anti-ischemică medicală, intervențională cu cateter sau chirurgicală, mai degrabă decât tratamentul medicamentos antiaritmie, este în general considerată abordarea primară pre-spitalicească a managementului cardiac prelungit al stopului cardiac. supraviețuitori la care ischemia miocardică tranzitorie a fost factorul de incitare. Mai mult, într-o observație necontrolată care compară supraviețuitorii stopului cardiac care au primit vreodată beta-blocante după evenimentul index cu cei care nu au primit acea clasă de medicamente, a fost observată o îmbunătățire semnificativă a rezultatului pe termen lung la cei care au primit beta-blocante. Este necesară evaluarea ulterioară a rolului specific al procedurilor de revascularizare și al terapiei medicale anti-ischemice după stopul cardiac în afara spitalului.

Managementul pe termen lung al consecințelor disfuncției ventriculare stângi prin mijloace convenționale, cum ar fi preparatele digitalice și utilizarea cronică de diuretice, a fost evaluată în mai multe studii. Datele MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) au sugerat o rată mai mare a mortalității în grupul de intervenție specială, probabil legată de consumul de diuretice și depleția de potasiu, iar alte date referitoare la relația dintre epuizarea potasiului și aritmii au concentrat atenția asupra utilizării de rutină a unor astfel de medicamente. Deși în prezent faptele sunt departe de a fi concludente, este indicat ca utilizarea diureticelor să fie însoțită de o monitorizare atentă a nivelului de electroliți.

Diferitele strategii farmacologice (de exemplu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, carvedilol și alți agenți beta-blocanți adrenergici și spironolactonă) care s-au dovedit a oferi un beneficiu clinic și de mortalitate la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, cu sau fără insuficiență cardiacă, oferă un beneficiu SCD în combinație cu un beneficiu total al mortalității. Măsura în care stopul cardiac

supraviețuitorii obțin un beneficiu specific SCD este incert, deși unele studii de prevenire primară au sugerat că un astfel de beneficiu apare.

PREVENIREA ORESTULUI CARDIAC SI A MOARTEI CARDIACA SUITA

Prevenirea MSC poate fi clasificată în cinci categorii clinice de subgrup: (1) prevenirea evenimentelor recurente la supraviețuitorii stopului cardiac sau TV fără puls (prevenire secundară) sau alte simptome.

TABELUL 39-8 Studii de prevenire primară cu defibrilator-cardioverter implantabil

AAD = medicament antiaritmie; Abs RR = reducerea riscului absolut; CAD = boala coronariană; CHF = insuficiența cardiacă congestivă; CM = cardiomiopatie; EF = fracția de ejeție; EP = electrofiziologic; HRV = variabilitatea ritmului cardiac; Hx HF = istoric de insuficiență cardiacă; IV PA = procainamidă intravenoasă; MI = infarct miocardic; NS = nesustinit; Rel RR = reducerea relativă a riscului; PVC-uri = complexe ventriculare premature; SAEKG (+) = electrocardiografie medie a semnalului pozitiv.

De la Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A: Indicații pentru cardioverter-defibrilatoare implantabile bazate pe dovezi și judecată. J Am Coll Cardiol 54:747, 2009.

apar ca prim eveniment cardiac la victimele anterior libere de boală cunoscută (vezi mai devreme).

Patru strategii antiaritmice, care nu se exclud reciproc, pot fi luate în considerare pentru pacienții cu risc de stop cardiac: defibrilatoare implantabile, medicamente antiaritmice, ablație cu cateter și chirurgie antiaritmică. În plus față de aceste strategii antiaritmice specifice, terapiile pentru alte afecțiuni medicale și cardiovasculare sunt esențiale pentru gestionarea pacienților cu risc de MSC.

Alegerea unei terapii sau a combinațiilor de terapii se bazează pe estimarea riscului determinată de evaluarea pacientului individual prin diferite tehnici de profilare a riscului, împreună cu datele disponibile de eficacitate și siguranță.

Metode de estimare a riscului de moarte subită cardiacă

Markeri generali de risc medical și cardiovascular

Prezența și severitatea tulburărilor medicale dobândite (cum ar fi ateroscleroza coronariană și ischemia miocardică asociată sau modelele cicatricilor definite de imagistica prin rezonanță magnetică, disfuncția ventriculară stângă și volumul ventricular și insuficiența cardiacă) și afecțiunile medicale generale (cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul, dislipidemiile, insuficiența renală cronică) sunt integrante în estimarea riscului cronic de țigară. Deși lipsește specificitatea predicției individuale a riscului de MSC atribuită unora dintre markerii specifici de aritmie, ei oferă indicatori generali de risc și date care susțin beneficiul terapiilor, cum ar fi beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor și statine, în subgrupuri adecvate de pacienți. La pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată sau cardiomiopatie nonischemică, sunt explorați și alți markeri neinvazivi de risc, inclusiv măsuri care reflectă funcția autonomă, stabilitatea intervalului QT și influențele genetice asupra riscului de MSC (vezi Factorii de risc pentru moartea cardiacă subită). A fost explorată importanța potențială a sincronizării adecvate și a combinării markerilor de risc.² Un studiu a sugerat o putere de predicție a riscului mai mare pentru evenimentele adverse post-infarct miocardic atunci când markerii au fost evaluați după 8 săptămâni, spre deosebire de mai aproape de evenimentul indice.¹⁷³ Într-un alt studiu, terapia medicală și intervențională optimizată la momentul unui risc acut de infarct miocardic a fost asociată dramatic cu riscul de infarct miocardic de lungă durată. urmărire.¹⁷⁴

Monitorizare ambulatorie. Dezvoltarea unor metode fiabile de analiză a înregistrărilor ambulatorii i-a determinat pe unii cercetători să studieze utilitatea unor astfel de înregistrări pentru a profila riscul pentru evenimentele tahiaritmice susținute și pentru a măsura suprimabilitatea aritmiilor ambientale ca mijloc specific și individualizat de evaluare a terapiei medicamentoase pentru prevenirea MSC (vezi capitolul 34). Acesta din urmă este acum depășit ca abordare primară la supraviețuitorii stopului cardiac, dar monitorizarea ambulatorie este încă utilizată pentru a profila riscul de dezvoltare a aritmiilor susținute care pun viața în pericol la persoanele cu anumite forme de boală structurală sau electrofiziologică care sunt considerate a fi cu risc ridicat. De exemplu, strategiile din MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) și MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) au folosit identificarea TV nesusținută la

pacienții post-infarct miocardic cu alți markeri de risc pentru mortalitatea precoce. risc. În mod similar, înregistrările ambulatorii, în special la pacienții cu simptome, sunt utilizate ca ajutor pentru profilarea riscului în tulburări cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică, sindromul QT lung și displazia ventriculară dreaptă și la pacienții cu cardiomiopatie dilatată sau insuficiență cardiacă. La pacienții cu risc posibil de MSC pe baza evenimentelor simptomatice de frecvență scăzută, cum ar fi aproape sincopa sau sincopa, cu sau fără percepția de palpații sau tahicardii repetitive, un înregistrator de buclă implantabil pentru înregistrarea și recuperarea evenimentelor tranzitorii poate oferi beneficii de profilare a riscului.

Stimulare electrică programată. În ciuda unei baze de date mari, deși oarecum conflictuale, cu privire la rolul testării electrofiziologice pentru stabilirea profilului de risc, în special la pacienții cu boli cardiace avansate, utilizarea acestora este în prezent mai limitată decât în trecut. În studiile de prevenire primară precum MADIT și MUSTT, studiile de stimulare electrică programată au fost utilizate pentru a profila riscul și a sugerat beneficii mari.⁷² MADIT II, care a înrolat pacienți cu fracțiuni de ejeție mai mici decât MADIT sau MUSTT și nu a folosit stimularea programată sau alți markeri de aritmie, a demonstrat, de asemenea, un beneficiu de supraviețuire al terapiei ICD. Măsura în care MADIT II diferă de MADIT și MUSTT și întrebarea dacă criteriile de testare electrofiziologică din acestea din urmă sunt utile, nu au fost încă pe deplin rezolvate. Cu toate acestea, un studiu de urmărire a pacienților din MADIT II a sugerat că ratele cumulate de descărcare a ICD au fost echivalente la cei care au avut tahiaritmii ventriculare inductibile și neinductibile, deși inductibilitatea a fost asociată cu o incidență mai mare a TV și non-inductibilitate cu FV.¹⁷⁵

Studiile de prevenire secundară ale supraviețuitorilor stopului cardiac nu au căutat să determine dacă testele electrofiziologice de rutină au oferit valoare predictivă⁷² și nu mai sunt necesare, în special dacă terapia ICD este disponibilă pentru pacient. Majoritatea studiilor anterioare au demonstrat limitări din cauza fracției relativ mici de supraviețuitori ai stopului cardiac (o medie de mai puțin de 50% pe baza studiilor multiple) care aveau aritmii inductibile. În condițiile în care poate fi identificat un declanșator potențial reversibil al stopului cardiac și poate la unii supraviețuitori ai stopului cardiac la care ischemia tranzitorie a fost mecanismul de inițiere și fracția de ejeție este mai mare de 40%, ar putea exista un rol limitat persistent pentru astfel de teste ca ghid pentru terapie.

Pentru pacienții cu aritmie simptomatică sau cei considerați a fi cu risc potențial ridicat, stimularea programată este încă utilizată. Inductibilitatea aritmiilor susținute sau instabile hemodinamic, inițiate cu un protocol adecvat, este considerată pozitivă și predictivă. Cu toate acestea, implicațiile formelor nesusținute induse de TV sunt mai controversate. Deși s-a sugerat că inducerea ritmurilor ventriculare nesusținute poate indica risc, este în general considerată nespecifică în absența bolilor cardiace structurale sau atunci când se utilizează un protocol agresiv. Fiabilitatea non-inductibilității pentru a prezice absența riscului este, de asemenea, pusă sub semnul întrebării.¹⁷⁵ În ciuda opiniilor contradictorii, este general acceptat acum că supraviețuitorii stopului cardiac fără cauze tranzitorii și tratabile clar identificabile rămân la risc ridicat, indiferent de statutul lor de inductibilitate. Se poate

demonstra clar că unele stopuri cardiace în afara spitalului rezultă din ischemie tranzitorie, iar acest subgrup pare să beneficieze de terapia antiischemică.¹³⁴

Strategii de reducere a riscului de moarte subită cardiacă

Medicamente antiaritmice

Din punct de vedere istoric, cea mai timpurie abordare a managementului riscului de stop cardiac în afara spitalului și TV cu compromis hemodinamic a fost utilizarea agenților antiaritmici activi pe membrană. Această abordare s-a bazat inițial pe presupunerea că o frecvență ridicată a aritmiilor ventriculare ambientale constituie un mecanism de declanșare pentru aritmii potențial letale și că suprimarea lor de către medicamentele antiaritmice a fost protectoare. De asemenea, sa presupus că instabilitatea electrofiziologică a miocardului care predispune la aritmii potențial letale ar putea fi modificată de aceste medicamente și că suprimarea inductibilității TV sau FV în timpul studiilor de stimulare electrică programată a reflectat acest efect. Suprimarea aritmiilor ambientale a fost demonstrată prin utilizarea empirică a amiodaronei, a agenților beta-blocanți adrenergici sau a medicamentelor antiaritmice active pe membrană, dar demonstrarea validă științific a beneficiului supraviețuirii a lipsit. Observația că supraviețuitorii după stop cardiac care au fost tratați cu medicamente antiaritmice de clasa I au avut un rezultat mai rău decât cei care nu au fost tratați a contestat conceptul de beneficiu. Acest scepticism a fost definitiv întărit de rezultatele CAST, care au demonstrat că anumite medicamente antiaritmice de clasa I sunt neutre sau dăunătoare. În schimb, terapia beta-blocante ar putea avea un anumit beneficiu la astfel de pacienți, iar amiodarona ar putea fi, de asemenea, eficientă pentru unii pacienți,⁷² deși nu a avut rezultate mai bune decât grupul de control la pacienții cu insuficiență cardiacă studiați în SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial). Datele afirmative au definit superioritatea terapiei cu ICD pentru majoritatea supraviețuitorilor stopului cardiac tahiaritmic.

În rezumat, suprimarea aritmiei ambientale și terapia empirică cu medicamente antiaritmice s-au bucurat de o scurtă perioadă de popularitate ca strategie de reducere a riscului la supraviețuitorii TV/FV, dar în timp au cedat beneficiilor aparent mai mari ale amiodaronei, precum și ale blocanților beta, prescrise empiric. Combinația de terapie cu amiodaronă și beta-blocante la pacienții cu infarct miocardic a fost sugerată ca o strategie care oferă un beneficiu mai mare decât oricare dintre medicamentele în monoterapie din analiza de subgrup EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) și CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial), iar un alt studiu a consolidat beneficiile specifice ale SCD pentru prevenție. pacienți post-infarct miocardic.⁴¹ Un studiu al efectelor cardiovasculare ale analogului amiodaronei dronedaronei a sugerat un beneficiu de supraviețuire a morții aritmice la pacienții cu fibrilație atrială¹⁷⁶, dar această observație s-a bazat pe o analiză secundară a unui număr mic de evenimente și nu ar trebui considerată concludentă fără mai multe date. Mai mult, date suplimentare sugerează că medicamentul poate avea efecte adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă sau fibrilație atrială persistentă/permanentă.^{177,178} Dacă acest lucru se traduce în mod specific cu riscul de MSC rămâne necunoscut. Combinația de terapie cu amiodaronă și beta-blocante la pacienții

post-infarct miocardic a fost sugerată ca o strategie care oferă un beneficiu mai mare decât orice medicament în monoterapie din analiza de subgrup a studiilor cu amiodarona post-infarct miocardic, iar un alt studiu a consolidat beneficiul beta-blocantelor pentru prevenirea specifică a MSC la pacienții neselectați post-infarct miocardic³⁵.

Terapie ghidată de stimularea electrică programată. A doua strategie antiaritmică majoră s-a bazat pe suprimarea inductibilității aritmiilor ventriculare susținute, considerată a fi un marker de risc în timpul testării electrofiziologice. Utilizarea stimulării electrice programate pentru a identifica beneficiul pe baza suprimării inductibilității de către un medicament antiaritmik a câștigat popularitate pentru evaluarea terapiei pe termen lung la supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului. A evoluat ca metodă preferată de management, în ciuda preocupărilor legate de sensibilitatea și specificitatea diferitelor protocoale de stimulare și de măsura în care starea miocardică la momentul studiului de stimulare electrică programată reflectă cea prezentă la momentul stopului cardiac clinic. Cu toate acestea, majoritatea studiilor au demonstrat limitări pe baza observațiilor conform cărora o fracțiune relativ mică dintre supraviețuitorii unui stop cardiac (o medie de mai puțin de 50% pe baza studiilor multiple) au avut aritmii inductibile.

Suprimarea medicamentoasă a inductibilității în timpul testării electrofiziologice ca obiectiv final pentru prevenirea secundară a MSC sau prevenirea primară la pacienții cu risc înalt post-infarct miocardic a cedat beneficiilor terapiei cu ICD în majoritatea subgrupurilor, cu câteva excepții în categoriile de prevenire primară. Cu toate acestea, este încă utilizat pentru stabilirea profilului de risc într-un număr de circumstanțe clinice.^{175,179} Utilizarea suprimării aritmiilor nesusținute ca obiectiv final al terapiei nu este considerată validă.

Strategii de intervenție chirurgicală. Tehnicile chirurgicale antiaritmice populare anterior au acum aplicații limitate. Crioablația intraoperatorie ghidată de hărți poate fi utilizată pentru pacienții care au TV monomorfă inductibilă, stabilă hemodinamic, susținută în timpul testării electrofiziologice și anatomie ventriculară și coronariană susceptibilă de ablație cu cateter. Cu toate acestea, are aplicabilitate redusă la supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului, deoarece tipul de aritmie care favorizează această abordare chirurgicală este rar observat la supraviețuitorii stopului cardiac. Poate fi utilizat ca terapie adjuvantă pentru primitorii ICD a căror sarcină de aritmie necesită șocuri frecvente. În plus, procedurile de revascularizare coronariană au un rol clar definit pentru supraviețuitorii stopului cardiac la care un mecanism ischemic a fost responsabil pentru eveniment și este prezentă o anatomie chirurgicală adecvată.

Terapia de ablație cu cateter. Utilizarea tehnicilor de ablație cu cateter pentru a trata tahiaritmiile ventriculare a avut cel mai mare succes pentru tahicardiile focale benigne care au originea în ventriculul drept sau partea stângă a septului interventricular (vezi capitolul 35) și pentru unele TV reintrante. Cu rare excepții, tehnicile de ablație cu cateter nu sunt utilizate pentru tratamentul tahiaritmiilor ventriculare cu risc mai mare sau pentru terapia definitivă la pacienții cu risc de progresie a substratului aritmic. Pentru TV cauzată de mecanismele de reintrare a fasciculului, care apar în cardiomiopatii, precum și în alte tulburări cardiace structurale, ablația ramului drept pentru a întrerupe ciclul de reintrare a

avut succes. Cu toate acestea, aceasta are aplicabilitate limitată la numărul mare de pacienți cu boală cardiacă structurală care prezintă risc de MSC sau cei care au supraviețuit unui stop cardiac. Cu toate acestea, ablația cu cateter este o strategie adecvată de tratament adjuvant pentru pacienții cu ICD care au mai multe evenimente tahiaritmice. Un studiu a sugerat un potențial beneficiu preventiv al ablației substratului TV la supraviețuitorii echivalentelor de stop cardiac (VF, TV limitatoare hemodinamic sau sincopă cu inductibilitate TV) cu antecedente de infarct miocardic.¹⁸⁰ În prezent, acest beneficiu se limitează la reducerea numărului de pacienți care primesc terapie ICD (33% cu un ICD singur, raport cu un risc de ablație plus ICD; 0,35; $P = 0,007$), și sunt necesare studii suplimentare pentru a determina dacă are un rol extins.

Defibrilatoare implantabile. Dezvoltarea ICD a adăugat o nouă dimensiune managementului pacienților cu risc crescut de stop cardiac (vezi capitolul 36). După rapoartele inițiale ale unor serii mici de cazuri de pacienți cu risc foarte mare de la începutul anilor 1980, o serie de studii observaționale au confirmat că ICD-urile pot atinge rate de moarte subită în mod constant mai mici de 5% la 1 an și rate totale de deces în intervalul de 10% până la 20% în populațiile cu risc ridicat de mortalitate, așa cum este prezis de surrogate istorice de mortalitate sau de șoc. beneficiul de mortalitate al ICD a rămas incert și a fost dezbătut mulți ani (Fig. 39-19). Au trecut mai mult de 16 ani între prima utilizare clinică a unui defibrilator implantat și publicarea primului studiu clinic randomizat major care a comparat terapia cu defibrilator implantabil cu terapia medicamentoasă antiaritmică.⁷² În acea perioadă, rapoartele documentau capacitatea ICD-urilor de a inversa aritmiile potențial fatale, dar nu au putut identifica un beneficiu relativ valid al riscului de mortalitate sau al unor factori concurenți de mortalitate absolut și moartea nesubită și determinarea dacă au reprezentat șocuri adecvate

Consolidare,
clarificare,
date suplimentare

2005

Aritmii, moarte subită și sincopă

întreruperea unui eveniment care ar fi fost fatal. În ciuda acestor limitări, terapia ICD a continuat să-și crească poziția relativă în rândul altor forme de terapie pentru supraviețuitorii stopului cardiac extraspitalicesc și, într-o măsură mai mică, pentru cei considerați a fi cu risc crescut de stop cardiac primar pe baza unor markeri clinici specifici.

Odată cu publicarea rezultatelor MADIT, au devenit în sfârșit disponibile informații despre beneficiul relativ al defibrilatoarelor față de terapia medicamentoasă antiaritmică (în mare parte amiodarona) pentru prevenirea primară a MSC într-o populație cu risc foarte ridicat, bazată pe datele din studiile randomizate controlate. Rezultatul a demonstrat o reducere cu 59% a riscului relativ de mortalitate totală la 2 ani de urmărire (54% cumulativ) și o reducere cu 19% a riscului absolut de deces la 2 ani de urmărire. A fost urmată pe o perioadă de mai

puțin de 10 ani de o serie de rapoarte de studii randomizate care evaluează terapia ICD pentru prevenirea primară și secundară a MSC la pacienții cu infarct miocardic anterior, stopuri cardiace anterioare și insuficiență cardiacă.

Deși aceste studii au documentat capacitatea dispozitivelor implantabile de a inversa aritmiile potențial fatale și, ulterior, au arătat un beneficiu relativ față de amiodarona la unele grupuri de pacienți, absența studiilor controlate cu placebo încă împiedică cuantificarea mărimii reale a oricărui beneficiu de mortalitate din cauza incapacității studiilor controlate pozitiv de a identifica beneficiul absolut al unei intervenții. În ciuda acestor limitări, un ICD este acum terapia preferată pentru supraviețuitorii stopului cardiac cu risc de recidivă și pentru

prevenirea primară la pacienții dintr-o serie de categorii cu risc ridicat. Întrebările majore încă fără răspuns includ beneficiul relativ al amiodaronei față de defibrilatoare în subgrupurile cu risc scăzut de supraviețuitori ai stopului cardiac în afara spitalului, rolul beta-blocantelor și rolul terapiei chirurgicale și medicale anti-ischemice ca abordări definitive.

O problemă mult mai mare – și una care nu a fost încă definită – este utilizarea defibrilatoarelor implantabile pentru prevenirea primară a stopului cardiac la pacienții despre care se crede că se află la niveluri intermediare de risc. Sunt necesare studii de cost-eficacitate, pe lângă eficacitatea medicală.

100

AVID

MADIT II

Medicament

ICD

Terapie obișnuită

ICD

LU O CC

LLI

25%

18%

27% reducere relativă 7% reducere absolută 18% risc rezidual (analiza pe 2 ani)

istorie naturala/

22%

16%

28% reducere relativă 6% reducere absolută 16% risc rezidual (analiza pe 2 ani)

Grup de studiu în studiile ICD

MADIT

TREBUIE

MADIT II

SCD-HeFT

DINAMIT

Aplicarea strategiilor terapeutice la grupuri specifice de pacienți

Prevenirea secundară a morții subite cardiace după supraviețuirea stopului cardiac

Pe măsură ce populațiile de supraviețuitori ai stopului cardiac au început să se acumuleze din activitățile comunitare de salvare de urgență, strategiile terapeutice menite să îmbunătățească supraviețuirea pe termen lung au apărut ca un mandat pentru anchetatorii clinici. Problema care afectează toate strategiile pe termen lung pentru supraviețuitorii stopului cardiac este însă lipsa unui numitor fiabil al istoriei naturale concomitente cu care să se compare rezultatele intervențiilor. Această lipsă este o consecință a preocupărilor etice cu privire la reținerea terapiei într-un model de studiu controlat cu placebo pentru pacienții cu risc ridicat de deces, în combinație cu influența confuză a terapilor generale utilizate la astfel de pacienți care pot îmbunătăți, de asemenea, supraviețuirea. Abordările timpurii ale terapiei pe termen lung s-au centrat pe utilizarea terapiei cu medicamente antiaritmice, în mare măsură ghidate de rezultatele testelor electrofiziologice sau de utilizarea empirică a medicamentelor antiaritmice, în special amiodarona. Diverse studii observaționale și controlate pozitiv au sugerat că suprimarea aritmiilor ventriculare inductibile a dat un rezultat mai bun decât eșecul suprimării și că amiodarona este mai bună decât medicamentele antiaritmice de clasa I. Primul studiu de prevenire secundară cu putere adecvată a ICD versus medicamente antiaritmice a fost publicat în 1997. Acest studiu, studiul AVID, a demonstrat o reducere cu 27% a riscului relativ de mortalitate totală la 2 ani de urmărire, cu o reducere a riscului absolut de 7% (Fig. 39-20).⁷² (Canadian Implantable Defibrillator Study) și CASH (Cardiac Stop Study Hamburg), ambele limitate de puterea numerelor de înscriere, dar sugerând tendințe către beneficii similare (vezi Tabelul 39-7). Ca o consecință a studiilor de prevenire secundară, ICD-urile au apărut ca terapie preferată pentru supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului sau TV cu importanță hemodinamică. O analiză de subgrup a AVID a sugerat că avantajul ICD-urilor față de medicamentele antiaritmice ar putea fi limitat la pacienții cu fracțiuni de ejeție mai mici de

35%. Pentru că este o analiză retrospectivă, observația necesită confirmare într-un studiu controlat.

Deși doar unul dintre studiile de prevenire secundară (AVID) a demonstrat un beneficiu de supraviețuire semnificativ statistic al unui ICD față de terapia antiaritmică, de obicei amiodarona, celelalte două au arătat tendințe către un beneficiu de supraviețuire, susținute de o meta-analiză¹⁸¹. cauzele stopului cardiac. A înlocuit în mare măsură chirurgia antiaritmică bazată pe anatomie și abordările antiaritmice farmacologice pentru prevenirea secundară.

SCD-HeFT

Placebo/
terapie obișnuită

36%

ICD

29%

23% reducere relativă 7% reducere absolută 29% risc rezidual (analiza pe 5 ani)

Impactul ICD (risc rezidual)

0 10 20 30

LA SUTĂ

FIGURA 39-20 A, Beneficiile relative și absolute ale ICD-urilor în trei studii ICD: un studiu de prevenire secundară (AVID), un studiu de prevenire primară (MADIT II) și un studiu cu insuficiență cardiacă cu moartea subită (SCD-HeFT); consultați textul pentru definiții și descrieri ale procesului. Reducerile relative ale riscului indică diferențe proporționale de rezultate între populațiile testate și cele de control, reducerile absolute indică beneficii proporționale pentru indivizi, iar riscurile reziduale indică mortalitatea rămasă după contabilizarea beneficiilor ICD. B, Risc rezidual după luarea în considerare a beneficiului de supraviețuire asociat cu ICD în cinci studii clinice ICD majore de prevenție primară. (A, Modificat de la Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A Jr, Castellanos A: Interpretarea rezultatelor studiilor clinice antiaritmice: Caracteristici de proiectare și impact asupra populației. Circulație 97:1514, 1998.)

Prevenirea primară a morții subite cardiace la pacienții cu boală cardiacă avansată

După rezultatul tulburător al CAST și sugestiile privind lipsa de eficacitate sau efectele adverse ale medicamentelor antiaritmice de clasa I în general atunci când sunt utilizate pentru prevenirea primară sau secundară a MSC, interesul s-a mutat către utilizarea amiodaronei și a defibrilatoarelor implantabile. Două studii majore cu amiodarona la pacienții post-infarct miocardic, EMIAT și CAMIAT, dintre care unul a necesitat fracții de ejeție mai mici de 40%, nu au demonstrat niciun beneficiu total al mortalității, chiar dacă ambele studii au demonstrat beneficii antiaritmice, exprimate ca o reducere a deceselor aritmice sau a FV resuscitat. Analizele subgrupurilor au sugerat că utilizarea concomitentă a beta-blocantelor conferă un beneficiu de mortalitate.

În paralel cu studiile cu amiodarona, a fost efectuat primul studiu controlat randomizat care a comparat terapia antiaritmică (în primul rând amiodarona) cu terapia ICD (MADIT) (vezi Tabelul 39-8). Pacienții repartizați aleatoriu au avut fracții de ejeție mai mici de 35%, TV nesuștinută în timpul înregistrării ambulatorie și TV inductibilă care nu a fost suprimată de procainamidă. Acest grup cu risc foarte mare a demonstrat o reducere cu 54% a mortalității totale cu terapia ICD față de terapia medicamentoasă, în principal amiodarona. În același timp, un studiu care a comparat implantarea ICD cu nicio terapie specifică pentru aritmii la pacienții cu fracții de ejeție mai mici de 36% care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (procesul CABG Patch) nu a demonstrat niciun beneficiu

al defibrilatoarelor asupra mortalității totale. Singurul marker pentru riscul aritmic necesar pentru intrarea în studiu a fost o electrocardiogramă medie a semnalului pozitiv. Un al treilea studiu, MUSTT,⁷² a fost un studiu complex conceput pentru a determina dacă terapia ghidată electrofiziologic ar duce la un rezultat îmbunătățit la pacienții cu TV ambientală nesuștinută, TV inductibilă, antecedente de infarct miocardic anterior și fracțiune de ejeție mai mică de 40%. Rezultatele au demonstrat că, deși un efect benefic statistic semnificativ asupra mortalității totale a fost obținut prin ghidarea terapiei în funcție de rezultatele testelor electrofiziologice, în comparație cu pacienții cu tahicardie inductibilă care nu au primit terapie, subgrupul de pacienți care au primit ICD deoarece nu au răspuns la terapia medicamentoasă a reprezentat tot beneficiul. Mortalitatea a fost de 24% la pacienții tratați cu ICD la 5 ani de urmărire, comparativ cu 55% la cei care au primit terapie medicamentoasă ghidată electrofiziologic și 48% la cei repartizați aleatoriu fără terapie. MADIT II a fost următorul dintre studiile de prevenire primară post-infarct miocardic raportate. În acest studiu, terapia ICD a oferit un beneficiu de mortalitate față de terapia convențională la pacienții cu infarct miocardic anterior și fracții de ejeție mai mici de 30%, cu o reducere a riscului relativ de 28% și o reducere a riscului absolut de 6% (22% față de 16%) la 2 ani (vezi Fig. 39-20). În timpul urmăririi pe termen lung, a fost estimat un risc anual constant de aproximativ 8,5% la supraviețuitori, cei mai puternici predictorii de risc fiind vârsta mai mare de 65 de ani, insuficiența cardiacă de clasa III sau IV, diabet, ritm non-sinusal și niveluri crescute de azot ureic din sânge.¹⁸²

MADIT și MADIT II au stabilit cerințe de intrare mai lungi de 3 săptămâni și mai mult de 1 lună după infarctul de calificare, dar înscrierea efectivă la aceste studii și MUSTT a fost în medie considerabil mai lungă. Deoarece atât datele vechi, cât și cele recente²¹ au sugerat un risc mai mare de MSC la începutul infarctului miocardic, DINAMIT (Defibrilator in Acute Myocardial Infarction Trial) a fost conceput pentru a evalua orice beneficiu posibil al implantării ICD la timpuriu după un infarct miocardic la pacienții cu fracțiuni de ejeție de 35% sau mai mici¹⁸³ și alți markeri de risc. DINAMIT nu a demonstrat niciun beneficiu de supraviețuire atribuit implantării precoce a ICD-urilor la pacienții repartizați aleatoriu la 6 până la 40 de zile după infarctul miocardic (în medie, 18 zile), în ciuda mortalității aritmice reduse. A existat, de asemenea, o creștere inexplicabilă a mortalității nonaritmice față de terapia convențională care trebuie explorată în studiile viitoare. Absența beneficiului precoce al ICD în lumina riscului precoce pentru MSC i-a determinat pe unii să solicite studii suplimentare pe această problemă. Studiile de prevenție primară post-infarct miocardic menționate mai sus au fost toate raportate între 1996 și 2005 și au fost concepute și executate începând cu începutul anilor 1990 și extinzându-se până în 2004. Date mai recente sugerează că terapia optimizată în timpul și după infarctul miocardic, „optimizat” fiind definit ca blocare revascularizată și utilizarea medicamentelor statistice, a statisticilor și a acidului betal. inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot influența în mod benefic riscul de MSC în timpul urmăririi pe termen lung după eveniment.¹⁷⁴ În acest studiu, cel mai mare impact a fost obținut prin revascularizare. Chiar dacă fracția de ejeție a fost îmbunătățită în asocieră cu aceste intervenții, nu a fost determinat dacă riscul este îmbunătățit cu fracțiile de ejeție echivalente cu cele din studiile ICD timpurii. Cu toate acestea, sarcina populației de SCD la pacienții post-infarct miocardic a fost redusă prin

aceste intervenții legate de infarct miocardic. Un alt studiu a sugerat, de asemenea, că atât terapia trombolitică, cât și intervenția coronariană percutanată în timpul infarctului miocardic acut, precum și alte modificări ale terapiei care au avut loc între 1995 și 2010 au îmbunătățit mortalitatea la 30 de zile.⁴² Într-un studiu din 2009 până în 2011, care a înrolat o populație de profil de prevenție primară și aceia candidați la MADII au fost proiectați pentru a evalua profilul MADII și șoc similar. mortalitatea bazată pe diferite strategii de terapie cu ICD, mortalitatea cumulativă la 24 de luni de urmărire în grupul de programare convențională a fost de 10% față de 16% în cohorta originală MADIT II (1997 până în 2001), sugerând astfel alte influențe benefice decât ICD asupra rezultatelor.

Un studiu conceput pentru a determina dacă pacienții cu cardiomiopatie nonischemică, însoțită de antecedente de insuficiență cardiacă, fracții de ejeție de 35% sau mai mici și PVC sau TV nesuținută, beneficiază de terapia profilactică cu ICD, DEFINITE, a fost insuficientă pentru a obține semnificație statistică ($P = 0,08$). Cu toate acestea, rezultatele raportate au demonstrat o tendință puternică spre beneficiu, cu o reducere cu 35% a riscului relativ și o reducere cu 6% a riscului absolut pe parcursul a 2 ani de urmărire.¹⁸⁵ În cele din urmă, SCD-HeFT a fost conceput pentru a testa beneficiul potențial al ICD-urilor față de amiodarona și placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă de clasa funcțională II sau III și fracțiuni de ejeție mai mici de 35%. Cardiomiopatia nonischemică și cardiomiopatia ischemică au fost aproape egal reprezentate, 85% dintre pacienții cu cardiomiopatie ischemică având antecedente de infarct miocardic. Rezultatele acestui studiu au demonstrat o reducere cu 23% a riscului relativ și o reducere cu 7% a riscului absolut pe parcursul a 5 ani¹⁸⁶ (vezi Fig. 39-20). Amiodarona nu a oferit niciun beneficiu suplimentar față de terapia convențională. Spre deosebire de DEFINITE, pacienții de clasa II din SCD-HeFT au avut rezultate mai bune decât pacienții de clasa III.

Beneficiul de mortalitate al ICD-urilor combinate cu terapia de resincronizare cardiacă este neclar. Deși un studiu a sugerat un beneficiu mic în ceea ce privește mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa III și IV,¹⁸⁷ un alt studiu care a înrolat pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa I și II (majoritatea dintre cei înscriși fiind clasa II) cu durate QRS prelungite a demonstrat un beneficiu de spitalizare cu insuficiență cardiacă fără un beneficiu de mortalitate.¹⁸⁸

Prevenție primară la pacienții cu boli cardiace frecvente mai puțin avansate sau cu boli mai puțin frecvente. Studiile de prevenire primară au fost concepute pentru a înrola populații de pacienți cu boală cardiacă avansată, care au fost estimate a fi expuși unui risc foarte mare de MSC și mortalitate totală ca urmare a severității bolii de bază. Cele mai multe studii clinice care testează problema eficacității relative a terapiei antiaritmice versus ICD au folosit fracția de ejeție ca marker pentru boala avansată, limitele superioare ale fracțiilor de ejeție calificate fiind între 30% și 40% și majoritatea stabilite la 35%. Valorile medii sau mediane ale celor înrolați efectiv au variat de la 21% la 30%¹⁰¹, iar subgrupurile cu fracții de ejeție mai mari de 30%, în special cele din intervalul 35% până la 40%, au avut un beneficiu mai mic, dacă este vreunul (Fig. 39-21). Mai mult, în studiul de prevenire secundară AVID, o analiză de subgrup a sugerat că nu există niciun avantaj de supraviețuire

al terapiei cu ICD față de amiodarona la pacienții cu fracțiuni de ejeție mai mari de 35%. Această observație este importantă deoarece ridică o întrebare cu privire la opțiunile terapeutice atât pentru strategiile de prevenire primară, cât și pentru cele secundare, atunci când fracțiile de ejeție sunt mai mari de 35%. Cu toate acestea, din cauza absenței controalelor care nu primesc nicio terapie, nu se știe dacă beneficiul atribuibil ambelor terapii este echivalent.

Deși riscul de MSC și mortalitate totală este cel mai mare la pacienții cu boală cardiacă structurală avansată și fracții de ejeție scăzute, capacitate funcțională afectată sau ambele, o proporție substanțială din

Puterea indicației EF

Modificatori ai indicatorului EF

Povara totală de SCD apare la pacienții cu boală coronariană sau cu diferite cardiomiopatii neischemice cu fracțiuni de ejeție între 35% și 40% și mai mari. În plus, la pacienții cu insuficiență cardiacă asociată cu diverse forme de cardiomiopatie, chiar dacă riscul total de mortalitate este considerabil mai mic la pacienții cu clasa funcțională I sau clasa II precoce decât la cei cu statut de clasa III tardivă sau clasa IV, probabilitatea ca decesul să fie subit este mai mare în primul grup⁴⁴ (vezi Fig. 39-9). În ciuda acestei observații, nu sunt disponibile date care să ghideze terapia pentru prevenirea primară a stopului cardiac la astfel de pacienți.¹¹ Această limitare este confundată de faptul că pacienții din aceste categorii au, în general, rate scăzute de evenimente, dar reprezintă cumulativ un număr mare de MSC (vezi Fig. 39-2A, B). În plus, anumite alte entități structurale asociate cu o anumită creștere a riscului de MSC în absența unei fracții de ejeție sever reduse, cum ar fi unele modele de miocardită virală, cardiomiopatie hipertrofică, displazie ventriculară dreaptă și sarcoidoză, sunt gestionate fără beneficiul studiilor clinice pentru a ghida deciziile terapeutice (vezi tabelul 9). Pacienții cu aritmii ventriculare simptomatice legate de tulburări structurale, cum ar fi displazia ventriculară dreaptă, în care cel mai mare risc de mortalitate este aritmic, sunt adesea sfătuiți să aibă un ICD, chiar și în absența unui stop cardiac anterior sau TV semnificativ hemodinamic. Dacă terapia antiaritmică ar fi la fel de eficientă rămâne necunoscut, dar judecata de utilizare a defibrilatoarelor la pacienții cu o tulburare a cărei expresie fatală este în primul rând aritmică are puterea logicii, adesea susținută de profilarea riscului bazată pe datele observaționale ale markerilor clinici. Printre entitățile în care istoricul familial este de ajutor în definirea riscului, judecata clinică este mai ușoară la pacienții cu antecedente familiale puternice de MSC. Sprijinul specific pentru această abordare este derivat din studiile genetice ale persoanelor cu cardiomiopatie hipertrofică. În plus, datele observaționale clinice au susținut utilizarea ICD-urilor la subseturile cu risc ridicat de pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică.⁶⁷

Prevenție primară la pacienții cu inimi structural normal sau tulburări moleculare ale activității electrice cardiace. Tulburările structurale subtile sau neaparente din punct de vedere clinic și entitățile cu expresie electrofiziologică pură, cum ar fi sindroamele congenitale de QT lung, sindromul Brugada și FV idiopatică, primesc o atenție din ce în ce

mai mare în ceea ce privește activitățile preventive (vezi capitolul 32). Procesul de luare a deciziilor pentru stopul cardiac sau supraviețuirii VT simptomatici cu sindrom QT lung este similar cu cel pentru alte entități prin aceea că cei care au supraviețuit unei aritmii potențial fatale sunt, în general, tratați cu ICD (Tabelul 39-9). În schimb, persoanele care exprimă fenotipul electrocardiografic al sindromului QT lung în absența aritmiilor simptomatice sunt, în general, tratate cu terapie cu beta-blocante. Beta-blocantele sunt considerate utile și pentru membrii familiei afectați care nu au avut un eveniment și pentru subgrupurile de pacienți cu QT lung cu sincopă de mecanism nedocumentat.⁷² Între aceste extreme se află membrii de familie afectați asimptomatici ai pacienților cu sindrom QT lung simptomatic. Având în vedere complexitatea fiziopatologiei aritmiilor cu potențial fatale la astfel de pacienți, pragul de luare în considerare a terapiei ICD este în scădere.⁸⁶ Screeningul genetic se poate dovedi în cele din urmă util pentru identificarea unui risc specific, mai ales dacă se demonstrează că riscul aritmic individual este determinat de una sau mai multe gene modificatoare care interacționează cu defectul actual al canalului ionic, care este responsabilă pentru o astfel de clinică. deciziile rămân bazate mai degrabă pe judecată decât pe baza datelor.¹⁰¹ În acest context, un istoric familial de MSC prematur la rudele afectate pare a fi util în procesul de luare a deciziilor pentru terapia preventivă la această categorie generală de pacienți.

Printre celelalte sindroame de aritmie moleculară, sindromul Brugada este unul pentru care strategiile de management rămân problematice și dezbătute.^{94,95} Un ICD este acceptat ca strategie de prevenire secundară preferată la supraviețuirii stopului cardiac și la persoanele afectate simptomatic, chiar dacă se bazează exclusiv pe date observaționale. Cu toate acestea, abordările de prevenire primară pentru rudele afectate, mai ales dacă acestea sunt asimptomatice, sunt neclare. Studiile au sugerat că sincopa asociată cu modificări electrocardiografice sugestive pentru tulburarea la momentul inițial este un marker de risc suficient pentru a justifica terapia ICD⁹⁴ și că modificările electrocardiografice inițiale asociate cu inductibilitatea tahiaritmiilor ventriculare în timpul testării electrofiziologice sunt, de asemenea, un marker de risc. Rolul adecvat al testării electrofiziologice rămâne dezbătut,⁹⁶⁻⁹⁹ afectat parțial de absența protocoalelor uniforme și a distorsiunilor de selecție bazate pe subgrupuri studiate la diferite centre. Cu toate acestea, antecedentele familiale de MSC rămâne un factor important în deciziile bazate pe judecată. Argumente similare, dar susținute de și mai puține date, se aplică membrilor de familie afectați ai pacienților cu displazie ventriculară dreaptă.

Predicție și Prevenție Primară în Populația Generală

Deoarece SCD este frecvent prima expresie clinică a bolii cardiace structurale subiacente sau apare la pacienții identificați profilați ca fiind cu risc scăzut (vezi Fig. 39-2B), a existat un interes de lungă durată pentru stabilirea profilului de risc și strategiile terapeutice care vizează prevenirea primară. Pentru a avea un impact major asupra problemei MSC în populația generală, inclusiv adolescenții și adulții tineri, trebuie să trecem dincolo de identificarea pacienților cu risc ridicat care au entități clinice specifice, avansate sau subtile, care prezic risc crescut de MSC. Mai degrabă, este necesar să se găsească subgrupuri mici de

pacienți din populația generală cu risc specific de MSC ca manifestare a bolii cardiace subiacente, dacă și când acea boală se manifestă. De exemplu, studiile care au demonstrat gruparea familială a SCD ca prima expresie a bolii coronariene subiacente și sugerând astfel o predispoziție genetică sau comportamentală pot oferi un oarecare ajutor pentru viitor.³⁶⁻³⁸ Dacă markerii foarte specifici legați de proprietățile electrofiziologice sau de-a lungul mai multor puncte din cascada evenimentelor coronariene (vezi Fig. 39-5) pot fi găsiți înainte ca prima boală preventivă să aibă un efect asupra expresiei majore a terapiei preventive. problema populației SCD. În afară de aceasta, succesele se vor limita la intervenția la nivel comunitar și la subgrupuri care sunt mai ușor de identificat și în care este mai justificată utilizarea terapiei intervenționale profilactice pe baza dimensiunii populației și a amplitudinii riscului.^{2,72}

Adolescenții și tinerii adulți, inclusiv sportivii (vezi capitolul 79), constituie un grup pentru o considerație specială. Riscul de MSC în aceste grupuri este de un ordin de mărime de 1% din cel al populației adulte generale cu vârsta mai mare de 35 de ani (vezi Fig. 39-4).^{10,72} Cu toate acestea, majoritatea cauzelor de MSC la aceste populații nu sunt caracterizate de boală cardiacă structurală avansată care limitează viața și, prin urmare, victimele stopului cardiac care supraviețuiesc pot fi de așteptat, cu o terapie adecvată pe termen lung.

să aibă prelungiri semnificative de viață. Deoarece majoritatea deceselor sunt aritmice, capacitatea de a identifica indivizii expuși riscului înainte de un eveniment aritmic care pune viața în pericol oferă un impact pe termen mai lung decât în cazul populațiilor mai în vârstă. Atât pentru populația generală tânără, cât și pentru sportivi, identificarea persoanelor cu risc poate duce la prevenirea evenimentelor declanșate de activitatea fizică. Un studiu a demonstrat o reducere a SCD la sportivi prin utilizarea screening-ului electrocardiografic pe scară largă.¹⁸⁹ În Statele Unite, strategiile de screening pentru adolescenți, adulți tineri și sportivi pentru a identifica entitățile care creează riscuri s-au limitat în mare parte la antecedentele medicale și familiale și la examenul fizic. va fi dezbătut în Statele Unite^{193,194} în ciuda datelor care indică atât fezabilitate^{195,196} cât și sugestii de rentabilitate.¹⁹⁷ Screeningul electrocardiografic al populației generale de adolescenți, inclusiv sportivii, poate identifica mulți dintre cei cu risc potențial din cauza sindromului QT congenital lung, a sindromului cardiomiopatie hipertrofică și a sindromului brugada ventricular drept. Deși screening-ul electrocardiografic în subgrupurile de adolescenți și atleti este imperfect și de obicei însoțit de modele de depolarizare și repolarizare care pot fi dificil de interpretat, această strategie poate duce la teste suplimentare la indivizii corespunzători. Ecocardiografia a fost, de asemenea, sugerată ca metodă de screening, dar este mai costisitoare și mai puțin rentabilă și nu recunoaște afecțiuni precum sindromul QT lung și sindromul Brugada.

Riscul de MSC trebuie evaluat la sportivii de competiție cu tulburări cardiovasculare cunoscute anterior sau cei descoperiți în timpul screening-ului de pregătire, precum și la cei cu tulburări cunoscute care doresc să participe la sporturi recreative. Sunt disponibile recomandări pentru cei din urmă, bazate pe intensitatea exercițiilor fizice și natura

bolii.198 Problemele pentru sportivii concurenți sunt mai complexe, incluzând atât considerente medicale¹⁹⁹, cât și juridice.²⁰⁰.

MOARTE SUBITA SI SIGURANTA PUBLICA

Neașteptarea SCD a ridicat semne de întrebare cu privire la riscul secundar pentru public creat de persoanele aflate în chinul unui stop cardiac. Nu sunt disponibile date din studii controlate care să ghideze politicile publice cu privire la persoanele cu risc crescut de aritmii potențial letale și de incapacitate bruscă. Într-un raport de observații privind 1348 de decese subite cauzate de boală coronariană la persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai tineri pe o perioadă de 7 ani în comitatul Dade, Fla., 101 (7,5%) dintre decese au avut loc la persoane care în momentul morții erau implicate în activități potențial periculoase pentru public (de exemplu, conducerea unui vehicul la altitudine, pilotarea aeronavei, la înălțimea și pilotarea aeronavei)¹². victimele aveau ocupații care puteau crea potențiale pericole pentru alții dacă s-ar fi produs o pierdere bruscă a conștienței în timp ce erau la locul de muncă. Nu au avut loc evenimente catastrofale în urma acestor stopuri cardiace, doar daune materiale minore în 19 și răni minore în 5.

Alte studii au condus, de asemenea, la concluzia că riscul pentru public este scăzut. Referitor în mod specific la șoferii de automobile privați, un studiu de la Seattle a identificat 33 de SCD pe an în timp ce conduceau cele 1,32 milioane de vehicule estimate în comunitate. Datele disponibile sugerează că stopul cardiac neașteptat la volan implică de obicei un prodrom suficient pentru a permite șoferului să ajungă la marginea drumului înainte de a-și pierde cunoștința. O analiză a evenimentelor recurente TV/FV la supraviețuitorii unui stop cardiac a sugerat limitarea privilegiilor de conducere în primele 8 luni după evenimentul index pe baza grupării ratelor de evenimente recurente la începutul evenimentului index.^{21,201} Prin urmare, deși sunt probabil să existe cazuri izolate în care stopul cardiac provoacă pericole publice, riscul pare a fi mic și, în special, este dificil de identificat, deoarece este dificil de identificat astfel de restricții. riscurile par a fi nejustificate. Excepțiile sunt oamenii cu

boli multisistemice, în special senilitatea și circumstanțe individuale care necesită o atenție specifică, cum ar fi pacienții cu risc documentat sau substanțial de pierdere a conștienței asociat cu debutul aritmiilor și pacienții cu risc ridicat care au responsabilități speciale - șoferi de autobuze școlare, piloți de avioane, operatori de tren și șoferi de camioane.²⁰¹

Referințe

Epidemiologie

Myerburg RJ, Castellanos A: Paradigme emergente ale epidemiologiei și demografiei stopului cardiac brusc. *Ritmul inimii* 3:235, 2006.

Myerburg RJ, Junttila MJ: Moarte subită cardiacă cauzată de boala coronariană. *Tiraj* 125:1043, 2012.

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al: Grupul operativ pentru moartea subită cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. *Eur Heart J* 22:1374, 2001.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, și colab: Statistici de boli de inimă și accident vascular cerebral—Actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:e2, 2012.

Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK: Schimbarea incidenței fibrilației ventriculare în afara spitalului, 1980-2000. *JAMA* 288:3008, 2002.

Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al: Povara curentă a morții subite cardiace: Supravegherea surselor multiple versus revizuirea retrospectivă bazată pe certificatul de deces într-o comunitate mare din SUA. *J Am Coll Cardiol* 44:1268, 2004.

Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C și colab.: Tahiaritmii ventriculare după stop cardiac în public versus acasă. *N Engl J Med* 364:313, 2011.

Myerburg RJ, Wellens HJJ: Epidemiologia stopului cardiac și a morții subite cardiace. În Priori S, Zipes D (eds): *Sudden Cardiac Death: A Handbook for Clinical Practice*. Oxford, Blackwell, 2006, pp. 3-19.

Nichol G, Thomas E, Callaway CW și colab: Variația regională a incidenței și rezultatului stopului cardiac în afara spitalului. *JAMA* 300:1423, 2008.

Myerburg RJ: Moarte subită cardiacă: Explorarea limitelor cunoștințelor noastre. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:369, 2001.

Huikuri H, Castellanos A, Myerburg RJ: Moarte subită din cauza aritmiilor cardiace. *N Engl J Med* 345:1473, 2001.

Fox CS, Evans JC, Larson MG și colab.: Tendințe temporale în mortalitatea bolii coronariene și moartea subită cardiacă din 1950-1999: Studiul Framingham Heart. *Circulație* 110:522, 2004.

Hulleman M, Berdowski J, deGroot JR și colab.: Defibrilatoarele-cardioverter implantabile au redus incidența resuscitării pentru stopul cardiac în afara spitalului cauzat de aritmii letale. *Circulație* 126:815, 2012.

Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE și colab: Valoarea prevenției primordiale și primare pentru bolile cardiovasculare: O declarație de politică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 124:967, 2011.

Wisten A, Forsberg H, Krantz P, Messner T: Moarte subită cardiacă la persoanele de 15-35 de ani din Suedia în perioada 1992-1999. *J Intern Med* 252:529, 2002.

Arntz HR, Willich SN, Schreiber C și colab.: Variația diurnă, săptămânală și sezonieră a morții subite. Analiză bazată pe populație a 24.061 de cazuri consecutive. Eur Heart J 21:315, 2000.

Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK: Model zi-noapte de moarte subită în apneea obstructivă de somn. N Engl J Med 351:1206, 2005.

Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, et al: Sezonalitatea și condițiile meteorologice zilnice în legătură cu infarctul miocardic și moartea subită cardiacă în comitatul Olmsted, Minnesota, 1979 până în 2002. J Am Coll Cardiol 48:287, 2006.

Empana JP, Sauval P, Ducimetiere P, et al: Creșterea stopului cardiac în afara spitalului la care participă unitățile medicale mobile de terapie intensivă, dar nu și infarctul miocardic, în timpul valului de căldură din 2003 la Paris, Franța. Crit Care Med 37:3079, 2009.

Rich DQ, Schwartz J, Mittleman MA și colab.: Asociația concentrațiilor de poluare a aerului ambiental pe termen scurt și aritmii ventriculare. Am J Epidemiol 161:1123, 2005.

Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, et al: Moarte subită la pacienții cu infarct miocardic și disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă sau ambele. N Engl J Med 352:2581,

2005.

Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK și colab.: Epidemiologie și rezultate ale stopului cardiac în afara spitalului la copii: Investigatorii Consorțiului de rezultate pentru resuscitare Epistry—Arest cardiac. Circulație 119:1484, 2009.

Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C: Moarte subită la copii și adolescenți. Heart 83:410, 2000.

Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, et al: Cauze of non-ischemic sudden heart death in the current era. Ritmul inimii 8:1570, 2011.

Gillum RF: Moarte subită cardiacă la hispanici americani și afro-americani. Am J Public Health 87:1461, 1997.

Albert CM, Chae CU, Grodstein F, et al: Studiu prospectiv al morții subite cardiace în rândul femeilor din Statele Unite. Circulație 107:2096, 2003.

Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM și colab: Aderarea la un stil de viață sănătos, cu risc scăzut și riscul de moarte subită cardiacă în rândul femeilor. JAMA 306:62, 2011.

Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al: Femeile au o prevalență mai scăzută a bolilor cardiace structurale ca precursor al stopului cardiac brusc: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). J Am Coll Cardiol 54:2006, 2009.

Crotti L, Lundquist AL, Insolia R și colab.: KCNH2-K897T este un modificador genetic al sindromului QT lung congenital latent. Circulație 112:1251, 2005.

Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ și colab: Mutația comună a sindromului QT lung KCNQ1/A341V provoacă manifestări clinice neobișnuit de severe la pacienții cu medii etnice diferite: spre o stratificare a riscului specifică mutației. *Circulație* 116:2366, 2007.

Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ: Implicații diagnostice, prognostice și terapeutice ale testării genetice pentru cardiomiopatia hipertrofică. *J Am Coll Cardiol* 54:201, 2009.

Pfeufer A, Sanna S, Arking DE și colab: Variante comune la zece loci modulează durata intervalului QT în studiul QTSCD. *Nat Genet* 41:407, 2009.

Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, și colab: Analiza asocierii genomului a bolii coronariene. *N Engl J Med* 357:443, 2007.

Faber BC, Cleutjens KB, Niessen RL și colab.: Identificarea genelor potențial implicate în ruperea plăcilor aterosclerotice umane. *Circ Res* 89:547, 2001.

Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al: Istoricul familial ca factor de risc pentru stop cardiac primar. *Circulation* 97:155, 1998.

Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P: Predicția morții subite în populație: The Paris Prospective Study I. *Circulation* 99:1978, 1999.

Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP și colab.: Moartea subită familială este un factor de risc important pentru fibrilația ventriculară primară: un studiu caz-control la pacienții cu infarct miocardic acut. *Circulație* 114:1140, 2006.

Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, Huikuri HV: Istoricul familiei și riscul de moarte subită cardiacă ca manifestare a unui eveniment coronarian acut. *Circulație* 114:1462, 2006.

Chugh SS, Reinier K, Singh T și colab.: Determinanți ai intervalului QT prelungit și contribuția lor la riscul de moarte subită în boala coronariană: Studiul de moarte subită neașteptată din Oregon. *Circulație* 119:663, 2009.

Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG și colab.: O comparație a indicelui de risc Framingham, calcificarea arterei coronare și morfologia plăcii vinovate în moartea subită cardiacă. *Circulation* 101:1243, 2000.

Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K și colab.: Predicția morții subite cardiace după infarctul miocardic în era beta-blocante. *J Am Coll Cardiol* 42:652, 2003.

Puymirat E, Simon T, Steg PG și colab: Asocierea modificărilor caracteristicilor clinice și managementului cu îmbunătățirea supraviețuirii în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST. *JAMA* 308:998, 2012.

Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ și colab: Profilul ritmului cardiac în timpul exercițiului ca predictor al morții subite. *N Engl J Med* 352:1951, 2005.

Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A și colab: Prevalența și incidența aritmiilor și a morții subite în insuficiența cardiacă. *Insuficiență cardiacă Rev* 7:229, 2002.

Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, et al: Grupul de studiu pentru prevenirea infarctului cu bezafibrat: Fumatul curent, renunțarea la fumat și riscul de moarte subită cardiacă la pacienții cu boală coronariană. *Arch Intern Med* 163:2301, 2003.

Albert CM, Manson JE, Cook NR și colab: Consumul moderat de alcool și riscul de moarte subită cardiacă în rândul medicilor de sex masculin din SUA. *Circulation* 100:944, 1999.

Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, et al: Declanșarea morții subite din cauze cardiace prin efort viguros. *N Engl J Med* 343:1355, 2000.

Albert CM, Chae CU, Rexrode KM și colab: Anxietate fobică și risc de boală coronariană și moarte subită cardiacă la femei. *Circulație* 111:480, 2005.

Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC și colab: Screeningul depresiei și rezultatele pacientului în îngrijirea cardiovasculară: o revizuire sistematică. *JAMA* 300:2161, 2008.

Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al: Simptome depresive, comportamente de sănătate și risc de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană. *JAMA* 300:2379, 2008.

Kloner RA: Declanșatorii naturali și nenaturali ai infarctului miocardic. *Prog Cardiovasc Dis* 48:285, 2006.

Myerburg RJ: cardioverter-defibrilatoare implantabile după infarctul miocardic. *N Engl J Med* 359:2245, 2008.

Stecker EC, Vickers C, Waltz J și colab.: Analiza populației a morții subite cardiace cu și fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng. *J Am Coll Cardiol* 47:1161, 2006.

Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al: Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra remodelării inverse și relația cu rezultatul: Trial de implantare a defibrilatorului automat multicentric: Terapia de resincronizare cardiacă. *Tiraj* 122:985, 2010.

Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M și colab.: Stratificarea riscului pentru moartea cardiacă subită aritmică: identificarea blocajelor rutiere. *Circulație* 123:2423, 2011.

Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS: Ectopie ventriculară frecventă după exercițiu ca predictor al morții. *N Engl J Med* 348:781, 2003.

Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, și colab: Microvolt T-wave alternans face distincție între pacienții probabil și pacienții care nu ar putea beneficia de terapia cu defibrilator cardiac implantat: O soluție la enigma Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II. *Circulation* 110:1885, 2004.

Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al: eterogenitatea țesutului infarctului prin imagistica prin rezonanță magnetică identifică o susceptibilitate îmbunătățită la aritmia cardiacă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Tiraj 115:2006, 2007.

Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ și colab.: variabilitatea intervalului QT și tahicardie sau fibrilație ventriculară spontană la pacienții cu testul de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT) II. J Am Coll Cardiol 44:1481, 2004.

Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al: Capacitatea de decelerare a ritmului cardiac ca predictor al mortalității după infarct miocardic: studiu de cohortă. Lancet 367:1674, 2006.

Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al: Predicția morții subite cardiace după infarctul miocardic acut: Rolul monitorizării Holter în era modernă de tratament. Eur Heart J 26:762, 2005.

Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, și colab: Imagistica cardiacă cu iod-123 metaiodobenzilguanidină prezice moartea subită cardiacă independent de fracția de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică a ventriculului stâng: rezultate dintr-un studiu comparativ cu electrocardiograma medie a semnalului, variabilitatea dispersie a ritmului cardiac și QT. J Am Coll Cardiol 53:426, 2009.

Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al: ABCD Trial Investigators: The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: Strategii care utilizează alternanți de unde T pentru a îmbunătăți eficiența prevenirii morții subite cardiace. J Am Coll Cardiol 53:471, 2009.

Nabel EG, Stevens S, Smith R: Combaterea bolilor cronice în țările în curs de dezvoltare. Lancet 373:2004, 2009.

Cauzele morții subite cardiace

Matsue Y, Suzuki M, Nishizaki M și colab.: Implicațiile clinice ale unui cardioverterdefibrilator implantabil la pacienții cu angină vasospastică și aritmie ventriculară letală. J Am Coll Cardiol 60:908, 2012.

Schoenenberger AW, Kobza R, Jamshidi P, et al: Moartea subită cardiacă la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă după infarct miocardic (din Studiul intervențional elvețian asupra ischemiei silențioase de tip II [SWISSI II]). Am J Cardiol 104:158, 2009.

Maron BJ, Spirito P, Shen WK și colab.: Defibrilatoare-cardiovertice implantabile și prevenirea morții subite cardiace în cardiomiopatia hipertrofică. JAMA 298:405, 2007.

Owan TE, Hodge DO, Herges RM și colab: Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție conservată. N Engl J Med 355:251, 2006.

Al-Khatib SM, Shaw LK, O'Connor C și colab.: Incidența și predictorii morții cardiace subite la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. J Cardiovasc Electrophysiol 18:1231, 2007.

van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM și colab: Factori pentru aritmiile ventriculare maligne la purtătorii de mutații lamin A/C: un studiu de cohortă european. J Am Coll Cardiol 59:501, 2012.

Cooper LT: Miocardită. N Engl J Med 360:1526, 2009.

Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A: Indicații pentru cardioverter-defibrilatoare implantabile bazate pe dovezi și judecată. J Am Coll Cardiol 54:747, 2009.

Diaz FJ, Loewe C, Jackson A: Moartea cauzată de miocardită în Wayne County, Michigan: Un studiu retrospectiv de 9 ani. Am J Forensic Med Pathol 27:300, 2006.

Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK și colab: Cardiomiopatie aritmogenă cu dominanță stângă: o entitate clinică subrecunoscută. J Am Coll Cardiol 52:2175, 2008.

Pilichou K, Nava A, Basso C și colab: Mutațiile în gena desmoglein-2 sunt asociate cu cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă. Circulație 113:1171, 2006.

Norman M, Simpson M, Mogensen J, et al: Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. Circulation 112:636, 2005.

Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ: Genetica cardiomiopatiei ventriculare drepte. J Cardiovasc Electrophysiol 16:927, 2005.

Avakian SD, Grinberg M, Ramires JA, Mansur AP: Rezultatul adulților cu stenoză aortică severă asimptomatică. Int J Cardiol 123:322, 2008.

Weiss BM, Hess OM: Boala vasculară pulmonară și sarcina: controverse actuale, strategii de management și perspective. Eur Heart J 21:104, 2000.

Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI și colab: Cardiomiopatie dilatată în blocul atrioventricular complet congenital izolat: risc timpuriu și pe termen lung la copii. J Am Coll Cardiol 37:1129, 2001.

Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR și colab.: O mutație a canalului de sodiu cauzează o boală de conducere cardiacă izolată. Nature 409:1043, 2001.

Probst V, Allouis M, Sacher F și colab: Defectul progresiv de conducere cardiacă este fenotipul predominant la purtătorii unei mutații SCN5A a sindromului Brugada. J Cardiovasc Electrophysiol 17:270, 2006.

Gollob MH, Green MS, Tang AS și colab.: Identificarea unei gene responsabile de sindromul Wolff-Parkinson-White familial. N Engl J Med 344:1823, 2001.

Roden DM: sindrom QT lung. N Engl J Med 358:169, 2008.

Miller TE, Estrella E, Myerburg RJ și colab: Pierderea fetală recurentă în trimestrul III și mozaicismul matern pentru sindromul QT lung. Circulație 109:3029, 2004.

Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 348:1866, 2003.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ și colab: Eficacitatea și limitările terapiei cu beta-blocante în sindromul QT lung congenital. *Circulation* 101:616, 2000.

Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO și colab: Mutația Ankyrin-B provoacă aritmie cardiacă QT lungă de tip 4 și moarte cardiacă subită. *Nature* 421:634, 2003.

Straus SM, Kors JA, De Bruin ML și colab: Interval QTc prelungit și risc de moarte subită cardiacă la o populație de adulți în vârstă. *J Am Coll Cardiol* 47:362, 2006.

Roden DM, Viswanathan PC: Genetica sindromului QT lung dobândit. *J Clin Invest* 115:2025, 2005.

Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al: Short QT syndrome: A familial cause of sudden death. *Circulation* 108:965, 2003.

Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG: Moarte subită cardiacă și canalopatii ionice genetice: QT lung, Brugada, QT scurt, tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică și fibrilație ventriculară idiopatică. *Tiraj* 125:2027, 2012.

Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, et al: Spectrul și prevalența mutațiilor care implică genele de susceptibilitate BrS1-prin BrS12 într-o cohortă de pacienți neînruși trimiși pentru testarea genetică a sindromului Brugada: Implicații pentru testarea genetică. *J Am Coll Cardiol* 60:1410, 2012.

Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al: Istoria naturală a sindromului Brugada: Perspective pentru stratificarea și managementul riscului. *Circulation* 105:1342, 2002.

Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C și colab: Urmărirea pe termen lung a persoanelor cu modelul electrocardiografic al blocului de ramură dreaptă și supradenivelarea segmentului ST în conducțiile precordiale V1 până la V3. *Circulation* 105:73, 2002.

Brugada J, Brugada R, Brugada P: Testarea electrofiziologică prezice evenimente la pacienții cu sindromul Brugada. *Ritmii inimii* 8:1595, 2011.

Wilde AAM, Viskin S: Testarea EP nu prezice evenimente cardiace în sindromul Brugada. *Ritmii inimii* 8:1598, 2011.

Myerburg RJ, Marchlinski FE, Scheinman MM: Controversa asupra testării electrofiziologice la pacienții cu sindrom Brugada. *Ritmii inimii* 8:1972, 2011.

Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al: Risk stratification in Brugada syndrome: Results of the PRELUDE (PROgrammed ELECTRICAL STIMULATION PREDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 59:37, 2012.

Haissaguerre M, Derval N, Sacher F și colab: Stop cardiac brusc asociat cu repolarizare precoce. N Engl J Med 358:2016, 2008.

Myerburg RJ, Castellanos A: Repolarizare precoce și stop cardiac brusc: Temă sau variație pe o temă? Nat Clin Pract Cardiovasc Med 5:760, 2008.

Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ și colab.: Rezultatul pe termen lung asociat cu repolarizarea timpurie pe electrocardiografie. N Engl J Med 361:2529, 2009.

Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, și colab.: Early repolarization: Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long term outcome. Circulație 123:2666, 2011.

Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al: Incidența și factorii de risc ai evenimentelor aritmice în tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică. Circulație 119:2426, 2009.

Lampert R, Joska T, Burg MM și colab: Precipitanți emoționali și fizici ai aritmiei ventriculare. Circulație 106:1800, 2002.

Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al: Caracteristicile clinice ale cardiomiopatiei takotsubo. QJM 96:563, 2003.

Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG și colab: Cardiomiopatie acută și reversibilă provocată de stres la femeile din Statele Unite. Circulation 111:472, 2005.

Leor J, Poole WK, Kloner RA: Moarte subită cardiacă declanșată de un cutremur. N Engl J Med 334:413, 1996.

Grupul de lucru pentru sindromul morții subite a sugarului: Conceptul în schimbare al sindromului morții subite a sugarului: schimbări de codificare a diagnosticului, controversate cu privire la mediul de dormit și noi variabile de luat în considerare în reducerea riscului. Pediatrie 116:1245, 2005.

Kinney HC, Thach BT: Sindromul morții subite a sugarului. N Engl J Med 361:795, 2009.

Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Rutten-Ramos SC: Incidența deceselor subite cardiovasculare la sportivi de liceu din Minnesota. Ritmul inimii 10:374, 2013.

Whang W, Manson JE, Hu FB, et al: Efort fizic, exercițiu și moarte subită cardiacă la femei. JAMA 295:1399, 2006.

Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS și colab.: Moarte subită la tinerii sportivi de competiție: Analiza deceselor din 1866 în Statele Unite, 1980-2006. Circulație 119:1085, 2009.

Madias C, Maron BJ, Weinstock J, et al: Commotio cordis - moarte subită cardiacă cu impact pe peretele toracic. J Cardiovasc Electrophysiol 18:115, 2007.

Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al: Moartea subită legată de sport în populația generală. Circulație 124:672, 2011.

Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, et al: Stop cardiac în timpul curselor de alergare pe distanțe lungi. *N Engl J Med* 366:130, 2012.

Patologia și Fiziopatologia

Cohle SD, Suarez-Mier MP, Aguilera B: Moarte subită rezultată din leziuni ale sistemului de conducere cardiacă. *Am J Forensic Med Pathol* 3:83, 2002.

Liu YB, Wu CC, Lu LS și colab.: Încolțirea nervilor simpatici, remodelare electrică și vulnerabilitate crescută la fibrilația ventriculară la iepurii hipercolesterolemici. *Circ Res* 92:1145, 2003.

Beardslee MA, Lerner L, Tadros PN și colab: Defosforilarea și redistribuirea intracelulară a conexinei ventriculare 43 în timpul decuplării electrice induse de ischemie. *Circ Res* 87:656, 2000.

Yao JA, Hussain W, Patel P, et al: Remodeling of gap junctional channel function in epicardial border zone of healing canine infarcts. *Circ Res* 92:437, 2003.

McLennan PL: Acizii grași din membrana miocardică și acțiunile antiaritmice ale uleiului de pește alimentar la modelele animale. *Lipide* 36(Suppl):S111, 2001.

Caracteristicile clinice ale pacientului cu stop cardiac

Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen MJ și colab.: Predicția morții subite cardiace: evaluarea studiilor și metodelor de evaluare a riscului de moarte subită aritmică. *Circulație* 108:110, 2003.

Myerburg RJ, Halperin H, Egan D și colab.: Activitate electrică fără puls - definiție, cauze, mecanisme, management și priorități de cercetare pentru următorul deceniu: Raport de la un atelier al Institutului național de inimă, plămâni și sânge. *Circulație* 128:2532, 2013.

Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al: Partea 1: Rezumat: 2010 Ghidurile Asociației Americane de Inimă pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Îngrijire Cardiovasculară de Urgență. *Circulație* 122 (Suppl 18): S640, 2010.

Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GK și colab.: Registrul național al investigatorilor de resuscitare cardiopulmonară: supraviețuirea după stopul cardiac în spital în timpul nopții și în weekend. *JAMA* 299:785, 2008.

Girotra S, Spertus JA, Li Y, et al: Tendințe de supraviețuire în stopurile cardiace pediatrice în spital: O analiză de la Get With The Guidelines-Resuscitation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6:42, 2013.

Chan PS, Krumholz HM, Nichol G, Nallamothu BK: American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators: Timp întârziat până la defibrilare după stop cardiac în spital. *N Engl J Med* 358:9, 2008.

Grupul de studiu hipotermie după stop cardiac: hipotermie terapeutică ușoară pentru a îmbunătăți rezultatul neurologic după stop cardiac. *N Engl J Med* 346:549, 2002.

Bernard SA, Gray TW, Buist MD și colab.: Tratamentul supraviețuitorilor în comat al stopului cardiac în afara spitalului cu hipotermie indusă. *N Engl J Med* 346:557, 2002.

Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, și colab.: Evaluarea sistematică a pacienților cu stop cardiac inexplicabil: Supraviețuitorii de stop cardiac cu registru de fracțiuni de ejeție conservate (CASPER). *Circulație* 120:278, 2009.

Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, și colab.: Stop cardiac în afara spitalului—Relevanța insuficienței cardiace. Registrul arestului circulator de la Maastricht. *Eur Heart J* 24:1204, 2003.

Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al: Disfuncția miocardică reversibilă la supraviețuitorii stopului cardiac în afara spitalului. *J Am Coll Cardiol* 40:2110, 2002.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. *Tiraj* 126:2020, 2012.

Bunch TJ, White RD, Gersh BJ și colab.: Rezultatele pe termen lung ale stopului cardiac în afara spitalului după defibrilarea timpurie cu succes. *N Engl J Med* 348:2626, 2003.

Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE și colab.: durată și mortalitatea QRS la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. *Am Heart J* 143:1085, 2002.

Pell JP, Corstorphine M, McConnachie A și colab.: Supraviețuirea după externare după stop cardiorespirator pre-spital din cauza etiologiei cardiace: tendințe temporale și impactul schimbărilor în managementul clinic. *Eur Heart J* 27:406, 2006.

Managementul stopului cardiac

Larkin G, Copes WS, Nathanson BH, Kaye W: Factori de pre-resuscitare asociați cu mortalitatea în 49.130 de cazuri de stop cardiac în spital: un raport de la Registrul Național pentru Resuscitare Cardiopulmonară. *Resuscitare* 81:302, 2010.

Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, et al: Tendințe în supraviețuirea după stop cardiac în spital. *N Engl J Med* 367:1912, 2012.

Eisenberg MS, Psaty BM: Definirea și îmbunătățirea ratelor de supraviețuire de la stop cardiac în comunitățile din SUA. *JAMA* 301:860, 2009.

Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al: Partea 1: rezumat executiv: 2010 Ghidurile Asociației Americane a Inimii pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Îngrijire Cardiovasculară de Urgență. *Circulație* 122 (Suppl 3): S640, 2010.

Morrison LJ, Visentin LM, Kiss A, et al: Validarea unei reguli pentru terminarea resuscitării în stopul cardiac în afara spitalului. *N Engl J Med* 355:478, 2006.

Weisfeldt ML, Becker LB: Resuscitarea după stop cardiac: un model trifazic sensibil la timp. JAMA 288:3035, 2002.

White RD, Hankins DG, Bugliosi TF: Șapte ani de experiență cu defibrilarea timpurie de către poliție și paramedici într-un sistem de servicii medicale de urgență. Resuscitation 39:145, 1998.

Myerburg RJ, Fenster J, Velez M, și colab: Impactul desfășurării mașinilor de poliție la nivelul comunității a defibrilatoarelor externe automate asupra stopului cardiac în afara spitalului. Circulation 106:1058, 2002.

Hollenberg J, Riva G, Bohm K și colab.: Defibrilarea timpurie cu dublă expediere în stopul cardiac în afara spitalului: pilotul SALSA. Eur Heart J 30:1781, 2009.

Dowie R, Campbell H, Donohoe R, Clarke P: Analiza „arborele de evenimente” a datelor despre stop cardiac în afara spitalului: Confirmarea importanței CPR a observatorului. Resuscitation 56:173, 2003.

Wik L, Hansen TB, Fylling F, et al: Întârzierea defibrilației pentru a oferi resuscitare cardiopulmonară de bază la pacienții cu fibrilație ventriculară în afara spitalului: un studiu randomizat. JAMA 289:1389, 2003.

Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA și colab: Primul ritm documentat și rezultatul clinic al stopului cardiac în spital în rândul copiilor și adulților. JAMA 295:50, 2006.

Kudenchuk PJ, Redshaw JD, Stubbs BA, et al: Impactul schimbărilor în practica de resuscitare asupra supraviețuirii și a rezultatului neurologic după stop cardiac în afara spitalului rezultat din aritmii neșocabile. Circulație 125:1787, 2012.

Dumas F, Rea TD, Fahrenbruch C, et al: Reanimarea cardiopulmonară numai compresia toracică este asociată cu o supraviețuire mai bună pe termen lung în comparație cu resuscitarea cardiopulmonară standard. Tiraj 29:435, 2013.

Sayre MR, Berg RA, Cave DM, et al: Resuscitare cardiopulmonară doar cu mâinile (doar compresie): un apel la acțiune pentru răspunsul spectatorilor la adulții care suferă de stop cardiac brusc în afara spitalului: un aviz științific pentru public de la Comitetul de îngrijire cardiovasculară de urgență al Asociației Americane de Inimă. Circulație 117:2162, 2008.

Valenzuela TD, Kern KB, Clark LL și colab.: Întreruperea compresiunilor toracice în timpul resuscitării sistemelor medicale de urgență. Circulație 112:1259, 2005.

Grupul de studiu SOS-KANTO: Reanimare cardiopulmonară de către trecători doar cu compresie toracică (SOS-KANTO): Un studiu observațional. Lancet 369:920, 2007.

Kellum MJ, Kennedy KW, Barney R, et al: Resuscitarea cardiocerebrală îmbunătățește supraviețuirea intactă din punct de vedere neurologic a pacienților cu stop cardiac în afara spitalului. Ann Emerg Med 52:244, 2008.

Bobrow BJ, Clark LL, Ewy GA și colab.: Resuscitarea cardiacă întreruptă minim de către furnizorii de servicii medicale de urgență pentru stop cardiac în afara spitalului. JAMA 229:1158, 2008.

Havel C, Berzlanovich A, Sterz F, et al: Siguranța, fezabilitate și efectele hemodinamice și fluxul sanguin ale compresiei-decompresiei active a toracelui și a abdomenului la pacienții cu stop cardiac. Crit Care Med 36:1832, 2008.

Pagina RL, Joglar JA, Kowal RC, et al: Utilizarea defibrilatoarelor externe automate de către o companie aeriană din SUA. N Engl J Med 343:1210, 2000.

Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB: Utilizarea publică a defibrilatoarelor externe automate. N Engl J Med 347:1242, 2002.

Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G și colab.: Rezultatele defibrilației rapide de către ofițerii de securitate după stop cardiac în cazinouri. N Engl J Med 343:1206, 2000.

Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al: Defibrilarea cu acces public și supraviețuirea după stop cardiac în afara spitalului. N Engl J Med 351:637, 2004.

Folke F, Lippert FK, Nielsen SL și colab.: Locația stopului cardiac în centrul orașului: plasarea strategică a defibrilatoarelor externe automate în locații publice. Circulație 120:510, 2009.

Drezner JA, Rao AL, Heistand J, et al: Eficacitatea planificării răspunsului de urgență pentru stop cardiac brusc în liceele din Statele Unite cu defibrilatoare externe automate. Circulație 120:518, 2009.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB și colab.: Utilizarea la domiciliu a defibrilatoarelor externe automatizate pentru stop cardiac brusc. N Engl J Med 358:1793, 2008.

Myerburg RJ, Feigal DW, Lindsay BD: Defecțiunea care pune viața în pericol a dispozitivelor cardiace implantabile. N Engl J Med 354:2309, 2006.

Shah JS, Maisel WH: Rechemarile și alertele de siguranță care afectează defibrilatoarele externe automate. JAMA 296:655, 2006.

Stiell IG, Wells GA, Field B, et al: Advanced cardiac life support in out-of-hospital heart stop. N Engl J Med 351:647, 2004.

Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA și colab: Durata eforturilor de resuscitare și supraviețuirea după stop cardiac în spital: un studiu observațional. Lancet 380:1473, 2012.

Larabee TM, Liu KY, Campbell JA, Little CM: Vasopresori în stop cardiac: O revizuire sistematică. Resuscitare 83:932, 2012.

Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al: Sindromul de stop cardiac: Epidemiologie, patofiziologie, tratament și prognostic: O declarație științifică a Comitetului Internațional de

Legătură pentru Resuscitare; Comitetul de îngrijire cardiovasculară de urgență al Asociației Americane de Inimă; Consiliul pentru Chirurgie Cardiovasculară și Anestezie; Consiliul pentru îngrijiri cardiopulmonare, perioperatorii și critice; Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliul pentru accident vascular cerebral. Resuscitare 79:350, 2008.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 ghiduri pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace - Rezumat executiv: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force și al Societății Europene de Cardiologie Comitetului pentru Ghidul de Practică a Comitetului de Management al Pacienților pentru Dezvoltarea Ghidurilor Aritmii și prevenirea morții subite cardiace). J Am Coll Cardiol 48:e247, 2006.

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for devicebased therapy of cardiac ritm anomalies: Executive summary: Un raport al ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardio 151:2085, 2008.

Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al: 2012 ACCF/AHA/HRS actualizare axată încorporată în ghidurile ACCF/AHA/HRS 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Heart Rhythm Society. Tiraj 127:e283, 2013.

Prevenirea stopului cardiac și a morții subite cardiace

Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP și colab: Evaluarea riscului noninvaziv la începutul unui infarct miocardic: studiul REFINE. J Am Coll Cardiol 50:2275, 2007.

Makikallio TH, Barthel P, Schneider R și colab.: Frecvența morții subite cardiace printre supraviețuitorii infarctului miocardic acut cu terapie medicală și revascularizare optimizată. Am J Cardiol 97:480, 2006.

Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al: Valoarea predictivă a inductibilității aritmiei ventriculare pentru tahicardia ventriculară ulterioară sau fibrilația ventriculară la pacienții cu implantare cu defibrilator automat multicentric (MADIT) II. J Am Coll Cardiol 47:98, 2006.

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al: Efectul dronedaronei asupra evenimentelor cardiovasculare în fibrilația atrială. N Engl J Med 360:668, 2009.

Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ și colab: Creșterea mortalității după terapia cu dronedarona pentru insuficiența cardiacă severă. N Engl J Med 358:2678, 2008.

Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL și colab: Dronedarona în fibrilația atrială permanentă cu risc ridicat. New Engl J Med 365:2268, 2011.

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al: Actualizare a ghidurilor privind moartea subită cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 24:13, 2003.

Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P și colab.: Ablatia profilactică cu cateter pentru prevenirea terapiei cu defibrilator. N Engl J Med 357:2657, 2007.

Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R și colab.: Meta-analiză a trialurilor de prevenire secundară a defibrilatorului cardioverter implantabil. Eur Heart J 21:2071, 2000.

Cygankiewicz I, Gillespie J, Zareba W, și colab.: Predictorii mortalității pe termen lung la pacienții cu defibrilatoare cardioverter implantabile Trial II (MADIT II) cu defibrilator automat multicentric. Ritmul inimii 6:468, 2009.

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P și colab.: Utilizarea profilactică a unui cardioverterdefibrilator implantabil după infarctul miocardic acut. N Engl J Med 351:2481, 2004.

Moss AJ, Schuger C, Beck CA și colab.: Reducerea terapiei neadecvate și a mortalității prin programarea ICD. N Engl J Med 367:2275, 2012.

Kadish A, Dyer A, Daubert JP și colab.: Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. N Engl J Med 350:2151, 2004.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB și colab.: Amiodarona sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med 352:225, 2005.

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med 350:2140, 2004.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med 361:1329, 2009.

Corrado D, Basso C, Pavei A, et al: Tendințe în moartea subită cardiovasculară la tinerii sportivi de competiție după implementarea unui program de screening de pregătire. JAMA 296:1593, 2006.

Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ și colab.: Recomandări și considerații legate de screening-ul de pregătire pentru anomalii cardiovasculare la sportivii de competiție: actualizare 2007: o declarație științifică de la Consiliul American Heart Association privind nutriția, activitatea fizică și metabolismul. Circulație 115:1643, 2007.

Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH și colab.: Screeningul pre-participare cardiovascular al tinerilor sportivi de competiție pentru prevenirea morții subite: propunere pentru un protocol european comun. Declarație de consens a Grupului de studiu de cardiologie sportivă a Grupului de lucru de reabilitare cardiacă și fiziologie a exercițiului și a Grupului de lucru de boli miocardice și pericardice al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 26:516, 2005.

Comisia Medicală a Comitetului Olimpic Internațional: Moartea subită cardiovasculară în sport. Recomandări Lausanne; Preparticipation Cardiovascular Screening: 10 decembrie 2004.

(http://www.olympic.org/Documents/Reports/EN/en_report_886.pdf).

Chaitman BR: O electrocardiogramă nu trebuie inclusă în screening-ul de pregătire de rutină a tinerilor sportivi. *Circulație* 116:2610, 2007.

Myerburg RJ, Vetter VL: Electrocardiogramele ar trebui incluse în screening-ul pre-participare a sportivilor. *Circulație* 116:2616, 2007.

Pelliccia A, Di Paolo FM, Corrado D și colab.: Dovezi pentru eficacitatea programului național italian de screening de pregătire pentru identificarea cardiomiopatiei hipertrofice la sportivii de competiție. *Eur Heart J* 27:2196, 2006.

Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM și colab: Prevalența electrocardiogramei anormale într-o populație mare, neselectată, supusă unui screening cardiovascular pre-participare. *Eur Heart J* 28:2006, 2007.

Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF și colab: Cost-eficacitatea screening-ului de pregătire pentru prevenirea morții subite cardiace la sportivii tineri. *Ann Intern Med* 152:276, 2010.

Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, et al: Recomandări pentru activități fizice și participarea la sporturi recreative pentru pacienții tineri cu boli cardiovasculare genetice. *Circulation* 109:2807, 2004.

Douglas PS: Salvarea vieților sportivilor este un motiv pentru a găsi un teren comun? *J Am Coll Cardiol* 152:1997, 2008.

Paterick TE, Paterick TJ, Fletcher GF, Maron BJ: Probleme medicale și juridice în evaluarea cardiovasculară a sportivilor de competiție. *JAMA* 294:3011, 2005.

Moarte subită și siguranță publică

Epstein AE, Miles WM, Benditt DG și colab: Probleme de siguranță personală și publică legate de aritmii care pot afecta conștiința: Implicații pentru reglementări și recomandări ale medicilor. O declarație medicală/științifică de la AHA și NASPE. *Circulation* 94:1147, 1996.

Hipotensiune arterială și sincopă

Hugh G. Calkins și Douglas P Zipes

DEFINIȚIE, 861

CLASIFICARE, 861

CAUZELE VASCULARE ALE SINCOPEI, 861

Hipotensiune arterială ortostatică, 862

Sincopă mediată de reflexe, 862

Hipotensiune arterială mediată neuronal sau sincopă (sincopă vasovagală), 863

Hipersensibilitate sinusului carotidian, 864

CAUZELE CARDIACE ALE SINOPEI, 864

CAUZE NEUROLOGICE ALE TRANZITORII

PIERDEREA CONȘTIINȚEI, 864

CAUZE METABOLICE ALE PIERDERILOR TRANZITORII

AL CONȘTIINȚEI, 864

TESTE DE DIAGNOSTIC, 864

Istoric, examen fizic și carotidă

Masaj sinusal, 864

Teste de laborator, 866

Testarea mesei înclinate, 866

Ecocardiografie, 866

Teste de stres și cateterism cardiac, 866

Electrocardiografie, 866

Testare electrofiziologică, 867

ABORDAREA EVALUĂRII A

PACIENȚI CU SINOPĂ, 868

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR, 869

Sincopă mediată neuronal, 869

PERSPECTIVE DE VIITOR, 871

REFERINȚE, 871

DEFINIȚIE

Sincopa, sau pierderea tranzitorie a conștienței (LOC) cauzată de hipoperfuzia cerebrală globală tranzitorie, se caracterizează prin debut rapid, durată scurtă și recuperare spontană.¹ LOC rezultă dintr-o reducere a fluxului sanguin către sistemul de activare reticular situat în trunchiul cerebral și nu necesită terapie electrică sau chimică pentru inversare. Metabolismul creierului, spre deosebire de cel al multor alte organe, depinde în mod deosebit de perfuzie. În consecință, încetarea fluxului sanguin cerebral duce la LOC în aproximativ 10 secunde. Restabilirea comportamentului și orientării adecvate după un episod sincopal este de obicei imediată. Amnezia retrogradă, deși mai puțin frecventă, poate fi prezentă la adulții în vârstă. Este important să recunoaștem că sincopa, așa cum este definită mai sus, reprezintă un subset al unui spectru mult mai larg de afecțiuni care pot duce la LOC tranzitorie, inclusiv afecțiuni precum accidentul vascular cerebral și crizele epileptice. Cauzele nonsincopale ale LOC tranzitorii diferă prin mecanismul și durata lor.¹

Sincopa este o problemă clinică importantă, deoarece este frecventă, costisitoare și adesea invalidantă; poate provoca vătămări; și poate fi singurul semn de avertizare înainte de moartea subită cardiacă¹⁻³ (vezi capitolul 39). Pacienții cu sincopă reprezintă 1% din internările în spital și 3% din vizitele la secțiile de urgență. Sondajele adulților tineri au arătat că până la 50% raportează un episod anterior de LOC. Majoritatea acestor episoade sunt evenimente izolate care nu ajung niciodată la asistență medicală. Prevalența unui prim episod de sincopă este deosebit de mare între vârstele de 10 și 20 de ani.⁴ Vârful suplimentare ale prevalenței primelor episoade sincopale apar la aproximativ 60 și 80 de ani.⁴ Pacienții care suferă de sincopă raportează, de asemenea, o calitate a vieții semnificativ redusă. Mai mult, sincopa poate avea ca rezultat leziuni traumatiche.⁵

Prognosticul pacienților cu sincopă variază foarte mult în funcție de diagnostic. Pacienții cu sincopă în cadrul bolii cardiace structurale sau bolii electrice primare au o incidență crescută a morții subite și a mortalității generale. Sincopa cauzată de hipotensiunea ortostatică este asociată cu o creștere de două ori a mortalității, ceea ce reflectă prezența unor afecțiuni comorbide multiple la acest grup de pacienți. În schimb, pacienții tineri cu sincopă mediată neuronal au un prognostic excelent.

CLASIFICARE

În tabelele 40-1 și 40-2 sunt prezentate considerentele de diagnostic la pacienții cu LOC tranzitorie reală sau aparentă (Tabelul 40-1) și, de asemenea, la cei cu sincopă (Tabelul 40-2). O abordare a diagnosticului diferențial al LOC tranzitorie este subliniată în Figura 40-1.1. Sincopa poate fi distinsă de majoritatea celorlalte cauze de LOC tranzitorie prin întrebarea dacă LOC a fost tranzitorie, de debut rapid, de scurtă durată și urmată de recuperare spontană. Dacă răspunsul la fiecare dintre aceste întrebări este da și LOC tranzitorie nu a rezultat din traumatismele craniene, considerentele de diagnostic includ sincopa adevărată în care mecanismul LOC tranzitoriu este hipoperfuzia cerebrală globală, crize epileptice, sincopa psihogenă și alte cauze rare. Este important să se ia în considerare condițiile non-sincopale atunci când se evaluează un pacient cu LOC tranzitorie, cum ar fi tulburările metabolice, epilepsia sau alcoolul, precum și condițiile în care conștiința este doar aparent pierdută (adică, reacția de conversie). Aceste cauze psihogene ale sincopei, fiind recunoscute cu o frecvență crescută, sunt de obicei diagnosticate la pacienții cu vârsta de 40 de ani sau mai mici și mai ales la cei cu antecedente de boală psihiatrică.

Diagnosticul diferențial al sincopei (vezi Tabelul 40-2) include cauzele vasculare ca fiind cele mai frecvente, urmate de cauzele cardiace, aritmiile fiind cele mai frecvente (vezi capitolul 37). Deși cunoașterea condițiilor comune care pot provoca sincopa este esențială și permite clinicianului să ajungă la o cauză probabilă a sincopei la majoritatea pacienților, este la fel de important să fie conștienți de câteva cauze mai puțin frecvente, dar potențial letale ale sincopei, cum ar fi sindromul QT lung, displazia ventriculară dreaptă aritmogenă, sindromul Brugada, cardiopatia ventriculară hipertrofică (FV), tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică, sindrom QT scurt și embolii pulmonare⁶⁻¹¹ (vezi capitolul 32).

Este important să recunoaștem că distribuția cauzelor sincopei variază atât cu vârsta pacientului, cât și cu cadrul clinic în care pacientul este evaluat. Sincopa mediată neuronal și alte cauze ale sincopei mediate prin reflexe sunt cele mai frecvente cauze de sincopă la orice vârstă și în orice cadru. Cauzele cardiace ale sincopei, în special tahiaritmiile și bradiaritmiile cardiace, sunt a doua cea mai frecventă cauză de sincopă. Incidența cauzelor cardiace ale sincopei este mai mare la adulții în vârstă și la pacienții evaluați în secțiile de urgență. Hipotensiunea ortostatică este extrem de neobișnuită la pacienții cu vârsta sub 40 de ani, dar este frecventă la adulții foarte vârstnici (vezi capitolul 76).

CAUZE VASCULARE ALE SINCOPEI

Cauzele vasculare ale sincopei, în special sincopa mediată de reflex și hipotensiunea ortostatică, sunt de departe cele mai frecvente cauze și reprezintă cel puțin o treime din toate episoadele sincopale.

Sincopă (vezi Tabelul 40-2)

Boală neurologică sau cerebrovasculară

Epilepsie

Atacul ischemic tranzitoriu vertebrobazilar

Sindroame metabolice și comă

Hiperventilație cu hipocapnie

Hipoglicemie

Hipoxemie

Intoxicare cu droguri sau alcool

Comă

Sincopa psihogenă

Anxietate, tulburare de panică

Tulburări de somatizare

TABELUL 40-2 Cauzele Sincopei

Vascular

Anatomic

Sindroame de furt vascular (sindrom de furt subclavian)

Ortostatic

Insuficiență autonomă

Idiopat

Scăderea volumului

induse de droguri și alcool

Reflex mediat

Hipersensibilitate sinusului carotidian

Sincopă mediată neuronal (obișnuit leșin, vasodepresor, neurocardiogen, vasovagal)

Sincopa glosfaringiană

Situaționale (hemoragie acută, tuse, defecare, râs, micțiune, strănut, înghițire, postprandial)

Cardiac

Anatomic

Boala obstructivă a valvei cardiace

Disecția aortică

Mixom atrial

Boală pericardică, tamponare

Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică

Ischemie miocardică, infarct

Embolie pulmonară

Hipertensiune pulmonară

Aritmii

Bradiaritmii

Bloc atrioventricular

Disfuncția nodului sinusal, bradicardie

Tahiaritmii

Tahicardie supraventriculară

Fibrilația atrială

Tahicardie supraventriculară paroxistică (AVNRT, WPW)

Alte

Tahicardie ventriculară

Boala cardiacă structurală

Sindroame moștenite (ARVD, HCM, sindromul Brugada, sindromul QT lung)

Proaritmie indusă de medicamente

Implant de stimulare cardiacă sau defecțiune a ICD

Sincopă de origine necunoscută

AVNRT = tahicardie cu reintrare nodale AV; ARVD = displazie ventriculară dreaptă aritmogenă; HCM = cardiomiopatie hipertrofică; WPW = sindrom Wolff-Parkinson-White.

Hipotensiune arterială ortostatică

Starea în picioare deplasează 500 până la 800 ml de sânge către abdomen și extremitățile inferioare, rezultând astfel o scădere bruscă a întoarcerii venoase la inimă. Această scădere duce la o scădere a debitului cardiac și la stimularea baroreceptorilor aortici, carotidieni și cardiopulmonari, ceea ce declanșează o creștere reflexă a fluxului simpatic. Ca urmare, ritmul cardiac, contractilitatea cardiacă și rezistența vasculară cresc pentru a menține tensiunea arterială sistemică stabilă (TA) în picioare. Intoleranța ortostatică este un termen folosit pentru a se referi la semnele și simptomele unei anomalii în orice parte a acestui sistem de control al TA. Simptomele intoleranței ortostatice includ sincopă, amețeli/presincopă, tremor, slăbiciune, oboseală, palpitații, diaforeza și vedere încețoșată sau de tunel. Hipotensiunea ortostatică este definită ca o scădere cu 20 mm Hg a TA sistolică sau o scădere cu 10 mm Hg a TA diastolică în decurs de 3 minute de la starea în picioare. Hipotensiunea ortostatică poate fi asimptomatică sau asociată cu simptomele intoleranței ortostatice tocmai enumerate. Aceste simptome sunt adesea agravate imediat ce apar dimineața sau după mese sau exerciții fizice. Hipotensiunea ortostatică inițială este definită ca o scădere a TA cu mai puțin de 40 mm Hg imediat în picioare, cu revenire rapidă la normal (<30 secunde).¹⁷ În schimb, hipotensiunea ortostatică progresivă întârziată se caracterizează printr-o scădere progresivă lentă a TA sistolică în picioare.¹⁸ Sincopa care apare după mese, în special la vârstnici, poate rezulta redistribuirea sângelui la persoanele în vârstă. O scădere a TA sistolică de aproximativ 20 mm Hg la aproximativ 1 oră după masă a fost raportată la până la o treime dintre rezidenții de aziluri de bătrâni. Deși de obicei este asimptomatică, poate duce la amețeli sau sincopă.

Medicamentele care fie provoacă depleție de volum, fie au ca rezultat vasodilatație sunt cele mai frecvente cauze ale hipotensiunii ortostatice (Tabelul 40-3). Pacienții vârstnici sunt deosebit de susceptibili la efectele hipotensive ale medicamentelor din cauza sensibilității reduse a baroreceptorilor, scăderii fluxului sanguin cerebral, risipei renale de sodiu și a unui mecanism afectat de sete care se dezvoltă odată cu îmbătrânirea. Hipotensiunea ortostatică poate rezulta și din cauze neurogenice, care pot fi subclasificate în insuficiență autonomă primară și secundară (vezi capitolul 89). Cauzele primare sunt în general idiopatice, în timp ce cauzele secundare sunt asociate cu o anomalie biochimică sau structurală cunoscută sau sunt văzute ca parte a unei anumite boli sau sindrom.

Există trei tipuri de insuficiență autonomă primară. Insuficiența autonomă pură (sindromul Bradbury-Eggleston) este o tulburare sporadică idiopatică caracterizată prin hipotensiune arterială ortostatică, de obicei în combinație cu dovezi de insuficiență autonomă mai răspândită, cum ar fi tulburări ale intestinului, vezicii urinare, ale funcției de termoreglare și sexuale. Pacienții cu insuficiență autonomă pură au niveluri reduse de norepinefrină în plasmă în decubit dorsal. Atrofia sistemelor multiple (sindromul Shy-Drager) este o tulburare sporadică, progresivă, cu debut la adulți, caracterizată prin disfuncție autonomă, parkinsonism și ataxie în orice combinație. Al treilea tip de insuficiență autonomă primară este boala Parkinson cu insuficiență autonomă. Un mic subgrup de pacienți cu boală Parkinson poate prezenta, de asemenea, insuficiență autonomă, inclusiv hipotensiune

arterială ortostatică. În plus față de aceste forme de insuficiență cronică autonomă este o neuropatie panautonomică acută rară. Această neuropatie apare în general la tineri și are ca rezultat insuficiență simpatică și parasimpatică severă pe scară largă cu hipotensiune ortostatică, pierderea transpirației, perturbarea funcției vezicii urinare și a intestinului, ritm cardiac fix și pupile dilatate fixe.

Sindromul tahicardiei ortostatice posturale (POTS) este o formă mai ușoară de insuficiență autonomă cronică și intoleranță ortostatică caracterizată prin prezența simptomelor de intoleranță ortostatică, o creștere de 28 bătăi/min sau mai mult a frecvenței cardiace și absența unei modificări semnificative a TA în 5 minute de la starea în picioare sau de la înclinare verticală nu are o bază precisă pentru căi fiziologice. fost bine definit. Unii pacienți au atât POTS cât și sincopă mediată neuronal.¹⁵

Sincopă mediată de reflexe

Cauzele sincopelor mediate de reflexe sunt enumerate în Tabelul 40-2. În acest grup de afecțiuni reflexele cardiovasculare care controlează circulația devin inadecvate ca răspuns la un declanșator, ceea ce are ca rezultat vasodilatație cu sau fără bradicardie și o scădere a TA și hipoperfuzie cerebrală globală. În fiecare caz, reflexul este compus dintr-un declanșator (membrul aferent) și un răspuns (membrul eferent). Acest grup de sindroame sincopale mediate de reflex are în comun limbul de răspuns al reflexului, care constă în creșterea tonusului vagal și retragerea tonusului simpatic periferic și duce la bradicardie, vasodilatație și, în final, hipotensiune arterială, presincopă sau

sincopă. Dacă predomină hipotensiunea arterială secundară vasodilatației periferice, aceasta este clasificată ca răspuns reflex de tip vasodepresor; dacă predomină bradicardia și/sau asistolia, aceasta este clasificată ca răspuns cardio-inhibitor; iar când atât vasodilatația, cât și bradicardia joacă un rol, aceasta este clasificată ca răspuns mixt. Ceea ce distinge aceste cauze ale sincopelor sunt declanșatorii specifici. De exemplu, sincopa indusă de micțiune rezultă din activarea mecanoreceptorilor din vezică, sincopa indusă de defecație rezultă din aportul neuronal de la receptorii de tensiune din peretele intestinal și sincopa indusă de deglutiție rezultă din impulsuri neuronale aferente care decurg din tractul gastrointestinal superior. Cele mai comune două tipuri de sincopă mediată de reflex, hipersensibilitatea sinusului carotidian și hipotensiunea mediată neuronal, sunt discutate mai târziu. Identificarea declanșatorului este importantă datorită implicațiilor sale terapeutice, evitarea declanșatorului prevenind posibil episoadele sincopale ulterioare.

Hipotensiune arterială mediată neuronal sau sincopă (sincopă vasovagală)

Termenul hipotensiune arterială mediată neuronal sau sincopă (cunoscută și sub denumirea de sincopă neurocardiogenă, vasodepresoare și vasovagală și „leșin”) a fost folosit pentru a descrie o anomalie comună în reglarea TA, caracterizată printr-un debut brusc de hipotensiune cu sau fără bradicardie. Declanșatoare asociate cu dezvoltarea

Sincopa mediată neuronal include stresul ortostatic, cum ar fi o stare în picioare prelungită sau un duș fierbinte, și stresul emoțional, cum ar fi poate rezulta din vederea sângelui.^{1,2,13,16} O mare parte a pacienților cu sincopă mediată neuronal pot avea tulburări psihice minore. prin pooling venos. Această reducere duce la o scădere a debitului cardiac și a TA, care este sesizat de baroreceptorii arteriali. Nivelurile crescute de catecolamine rezultate, combinate cu umplerea venoasă redusă, conduce la un ventricul cu contractare viguroasă, cu depleție de volum. Inima însăși este implicată în acest reflex în virtutea prezenței mecanoreceptorilor sau fibrelor C, constând din fibre nemielinice găsite în atri, ventriculi și artera pulmonară. S-a propus că contracția viguroasă a unui ventricul deplet de volum duce la activarea acestor receptori la indivizii susceptibili. Aceste fibre C aferente se proiectează central către nucleul vagal dorsal al medulului și pot duce la retragerea „paradoxală” a tonusului simpatic periferic și o creștere a tonusului vagal, care la rândul său provoacă vasodilatație și bradicardie. Consecința clinică finală este sincopa sau presincopa. Cu toate acestea, nu toate sincopele mediate neuronal rezultă din activarea mecanoreceptorilor. La oameni, vederea sângelui sau a emoțiilor extreme pot declanșa sincopa, sugerând astfel că centrii neuronali superiori pot participa și la patofiziologia sincopei vasovagale. În plus, mecanismele centrale pot contribui la producerea de sincope mediate neuronal.

Hipersensibilitate sinusului carotidian

Sincopa cauzată de hipersensibilitatea sinusului carotidian rezultă din stimularea baroreceptorilor sinusului carotidian localizați în artera carotidă internă deasupra bifurcației arterei carotide comune. Hipersensibilitatea sinusului carotidian este detectată la aproximativ o treime dintre pacienții vârstnici evaluați pentru sincopă sau căderi.^{1,2,20} Este important, totuși, să recunoaștem că hipersensibilitatea sinusului carotidian este observată frecvent și la pacienții vârstnici asimptomatici. Astfel, diagnosticul de hipersensibilitate a sinusului carotidian trebuie abordat cu prudență după excluderea cauzelor alternative ale sincopei. Odată diagnosticată, implantarea stimulatorului cardiac cu două camere este recomandată pentru pacienții cu sincopă recurentă sau căderi rezultate din hipersensibilitatea sinusului carotidian.²² Liniile directoare ale Asociației Americane de Inimă/Colegiului American de Cardiologie/Societatea de Ritm Inimii pentru implantarea dispozitivului au dat acestuia o indicație de clasa I pentru implantarea stimulatorului. fără evenimente clare, provocatoare, implantarea stimulatorului cardiac este mai puțin recomandată (clasa IIA).

CAUZE CARDIACE ALE SINCOPEI

Cauzele cardiace ale sincopei, în special tahiaritmiile și bradiaritmiile, sunt a doua cea mai frecventă cauză a sincopei și reprezintă 10% până la 20% din episoadele sincopale (vezi Tabelul 40-2 și Capitolul 39). Tahicardia ventriculară (TV) este cea mai frecventă tahiaritmie care poate provoca sincopa. Tahicardia supraventriculară (SVT) poate provoca, de asemenea, sincopă, deși marea majoritate a pacienților cu aritmii supraventriculare prezintă simptome mai puțin severe, cum ar fi palpitații, dispnee și amețeală. Bradiaritmiile care pot duce la sincopă includ sindromul sinusului bolnav și blocul atrioventricular (AV).

Cauzele anatomice ale sincopei includ obstrucția fluxului sanguin, cum ar fi embolia pulmonară masivă (vezi capitolul 73), mixomul atrial (vezi capitolul 69) sau stenoza aortică (vezi capitolul 63).

CAUZE NEUROLOGICE ALE PIERDEREI TRANZITORII A CONȘTIENTĂ

Cauzele neurologice ale LOC tranzitorie, inclusiv migrene, convulsii, malformații Arnold-Chiari și atacuri ischemice tranzitorii, sunt surprinzător de mai puțin frecvente și reprezintă mai puțin de 10% din toate cazurile de sincopă (vezi capitolele 59 și 87). Majoritatea pacienților la care este stabilită o cauză „neurologică” a LOC tranzitorie se găsesc de fapt că au avut o convulsie mai degrabă decât o sincopă adevărată.

CAUZE METABOLICE ALE PIERDEREI TRANZITORII A CONȘTIENTEI

Cauzele metabolice ale LOC tranzitorii sunt rare și reprezintă mai puțin de 5% din episoadele sincopale. Cele mai frecvente cauze metabolice ale sincopei sunt hipoglicemia (vezi capitolul 61), hipoxia și hiperventilația. Stabilirea hipoglicemiei ca cauză a LOC aparentă necesită demonstrarea hipoglicemiei în timpul episodului sincopal. Deși sincopa indusă de hiperventilație a fost în general considerată a fi cauzată de o reducere a fluxului sanguin cerebral, un studiu a demonstrat că hiperventilația singură nu a fost suficientă pentru a provoca sincopa. Această observație sugerează că sincopa indusă de hiperventilație poate avea și o componentă psihologică. Tulburările psihice pot provoca, de asemenea, sincopă. Până la o pătrime dintre pacienții cu sincopă de origine necunoscută pot prezenta tulburări psihiatrice pentru care sincopa aparentă este unul dintre simptomele inițiale^{1,2} (vezi capitolul 86).

TESTE DE DIAGNOSTIC

Identificarea cauzei precise a sincopei este adesea o provocare. Deoarece sincopa apare de obicei sporadic și rar, este extrem de dificil fie să examinezi un pacient, fie să obții o electrocardiogramă (ECG) în timpul unui episod de sincopă. Din acest motiv, scopul principal în evaluarea unui pacient cu sincopă este de a ajunge la o determinare prezumtivă a cauzei sincopei.

Istoric, examen fizic și masaj sinusului carotidian

Istoricul și examenul fizic sunt de departe cele mai importante componente ale evaluării unui pacient cu LOC tranzitorie și sincopă și pot fi utilizate pentru identificarea cauzei la peste 25% dintre pacienți.^{1,2,12,23} Informații maxime pot fi obținute din istoricul clinic atunci când este abordată într-un mod sistematic și detaliat. Evaluarea inițială ar trebui să înceapă prin a determina dacă pacientul a experimentat într-adevăr un episod sincopal, întrebând următoarele: (1) Pacientul a experimentat LOC complet? (2) A fost LOC tranzitorie cu debut rapid și de scurtă durată? (3) Pacientul și-a revenit spontan, complet și fără sechele? și (4) Pacientul și-a pierdut tonusul postural? Dacă răspunsul la una sau mai multe dintre aceste întrebări este negativ, trebuie suspectate alte cauze non-sincopale ale LOC tranzitorii. Deși căderile pot fi diferențiate de sincopă prin absența LOC, a fost

raportată o suprapunere între simptomele căderilor și sincopei^{1,2} deoarece persoanele în vârstă pot prezenta amnezie pentru episodul LOC. Atunci când se evaluează un pacient cu sincopă, o atenție deosebită trebuie acordată apoi asupra (1) stabilirii dacă pacientul are antecedente de boală cardiacă sau boli metabolice (adică, diabet) sau antecedente familiale de boală cardiacă, sincopă sau moarte subită; (2) identificarea medicamentelor care ar fi putut juca un rol în sincopă, în special a celor care pot provoca hipotensiune arterială, bradicardie/bloc cardiac sau un răspuns proaritmie (medicamente antiaritmice); (3) cuantificarea numărului și cronicității episoadelor sincopale și presincopale anterioare; (4) identificarea factorilor precipitanți, inclusiv poziția corpului și activitatea imediat înainte de sincopă; și (5) cuantificarea tipului și a duratei simptomelor prodromale și de recuperare. De asemenea, este util să obțineți relatări atente de la martori pentru a oferi o descriere detaliată a episodului, inclusiv modul în care pacientul s-a prăbușit și culoarea pielii și modelul de respirație al pacientului, durata inconștienței și mișcările din timpul episodului de inconștiență. Caracteristicile istoricului clinic cele mai utile în diferențierea hipotensiunii mediate neuronal, aritmiei, convulsiilor și sincopei psihogene sunt rezumate în Tabelul 40-4.

Istoricul clinic obținut de la pacienții cu sincopă legată de bloc AV și TV sunt similare. În fiecare caz, sincopa apare în mod obișnuit cu mai puțin de 5 secunde de avertizare și cu puține, dacă nu există, simptome prodromale și de recuperare. Caracteristici demografice care sugerează că

Rezultatele sincopei dintr-o aritmie precum blocul VT sau AV includ sexul masculin, mai puțin de trei episoade anterioare de sincopă și vârsta crescută. Caracteristicile istoricului clinic care indică un diagnostic de sincopă mediată neuronal includ palpitații, vedere încețoșată, greață, căldură, diaforeză sau amețeli înainte de sincopă și prezența greaței, căldurii, diaforezei sau oboselii după sincopă.

Caracteristicile istoricului clinic utile pentru a distinge crizele de sincopă includ orientarea în urma unui eveniment, o față albastră sau care nu devine palid în timpul evenimentului, spuma la nivelul gurii, dureri musculare, senzație de somnolență după eveniment și o durată de inconștiență mai mare de 5 minute. Mușcarea limbii indică puternic mai degrabă o convulsie decât sincopa ca cauză a LOC. Un studiu recent a raportat că antecedentele de mușcătură de limbă în timpul unui episod de LOC au avut o sensibilitate de 33% și o specificitate de 96% în prezicerea unei convulsii ca cauză a LOC.²⁴ Alte constatări care sugerează o criză ca cauză a episodului sincopal includ (1) o aură înainte de episod, (2) deviația orizontală a ochiului în timpul episodului, (4) și pulsul (4) crescut în timpul episodului; durere de cap în urma evenimentului. Incontinența urinară sau fecală poate fi observată fie cu o convulsie, fie cu un episod sincopal, dar apare mai frecvent cu o convulsie. Crizele de Grand mal sunt de obicei asociate cu mișcări tonico-clonice. Este important de remarcat faptul că sincopa cauzată de ischemia cerebrală poate duce la rigiditate decorticală cu mișcări clonice ale brațelor. Crizele akinetice sau de tip petit mal pot fi recunoscute prin lipsa de reacție a pacientului în absența pierderii tonusului postural. Crizele lobului temporal durează câteva minute și sunt caracterizate prin confuzie,

modificări ale LOC și semne autonome, cum ar fi înroșirea feței. Insuficiența bazilară vertebrală trebuie considerată cauza sincopei dacă apare în asociere cu alte simptome de ischemie a trunchiului cerebral (de exemplu, diplopie, tinitus, slăbiciune focală sau pierdere senzorială, vertij sau disartrie). Sincopa mediată de migrenă este adesea asociată cu o durere de cap unilaterală pulsantă, scotoame scintilante și greață.

Examenul fizic

În plus față de un examen cardiac complet, o atenție deosebită trebuie acordată dacă este prezentă o boală cardiacă structurală, definirea nivelului de hidratare al pacientului și detectarea prezenței unor anomalii neurologice semnificative care sugerează o disautonomie sau un accident cerebrovascular. Semnele vitale ortostatice sunt o componentă critică a evaluării. Tensiunea arterială și ritmul cardiac al pacientului trebuie determinate în decubit dorsal și apoi repetate în fiecare minut timp de aproximativ 3 minute în picioare. Cele două anomalii care ar trebui căutate sunt (1) hipotensiunea ortostatică precoce, definită ca o scădere de 20 mm Hg a TA sistolică sau o scădere de 10 mm Hg a TA diastolică în 3 minute de stat și (2) POTS, care este definită ca o creștere de 28 de bătăi/min sau mai mare, împreună cu simptomele de toleranță sau ortostatică în 5 minute. Semnificația POTS constă în suprapunerea sa strânsă cu sincopa mediată neuronal.

Masaj sinusului carotidian

Masajul sinusului carotidian trebuie efectuat după verificarea băuturilor la pacienții mai în vârstă de 40 de ani cu sincopă, prin aplicarea unei presiuni ușoare peste pulsația carotidiană, mai întâi pe o parte și apoi pe cealaltă, chiar sub unghiul maxilarului unde se află bifurcația carotidiană. Presiunea trebuie aplicată timp de 5 până la 10 secunde atât în decubit dorsal, cât și în poziție verticală, deoarece un răspuns anormal la masajul sinusului carotidian este prezent doar în poziție verticală la până la o treime dintre pacienți. Deoarece principalele complicații asociate cu efectuarea masajului sinusului carotidian sunt neurologice, masajul sinusului carotidian trebuie evitat la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii anterioare, accidente vasculare cerebrale în ultimele 3 luni și bătăi carotidiene, cu excepția cazului în care stenoza semnificativă a fost exclusă de studiile Doppler carotidian. Un răspuns normal la masajul sinusului carotidian este o scădere tranzitorie a ratei sinusurilor, prelungirea conducerii AV sau ambele. Hipersensibilitatea sinusului carotidian este definită ca o pauză sinusală mai lungă de 3 secunde și/sau o scădere a TA sistolică de 50 mm Hg sau mai mare. Răspunsul la masajul sinusului carotidian poate fi clasificat drept cardioinhibitor

(asistolă), vasodepresiv (căderea TA sistolică) sau mixtă. Diagnosticul hipersensibilității sinusului carotidian ca cauză a sincopei necesită reproducerea simptomelor pacientului în timpul masajului sinusului carotidian.

Teste de laborator

Teste de sânge

Utilizarea de rutină a testelor de sânge, cum ar fi electroliții serici, enzimele cardiace, glucoza și nivelurile hematocritului, are valoare diagnostică scăzută la pacienții cu sincopă și, prin urmare, nu este recomandată în mod obișnuit.

Testarea masei inclinabile

Testul cu masa basculabilă este un test de diagnostic valoros pentru evaluarea pacienților cu sincopă^{1,2,13,16,25}, cu un răspuns pozitiv care indică susceptibilitatea la sincopă mediată neuronal. Testarea înclinării în poziție verticală se efectuează, în general, timp de 30 până la 45 de minute, după o fază de stabilizare a preînclinării orizontale de 20 de minute la un unghi între 60 și 80 de grade (cel mai frecvent fiind 70 de grade). Sensibilitatea testului poate fi crescută, împreună cu o scădere asociată a specificității, prin utilizarea unor durate mai lungi de înclinare, unghiuri de înclinare mai abrupte și agenți provocatori, cum ar fi izoproterenolul sau nitroglicerina. Când izoproterenolul este utilizat ca agent provocator, se recomandă ca viteza de perfuzie să fie crescută treptat de la 1 la 3 pg/min pentru a crește frecvența cardiacă cu 25% mai mare decât valoarea inițială. Când se utilizează nitroglicerina, o doză fixă de 300 până la 400 pg spray cu nitroglicerina trebuie administrată sublingual după o fază nemedicamentată de 20 de minute cu pacientul în poziție verticală. Aceste două abordări provocatoare sunt echivalente în acuratețea diagnosticului. În absența provocării farmacologice, specificitatea testului a fost estimată la 90%; atunci când se folosesc agenți provocatori, specificitatea scade semnificativ.

Principala indicație pentru testarea înclinării în poziție verticală este confirmarea unui diagnostic de sincopă mediată neuronal atunci când evaluarea inițială a fost insuficientă pentru a stabili acest diagnostic. Testarea înclinării în poziție verticală nu este, în general, recomandată la pacienții la care diagnosticul poate fi stabilit din istoricul inițial și examenul fizic. Cu toate acestea, pentru unii pacienți, confirmarea diagnosticului cu un răspuns pozitiv la testarea înclinării în poziție verticală este foarte liniștitoare. Inducerea hipotensiunii/bradicardiei reflexe fără reproducerea sincopei indică un diagnostic de sincopă mediată neuronal, dar este un răspuns mai puțin specific. Dacă un pacient are o boală cardiacă structurală, alte cauze cardiovasculare ale sincopei ar trebui excluse înainte de a lua în considerare un răspuns pozitiv la testarea înclinării în poziție verticală ca fiind diagnosticul de sincopă mediată neuronal. Testarea înclinării în poziție verticală este, de asemenea, indicată în evaluarea pacienților pentru care a fost determinată cauza sincopei (adică asistolia) dar prezența sincopei mediate neuronal la înclinarea verticală ar influența tratamentul. Testarea înclinării în poziție verticală s-a dovedit, de asemenea, a fi valoroasă la pacienții cu cauze psihogene de sincopă, deoarece poate declanșa LOC în asociere cu o TA și o frecvență cardiacă normale. Inducerea LOC fără modificarea semnelor vitale indică puternic un diagnostic de pseudosincopă psihogenă. Testarea înclinării în poziție verticală nu are nicio valoare în evaluarea eficacității tratamentului sincopei mediate neuronal.

Ecocardiografie

Ecocardiogramele sunt utilizate în mod obișnuit pentru a evalua pacienții cu sincopă, dar ghidurile actuale sugerează că o ecocardiogramă ar trebui efectuată numai la pacienții suspecți de a avea boală cardiacă structurală. debut. Constatările ecocardiografice considerate diagnostice ale cauzei sincopei includ stenoza aortică severă, tamponada pericardică, disecția aortică, anomaliile congenitale ale arterelor coronare și mixoamele atriale obstructive sau trombi. Constatările de afectare a funcției ventriculare drepte sau stângi, dovezi de supraîncărcare ventriculară dreaptă sau hipertensiune pulmonară (embolie pulmonară) sau prezența cardiomiopatiei hipertrofice (vezi capitolul 66) sunt de importanță prognostică și justifică teste diagnostice suplimentare.

Teste de stres și cateterism cardiac

Ischemia miocardică este o cauză puțin probabilă a sincopei și, atunci când este prezentă, este de obicei însoțită de angină pectorală (vezi capitolul 49). Utilizarea testelor de stres (vezi capitolul 13) este cel mai bine rezervată pacienților la care sincopa sau presincopa a apărut în timpul sau imediat după efort în asociere cu dureri toracice sau la un pacient cu risc crescut de boală coronariană.^{1,2,12} Sincopa care apare în timpul efortului este sugestivă pentru o cauză cardiacă. În schimb, sincopa după exercițiu este de obicei cauzată de sincopa mediată neuronal. Chiar și la pacienții cu sincopă în timpul efortului, este foarte puțin probabil ca testarea efortului să declanșeze un alt eveniment. Angiografia coronariană este recomandată la pacienții cu sincopă suspectată a fi datorată, direct sau indirect, ischemiei miocardice.

Electrocardiografie

ECG cu 12 derivații este o altă componentă importantă în evaluarea unui pacient cu sincopă (vezi capitolul 12). ECG inițial are ca rezultat stabilirea unui diagnostic la aproximativ 5% dintre pacienți și sugerează un diagnostic la alți 5% dintre pacienți. Constatările specifice care pot identifica cauza probabilă a sincopei includ prelungirea QT (sindromul QT lung), prezența unui interval PR scurt și a unui val delta (sindromul Wolff-Parkinson-White), prezența unui model de bloc de ramură dreaptă cu supradenivelare a segmentului ST (sindromul Brugada), dovezi de infarct miocardic acut, bloc AV prealabil cu val T drept înalt, (displazie ventriculară dreaptă aritmogenă). Orice constatare anormală la ECG de bază este un predictor independent al sincopei cardiace sau al mortalității crescute și sugerează necesitatea de a continua evaluarea cauzelor cardiace ale sincopei.^{1,2} Majoritatea pacienților cu sincopă au constatări normale pe ECG, ceea ce este util deoarece sugerează o probabilitate scăzută a unei cauze cardiace a sincopei și este asociat cu un prognostic excelent la un pacient tânăr, în special cu un prognostic excelent. În ciuda randamentului scăzut de diagnostic al electrocardiografiei, testul este ieftin și lipsit de riscuri și este considerat o parte standard a evaluării practice a tuturor pacienților cu sincopă.^{1,2,12.}

Electrocardiografie medie a semnalului

Electrocardiografia medie a semnalului (SAECG) (vezi capitolul 34) este o tehnică neinvazivă utilizată pentru a detecta semnale de amplitudine mică în porțiunea terminală a complexului QRS (potențiale tardive), care sunt un substrat pentru aritmiile ventriculare. Spre deosebire de un ECG standard, rolul SAECG în evaluarea pacienților cu sincopă nu este bine stabilit și nu este recomandat ca parte standard a evaluării pacienților cu sincopă.^{1,2,12} Una dintre puținele situații în care SAECG are valoare diagnostică este atunci când se ia în considerare un diagnostic de displazie aritmogenă de ventricul drept.

Înregistrare Holter și Telemetrie

Monitorizarea ECG continuă prin telemetrie sau monitorizare Holter (vezi capitolul 34) este efectuată în mod obișnuit la pacienții cu sincopă, dar este puțin probabil să identifice cauza sincopiei. Informațiile furnizate de monitorizarea ECG în momentul sincopiei sunt extrem de valoroase prin faptul că permit stabilirea sau excluderea unei cauze aritmice a sincopiei. Cu toate acestea, din cauza naturii rare și sporadice a sincopiei, randamentul diagnostic al monitorizării Holter în evaluarea pacienților cu sincopă și presincopă este extrem de scăzut. O altă constatare utilă clinic este detectarea simptomelor în absența unei aritmii, care se observă la până la 15% dintre pacienții supuși monitorizării ECG continue. Este important de subliniat că absența unei aritmii și a simptomelor în timpul monitorizării ECG continue poate să nu excludă o aritmie ca cauză a sincopiei. La pacienții suspectați de a avea o aritmie ca cauză a sincopiei, trebuie luate în considerare o evaluare suplimentară, cum ar fi testarea electrofiziologică (EP) sau monitorizarea evenimentelor. Monitorizarea prin telemetrie în regim de internare și/sau monitorizarea Holter este recomandată pentru pacienții care au caracteristici clinice sau ECG care sugerează o sincopă aritmică sau un istoric de sincopă recurentă cu leziune. Monitorizarea Holter și monitorizarea telemetriei în staționar sunt cel mai probabil să fie diagnostice atunci când sunt utilizate pentru pacientul ocazional cu episoade frecvente (de exemplu, zilnice) de sincopă sau presincopă.

Înregistratoare de evenimente

Unele monitoare de evenimente transtelefonice (vezi capitolul 34) sunt purtate continuu pentru a capta atât înregistrări ECG retrospective, cât și prospective, în timp ce alte tipuri înregistrează numai atunci când sunt activate de pacient. Monitoare de evenimente cu buclă continuă, adesea programate cu 5 până la 15 minute de memorie de preactivare stocată de dispozitiv, sunt preferate deoarece datele pot fi preluate pentru analiză. Monitoare de evenimente prospective care nu sunt purtate continuu de către pacient sunt utile pentru a investiga palpitațiile, dar nu joacă niciun rol în evaluarea pacienților cu sincopă. Monitorii de evenimente sunt indicați în faza incipientă a evaluării pacienților cu sincopă de origine incertă care nu au criterii de risc ridicat care necesită spitalizare imediată sau evaluare intensivă. De asemenea, sunt indicați la pacienții cu risc ridicat la care o evaluare cuprinzătoare nu a demonstrat o cauză a sincopiei sau nu a condus la un tratament specific.^{1,2,12,26} În ultimii 5 ani, au fost dezvoltate dispozitive externe și implantabile pentru monitorizarea în timp real a telemetriei în ambulatoriu cu tehnologie wireless asemănătoare telefonului mobil pentru a transmite înregistrări ECG în timp real către un centru de service. Studiile au demonstrat că aceste dispozitive au ca rezultat un

randament diagnostic mai mare la pacienții cu sincopă sau presincopă decât monitoarele convenționale de evenimente tocmai descrise.²⁷

Înregistratoare de evenimente implantabile

La pacienții cu episoade extrem de rare de sincopă (de exemplu, o dată sau de două ori pe an), este puțin probabil ca un monitor de evenimente tradițional să înregistreze un eveniment. Înregistratoarele de evenimente implantabile abordează această problemă prin declanșarea automată pe baza criteriilor de detectare programate, precum și cu un activator portabil și stochând semnalul ECG într-un buffer circular (vezi Capitolul 34). Unele dintre aceste dispozitive pot transmite semnalele transtelefonice. Aceste dispozitive permit o perioadă mai lungă de monitorizare (12 până la 36 de luni) și au randament diagnostic mai mare, dar au dezavantajele de a necesita implantare chirurgicală și costuri crescute. Un progres recent în această tehnologie este faptul că aceste monitoare de evenimente implantabile pot fi accesate prin monitorizare de la distanță, ceea ce le crește și mai mult eficacitatea diagnosticului.²⁸

Ghidurile actuale recomandă ca atunci când mecanismul sincopei rămâne neclar după o evaluare completă, un înregistrator de evenimente implantabil este indicat la pacienții care au caracteristici clinice sau ECG care sugerează sincopă aritmică sau antecedente de sincopă recurentă cu leziune. Event recorder poate fi folosit și pentru a evalua contribuția bradicardiei înainte de implantarea unui stimulator cardiac permanent la pacienții cu suspiciune sau anumită sincopă mediată neuronal care au episoade sincopale frecvente sau traumatice.

Testare electrofiziologică

Testarea EP (vezi capitolul 34) poate oferi informații de diagnostic importante la pacienții cu sincopă prin stabilirea unui diagnostic de sindrom de sinus bolnav, hipersensibilitate a sinusului carotidian, bloc cardiac, SVT și TV. Indicațiile pentru testarea EP și rezultatele diagnosticului în evaluarea pacienților cu sincopă sunt prezentate în Tabelul 40-5.1 În general, este de acord că testarea EP ar trebui efectuată la pacienții atunci când evaluarea inițială sugerează o cauză aritmică a sincopei,^{1,2,12} cum ar fi cei cu constatări anormale la un ECG și/sau cei care sugerează un istoric structural de boală cardiacă. sincopă și cei cu antecedente familiale de moarte subită. Testarea EP nu trebuie efectuată la pacienții cu constatări normale la ECG și fără boală cardiacă și la care istoricul clinic nu sugerează o cauză aritmică a sincopei. Indicațiile de clasa a II-a pentru efectuarea unui studiu electrofiziologic (EPS) sunt prezentate în Tabelul 40-5, care indică faptul că testarea PE este adecvată atunci când rezultatele pot avea un impact asupra tratamentului și, de asemenea, la pacienții cu ocupații „de risc ridicat”, la care ar trebui depus toate eforturile pentru a determina cauza probabilă a sincopei. EP

testarea nu mai este indicată la pacienții cu fracție de ejeție sever deprimată, deoarece în acest cadru este indicat un cardioverterdefibrilator (ICD) implantabil indiferent de prezența sau mecanismul sincopei.¹

Protocol de testare electrofiziologică

La pacienții cu sincopă trebuie efectuată o evaluare cuprinzătoare a EP, inclusiv evaluarea funcției nodului sinusal prin măsurarea timpului de recuperare a nodului sinusal (SNRT) și evaluarea conducerii AV prin măsurarea intervalului His-ventricular (HV) la momentul inițial, cu stimulare atrială și în urma provocării farmacologice cu procainamidă intravenoasă. În plus, stimularea electrică programată prin tehnici standard ar trebui efectuată pentru a evalua inductibilitatea aritmiilor ventriculare și supraventriculare. Deși protocolul EP minim sugerat include doar stimuli suplimentari dubli și două lungimi de bază ale ciclului de tren de transmisie, este o practică obișnuită în Statele Unite să includă stimuli suplimentari tripli și trei lungimi de ciclu de tren de transmisie de bază. De asemenea, este o practică obișnuită să se limiteze cel mai scurt interval de cuplare la 200 msec. La pacienții selecționați la care suspiciunea de aritmie ventriculară este ridicată, testarea EP cu stimulare atrială și ventriculară programată poate fi repetată după o perfuzie de izoproterenol, care este de o importanță deosebită pentru pacienții suspectați de a avea o aritmie supraventriculară, cum ar fi tahicardia reintratoare nodale AV sau tahicardia AV ortodromică ca cauză alternativă a sincopului AV.

Funcția nodului sinusal este evaluată în timpul testării EP în primul rând prin determinarea SNRT. Identificarea disfuncției nodului sinusal ca cauză a sincopei este neobișnuită în timpul testelor EP (<5%). Sensibilitatea unui SNRT anormal sau a unui SNRT corectat (CSNRT) este de aproximativ 50% până la 80%. Specificitatea unui SNRT sau CSNRT anormal este mai mică de 95%.² Este important de menționat că absența dovezilor de disfuncție a nodului sinusal în timpul testării EP nu exclude o bradiaritmie ca cauză a sincopei.

În timpul testării EP, conducerea AV este evaluată prin măsurarea timpului de conducere AV nodal la fascicul His (intervalul AH) și a timpului de conducere a fasciculului His la ventricular (intervalul HV) și, de asemenea, prin determinarea răspunsului conducerii AV la stimularea atrială incrementală și stimulii prematuri atriali. Dacă rezultatele unei evaluări inițiale a conducerii AV în starea inițială sunt neconcludente, procainamida (10 mg/kg) poate fi administrată intravenos și se poate repeta stimularea atrială și stimularea programată. Conform ghidurilor europene din 2004 privind managementul sincopei¹, constatările privind un EPS care permit stabilirea blocului cardiac ca cauză probabilă a sincopei sunt blocul de ramificație și un interval HV inițial de 100 milisecunde sau mai mult sau demonstrarea blocului His-Purkinje de gradul doi sau trei în timpul stimulării atriale incrementale sau provocate de infuzie de procainamidă (tabelul 40-5). Aceste linii directoare indică faptul că un interval HV între 70 și 100 de milisecunde are o valoare diagnostică mai puțin sigură. În studiile de testare EP pentru a evalua pacienții cu sincopă, blocul AV a fost identificat ca fiind cauza probabilă a sincopei la aproximativ 10% până la 15% dintre pacienți.

Deși este neobișnuit ca SVT să ducă la sincopă, acesta este un diagnostic important de stabilit deoarece majoritatea tipurilor de aritmii supraventriculare pot fi vindecate prin ablație cu cateter (vezi capitolul 35). Cadrul obișnuit în care SVT provoacă sincopă este la

un pacient cu boală cardiacă subiacentă și/sau rezervă cardiovasculară limitată, un pacient cu SVT cu debut brusc și cu o rată extrem de rapidă sau un pacient care are o tendință pentru dezvoltarea sincopei mediate neuronal. Tiparul tipic este dezvoltarea sincopei sau aproape de sincope la debutul SVT din cauza unei scăderi inițiale a TA. Pacientul își recapătă adesea conștiința în ciuda continuării aritmiei ca urmare a activării unui mecanism compensator. Finalizarea unui test EP standard permite identificarea precisă a majorității tipurilor de aritmii supraventriculare care ar fi putut cauza sincope și ar trebui repetat în timpul unei perfuzii cu izoproterenol pentru a crește sensibilitatea studiului, în special pentru detectarea tahicardiei reintrante a nodului AV la un pacient cu fiziologie duală a nodului AV sau fibrilație catecolaminală. Conform ghidurilor europene din 2009 privind managementul sincopei, un EPS este considerat diagnostic al SVT drept cauză a sincopei atunci când inducerea unei aritmii supraventriculare rapide reproduce simptomele hipotensive sau spontane¹ (vezi Tabelul 40-5). O aritmie supraventriculară este diagnosticată ca fiind cauza probabilă a sincopei la mai puțin de 5% dintre pacienții cărora li se efectuează testări EP pentru evaluarea sincopei de origine necunoscută, dar probabilitatea este crescută la pacienții care raportează antecedente de palpitații/curgere cardiacă înainte de sincopă.

TV este cea mai frecventă anomalie descoperită în timpul testării EP la pacienții cu sincopă și a fost identificată ca fiind cauza probabilă la aproximativ 20% dintre pacienți. În general, un test EP este interpretat ca pozitiv pentru TV atunci când este indusă TV monomorfă susținută. Inducerea TV și FV polimorfă poate reprezenta un răspuns nespecific la testarea EP. Importanța diagnostică și prognostică a inducerii TV și/sau FV polimorfă rămâne incertă. Conform ghidurilor europene din 2004 privind managementul sincopei, un EPS este considerat diagnostic al TV ca cauză a sincopei atunci când este indusă TV monomorfă susținută (vezi Tabelul 40-5),¹ cu valoare diagnostică mai puțin sigură cu inducerea TV sau FV polimorfă la pacienții cu sindrom Brugada sau cu sindrom Brugada sau cu reanimare a ventriculului drept aritmogen din stop cardiac și resuscitare cardiacă. Rolul testării EP și provocării farmacologice cu procainamidă la pacienții cu sincopă cu suspiciune de sindrom Brugada este controversat.²⁹

În general, aproximativ o treime dintre pacienții cu sincopă trimiși pentru testarea EP diagnostică au un diagnostic prezumtiv stabilit.

Test de screening pentru cauzele neurologice ale sincopei

Sincopa ca simptom izolat are rareori o cauză neurologică. Ca rezultat, utilizarea pe scară largă a testelor pentru screening-ul afecțiunilor neurologice este rareori diagnostică.^{1,2,12} În multe instituții, tomografia computerizată (CT), electroencefalogramele (EEG) și scanările duplex carotidian sunt suprautilizate; sunt obținute la peste 50% dintre pacienții cu sincopă. Aproape niciodată nu se descoperă un diagnostic care nu a fost suspectat mai întâi pe baza unui istoric atent și a unui examen neurologic. Atacurile ischemice tranzitorii care rezultă din boala carotidiană nu sunt însoțite de LOC. Niciun studiu nu a sugerat că ultrasonografia Doppler carotidian este benefică la pacienții cu sincopă. EEG-urile trebuie obținute numai la pacienții cu o probabilitate relativ mare de epilepsie. CT și imagistica prin

rezonanță magnetică (vezi capitolele 17 și 18) trebuie evitate la pacienții cu sincopă necomplicată. Deși randamentul scăzut de diagnostic al „testelor neurologice” de screening a fost recunoscut de mai bine de un deceniu, acestea continuă să fie suprautilizate și au ca rezultat o creștere dramatică a costurilor.

ABORDAREA EVALUĂRII PACIENȚILOR CU SINOPĂ

Figura 40-2 subliniază abordarea evaluării diagnostice a unui pacient cu LOC tranzitorie, propusă de Grupul operativ al Societății Europene de Cardiologie pentru Sincopă. 1 Evaluarea inițială începe cu o anamneză atentă, examinare fizică, TA în decubit dorsal și vertical și un ECG cu 12 derivații, urmată de testare suplimentară în subgrupuri de pacienți selectate, inclusiv monitorizare carotidiană și masaj, electrocardiografie și masaj. testarea așa cum sa discutat mai devreme. Diferitele tipuri de teste neurologice sunt, în general, de valoare mică sau deloc, cu excepția cazului de traumatism cranian și atunci când sunt suspectate cauze non-sincopale ale LOC tranzitorie, cum ar fi epilepsia.

Pe baza acestei evaluări inițiale, pacienții pot fi clasificați în cei cu sincopă adevărată și cei cu LOC tranzitorie non-sincopal. Pacienții cu sincopă pot fi împărțiți în continuare în două grupe: cei la care s-a stabilit un anumit diagnostic și la care se poate iniția tratamentul și cei cu un diagnostic incert. Pentru acesta din urmă, atenția ar trebui să se concentreze pe determinarea dacă pacientul prezintă un risc crescut pentru un eveniment cardiovascular sau deces. Acești pacienți ar trebui să fie spitalizați și/sau să fie supuși unei evaluări cardiovasculare intensive în timp util, în ambulatoriu, care poate include teste de efort, cateterism cardiac și testare EP (Tabelul 40-6). Pe de altă parte, pacienții care au experimentat doar un singur episod de sincopă și sunt determinați a fi cu risc scăzut de apariție a unui eveniment cardiovascular sau deces, pot necesita nicio evaluare suplimentară. Pacienții care se încadrează între aceste două extreme pot fi supuși unor teste suplimentare selectate pe baza rezultatelor evaluării inițiale (vezi Fig. 40-2). Când această abordare diagnostică a fost finalizată, o cauză probabilă a sincopei poate fi determinată la mai mult de trei sferturi dintre pacienți.

FIGURA 40-2 Abordarea diagnostică a evaluării pacienților cu pierdere tranzitorie a conștienței (T-LOC) și sincopă.

TABELUL 40-6 Variabile clinice pentru identificarea pacienților cu sincopă cu risc ridicat care pot beneficia de spitalizare sau de o evaluare accelerată în ambulatoriu

Boală cardiacă structurală severă (fracție de ejeție scăzută, infarct miocardic anterior, insuficiență cardiacă)

Caracteristici clinice sau ECG care sugerează sincopă aritmică

Sincopă în timpul efortului sau în decubit dorsal

Palpitații în momentul sincopei

Istoric familial de moarte subită

TV nesuținută

Bloc bifascicular sau QRS >120 msec

Bradycardie sinusală severă (<50 bătăi/min) în absența medicamentelor sau a pregătirii fizice

Preexcitare

Interval QT prelungit sau foarte scurt

Model Brugada ECG (bloc de ramură dreaptă cu supradenivelare ST în derivațiile V1-V3)

Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă model ECG (inversarea undei T în derivațiile V1-V3 cu sau fără undă epsilon)

ECG care sugerează cardiomiopatie dilatată hipertrofică

Dovezi clinice sau suspiciune de embolism pulmonar (cadru clinic, tahicardie sinusală, dificultăți de respirație)

Anemie severă

Condiții comorbide importante

Anomalii electrolitice semnificative

Anemie severă

Ghidurile europene privind managementul sincopei au atras recent atenția asupra importanței unei căi structurate de îngrijire în evaluarea pacienților cu sincope.¹ Alte studii au raportat rezultate favorabile atunci când se utilizează o unitate de evaluare a sincopei sau o abordare standardizată a evaluării sincopei.³⁰

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR

Tratamentul unui pacient cu sincopă are trei scopuri: (1) prelungirea supraviețuirii, (2) prevenirea leziunilor traumatiche și (3) prevenirea recidivelor sincopei. Abordarea tratamentului unui pacient cu sincopă depinde în mare măsură de cauza și mecanismul sincopei. De exemplu, tratamentul adecvat al unui pacient cu sincopă legată de bloc AV ar fi un stimulator cardiac în majoritatea situațiilor. Cu toate acestea, un pacient cu sincopă secundară blocului cardiac în cadrul unui infarct miocardic al peretelui inferior nu va necesita de obicei un stimulator cardiac permanent, deoarece blocul cardiac se rezolvă de

obicei spontan. În mod similar, blocul cardiac rezultat din sincopa mediată neuronal nu necesită, în general, implantarea stimulatorului cardiac. Tratamentul unui pacient cu sincopă legată de sindromul Wolff-Parkinson-White implică de obicei ablația cu cateter, iar tratamentul unui pacient cu sincopă legată de TV sau în cadrul cardiomiopatiei ischemice sau nonischemice ar implica probabil plasarea unui defibrilator implantabil (vezi capitolul 36). Cu toate acestea, implantarea ICD poate să nu fie necesară pentru pacienții cu TV/FV care apar în decurs de 48 de ore de la un infarct miocardic acut. Pentru alte tipuri de sincopă, managementul optim poate implica întreruperea unui agent farmacologic ofensator, creșterea aportului de sare sau educarea pacientului.

Alte aspecte care trebuie luate în considerare includ indicația de spitalizare a unui pacient cu sincopă și durata restricțiilor de conducere. Ghidurile actuale recomandă ca pacienții cu sincopă să fie spitalizați atunci când există boli cardiace cunoscute sau suspectate, anomalii ECG care sugerează sincopă aritmică, sincopă cu leziuni severe sau în timpul efortului și sincopă la pacienții cu antecedente familiale de moarte subită (vezi Tabelul 40-6).¹

Medicii care îngrijesc pacienții cu sincopă sunt adesea rugați să abordeze problema riscului de conducere. Pacienții care suferă de sincopă în timpul conducerii prezintă un risc atât pentru ei înșiși, cât și pentru ceilalți. Deși unii ar susține că toți pacienții cu sincopă nu ar trebui să conducă niciodată din nou din cauza posibilității teoretice de recidivă, aceasta este o soluție nepractică care ar fi ignorată de mulți pacienți. Factorii care ar trebui să fie luați în considerare atunci când se face o recomandare pentru un anumit pacient includ (1) potențialul de sincopă recurentă, (2) prezența și durata simptomelor de avertizare, (3) dacă sincopa apare în timp ce este așezat sau numai în picioare, (4) cât de des și în ce calitate conduce pacientul și (5) dacă poate fi aplicată vreo lege de stat.

Atunci când iau în considerare aceste probleme, medicii ar trebui să rețină că bolile acute, inclusiv sincopa, este puțin probabil să provoace un accident de mașină. Un studiu recent care a implicat 3877 de pacienți cu sincopă a raportat că sincopa a apărut în timpul conducerii la 380 (9,8%).³¹ Cea mai frecventă cauză a fost sincopa reflexă (vezi Tabelul 40-2), care a apărut la mai mult de o treime. Recidiva sincopei în timpul conducerii a avut loc la doar 10 pacienți. Pe parcursul a 8 ani de urmărire, probabilitatea cumulativă de recidivă în timpul conducerii a fost de 7%. Important, nu a fost observată nicio diferență în rata totală de recurență la pacienții cu sincopă, indiferent dacă sincopa a apărut în timpul conducerii. Asociația Americană a Inimii și Societatea Canadiană de Cardiovasculare au publicat linii directoare referitoare la această problemă. Pentru șoferii necomerțiali, se recomandă, în general, ca conducerea să fie restricționată timp de câteva luni. Dacă pacientul rămâne asimptomatic timp de câteva luni, conducerea poate fi reluată.

Sincopă mediată neuronal

Deoarece sincopa mediată neuronal și sincopa reflexă sunt atât de frecvente, opțiunile de tratament sunt revizuite (Tabelul 40-7).¹ Tratamentul sincopei care rezultă din hipotensiunea mediată neuronal începe cu o anamneză atentă, cu o atenție deosebită axată pe identificarea factorilor precipitanți, cuantificarea gradului de aport de sare și curent.

utilizarea medicamentelor și determinarea dacă pacientul are antecedente de edem periferic, hipertensiune arterială, astm bronșic sau alte afecțiuni care pot modifica abordarea utilizată pentru tratament. Pentru majoritatea pacienților cu sincopă mediată neuronal, în special cei cu episoade rare asociate cu un precipitant identificabil, educația plus asigurarea este suficientă. Pacienții trebuie educați cu privire la factorii precipitanți obișnuiți, cum ar fi deshidratarea, statul în picioare prelungit, alcoolul și medicamentele precum diureticele și vasodilatatoarele. Pacienții trebuie, de asemenea, învățați să stea sau să se întindă la debutul simptomelor și să inițieze manevre fizice de contrapresiune. Un studiu recent a raportat că un protocol educațional standardizat a redus semnificativ leziunile traumatiche și recidivele sincopei.³² În acest studiu, sarcina sincopei a fost redusă de la $0,35 \pm 0,3$ la evaluarea inițială la $0,08 \pm 0,02$ în timpul urmăririi. De asemenea, se recomandă în mod obișnuit creșterea volumului prin suplimentarea cu sare. Ingestia a aproximativ 500 ml de apă îmbunătățește în mod acut toleranța ortostatică la înclinare la subiecții sănătoși și poate fi de valoare ca profilaxie pentru sincopa la donatorii de sânge. Eficacitatea ingestiei de apă numai în managementul pacienților cu sincopă mediată neuronal recurentă nu a fost bine studiată.

O schimbare importantă recentă în abordarea utilizată pentru tratamentul sincopei mediate neuronal a rezultat din eficacitatea măsurilor și manevrelor „fizice” în tratamentul pacienților cu această afecțiune.^{1,33} Manevrelor fizice izometrice de contrapresiune precum încrucișarea picioarelor sau mânerul cu încordarea brațului pot preveni sincopa la mulți pacienți cu hipotensiune mediată neuronal. Orientările europene privind gestionarea sincopei identifică următoarele măsuri fizice ca tratamente de clasa II ale sincopei mediate neuronal: (1) antrenament de înclinare, (2) somn înclinat cu capul în sus (>10 grade), (3) manevre izometrice de contrapresiune pentru picioare și brațe și (4) exercițiu aerob și izometric moderat. testarea a făcut ca două treimi dintre pacienți să fie asimptomatici. Alte studii au demonstrat că antrenamentul înclinat (în picioare) este eficient în tratamentul sincopei mediate neuronal. Antrenamentul în picioare implică sprijinirea de un perete cu călcâiul la 10 inci de perete pentru perioade progresiv mai lungi timp de 2 până la 3 luni. Timpul de stat ar trebui să fie inițial de 5 minute de două ori pe zi, cu o creștere progresivă la 40 de minute de două ori pe zi. Deși rezultatele studiilor nerandomizate privind antrenamentul în picioare au fost pozitive, rezultatele studiilor randomizate sugerează că antrenamentul în picioare poate avea doar o eficacitate limitată.³⁴

Spre deosebire de aceste manevre fizice eficiente, valoarea agenților farmacologici este mai puțin sigură. Medicamentele pe care se bazează în general pentru a trata sincopa mediată neuronal includ beta-blocante, fludrocortizon, inhibitori ai recaptării serotoninei și midodrina. În ciuda utilizării pe scară largă a acestor agenți, niciunul dintre acești agenți farmacologici nu s-a demonstrat a fi eficient în mai multe studii clinice prospective randomizate mari. Chiar dacă beta-blocantele erau considerate anterior de mulți drept terapie de primă linie, studii recente au raportat că beta-blocantele metoprolol, propranolol și nadolol nu sunt mai eficiente decât placebo.^{35,36}

Chiar dacă stimulatoarele cardiace s-au dovedit, de asemenea, valoroase în tratamentul unor pacienți cu sincopă mediată neuronal în studiile clinice nerandomizate și/sau non-orb, studiile clinice randomizate în orb au arătat că stimulatoarele cardiace nu au niciun beneficiu³⁷. Studiul clinic a repartizat aleatoriu 77 de pacienți cu vârsta de 40 de ani sau mai mult cu sincopă mediată neuronal recurentă documentată prin utilizarea unui monitor cu buclă implantabil pentru a fi asociată cu 3 secunde sau mai mult de asistolă sau o pauză de 6 secunde sau mai mare fără sincopă la stimularea cu două camere cu histerezis de scădere a frecvenței sau doar la detecție. Rata de recidivă a sincopei estimată pe 2 ani a fost de 57% cu stimularea oprită și de 25% cu stimularea activată. În general, riscul de sincopă recurentă a fost redus cu 57% odată cu stimularea. Deși ghidurile din 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive afirmă că implantarea stimulatorului cardiac are o indicație IIb pentru tratamentul pacienților cu sincopă foarte simptomatică, mediată neuronal, asociată cu bradicardie, documentată spontan sau la momentul testării pe masă inclinabilă,²² acest studiu clinic prospectiv randomizat recent oferă dovezi mai puternice pentru terapia cu stimulator cardiac care întâlnește terapia mediatică a pacienților cu profil neurologic la pacienții clinici cu profil de sincope. Înscris în acest studiu. Ghidurile europene privind managementul sincopei oferă o recomandare ceva mai restrictivă cu privire la indicațiile pentru implantarea stimulatorului cardiac în acest cadru (vezi Tabelul 40-7). Atunci când se ia în considerare implantarea stimulatorului cardiac pentru pacienții cu sincopă mediată neuronal, sunt adesea selectați stimulatoare cardiace care oferă algoritmi de stimulare specializați. Acestea includ histerezisul de scădere a ratei sau stimularea în buclă închisă. Stimularea în buclă închisă este o formă de stimulare adaptivă a frecvenței care răspunde la dinamica contracției miocardice prin măsurarea variațiilor impedanței intracardiacă a ventriculului drept. Când este detectat un episod sincopal incipient mediat neuronal, rata de stimulare este crescută. Deși nu există studii clinice prospective randomizate pentru a determina care caracteristică de stimulare este superioară, mai multe studii recente nerandomizate sau retrospective sugerează că stimularea în buclă închisă poate fi de preferată.^{38,39} Sunt necesare cercetări suplimentare asupra acestei abordări în evoluție a managementului sincopei mediate neuronal.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Pe măsură ce populația din SUA îmbătrânește și prevalența bolilor cardiace crește, este inevitabil ca sincopa să rămână o problemă clinică importantă cu care medicii de toate tipurile vor trebui să fie familiarizați. Anticipăm că în următorii 5 ani studii suplimentare vor confirma valoarea clinică și economică a unităților de evaluare a sincopei. Acest lucru va duce la o utilizare mai răspândită a unităților de evaluare a sincopei, la fel cum camerele de urgență pentru dureri toracice sunt acum utilizate de rutină pentru a evalua pacienții cu dureri toracice. De asemenea, pare probabil ca testarea genetică să crească în importanță diagnostică în evaluarea pacienților cu sincopă. Este de remarcat faptul că testele genetice clinice sunt acum disponibile pe o bază clinică de rutină pentru multe dintre afecțiunile cardiace moștenite care pot fi însoțite de sincopă, inclusiv sindromul QT lung, displazia ventriculară dreaptă aritmogenă și cardiomiopatia hipertrofică. De asemenea, sperăm că vor fi dezvoltate noi tratamente farmacologice sau non-farmacologice pentru tratamentul

pacienților cu hipotensiune ortostatică invalidantă severă, sindrom de tahicardie ortostatică posturală și sincopă mediată neuronal.

Referințe

Definiție

Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al: Ghid pentru diagnosticul și managementul sincopei
Eur Heart J 30:2631, 2009.

Brignole M, Alboni P, Benditt DG, și colab.: Orientări privind managementul (diagnosticul și tratamentul) sincopei — Actualizare 2004. Eur Heart J 25:2054, 2004.

Sutton R, Benditt DG: Epidemiologia și impactul economic al sincopei cardiace în țările occidentale. Future Cardiol 8:467, 2012.

Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, et al: Relația dintre vârstă, sex, comorbiditate și farmacoterapie și riscul de sincopă: un studiu la nivel național danez. Europace 14:1506, 2012.

Bartoletti A, Fabiani P, Bagnoli L, et al: Leziuni fizice cauzate de o pierdere tranzitorie a conștienței: Principalele caracteristici clinice ale pacienților și contribuția diagnostică a masajului sinusului carotidian. Eur Heart J 29:618, 2008.

Clasificare

Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al: Sincopa și riscul de moarte subită în cardiomiopatia hipertrofică. Circulație 119:1703, 2009.

Bhonsale A, James CA, Tichnell C și colab.: Incidența și predictorii terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil la pacienții cu displazie/cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept supuși implantării unui defibrilator cardioverter implantabil pentru prevenirea primară. J Am Coll Cardiol 58:1485, 2011.

Mizusawa Y, Wilde AA: Sindromul Brugada. Circ Arrhythm Electrophysiol 5:606, 2012.

Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG: Moarte subită cardiacă și canalopatii ionice genetice: QT lung, Brugada, QT scurt, tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică și fibrilație ventriculară idiopatică. Tiraj 125:2027, 2012.

Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al: Incidența și factorii de risc ai evenimentelor aritmice în tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică. Circulație 119:2426, 2009.

Calder Kirsten K, Berbert M, Henderson SO: Mortalitatea emboliei pulmonare netratate la pacienții departamentului de urgență. Ann Emerg Med 45:302, 2005.

Cauzele vasculare ale sincopei

Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, și colab.: AHA/ACCF Declarație științifică privind evaluarea sincopei. *Circulație* 113:316, 2006.

Grubb BP: Sincopa neurocardiogenă și tulburările asociate ale intoleranței ortostatice. *Circulation* 111:2997, 2005.

Grubb BP, Kanjwal Y, Kosinski D: Sindromul tahicardiei posturale: un ghid concis pentru diagnostic și management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:108, 2006.

Kanjwal K, Sheikh M, Karabin B și colab.: Sincopa neurocardiogenă care coexistă cu sindromul tahicardiei ortostatice posturale la pacienții care suferă de intoleranță ortostatică: o formă combinată de disfuncție autonomă. *Pacing Clin Electrophysiol* 34:549, 2011.

Can I, Cytron J, Jhanjee R, și colab.: Sincopă mediată neuronal. *Minerva Med* 100:275, 2009.

Wieling W, Krediet P, van Dijk N, et al: Hipotensiune ortostatică inițială: Revizuirea unei afecțiuni uitate. *Clin Sci (Londra)* 112:157, 2007.

Gibbons CH, Freeman R: Hipotensiune ortostatică întârziată: o cauză frecventă a intoleranței ortostatice. *Neurologie* 67:28, 2006.

Leftheriotis D, Michopoulou I, flevari P, et al: Minor psychiatric disorders and syncope: The Rolul psihopatologiei în exprimarea reflexului vasovagal. *Psychother Psychosom* 77:372, 2008.

Parry SW, Steen IN, Baptist M, Kenny RA: Amnezie pentru pierderea conștienței în sindromul sinusului carotidian. *J Am Coll Cardiol* 45:1840, 2005.

Lopes R, Gonçaves A, Campos J și colab: Rolul stimulatorului cardiac în sindromul sinusului carotidian hipersensibil. *Europace* 13:572, 2011.

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, și colab.: ACC/AHA/HRS 2008 ghiduri pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ACC/AHA/NASPE Guideline of Implantation2000 Cardiacmaker and 2000). Dispozitive antiaritmie): Dezvoltat în colaborare cu Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică și Societatea Chirurgilor Toracici. *Circulație* 117(21):e350, 2008.

Teste de diagnostic

Sheldon R, Hersi A, Ritchie D și colab.: Sincopa și boala cardiacă structurală: criterii istorice pentru sincopa vasovagală și tahicardia ventriculară. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21:1358, 2010.

Brigo F, Nardone R, Bongiovanni LG: Valoarea mușcăturii de limbă în diagnosticul diferențial dintre convulsii epileptice și sincopă. *Sechestrul* 21:568, 2012.

Tan MP, Duncan GW, Parry SW: Testarea mesei cu capul în sus: O revizuire de ultimă generație. *Minerva Med* 100:329, 2009.

Brignole M, Vardas P, Hoffman E și colab.: Indicații pentru utilizarea aparatelor de înregistrare a buclei ECG implantabile de diagnosticare. *Europace* 11:671, 2009.

Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, și colab.: Diagnosticul aritmiilor cardiace: un studiu prospectiv multicentric randomizat care compară telemetria cardiacă mobilă în ambulatoriu față de monitorizarea evenimentelor în buclă standard. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:241, 2007.

Brignole M, Sutton R, Menozzi C și colab.: Aplicarea timpurie a unui înregistrator de buclă implantabil permite o terapie specifică eficientă la pacienții cu suspiciune recurentă de sincopă mediată neuronal. *Eur Heart J* 27:1085, 2006.

Myerburg RJ, Marchlinski FE, Scheinman MM: Controversa asupra testării electrofiziologice la pacienții cu sindrom Brugada. *Ritmul inimii* 8:1972, 2011.

Abordarea Evaluării Pacienților cu Sincopă

Sanders NA, Jetter TL, Brignole M, Hamdan MH: Calea de îngrijire standardizată versus abordarea convențională în managementul pacienților care se prezintă cu leșin la Universitatea din Utah. *Pacing Clin Electrophysiol* 36:152, 2013.

Managementul Pacienților

Sorajja D, Newbitt G, Hodge D, et al: Sincopa în timpul conducerii: caracteristici clinice, cauze și prognostic. *Circulație* 120:928, 2009.

Aydin MA, Mortensen K, Salukhe TV și colab.: Un protocol educațional standardizat reduce semnificativ leziunile traumatice și recurența sincopei: un studiu observațional la 316 pacienți cu sincopă vasovagală. *Europace* 14:410, 2012.

Gurevitz O, Barsheshet A, Bar-Lev D, et al: Tilt training: Does it have a role in preventing vasovagal syncope? *Pacing Clin Electrophysiol* 30:1499, 2007.

Sheldon R, Connolly S, Rose S, și colab: Prevention of Syncope Trial (POST): Un studiu randomizat, controlat cu placebo al metoprololului în prevenirea sincopei vasovagale. *Circulație* 113:1164, 2006.

Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, et al: Vasovagal syncope. O evaluare prospectivă, randomizată, încrucișată a efectului propranololului, nadololului și placebo asupra recurenței sincopei și a bunăstării pacienților. *J Am Coll Cardiol* 40:499, 2002.

Raviele A, Giada F, Menozzi D, et al: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al stimulării cardiace permanente pentru tratamentul sincopei vasovagale recurente induse de inclinare. Sincopa vasovagală și procesul de stimulare (SYNPACE). Eur Heart J 25:1741, 2004.

Brignole M, Menozzi C, Moya A și colab.: Terapia cu stimulator cardiac la pacienții cu sincopă mediată neuronal și asistolă documentată: al treilea studiu internațional privind sincopa de etiologie incertă (ISSUE-3): un studiu randomizat. Tiraj 2566, 2012.

Palmisano P, Zaccaria M, Luzzi G și colab.: Stimularea cardiacă în buclă închisă vs. stimularea dualcamera convențională cu algoritmi de detectare și stimulare specializați pentru prevenirea sincopei la pacienții cu sincopă vasovagală refractară: Rezultatele unei urmăriri pe termen lung. Europace 14:1038, 2012.

Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP: Observații preliminare privind utilizarea stimulării cardiace în buclă închisă la pacienții cu sincopă neurocardiogenă refractară. J Interv Card Electrophysiol 27:69, 2010.

partea a VI-a

Cardiologie preventivă

Biologia vasculară a aterosclerozei

Peter Libby

PREZENTARE GENERALĂ ȘI CONTEXT, 873

STRUCTURA NORMULUI

ARTERIA, 874

Tipuri de celule care compun artera normală, 874 Straturi ale arterei normale, 875

INIȚIEREA ATEROSCLEROZEI, 876

Acumularea extracelulară de lipide, 876 Recrutarea și retenția leucocitelor, 877

Focalitatea formării leziunilor, 879 Acumulare intracelulară de lipide: Celulă spumă
Formație, 880

EVOLUȚIA ATEROMULUI, 881

Imunitatea înăscută și adaptivă: mecanisme de inflamație în aterogeneză, 881

Migrația și proliferarea celulelor musculare netede, 882

Moartea celulelor musculare netede în timpul aterogenezei, 882

Matricea extracelulară arterială, 882

Angiogeneza în plăci, 883

Mineralizarea plăcii, 883

COMPLICAȚII ALE

ATEROSCLEROZA, 883

Stenoze arteriale și implicațiile lor clinice, 883

Tromboză și complicații de aterom, 884

Ruptura plăcii și tromboza, 884

Tromboza datorată eroziunii superficiale a plăcilor, 884

Natura difuză și sistemică a sensibilității plăcilor la rupere și inflamație în aterogeneză, 886

CAZURI SPECIALE DE

ARTERIOSCLEROZA, 886

Restenoza după intervenție arterială, 886

Arterioscleroza accelerată după transplant, 887

Boala anevrismatică, 887

Infecție și ateroscleroză, 888

PREZENTARE GENERALĂ ȘI CONTEXT

Secolul al XX-lea a fost martor la o evoluție remarcabilă a conceptelor referitoare la patogeneza aterosclerozei. Această boală are o istorie venerabilă, a lăsat urme în arterele mumiiilor egiptene.¹ Ateroscleroza a devenit epidemie pe măsură ce populațiile supraviețuiau din ce în ce mai mult mortalității timpurii asociate cu bolile transmisibile și malnutriția. Dezvoltarea economică și urbanizarea au promovat obiceiuri de alimentație proastă (de exemplu, excesul de grăsimi saturate) și diminuarea activității fizice, ceea ce poate favoriza aterogeneza (vezi capitolele 1, 42 și 45). Acești factori de mediu s-au răspândit constant, astfel încât ne confruntăm cu o epidemie de ateroscleroză care depășește cu mult societățile occidentale.

Astăzi, arterele nu mai sunt privite ca tuburi neînsuflețite. La mijlocul secolului al XIX-lea, Rudolf Virchow a recunoscut participarea celulelor la aterogeneză. O controversă a izbucnit între Virchow, care a văzut ateroscleroza ca o boală proliferativă, și Carl von Rokitansky, care credea că ateromul derivă din vindecarea și resorbția trombilor.² Experimentele efectuate la începutul secolului al XX-lea au folosit modularea dietei pentru a produce leziuni grase în arterele iepurilor. caracterizarea particulelor de lipoproteine umane la mijlocul secolului al XX-lea, a promovat insudarea lipidelor ca cauză a aterosclerozei. Elementele tuturor acestor mecanisme contribuie într-adevăr la aterogeneză. Acest capitol rezumă dovezile din studiile umane, experimentele pe animale și lucrările in vitro și prezintă o viziune sinoptică a aterogenezei din perspectiva biologică.

Cunoașterea biologiei vasculare a aterosclerozei ar trebui să se dovedească utilă pentru medic. Contactul nostru zilnic cu această boală comună ne liniștește într-o convingere satisfăcută că o înțelegem mai bine decât o înțelegem de fapt. De exemplu, am început să înțelegem de ce ateroscleroza afectează în mod preferențial anumite regiuni ale arborelui arterial și de ce manifestările sale clinice apar doar la anumite momente. Ateroscleroza poate implica în mod difuz atât arterele mari, cât și cele medii. Studiile clinice postmortem și cu ultrasunete intravasculare au evidențiat îngroșarea intimală pe scară largă la pacienții cu ateroscleroză. Multe persoane asimptomatice au leziuni intinale în arterele coronare sau carotide chiar și în primele decenii ale vieții. În același timp, ateroscleroza produce stenoze focale în anumite zone ale vaselor afectate mult mai des decât în altele. A început să se contureze baza biologică a predilecției anumitor situsuri de a dezvolta leziuni aterosclerotice.

Ateroscleroza prezintă, de asemenea, eterogenitate în timp; această boală are manifestări atât cronice, cât și acute. Puține boli umane au o perioadă de „incubație” mai lungă decât

ateroscleroza, care începe să afecteze arterele multor americani în deceniile a doua și a treia de viață (Fig. 41-1). Într-adevăr, mulți tineri americani au o îngroșare anormală a intimei arteriale coronare; totuși, de obicei, simptomele aterosclerozei apar abia după câteva decenii de întârziere, apărând în mod caracteristic chiar și mai târziu la femei. În ciuda acestui curs de timp indolent și a perioadei prelungite de inactivitate clinică, complicațiile temute ale ateromului - cum ar fi infarctul miocardic, angina instabilă și accidentul vascular cerebral - apar de obicei brusc și adesea fără avertisment.

O altă problemă prost înțeleasă în ceea ce privește aterogeneza este rolul acesteia în îngustarea, sau stenoza, a unor vase și în dilatarea, sau ectazia, a altora. În mod tradițional, cardiologii s-au concentrat asupra stenozelor din arterele coronare, dar ateroscleroza se manifestă în mod obișnuit ca aneurisme, de exemplu, în aortă. Chiar și în istoria de viață a unei singure leziuni aterosclerotice, o fază de ectazie cunoscută sub numele de remodelare pozitivă sau mărire compensatorie precede formarea leziunilor stenotice. Biologia vasculară contemporană a început să arunce lumină asupra unora dintre aceste aspecte derutante ale aterosclerozei.

STRUCTURA ARTEREI NORMALE

Tipuri de celule care compun artera normală

Celulele endoteliale

Celula endotelială (CE) a intimei arteriale constituie suprafața crucială de contact cu sângele. CE arteriale posedă multe mecanisme foarte reglementate de importanță capitală în homeostazia vasculară, care deseori merg greșit în timpul patogenezei bolilor arteriale. De exemplu, EC oferă una dintre singurele suprafețe, fie naturale, fie sintetice, care pot menține sângele în stare lichidă în timpul contactului prelungit (Fig. 41-2). Această compatibilitate remarcabilă a sângelui derivă în parte din expresia moleculelor de proteoglican sulfat de heparan pe suprafața EC. Aceste molecule, precum heparina, pot servi ca un cofactor pentru antitrombina III, provocând o schimbare conformațională care

inhibitor

t-PA Activator tisular de plasminogen vWf factor von Willebrand

FIGURA 41-2 Echilibrul trombotic endotelial. Această diagramă prezintă funcțiile profibrinolitice anticoagulante ale celulei endoteliale (stânga) și anumite funcții procoagulante și antifibrinolitice (dreapta).

permite acestui inhibitor să se lege și să inactiveze trombina. Suprafața EC conține, de asemenea, trombomodulină, care leagă moleculele de trombină și poate exercita proprietăți antitrombotice prin activarea proteinelor S și C. Dacă începe să se formeze un tromb, EC normal posedă mecanisme fibrinolitice puternice asociate cu suprafața sa. EC poate produce atât activatori de plasminogen de tip tisular, cât și de tip urokinază. Aceste enzime - t-PA și, respectiv, u-PA - catalizează activarea plasminogenului pentru a forma plasmină, o enzimă

fibrinolică. (Pentru o discuție completă despre rolul endoteliului în hemostază și fibrinoliză, vezi capitolul 82.)

EC-urile au o origine comună, dar dobândesc caracteristici „specifice patului” în timpul dezvoltării. EC care formează căptușeala interioară a tuturor vaselor de sânge apar în timpul embriogenezei din regiuni cunoscute sub numele de insule de sânge, situate la periferia embrionului. Angioblastele, predecesorii EC, împărtășesc acest site cu precursorii celulelor sanguine. În ciuda faptului că provin din același sit, celulele prezintă o eterogenitate considerabilă chiar și în timpul dezvoltării embriologice și postnatale timpurii. Deși se presupune că EC derivă dintr-un precursor comun, semnalele pe care le întâlnesc în timpul dezvoltării vaselor diferă. Pe măsură ce încep să se formeze vasele de sânge rudimentare, precursorii endoteliali interacționează cu celulele din jur. Interschimbul permite gradientii spațiali și temporali ai diverșilor stimuli și ai receptorilor acestora pe EC, ceea ce duce la eterogenitatea acestui tip de celule la adult. Eterogenitatea CE depinde atât de stimulii de mediu cât și de caracteristicile epigenetice dobândite în timpul dezvoltării.⁴⁻⁶

Celulele care alcătuiesc diferite compartimente ale peretelui arterial pot proveni din măduva osoasă în timpul vieții postnatale, precum și din sursele lor embriologice tradiționale. În special, sângele periferic pare să conțină celule precursorare endoteliale care pot ajuta la repararea zonelor de descumare endotelială.⁷ Unele dovezi experimentale au contestat ideea că celulele progenitoare endoteliale (EPC) populează plăcile aterosclerotice murine.⁸

Celulele musculare netede arteriale

Al doilea tip de celulă majoră al peretelui arterial normal, celula musculară netedă (SMC), are multe funcții importante în homeostazia vasculară normală, ca țintă a terapiei în medicina cardiovasculară și în patogeniza bolilor arteriale. Aceste celule se contractă și se relaxează și astfel controlează fluxul sanguin prin diferitele paturi arteriale, în general la nivelul arteriolelor musculare. Cu toate acestea, în tipurile mai mari de artere implicate în ateroscleroză, contracția anormală a mușchilor netezi poate provoca vasospasm, o complicație a aterosclerozei care poate agrava jena fluxului sanguin. SMC-urile sintetizează cea mai mare parte a matricei extracelulare arteriale complexe care joacă un rol cheie în homeostazia vasculară normală și în formarea și complicarea leziunilor aterosclerotice. Aceste celule, de asemenea, pot migra și prolifera, contribuind la formarea leziunilor hiperplazice intinale, inclusiv ateroscleroza și restenoza; stenoza stent după intervenție percutanată; sau hiperplazie anastomotică, complicând grefele venoase. Moartea SMC poate promova destabilizarea plăcilor ateromatoase sau poate favoriza remodelarea ectatică și în cele din urmă formarea anevrismului.

Spre deosebire de EC, despre care se crede că derivă dintr-un precursor comun, SMC-urile pot apărea din mai multe surse⁹ (Fig. 41-3). După ce EC formează tuburi, precursorul rudimentar al vaselor de sânge, ele recrutează celulele care vor deveni SMC sau pericite (celule asemănătoare mușchilor netezi asociate cu microvasele). În aorta descendentă și arterele corpului inferior, mezodermul regional servește ca sursă de precursori ai mușchilor

netezi. Celulele mezodermice din somiți dau naștere SMC-urilor care investesc o mare parte din aorta distală și ramurile sale. Cu toate acestea, în arterele din partea superioară a corpului, SMC-urile pot deriva de fapt dintr-un strat germinal complet diferit - neurectoderm, mai degrabă decât mezodermul. Înainte ca tubul neural să se închidă, celulele neuroectodermice migrează și devin precursorii SMC în aorta ascendentă și în unele dintre ramurile sale, inclusiv în arterele carotide. SMC din arterele coronare derivă din mezoderm, dar într-un mod special: precursorii SMC arterelor coronare provin dintr-o altă sursă embriologică, o structură cunoscută sub numele de organul proepicardic.

Analizele de linie indică faptul că pete mari de SMC în artere apar ca expansiuni ale clonelor mici stabilite la începutul dezvoltării.⁹ O populație mică de celule precursorare poate locui în tunica medie a arterelor normale care dau naștere SMC care se acumulează în arterele lezate sau aterosclerotice. tendința anumitor artere sau regiuni ale arterelor de a dezvolta ateroscleroză sau răspunsuri crescute la leziune (de exemplu, artera coronară descendentă anterioară stângă proximală) și degenerare medială (de exemplu, aorta proximală în sindromul Marfan). Răspunsurile diferențiate ale SMC-urilor la regulatorii producției de matrice extracelulară ajută la explicarea de ce manifestările clinice ale defectelor sistemice ale fibrinei și elastinei apar în mod caracteristic local în aorta ascendentă (vezi capitolul 57).¹² Plasticitatea SMC-urilor se poate extinde chiar și până la a da naștere la celule cu caracteristici și funcții ale ateroscleritelor mononucleare din ateroscleritele mononucleare¹³.

Straturi ale arterei normale

Intima

O înțelegere a patogenezei aterosclerozei necesită mai întâi cunoașterea structurii și biologiei arterei normale și a tipurilor sale de celule indigene. Arterele normale au o structură trilaminară bine dezvoltată (Fig. 41-4). Stratul cel mai interior, tunica intimă, este subțire la naștere la oameni și la multe specii non-umane. Deși este adesea descris ca un monostrat de EC care se lipește direct pe o lamină bazală, structura intimei umane adulte este de fapt mult mai complexă și eterogenă. Monostratul endotelial se află pe o membrană bazală care conține tipuri de collagen nefibrilar, cum ar fi collagen de tip IV, laminină, fibronectină și alte molecule ale matricei extracelulare. Odată cu îmbătrânirea, arterele umane dezvoltă o intima mai complexă, care conține SMC arteriale și forme fibrilare de collagen interstițial (tipurile I și III). SMC-urile produc acești constituenți ai matricei extracelulare a intimei arteriale. Prezența unei intime mai complexe, cunoscută de patologi ca îngroșare intimă difuză, caracterizează majoritatea arterelor umane adulte. Unele locuri din arborele arterial tind să dezvolte o intimă mai groasă decât alte regiuni, chiar și în absența aterosclerozei (Fig. 41-5). De exemplu, artera coronară descendentă anterioară stângă proximală conține adesea o pernă intimă mai complet dezvoltată de SMC decât cea din arterele tipice. Procesul de îngroșare intimă difuză nu merge neapărat mână în mână cu acumularea de lipide și poate apărea la persoanele fără o povară substanțială de aterom. Membrana elastică internă delimitează abluminal tunica intimă și servește drept graniță între stratul intimal și tunica medie subiacentă.

Tunica Media

Tunica medie se află sub intima și lamina elastică internă. Mediile arterelor elastice, cum ar fi aorta, are straturi concentrice bine dezvoltate de SMC, intercalate cu straturi de matrice extracelulară bogată în elastină (vezi Fig. 41-4A). Această structură pare bine adaptată la stocarea energiei cinetice a sistolei ventriculare stângi de către pereții arterelor mari. Structura lamelară contribuie cu siguranță și la integritatea structurală a trunchiurilor arteriale. Mediile arterelor musculare mai mici au de obicei o organizare mai puțin stereotipată (vezi Fig. 41-4B). SMC-urile din aceste artere mai mici se înglobează în general în matricea înconjurătoare într-o matrice mai continuă decât lamelară. SMC-urile din arterele normale proliferază rar. Într-adevăr, ratele atât ale diviziunii celulare, cât și ale morții celulare sunt scăzute în circumstanțe obișnuite. În artera normală, de obicei, predomină o stare de homeostazie a matricei extracelulare. Deoarece matricea extracelulară nici nu se acumulează și nici nu se atrofiază, ratele de sinteză și dizolvare a matricei arteriale se echilibrează de obicei reciproc. Lamina elastică externă delimitează tunica medie abluminal, formând granița cu stratul adventițial.

Adventiția

Adventiția arterelor a primit de obicei puțină atenție, deși aprecierea rolurilor sale potențiale în homeostazia și patologia arterială a crescut. Adventiția conține fibrile de collagen într-un șir mai liber decât cel întâlnit de obicei în intimă. Vasa vasorum și terminațiile nervoase se localizează în acest strat exterior al peretelui arterial. Populația celulară în adventiție este mai rară decât în alte straturi arteriale. Celulele întâlnite în acest strat includ fibroblaste și mastocite (vezi Fig. 41-4). Dovezile emergente sugerează un rol al mastocitelor în formarea de aterom și anevrism în modelele animale, dar importanța lor la om rămâne speculativă.^{14,15}

INIȚIEREA ATEROSCLEROZEI

Acumularea extracelulară de lipide

Primii pași în aterogeneza umană rămân în mare măsură conjecturali, dar integrarea observațiilor țesuturilor obținute de la oameni tineri cu rezultatele studiilor experimentale de aterogeneză la animale oferă indicii în acest sens. La inițierea unei diete aterogene, de obicei bogată în colesterol și grăsimi saturate, mici particule de lipoproteine se acumulează în intime (Fig. 41-6, pași 1 și 2). Aceste particule de lipoproteine par să decoreze proteoglicanul intimei arteriale și tind să se unească în agregate (Fig. 41-7). Studiile cinetice detaliate ale particulelor de lipoproteine marcate indică faptul că un timp prelungit de rezidență caracterizează locurile de formare precoce a leziunilor la iepuri. Legarea lipoproteinelor de proteoglican în intimă duce la captarea și reținerea acestora, ținând cont de timpul de ședere prelungit al acestora. Particulele de lipoproteine legate de proteoglican au susceptibilitate crescută la modificări oxidative sau alte modificări chimice, considerate de mulți a contribui la patogenia aterosclerozei precoce (pasul 2 din Fig. 41-6). Alte studii sugerează că permeabilitatea monostratului endotelial crește la locurile de predilecție a

leziunilor față de lipoproteinele cu densitate joasă (LDL). Contribuătorii la stresul oxidativ în ateromul în curs de dezvoltare ar putea include dinucleotida redusă de nicotinamidă adenină/

Lamina elastică subendotelială Baza netedă Țesut conjunctiv endotelial (fenestrat) celule musculare celule ale laminei

Stratul medial

Stratul adventițial

Biologia vasculară a aterosclerozei

Nerv

Fibroblast

Mastocit

Vasa vasorum

Intern Extern Lamina elastica mica lamina elastica placi elastice

Subendotelial neted

celule musculare

țesut conjunctiv

Nerv

Fibroblast

Mastocit

Vasa vasorum

FIGURA 41-4 Structurile arterelor normale. A, Arteră elastică. Observați lamele concentrice de țesut elastic care formează sandvișuri cu straturi succesive de SMC. Fiecare nivel al arborelui arterial elastic are un număr caracteristic de lamine elastice. B, Arteră musculară. În artera musculară, SMC-urile sunt înconjurate de o matrice colagenă, dar lipsesc inelele concentrice ale țesutului elastic bine organizat, caracteristic arterelor mai mari.

nicotinamid adenin dinucleotide fosfat (NADH/NADPH) oxidaze exprimate de celulele vasculare, lipoxigenaze exprimate prin leucocite infiltrate sau enzima mieloperoxidaza.

Recrutarea și reținerea leucocitelor

Un alt semn distinctiv al aterogenezei, recrutarea și acumularea leucocitelor (pasul 4 din Fig. 41-6), apare de asemenea la începutul generării leziunii (Fig. 41-8). CE normală rezistă în general la interacțiunile adezive cu leucocitele. Chiar și în țesuturile inflamate, majoritatea recrutării și traficului de leucocite au loc în venule postcapilare și nu în artere. Cu toate acestea, foarte curând după inițierea hipercolesterolemiei, leucocitele aderă la endoteliu și se deplasează între joncțiunile EC, sau chiar pătrund prin EC (transcitoză) pentru a intra în intimă, unde încep să acumuleze lipide și să devină celule spumoase¹⁶ (pasul).

5 din Fig. 41-6) (vezi Fig. 41-8). Pe lângă monocit, limfocitele T tind să se acumuleze și în leziunile aterosclerotice timpurii umane și animale. Expresia anumitor molecule de adeziune a leucocitelor pe suprafața EC reglează aderența monocitelor și a celulelor T la endoteliu.¹⁷ Există mai multe categorii de molecule de adeziune a leucocitelor. Membrii superfamiliei de imunoglobuline includ structuri precum molecula de adeziune a celulelor vasculare 1 (VCAM-1) sau CD106. Această moleculă de adeziune prezintă un interes deosebit în contextul aterogenezei timpurii, deoarece interacționează cu o integrală (antigen 4 foarte târziu [VLA-4]) exprimată în mod caracteristic doar de acele clase de leucocite care se acumulează în ateromul în curs de dezvoltare - monocite și celule T. Mai mult, studii experimentale

FIGURA 41-5 O pernă intimă prezentată în secțiune transversală prin artera carotidă internă a unui copil de sex masculin de 10 săptămâni. Zonele în care se formează pernele intinale la începutul vieții tind să dezvolte ateroame mai frecvent în anii următori. Bara = 0,5 mm. (De la Weniger WJ, Muller GB, Reiter C și colab.: Hiperplazia intimă a arterei carotide paraselare infantile: un factor potențial de dezvoltare în ateroscleroză și SIDS. Circ Res 85:970, 1999.)

au arătat expresia VCAM-1 pe EC care se află deasupra leziunilor ateromatoase foarte timpurii. Alți membri ai superfamiliei de imunoglobuline a moleculelor de adeziune leucocitelor includ molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1). Această moleculă este mai promiscuă, atât în tipurile de leucocite pe care le leagă, cât și în exprimarea sa largă și constitutivă la niveluri scăzute de către EC în multe părți ale circulației.

Selectinele constituie cealaltă categorie largă de molecule de adeziune a leucocitelor. Selectina prototipică, E-selectina sau CD62E (E înseamnă „endotelial,” tipul de celulă care exprimă selectiv acest membru al familiei), probabil că are puțină legătură cu începutul

FIGURA 41-7 Micrografie electronică de scanare a unui preparat de gravare prin congelare a aortei de iepure care a primit o injecție intravenoasă cu lipoproteine umane de joasă densitate (LDL). Particulele rotunde de LDL decorează firele de proteoglican găsite în regiunea subendotelială a intimei. Prin legarea particulelor de LDL, moleculele de proteoglican pot întârzia traversarea intimei și promovează acumularea lor. LDL-ul asociat proteoglicanilor pare în mod deosebit susceptibil la modificarea oxidativă. Acumularea particulelor de lipoproteine extracelulare este una dintre primele modificări morfologice observate după inițierea unei diete aterogene la animalele de experiment. (De la Nievelstein PF, Fogelman AM, Mottino G, Frank JS: Acumularea de lipide în intima aortică de iepure la 2 ore după perfuzia în bolus de lipoproteine cu densitate scăzută. Un studiu de deepetch și imunolocalizare a țesutului ultrarapid înghețat. *Arterioscler Thromb* 11:1795, 1991).

1984.)

aterogeneza. E-selectina recrutează de preferință leucocite polimorfonucleare, un tip de celulă rar întâlnit în ateromatele timpurii (dar un protagonist esențial în inflamația acută și apărarea gazdei împotriva agenților patogeni bacterieni). Mai mult, EC care se află deasupra ateromului nu exprimă niveluri ridicate ale acestei molecule de adeziune. Alți membri ai acestei familii, inclusiv P-selectina sau CD62P (P înseamnă „trombocite”, sursa originală a acestei molecule de adeziune), pot juca un rol mai mare în recrutarea leucocitelor în aterom, deoarece EC care se află deasupra ateromului uman exprimă această moleculă de adeziune. Selectinele tind să promoveze locomoția saltativă sau de rulare a leucocitelor peste endoteliu. Moleculele de adeziune aparținând superfamiliei imunoglobulinelor tind să promoveze interacțiuni adezive mai strânse și imobilizarea leucocitelor. Studiile pe șoareci modificate genetic au rol dovedit pentru VCAM-1 și P-selectina (inclusiv atât P-selectina derivată din trombocite, cât și cea derivată din endoteliu) în ateroscleroza experimentală. Creșterea dovezilor susțin acumularea în aterome a subtipurilor distincte de fagocite mononucleare.^{16,18-21} Consecințele funcționale ale acestei eterogenități a populațiilor de macrofage în plăci necesită studii suplimentare, în special la om. La șoareci, un subset deosebit de proinflamator de monocite se acumulează în splină și în sângele periferic ca răspuns la hipercolesterolemie și populează de preferință ateromul în curs de dezvoltare.²¹

Odată aderente la endoteliu, leucocitele trebuie să primească un semnal pentru a pătrunde în monostratul endotelial și a pătrunde în peretele arterial (pasul 4 din Fig. 41-6). Conceptul actual de migrare direcționată a leucocitelor implică acțiunea moleculelor proteice cunoscute sub denumirea de citokine sau chemokine chemoattractante.^{16,22} Dintre numeroasele chemokine implicate în aterogeneză, două prezintă un interes deosebit în recrutarea celulelor mononucleare caracteristice ateromului timpuriu. O astfel de moleculă, cunoscută sub numele de proteina chemoattractantă monocitară 1 (MCP-1) sau CCL2, este produsă de endoteliu ca răspuns la lipoproteina oxidată și la alți stimuli. Celulele intrinseci arterei normale, inclusiv EC și SMC, pot produce această chemokină atunci când sunt stimulate de mediatori inflamatori, la fel ca multe alte tipuri de celule. MCP-1 promovează selectiv migrarea direcționată, sau chemotaxia, a monocitelor. Șoarecii predispuși la ateroscleroză, care nu au MCP-1 sau receptorul său CCR2, prezintă o formare de leziuni întârziată și atenuată. Leziunile aterosclerotice umane exprimă niveluri crescute de MCP-1 în comparație cu vasele neimplicate. La șoareci, diada CCL2/CCR2 recrutează de preferință subsetul de monocite proinflamatorii.²¹ Fractalkine, o chemokină unică legată de suprafața celulei, pare să contribuie, de asemenea, la aterogeneză și interacționează de obicei cu subgrupul mai puțin inflamator de monocite.²³ Un alt grup de citokine chimioattractante poate exprima bine o înălțime acumulată în plăcile de limfoame. trio de chemokine selective pentru limfocite (IP-10 sau CXCL10, I-TAC sau CXCL11 și MIG sau CXCL9). Interferon- γ , o citokină cunoscută a fi prezentă în plăcile ateromatoase, induce genele care codifică această familie de chemoattractanți ai celulelor T. Acumularea de monocite în plăci depinde nu numai de recrutarea lor, ci și de reținerea lor.²⁴ Lucrări recente au implicat interacțiunea netrină-1 cu receptorul său UNC5b (ambele induse de hipoxie) ca o proteină care întârzie macrofagele de la ieșirea din plăci.²⁵⁻²⁷

Focalitatea formării leziunilor

Eterogenitatea spațială a aterosclerozei este dificil de explicat în termeni mecanici. Concentrații egale de factori de risc transmiși prin sânge, cum ar fi lipoproteinele, scaldă endoteliul în toată sistemul vascular. Este dificil de imaginat modul în care leziunile cauzate de inhalarea fumului de țigară ar putea produce vreun efect local mai degrabă decât global asupra arterelor, totuși stenozele datorate ateroamelor se formează de obicei la nivel focal. Unii cercetători au invocat o ipoteză de origine multicentrică a aterogenezei, postulând că ateroamele apar ca leiomioame benigne ale peretelui arterei. Monotopia diversilor markeri moleculari în ateroamele individuale susține această ipoteză monoclonală a aterogenezei.⁹ Localizarea locurilor de predilecție a leziunilor la porțiunile proximale ale arterelor după punctele de ramificație sau bifurcațiile la separatorii de flux sugerează totuși o bază hidrodinamică pentru dezvoltarea precoce a leziunilor. Arterele fără multe ramuri (de exemplu, arterele mamare interne și radiale) tind să nu dezvolte ateroscleroză.

Două concepte pot ajuta la înțelegerea modului în care tulburările de flux local ar putea face anumite locuri de focare de predilecție a leziunilor. Fluxul perturbat local ar putea induce modificări care promovează etapele aterogenezei timpurii. Alternativ, fluxul laminar care predomină de obicei în locurile care nu tind să dezvolte leziuni precoce poate declanșa

mecanisme homeostatice antiaterogenice (funcții ateroprotectoare).²⁸ EC experimentează stresul laminar de forfecare a fluxului normal și fluxul perturbat (care de obicei produce stresul de forfecare scăzut) la locurile de predilecție. ²⁹ De exemplu, aceste celule au cili pe suprafața lor luminală și receptori de adeziune în membrana lor laterală, care pot simți tensiunea, pot transmite forțe către citoscheletul cortical și pot regla canalele ionice sau receptorii cuplați cu proteina G care semnalează modificări ale expresiei genelor (Fig. 41-9A). forme ale enzimelor superoxid dismutază și oxid nitric sintază.²⁸ Superoxid dismutază poate reduce stresul oxidativ prin catabolizarea anionului superoxid reactiv și nociv. Sintaza de oxid nitric endotelial produce

binecunoscut oxid nitric vasodilatator endogen. Dincolo de acțiunile sale vasodilatatoare, totuși, oxidul nitric poate rezista activării inflamatorii a funcțiilor endoteliale, cum ar fi expresia moleculei de adeziune VCAM-1. Oxidul nitric pare să exercite această acțiune antiinflamatoare la nivelul expresiei genelor prin interferarea cu factorul nuclear regulator transcripțional kB (NF-kB). Oxidul nitric crește producția de IκBκ, un inhibitor intracelular al acestui important factor de transcripție. NF-kB reglează numeroase gene implicate în răspunsurile inflamatorii în general și în aterogeneză în special.

Studiile implică, de asemenea, factori de transcripție, în special factorul asemănător Kruppel 2 (KLF2), ca regulatori importanți ai proprietăților antiinflamatorii endoteliale.³¹ KLF2 poate induce expresia oxidului nitric sintaza endotelială și, de asemenea, inhibă funcția NF-kB prin sechestrarea cofactorilor necesari pentru a stimula activitatea transcripțională NF-kB, rezultând expresia casetei NF-dependentă a inhibării genei KB. implicate în căile inflamatorii care operează în timpul aterogenezei (Fig. 41-9B). Șoarecii cu întrerupere parțială a semnalizării KLF2 au crescut ateroscleroza.³² Astfel, mai multe mecanisme de ateroprotecție funcționează astfel încât în condiții obișnuite de stres laminar de forfecare în arterele normale, endoteliul exprimă tonic funcția antiinflamatoare cu acțiune locală. Studiile la porci intacti și la oameni arată că locurile de stres de forfecare scăzut în arterele coronare se asociază cu dezvoltarea caracteristicilor plăcilor asociate cu ruptură și tromboză.^{29,33-35.}

Acumularea intracelulară de lipide: formarea celulelor de spumă

Monocitul, odată recrutat în intima arterială, poate absorbi lipide și poate deveni o celulă spumoasă sau un macrofag încărcat cu lipide (pasul 5 din Fig. 41-6). Deși majoritatea celulelor pot exprima receptorul clasic de suprafață celulară pentru LDL, acel receptor nu mediază acumularea de celule spumoase

(vezi capitolul 45). Acest lucru este evident din punct de vedere clinic, deoarece xantoamele tendinoase umplute cu macrofage spumoase încă se dezvoltă la pacienții lipsiți de receptori LDL funcționali (homoziгоți de hipercolesterolemie familială). Receptorul LDL nu mediază formarea celulelor spumoase, din cauza reglării sale rafinate de către colesterol. De îndată ce o celulă colectează suficient colesterol pentru nevoile sale metabolice din captarea LDL, un mecanism elegant de control transcripțional stinge expresia receptorului (vezi capitolul 45).

În locul receptorului clasic de LDL, diferite molecule cunoscute sub numele de receptori scavenger par să medieze absorbția excesivă de lipide caracteristică formării celulelor spumoase. Aceste molecule de suprafață, aparținând mai multor familii, se leagă mai degrabă la lipoproteinele modificate decât native și participă la internalizarea lor.³⁶ Șoarecii predispuși la ateroscleroză cu mutații care elimină receptorul funcțional scavenger- A prezintă o formare de leziuni grase mai puțin exuberantă decât cea observată la șoarecii cu molecule funcționale scavenger receptor-A. Deoarece receptorii scavenger au funcții precum recunoașterea celulelor apoptotice și a lipoproteinelor modificate, este probabil ca aceștia să aibă roluri complexe în timpul diferitelor stadii de ateroscleroză. Alți receptori care leagă lipoproteinele modificate și care pot participa la formarea celulelor spumoase includ CD36 și macrosialina, acesta din urmă prezentând specificitate de legare preferențială pentru formele oxidate de LDL. (Consultați capitolul 45 pentru un tabel cu receptorii scavenger.)

Odată ce macrofagele și-au stabilit reședința în intimă și devin celule de spumă, se pot replica. În ateroscleroza experimentală la șoareci, recrutarea monocitelor din sânge populează inițial leziunea în curs de dezvoltare cu fagocite mononucleare, dar proliferarea locală predomină în leziunea stabilită.³⁷ Factorii care declanșează diviziunea celulelor macrofage în placa de ateroscleroză includ probabil factori de creștere hematopoietică precum factorul stimulator al coloniilor de macrofage, factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF) (GM-CSF) și interleukina-3. Acești comitogeni și factori de supraviețuire pentru fagocitele mononucleare există în leziunile ateromatoase umane și experimentale. Până în acest moment al dezvoltării ateromului în curs de dezvoltare, leziunea constă în principal din macrofage îngordate de lipide. Trăsăturile complexe, cum ar fi fibroza, tromboza și calcificarea, nu caracterizează stria grasă, leziunea precursoră a ateromului complex. Mai multe linii de dovezi sugerează că astfel de dungi grase pot regresa, cel puțin într-o oarecare măsură. Contribuțiile relative ale recrutării reduse, morții celulelor în leziuni și ieșirea celulelor la acumularea redusă pe fagocite mononucleare din ateromate în condiții de scădere a lipidelor rămân controversate.

EVOLUȚIA ATEROMULUI

Imunitatea înnăscută și adaptivă: mecanisme de inflamație în aterogeneză

Pe parcursul ultimului deceniu, convergența dovezilor de bază și clinice a demonstrat un rol fundamental al inflamației în aterogeneză (vezi și capitolul 42).³⁸⁻⁴⁰ Celulele spumei macrofage recrutate pe peretele arterei la începutul acestui proces servesc nu numai ca rezervor pentru excesul de lipide; în leziunea aterosclerotică stabilită, aceste celule sunt o sursă bogată de mediatori proinflamatori, inclusiv proteine precum citokine și chemokine și diverși eicosanoizi și alți mediatori lipidici. Aceste celule fagocitare pot elabora, de asemenea, cantități mari de specii oxidante, cum ar fi anionul superoxid sau acidul hipocloros, în mediul plăcii aterosclerotice. Acest ansamblu de mediatori inflamatori poate promova inflamația în placă și, prin urmare, poate contribui la progresia leziunilor. Termenul de imunitate înnăscută descrie acest tip de amplificare a răspunsului inflamator care nu depinde de stimularea antigenică (Fig. 41-10).

Pe lângă imunitatea înăscută, dovezile crescând susțin un rol proeminent pentru imunitatea specifică antigenului sau adaptivă în progresia plăcii.^{40,41} În plus față de fagocitele mononucleare, celulele dendritice din leziunile aterosclerotice pot prezenta antigene celulelor T care constituie o minoritate importantă a leucocitelor din leziunile aterosclerotice. Antigenele candidate pentru stimularea acestui răspuns imun adaptativ includ lipoproteine modificate sau native, proteine de șoc termic, beta2-glicoproteina Ib și agenți infecțioși.⁴²⁻⁴⁴ Celulele prezentatoare de antigen (macrofage, celule dendritice sau EC) permit antigenului să interacționeze cu celulele T într-un mod care declanșează activarea lor. Celulele T activate pot secreta apoi cantități mari de citokine care pot modula aterogeneza.

Celulele T helper (care poartă CD4) se împart în două categorii generale. Celulele subtipului T helper 1 elaborează citokine proinflamatorii cum ar fi interferon- γ , limfotoxină, ligand CD40 și factor de necroză tumorală- α . Acest panou de citokine Th1 poate, la rândul său, să activeze celulele peretelui vascular și să orchestreze modificări în biologia plăcii care pot duce

Migrația și proliferarea celulelor musculare netede

În timp ce evenimentele timpurii în inițierea ateromului implică în primul rând modificarea funcției endoteliale și recrutarea și acumularea de leucocite, evoluția ulterioară a ateromului în plăci mai complexe implică și SMC (pașii 6 și 7 din Fig. 41-6). SMC-urile din tunica medie arterială normală diferă considerabil de cele din intima unui aterom în evoluție.⁹⁻¹¹ Unele SMC-uri ajung probabil în intima arterială devreme în viață; altele se acumulează în avansarea ateromului după recrutarea din mediul subiacent în intimă sau apar din precursori transmiși prin sânge. Dovezile experimentale la șoareci au contestat conceptul de recrutare a SMC-urilor transmise prin sânge în plăci, iar alte date recente sugerează celulele stem vasculare rezidente ca precursori ai SMC-urilor intinale în arterele lezate sau ateromatoase.^{10,1149,50.}

SMC-urile din intima aterosclerotică par să prezinte un fenotip mai puțin matur decât cel pentru SMC-urile inactive din stratul medial arterial normal. În loc să exprime în principal izoforme ale miozinei musculare netede caracteristice SMC-urilor adulte, cele din intimă au niveluri mai ridicate ale izoformei embrionare a miozinei musculare netede. Astfel, SMC-urile din intimă par să recapituleze un fenotip embrionar. Aceste SMC-uri intinale din aterom par a fi, de asemenea, distincte morfologic. Acestea conțin mai mult reticul endoplasmatic aspru și mai puține fibre contractile decât SMC-urile mediale normale.

Deși replicarea SMC în starea de echilibru pare rară în ateromul uman matur, pot apărea explozii de replicare a SMC în timpul istoriei de viață a unei leziuni ateromatoase date. De exemplu, și așa cum se discută în detaliu considerabil mai târziu în acest capitol, episoadele de distrugere a plăcii cu tromboză pot expune SMC la mitogeni puternici, inclusiv factorul de coagulare trombina în sine. Astfel, acumularea de SMC în timpul aterosclerozei și creșterii intimei poate să nu aibă loc într-un mod continuu și liniar. Mai degrabă, „crizele”

pot puncta istoricul unui aterom, în timpul căruia pot apărea explozii de activitate a mușchilor netezi (Fig. 41-11).

Moartea celulelor musculare netede

În timpul aterogenezei

În plus față de replicarea SMC, moartea acestor celule poate participa și la complicarea plăcii aterosclerotice (pasul 8 din Fig. 41-6).^{51,52} Unele SMC din ateromul uman avansat prezintă fragmentare a ADN-ului lor nuclear, care este caracteristică morții celulare programate sau apoptozei. Apoptoza poate apărea ca răspuns la citokinele inflamatorii prezente în ateromul în evoluție. În plus față de citokinele solubile care pot declanșa moartea celulară programată, celulele T din aterom pot participa la eliminarea unor SMC. În special, anumite populații de celule T cunoscute că se acumulează în plăci pot exprima ligand Fas pe suprafața lor. Ligandul Fas poate angaja Fas pe suprafața SMC și, împreună cu citokinele proinflamatorii solubile, poate duce la moartea SMC.⁵¹

Astfel, acumularea de SMC în placa de ateroscleroză în creștere rezultă probabil dintr-o luptă între replicarea celulelor și moartea celulei.^{51,52} Cercetările contemporane în biologie celulară și moleculară au identificat candidați pentru medierea atât a replicării, cât și a uzurii SMC-urilor, un concept care provine din observațiile morfologice atente ale lui Virchow făcute la mijlocul secolului al XIX-lea. Referindu-se la SMC-urile din intimă, Virchow a remarcat că aterogeneza timpurie implică o „multiplicare a nucleilor lor”, dar a remarcat, de asemenea, că celulele din leziuni se pot „grabă spre propria lor distrugere”.

Matricea extracelulară arterială

Matricea extracelulară, mai degrabă decât celulele în sine, reprezintă o mare parte din volumul unei plăci aterosclerotice avansate. În consecință, constituenții extracelulari ai plăcii necesită de asemenea luare în considerare. Principalele macromolecule ale matricei extracelulare care se acumulează în aterom includ collagenii interstițiali (tipurile I și III) și proteoglicanii cum ar fi versicanul, biglicanul, agrecanul și decorina. Fibrele de elastină se pot acumula și în plăcile de ateroscleroză. SMC-urile arteriale produc aceste molecule de matrice în boală, la fel ca în timpul dezvoltării și menținerii arterei normale (pasul 7 din Fig. 41-6). Stimuli pentru producția excesivă de collagen de către SMC includ factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) și TGF- β 3, un constituent al granulelor de trombocite și un produs al multor tipuri de celule găsite în leziuni, inclusiv Tregs.

La fel ca și în cazul acumulării de SMC, secreția matricei extracelulare depinde, de asemenea, de un echilibru, așa cum sa menționat mai devreme. În acest caz, contrapoza la biosinteza moleculelor matricei extracelulare este descompunerea catalizată parțial de enzimele catabolice, în special de metaloproteinazele matricei (MMP). Dizolvarea macromoleculelor matricei extracelulare contribuie, fără îndoială, la migrarea SMC-urilor pe măsură ce acestea pătrund în intima din medii printr-o matrice extracelulară densă, traversând lamina elastică internă bogată în elastină.

Defalcarea matricei extracelulare joacă, de asemenea, probabil un rol în remodelarea arterială care însoțește creșterea leziunilor. În timpul vieții timpurii a unei leziuni ateromatoase, plăcile cresc spre exterior, într-o direcție abluminală, mai degrabă decât spre interior, într-un mod care ar duce la stenoză luminală. Această creștere exterioară a intimei duce la o creștere a calibrului întregii artere. Această așa-numită remodelare pozitivă sau mărire compensatorie trebuie să implice turnover-ul moleculelor matricei extracelulare pentru a se adapta creșterii circumferențiale a arterei. Stenoza luminală tinde să apară numai după ce încărcarea plăcii depășește aproximativ 40% din aria secțiunii transversale a arterei.

Angiogeneza în plăci

Plăcile aterosclerotice își dezvoltă propria microcirculație pe măsură ce cresc, din cauza migrării și replicării endoteliale. Examenul histologic cu markeri corespunzători pentru CE relevă o neovascularizare bogată în plăcile în evoluție. Aceste microvase se formează probabil ca răspuns la peptidele angiogene supraexprimate în aterom. Acești factori de angiogeneză includ factorii de creștere a endoteliului vascular (VEGF) forme de factori de creștere a fibroblastelor, factorul de creștere placentar (PlGF) și oncostatina M.

Aceste microvase din plăci au probabil o semnificație funcțională considerabilă. De exemplu, microvasele abundente din plăci oferă o suprafață relativ mare pentru traficul de leucocite, care ar putea include atât intrarea cât și ieșirea leucocitelor. Într-adevăr, în placa de ateroscleroză umană avansată, endoteliul microvascular prezintă molecule de adeziune selectivă a celulelor mononucleare, cum ar fi VCAM-1, mult mai proeminent decât endoteliul macrovascular care se află deasupra plăcii. Microvascularizarea plăcilor poate permite, de asemenea, creșterea plăcii, depășind limitările de difuzie ale aportului de oxigen și nutrienți, în analogie cu conceptul de factori angiogeni tumorali și creșterea leziunilor maligne.⁵³ În concordanță cu această viziune, administrarea de inhibitori ai angiogenezei la șoareci cu ateroscleroză indusă experimental limitează expansiunea leziunii. În cele din urmă, microvasele de placă pot fi friabile și predispuse la rupere ca nevasele din retina diabetică. Hemoragia și tromboza in situ ar putea promova o rundă locală de proliferare a SMC și acumulare de matrice în zona imediat adiacentă perturbării microvasculare (Fig. 41-12). Acest scenariu ilustrează un caz special al uneia dintre crizele descrise anterior în evoluția plăcii ateromatoase (vezi Fig. 41-11). Încercările de creștere a perfuziei miocardice prin îmbunătățirea creșterii noilor vase prin transferul proteinelor angiogene sau al genelor acestora pot avea efecte adverse asupra creșterii leziunilor sau pot induce complicații clinice ale ateromului prin aceste mecanisme.

Mineralizarea plăcii

Plăcile dezvoltă adesea zone de calcificare pe măsură ce evoluează. Într-adevăr, Virchow a recunoscut caracteristicile morfologice ale formării osoase în plăcile aterosclerotice în descrierile microscopice timpurii ale aterosclerozei. Înțelegerea mecanismului de mineralizare în timpul evoluției plăcilor aterosclerotice a avansat. Unele subpopulații de SMC pot favoriza calcificarea prin secreția îmbunătățită de citokine, cum ar fi proteinele

morfogenetice osoase, omologii TGF- β .⁵⁴ Calcificarea ateromului împărtășește multe mecanisme cu formarea osului. Activatorul receptor al ligandului NF- κ B (RANKL), un membru al familiei factorilor de necroză tumorală, pare să promoveze formarea de minerale SMC printr-o cale dependentă de proteina morfogenetică osoasă 4 (BNP4). Osteoprotegerina poate antagoniza mineralizarea plăcii prin inhibarea semnalizării RANKL. Absența genetică a osteoprotegerinei mărește calcificarea ateroamelor de șoarece, iar administrarea de osteoprotegerină exogenă o limitează.^{54,55} Factorul de transcripție Runx-2, activat de mediatori inflamatori și stres oxidativ printre alți stimuli, poate promova formarea mineralelor SMC prin activarea AKT (adică, protein kinaza B).⁵⁶ Microparticulele elaborate de macrofage pot furniza nidușe pentru calcificarea plăcii, producând o altă legătură între celulele inflamatorii și calcificarea cardiovasculară.⁵⁸

COMPLICAȚIA ATEROSCLEROZEI

Stenoze arteriale și lor

Implicații clinice

Secțiunile anterioare au discutat despre inițierea și evoluția plăcii aterosclerotice. Aceste faze ale procesului aterosclerotic durează în general mulți ani, timp în care persoana afectată nu are adesea simptome. După ce sarcina plăcii depășește capacitatea arterei de a se remodela spre exterior, începe invadarea lumenului arterial. În timpul fazei cronice asimptomatice sau stabile a evoluției leziunii, creșterea are loc probabil discontinuu, cu perioade de relativă liniște punctate de episoade de progresie rapidă (vezi Fig. 41-11). Studiile angiografice umane susțin acest lucru

creșterea discontinuă a stenozelor arterei coronare. În cele din urmă, stenozele pot progresa într-un grad care împiedică fluxul sanguin prin arteră. Leziunile care produc stenoze mai mari de 60% pot cauza limitări de flux în condiții de cerere crescută. Acest tip de boală atero-ocluzivă produce de obicei angină pectorală stabilă cronică sau claudicație intermitentă la cerere crescută. Astfel, faza simptomatică a aterosclerozei începe de obicei la multe decenii după inițierea leziunii.

În multe cazuri de infarct miocardic, totuși, niciun istoric de angină stabilă anterioară nu anunță evenimentul acut. Mai multe tipuri de date imagistice sugerează că multe infarcte miocardice nu rezultă din stenoze de grad înalt, ci din leziuni care nu limitează fluxul. Sindroamele coronariene acute rezultă adesea din trombi care se formează ca o consecință a ruperii plăcilor care nu produc o stenoză critică.⁵⁹

Aceste constatări nu implică faptul că ateroamele mici cauzează majoritatea infarctelor miocardice. Într-adevăr, leziunile vinovate ale infarctului miocardic acut pot fi considerabile; dar este posibil să nu producă o îngustare luminală critică din cauza mării compensatorii. Desigur, stenozele critice provoacă infarct miocardic, iar stenozele de grad înalt sunt mai susceptibile de a provoca infarct miocardic acut decât leziunile neocluzive; totuși, deoarece stenozele necritice depășesc cu mult leziunile focale strânse dintr-un

arboare coronarian dat, stenozele mai mici provoacă mai multe infarcte, chiar dacă stenozele de grad înalt au o probabilitate individuală mai mare de a provoca infarct.

Tromboză și complicații de aterom

Câteva moduri majore de distrugere a plăcii provoacă majoritatea trombilor coronarieni.⁶⁰⁻⁶² Primul mecanism, reprezentând aproximativ două treimi din infarctele miocardice acute, implică o fractură a calotei fibroase a plăcii (Fig. 41-13). Un alt mod implică o eroziune superficială a intimei (Fig. 41-14), reprezentând cel puțin un sfert din infarctele miocardice acute în cazuri selectate de trimitere de moarte subită cardiacă.

Ruptura plăcii și tromboza

Ruptura capacului fibros al plăcii reflectă probabil un dezechilibru între forțele care afectează capacul plăcii și rezistența mecanică a capacului. Formele interstițiale de collagen asigură cea mai mare parte a rezistenței biomecanice la distrugerea capacului fibros. Prin urmare, metabolismul collagenului participă probabil la reglarea tendinței de rupere a unei plăci (Fig. 41-15). Factorii care scad sinteza de collagen de către SMC pot afecta capacitatea acestora de a repara și de a menține capacul fibros al plăcii. De exemplu, interferonul- γ citokină derivată din celulele T inhibă puternic sinteza collagenului SMC. Pe de altă parte, așa cum sa menționat deja, anumiți mediatorii eliberați din granulele trombocitelor în timpul activării (inclusiv TGF- β 3 și PDGF) pot crește sinteza de collagen SMC, tinzând să întărească structura fibroasă a plăcii.

Pe lângă reducerea sintezei de collagen de novo de către SMC, catabolismul crescut al macromoleculelor matricei extracelulare care compun capacul fibros poate contribui, de asemenea, la slăbirea acestei structuri, făcând-o susceptibilă la rupere și, prin urmare, la tromboză. Aceleași enzime care degradează matricea despre care se crede că contribuie la migrarea mușchilor netezi și la remodelarea arterială pot contribui, de asemenea, la slăbirea calotei fibroase (vezi Fig. 41-15). Macrofagele din ateromul uman avansat supraexprimă MMP-urile și catepsinele elastolitice, care pot descompune collagenul și elastina matricei extracelulare arteriale.⁶⁵ Astfel, rezistența capacului fibros al plăcii suferă o reglare dinamică, legând răspunsul inflamator din intima cu determinanții moleculari ai stabilității plăcii și, prin urmare, a complicațiilor trombotice. Capacele fibroase subțiri se asociază cu ruperea plăcii, rezultată probabil din sinteza redusă de collagen și degradarea crescută.

O lipsă relativă de SMC caracterizează, de asemenea, plăcile care au cauzat infarcte miocardice fatale (vezi Fig. 41-13B). După cum sa explicat mai devreme, mediatorii inflamatori, atât solubili, cât și asociați cu suprafața limfocitelor T, pot provoca moartea programată a SMC. Renunțarea SMC-urilor din regiunile de inflamație locală din plăci contribuie probabil la lipsa relativă a SMC-urilor în punctele de ruptură a plăcii. Deoarece aceste celule produc collagen nou necesar pentru repararea și menținerea matricei capacului fibros, lipsa SMC-urilor poate contribui la slăbirea calotei fibroase și, prin urmare, la tendința acelei plăci de a se rupe.⁶⁵

Plăcile care s-au rupt fatal prezintă o altă caracteristică microanatomică: acumularea proeminentă de macrofage cu un bazin mare de lipide. Din punct de vedere strict biomecanic, un bazin mare de lipide poate servi la concentrarea forțelor biomecanice asupra regiunilor umerilor plăcilor, unde acestea se fracturează frecvent. Din punct de vedere metabolic, macrofagul activat caracteristic regiunii centrale a plăcii produce citokinele și enzimele de degradare a matricei care se crede că reglează aspectele catabolismului matricei și apoptozei SMC, la rândul lor. Macrofagele apoptotice și SMC-urile pot genera particule de factor de țesut, un potențial instigator al trombozei microvasculare după distrugerea spontană sau iatrogenă a plăcii. Succesul terapiei hipolipemiante în reducerea incidenței infarctului miocardic acut sau a anginei instabile la pacienții cu risc poate rezulta dintr-o acumulare redusă de lipide și o scădere a inflamației și a trombogenității plăcilor. Studiile pe animale și datele acumulate din monitorizarea markerilor periferici ai inflamației la oameni susțin acest concept.^{62,66}

Tromboza datorată eroziunii superficiale a plăcilor

Secțiunea precedentă discută fiziopatologia rupturii capacului fibros al plăcii. Patobiologia eroziunii superficiale a primit mult mai puțină atenție. În ateroscleroza experimentală la primatul non-uman, zonele de pierdere endotelială și de depunere de trombocite apar în plăci mai avansate (vezi Fig. 41-14). La om apare eroziunea superficială

FIGURA 41-14 Eroziunea superficială a leziunilor aterosclerotice experimentale, evidențiată prin microscopie electronică cu scanare. Plăcile aterosclerotice avansate pot favoriza tromboza prin eroziunea superficială a stratului endotelial, expunând sângele și trombocitele la membrana bazală subendotelială care conține activarea trombocitelor de collagen și tromboză. A, Din punctul de vedere al consumului de energie redusă, chiria în endoteliu este evidentă. Leucocitele (săgețile) au aderat la subendoteliul, care începe să fie acoperit cu un covor de trombocite. B, Vederea de mare putere arată un câmp selectat din centrul lui A care arată leucocitele și trombocitele aderente la subendoteliu. C, O secțiune histologică de mică putere printr-o arteră coronară, trombozată ca urmare a eroziunii superficiale. D, O secțiune histologică de mare putere printr-o arteră coronară, de asemenea, trombozată ca urmare a eroziunii superficiale. L = lumen; T = tromb. (A, B, De la Faggiotto A, Ross R: Studii despre hipercolesterolemia la primatul non-uman. II. Conversia strielor grase în placă fibroasă. *Arteriosclerosis* 4:341, 1984. C, D, De la Farb A, Burke AP, Tang AL, și colab.: Coronary plate erosion without rupture into a lipid heart thrombosis. 93:1354, 1996.)

Biologia vasculară a aterosclerozei

+PDGF

+TGF- β

Colagenaze

MMP-1, -8, -13

FIGURA 41-15 Inflamația reglează metabolismul collagenului fibrilar, care poate influența perturbarea plăcii aterosclerotice. Limfocitul T eliberează citokine proinflamatorii, cum ar fi IFN- γ (stânga jos), care inhibă celulele musculare netede să producă noul collagen necesar pentru a stabili matricea collagenă a capacului fibros al plăcii, care protejează placa de rupere. Citokina CD40L derivată din celulele T stimulează fagocitele mononucleare (centru) pentru a elabora collagenaze interstițiale, inclusiv MMP-1, MMP-8 și MMP-13, care catalizează clivajul proteolitic inițial al fibrilei de collagen intacte. Collagenul scindat poate suferi apoi o degradare suplimentară de către gelatinaze, cum ar fi MMP-9. În acest fel, inflamația poate amenința stabilitatea plăcilor aterosclerotice și poate crește tendința lor de rupere, provocând astfel tromboze, care declanșează majoritatea sindroamelor coronariene acute. (Din Libby P: Mecanisme moleculare ale complicațiilor trombotice ale aterosclerozei. J Intern Med 263:517, 2008.)

este mai probabil să provoace infarct miocardic acut fatal la femei și la persoanele cu hipertrigliceridemie și diabet zaharat, dar mecanismele moleculare de bază rămân obscure. Apoptoza EC ar putea contribui la descuamarea EC în zonele de eroziune superficială. De asemenea, MMP-urile, cum ar fi anumite gelatinaze specializate în degradarea collagenului nefibrilar găsit în membrana bazală (de exemplu, collagenul de tip IV), pot, de asemenea, să rupă legăturile EC de lamina bazală subiacentă și să favorizeze descuamarea acestora. Vasospasmul arterelor coronare aterosclerotice la iepuri poate promova afectarea endotelială, tromboza și infarctul miocardic.⁶⁷

Cele mai multe tulburări ale plăcii nu dau naștere la evenimente coronariene evidente clinic. Examinarea anatomopatologică atentă a inimii obținute de la pacienții care au cedat la moarte noncardică a arătat o incidență surprinzător de mare a perturbărilor plăcii focale cu trombi murali limitați. Mai mult, inimile fixate imediat după explantare de la persoane cu ateroscleroză coronariană severă, dar cronică stabilă, care au suferit transplant pentru cardiomiopatie ischemică, prezintă dovezi similare pentru perturbarea plăcii în curs, dar asimptomatică. Experimental, la primatelor non-umane aterosclerotice, trombii trombocitari murali pot complica eroziunile plăcii fără a provoca ocluzie arterială. Prin urmare, ciclurile repetitive de distrugere a plăcii, tromboză in situ și vindecare contribuie probabil la evoluția leziunii și la creșterea plăcii. Astfel de episoade de tromboză și vindecare constituie un tip de criză în istoria unei plăci care poate provoca o explozie a proliferării, migrației și sintezei matricei SMC (vezi Fig. 41-11). Tulburările plăcii cu vindecare stau la baza multor trombi care provoacă moarte subită, indicând faptul că tromboza neocluzivă poate preceda evenimentul fatal mai frecvent decât a fost recunoscut anterior.⁶⁴ TGF- β 3 și PDGF eliberate din granulele trombocite pot promova vindecarea la locul trombozei prin stimularea migrației și sintezei de collagen, așa cum nu a fost mai devreme SMC. Trombina, generată în locurile de tromboză murală, stimulează puternic proliferarea SMC. Ateromul fibros și calcific „ars” poate reprezenta o etapă târzie a unei plăci care anterior era bogată în lipide, cu caracteristici asociate cu ruptura, dar care a devenit fibros și hipocelular din cauza unui răspuns de vindecare a rănilor mediat de produsele trombozei și calcificării însoțite de moartea celulelor.

Natura difuză și sistemică a sensibilității plăcilor la rupere și inflamație în aterogeneză

Studiile la autopsia plăcilor de ateroscleroză care au provocat tromboză fatală au adus în prim-plan noțiunea de așa-numită placă „vulnerabilă” sau „cu risc ridicat”. Această observație a stimulat mulți anchetatori să caute modalități de identificare și tratare a unor astfel de leziuni aterosclerotice cu risc ridicat. Dovezile actuale, totuși, sugerează că mai mult de o astfel de placă cu risc ridicat se află adesea într-un anumit arbore coronarian. Mai mult decât atât, inflamația despre care se crede că caracterizează așa-numita placă vulnerabilă pare larg răspândită.⁶⁸ Studiile care utilizează diverse modalități imagistice au subliniat multiplicitatea acestor plăci cu risc ridicat.⁶⁹ Angiografia, ultrasunetele intravasculare, tomografia de coerență optică, imagistica prin rezonanță magnetică și tomografie computerizată angiografia (printre alte tehnologii de morfologie coronariană) provoacă toate plăcile morfografice pe coronarie. sindroame.⁷⁰ Aceste diverse modalități

au găsit, în general, o asociere a leziunilor care provoacă manifestări acute („leziuni vinovate”) cu remodelarea pozitivă sau mărirea compensatorie a arterelor, radiotransparente și calcifierea pete.⁷¹

Mai multe linii de dovezi concordante susțin natura sistemică și difuză a inflamației asociate cu sindroamele coronariene acute.⁶¹ Mai mult, mai multe studii au arătat că diferiți markeri sistemici ai inflamației, cum ar fi proteina C-reactivă, cresc numărul pacienților cu risc pentru sindroame coronariene acute (vezi capitolul 42). Inflamația precede sindromul coronarian acut, așa cum este dezvăluit prin profilarea transcriptomului plachetar, oferind o fereastră asupra transcripției genelor cu multe zile înainte de evenimentul acut. Două dintre cele mai ridicate transcrieri din studiile care compară ARNm de la trombocitele pacienților cu supradenivelare a segmentului ST cu cel de la pacienții cu boală coronariană stabilă codifică proteine implicate în inflamație.⁷² Astfel, o combinație de studii imagistice și investigații care utilizează markeri inflamatori susțin natura difuză și sistemică a instabilității ateroamelor la indivizii cu sau cu risc de sindroame coronariene acute. Această recunoaștere are implicații terapeutice importante. În plus față de strategiile de revascularizare locală implementate în mod corespunzător, pacienții afectați ar trebui să primească și terapie sistemică care să vizeze stabilizarea leziunilor de obicei multiple cu risc ridicat care pot provoca evenimente recurente.

Tromboza depinde nu numai de „starea solidă” a plăcii care se poate rupe sau eroda pentru a declanșa tromboza, ci și de „faza fluidă” a sângelui care determină consecințele unei rupturi date ale plăcii⁶² (Fig. 41-16). Cantitatea de factor de țesut din miezul lipidic al unei plăci (starea solidă) poate controla gradul de formare a cheagurilor care va urma după întrerupere. Nivelul de fibrinogen în faza fluidă a sângelui poate influența dacă o întrerupere a plăcii va cauza un tromb ocluziv care poate precipita un infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST sau poate produce doar un mic tromb mural. De asemenea, nivelurile crescute de inhibitori ai fibrinolizei, cum ar fi inhibitorul 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1), vor împiedica capacitatea enzimelor trombolitice endogene de a limita creșterea sau persistența trombului. Inflamația reglează atât factorii de fază fluidă, cât și cei de stare solidă delimitați mai devreme, inclusiv factorul de țesut, fibrinogenul și PAI-1. Această noțiune ajută la explicarea legăturilor dintre inflamație și complicațiile trombotice ale aterosclerozei care au apărut în urma investigațiilor de laborator și clinice.

CAZURI SPECIALE DE ATERIOSCLEROZA

Restenoza după intervenție arterială

Problemele de restenoză și stenoză în stent după intervenția arterială percutanată (vezi capitolul 55) reprezintă cazuri speciale de boală hiperplazică arterială. După angioplastia cu balon, îngustarea luminală re apare în aproximativ o treime din cazuri în decurs de 6 luni. Lucrările privind fiziopatologia restenozei după angioplastie s-au concentrat inițial pe proliferarea mușchilor netezi. O mare parte din gândirea cu privire la patobiologia restenozei sau stenozei în stent depindea de extinderea la situația umană a rezultatelor

retragerii unui balon supraumflat sau a stenturilor supraexpandate în arterele animale anterior normale. Studiul arterelor carotide de șobolan lezate cu balon a permis înțelegerea precisă a cineticii îngroșării intimale după acest tip de leziune, dar încercările de a transfera aceste informații la restenoza umană au întâmpinat o frustrare considerabilă. Această diferență între vătămarea experimentală a arterelor animale și restenoza umană nu este surprinzătoare. Substratul studiilor pe animale a fost de obicei o arteră normală mai degrabă decât una aterosclerotică, cu toate diferențele celulare și moleculare aferente evidențiate mai devreme.

Deși proliferarea SMC pare să fie proeminentă în îngroșarea intimală după leziuni arteriale experimentale, observațiile specimenelor umane au arătat rate relativ scăzute de proliferare a SMC și au pus sub semnul întrebării țintirea terapeutică a acestui proces. Mai mult, studiile cu ultrasunete intravasculare la oameni și dovezi considerabile din experimentele pe animale au sugerat că o proporție substanțială a pierderii calibrului luminal după angioplastia cu balon a rezultat dintr-o constricție a vasului din partea adventițială (remodelare negativă). Aceste observații au reînnoit interesul pentru inflamația adventițială, cu formarea de cicatrici și contracția plăgii ca mecanism de constricție arterială după angioplastia cu balon.

Utilizarea pe scară largă a stenturilor a reorientat problema restenozei. Procesul de stenoză în stent, în contrast cu restenoza după angioplastia cu balon, depinde în mod unic de îngroșarea intimală, spre deosebire de remodelarea negativă. Stent-ul oferă o schelă fermă care previne constricția de la adventiție. Analizele histologice arată că o mare parte din volumul leziunii stenotice în stent este alcătuită din țesut „mixomatos”, cuprinzând ocazional SMC-uri stelate încorporate într-o matrice extracelulară liberă și foarte hidratată. Introducerea stenturilor a redus impactul clinic al restenozei datorită eficacității tehnicii în creșterea diametrului luminal. Chiar și cu un grad considerabil de pierdere de lumen secundar

PAI-1

Fibrinogen

Microparticule de factor tisular circulant

Media Intima

Trombomodulină

EC

Țesut

factor

până la îngroșarea intimală, calibrul luminal restabilit este suficient pentru a atenua simptomele pacientului datorită dilatației excelente realizate. Utilizarea de stenturi cu eluție de medicament (DES) a redus mult stenoza în stent, iar DES de noua generație par să limiteze potențialul de creștere a trombozei tardive a stentului asociat cu DES anterioare (vezi capitolul 55). Riscul de tromboză tardivă după brahiterapie cu radiații sau cu stenturi care conțin agenți antiproliferativi poate fi legat de afectarea vindecării endoteliale, cu pierderea concomitentă a proprietăților anticoagulante și profibrinolitice ale căptușelii normale a intimei (vezi Fig. 41-2).

Arterioscleroza accelerată după transplant

De la apariția terapiei imunosupresoare eficiente, cum ar fi ciclosporina, limitarea majoră a supraviețuirii pe termen lung a alogrefelor cardiace este dezvoltarea unei forme accelerate de boală hiperplazică arterială (vezi capitolul 28). Prefer termenul de arterioscleroză (întărirea arterelor) mai degrabă decât de ateroscleroză (întărire gruel) pentru a descrie acest proces din cauza asocierii inconstante cu lipidele („gruelul” în ateroscleroză). Această formă de boală arterială prezintă adesea o provocare de diagnostic. Este posibil ca pacientul să nu prezinte simptome anginoase tipice din cauza denervației cardiace posttransplant. În plus, boala coronariană a grefei este concentrică și difuză, nu numai că afectează vasele coronariene epicardice proximale, ci și penetrează ramurile intramiocardice mai mici (fig. 41-17). Din acest motiv, angiografia, potrivită pentru vizualizarea stenozelor focale și excentrice, subestimează constant gradul arteriosclerozei de transplant.

În majoritatea centrelor, majoritatea pacienților supuși transplantului au boală aterosclerotică și cardiomiopatie ischemică, dar o minoritate considerabilă suferă transplant de inimă pentru cardiomiopatie dilatată idiopatică și poate avea puțini (dacă există) factori de risc pentru

ateroscleroza. Chiar și în absența factorilor de risc tradiționali, acest ultim grup de persoane împărtășește riscul de dezvoltare a arteriosclerozei accelerate. Această observație sugerează că patofiziologia acestei forme de arterioscleroză accelerată diferă de cea a aterosclerozei tipice.

Implicarea selectivă a vaselor grefate, cu economisirea arterelor native ale gazdei, sugerează că arteriopatia accelerată nu rezultă doar din terapia imunosupresoare sau alți factori sistemici la primitorul transplantului. Mai degrabă, aceste observații sugerează că diferențele imunologice dintre vasele gazdă și receptor ar putea contribui la patogenеза acestei boli.³⁸ Dovezi considerabile din studiile umane și experimentale susțin în prezent acest punct de vedere.⁷³ CE din arterele coronare transplantate exprimă antigene de histocompatibilitate care pot genera un răspuns imun alogen din celulele T gazdă. Celulele T activate pot secreta citokine (de exemplu, interferon- γ) care pot crește expresia genei de histocompatibilitate, pot recruta leucocite prin inducerea moleculelor de adeziune și pot activa macrofagele pentru a produce chemoatracanți și factori de creștere SMC. Întreruperea semnalizării interferon- γ poate preveni boala coronariană a grefei experimentale la șoareci.

Astfel, arterioscleroza grefă reprezintă un caz extrem de hiperplazie arterială determinată imunologic (Fig. 41-18) care poate apărea în absența altor factori de risc. La cealaltă extremă, pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă pot dezvolta ateroscleroză fatală în prima decadă de viață numai ca urmare a creșterii LDL. Majoritatea pacienților cu ateroscleroză se situează undeva între aceste două extreme. Analiza leziunilor aterosclerotice obișnuite arată dovezi pentru un răspuns imun cronic și acumularea de lipide. Prin urmare, studiind cazurile extreme, cum ar fi arteriopatia de transplant și hipercolesterolemia familială, se pot obține o perspectivă asupra elementelor fiziopatologice care contribuie la forma multifactorială de ateroscleroză care afectează majoritatea pacienților.

Boala anevrismatică

Ateroscleroza produce, de asemenea, boala anevrismală (vezi capitolul 57). De ce un singur proces de boală se manifestă în moduri direcțional opuse, de exemplu, producând cel mai frecvent stenoze în arterele coronare, dar provocând și ectazie a aortei abdominale? În special, boala anevrismatică afectează în mod caracteristic aorta abdominală infrarenală. Această regiune este foarte predispusă la dezvoltarea aterosclerozei. Datele din studiul Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) arată că suprafața dorsală a aortei abdominale infrarenale are o predilecție deosebită pentru dezvoltarea de dungi grase și leziuni crescute la americanii cu vârsta sub 35 de ani care au cedat din motive noncardiace (vezi Fig. 41-1). Datorită absenței vaselor vasorum, lipsa relativă a alimentării cu sânge a tunicii medii în această porțiune a aortei abdominale ar putea explica susceptibilitatea regională a acestei porțiuni a arborelui arterial la formarea anevrismului. În plus, lordoza lombară a omului biped poate modifica hidrodinamica fluxului sanguin în aorta distală, producând tulburări de flux care pot favoriza formarea leziunilor.

Examenul histologic arată o distincție considerabilă între boala aterosclerotică ocluzivă și boala anevrismală. În ateroscleroza tipică a arterei coronare, extinderea leziunii intimale produce leziuni stenotice. Tunica media care stă la baza extinsului

Arterioscleroza grefă

Leziune concentrică

Fără miez lipidic

Distribuție difuză

FIGURA 41-17 Comparăția dintre ateroscleroza tipică și arterioscleroza de transplant. Stânga, ateroscleroza tipică formează în mod caracteristic o leziune excentrică cu miez lipidic și capac fibros. Corect, prin contrast, leziunea arteriosclerozei accelerate asociate transplantului prezintă în mod caracteristic o expansiune intimă concentrică fără un nucleu lipidic central clar.

Arterioscleroza asociată transplantului

FIGURA 41-18 O vedere multifactorială a patogenezei aterosclerozei. Această diagramă prezintă contribuțiile relative ale principalelor mecanisme patogene în două cazuri extreme de ateroscleroză. În boala asociată transplantului (în stânga), arterioscleroza accelerată poate apărea în inima transplantată în absența factorilor tradiționali de risc coronarian. Această boală reprezintă probabil în primul rând boala intimă arterială mediată imun. În cealaltă extremă (extrema dreaptă) este hipercolesterolemia familială, pacientul poate ceda la ateroscleroză rampantă în prima decadă de viață numai din cauza unui nivel crescut de LDL din cauza unei mutații a receptorului LDL (hipercolesterolemie familială homozigotă). Între aceste două extreme se află majoritatea cazurilor de ateroscleroză, implicând probabil diferite amestecuri de boli imunitare și inflamatorii sau mediate de lipoproteine. În plus, se poate considera că această diagramă se extinde la o a treia dimensiune care ar implica alți factori de risc candidați, cum ar fi homocisteina, lipoproteina (a), infecția și abuzul de tutun.

intimă este adesea subțiată, dar structura sa generală rămâne relativ bine conservată. În schimb, distrugerea transmurală a arhitecturii arteriale are loc în boala anevrismală. În special, structura laminară de obicei bine definită a tunicii medii normale dispare odată cu obliterarea laminelor elastice. SMC-urile mediale, de obicei bine conservate în leziunile stenotice tipice, se remarcă prin lipsa lor în mediul anevrismelor aortice avansate.

Studiul fiziopatologiei care stă la baza acestor constatări anatomo-patologice s-a dovedit frustrant. Formarea experimentală a anevrismului la animale are relevanță incertă pentru boala clinică. Specimenele umane obținute pentru analiză reprezintă, în general, stadiile târzii ale acestei boli. Cu toate acestea, lucrările recente au identificat mai multe mecanisme care pot sta la baza patologiei specifice a bolii anevrismale. Distrugerea pe scară largă a laminelor elastice sugerează un rol în degradarea elastinei, collagenului și a altor constituenți ai matricei extracelulare arteriale. Multe studii au documentat supraexprimarea proteinazelor care degradează matricea, inclusiv MMP, în specimenele de anevrism de aortă umană. Studiile clinice testează ipoteza că inhibitorii MMP pot reduce expansiunea anevrismelor. La șoarecii aterosclerotici, angiotensina II potențează formarea anevrismului. Modificările semnalizării TGF- β 3 pot predispuce la formarea anevrismului. Mutațiile receptorilor TGF- β 3 pot provoca ectazie arterială.¹²

Astfel, elastoliza crescută poate explica defalcarea structurii ordonate de obicei a tunicii medii în această boală. O înclinare către populațiile de celule T helper Th2 în boala anevrismală versus ocluzivă poate contribui la supraexprimarea anumitor enzime

elastolitice.^{74,75} În plus, anevrismele de aortă prezintă dovezi pentru o inflamație considerabilă, în special în adventice. Limfocitele care abundă în mod caracteristic pe partea adventială a țesutului anevrismului sugerează că apoptoza SMC-urilor declanșată de mediatori inflamatori, inclusiv citokine solubile și ligand Fas, elaborat de aceste celule inflamatorii, poate contribui la distrugerea SMC și poate promova formarea anevrismului. Deși degradarea matricei extracelulare și moartea SMC apar și în locurile în care ateroscleroza provoacă stenoză, ele par să predomină în regiunile de formare a anevrismului și să afecteze tunica medie mult mai extins, din motive care rămân obscure.

Infecție și ateroscleroză

Interesul persistă în posibilitatea ca infecțiile să poată provoca ateroscleroză. Un corp considerabil de dovezi seroepidemiologice a susținut un rol pentru anumite bacterii, în special *Chlamydia pneumoniae*, și pentru anumite virusuri, în special citomegalovirus, în etiologia aterosclerozei. Studiile seroepidemiologice au stimulat o serie de experimente in vivo și in vitro care au susținut diferite grade acestui concept. Într-adevăr, studiile clinice multiple nu au arătat beneficiile terapiei cu antibiotice în prevenirea secundară a evenimentelor aterosclerotice.⁷⁶

În evaluarea dovezilor seroepidemiologice se aplică mai multe avertismente. În primul rând, factorii de confuzie ar trebui luați în considerare cu atenție. De exemplu, fumătorii pot avea o incidență mai mare a bronșitei din cauza *C. pneumoniae*. Prin urmare, dovezile pentru infecția cu *C. pneumoniae* pot servi doar ca un marker pentru consumul de tutun, un factor de risc cunoscut pentru evenimentele aterosclerotice. În plus, o părtinire puternică favorizează publicarea de studii pozitive spre deosebire de studiile negative. Astfel, meta-analizele studiilor seroepidemiologice pot fi înclinate spre pozitiv doar din cauza subraportării studiilor negative. În cele din urmă, ateroscleroza este o boală comună și practic omniprezentă în țările dezvoltate. Mulți adulți au dovezi serologice de infecții anterioare cu membri ai Herpesviridae, cum ar fi citomegalovirus, și agenți patogeni respiratori, cum ar fi *C. pneumoniae*. Sortarea coincidențelor de cauzalitate este dificilă atunci când majoritatea populației studiate prezintă dovezi atât de infecție, cât și de ateroscleroză.

Deși dovada că bacteriile sau virușii pot provoca ateroscleroza rămâne evazivă, infecțiile pot potența acțiunea factorilor de risc tradiționali, cum ar fi hipercolesterolemia. Pe baza biologiei vasculare a aterosclerozei discutate în acest capitol, s-ar putea aplica mai multe scenarii. În primul rând, celulele din interiorul plăcii în sine pot găzdui infecția. De exemplu, macrofagele existente într-o leziune aterosclerotică stabilită s-ar putea infecta cu *C. pneumoniae*, ceea ce ar putea stimula activarea lor și ar putea accelera căile inflamatorii despre care se crede că operează în prezent în intima aterosclerotică. Produse microbiene specifice, cum ar fi lipopolizaharidele, proteinele de șoc termic sau alți factori de virulență, pot acționa local la nivelul peretelui arterei pentru a potența ateroscleroza în leziunile infectate. O concentrare sporită asupra microbiomului intestinal susține opinia conform căreia expunerea celulelor vasculare la produse bacteriene, cum ar fi endotoxina, poate să nu fie un simplu fenomen de laborator, ci se aplică in vivo. O ușoară breșă în integritatea

epiteliului intestinal cu eliberare de semnale microbiene de pericol ar putea avea un efect direct asupra celulelor vasculare sau ar putea altera factorii de risc sistemici prin activarea inflamației în țesutul adipos visceral, contribuind la rezistența la insulină și la alte caracteristici ale grupului „sindrom metabolic”.⁷⁷ Mai mult, metaboliții produși de microflora intestinală pot crește.

Infecția extravasculară poate influența, de asemenea, dezvoltarea leziunilor ateromatoase și poate provoca complicația acestora. De exemplu, endotoxina circulantă sau citokinele produse ca răspuns la o infecție la distanță pot acționa local la nivelul peretelui arterei pentru a promova activarea celulelor vasculare și a leucocitelor în leziunile preexistente, producând un „eco” la nivelul peretelui arterei unei infecții la distanță. Răspunsul în fază acută la o infecție într-un loc nevascular poate afecta, de asemenea, incidența complicațiilor trombotice ale aterosclerozei prin creșterea fibrinogenului sau inhibitorului activatorului de plasminogen sau prin modificarea în alt mod a echilibrului dintre coagulare și fibrinoliză. O astfel de tulburare a echilibrului protrombotic, fibrinolitic predominant poate influența în mod critic dacă o anumită întrerupere a plăcii va produce un tromb tranzitoriu sau neocluziv inaparent clinic sau trombi susținuți și ocluzivi care ar putea provoca un eveniment coronarian acut.

De asemenea, infecțiile acute pot produce modificări hemodinamice care ar putea declanșa evenimente coronariene. De exemplu, tahicardia și cerințele metabolice crescute ale febrei pot crește necesarul de oxigen al inimii, precipitând ischemia la un individ altfel compensat.

Aceste diverse scenarii ilustrează modul în care procesele infecțioase, fie locale în aterom, fie extravasculare, pot agrava aterogeneza, în special în leziunile preexistente sau în concordanță cu factorii de risc tradiționali.

Referințe

Structura arterei normale

Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al: Ateroscleroza de-a lungul a 4000 de ani de istorie umană: Studiul Horus a patru populații antice. *Lancet* 381:1211, 2013.

Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R și colab.: Cercetarea aterosclerozei din trecut până în prezent - pe calea a doi patologi cu opinii opuse, Carl von Rokitansky și Rudolf Virchow. *Virchows Arch* 449:96, 2006.

Steinberg D: Războiul colesterolului: scepticii vs. preponderența dovezilor. San Diego, California, Academic Press, 2007.

Atkins GB, Jain MK, Hamik A: Diferențierea endotelială: mecanisme moleculare de specificare și eterogenitate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1476, 2011.

Davies PF, Civelek M, Fang Y și colab: eterogenitatea endotelială asociată cu aterosusceptibilitatea regională și adaptarea la fluxul sanguin perturbat in vivo. *Semin Thromb Hemost* 36:265, 2010.

Regan ER, Aird WC: Abordarea sistemelor dinamice a eterogenității endoteliale. *Circ Res* 111:110, 2012.

Yoder MC: Celule progenitoare endoteliale umane. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006692, 2012.

Hagensen MK, Shim J, Thim T și colab.: Celulele progenitoare endoteliale circulante nu contribuie la endoteliul plăcii în ateroscleroza murină. *Circulație* 121:898, 2010.

Majesky MW: Baza dezvoltării diversității mușchilor netezi vasculari. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1248, 2007.

Tang Z, Wang A, Yuan F și colab.: diferențierea celulelor stem vasculare multipotente contribuie la bolile vasculare. *Nat Commun.* 3:875, 2012.

Nguyen AT, Gomez D, Bell RD și colab.: Plasticitatea celulelor musculare netede: realitate sau ficțiune? *Circ Res* 112:17, 2013.

Loeys BL, Schwarze U, Holm T și colab.: Sindroame anevristice cauzate de mutații ale receptorului TGF-beta. *N Engl J Med* 355:788, 2006.

Gomez D, Owens GK: Comutarea fenotipică a celulelor musculare netede în ateroscleroză. *Cardio-vasc Res* 95:156, 2012.

Libby P, Shi GP: Mastocitele ca mediatori și modulatori ai aterogenezei. *Circulație* 115:2471, 2007.

Willems S, Vink A, Bot I și colab.: Celulele mastocite din plăcile aterosclerotice carotide umane sunt asociate cu densitatea microvaselor intraplacă și apariția unor evenimente cardiovasculare viitoare. *Eur Heart J* 34:3699, 2013.

Inițierea ateromului

Ley K, Miller YI, Hedrick CC: Dinamica monocitelor și macrofagelor în timpul aterogenezei. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1506, 2011.

Galkina E, Ley K: Molecule de adeziune vasculară în ateroscleroză. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2292, 2007.

Woollard KJ, Geissmann F: Monocite în ateroscleroză: subseturi și funcții. *Nat Rev Cardiol.* 7:77, 2010.

Gordon S: Eterogenitatea macrofagelor: o călătorie științifică personală. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:1339, 2012.

Stoger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, și colab: Distribuția markerilor de polarizare a macrofagelor în ateroscleroza umană. *Ateroscleroza* 225:461, 2012.

Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK: heterogenitatea monocitelor în bolile cardiovasculare. *Semin Immunopathol* 35:553, 2013.

Soehnlein O, Drechsler M, Doring Y și colab.: Funcții distincte ale axelor receptorilor de chemokine în mobilizarea aterogenă și recrutarea monocitelor clasice. *EMBO Mol Med* 5:471, 2013.

Saederup N, Chan L, Lira SA, Charo IF: Deficiența de fractalkină reduce semnificativ acumularea de macrofage și formarea leziunilor aterosclerotice la șoarecii CCR2-/-: Dovezi pentru funcțiile independente ale chemokinelor în aterogeneză. *Circulație* 117:1642, 2008.

Swirski FK, Nahrendorf M, Libby P: Dedesubturile celulelor inflamatorii din ateromate. *Cell Metab* 15:135, 2012.

van Gils JM, Derby MC, Fernandes LR, și colab.: Indiciul de ghidare neuroimun netrin-1 promovează ateroscleroza prin inhibarea emigrării macrofagelor din plăci. *Nat Immunol* 13:136, 2012.

Ramkhelawon B, Yang Y, van Gils JM și colab.: Hipoxia induce netrin-1 și unc5b în plăcile aterosclerotice: mecanism pentru retenția și supraviețuirea macrofagelor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:1180, 2013.

Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA: Macrofage în ateroscleroză: un echilibru dinamic. *Nat Rev Immunol* 13:709, 2013.

Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G: Endoteliul vascular, hemodinamica și patobiologia aterosclerozei. *Cardiovasc Pathol* 22:9, 2013.

Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M și colab.: Rolul stresului de forfecare endotelial în istoria naturală a aterosclerozei coronariene și a remodelării vasculare: comportamentul molecular, celular și vascular. *J Am Coll Cardiol* 49:2379, 2007.

Hahn C, Schwartz MA: Mecanotransducție în fiziologia vasculară și aterogeneză. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:53, 2009.

Jain MK, Sangwung P, Hamik A: Reglarea unei boli inflamatorii: factori asemănători Kruppel și ateroscleroza. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:499, 2014.

Atkins GB, Wang Y, Mahabeleshwar GH, et al: Hemizygous deficiency of Kruppel-like factor 2 augmentes experimental atherosclerosis. *Circ Res* 103:690, 2008.

Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK și colab.: Expresia și activitatea crescută a enzimelor de degradare a matricei extracelulare în regiunile cu stres de forfecare endotelial scăzut se co-localizează cu ateromatul coronarian cu capace fibroase subțiri la porci. *Circulație* 123:621, 2011.

Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB și colab.: Ateromatele cu capac subțire cu conținut redus de colagen la porci se dezvoltă în regiunile arteriale coronare expuse la stres de forfecare endotelial persistent scăzut. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:1494, 2013.

Stone PH, Saito S, Takahashi S, și colab.: Predicția progresiei bolii coronariene și a rezultatelor clinice folosind profilarea vasculară a stresului de forfecare endotelială și a caracteristicilor plăcii arteriale: Studiul de predicție. *Circulație* 126:172, 2012.

Kzhyshkowska J, Neyen C, Gordon S: Rolul receptorilor scavenger de macrofage în ateroscleroză. *Imunobiologie* 217:492, 2012.

Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF și colab: Proliferarea locală domină acumularea lezională de macrofage în ateroscleroză. *Nat Med* 19:1166, 2013.

Libby P: Istoria descoperirii: Inflamația în ateroscleroză. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2045, 2012.

Evoluția ateromului

Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Progrese și provocări în traducerea biologiei aterosclerozei. *Nature* 473:317, 2011.

Libby P, Hansson GK, Lichtman AH: Mecanisme efectoare imune implicate în ateroscleroză: de la șoareci la om. *Imunitatea* 38:1092, 2013.

Andersson J, Libby P, Hansson GK: Imunitatea adaptivă și ateroscleroza. *Clin Immunol* 134:33, 2010.

Tsimikas S, Hall JL: Lipoproteina (a) ca un potențial factor de risc genetic cauzal al bolilor cardiovasculare: o justificare pentru eforturile sporite de a înțelege patofiziologia acestuia și de a dezvolta terapii țintite. *J Am Coll Cardiol* 60:716, 2012.

Chou MY, Hartvigsen K, Hansen LF și colab.: Epitopii specifici de oxidare sunt ținte importante ale imunității înăscute. *J Intern Med* 263:479, 2008.

Hermansson A, Ketelhuth DF, Strodtz D și colab.: Inhibarea răspunsului celulelor T la lipoproteina nativă cu densitate joasă reduce ateroscleroza. *J Exp Med* 207:1081, 2010.

Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A: Rețeaua de citokine și imunitatea celulelor T în ateroscleroză. *Semin Immunopathol* 31:23, 2009.

Taleb S, Tedgui A, Mallat Z: Imunitatea de reglementare a celulelor T și relevanța acestuia pentru ateroscleroză. *J Intern Med* 263:489, 2008.

Binder CJ, Chou MY, Fogelstrand L, et al: Natural anticorpi în murine atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 9:190, 2008.

Lichtman AH, Binder CJ, Tsimikas S, Witztum JL: Imunitatea adaptivă în aterogeneză: noi perspective și abordări terapeutice. *J Clin Invest* 123:27, 2013.

Bentzon JF, Weile C, Sondergaard CS și colab.: Celulele musculare netede în ateroscleroză provin din peretele vasului local și nu celulele progenitoare circulante la șoarecii knockout ApoE. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2696, 2006.

Bentzon JF, Sondergaard CS, Kassem M, Falk E: Celulele musculare netede care vindecă perturbările plăcii aterosclerotice sunt de origine locală, nu de sânge, la șoarecii cu apolipoproteine și knockout. *Circulație* 116:2053, 2007.

Kavurma MM, Tan NY, Bennett MR: Receptorii morții și liganzii lor în ateroscleroză. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1694, 2008.

Geng YJ, Libby P: Progresia ateromului: o luptă între moarte și procreare. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1370, 2002.

Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, Shantsila E: Rolul monocitelor în angiogeneză și ateroscleroză. *J Am Coll Cardiol* 63:1, 2014.

Derwall M, Malhotra R, Lai CS și colab: Inhibarea semnalizării proteinei morfogenetice osoase reduce calcificarea vasculară și ateroscleroza. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:613, 2012.

Morony S, Tintut Y, Zhang Z și colab.: Osteoprotegerina inhibă calcificarea vasculară fără a afecta ateroscleroza la șoarecii *ldlr*(-/-). *Circulație* 117:411, 2008.

Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL și colab.: Osteogeneza se asociază cu inflamația în ateroscleroza în stadiu incipient evaluată prin imagistica moleculară *in vivo*. *Circulație* 116:2841, 2007.

Byon CH, Javed A, Dai Q și colab.: Stresul oxidativ induce calcificarea vasculară prin modularea factorului de transcripție osteogen Runx2 prin semnalizarea AKT. *J Biol Chem* 283:15319, 2008.

New SE, Goettsch C, Aikawa M și colab: vezicule matrice derivate din macrofage: un mecanism nou alternativ pentru microcalcificare în plăcile aterosclerotice. *Circ Res* 113:72, 2013.

Cazuri speciale de ateroscleroză

Libby P, Theroux P: Fiziopatologia bolii coronariene. *Circulation* 111:3481, 2005.

Falk E, Nakano M, Benton JF, et al: Actualizare privind sindroamele coronariene acute: punctul de vedere al patologilor. *Eur Heart J* 34:719, 2013.

Crea F, Liuzzo G: Patogeneza sindroamelor coronariene acute. *J Am Coll Cardiol* 61:1, 2013.

Libby P: Mecanisme ale sindroamelor coronariene acute. N Engl J Med 369:883, 2013.

Jia H, Abtahian F, Aguirre AD și colab: Diagnosticul in vivo al eroziunii plăcii și al nodulului calcificat la pacienții cu sindrom coronarian acut prin tomografie intravasculară cu coerență optică. J Am Coll Cardiol 62:1748, 2013.

Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ și colab: Relația vindecării trombilor cu morfologia plăcii subiacente în moartea coronariană subită. J Am Coll Cardiol 55:122, 2010.

Libby P: Mecanismele sindroamelor coronariene acute și implicațiile lor pentru terapie. N Engl J Med 368:2004, 2013.

Puri R, Nissen SE, Libby P și colab: proteina C reactivă, dar nu nivelurile de colesterol din lipoproteinele cu densitate scăzută, se asociază cu regresia ateromului coronarian și evenimentele cardiovasculare în urma terapiei cu statine maxim intensive. Circulație 128:2395, 2013.

Shiomi M, Ishida T, Kobayashi T și colab.: Vasospasmul arterelor coronare aterosclerotice precipită lezarea miocardică ischemică acută la tulpina predispusă la infarct miocardic a iepurilor hiperlipidemici ereditari Watanabe. Arterioscler Thromb Vasc Biol 33:2518, 2013.

Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, și colab: Vulnerabilitatea plăcii pancoronare la pacienții cu sindrom coronarian acut și placa vinovată ruptă: un studiu de tomografie cu coerență optică cu 3 vase. Am Heart J 167:59, 2014.

Lombardo A, Rizzello V, Natale L și colab.: Imagistica prin rezonanță magnetică a inflamației plăcii carotide în sindroamele coronariene acute: un semn de activare a plăcii multisite. Int J Cardiol 136:103, 2009.

Osborn EA, Jaffer FA: Imagistica ateroscleroza și riscul de ruptură a plăcii. Curr Atheroscler Rep 15:359, 2013.

Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, și colab.: Caracteristicile angiografiei tomografice computerizate ale plăcilor aterosclerotice care duc ulterior la sindromul coronarian acut. J Am Coll Cardiol 54:49, 2009.

Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD și colab.: Profilul expresiei trombocitelor și validarea clinică a proteinei mieloide-14 ca un nou determinant al evenimentelor cardiovasculare. Circulație 113:2278, 2006.

Mitchell RN, Libby P: Remodelarea vasculară în vasculopatia transplantului. Circ Res 100:967, 2007.

Shimizu K, Mitchell RN, Libby P: Inflamație și răspunsuri imune celulare în anevrismele aortice abdominale. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26:987, 2006.

King VL, Lin AY, Kristo F și colab.: Interferon-gamma și chemokina CXCL10 inductibilă de interferon protejează împotriva formării și rupturii anevrismului. *Circulație* 119:426, 2009.

Andr ws R, Berger JS, Brown DL: Efectele terapiei cu antibiotice asupra rezultatelor pacienților cu boală coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *JAMA* 293:2641, 2005.

Piya MK, Harte AL, McTernan PG: Endotoxemia metabolică: este mai mult decît un sentiment intestinal? *Curr Opin Lipidol* 24:78, 2013.

Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ și colab: Metabolismul florei intestinale a fosfatidilcolinei promovează bolile cardiovasculare. *Nature* 472:57, 2011.

Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare

Paul M Ridker, Peter Libby și Julie E. Buring

REGANDIREA ABORDARILOR DE BASE LA

PREVENȚIE PRIMARĂ, 891

CE FUN ioneaz  și  N CINE? O ALTERNATIVĂ SIMPLU  BAZATĂ PE DOAVE PENTRU PREVENIREA BOLILOR CARDIOVASCULARE, 892

FUNZIONAREA EPIDEMIOLOGIEI ȘI A DOVENTELOR ALE PROCESULUI RANDOMIZAT: DE CE MĂSORI FACTORII DE RISC? 892

MARKERI DE RISC CONVENȚIONAL ȘI INTERVEN ILE LOR, 893

Fumatul, 893

Hipertensiune arterială, 895

Colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL), 899 Colesterol cu lipoproteine cu densitate înaltă (HDL), 900 Măsuri alternative pentru lipide și lipoproteine, 901 Trigliceride, 902

Sindromul metabolic, rezistența la insulină și diabetul, 902

Aspirina pentru prevenirea primară, 904 Baza conceptuală pentru

„Polypill”, 906

MARKERI DE RISC NECONVENȚIONALI

SI INTERVENȚII ASOCIATE, 906

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate, 906

Alți biomarkeri ai inflamației, 908 Lipoprotein(a), 910

Homocisteină, 911

Imagistica directă a plăcii, 912

Markeri genetici pentru riscul cardiovascular, 913

EXPUNEREA MEDIULUI ȘI

INTERVENȚII ASOCIATE, 915

Depresie, stres mental și

Risc cardiovascular, 915

Activitate fizică, 917

Obezitatea și pierderea în greutate, 918

Dieta, consumul moderat de alcool și

Suplimente alimentare, 920

Terapia hormonală pentru menopauză și postmenopauză, 924

Factori de risc multiplu și bazat pe comunitate

Programe de intervenție, 926

REFERINȚE, 927

GHIDURI, 931

REGANDIREA ABORDARILOR DE BASE LA PREVENIREA PRIMARĂ

Timp de aproape o jumătate de secol, intervențiile pentru reducerea riscului de atac de cord și accident vascular cerebral în rândul persoanelor fără boli de inimă cunoscute au fost implementate în mare parte folosind un proces în doi pași bazat pe riscul absolut. În primul rând, utilizând un algoritm global de estimare a riscului, cum ar fi scorul de risc Framingham, scorul de risc Reynolds sau Evaluarea sistematică a riscului coronarian

european (SCORE),¹ medicii au stratificat pacienții care sunt candidați pentru prevenirea primară în subgrupuri cu risc scăzut, intermediar și mai mare, calculate de obicei pe un interval de timp de 10 ani. Apoi, liniile directe bazate pe o astfel de stratificare au vizat în mod tradițional intervențiile legate de stilul de viață al celor persoane cu risc „scăzut” și „intermediar”, limitând în același timp intervențiile farmacologice mai agresive (cum ar fi terapia cu statine) la cele cu profiluri de risc „mai ridicate”.

Până de curând, se presupunea că un astfel de sistem de triaj bazat pe risc ar distribui eficient serviciile de prevenire primară. La urma urmei, dacă beneficiul relativ al unei intervenții preventive este similar la toate nivelurile de risc, atunci cel mai mare beneficiu absolut va apărea în rândul persoanelor cu cel mai mare risc absolut. Mai mult, alocarea tratamentului pe baza unui risc global ridicat ar trebui să maximizeze beneficiile intervenției (prin direcționarea celor care au cea mai mare nevoie) în timp ce reducând potențialele acțiuni adverse și costurile (prin evitarea expunerii la tratament în rândul celor cu cea mai mică nevoie).

În prezent, totuși, unii din comunitatea de cardiologie preventivă au contestat aceste convingeri de mult timp și au propus în schimb ca serviciile preventive să fie alocate pe baza datelor dovedite ale studiilor randomizate - adică „ce funcționează?” și „în cine?” – mai degrabă decât pe baza unei scalări arbitrare a riscului global.² Această reconsiderare are implicații majore pentru modul în care gândim îngrijirea cardiovasculară preventivă, precum și pentru liniile directe, pentru proiectarea viitoarelor studii clinice și pentru conceptele emergente de prevenire, cum ar fi „polipilula” și utilizarea pe scară largă a medicamentelor generice eficiente pe bază de rețetă sau fără prescripție medicală, independent de evaluarea riscului individual.

Luată în considerare situația pentru terapia cu statine. În urmă cu zece ani, volumul datelor din studii privind eficacitatea inhibitorilor hidroximetilglutaril coenzimei A (HMG-CoA) reductază ca adjuvant la dietă, exerciții fizice și renunțarea la fumat la anumite grupuri de pacienți a fost limitat, datele de siguranță au fost incerte, iar costul tratamentului a fost relativ mare, în special pentru agenții statine cu potență mai mare. Astfel, confruntându-se cu incertitudinea, cei care au scris ghiduri mai vechi au ales în mod corespunzător să modeleze beneficiile potențiale ale tratamentului hipolipemiant pe baza scalelor de risc epidemiologic, chiar dacă acele scoruri nu au fost niciodată supuse unei evaluări randomizate pentru îmbunătățirea rezultatelor și nici nu au fost utilizate ca criterii de înscriere în studiu.

Din păcate, acest sistem de alocare a medicamentelor bazat pe modele epidemiologice mai degrabă decât pe studii finalizate are limitări substanțiale. În primul rând, fumatul și hipertensiunea arterială generează adesea estimări mari ale riscului global, dar intervențiile de elecție ar trebui să fie renunțarea la fumat și reducerea tensiunii arteriale, mai degrabă decât prescrierea reflexă a terapiei hipolipemiante. În al doilea rând, modelele de predicție a riscurilor s-au dovedit adesea inadecvate în ceea ce privește discriminarea și calibrarea în anumite grupuri de pacienți, cum ar fi minoritățile etnice și femeile. În al treilea rând, pe bază de populație, marea majoritate a evenimentelor vasculare viitoare apar la persoane cu

estimări de risc intermediare sau scăzute pe 10 ani, astfel încât limitarea intervenției doar la cei cu risc absolut cel mai mare pierde oportunități mari de prevenire. Conceptele de risc pe parcursul vieții sugerează că acei pacienți cu riscuri scăzute de 10 ani se numără adesea printre cei cu cele mai mari rate de evenimente pe termen lung, pentru care intervențiile timpurii s-ar putea dovedi cele mai eficiente.³ Din aceste și alte motive, mulți clinicieni nu folosesc algoritmi de risc global în mod obișnuit.

Cu toate acestea, cele mai problematice sunt rezultatele studiilor randomizate multiple finalizate începând cu 2005 nu susțin ideea că terapia cu statine are beneficii relative constante pentru toate grupurile de risc, totuși această presupunere rămâne justificarea fundamentală pentru argumentele care să bazeze terapia pe riscul absolut. Luați în considerare CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events), 4D (German Diabetes and Dialysis Study) și GISSI-HF (Cardiac-Heart Failure), care au inclus în total 13613 pacienți și au fost raportate între 2005 și 2009.⁴⁻⁷ Toate cele patru dintre aceste studii bine conduse au înrolat pacienți cu risc absolut ridicat care au obținut reduceri mari ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) cu terapia cu statine. Cu toate acestea, niciunul nu a prezentat beneficii clinice semnificative.

Luați în considerare în continuare JUPITER (Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), AFCAPS/ TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) și MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the

(Primary Prevention Group of Adult Japanese) care au inclus 32.621 de pacienți de prevenție primară și au fost publicate între 1998 și 2008.⁸⁻¹⁰ Aceste trei studii au înrolat pacienți cu risc absolut scăzut, dintre care majoritatea nu s-ar califica pentru terapia cu statine conform niciunui ghid curent emis în Statele Unite sau Europa. Cu toate acestea, fiecare a arătat un beneficiu marcat al terapiei cu statine. Într-adevăr, aceste trei studii au demonstrat cele mai mari reduceri ale riscului relativ realizate vreodată cu terapia cu statine.

Luate împreună, aceste șapte studii prezintă o provocare majoră pentru ideea simplistă că riscul absolut singur poate direcționa alocarea eficientă clinic a terapiei cu statine. Atunci de ce să se recomande în continuare ca statinele să fie prescrise pe baza unui calcul epidemiologic al riscului absolut? De ce să nu alocați statine în schimb subgrupurilor de pacienți dovedit în studiile clinice că beneficiază de ele? O interpretare bazată pe principii,

bazată pe dovezi a acestor studii recente ar fi să nu se utilizeze statine în rândul pacienților cu insuficiență renală (4D, AURORA) sau insuficiență cardiacă (CORONA, GISSI-HF), ci să se utilizeze în mod agresiv statine în prevenția primară în rândul celor cu LDL colesterol ridicat (MEGA), lipoproteine cu densitate mare scăzută (HDL), colesterol cu hipertensiune crescută (AFCAPS) sau Colesterol-colesterol crescut (AFCAPS) sau TEXCAPS. (hsCRP) (JUPITER).

CE FUNCȚIONEAZĂ ȘI ÎN CINE? O ALTERNATIVĂ SIMPLUĂ BAZATĂ PE DOAVE PENTRU PREVENIREA BOLILOR CARDIOVASCULARE

După cum tocmai s-a descris, puține sau vreuna dintre justificările de bază pentru o abordare „bazată pe risc” a terapiei cu statine rămân relevante în prezent. Datele privind siguranța abundă acum, iar baza de dovezi a stabilit că beneficiile terapiei cu statine asupra infarctului miocardic (IM), accidentului vascular cerebral, procedurilor de revascularizare și decesului cardiovascular depășesc riscurile chiar și pentru cei aflați la capătul inferior al spectrului de risc vascular absolut. Această concluzie rămâne valabilă chiar și după ce riscul modest, dar semnificativ din punct de vedere statistic, pentru diabet asociat cu utilizarea statinei în calculele raportului beneficiu-risc este luat în considerare.¹¹ În al doilea rând, aproape toți agenții cu statine nu sunt în prezent brevetate, iar costul tratamentului a scăzut dramatic. În al treilea rând, comunitatea cardiovasculară are în prezent date abundente din multe studii la scară largă, randomizate, controlate cu placebo, care acoperă o gamă largă de grupuri de pacienți, astfel încât datele din studii să poată fi aplicate direct îngrijirii clinice fără a fi nevoie de extrapolări epidemiologice.¹²

Având în vedere abundența actuală de date, un ghid simplu bazat pe dovezi pentru terapia cu statine folosind conceptele „ce funcționează?” și „în cine?” din studiile randomizate finalizate pot fi scrise fără a fi nevoie de modelarea complexă a datelor. Ca exemplu al acestei abordări emergente, cardiologii preventivi din Statele Unite, Canada și Europa au sugerat următoarea listă de cinci recomandări ca un ghid simplu, ușor de înțeles pentru utilizarea terapiei cu statine în prevenirea bolilor cardiovasculare, care evită controversele, deoarece se bazează temeinic pe datele din studii^{13,14}:

Pe această bază a datelor din studiile clinice randomizate de înaltă calitate, terapia cu statine trebuie utilizată ca adjuvant la dietă, exerciții fizice și renunțarea la fumat pentru pacienții cu prevenție secundară cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau ateroscleroză aparentă clinic (4S [Scandinavian Simvastatin Survival Study], HPS [Heart Protection [Studiu de protecție a inimii și LIPID] [Intervenție pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică]]).

Pe baza datelor din studiile randomizate de înaltă calitate, terapia cu statine poate fi considerată ca un adjuvant la dietă, exerciții fizice și renunțarea la fumat în cadrul prevenirii primare pentru cei cu vârsta de 50 de ani și peste fie cu diabet (CARDS [Studiu colaborativ asupra diabetului cu atorvastatin]), colesterol LDL crescut (WOSCOPS [WOSCOPS], colesterol HDL West of Prevention Coronary LEGA), (AFCAPS) sau hsCRP crescut (JUPITER). Pentru a îmbunătăți eficiența relativă și rentabilitatea, medicii pot alege

să limiteze prescripția de statine la grupurile de mai sus care au, de asemenea, cel puțin un factor de risc suplimentar, cum ar fi hipertensiunea arterială sau fumatul. Pentru pacienții care nu îndeplinesc aceste criterii, medicii pot lua în considerare aspecte precum predispoziția genetică sau un istoric familial puternic de boală coronariană prematură atunci când iau decizii pentru pacienții individuali la diferite vârste în prevenirea primară. Pentru unii dintre acești pacienți, cum ar fi cei suspectați de hiperlipidemie familială, trimiterea la specialiști în lipide sau ateroscleroză poate fi utilă pentru a considera testarea secundară și utilizarea potențială a terapiilor alternative sau suplimentare pentru scăderea lipidelor.

Pe baza datelor din studiile randomizate de înaltă calitate, atunci când prescriu terapia cu statine, medicii ar trebui să caute să maximizeze intensitatea tratamentului și apoi să concentreze eforturile pe complianță și aderență pe termen lung (PROVE-IT [Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy], TNT [Treating to New Targets [Incremental DecreaseAL],] Scăderea agresivă a lipidelor]). În consecință, doza țintă pentru un pacient individual trebuie selectată ca o doză apropiată sau la cel mai înalt nivel pe care pacientul individual îl tolerează fără efecte secundare.

Pe baza datelor din studiile randomizate de înaltă calitate, utilizarea agenților hipolipemianți nonstatine în monoterapie sau în asociere cu o statină ar trebui limitată în timpul așteptării dovezilor că o astfel de abordare reduce și mai mult ratele evenimentelor cardiovasculare la anumite grupuri de pacienți (AIM-HIGH [Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides Impact on HPSIVE2THH] Studiul 2-Tratamentul HDL pentru a reduce incidența evenimentelor vasculare], ACCORD [Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabet], FIELD [Intervenția cu fenofibrat și scăderea evenimentelor în diabet]). În unele cazuri, această abordare poate fi suboptimă, cum ar fi la pacienții care demonstrează intoleranță la statine sau au hiperlipidemie familială și colesterol LDL excepțional de ridicat sau care prezintă risc de pancreatită (vezi capitolul 45). Astfel de pacienți pot beneficia de evaluare secundară de către specialiștii în lipide.

Un ghid bazat pe dovezi ale studiului (pentru a determina ce funcționează) și pe criterii de intrare în studiu (pentru a stabili în cine) este simplu, practic și în concordanță cu principiile bazate pe dovezi și, prin urmare, ar trebui să aibă ca rezultat o acceptare clinică largă. Noile progrese în prevenire ar trebui încorporate în orientări cât mai repede posibil. Astfel, dacă datele privind noii agenți demonstrează dovezi ale reducerii evenimentelor superioare celei obținute numai cu terapia cu statine, dovezi ale reducerii evenimentelor în rândul celor care sunt intoleranți la statine sau dovezi ale reducerii progresive a evenimentelor ca adjuvant la terapia cu statine, actualizările rapide ale ghidurilor ar trebui să abordeze aceste progrese importante. Secțiunea Ghid care urmează acestui capitol discută despre evaluarea riscurilor ACC/AHA din 2013 și ghidurile de management al lipidelor.

FUNZIONAREA EPIDEMIOLOGIEI ȘI A DOVENTELOR ALE PROCESULUI RANDOMIZAT: DE CE MĂSURI FACTORII DE RISC?

Acest capitol trece în revistă dovezile din studiile epidemiologice și clinice care stau la baza markerilor de risc și a intervențiilor pentru a reduce riscul aterotrombotic în trei părți. Următoarea secțiune descrie factorii de risc convenționali ai fumatului, hipertensiunii, hiperlipidemiei și rezistenței la insulină și diabetului, precum și strategii generale de reducere a riscului legat de aceste tulburări. Această secțiune explorează unele dintre problemele și controversele din jurul conceptului de „sindrom metabolic”. De asemenea, analizează dovezile care descriu utilizarea aspirinei în doză mică în prevenția primară și discută pe scurt baza conceptuală pentru „polipilula”.

Cu toate acestea, nu toate evenimentele coronariene apar la persoanele cu factori de risc tradiționali multipli, iar la unii pacienți, anomaliiile inflamației, hemostazei și/sau trombozei par să contribuie în mod decisiv. În special, aproape jumătate din toate IM și accidente vasculare cerebrale apar în rândul persoanelor fără hiperlipidemie. Astfel, după secțiunea despre factorii de risc convenționali, o altă secțiune analizează markerii de risc aterotrombotic, inclusiv hsCRP și alți markeri ai inflamației (cum ar fi IL-1, IL-6, fibrinogen și fosfolipaza A2 [Lp-PLA2] asociată lipoproteinei, precum și homocisteina și lipoproteina(a)). În fiecare caz, sunt prezentate dovezi care descriu dacă acești indicatori noi de risc se adaugă la predicția riscului în plus față de factorii convenționali (a se vedea și capitolul 10). Această secțiune analizează, de asemenea, utilizarea hsCRP ca parte a scorului de risc Reynolds pentru a evalua riscul global mai eficient, pentru a delimita în continuare sindromul metabolic și pentru a îmbunătăți țintirea terapiei cu statine. De asemenea, este abordată utilizarea imagistică directă a plăcii ca metodă de detectare a riscului; De asemenea, sunt prezentate concepte emergente în utilizarea biomarkerilor genetici pentru a ajuta la elucidarea riscului vascular și a viza terapiei noi.

Secțiunea finală a capitolului abordează o serie de expuneri de mediu și probleme de comportament care au un impact major asupra sănătății vasculare. Această secțiune analizează stresul mental și depresia și riscul cardiovascular, precum și problemele legate de dietă, suplimente alimentare, obezitate, exerciții fizice și pierdere în greutate. Această secțiune finală analizează, de asemenea, dovezile actuale care susțin consumul moderat de alcool, controversele legate de estrogenul în postmenopauză și problemele programelor de intervenție bazate pe comunitate și cu factori de risc multipli.

Cu excepția intoleranței la glucoză și a obezității, prevalența majorității factorilor de risc cardiovascular a scăzut în Statele Unite în ultimii 40 de ani. Aceste tendințe favorabile sugerează că intervențiile de reducere a riscului pot fi extrem de eficiente atunci când sunt aplicate în condiții adecvate, așa cum este evidențiat nu numai prin reducerea bolilor coronariene, ci și prin reducerea accidentului vascular cerebral. Prevenirea la scară internațională este astfel un obiectiv fezabil. Prin urmare, țintirea reducerii riscului prin modificarea stilului de viață și cu terapii medicale dovedite pare a fi un obiectiv principal sensibil pentru practica cardiovasculară preventivă în ambulatoriu.

Fiecare dintre următoarele secțiuni începe prin a se concentra pe dovezile epidemiologice care leagă biomarkerul specific, expunerea sau comportamentul de riscul vascular ulterior. Apoi, în spiritul „ce funcționează?” și „în cine?”, dovezile din studiile clinice randomizate

care susțin modificarea fiecărui marker de risc sunt revizuite ori de câte ori este posibil. Capitolul 44 adoptă o abordare similară a managementului hipertensiunii. În cadrul prevenției primare, este important să recunoaștem că medicii nu măsoară biomarkerii pur și simplu pentru a prezice riscul. Mai degrabă, ei fac acest lucru pentru a viza mai bine terapia și pentru a îmbunătăți viața pacienților lor. Astfel, atunci când iau în considerare utilizarea oricărui biomarker pentru predicția riscului cardiovascular în prevenția primară, clinicienii atenți ar trebui să insiste ca la două întrebări fundamentale să se răspundă afirmativ (vezi și Capitolul 10): În primul rând, există dovezi clare că biomarkerul de interes prezice viitoare evenimente cardiovasculare independente de alți markeri de risc? În al doilea rând, există dovezi clare că persoanele identificate de biomarkerul de interes beneficiază de o terapie pe care altfel nu ar fi primit-o?

După cum este descris în acest capitol, pe baza datelor actuale, niciun biomarker imagistic nu poate răspunde afirmativ la aceste întrebări, nici măsurarea unei varietăți de biomarkeri plasmatici, cum ar fi Lp(a), homocisteină sau trigliceride. Cu toate acestea, pentru colesterol și pentru hsCRP, răspunsul la ambele întrebări este „da”, deoarece studiile randomizate, controlate cu placebo au arătat că pacienții identificați de oricare dintre acești biomarkeri beneficiază semnificativ de terapia cu statine. Aceste descoperiri prezintă un interes fiziopatologic deosebit în viziunea modernă a aterotrombozei ca rezultat al interacțiunii dintre hiperlipidemie și inflamație pentru a iniția și accelera toate fazele procesului bolii (vezi și capitolul 41).¹⁵ În sprijinul acestui punct de vedere, lucrările experimentale recente au sugerat că cea mai timpurie depunere a cristalelor de colesterol declanșează inflamația (unele)-activarea interleukinei (IL111) oferind astfel o legătură cheie între lipide, inflamație și boli vasculare.¹⁶

MARKERI DE RISC CONVENȚIONALI

SI INTERVENȚIILE LOR

Fumat

În afară de vârsta înaintată, fumatul rămâne cel mai important factor de risc pentru boala coronariană. Conform Raportului Chirurghului General din 2010¹⁷, consumul de țigări este principala cauză prevenibilă de deces și boli în Statele Unite, reprezentând aproximativ 443.000 de decese, sau aproape unul din cinci decese din SUA, din boli legate de fumat în fiecare an. Se estimează că 49.000 dintre aceste decese legate de fumat sunt rezultatul expunerii la fumatul pasiv. Mai mult, s-a estimat că fumatul costă în Statele Unite 96 de miliarde de dolari în cheltuieli medicale directe și 97 de miliarde de dolari în pierderea productivității anuale.¹⁸

Fumătorii pierd cel puțin un deceniu din speranța de viață, în comparație cu cei care nu fumează niciodată.¹⁹ Riscul de deces din cauza fumatului continuă să crească în rândul femeilor, iar riscurile crescute sunt acum aproape identice pentru bărbați și femei.²⁰ În comparație cu nefumătorii, fumatul crește de două până la patru ori riscul de boală coronariană și accident vascular cerebral. Boala cardiacă ischemică stă la baza a 35% până

la 40% din toate decesele legate de fumat, cu un suplimentar de 8% atribuit expunerii la fumatul pasiv. Fumatul poate promova vasoconstricția, ducând la un risc mai mare de a dezvolta boli vasculare periferice simptomatice și anevrism de aortă abdominală în rândul fumătorilor decât al nefumătorilor. Expunerea la fumatul pasiv este, de asemenea, asociată cu boli de inimă la adulții nefumători. Nefumătorii expuși la fumatul pasiv acasă sau la locul de muncă își măresc riscul de boli de inimă cu 25% până la 30%. Respirarea fumatului pasiv are efecte nocive imediate asupra sistemului cardiovascular care pot crește riscul de infarct, mai ales în rândul celor care au deja boli de inimă.

De la o prevalență a fumatului la adulți de 43% în 1964, prevalența adulților care fumau țigări a scăzut la 19% în 2011, 21,6% în rândul bărbaților și 16,5% în rândul femeilor. Prevalența a fost cea mai scăzută în rândul asiaticilor non-hispanici (9,9%) și cea mai mare în rândul indienilor americani non-hispanici și nativii din Alaska (31,5%). După vârstă, prevalența a fost cea mai scăzută în rândul adulților cu vârsta de 65 de ani și peste (7,9%) și cea mai mare în rândul celor cu vârsta între 25 și 44 de ani (22,1%). Prevalența a fost mai mare în rândul adulților care trăiesc sub nivelul federal al sărăciei (29,0%) și printre cei care raportau o dizabilitate (35,4%).²²

Inițiativa SUA Healthy People 2020 își propune să reducă prevalența națională a fumatului de țigară în rândul adulților la o țintă de 12%. Perioada 2005-2011 a înregistrat doar o ușoară scădere generală a prevalenței actuale a fumatului, dar numărul de țigări fumate pe zi a scăzut, la fel ca și prevalența fumatului curent în rândul adulților cu vârsta cuprinsă între 18 și 24 de ani. Printre fumătorii zilnici în general, proporția care fuma 30 de țigări sau mai mult pe zi a scăzut semnificativ de la 12,6% în 2005 la 9,1% în 2011. Această scădere nu a rezultat însă din renunțarea la fumat, deoarece proporția de fumat de la 1 până la 9 țigări pe zi a crescut semnificativ. Pentru adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 24 de ani, prevalența actuală a fumatului a scăzut de la 24,4% la 18,9%. Această grupă de vârstă, care a avut cea mai mare prevalență în 2005, are acum cea mai scăzută dintre toate grupele de vârstă sub 65 de ani (Fig. 42-1).

Consumul de produse din tutun crește la nivel global, cu cea mai mare creștere în țările în curs de dezvoltare. Tutunul ucide aproape 6 milioane de oameni în fiecare an, dintre care peste 5 milioane sunt consumatori și foști consumatori, iar peste 600.000 dintre care sunt nefumători expuși la fumatul pasiv. Acest număr anual de decese ar putea crește la peste 8 milioane până în 2030.^{23,24} Mai mult de 80% dintre aceste decese vor avea loc în

FIGURA 42-1 Procentul de adulți cu vârsta de 18 ani și peste s-au auto-declarat ca fumători actuali, pe grupe de vârstă. National Health Interview Survey, Statele Unite, 2005 până în 2011. (De la Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Current cigarette smoking among adults—United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:889, 2012.)

țările cu venituri mici și medii. Tutunul a provocat 100 de milioane de decese în secolul al XX-lea, iar dacă tendințele actuale vor continua, va provoca până la 1 miliard de decese în secolul al XXI-lea.

Studiile de referință de la începutul anilor 1950 au raportat pentru prima dată asocieri puternice pozitive între expunerea la fumul de țigară și boala coronariană. În următorii 50 de ani, o serie excepțional de consistentă de studii prospective a documentat efectele fumatului asupra riscului coronarian. Raportul Chirurgului General din 1964 a reafirmat corelația epidemiologică, iar până în 1983 Chirurgul General a stabilit cu fermitate fumatul ca principala cauză evitabilă a bolilor cardiovasculare. Bazat în mare parte pe studii efectuate la bărbați, raportul Chirurgului General din 1989 a arătat că fumatul dublează incidența bolilor coronariene și crește mortalitatea legată de bolile coronariene cu 50% și că aceste riscuri cresc odată cu vârsta și cu numărul de țigări fumate. Nivelurile „ușoare” de fumat au un impact major asupra IM și asupra mortalității de orice cauză, chiar și în rândul fumătorilor care nu raportează inhalare. În plus față de IM, consumul de țigări este direct legat de ratele crescute de moarte subită, formarea anevrismului aortic, boala vasculară periferică simptomatică și accidentul vascular cerebral ischemic. Dovezile prospective au legat consumul de țigări de un risc crescut de accident vascular cerebral hemoragic, inclusiv hemoragie intracraniană și hemoragie subarahnoidiană, din nou într-o manieră doză-răspuns. Continuarea fumatului este, de asemenea, un factor de risc major pentru IM recurent. Chiar și în rândul nefumătorilor, fumul inhalat, fie din expunerea pasivă, fie din consumul de trabucuri sau pipe, crește riscul coronarian. Expunerea pasivă la fumat poate provoca disfuncții vasodilatatoare endoteliale în circulația coronariană, precum și creșterea răspunsului bronșic și disfuncție pulmonară concomitentă. Nu există un nivel sigur de expunere la fumul de tutun pasiv.

Femeile suportă creșteri similare ale riscului relativ de boală coronariană. Fumatul acționează sinergic cu agenții contraceptivi orali, punând femeile mai tinere care iau acești agenți la un risc relativ și mai mare. Datorită sinergiei adverse cu contraceptivele orale, tinerele fumătoare care iau contraceptive orale au riscuri deosebit de ridicate de boală coronariană prematură și accident vascular cerebral. Fumatul este deosebit de periculos pentru femeile cu diabet.

Dincolo de efectele nefavorabile acute asupra tensiunii arteriale și a tonusului simpatic și de o reducere a aportului miocardic de oxigen, fumatul contribuie la patogenia aterotrombozei prin alte câteva mecanisme. Fumatul pe termen lung poate crește oxidarea colesterolului LDL și poate afecta vasodilatația arterei coronare dependente de endoteliu. Acest ultim efect a fost legat de biosinteza disfuncțională a oxidului nitric endotelial cu consumul de țigări cronic și acut. În plus, fumatul are efecte hemostatice și inflamatorii adverse, inclusiv creșteri ale nivelurilor de proteină C reactivă (CRP), molecule de adeziune intercelulară solubilă-1 (ICAM-1), fibrinogen și homocisteină. În plus, fumatul este asociat cu agregarea spontană a trombocitelor, aderența crescută a monocitelor la celulele endoteliale și modificările adverse ale factorilor fibrinolitici și antitrombotici derivați din endoteliu, inclusiv activatorul de plasminogen de tip țesut și inhibitorul factorului de cale tisulară. În

comparație cu nefumătorii, fumătorii au o prevalență crescută a spasmului coronarian și un prag redus pentru aritmii ventriculare. Dovezile acumulate au sugerat că rezistența la insulină reprezintă o legătură mecanică suplimentară între fumat și ateroscleroza prematură.

Intervenții pentru renunțarea la fumat

Încetarea consumului de țigări rămâne în mod covârșitor cea mai importantă intervenție în cardiologia preventivă. Deși datele din studiile randomizate pe scară largă privind reducerea riscului asociat cu renunțarea la fumat sunt limitate, studiile observaționale demonstrează în mod constant beneficiile clare ale renunțării la fumat. Fumătorii care renunța la fumat își reduc riscul în exces de apariție a unui eveniment coronarian cu 50% în primii 2 ani de la încetare, o mare parte din acest beneficiu fiind văzut chiar și în primele câteva luni. Riscul de boală coronariană scade substanțial în decurs de 1 până la 2 ani de la încetare, riscul la foștii fumători apropiindu-se de cel al celor care nu fumează niciodată după 3 până la 5 ani. În mod similar, riscul de accident vascular cerebral scade constant după renunțarea la fumat, foștii fumători având același risc de accident vascular cerebral ca la nefumători după 5 până la 15 ani. Acest beneficiu este mult mai rapid

Risc de deces nu H Risc excesiv de deces RAPPORTUL DE PERICOL cauzat de fumat din fumat (99% CI)

FIGURA 42-2 Riscuri de deces pentru fumătorii continui și cei care renunță la fumat, în funcție de vârsta la momentul renunțării. (Din Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al: 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med 368:341, 2013.)

realizat decât cel văzut cu fumatul și cancerul pulmonar. Mai mult, efectul benefic asupra bolilor coronariene și ratelor mortalității se observă chiar și în rândul persoanelor în vârstă, susținând ideea că niciodată nu este prea târziu să renunți la fumat pentru scăderea riscurilor asociate bolii coronariene (Fig. 42-2). Aceste reduceri de risc sunt egale sau depășesc pe cele pentru alte intervenții de prevenție secundară care au primit mai multă atenție din partea medicilor și a industriei farmaceutice, inclusiv utilizarea aspirinei, statinelor, agenților de blocare beta-adrenergici și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).

Studiile arată că puțini oameni înțeleg riscurile specifice pentru sănătate ale consumului de tutun. Cu toate acestea, dintre fumătorii care sunt conștienți de pericole, cei mai mulți doresc să renunțe. În general, aproximativ 69% dintre fumătorii din Statele Unite doresc să se lase complet²⁵, iar în 2011, dintre fumătorii actuali și cei care s-au lăsat în anul precedent, 51,8% au făcut o încercare de renunțare mai mult de o zi în anul precedent. Înțelegerea slabă a pacientului cu privire la importanța renunțării la fumat continuă, în

special în țările în curs de dezvoltare. De exemplu, un sondaj din 2009 în China a arătat că doar 37% dintre fumători știau că fumatul provoacă boli coronariene și doar 17% știau că provoacă accident vascular cerebral. O neînțelegere substanțială înconjoară și, de exemplu, observația că fumatul prezice un rezultat mai bun după diferite strategii de reperfuzie (așa-numitul paradox al fumătorului). Unii cercetători au considerat acest efect drept un „beneficiu” al fumatului, dar probabil reflectă faptul că fumătorii tind să se supună unor astfel de proceduri la o vârstă mult mai fragedă și, prin urmare, au, în medie, rate mai scăzute de boli comorbide.

Ghidurile de practică clinică recunosc dependența de tutun ca fiind o afecțiune cronică care necesită adesea intervenții repetate. Cu toate acestea, există tratamente eficiente bazate pe dovezi. Pot fi necesare mai multe încercări, dar fumătorii pot și se lasă de fumat. De fapt, din 2002, numărul foștilor fumători a depășit numărul fumătorilor actuali.²⁵

Decenii de cercetare au documentat eficacitatea unei strategii ample care implică intervenții cu mai multe fațete. O serie de tratamente la nivel individual s-au dovedit eficiente pentru fumătorii care doresc ajutor pentru a renunța. Aceste abordări includ intervenții clinice scurte (de exemplu, un medic care ia 10 minute sau mai puțin pentru a oferi sfaturi și asistență cu privire la renunțarea); consiliere (de exemplu, consiliere individuală, de grup sau telefonică); terapii comportamentale de încetare (de exemplu, antrenament în rezolvarea problemelor); și tratamente cu mai mult contact și intensitate de la persoană la persoană. Medicamentele pentru renunțarea la tutun care s-au dovedit a fi eficiente pentru tratarea dependenței de tutun includ produse de înlocuire a nicotinei, fie eliberate fără prescripție medicală (de exemplu, plasture cu nicotină, gumă, pastile) sau pe bază de rețetă (de exemplu, inhalator de nicotină, spray nazal) și medicamente fără nicotină, cum ar fi bupropion SR, tartrat de vareniclină sau agenți noi, cum ar fi Coranitisine.

diferența în eficacitatea diferitelor forme de terapie de înlocuire a nicotinei. Combinația dintre medicamente și consiliere este mai eficientă pentru renunțarea la fumat decât medicamentele sau doar consilierea, cu mai multe sesiuni de consiliere crescând rata de succes.

Reducerea fumatului de la orice mecanism îmbunătățește rezultatele asupra sănătății, în special atunci când sunt legate de schimbările stilului de viață, inclusiv exercițiile fizice și controlul alimentației. Încercările de terapie de înlocuire a nicotinei folosind nicotină transdermică sau gumă de mestecat cu nicotină cresc ratele de abținere după încetare. Astfel de programe farmacologice, precum și consilierea ghidată de medic, sunt rentabile și ar trebui furnizate ca servicii standard de prevenire. Fumatul de țigări cu conținut scăzut de gudron sau cu conținut scăzut de nicotină, mai degrabă decât țigările obișnuite, pare să aibă un efect redus asupra reducerii riscului de boală coronariană. Deși riscurile cardiovasculare crescute asociate cu fumatul scad semnificativ după renunțarea la fumat, riscul de dezvoltare a cancerului de plămâni, pancreas sau stomac persistă mai mult de un deceniu, la fel ca și pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Renunțarea la fumat are beneficii clare, dar numai reducerea fumatului pare să aibă doar un efect marginal.

Există, de asemenea, o serie de metode bazate pe dovezi pentru renunțarea la fumat la nivel de populație. Convenția-cadru a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru controlul tutunului, care a început în 2005, a fost unul dintre cele mai larg acceptate tratate din istoria Națiunilor Unite, cu peste 170 de părți acoperind 87% din populația lumii. În 2008, OMS a introdus un pachet de măsuri de control al tutunului bazate pe dovezi pentru a ajuta țările să implementeze Convenția-cadru a OMS. Intitulate MPOWER, măsurile includ creșterea prețurilor la produsele din tutun; campanii media anti-tutun care prezintă povești personale grafice despre efectele negative ale fumatului asupra sănătății; implementarea legilor împotriva fumatului pentru locurile de muncă și locurile publice; acces fără bariere pentru a ajuta la renunțare; și punerea în aplicare a restricțiilor privind publicitatea, promovarea și sponsorizarea tutunului.²⁴ Studiile efectuate după implementarea avertismentelor din pachetele picturale într-un număr de țări au arătat în mod constant că acestea cresc în mod semnificativ gradul de conștientizare a oamenilor cu privire la daunele consumului de tutun. Creșterea taxelor pe tutun a fost, de asemenea, o modalitate foarte eficientă de reducere a consumului de tutun.

Realizarea obiectivului Healthy People 2020 de a reduce prevalența națională a fumatului de țigară în rândul adulților la o țintă de 12% va necesita o implementare mai extinsă a intervențiilor de control al tutunului bazate pe dovezi. Doar două state au finanțat programe de control al tutunului la nivelurile recomandate de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), în timp ce 27 de state sunt finanțate la mai puțin de un sfert din aceste niveluri. Finanțarea de stat în programele de control al tutunului a scăzut, de fapt, în ultimii cinci ani. O bună monitorizare este, de asemenea, importantă pentru a urmări amploarea și caracterul epidemiei de tutun și pentru a indica modul cel mai bun de a adapta politicile.

Mai multe progrese în controlul tutunului au avut loc recent în Statele Unite.²⁷ Patru noi legi au revigorat efortul național, inclusiv implementarea Legii pentru prevenirea fumatului în familie și controlul tutunului din 2009, care a acordat Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) autoritatea de a reglementa fabricarea, distribuția și comercializarea produselor din tutun; Legea privind reautorizarea asigurărilor de sănătate pentru copii; Legea pentru prevenirea traficului de țigări; și Legea privind protecția pacienților și îngrijirea la prețuri accesibile. Aceste legi au acordat agențiilor federale mai multă autoritate și finanțare pentru a reglementa produsele din tutun, pentru a reduce accesul tinerilor la tutun și pentru a crește accesul la programele de tratament. În 2010, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA a prezentat primul său plan strategic național pentru controlul tutunului, cu 21 de pași de acțiune care implică acoperirea tratamentului de întrerupere, reducerea accesului tinerilor la tutun, investiții în inițiative de control al tutunului de stat și local și eforturi de comunicare pentru a implica publicul. O campanie federală în mass-media a început la începutul anului 2012, folosind povești personale grafice despre impactul negativ al fumatului asupra sănătății.

În contextul acestor eforturi reînnoite, totuși, ratele scăzute de succes în renunțarea la fumat continuă să provoace clinicienii. Prevenirea fumatului, în primul rând, ar trebui să primească un accent mai mare. Educația comunitară și prevenirea primară pe bază de

medic rămân cele mai importante componente ale oricărei strategii de reducere a fumatului.

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială crescută este un factor de risc major pentru boala coronariană, insuficiența cardiacă, boala cerebrovasculară, boala arterială periferică, insuficiența renală, fibrilația atrială și mortalitatea totală, precum și pierderea funcției cognitive și incidența crescută a demenței (vezi, de asemenea, capitolele 1, 43 și 44). Gradul de scădere a tensiunii arteriale se referă liniar la reducerea riscului. Datele observaționale indică faptul că decesul atât din cauza bolii coronariene, cât și din cauza accidentului vascular cerebral crește progresiv de la niveluri ale tensiunii arteriale până la 115 mm Hg sistolică și 75 mm Hg diastolică. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 70 de ani, fiecare creștere de 20 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice sau 10 mm Hg a tensiunii arteriale diastolice dublează riscul de boală cardiovasculară într-un interval de tensiune arterială de la 115/75 la 185/115 mm Hg. Prehipertensiunea arterială, definită ca tensiunea arterială sistolică între 120 și 139 mm Hg sau tensiunea arterială diastolică între 80 și 89 mm Hg, este asociată cu un risc de aproape două ori mai mare de IM și accident vascular cerebral la femei în comparație cu tensiunea arterială normală. Hipertensiunea arterială conferă adesea risc cardiovascular tăcut, iar prevalența sa este în creștere constantă în Statele Unite și în întreaga lume.

Aproximativ 78 de milioane — sau 1 din 3 — adulți din Statele Unite au hipertensiune arterială, definită ca tensiune arterială sistolică de 140 mm Hg sau mai mare sau tensiune arterială diastolică de 90 mm Hg sau mai mare sau care iau medicamente antihipertensive.^{28,29} Bărbații au un procent mai mare de hipertensiune decât femeile până la vârsta de 45 de ani; între 45 și 64 de ani, bărbații și femeile au procente similare de hipertensiune arterială; iar după vârsta de 64 de ani, un procent mai mare de femei au diagnosticat hipertensiune arterială decât bărbații (Fig. 42-3). Prevalența hipertensiunii arteriale crește semnificativ odată cu vârsta la toate rasele și etniile. Prevalența hipertensiunii arteriale ajustată în funcție de vârstă (atât diagnosticată, cât și nediagnosticată) în perioada 2003-2006 a fost de 75% pentru femeile în vârstă și de 65% pentru bărbații în vârstă. Prevalența hipertensiunii arteriale în Statele Unite variază din punct de vedere geografic, procentul de adulți cărora li s-a spus că sunt hipertensivi variind de la 22,9% în Utah la 40,1% în Alabama.

Disparitățile în hipertensiune arterială în funcție de grupurile rasiale și etnice persistă (Fig. 42-4). Negrii dezvoltă hipertensiune arterială mai des și la o vârstă mai fragedă decât albi și mexicanii americani și au niveluri medii mai ridicate ale tensiunii arteriale. Printre negrii, mai multe femei decât bărbați au hipertensiune arterială. Datele de la National Health and Nutrition Survey (NHANES) indică faptul că din 1988 până în 1994 prin 1999 până în 2002, prevalența hipertensiunii arteriale la adulți a crescut de la 35,9% la 41,4% în rândul negrilor și a fost deosebit de mare în rândul femeilor de culoare, la 44,0%. Până la 60 de ani,

mai mult de 80% dintre femeile negre non-hispanice sunt clasificate ca fiind hipertensive.³⁰ Prevalența hipertensiunii la negrii în Statele Unite este printre cele mai ridicate din lume și este în creștere. Conform datelor din NHANES 2001 până în 2006, printre cei care erau hipertensivi, negrii non-hispanici și mexicanii americani aveau șanse cu 40% mai mari de a avea tensiune arterială necontrolată decât la albi non-hispanici.³¹

FIGURA 42-3 Prevalența hipertensiunii arteriale în rândul adulților cu vârsta de 20 de ani și peste, în funcție de vârstă și sex, pe baza NHANES 2007-2010.

FIGURA 42-4 Tendințele de prevalență ajustate în funcție de vârstă pentru hipertensiune arterială la adulții cu vârsta de 20 de ani și peste, în funcție de rasă/etnie și sex, pe baza datelor din NHANES 1988-1994, 1999-2004 și 2005-2010. NH = non-hispanic. (De la Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Heart disease and stroke statistics—2013 update: Un raport de la American Heart Association. Circulation 127:e6, 2013.)

TABELUL 42-1 Conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale: NHANES 1999-2004 și 2005-2010 în funcție de rasă/etnie și sex

NH = non-hispanic; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.

Date de la NHANES (1999-2004, 2005-2010) și National Heart, Lung and Blood Institute.

Drept urmare, în comparație cu albi, negrii au o rată de 1,3 ori mai mare a accidentelor vasculare cerebrale nefatale, o rată de 1,8 ori mai mare a accidentelor vasculare cerebrale fatale, o rată de deces de 1,5 ori mai mare atribuită bolilor de inimă și o rată de 4,2 ori mai mare a bolii renale în stadiu terminal. În cadrul comunității negre, ratele de hipertensiune arterială variază substanțial, persoanele cu cele mai mari rate mai susceptibile de a fi de vârstă mijlocie sau mai în vârstă, mai puțin educate, supraponderale sau obeze și inactive fizic și mai susceptibile de a avea diabet zaharat, dar cei cu hipertensiune arterială necontrolată care nu iau medicamente antihipertensive tind să fie bărbați și mai tineri și să aibă contact rar cu un medic.

Datele NHANES din 2007 până în 2010 indică faptul că 6% dintre adulții din SUA au hipertensiune arterială nediagnosticată. Dintre cei cu hipertensiune arterială care au vârsta de 20 de ani sau mai mult, 81,5% erau conștienți că sunt hipertensivi; 74,9% erau sub tratament curent, 52,5% aveau hipertensiunea sub control, iar 47,5% nu au obținut controlul.²⁹ Ratele de control diferă substanțial în funcție de grupurile etnice și rasiale (Tabelul 42-1). Ratele de control au fost mai mici la mexicanii-americieni (39,3%) decât la albi non-hispanici (54,9%) și la negrii non-hispanici (47,6%). Descoperirile studiului Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) susțin succesul eforturilor de a crește gradul de conștientizare a hipertensiunii arteriale prevalente și a importanței primirii tratamentului în rândul negrilor, dar arată, de asemenea, disparități rasiale persistente substanțiale în ceea ce privește controlul tensiunii arteriale, șansele de control fiind cu 27% mai mici la negri decât la albi. Nu au fost găsite disparități geografice în conștientizarea hipertensiunii, tratament și controlul bolii.³²

Aceste date indică faptul că majoritatea oamenilor își cunosc starea de hipertensiune arterială, dar 47,5% nu au hipertensiunea arterială controlată.²⁸ Ratele de conștientizare și

de tratament ale hipertensiunii arteriale au crescut substanțial. Ratele de control au crescut la ambele sexe, la negrii non-hispanici, la mexicanii-americieni și la cei de 60 de ani și peste. Cu toate acestea, deși controlul hipertensiunii s-a îmbunătățit, ratele de control rămân

scăzut, în special în rândul pacienților în vârstă (Fig. 42-5). Datele din Framingham Heart Study arată că, printre cei cu vârsta de 80 de ani sau peste, doar 38% dintre bărbați și 23% dintre femei aveau tensiuni arteriale care au îndeplinit obiectivele stabilite în ghidurile clinice ale Programului național de educație pentru tensiune arterială ridicată. În mod similar, datele din studiul observațional al Women's Health Initiative (WHI) a aproape 100.000 de femei aflate în postmenopauză din întreaga țară indică faptul că, în ciuda ratelor de tratament similare, femeile în vârstă mențin un control deosebit de slab al hipertensiunii.

Dintre adulții din SUA cu hipertensiune arterială, 8,9% îndeplinesc criteriile pentru hipertensiune arterială rezistentă (tensiune arterială >140/90 mm Hg, în ciuda utilizării raportate de medicamente antihipertensive din trei clase diferite de medicamente sau medicamente din patru sau mai multe clase de medicamente antihipertensive, indiferent de tensiunea arterială). Acest segment reprezintă 12,8% din populația care ia medicamente antihipertensive.³³ La celălalt capăt al spectrului, datele din NHANES 1999 până în 2006 indică faptul că 29,7% dintre adulții americani cu vârsta de 20 de ani sau peste au prehipertensiune arterială, definită ca tensiune arterială sistolică netratată de 120 până la 139 mmHg sau tensiune arterială netratată de 120 până la 139 mmHg și să nu fi fost spus de două ori de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății că au hipertensiune arterială. Prehipertensiunea arterială este asociată cu riscuri relative și absolute crescute pentru rezultatele cardiovasculare pe tot spectrul de vârstă, inclusiv o asociere cu accidentul vascular cerebral incident, în special la persoanele care nu sunt în vârstă și pentru cei cu valori ale tensiunii arteriale în intervalul mai mare de prehipertensiune arterială.³⁴

În Statele Unite, prevalența hipertensiunii arteriale este în creștere la toate rasa/etnia și grupele de vârstă. Până în 2030, se estimează că prevalența hipertensiunii arteriale va crește cu 7,2% față de estimările din 2013. Costurile direct atribuite hipertensiunii arteriale pentru Statele Unite însumează aproape 131 de miliarde de dolari anual în cheltuieli medicale directe și 25 de miliarde de dolari în productivitate pierdută,³⁵ iar previziunile arată că până în 2030, costul total al hipertensiunii arteriale va crește la aproximativ 343 de miliarde de dolari. Până în 2025, numărul total de adulți cu hipertensiune arterială este estimat să depășească 1,5 miliarde. Hipertensiunea provoacă anual 7,6 milioane de decese premature în întreaga lume, 80% din această povară având loc în țările cu venituri mici și medii.³⁶ Aproximativ trei sferturi dintre persoanele cu hipertensiune arterială (639 milioane) trăiesc în țări în curs de dezvoltare cu resurse de sănătate limitate și unde oamenii au o conștientizare foarte scăzută a hipertensiunii și hipertensiunii arteriale sub control. ca în Ecuadorul rural, este de până la 0,3%. Această prevalență ridicată a hipertensiunii și controlul slab al hipertensiunii contribuie în mod important la creșterea epidemiei de boli cardiovasculare în țările în curs de dezvoltare. Mai mulți factori de risc pentru hipertensiune arterială par să fie mai des întâlniți în țările în curs de dezvoltare

decât în regiunile dezvoltate, inclusiv urbanizarea, îmbătrânirea populației, schimbările în obiceiurile alimentare și stresul social. Ratele ridicate de analfabetism, accesul limitat la instituțiile de sănătate, obiceiurile alimentare necorespunzătoare, sărăcia și costurile ridicate ale medicamentelor contribuie la un control slab al tensiunii arteriale.³⁷

Au fost identificați numeroși factori de risc și markeri pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale, inclusiv creșterea vârstei, etnia, antecedentele familiale de hipertensiune arterială, factori genetici, educație și statut socioeconomic mai scăzut, greutate mai mare, activitate fizică mai scăzută, consum de tutun, factori de stres psihosocial, apnee în somn și factori dietetici (inclusiv grăsimi crescute, aport mai mare de sodiu, aport mai scăzut de potasiu și alcool în exces). Datele sugerează că controlul factorilor de risc alimentați și ai stilului de viață poate preveni o mare parte a hipertensiunii arteriale incidente la femei.³⁹⁻⁴¹ Femeile tinere care adoptă practici sănătoase precum menținerea greutății normale, o dietă sănătoasă, exercițiul zilnic, consumul unei cantități moderate de alcool și limitarea consumului de analgezice fără prescripție medicală pot reduce foarte mult riscul de hipertensiune arterială.

Pacienții cu boală renală cronică concomitentă (rata de filtrare glomerulară estimată sub 60 ml/m²) constituie un grup cu risc ridicat pentru tratamentul concentrat al tensiunii arteriale, atât pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, cât și pentru încetinirea progresiei către boală renală în stadiu terminal. Pacienții cu obezitate, sindrom metabolic și diabet reprezintă, de asemenea, grupuri cu risc ridicat pentru tratament. Hipertensiunea arterială apare la mai mult de două treimi dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2, iar dezvoltarea acesteia coincide cu dezvoltarea hiperglicemiei.⁴² La pacienții cu diabet, hipertensiunea arterială conferă un risc crescut de boli cardiovasculare. Persoanele cu diabet controlat au un risc cardiovascular similar cu pacienții fără diabet, dar cu hipertensiune arterială. Riscul de 10 ani de apariție a unui eveniment cardiovascular în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 30 și 74 de ani cu hipertensiune arterială necontrolată este de 6%; cu toate acestea, 56% dintre aceste evenimente ar putea fi prevenite dacă tensiunea arterială ar fi controlată la niveluri normale.

Aproximativ 69% dintre persoanele care au un prim atac de cord, 77% dintre cele care au un prim accident vascular cerebral și 74% dintre cei care au insuficiență cardiacă congestivă au tensiunea arterială de 140/90 mm Hg sau mai mare. Datele indică faptul că nivelurile recente (în ultimii 10 ani) și de la distanță anterioare ale tensiunii arteriale pot contribui în mod important la riscul peste nivelul actual al tensiunii arteriale. Datele din Harvard Alumni Health Study au descoperit că tensiunea arterială mai mare la vârsta adultă timpurie a fost asociată câteva decenii mai târziu cu un risc mai mare de mortalitate pentru toate cauzele, boli cardiovasculare și coronariene, dar nu și mortalitate prin accident vascular cerebral. Speranța totală de viață a fost cu 5,1 ani mai mare pentru bărbații normotensivi și cu 4,9 ani mai mare pentru femeile normotensive decât pentru persoanele hipertensive de același sex la vârsta de 50 de ani.

O parte din complexitatea hipertensiunii arteriale ca factor de risc este legată de schimbarea definițiilor riscului și de recunoașterea actuală a faptului că tensiunea arterială sistolică și presiunea pulsului pot contribui la fel de mult la risc ca

face tensiunea arterială diastolică, spre deosebire de decenii de predare clinică. Cele mai multe studii epidemiologice recunosc acum contribuțiile comune ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice la dezvoltarea riscului cardiovascular, o problemă care a schimbat semnificativ strategiile de detectare a riscului. Hipertensiunea sistolică izolată, în special, prezintă cel puțin la fel de mult risc ca și tensiunea arterială diastolică pentru rezultatele mortalității cardiovasculare totale și accidentului vascular cerebral. Dovezile susțin tratamentul hipertensiunii sistolice, chiar și la adulții în vârstă. Hipertensiunea sistolică izolată pare astfel să reprezinte o stare fiziopatologică distinctă în care tensiunea arterială crescută reflectă o elasticitate arterială redusă, care nu este neapărat asociată cu o rezistență periferică crescută sau o creștere a presiunii arteriale medii. Tensiunea arterială sistolică rămâne cel mai util predictor clinic al riscului.

Presiunea pulsului, care reflectă în general rigiditatea peretelui vascular, prezice, de asemenea, primul IM recurent. Definită ca diferența dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică, presiunea pulsului pare să prezică în mod independent evenimentele cardiovasculare, în special insuficiența cardiacă. Aceste date subliniază importanța complianței arteriale și a rigidității în aterogeneză, precum și în dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi.

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe parcursul a 24 de ore poate oferi un predictor mai puternic al morbidității și mortalității cardiovasculare decât măsurile de la cabinet. Studiile de evaluare a tensiunii arteriale la domiciliu au dat rezultate mixte. Într-o cohortă de persoane în vârstă, automăsurarea tensiunii arteriale a avut o acuratețe prognostică mai bună pentru evenimentele vasculare decât evaluarea la cabinet; un alt studiu a stabilit că hipertensiunea arterială nocturnă diagnosticată prin monitorizare continuă este asociată cu risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă. În schimb, într-un studiu randomizat care a comparat măsurarea tensiunii arteriale la birou cu cea la domiciliu, automăsurarea a permis identificarea acelor persoane cu hipertensiune arterială „cu haină albă”, dar nu a îmbunătățit foarte mult managementul general sau a modificat măsurile obiective de complianță, cum ar fi masa ventriculară stângă. Un studiu mai recent indică faptul că monitorizarea la domiciliu cu controlul consecvent al tensiunii arteriale aduce beneficii mai mari atunci când un farmacist pe internet este disponibil pentru consultare.

Mai multe ghiduri clinice naționale susțin screening-ul pentru hipertensiune arterială la adulți și tratamentul hipertensiunii arteriale, inclusiv intervenții în stilul de viață și terapia farmacologică.⁴⁴⁻⁴⁶ Mai multe studii au evaluat cost-eficacitatea pozitivă a tratamentului hipertensiunii arteriale pentru prevenirea primară a bolii coronariene.⁴⁷

Intervenții pentru reducerea tensiunii arteriale

Prezentări de ansamblu majore și studii randomizate continuă să demonstreze că scăderile tensiunii arteriale de până la 3 până la 5 mm Hg au ca rezultat reduceri mari și semnificative clinic ale riscului de accident vascular cerebral, mortalitate vasculară, insuficiență cardiacă congestivă și boală coronariană totală la subiecții de vârstă mijlocie, vârstnici și pacienții specifici cu risc ridicat, cum ar fi cei cu diabet și boala arterială periferică.

Dieta și managementul stilului de viață rămân piatra de temelie a prevenirii hipertensiunii arteriale, iar dovezile din studiile clinice continuă să demonstreze că adoptarea de măsuri alimentare cu risc scăzut împreună cu reducerea greutății, în special la nivel societal, ar putea reduce substanțial povara tensiunii arteriale. Un număr mare de dovezi din studiile clinice susțin eficacitatea unui număr de agenți farmacologici. Al 7-lea Comitet Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratatamentul Hipertensiunii arteriale (JNC 7)²⁸ a sugerat o nouă clasificare a tensiunii arteriale, cu „prehipertensiunea arterială” definită ca tensiune arterială sistolică 120 până la 139 mm Hg sau tensiune arterială diastolică 80 până la 89 mm Hg. Rezultatele Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) susțin fezabilitatea tratamentului medicamentos al prehipertensiunii arteriale pentru a preveni progresia către hipertensiune arterială. Terapia farmacologică de rutină pentru prehipertensiune arterială în prezența altor afecțiuni comorbide majore, cum ar fi diabetul, disfuncția renală sau boala vasculară cunoscută, ar trebui să aștepte dovezi suplimentare de beneficiu. Studiile privind rezultatele nu au demonstrat superioritatea inițierii tratamentului pentru pacienții prehipertensivi față de inițierea tratamentului la momentul diagnosticului de hipertensiune arterială sau rentabilitatea acestei abordări. Prin contrast, ghidurile recomandă terapia medicamentoasă pentru cei cu hipertensiune arterială în stadiul 1 (tensiune arterială sistolică 140 până la 159 mm Hg sau tensiune arterială diastolică 90 până la 99 mm Hg) sau hipertensiune în stadiul 2 (tensiune arterială sistolică mai mare de 160 mm Hg sau tensiune arterială diastolică mai mare de 100 mm Hg).

JNC 7 a stabilit un obiectiv de tensiune arterială de 140/90 mm Hg pentru majoritatea pacienților și 130/80 mm Hg pentru cei cu boli cardiovasculare, diabet sau boală cronică de rinichi, bazat în mare parte pe opinia experților, mai degrabă decât pe dovezi (vezi capitolul 44). Secțiunea Ghid de după Capitolul 44 oferă o discuție despre ghidurile actuale pentru managementul hipertensiunii arteriale, inclusiv declarația membrilor grupului desemnat în panelul JNC 8. Deoarece relația dintre tensiunea arterială se referă liniar la riscul cardiovascular, o parte semnificativă a riscului atribuit populației apare în rândul celor cu tensiune arterială din categoria JNC 7 de prehipertensiune arterială. Pentru toți pacienții cu tensiune arterială de 120/80 mm Hg sau mai mare, JNC 7 recomandă modificări ale stilului de viață, inclusiv renunțarea la fumat, scăderea în greutate, dacă este necesar, creșterea activității fizice, aport limitat de alcool, aport limitat de sodiu, aport adecvat de potasiu și calciu și adoptarea abordărilor dietetice pentru oprirea hipertensiunii (DASH), care include, de asemenea, un conținut alimentar saturat și un plan de alimentație saturată. fructe abundente, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi. Inițierea terapiei medicamentoase depinde de tensiunea arterială și de nivelul absolut de risc. Majoritatea pacienților au nevoie de mai mult de un agent pentru a-și atinge obiectivele de tensiune arterială.

Meta-analizele au arătat că amplexarea reducerii tensiunii arteriale determină reducerea riscului cardiovascular mai mult decât alegerea medicamentului și că controlul pe termen lung necesită de obicei terapie combinată, făcând astfel alegerea clasei de medicamente mai puțin importantă. Există, totuși, dovezi suficiente pentru a recomanda utilizarea inhibitorilor ECA (sau a blocanților receptorilor de angiotensină [BRA] la pacienții care au intoleranță la inhibitorii ECA), a blocanților canalelor de calciu sau a diureticelor tiazidice ca agenți de primă linie. Dovezile disponibile nu mai susțin utilizarea agenților beta-blocante (beta-blocante) ca terapie de primă linie pentru prevenția primară, din cauza beneficiului mai mic decât cu alte medicamente, în special la persoanele în vârstă, și a dovezilor crescânde că beta-blocantele utilizate cel mai frecvent la doze obișnuite prezintă un risc inacceptabil de a induce diabet de tip 2.⁴⁹

Până de curând, cei cu vârsta mai mare de 80 de ani aveau rate scăzute de tratament din cauza îngrijorării că majoritatea studiilor cu hipertensiune arterială aveau limite superioare de vârstă sau nu prezentau rezultate specifice vârstei și că tratamentul ar putea duce la rinichi și alte probleme. Totuși, studiul Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) a constatat că tratamentul acestei populații în creștere de pacienți cu un diuretic și un inhibitor ECA, dacă este necesar, a fost atât sigur, cât și eficient, reducând nu numai riscul de insuficiență cardiacă și deces prin accident vascular cerebral, ci și pe cel al decesului din orice cauză.^{50,51}

Studiile anterioare au demonstrat eficacitatea tratării tensiunii arteriale sistolice până la un obiectiv de 140 mm Hg. Studiile observaționale sugerează că beneficiile scăderii tensiunii arteriale sistolice se pot extinde la niveluri sub 120 mm Hg. Ghidurile clinice recomandă menținerea unei tensiuni sistolice mai mici de 140 mm Hg pentru adulții sănătoși de toate vârstele și mai puțin de 130 mm Hg pentru adulții cu boală renală sau diabet. Studiul Diabet) a evaluat beneficiile potențiale ale țintirii unui nivel al tensiunii arteriale sistolice sub 120 mm Hg față de un nivel sub 140 mm Hg la 4733 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După o medie de 4,7 ani, rata anuală a rezultatului primar, un compus al ratelor de infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral nonfatal și deces din cauze cardiovasculare nu a diferit semnificativ între grupuri. Grupul de terapie intensivă a experimentat mai puține accidente vasculare cerebrale, dar mai frecvente evenimente adverse grave atribuite problemelor de tensiune arterială. Anchetatorii au concluzionat că dovezile nu justifică o țintă a tensiunii arteriale sistolice sub 120 mm Hg la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.⁵⁵ O meta-analiză a identificat beneficiul unui obiectiv al tensiunii arteriale de 130/80 mm Hg pentru pacienții cu hipertensiune arterială și diabet de tip 2, dar mai puține dovezi pentru tratamentul sub această valoare.⁵⁶ studiul va oferi informații complementare la non-diabetici despre dacă un intensiv

programul de tratament care vizează reducerea tensiunii arteriale sistolice la un obiectiv mai scăzut decât cel recomandat în prezent (mai puțin de 120 mm Hg) va reduce riscul de boli cardiovasculare pe o perioadă de 4 până la 6 ani față de cel atins cu controlul standard al tensiunii arteriale (mai puțin de 140 mm Hg). Componente suplimentare ale studiului abordează această întrebare în rândul celor cu vârsta peste 75 de ani (SPRINT-Senior), celor

cu boală cronică de rinichi și efectele reducerii tensiunii arteriale asupra memoriei și cogniției (SPRINT-MIND).

Tratamentul cu succes al hipertensiunii arteriale este dificil în ciuda disponibilității mai multor clase de medicamente antihipertensive și a valorii strategiilor de combatere a efectului stilului de viață advers asupra tensiunii arteriale. De la 5% la 30% din populația generală hipertensivă are hipertensiune arterială rezistentă. Aproximativ 10% dintre pacienți au hipertensiune arterială adevărată rezistentă, fără o cauză modificabilă. Alternative terapeutice promițătoare pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă includ dezvoltarea de noi medicamente (inclusiv noile clase farmacologice de antagoniști ai receptorilor endotelinei A, inhibitori de vasopectidază și inhibitori de aldosteron sintetazei, precum și noi molecule din clasele farmacologice actuale cu proprietăți suplimentare în tensiunea arterială sau căi), precum și noi proceduri și dispozitive de stimulare a receptorilor arteriali și bariere arteriale. denervare.⁵⁷

Colesterol de lipoproteine cu densitate joasă (LDL).

Dintre factorii de risc aterotrombotici pe bază de plasmă, colesterolul LDL este cel mai bine stabilit factor de risc legat cauzal de IM incident și decesul cardiovascular (vezi și capitolul 45). Nivelurile ridicate de colesterol LDL prezic în mod constant riscul de evenimente cardiovasculare viitoare la populația umană. Studiile pe animale pe mai multe specii au arătat o relație cauzală între hipercolesterolemie și ateroscleroză. Cunoașterea căii receptorului LDL plus înțelegerea emergentă a biologiei vasculare a aterosclerozei oferă plauzibilitate biologică pentru implicarea LDL în aterogeneză. Mai mult, mutațiile umane ale receptorului LDL care produc hipercolesterolemie pe bază monogenă duc la ateroscleroză accelerată încă din prima decadă de viață la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, în timp ce cei cu hipercolesterolemie heterozigotă dezvoltă boala aproximativ 10 până la 15 ani mai târziu. Această observație a condus la conceptul util bazat pe cabinet al unui prag de „expunere cumulativă pe parcursul vieții” la colesterolul LDL care, atunci când este depășit, duce la ateroscleroză evidentă clinic (Fig. 42-6). Alte mutații descrise recent care afectează metabolismul LDL, cum ar fi cele din enzima proprotein convertază subtilizină/kexin tip 9 (PCSK9), au ca rezultat reduceri pe tot parcursul vieții ale colesterolului LDL și riscuri reduse de evenimente pe parcursul vieții.

VARSTA (ani)

FIGURA 42-6 Conceptul de prag pentru expunerea cumulativă de-a lungul vieții la colesterolul LDL și debutul bolii aterosclerotice evidente clinic. (Din Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH: PCSK9: O convertază care coordonează catabolismul LDL. J Lipid Res 50(Suppl):S172, 2009.)deceniile a șaptea și a opta (adică, anii 60 și 70). În cele din urmă, așa cum este descris mai departe, intervențiile în studiile clinice mari pentru a scădea nivelul colesterolului LDL prin diferite abordări (de exemplu, rășini de legare a acidului biliar, intervenții chirurgicale de bypass intestinal, inhibitori ai

HMG-CoA reductazei [statine]) au arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare. Astfel, colesterolul LDL îndeplinește criteriile postulatelor lui Koch modificate ca un agent cauzal în ateroscleroză.

Mai multe linii independente de dovezi sugerează că ceea ce este considerat niveluri „normale” de colesterol în societatea occidentală depășește nivelurile pe care o bună sănătate le cere. În special, anumite societăți rurale agrare cu rate foarte scăzute de aterotromboză prezintă niveluri de colesterol total și LDL mult sub cele acceptate ca normale în societățile occidentale. O altă linie de dovezi derivă din filogenie. Oamenii contemporani au niveluri de colesterol total și LDL mult mai ridicate decât cele ale multor alte specii de organisme superioare care prosperă totuși.

Nivelurile de colesterol măsurate la începutul vieții influențează riscul cardiovascular pe termen lung și povara factorilor de risc pentru ateroscleroză, inclusiv hipercolesterolemia, se corelează cu stria grasă dovedită de autopsie și formarea de leziuni crescute în arborele arterial. Studiile cu urmărire pe termen lung au sugerat că nivelul de colesterol la tineri se corelează cu riscul pe termen lung de IM. Astfel, dovezi substanțiale sugerează că povara riscului pentru boli cardiovasculare începe la vârsta adultă tânără. Studiile de autopsie din conflictele din Coreea și Vietnam și explorările recente ale anatomiei coronariene prin ultrasonografie intravasculară indică toate că ateroscleroza afectează adolescenții din societatea occidentală și că această expunere timpurie la niveluri crescute de colesterol LDL duce la boli premature la mijlocul vârstei.

Intervenții pentru scăderea colesterolului LDL

Toți pacienții cu colesterol LDL crescut trebuie să urmeze dietă agresivă și programe de exerciții fizice înainte de inițierea terapiei farmacologice. Scăderea colesterolului LDL cu statine, atât în prevenția primară, cât și în cea secundară, este totuși o piatră de temelie pentru terapia cardiovasculară și o demonstrație elegantă a puterii pe care studiile de control randomizat o pot avea asupra practicii medicinei.

Într-o meta-analiză din 2010 care a inclus 21 de studii separate cu statine și mai mult de 129.000 de participanți, fiecare 1,0 mmol/litru de reducere a colesterolului LDL a asociat cu o reducere cu 22% a evenimentelor vasculare și o reducere cu 10% a mortalității de orice cauză. efecte similare. De notat, toate subgrupurile evaluate au prezentat reduceri de risc de amploare similară, fără nicio dovadă de modificare a efectului în funcție de nivelul inițial al colesterolului LDL. În ceea ce privește efectele secundare, nu au fost găsite dovezi pentru o creștere a cancerului sau a deceselor din cauze nonvasculare.

După cum sa demonstrat într-o metaanaliză și mai cuprinzătoare din 2012, beneficiile asociate cu utilizarea statinei sunt, dacă ceva, cel puțin la fel de impresionante în prevenția primară ca și în prevenirea secundară. Astfel, pentru efectele evenimentelor coronariene majore, accident vascular cerebral, revascularizare coronariană și evenimente vasculare majore, cele mai mari reduceri ale riscului relativ au loc în rândul pacienților cu cel mai mic risc absolut (Fig. 42-7) – sugerând că terapia mai devreme pe parcursul unei vieți de risc

poate fi cea mai bună modalitate biologică de a gestiona nivelurile crescute de colesterol. Studiul recent JUPITER (descriș mai târziu în detaliu în Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate) a demonstrat reduceri de aproape 50% ale IM și accidentului vascular cerebral cu rosuvastatină într-o populație de prevenție primară cu niveluri de colesterol LDL sub 130 mg/dL la intrarea în studiu. Pe de altă parte, așa cum s-a descriș anterior, cei cu risc absolut mai mare obțin reduceri mai mari ale riscului absolut cu utilizarea statinei. Astfel, cei cu cel mai mare risc inițial și care obțin cele mai mari reduceri ale colesterolului LDL evită cele mai multe evenimente vasculare și decese vasculare (Fig. 42-8).

Statinele pot avea efecte adverse. Unii pacienți suferă de miopatie în timpul tratamentului cu statine, efect care poate fi determinat genetic cel puțin pentru simvastatină la doze mai mari. Terapia cu statine este asociată cu creșteri mici ale riscului de diabet⁶⁰, efect care poate fi

VI

Cardiologie preventivă

Risc de MVE pe 5 ani Evenimente (% pe an) RR (CI) per reducere de 1,0 mmol/L Test de tendință la momentul inițial al colesterolului LDL

Statină/mai mult Control/mai puțin

Eveniment coronarian major

<5%

>5% până la <10%

50 (0,11) 88 (0,19)

276 (0,50) 435 (0,79)

>10% până la <20% 1644 (1,29) 1973 (1,57)

>20% până la <30% 1789 (1,93) 2282 (2,49)

>30% 1471 (3,73) 1887 (4,86)

În general

5230 (1,45) 6665 (1,87)

0,57 (0,36-0,89)

0,61 (0,50-0,74)

0,77 (0,69-0,85) xZ1 = 5,66

0,77 (0,71-0,83) (P = 0,22)

0,78 (0,72-0,84)

0,76 (0,73-0,79)

P <.0001

Orice accident vascular cerebral

<5%

>5% până la <10%

>10% până la <20%

>20% până la <30%

>30%

În general

71 (0,16)

190 (0,34)

797 (0,62)

781 (0,84)

571 (1,45)

2410 (0,67)

90 (0,20)

240 (0,43)

907 (0,71)

900 (0,97)

661 (1,68)

2798 (0,78)

Revascularizare coronariană

<5% 73 (0,16) 135 (0,30)

>5% până la <10%

224 (0,40) 342 (0,62)

>10% până la <20%

1706 (1,36) 2061 (1,67)

>20% până la <30%

2206 (2,46) 2717 (3,08)

>30% 1260 (3,28) 1655 (4,40)

Total 5469 (1,55) 6910 (1,98)

Eveniment vascular major

<5% 167 (0,38) 254 (0,56)

>5% până la <10% 604 (1,10) 847 (1,57)

>10% până la <20% 3614 (2,96) 4195 (3,50)

>20% până la <30% 4108 (4,74) 4919 (5,80)

>30% 2787 (7,64) 3458 (9,82)

Total 11280 (3,27) 13673 (4,04)

0,74 (0,46-1,19)

0,77 (0,60-0,98)

0,86 (0,75-0,98)

0,86 (0,75-0,97)

0,86 (0,75-0,99)

0,85 (0,80-0,89)

P <.0001

0,52 (0,35-0,75)

0,63 (0,51-0,79)

0,75 (0,67-0,83)

0,79 (0,73-0,86)

0,76 (0,69-0,83)

0,76 (0,73-0,79)

P <.0001

0,62 (0,47-0,81)

0,69 (0,60-0,79)

0,79 (0,74-0,85)

0,81 (0,77-0,86)

0,79 (0,74-0,84)

0,79 (0,77-0,81)

P <.0001

$x^2 = 1,03$

(P = .3)

$\chi^2 = 4,93$

(P = 0,03)

$\chi^2 = 4,29$

(P = 0,04)

eu	1		1	1
0,50	0,75	1	1,25	1,50

Statină/mai îmbunătățit Control/mai puțin îmbunătățit

FIGURA 42-7 Eficacitatea terapiei cu statine cu fiecare reducere 1-SD a colesterolului LDL la diferite niveluri de risc inițial. Date combinate din 27 de studii randomizate. CI = interval de încredere; MVE = eveniment vascular major; RR = risc relativ. (Din colaboratorii CTT Treatment Trialists, Mihaylova B, Emberson J și colab.: Efectele scăderii colesterolului LDL cu terapia cu statine la persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: Meta-analiza datelor individuale din 27 de studii randomizate. Lancet 380:581, 2012).

Dezvoltarea diabetului apare mai ales la cei care au deja glucoza a jeun afectată, un grup în care beneficiile nete privind prevenirea IM, accident vascular cerebral și deces cardiovascular depășesc aceste riscuri, chiar și în prevenția primară.¹¹ După cum sa discutat mai devreme cu privire la studiile de insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală, riscul absolut ridicat nu va indica automat că terapia statică este eficientă. Cu toate acestea, pentru majoritatea pacienților, după inițierea dietei, exerciții fizice și renunțarea la fumat, cele mai bune dovezi susțin adăugarea terapiei cu statine printre intervențiile farmacologice disponibile, o opțiune care a devenit din ce în ce mai eficientă din punct de vedere al costurilor pe măsură ce devin disponibili agenți generici puternici de statine.

Nu toți agenții care scad colesterolul LDL scad ratele evenimentelor vasculare, așa că medicii ar trebui să fie precauți atunci când folosesc agenți nonstatine atât în prevenirea primară, cât și în cea secundară. Studiile clinice în curs de desfășurare evaluează agenți care reduc absorbția colesterolului, care inhibă PCSK9,⁶² și care inhibă producția și metabolismul LDL, deși sunt în curs de desfășurare studii de investigație asupra mai multor căi noi. Dovezile că reducerile de-a lungul vieții ale colesterolului LDL pe bază genetică duc la reduceri substanțiale ale ratelor evenimentelor vasculare și că dozele maxime de terapie cu statine pot duce la o regresie semnificativă a aterosclerozei coronariene ghidează aceste studii.⁶³ Efectele secundare ale acestor agenți mai noi sunt în prezent necunoscute, deși analizele post-hoc ale studiilor cu statine cu potență mare sugerează că scăderea colesterolului LDL/L ar trebui să fie sub 50 mg/L pentru pacienți.

Colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL).

Ca și în cazul colesterolului LDL, date epidemiologice prospective abundente demonstrează o relație inversă puternică între colesterolul HDL și riscul vascular. În general, datele observaționale sugerează că fiecare creștere incrementală a colesterolului HDL de 1 mg/dL este asociată cu o scădere cu 2% până la 3% a riscului de boală cardiovasculară totală. Pacienții cu boală coronariană dovedită angiografică au mai des niveluri scăzute de HDL decât niveluri ridicate de LDL, așa cum sunt definite de criteriile actuale. Procesul de transport invers al colesterolului poate contribui la rolul protector aparent al HDL împotriva morții coronariene. Conform acestui concept, HDL ar putea transporta colesterolul din peretele vasului, sporind catabolismul periferic al colesterolului. De asemenea, HDL poate transporta enzime antioxidante care pot reduce nivelurile de fosfolipide oxidate în leziunile ateromatoase, ceea ce ar putea îmbunătăți aterogeneza. În plus, supraexprimarea genei apolipoproteinei AI (apo AI) la șoarecii transgenici și infuzarea complexelor de apo AI și fosfolipide la iepuri hiperlipidemici nu numai că crește nivelul de colesterol HDL, dar scade și dezvoltarea aterosclerotică. HDL poate avea, de asemenea, proprietăți antiinflamatorii și promovează efluxul de colesterol din macrofage.⁶⁴ Din toate aceste motive, măsurarea cifrelor HDL în toți algoritmi de predicție a riscului global și raportul dintre colesterolul total și HDL rămâne printre cei mai puternici predictorii ai riscului cardiovascular bazați pe lipide. În plus, în mai multe studii, nivelurile de colesterol HDL în timpul tratamentului după terapia cu statine s-au corelat cu riscul rezidual⁶⁵, dar nu și în studiul JUPITER, unde nivelurile de colesterol LDL au scăzut în timpul tratamentului cu statine la un nivel mediu de 50 mg/dL.⁶⁶

Intervenții pentru creșterea colesterolului HDL

În ciuda forței considerabile a dovezilor epidemiologice care leagă invers nivelurile plasmatice de HDL colesterol de riscul vascular, astfel de dovezi lipsesc pentru o reducere a ratelor evenimentelor vasculare ca urmare a creșterii HDL în asociere cu orice intervenție. Dimpotrivă, studiile finale la scară largă finalizate până în prezent nu au găsit niciun beneficiu în ceea ce privește apariția evenimentelor clinice și, în unele cazuri, au prezentat o sugestie de rău. De exemplu, în studiul recent AIM-HIGH, alocarea aleatorie a pacienților cu

risc ridicat la suplimente cu niacină a dus la o creștere semnificativă a colesterolului HDL (precum și reduceri ale trigliceridelor și colesterolului LDL), dar nu a fost benefică.

>30%

>20% până la <30% >10% până la <20% >5% până la <10%

50

45

40

35

LU Q

cc

>30%

>20% până la <30%

>10% până la <20%

>5% până la <10%

REDUCEREA COLESTEROLULUI LDL (mmol/L) CU TRATAMENT CU STATINE

FIGURA 42-8 Beneficiile estimate pe 5 ani în ceea ce privește evenimentele vasculare majore evitate (A) și decesele vasculare prevenite (B) cu terapia cu statine la diferite niveluri de risc. (Din colaboratorii Cholesterol Treatment Trialists (CTT), Mihaylova B, Emberson J, et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people with low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. Lancet 380:581, 2012 rate effect was observed on clinical report⁶⁷). studiul amplu HPS2-THRIVE indică, de asemenea, niciun beneficiu cardiovascular de la niacină. În mod similar, în studiul ACCORD, fenofibratul a redus trigliceridele și a crescut colesterolul HDL, dar nu a produs o reducere semnificativă a evenimentelor vasculare dure. Creșterea neprevăzută a mortalității de toate cauzele.⁶⁹ Deși o parte din acest pericol a rezultat probabil din efectele în afara țintei, un al doilea studiu major care a utilizat inhibitorul CETP dalcetrapib nu a reușit să reducă ratele evenimentelor cardiovasculare, în ciuda unei creșteri cu 30% până la 40% a colesterolului HDL. conceptul că creșterea HDL va reduce în mod necesar ratele evenimentelor vasculare.⁷¹

Cu toate acestea, consistența datelor observaționale, atât transversale, cât și prospective, susține puternic nivelul de colesterol HDL ca marker de risc „negativ”, așa cum este încorporat în ghidurile din întreaga lume, și susține evaluarea atentă continuă a agenților care pot crește direct nivelurile HDL. Recunoașterea faptului că un biomarker poate avea

utilitate clinică fără a fi în calea cauzală a bolii și a îndeplini postulatele lui Koch modificate are importanță pentru practica clinică și are implicații pentru câțiva alți factori de risc emergenti, cum ar fi cei care măsoară inflamația vasculară (vezi și capitolul 10).

Măsuri alternative de lipide și lipoproteine Particulele de LDL prezintă o eterogenitate considerabilă. Particulele mici și dense de LDL sunt asociate cu niveluri ridicate de trigliceride, niveluri scăzute de colesterol HDL, inflamație crescută și risc cardiovascular crescut considerabil, un scenariu comun la pacienții diabetici. Prin contrast, particulele LDL mai mari și mai puțin dense par mai puțin probabil să fie asociate cu evenimente vasculare acute. În analizele univariate, mai multe studii sugerează că măsurarea apolipoproteinei majore a LDL, apo B prezice riscul cardiovascular mai bine decât colesterolul LDL în practica clinică. Cele mai multe dintre aceste studii constată, totuși, că colesterolul non-HDL (definit ca colesterol total minus colesterolul HDL) oferă informații de risc clinic la fel de puternice ca cele pentru apo B - o observație care nu este surprinzătoare, deoarece colesterolul non-HDL se corelează foarte strâns cu nivelurile de apo B. Mai mult, majoritatea studiilor raportează că raportul colesterol total-colesterol HDL rămâne un predictor foarte puternic al riscului, superior chiar și raportului dintre apo B și apo AI, apolipoproteina dominantă transportată de colesterolul HDL. Astfel, în ciuda dovezilor care favorizează apo AI și apo B100 în analizele univariate ca înlocuitori pentru colesterolul HDL și LDL, numai datele clinice marginale par să indice că utilizarea acestor măsuri îmbunătățește predicția generală a riscului în comparație cu testarea lipidelor standard. Într-o meta-analiză cuprinzătoare recentă a 37 de studii de cohortă prospective cu pacienți fără boală cardiovasculară cunoscută, adăugarea de informații despre apo B și apo AI a condus doar la îmbunătățiri ușoare ale predicției riscului.⁷² Printre pacienții tratați cu terapie cu statine, analize similare au descoperit că nivelurile de LDL colesterol, non-HDL colesterol și riscuri de apo-HDL au fost asociate cu riscul de colesterol non-HDL și apo-HDL. a arătat cea mai mare putere de asociere.⁶⁵ Este incert dacă acest avantaj relativ are importanță clinică în practica curentă; printre pacienții tratați cu agenți statine mai puternici, analizele recente sugerează că colesterolul LDL în timpul tratamentului prezice riscul rezidual, precum și colesterolul non-HDL, apo B sau raportul lipidic.⁷³

Dincolo de măsurile chimice standard ale colesterolului total, LDL și HDL (care formează în mod corespunzător baza ghidurilor actuale de screening și reducere a lipidelor), cantitatea de colesterol transportată de diferite clase de particule de lipoproteine poate influența funcții specifice și poate varia foarte mult de la un indivizi. Prin urmare, măsurătorile compoziției lipidelor de bază și ale dimensiunii particulelor de lipoproteine ar putea oferi măsuri mai bune pentru predicția riscului. Mai multe linii de dovezi au indicat că particulele mici de LDL pot fi mai aterogene decât particulele mari.

și contribuie în special la dislipidemia diabetului. În prezent, o serie de tehnologii pot evalua subclasele LDL și dimensiunea particulelor. Studiile care utilizează ultracentrifugarea cu gradient de densitate și electroforeza pe gel cu gradient au descoperit, în general, că

subclasa de lipoproteine identifică pacienții cu risc mai mare de boală coronariană și au arătat un beneficiu preferențial al terapiei hipolipemiante pentru cei cu particule LDL mici și dense în comparație cu particulele LDL mari. Studiile au descoperit, de asemenea, că concentrația de particule LDL, măsurată prin studii imagistice prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), se corelează bine cu diametrul lumenului arterial coronar după terapia cu statine și previne evenimentele vasculare viitoare. În Studiul privind sănătatea femeilor, concentrația de particule de LDL măsurată prin rezonanță magnetică nucleară a prezis evenimentele vasculare incidente mai bine decât măsurarea chimică standard a colesterolului LDL.⁷⁴ În acest studiu, totuși, profilurile de lipoproteine evaluate prin RMN nu au arătat superioritate față de măsurile standard, cum ar fi raportul colesterol total-HDL sau colesterolul non-HDL. Concentrația particulelor HDL (HDL-P), măsurată prin RMN, poate, de asemenea, prezice riscul rezidual după terapia cu statine într-o măsură mai mare decât dimensiunea HDL sau colesterolul HDL chimic. Astfel, deși datele pentru testarea avansată a lipidelor continuă să se acumuleze, rămâne neclar dacă metodele noi de evaluare a lipidelor adaugă important la screening-ul standard al lipidelor în practicile de rutină sau ar trebui să rămână instrumente specializate pentru cercetare și clinicile de lipide. În acest sens, cele mai recente recomandări ale Asociației Naționale a Lipidelor recomandă prudență atunci când se utilizează orice măsură nouă de lipide în rândul celor cu risc scăzut, deși concentrația de particule LDL (LDL-P) și nivelul apo B au fost considerate „rezonabile” pentru utilizare în rândul pacienților cu risc intermediar.⁷⁵

Trigliceridele

Trigliceridele plasmatice sunt produse în principal în intestine (unde trigliceridele dietetice intră rapid în circulație în chilomicronii circulanți) și în ficat (unde trigliceridele asamblate din acizii grași sintetizați de novo sunt secretate în lipoproteine cu densitate foarte joasă [VLDL]) (vezi și capitolul 45). Mai mulți factori reglează concentrațiile plasmatice de trigliceride, cel mai proeminent colesterolul HDL însuși. În parte din aceste motive, în contrast cu dovezile convingătoare care favorizează un rol cauzal al colesterolului LDL în aterogeneză, rolul trigliceridelor rămâne incert. Un aspect al acestei controverse este corelarea inversă a nivelurilor de trigliceride cu colesterolul HDL, astfel încât ajustarea pentru colesterolul HDL atenuează relația dintre trigliceride și bolile cardiovasculare. Metaanalizele sugerează că raportul de risc ajustat pentru boală coronariană în rândul pacienților cu niveluri de trigliceride în treimea superioară a valorilor raportate în comparație cu cei din treimea inferioară a scăzut de la aproximativ 2,0 la 1,5 după luarea în considerare a colesterolului HDL.⁷⁶

Producția alimentară de trigliceride complică, de asemenea, aplicarea clinică, deoarece ghidurile continuă să recomande măsurarea trigliceridelor în starea de repaus alimentar, totuși dovezile acumulate indică faptul că o mare parte din valoarea prognostică a nivelurilor de trigliceride plasmatice derivă din nivelurile postprandiale. Mai multe studii majore de cohortă raportează că trigliceridele care nu sunt a jeun prezic evenimentele vasculare, independent de factorii de risc tradiționali.^{77,78} Pe această bază, unii cercetători

sugerează adoptarea nivelurilor trigliceridelor care nu sunt a jeun pentru a prezice riscul vascular.

Intervenții pentru reducerea nivelului de trigliceride

Discreția alimentară, exercițiile fizice și reducerea greutateii, așa cum este recomandat pentru controlul colesterolului LDL, au, de asemenea, relevanță pentru gestionarea trigliceridelor. Agenții aprobați de FDA pentru reducerea nivelului de trigliceride includ suplimente de acizi grași omega-3 și fibrați, dar o meta-analiză recentă a studiilor randomizate care evaluează efectele suplimentelor cu omega-3 asupra mortalității de orice cauză, infarct miocardic și accident vascular cerebral nu a găsit nicio dovadă că scăderea trigliceridelor prin acest mecanism reduce ratele de reducere a evenimentelor vasculare și mai mult la scară mare. Studiul inițial Glargine Intervention (ORIGIN) pe pacienți cu risc crescut cu glucoză a jeun afectată sau diabet zaharat, utilizarea suplimentelor cu acizi grași omega-3 a redus trigliceridele, dar nu a avut efect asupra ratelor evenimentelor vasculare majore.⁸⁰ În ceea ce privește fibrați, atât studiile FIELD⁸¹, cât și ACCORD⁶⁸ nu au reușit să evidențieze reduceri semnificative ale evenimentelor subgrupului de acizi grași cu derivații trigliceridelor vasculare. analizele ridică ipoteza că studiile ulterioare s-au concentrat pe pacienții cu trigliceride crescute și niveluri scăzute de colesterol HDL merită luate în considerare.

Din aceste motive, ghidurile actuale nu stabilesc o valoare țintă pentru trigliceride, iar reducerea farmacologică a trigliceridelor nu este recomandată pe scară largă decât pentru pacienții cu risc crescut de pancreatită. Cu toate acestea, având în vedere legătura strânsă a nivelurilor de trigliceride cu factorii de risc cunoscuți pentru ateroscleroză (de exemplu, nivel scăzut de colesterol HDL, diabet necontrolat, hipotiroidism), constatarea nivelurilor de trigliceride marcate și persistente crescute ar trebui să intre în evaluarea generală a riscului pentru un individ și să stimuleze luarea în considerare a motivului pentru creșterea nivelului de trigliceride, inclusiv excluderea cauzelor secundare ale bolii renale, excluderea cu atenție a bolilor renale, cum ar fi consumul excesiv de alcool, sindrom și hipotiroidism sau utilizarea de medicamente concomitente, cum ar fi estrogeni, corticosteroizi, ciclosporină și inhibitori de protează. Studiile genetice susțin, de asemenea, un rol cauzal al trigliceridelor în aterogeneză, încurajând astfel cercetările continue în abordările de scădere a trigliceridelor.⁸²

Sindromul metabolic, rezistența la insulină și diabetul

Rezistența la insulină și diabetul se numără printre factorii majori de risc cardiovascular; prezența diabetului conferă un risc echivalent cu vârsta de 15 ani, un impact comparabil, dacă nu mai mare decât cel al fumatului (vezi și capitolul 61). Aproape 35 de milioane de oameni din Statele Unite au un anumit grad de toleranță anormală la glucoză, o afecțiune împreună cu obezitatea care crește semnificativ riscul de diabet de tip 2 și aterotromboză prematură. Pacienții cu diabet zaharat au rate de două ori până la opt ori mai mari ale evenimentelor cardiovasculare viitoare în comparație cu subiecții nondiabetici de vârstă și etnie, iar 75% din toate decesele la pacienții diabetici sunt cauzate de boală coronariană. În

comparație cu persoanele neafectate, pacienții diabetici au o sarcină aterosclerotică mai mare în arterele majore, precum și de boli microvasculare. Nu este surprinzător, pacienții diabetici au rate substanțial crescute de complicații aterosclerotice în cadrul prevenției primare și după procedurile de intervenție coronariană. Doar rezistența la insulină conferă un risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă și probabil explică asocierea obezității cu această complicație vasculară frecventă. Mai mult, riscul de boli cardiovasculare începe să crească cu mult înainte de apariția diabetului clinic. Într-o analiză a datelor din Nurses Health Study privind femeile care au dezvoltat diabet de tip 2, riscul relativ de IM a fost crescut de trei ori înainte de diagnosticarea diabetului, pentru o rată a evenimentelor cardiovasculare aproape la fel de mare ca rata la pacienții cu diabet zaharat la intrarea în studiu.

Deși hiperglicemia este asociată cu boala microvasculară, rezistența la insulină în sine promovează ateroscleroza chiar înainte de a produce diabet zaharat, iar datele disponibile coroborează rolul rezistenței la insulină ca factor de risc independent pentru aterotromboză. Această descoperire a determinat recomandări pentru o supraveghere sporită a sindromului metabolic, un grup de intoleranță la glucoză și hiperinsulinemie însoțită de hipertrigliceridemie, niveluri scăzute de HDL, hipofibrinoliză, hipertensiune arterială, microalbuminurie, o predominanță a particulelor mici dense de LDL și obezitate centrală. Deși au fost propuse mai multe definiții formale ale sindromului metabolic, definiția adoptată de Grupul de tratament pentru adulți a Programului național de educație pentru colesterol necesită cel puțin trei dintre următoarele cinci criterii: (1) circumferința taliei mai mare de 102 cm la bărbați și 88 cm la femei; (2) niveluri serice de trigliceride de cel puțin 150 mg/dL; (3) colesterol HDL mai mic de 40 mg/dL la bărbați și mai puțin de 50 mg/dL la femei; (4) tensiune arterială de cel puțin 130/85 mm Hg; și (5) concentrația serică de glucoză de cel puțin 110 mg/dL. Folosind aceste criterii, sindromul metabolic are o prevalență de aproape 25% (care afectează aproape 50 de milioane de persoane) numai în Statele Unite.

Unii cercetători au exprimat îngrijorări cu privire la conceptul de sindrom metabolic. Într-adevăr, definiția „sindromului metabolic” variază între diferitele orientări și declarații naționale. Unele dintre

aceste criterii necesită măsurarea rezistenței la insulină, în timp ce altele, inclusiv criteriile Grupului III de tratament pentru adulți, utilizează variabile disponibile dintr-o evaluare clinică standard. Însăși diferența dintre definiții subliniază caracterul arbitrar al includerii sau excluderii diferiților factori de risc în definiția sindromului metabolic. Mai mult decât atât, continuă controversele cu privire la rezistența la insulină ca o cale fiziopatologică unificatoare care ține seama de toate caracteristicile așa-numitului sindrom metabolic, făcându-l un adevărat „sindrom”. În plus, întrebarea dacă coalescența factorilor de risc încorporați în conceptul de sindrom metabolic mărește riscul peste suma riscului atribuit componentelor individuale rămâne controversată.

Cu toate acestea, mai multe studii au documentat că persoanele cu sindrom metabolic au rate crescute ale evenimentelor vasculare. În studiul Kuopio Ischemic Heart Disease Risk

Factor Study, pacienții cu sindrom metabolic au prezentat rate semnificativ crescute de mortalitate coronariană, cardiovasculară și de toate cauzele.⁸⁴ Alte analize se concentrează pe anomalii ale glicemiei a jeun și ajung la concluzii similare. Ca exemplu proeminent, în Emerging Risk Factors Collaboration, chiar și mici creșteri ale glicemiei a jeun asociate cu rate crescute de decese vasculare, decese prin cancer și decese nonvasculare, noncanceroase⁸⁵ (Fig. 42-9). Deși majoritatea definițiilor sindromului metabolic includ o măsurare a „obezității centrale”, niciunul dintre criteriile actuale nu include o măsurare directă a depunerilor de grăsime viscerală. Multe dovezi susțin depozitul adipos visceral ca un motor al dismetabolismului, inclusiv multe componente ale sindromului metabolic. Cea mai recentă definiție a sindromului metabolic de la National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) include o stare proinflamatoare. Astfel, biomarkerii inflamatori, cum ar fi hsCRP, pot ajuta la stratificarea în continuare a riscului clinic și la îmbunătățirea valorii prognostice a sindromului metabolic. De exemplu, datele din Studiul privind sănătatea femeilor au indicat că un nivel hsCRP mai mare de 3 mg/litru adaugă informații importante de prognostic despre riscul cardiovascular la toate nivelurile sindromului metabolic, în timp ce cei cu niveluri mai mici de 1 mg/litru prezintă un risc substanțial mai mic⁸⁶ (Fig. 42-10). Această observație este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece nivelurile de hsCRP prezic, de asemenea, incidentul diabetului de tip 2. Deoarece nivelurile hsCRP se corelează cu hipofibrinoliza sistemică și cu nivelurile bazale de insulină, evaluarea hsCRP poate deveni o parte de rutină a definiției sindromului metabolic. După cum este analizat mai târziu în descrierile markerilor inflamatori, această concluzie a apărut parțial din observațiile conform cărora ateroscleroza și diabetul de tip 2 au o bază inflamatorie comună.⁸⁷

Deoarece algoritmi tradiționali de risc și definițiile sindromului metabolic nu surprind inflamația în mod explicit, integrând caracteristicile

„sindromul metabolic” poate explica o parte din utilitatea hsCRP în adăugarea la predicția riscului cardiovascular la instrumentele tradiționale, cum ar fi algoritmul Framingham. Obezitatea și grăsimea intraabdominală, care necesită studii imagistice pentru o definire riguroasă, reprezintă o parte, dar nu toată, capacitatea hsCRP de a rafina predicția riscului cardiovascular. Obezitatea în sine nu crește neapărat riscul cardiovascular. Persoanele cu grăsime predominant subcutanată, în distribuția ginoidă sau „peră”, au un risc cardiovascular mai mic pentru un anumit indice de masă corporală decât cele cu modelul android centripet sau „măr” asociat cu adipozitatea viscerală. Unele persoane obeze nu dezvoltă rezistență la insulină sau alți factori de risc cardiovascular legați de sindromul metabolic. Această observație a dat naștere conceptului de „grasime potrivită”. Din acest motiv, indicele de masă corporală în sine nu poate prezice riscul cardiovascular incremental, la fel ca biomarkerii inflamației sistemice.

TABELUL 42-2 Controverse cu privire la conceptul de sindrom metabolic

Rezumatul preocupărilor legate de sindromul metabolic

Criteriile sunt ambigue sau incomplete; rațiunea pragurilor este prost definită.

Valoarea includerii diabetului în definiție este discutabilă.

Rezistența la insulină ca cauză unificatoare este incertă.

Nu există o bază clară pentru includerea sau excluderea altor factori de risc cardiovascular

Valoarea riscului cardiovascular este variabilă și depinde de factorii de risc specifici prezenți.

Riscul cardiovascular asociat cu sindromul pare să nu fie mai mare decât cel pentru suma părților sale.

Tratamentul sindromului nu este diferit de tratamentul pentru fiecare dintre componentele sale.

Valoarea medicală a diagnosticului sindromului este neclară.

Modificat din Kahn R: Sindromul metabolic: Care este utilitatea clinică? Lancet 371:1892, 2008.

Mulți clinicieni consideră util conceptul de sindrom metabolic deoarece se potrivește profilului multor pacienți care se prezintă în asistența medicală primară în practica contemporană. Unii susțin că conceptul de sindrom metabolic poate încuraja medicii să se angajeze într-un control mai strict al factorilor de risc și al modificării stilului de viață și să încurajeze pacienții să adere la modificarea stilului de viață sau la terapia concepută pentru a aborda componentele individuale ale sindromului metabolic, așa cum este impus de ghidurile în vigoare. Scepticii, totuși, observă lipsa dovezilor că constructul sindromului metabolic poate influența medicii sau publicul să adopte sau să mențină un stil de viață sănătos sau terapii preventive (Tabelul 42-2). Astfel, continuă controversa cu privire la utilitatea clinică a sindromului metabolic în practica preventivă, cel puțin așa cum este definită în prezent.

În final, controversa privind conceptul de sindrom metabolic, validitatea acestuia și utilitatea sa clinică poate prezenta o falsă dihotomie. Având în vedere epidemia în creștere a obezității și povara prevăzută a riscului cardiovascular pe care aceasta o implică, profesioniștii ar trebui să depășească argumentele pedante privind nosologia sindromului metabolic și să-și combine forțele pentru a aborda factorii de risc care alcătuiesc această constelație. În discuție, în special, este lipsa dovezilor că, în ceea ce privește riscul specific factorilor, agregatul caracteristicilor sindromului nu depășește suma părților sale individuale în populațiile mai tinere, în care îngrijorarea cu privire la obezitate și riscul cardiovascular a devenit urgentă. Toate persoanele cu componente ale sindromului metabolic trebuie să adopte și să adere la un stil de viață sănătos și să înceapă un tratament adecvat pentru factorii de risc individuali.

În plus față de anomalii metabolice sistemice, hiperglicemia determină acumularea de produse finale de glicaj avansată asociate cu afectarea vasculară. Pacienții diabetici au funcția vasodilatatoare endotelială afectată și par să aibă o aderență crescută a leucocitelor

la endoteliul vascular, un pas critic timpuriu în aterogeneză. Nefropatia diabetică, detectată prin microalbuminurie, accelerează aceste procese adverse. În rândul persoanelor cu diabet zaharat non-insulodependent, microalbuminuria prezice mortalitatea cardiovasculară și de toate cauzele. Pacienții diabetici și prediabetici au, de asemenea, frecvent anomalii ale fibrinolizei endogene. Aceste efecte, împreună cu afectarea vasodilatației dependente de endoteliu (mediată de oxid nitric), frecventă la pacienții diabetici, contribuie la disfuncția celulelor endoteliale și la accelerarea aterogenezei.

Un domeniu special de îngrijorare este rolul adipozității în copilărie ca viitor determinant al diabetului la adulți și al riscului vascular. Două studii de cohortă observaționale recente au descoperit că copiii supraponderali sau obezi care devin adulți obezi suferă concomitent creșteri ale riscurilor de dezvoltare a diabetului de tip 2, hipertensiune arterială, dislipidemie și ateroscleroză cu debut precoce, în timp ce copiii obezi care evită obezitatea la adulți sunt scutiți de multe dintre aceste complicații.^{88,89}

Intervenții pentru reducerea sistemului cardiovascular

Risc în rândul pacienților diabetici

Intervențiile terapeutice pentru pacienții cu diabet sunt revizuite în altă parte în această carte. După cum s-a demonstrat în Studiul pentru Controlul și Complicațiile Diabetului și în alte setări ale studiului, managementul stilului de viață care se concentrează pe dietă și exerciții fizice poate reduce riscul vascular la pacienții diabetici. Din păcate, controlul slab al factorilor de risc concomitenți la diabetici constituie o provocare majoră; în NHANES, doar 31% dintre participanți au atins obiectivul țintă de HbA1C mai puțin de 7,0%, doar 36% au atins obiectivele țintă de tensiune arterială de mai puțin de 130/80 mm Hg și mai mult de jumătate au avut niveluri de colesterol total mai mari de 200 mg/dL; în plus, doar 7% dintre toți adulții cu diabet zaharat din NHANES au atins toate aceste trei obiective cruciale.

Efectele sociale sunt, de asemenea, relevante pentru prevenirea diabetului. Într-un experiment social unic condus de Departamentul pentru Locuințe și Dezvoltare Urbană, oportunitatea de a trece din cartiere cu niveluri ridicate de sărăcie la cele cu niveluri scăzute de sărăcie a fost asociată cu reduceri atât ale obezității, cât și ale diabetului incident.⁹⁰

Spre deosebire de cazul scăderii lipidelor, abordările chirurgicale ale diabetului zaharat și prevenirea diabetului s-au dovedit în mai multe rânduri superioare abordărilor medicale. Într-un studiu suedez amplu efectuat la pacienți obezi nediabetici, banda bariatrică, gastroplastia verticală sau intervenția chirurgicală de bypass gastric a redus semnificativ diabetul incident în comparație cu intervenția medicală numai.⁹¹ În mod similar, printre cei cu diabet zaharat, două studii recente sugerează că chirurgia bariatrică este superioară terapiei medicale pentru controlul glicemic pe termen lung, deși acest efect poate fi în contrast cu eșecul acestor pierderi în greutate. acizi grași n-3 pentru a reduce riscul vascular la pacienții cu glicemie a jeun afectată sau diabet zaharat⁸⁰ și efecte neutre pentru

un control mai agresiv și mai precoce al glucozei în acest cadru.^{94,95} Până în prezent, intervențiile pentru îmbunătățirea fitnessului și pierderea în greutate au fost, de asemenea, dezamăgitoare; în studiul Look AHEAD sponsorizat de NIH, adulții supraponderali sau obezi cu diabet au fost alocați unei intervenții intensive în stilul de viață care a promovat pierderea în greutate prin scăderea aportului caloric și creșterea activității fizice sau unui program de sprijin și educație pentru diabet. Intervenția intensivă a stilului de viață axată pe pierderea în greutate nu a redus rata evenimentelor cardiovasculare în acest grup în timpul unei perioade mediane de urmărire de aproape 10 ani, în ciuda efectelor benefice asupra nivelurilor mai multor biomarkeri.⁹⁶

Aspirina pentru prevenirea primara

Terapia cu doze mici de aspirină a arătat în mod clar și constant un beneficiu net substanțial pentru persoanele cu risc crescut de evenimente ulterioare secundare bolilor cardiovasculare existente. Meta-analizele au demonstrat reduceri clare ale mortalității și evenimentelor cardiovasculare nefatale în rândul celor cu un IM, accident vascular cerebral, bypass chirurgical, angioplastie, chirurgie vasculară periferică sau angină pectorală.⁹⁷ Dozele peste 75 mg/zi au arătat beneficii clare, fără tendință de creștere a beneficiului pentru doze mai mari. Sub 75 mg, a fost observată o reducere nesemnificativă a riscului atenuat de doar 15%. Alți agenți antiplachetari nu au oferit superioritate față de aspirina. Această scădere a evenimentelor vasculare grave corespunde unei reduceri absolute de aproximativ 10 până la 20 la 1000 de locuitori a incidenței anuale a evenimentelor nefatale și unei reduceri mici, dar definitive, a decesului vascular. O constatare asociată a fost o creștere absolută a sângerărilor gastrointestinale majore sau a altor sângerări extracraniene majore, deși de un ordin de mărime mai mică ca dimensiune. Pentru prevenirea secundară, deci, terapia antiplachetă cu aspirină are un beneficiu net substanțial, iar majoritatea pacienților cu boli cardiovasculare cunoscute ar trebui să utilizeze aspirina. Utilizarea altor agenți antiplachetari cu eficacitate demonstrată, cum ar fi clopidogrelul, ar fi limitată la pacienții cu alergii sau intoleranță la aspirină sau cei cu stenturi implantate.

În ciuda rolului bine stabilit al aspirinei în prevenirea secundară a IM, accident vascular cerebral și deces din cauze vasculare, aspirina este substanțial subprescrisă la această populație.⁹⁸ Datele din Sondajul Național de Asistență Medicală Ambulatorie și Sondajul Național de Asistență Medicală Ambulatorie a Spitalului al CDC indică faptul că în perioada 2007-2008 au fost prescrise medicamente numai pentru 46% de pacienți pentru vizita antiplachetă. cu boală vasculară ischemică,

neschimbat față de rata din 2005 până în 2006. În plus, medicii de medicină generală sau de asistență medicală primară au prescris medicamente antiagregante pentru această populație doar 34,8% din timp, ceea ce a reprezentat de fapt o scădere de la 37,9% în 2005 până în 2006. Aceste cifre subliniază oportunitatea pierdută substanțială pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, ghiduri profesionale și educație continuă.

În prevenția primară, totuși, tratamentul cu aspirina are un echilibru mai puțin clar între efectele benefice și pericolele de sângerare, deoarece acei pacienți fără dovezi de boală

cardiovasculară au un risc absolut mai mic pentru un eveniment cardiovascular, cu un beneficiu absolut mai mic, în timp ce riscul de efecte adverse rămâne același. În 2009, a fost publicată o meta-analiză în colaborare a datelor despre participanții individuali privind evenimentele vasculare grave (IM, accident vascular cerebral sau decesul vascular) și sângerările majore, care a inclus șase studii mari de prevenire primară cu aspirină pe termen lung la 95.000 de pacienți cu risc mediu scăzut, precum și 16 studii de prevenire secundară cu un risc ridicat de comparație.

În studiile de prevenire primară, această meta-analiză a arătat o reducere semnificativă statistic cu 12% a evenimentelor vasculare grave, datorată în primul rând unei reduceri de 23% a IM nonfatal. Nu au existat efecte semnificative asupra accidentului vascular cerebral sau mortalității vasculare. Dovezile privind accidentul vascular cerebral total au reflectat o reducere relativă de 14% a riscului de accident vascular cerebral ischemic și un risc crescut cu 32% de accident vascular cerebral hemoragic (fig. 42-11). Ca și în cazul datelor de prevenire secundară, aspirina a crescut semnificativ riscul de sângerări gastrointestinale și extracraniene majore. Această analiză a sugerat o diferență în efectul aspirinei în funcție de sex, deoarece aspirina a redus riscul de apariție a bolilor coronariene la bărbați, dar nu la femei, în timp ce nu a avut niciun efect asupra accidentului vascular cerebral la bărbați, dar a redus accidentul vascular cerebral la femei. Aceste diferențe potențiale neașteptate nu au reieșit din studiile de prevenire secundară.⁹⁹ În meta-analiza corespunzătoare a studiilor de prevenire secundară, aspirina a produs reduceri mai mari decât în prevenția primară, cu beneficii semnificative de 25% în efectele vasculare grave, 33% în IM nefatal, 25% în accidentul vascular cerebral nefatal, creșterea indicelui de mortalitate și a mortalității non-vasculare. accident vascular cerebral hemoragic.

O meta-analiză actualizată¹⁰⁰ din nouă studii cu aspirina pentru prevenirea cardiovasculară primară cu 90.000 de subiecți a susținut aceste rezultate, arătând beneficii semnificative statistic pentru evenimentele cardiovasculare totale și IM non-fatal, fără diferențe semnificative în ceea ce privește accidentul vascular cerebral, mortalitatea cardiovasculară, mortalitatea de toate cauzele sau boala coronariană totală.

Raportul (CI) al ratelor anuale de evenimente

Aspirina: control

0,77 (0,67-0,89)

0,95 (0,77-1,17)

0,82 (0,75-0,90)

P = .00002

1,01 (0,74-1,39)

0,77 (0,59-0,99)

0,86 (0,74-1,00)

P = .05

0,88 (0,78-0,98)

0,88 (0,76-1,01)

0,88 (0,82-0,94)

P = .0001

0,81 (0,72-0,92)

0,73 (0,51-1,03)

0,80 (0,73-0,88) P <.00001

0,73 (0,50-1,06)

>0,91 (0,52-1,57)

0,78 (0,61-0,99)

P = .04

0,81 (0,73-0,90)

0,81 (0,64-1,02)

0,81 (0,75-0,87)

P <.00001

eu 1 1 1

0,50 0,75 1 1,25 1,50

Aspirina mai bună Aspirina mai proastă

diabet. Cu toate acestea, au existat prea puține evenimente în studiile disponibile pentru a permite estimarea precisă a beneficiului sau riscului, iar riscurile de sângerare ale aspirinei în sine la diabetici necesită o mai bună înțelegere.¹⁰¹ Două studii în curs de desfășurare — ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) și ASCEND (A Event Study) ar trebui să furnizeze informații suplimentare privind siguranța și diabetul cardiovascular. profilul de beneficiu al aspirinei la pacienții cu diabet. În plus, studiile efectuate în rândul pacienților cu un prim episod de tromboembolism venos neprovocat au sugerat un beneficiu terapeutic al aspirinei asupra evenimentelor venoase și arteriale recurente după întreruperea anticoagulantelor, fără o creștere aparentă a riscului de sângerare majoră. decese pe termen lung după cancer,

inclusiv scăderea incidenței și a deceselor cauzate de cancer colorectal observate după o întârziere de 8 până la 10 ani și reduce riscul de deces nevascular, în principal ca urmare a mai puține decese prin cancer după 5 ani.¹⁰⁴

Luată împreună, aceste date susțin că, în comparație cu prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare, în care aspirina are un beneficiu net clar, în prevenția primară, beneficiul net al aspirinei rămâne neclar, deoarece reducerea evenimentelor ocluzive trebuie cântărită față de orice creștere a sângerărilor majore.¹⁰⁵ FDA nu a aprobat aspirina pentru utilizarea în prevenția primară. Cea mai recentă actualizare a recomandărilor pentru utilizarea aspirinei în prevenirea primară din partea US Preventive Services Task Force în 2009 a încurajat utilizarea aspirinei la bărbați cu vârsta cuprinsă între 45 și 79 de ani și la femeile cu vârsta cuprinsă între 55 și 79 de ani, dacă beneficiul potențial al reducerii riscului de IM la bărbați și riscului de accident vascular cerebral ischemic la femei depășește riscul crescut de apariție a bolilor gastrointestinale. Utilizarea aspirinei la adulții mai tineri nu a fost încurajată.¹⁰⁶ Ținând cont de meta-analizele mai recente, ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare nu recomandă aspirina pentru prevenirea primară din cauza raportului risc-beneficiu nefavorabil.⁴⁶ Din cauza incertitudinii privind raportul risc-beneficiu al utilizării aspirinei la pacienții cu diabet, cele mai recente recomandări pentru prevenirea cardiovasculară specifică utilizarea aspirinei în doze mici. este rezonabil pentru adulții cu diabet zaharat și fără antecedente de boli vasculare, care prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare și care nu prezintă un risc crescut de sângerare; (2) aspirina nu trebuie recomandată pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la adulții cu diabet cu risc scăzut; și (3) ar putea fi luată în considerare pentru cei cu diabet care prezintă un risc intermediar.¹⁰⁷ Ghidurile europene, totuși, nu recomandă utilizarea aspirinei la pacienții cu diabet care nu au dovezi clinice de boală aterosclerotică.⁴⁶ Clinicienii ar trebui să recunoască faptul că majoritatea datelor despre aspirina în prevenția primară preced utilizarea concomitentă a terapiei cu statine. Astfel, cu terapia medicală instituită ca adjuvant la dietă, exerciții fizice și renunțarea la fumat, mulți cardiologi care iau în considerare o astfel de terapie încep acum cu o statină mai degrabă decât cu aspirina în prevenția primară.

Baza conceptuală pentru „polipilula”

Spre deosebire de intervențiile care modifică separat funcția trombocitelor și reduc tensiunea arterială și colesterolul, a apărut o tendință în intervenția preventivă de a lua în considerare utilizarea „polipilulelor”. Astfel de pastile ar putea, de exemplu, să fie formulate pentru a conține aspirină, o statină și un inhibitor ACE.

În prevenția secundară, utilizarea abordărilor cu polipilule are avantaje considerabile, în special în lumea în curs de dezvoltare, unde o singură intervenție ieftină poate oferi o furnizare îmbunătățită a îngrijirii cu costuri reduse și poate prin utilizarea lucrătorilor medicali non-medici instruiți. Acest beneficiu a fost demonstrat cel mai bine în Studiul Indian Polycap, unde un singur agent combinat a redus în mod semnificativ tensiunea arterială, lipidele și complianța generală a medicamentelor.¹⁰⁸ Analizele economice

sugerează, de asemenea, că regimurile de polipilule cu mai multe medicamente pot fi rentabile.¹⁰⁹

Cu toate acestea, au fost documentate controverse substanțiale cu privire la utilizarea abordărilor polipilule în prevenția primară, unde politica de sănătate, schimbările comportamentale și intervențiile bazate pe populație concurează pentru resurse cu intervențiile la nivel individual.¹¹⁰ Pe baza modelelor epidemiologice, susținătorii au sugerat că pilulele combinate ar putea reduce ratele evenimentelor vasculare în acest cadru cu 75%, deși datele trial-urilor nu demonstrează încă un astfel de efect. Controverse considerabile persistă cu privire la agenții specifici care ar trebui să fie incluși în combinațiile de polipilule și dacă un număr mare de indivizi ar trebui să primească anumite intervenții, cum ar fi aspirina sau terapie antihipertensivă fără screening prealabil. Un studiu recent al unei pilule combinate cu patru componente în prevenția primară a demonstrat scăderi semnificative ale tensiunii arteriale și ale colesterolului în comparație cu placebo, dar polipilula a avut rate mari de întrerupere și a produs un exces semnificativ de efecte secundare. respectarea claselor dovedite de medicamente preventive.

MARKERI DE RISC NECONVENȚIONAL ȘI INTERVENȚII ASOCIATE

În ciuda importanței lipidelor din sânge, 50% din toate IM apar la persoanele fără hiperlipidemie evidentă. Într-un studiu prospectiv major al femeilor americane sănătoase, 77% din toate evenimentele cardiovasculare viitoare au avut loc la pacienții cu niveluri de colesterol LDL mai mici de 160 mg/dL și 46% au apărut la cei cu niveluri de colesterol LDL mai mici de 130 mg/dL.¹¹² Deși utilizarea modelelor de predicție globală, cum ar fi cele dezvoltate în Framingham, ameliorează foarte mult riscul de apariție a bolilor cardiace^{20%} absența oricăruia dintre factorii majori de risc vascular clasic.

Acest fapt provoacă câteva probleme de bază legate de programele actuale de screening pentru detectarea riscurilor și prevenirea bolilor, iar datele clinice continuă să se acumuleze, demonstrând riscul de a se baza exclusiv pe factorii de risc clasici. Într-o analiză a peste 120.000 de pacienți cu boală coronariană, 15% dintre femei și 19% dintre bărbați nu au avut nicio dovadă de hiperlipidemie, hipertensiune arterială, diabet sau fumat și mai mult de 50% au avut doar unul dintre acești factori de risc generali.¹¹³ Într-o altă analiză amplă, între 85% și 95% dintre participanții cu boală coronariană au avut cel puțin un factor de risc coronarian evaluat, dar și participanții au evaluat cel puțin un factor de risc coronarian. perioada de urmărire de până la 30 de ani.¹¹⁴ Astfel, din cauza necesității considerabile de a îmbunătăți detectarea riscului vascular, multe cercetări din ultimii 10 până la 15 ani s-au concentrat pe identificarea și evaluarea factorilor noi de risc aterosclerotic.

Atunci când evaluează orice nou factor de risc ca un potențial nou instrument de screening, clinicienii trebuie să ia în considerare (1) dacă există un test standardizat și reproductibil pentru biomarkerul de interes; (2) dacă există o serie consecventă de studii prospective care să demonstreze că un anumit parametru prezice riscul viitor; (3) dacă noul marker se adaugă la valoarea predictivă a screening-ului lipidic; (4) dacă există dovezi că noul marker

se adaugă la scorurile globale de predicție a riscului, cum ar fi cel din Framingham Heart Study; și (5) dacă cunoașterea biomarkerului ar duce la o intervenție dovedită pentru a reduce riscul pe care pacientul nu l-ar fi primit altfel. (A se vedea Capitolul 10 pentru o discuție detaliată a abordărilor cantitative pentru a răspunde la aceste întrebări.) În continuare sunt prezentate aceste cerințe epidemiologice de bază aplicate unei serii de noi factori de risc, inclusiv hsCRP și alți markeri ai inflamației, Lp(a) și homocisteină. De asemenea, medicii ar trebui să ia în considerare amploarea relativă a markerilor noi în ceea ce privește predicția riscului, în special în comparație cu screening-ul lipidic.

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate

Inflamația caracterizează toate fazele aterotrombozei și asigură o legătură fiziopatologică critică între formarea plăcii și ruptura acută, ducând la ocluzie și infarct. Formarea striei grase, cea mai timpurie fază a aterogenezei, implică recrutarea de leucocite mediată de expresia moleculelor de adeziune a celulelor endoteliale, declanșate la rândul lor de citokine inflamatorii precum IL-1 și factorul de necroză tumorală. Migrarea ulterioară a celulelor inflamatorii în spațiul subendotelial necesită chemotaxie controlată de chemokine induse de citokinele primare. Celulele mononucleare din acest infiltrat inițial, precum și celulele vasculare intrinseci, eliberează ulterior factori de creștere care stimulează proliferarea celulelor musculare netede și conduc la progresia plăcii. Complicațiile trombotice ale plăcilor implică adesea tulburări fizice, de obicei asociate cu semne de inflamație locală și sistemică. Alte citokine proinflamatorii, cum ar fi ligandul CD40, pot induce, la rândul lor, expresia factorului tisular și promovează formarea trombului. Mai mult, citokinele proinflamatorii primare efectuează expresia citokinilor mesager, cum ar fi IL-6, care pot călători de la locurile locale de inflamație la ficat, unde este declanșată astfel o modificare a programului de sinteză a proteinelor caracteristică răspunsului în faza acută (vezi capitolul 41).

În practica clinică, biomarkerul cel mai bine studiat și cel mai ușor de aplicat al acestui proces inflamator este reactantul CRP în fază acută. Compus din cinci subunități de 23 kDa, CRP, un membru circulant al familiei pentraxinelor, funcționează în răspunsul imun înăscut uman. Deși derivă în principal din ficat, studiile au descoperit că celulele din arterele coronare umane, în special în intima aterosclerotică, pot elabora și CRP. Dacă CRP marchează pur și simplu riscul inflamator sau are un rol direct în procesul aterotrombotic, rămâne controversat.

Indiferent dacă CRP are un rol cauzal, o serie consistentă de cohorte prospective la scară largă efectuate la nivel mondial indică faptul că CRP, măsurată cu teste de înaltă sensibilitate (hsCRP), prezice în mod independent riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, boală arterială periferică și moarte subită cardiacă în rândul persoanelor aparent sănătoase, chiar și atunci când nivelurile colesterolului LDL sunt scăzute, asociate cu metaanalizele multiplă ale colesterolului recent. hsCRP, dacă ceva, a depășit-o pe cea asociată fie cu tensiunea arterială, fie cu colesterolul (Fig. 42-12). Mai mult, așa cum sa demonstrat recent în Emerging Risk Factors Collaboration, hsCRP a produs o creștere a statisticii C în ceea ce privește prezicerea evenimentelor viitoare de boală coronariană,

practic identică ca magnitudine cu cea a colesterolului total și HDL¹¹⁷ (Fig. 42-13). Cel mai important, dintre biomarkerii emergenti, doar hsCRP adaugă informații de prognostic la toate nivelurile de colesterol LDL și la toate nivelurile de risc, așa cum este determinat de scorul de risc Framingham. Deoarece nivelurile hsCRP reflectă o componentă a riscului vascular diferită de cea a colesterolului, adăugarea hsCRP la evaluarea lipidelor oferă o nouă oportunitate majoră de a îmbunătăți predicția și prevenirea cardiovasculară. În termeni clinici, indivizii cu niveluri crescute de HsCRP și niveluri scăzute de colesterol LDL au de fapt un risc vascular absolut mai mare decât cei cu niveluri crescute de colesterol LDL, dar niveluri scăzute de hsCRP¹¹² (Fig. 42-14).

Asociația Americană a Inimii (AHA) și CDC au emis primele linii directoare pentru utilizarea nivelurilor hsCRP în practica clinică în 2003. Pe scurt, nivelurile hsCRP sunt mai mici de 1, 1 până la 3 și mai mari decât

0,5 1,0 1,2 1,4 1,8

Raportul de risc (95% CI) pe 1-SD valori uzuale mai mari

FIGURA 42-12 Amploarea riscului independent asociat cu o modificare 1-SD a hsCRP este cel puțin la fel de mare ca o modificare comparabilă 1-SD a tensiunii arteriale (TA) și a nivelurilor lipidelor. HDLC = colesterol de lipoproteine de înaltă densitate. (Modificat din Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. Lancet 375:132, 2010.) 3 mg/litru ar trebui interpretate ca fiind mai mici, moderate și, respectiv, mai mari, atunci când sunt considerate riscuri vasculare tradiționale. Aplicarea în cadrul studiului Framingham Heart Study a coroborat recent această constatare critică.¹¹⁸ Screeningul pentru hsCRP ar trebui făcut la discreția medicului ca parte a evaluării globale a riscului, nu ca înlocuitor pentru testarea LDL și HDL. Deși hsCRP prezice riscul pentru întreaga populație

SCHIMBAREA C-STATISTICĂ

(comparativ cu
modelul non-lipidic)

FIGURA 42-13 Amploarea schimbării în statistica C asociată cu adăugarea hsCRP la modelele de predicție a riscului global este pe deplin comparabilă cu cea asociată cu colesterolul total și HDL. TC = colesterol total. (Modificat din Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al: proteina C-reactivă, fibrinogen și predicție de boli cardiovasculare. N Engl J Med 367:1310, 2012.)

spectrul de frecvențe, este probabil să fie de cea mai mare utilitate la pacienții cu risc intermediar, adică cei cu rate anticipate de evenimente pe 10 ani între 5% și 20%. După publicarea acestei recomandări, ghidurile din 2009 de la Societatea Canadiană de Cardiovasculare au aprobat evaluarea hsCRP în rândul persoanelor clasificate ca fiind cu „risc intermediar”.¹¹⁹ Ghidurile din 2011 de la National Lipid Association recomandă

utilizarea „de rutină” a hsCRP în acest grup de prevenire primară, singurul biomarker, altul decât colesterolul LDL75, care primește această valoare a colesterolului LDL în excesul HDL. 8 mg/litru poate reprezenta un răspuns în fază acută cauzat de o boală inflamatorie de bază sau de o infecție intercurrentă și ar trebui să conducă la repetarea testelor în aproximativ 2 până la 3 săptămâni. Deoarece nivelurile hsCRP au o stabilitate echivalentă pe perioade lungi cu cea a factorilor de risc tradiționali, prezintă variații circadiene minime și nu depind de starea prandială, pacienții ambulatori pot fi supuși cu ușurință screening-ului în momentul evaluării colesterolului.

În practica clinică, mulți medici folosesc acum atât hsCRP, cât și istoricul familial ca parte a predicției globale a riscului. Scorurile de risc Reynolds disponibile gratuit facilitează acest proces (www.reynoldsrisk score.com).¹²⁰ În mai multe cohorte independente, scorul de risc Reynolds s-a dovedit a avea o discriminare și o calibrare superioară decât scorul de risc Framingham¹ și oferă informații predictive îmbunătățite pentru progresia bolii vasculare. angioplastie, rezultat slab în contextul anginei instabile și complicații vasculare după operația de bypass. Toate aceste date susțin conceptul că inflamația joacă un rol critic pe parcursul procesului aterotrombotic. În plus, hsCRP are utilitate prognostică în cazurile de ischemie acută, chiar și fără creșterea nivelului de troponină, sugerând că un răspuns inflamator îmbunătățit la momentul internării în spital poate determina ruptura ulterioară a plăcii. Aceste descoperiri ajută la explicarea de ce persoanele cu niveluri crescute de hsCRP sunt susceptibile de a acumula beneficii mai mari din intervențiile agresive, comparativ cu cele cu niveluri scăzute de hsCRP. Acest marker este, de asemenea, asociat cu evenimente vasculare și episoade ischemice la pacienții cu „sindrom X” care nu au alți factori de risc și absența bolii angiografice - dovezi care sugerează un rol al inflamației în funcția microvasculară coronariană.

Nivelurile de hsCRP se corelează doar modest cu boala aterosclerotică subiacentă, măsurată prin grosimea carotidiană intima medială sau prin calcificarea coronariană. Această observație sugerează că hsCRP nu reflectă pur și simplu prezența bolii subclinice, ci indică o tendință crescută pentru perturbarea plăcii și/sau tromboză. Datele autopsiei susțin această ipoteză: nivelurile crescute ale hsCRP sunt mai frecvente la pacienții cu plăci rupte sincere decât la cei cu boală erozivă sau cei care au murit din cauze nonvasculare. La pacienții cu alte afecțiuni, cum ar fi ateroscleroza alogrefă și insuficiența renală cronică și dializă, nivelurile hsCRP au o valoare predictivă puternică pentru rezultate cardiovasculare slabe pe termen scurt și lung. Nivelurile crescute ale hsCRP prezic nu numai evenimentele cardiovasculare, ci și debutul diabetului de tip 2, probabil pentru că nivelurile hsCRP se corelează cu mai multe componente ale sindromului metabolic, inclusiv cu cele care nu sunt ușor de măsurat în practica clinică, cum ar fi sensibilitatea la insulină, disfuncția endotelială și hipofibrinoliza. După cum sa discutat mai devreme în secțiunea despre rezistența la insulină și diabet, evaluarea hsCRP adaugă, de asemenea, informații de prognostic la toate nivelurile sindromului metabolic.

Intervenții pentru prevenirea primară la pacienții cu niveluri crescute de proteină C reactivă de înaltă sensibilitate

Ca și în cazul celor cu colesterol LDL crescut, dieta, exercițiile fizice și renunțarea la fumat sunt intervențiile de primă linie pentru cei cu HsCRP crescut. Cel puțin, un nivel ridicat al hsCRP ar trebui să ofere o motivație considerabilă pentru a îmbunătăți stilul de viață, în special pentru cei care au spus anterior că nu sunt expuși riscului din cauza absenței hiperlipidemiei.

Dincolo de schimbarea stilului de viață, utilizarea terapiei cu statine pentru a reduce riscul vascular în rândul persoanelor cu hsCRP crescut, chiar și cu niveluri scăzute de colesterol LDL, reprezintă o schimbare fundamentală în strategiile de tratament pentru prevenirea bolilor cardiovasculare. Cel mai important, în studiul JUPITER⁸, la bărbați și femei aparent sănătoși, cu niveluri de colesterol LDL mai mici de 130 mg/dL, care prezentau un risc crescut din cauza nivelurilor hsCRP de 2 mg/L sau mai mari, utilizarea rosuvastatinei a dus la o reducere cu 44% a obiectivului primar al studiului a tuturor evenimentelor vasculare de reducere (MI 500% < 500%). ($P = 0,0002$), o reducere cu 48% a accidentului vascular cerebral ($P = 0,002$), o reducere cu 46% a nevoii de revascularizare arterială ($P < 0,001$) și o reducere cu 20% a mortalității de toate cauzele ($P = 0,02$) (Fig. 42-15). Toate subgrupurile prespecificate din cadrul JUPITER au beneficiat semnificativ de terapia cu statine, inclusiv cele considerate anterior a fi cu „risc scăzut”, cum ar fi femeile, nefumătorii, cei fără sindrom metabolic și cei cu scoruri Framingham mai mici de 10%. Din perspectiva politicii publice, numărul de 5 ani necesar de tratat (NNT) în cadrul JUPITER a fost de numai 25, o valoare mai mică decât NNT comparabil de 5 ani asociat cu tratamentul hiperlipidemiei sau hipertensiunii în prevenția primară. Într-o analiză suplimentară prespecificată, rosuvastatina a redus tromboembolismul venos incident cu 43%, un rezultat cu relevanță clinică și o observație importantă cu privire la efectele pleotrope ale terapiei cu statine.¹²² După cum sa descris mai devreme, aceste beneficii vasculare depășesc riscul mic al diabetului asociat cu utilizarea statinei.

Studiul JUPITER demonstrează, de asemenea, că atingerea unor niveluri scăzute atât de colesterol LDL, cât și de hsCRP după inițierea terapiei cu statine ar putea maximiza eforturile preventive, cel puțin cu terapia cu statine. În cadrul cohortei JUPITER, cei care nu numai că au redus colesterolul LDL la mai puțin de 70 mg/dL, dar au și redus hsCRP sub 1 mg/L au avut o reducere cu 80% a riscului¹²³ (Fig. 42-16). Această observație făcută într-un cadru de prevenție primară extinde activitatea anterioară în prevenirea secundară cu risc înalt, demonstrând beneficiul atingerii „obiectivelor duble” atât pentru colesterolul LDL, cât și pentru hsCRP.¹²⁴ De exemplu, în Evaluarea și terapia infecției cu pravastatina sau atorvastatina-tromboliza la pacienții cu infarct miocardic IT-222 cu conduită triacută, sindroamele coronariene tratate cu terapie cu statine, atingerea unor niveluri de hsCRP mai mici de 2 mg/litru au conferit o supraviețuire echivalentă pe termen lung fără evenimente cu atingerea unor niveluri de colesterol LDL mai mici de 70 mg/dL; într-adevăr, cei care au îndeplinit ambele obiective s-au bucurat de cele mai bune rezultate pe termen lung¹²⁵ (Fig. 42-17). Ateroamele coronariene pot regresa efectiv cu terapia cu statine în rândul celor cu reducere a CRP.¹²⁶ Studiul JUPITER oferă, de asemenea, date care demonstrează eficacitatea terapiei cu statine la femei¹²⁷ și persoanele în vârstă¹²⁸ și în prevenirea

primară a accidentului vascular cerebral.¹²⁹ Analizele economice afirmă cost-eficacitatea terapiei cu statine cu PRC cu prevenție primară¹³⁰ crescută.

Deși inflamația participă la leziunile vasculare și hsCRP oferă o măsură ieftină și utilă clinic a acestui proces, stimulul care inițiază răspunsul proinflamator de bază rămâne incert. Pacienții cu boli inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă, boala inflamatorie intestinală și psoriazisul tind să aibă niveluri crescute de hsCRP și, în medie, prezintă un risc vascular oarecum mai mare, dar o relație cauzală în acest cadru a fost dificil de stabilit. Pacienții cu infecții de grad scăzut, cum ar fi gingivita sau cei care sunt purtători cronici de *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, virusul herpes simplex și citomegalovirusul pot avea, de asemenea, un risc mai mare de probleme vasculare pe baza unui răspuns inflamator sistemic cronic. Cu toate acestea, studii prospective atente ale titrurilor de anticorpi îndreptate împotriva acestor agenți nu au găsit în mod constant dovezi de asociere, iar studiile pe scară largă cu antibiotice nu au arătat rate reduse de evenimente.

Deși studiul JUPITER a demonstrat eficacitatea terapiei cu statine în rândul celor cu hsCRP crescut chiar și atunci când nivelurile de colesterol LDL sunt scăzute, nu se știe dacă scăderea CRP per se ar putea reduce, la rândul său, ratele evenimentelor vasculare. Analizele timpurii de „randomizare mendeliană” nu au susținut un rol cauzal direct pentru CRP în aterotromboză, dar studii mai recente de acest tip susțin un rol cauzal pentru căile IL-6 conexe.

Alți biomarkeri ai inflamației

Deși hsCRP este în prezent cel mai bine caracterizat biomarker inflamator pentru uz clinic, câțiva alți markeri ai inflamației

ENDPOINT PRIMAR

REEVASCULARIZAREA SAU SPITALIZAREA

FIGURA 42-15 Rezultatele primare ale studiului JUPITER privind terapia cu statine în rândul bărbaților și femeilor sănătoși cu LDL colesterol mai mic de 130 mg/dL și hsCRP mai mare de 2 mg/L. (Modificat din Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. *N Engl J Med* 359:2195, 2008.)

Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare

0,08 -i

FOLLOW-UP (ani)

Placebo

Rosuvastatina (colesterol LDL > 1,8 mmol/L sau hsCRP > 1 mg/L)

Rosuvastatina (colesterol LDL <1,8 mmol/l sau hsCRP <1 mg/l)

</>

0,06 -

0,04 -

LU

0,02 -

LU > LU

cc

LU O z LU Q

O

o </>

o

Q

Ct

2 3

FOLLOW-UP (ani)

FIGURA 42-16 Evenimente cardiovasculare incidente în studiul JUPITER în funcție de concentrațiile de LDL colesterol și hsCRP atinse după inițierea terapiei cu statine. (De la Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Reducerea proteinei C-reactive și a

colesterolului LDL și a ratelor evenimentelor cardiovasculare după inițierea rosuvastatinului: un studiu prospectiv al studiului JUPITER. Lancet 373:1175, 2009.)

s-au dovedit promițători în prezicerea riscului vascular și oferă perspective suplimentare asupra rolului jucat de inflamație în aterotromboză. Acestea includ citokine precum IL-1 și IL-6, forme solubile ale anumitor molecule de adeziune celulară, cum ar fi molecula de adeziune intercelulară (sICAM-1), P-selectina și ligandul mediator CD40, precum și markeri de activare a leucocitelor, cum ar fi mieloperoxidaza, proteina plasmatică A asociată sarcinii și familia ST-21. Din păcate, mulți dintre acești biomarkeri inflamatori alternativi au limitări analitice care până în prezent au redus utilitatea clinică. De exemplu, unii au un timp de înjumătățire prea scurt pentru testarea de diagnosticare clinică, iar capacitatea altora de a prezice riscul în medii cu populații largi s-a dovedit a fi marginală până acum. Cu toate acestea, măsurarea mai multor dintre acești biomarkeri inflamatori poate arunca lumină fiziopatologică critică asupra procesului aterotrombotic, în special în momentul rupturii plăcii. De exemplu, ligand CD40 solubil (probabil eliberat din trombocitele activate) poate oferi o perspectivă asupra eficacității agenților antitrombotici specifici, independent de CRP. În mod similar, mieloperoxidaza poate oferi informații de prognostic în cazurile de ischemie acută peste cea asociată cu troponina sau CRP, în timp ce studiile clinice cu ST2 indică asocieri noi în insuficiența cardiacă și ischemie.¹³³

Deși, de asemenea, un reactant de fază acută și, prin urmare, adesea considerat un biomarker inflamator, fibrinogenul plasmatic influențează suplimentar agregarea trombocitelor și vâscozitatea sângelui, interacționează cu legarea plasminogenului și, în combinație cu trombina, mediază etapa finală în formarea cheagurilor și răspunsul la leziuni vasculare. Nivelurile de fibrinogen au o asociere pozitivă cu vârsta, obezitatea, fumatul, diabetul și nivelul colesterolului LDL și o asociere negativă cu nivelul colesterolului HDL, consumul de alcool, activitatea fizică și nivelul de exerciții fizice.

Având în vedere aceste relații, nu este surprinzător că fibrinogenul a fost printre primii factori de risc „noi” evaluați. Rapoartele timpurii din studiile de inimă din Gothenburg, Northwick Park și Framingham au găsit toate asocieri pozitive semnificative între nivelurile de fibrinogen și riscul viitor de evenimente cardiovasculare. De atunci, o serie de alte studii prospective au confirmat aceste constatări, iar în metaanalize, s-a observat o asociere logaritmică aproximativ liniară între nivelul obișnuit de fibrinogen și riscul de boală coronariană și accident vascular cerebral.¹³⁴ În studii recente, hsCRP și nivelurile de fibrinogen au arătat o capacitate aditivă de a prezice riscul, deși hsCRP părea să aibă un efect absolut mai mare. Această observație este de interes deosebit deoarece CRP și fibrinogenul au determinanți genetici diferiți. Alte studii au sugerat că fibrinogenul are cea mai mare utilitate predictivă la pacienții cu alte creșteri concomitente ale Lp(a) sau homocisteinei. În ciuda consistenței acestor date, măsurarea fibrinogenului a găsit o utilizare limitată în practica clinică din cauza standardizării suboptime a testelor și a inconsecvenței în laboratoarele de referință.

În afară de hsCRP, singurul biomarker inflamator disponibil comercial este Lp-PLA2. Ca și în cazul hsCRP, majoritatea - dar nu toate - studiile publicate indică o relație pozitivă între Lp-PLA2 și riscul vascular. Spre deosebire de hsCRP, totuși, Lp-PLA2 circulă legat de lipoproteine precum apo B, astfel încât nivelurile sale se corelează puternic cu colesterolul LDL. Datorită acestui efect, ajustarea nivelurilor lipidelor atenuează în mare măsură puterea asocierii dintre Lp-PLA2 și evenimentele vasculare, făcând contribuții mici la detectarea riscului.⁷² Clinic, disponibilitatea atât a testelor de masă, cât și de activitate, fiecare cu reproductibilitate suboptimă, a complicat și mai mult evaluarea Lp-PLA2. În două studii recente la scară largă, Lp-PLA2 nu a mai prezis riscul rezidual după reducerea agresivă a colesterolului LDL cu terapia cu statine.^{135,136} În consecință, evaluările experților au sugerat că măsurarea Lp-PLA2 este rareori justificată pentru majoritatea pacienților.¹³⁷ Așa cum este descris mai departe, totuși, Lp-PLA2 oferă o țintă demnă de testare a intervenției.

Intervenții pentru reducerea alternativei

Markeri ai inflamației

Până în prezent, patru studii clinice au evaluat potențialele beneficii ale reducerii fibrinogenului și toate au găsit rezultate dezamăgitoare. Mai exact, două studii cu bezafibrat nu au arătat nicio reducere a ratei evenimentelor cu terapia activă, în ciuda reducerilor semnificative ale nivelurilor de fibrinogen. În mod similar, în Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) și în WHI, terapia de substituție hormonală a scăzut fibrinogenul, dar nu a îmbunătățit rezultatele clinice.

În acest moment, mai multe studii internaționale majore evaluează dacă agenții specifici care vizează direct sau indirect inflamația pot reduce ratele evenimentelor vasculare. Terapiile aflate în evaluare includ darapladib (un inhibitor al Lp-PLA2), canakinumab (un anticorp monoclonal care vizează IL-1 β) și agentul antiinflamator generic metotrexat în doză mică (LDM), deja utilizat pe scară largă pentru tratamentul artritei reumatoide. Darapladib nu reduce CRP sau IL-6 și, prin urmare, este posibil să nu se califice în mod oficial ca o intervenție „antiinflamatoare”. Prin contrast, LDM sau canakinumab reduc mai mulți biomarkeri inflamatori intermediari fără a modifica nivelurile lipidelor. Astfel, studiile cu acești din urmă agenți oferă un test direct neconfundat al ipotezei inflamației aterotrombozei.¹³⁸

Colesterolul LDL

>70 mg/dL,
CRP > 2 mg/litru
de colesterol LDL

<70 mg/dL,
CRP > 2 mg/litru
de colesterol LDL

>70 mg/dL,
CRP < 2 mg/litru

Colesterolul LDL

< 70 mg/dL,
CRP < 2 mg/litru

0,0 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5

FOLLOW-UP (ani)

FIGURA 42-17 Rata cumulativă a infarctului miocardic recurent sau a decesului la pacienții tratați cu statine în funcție de ambele niveluri de LDL colesterol și hsCRP după 30 de zile de terapie în studiul PROVE IT TIMI-22. (De la Ridker PM, Cannon CP, Morrow D și colab.: Nivelurile proteinei C-reactive și rezultatele după terapia cu statine. N Engl J Med 352:20, 2005.)

Lipoproteina(a)

Lp(a) (vezi și capitolele 45 și 82) constă dintr-o particulă LDL cu componenta sa apo B100 legată printr-o punte disulfurică de apolipoproteina(a) [apo(a)], o proteină de lungime variabilă care are omologie de secvență cu cea a plasminogenului. Componenta apo(a) a Lp(a) este o moleculă complexă compusă parțial dintr-un număr variabil de repetiții kring IV bogate în cisteină care au ca rezultat o mare eterogenitate. În consecință, concentrațiile plasmatice de Lp(a) variază invers cu dimensiunea izoformei apo(a), dar pot varia chiar și în dimensiunea izoformei, pe baza nivelurilor diferențiale de producție. La baza complexității sale moleculare, există mai mult de 25 de forme ereditare de Lp(a), care demonstrează importanța genomului în determinarea nivelurilor plasmatice, o problemă importantă pentru predicția riscului în diferite grupuri de populație. Omologia strânsă dintre Lp(a) și plasminogen a ridicat posibilitatea ca această lipoproteină să inhibe fibrinoliza endogenă prin concurență cu legarea plasminogenului de endoteliu. Studii mai recente au sugerat că Lp(a) se leagă și inactivează inhibitorul căii factorului tisular și poate crește expresia inhibitorului activator al plasminogenului, legând în continuare lipoproteinele și tromboza. Lp(a) se colocalizează, de asemenea, în leziunile aterosclerotice și poate avea acțiuni locale prin căile fosfolipidelor oxidate. Astfel, mai multe mecanisme pot contribui la un rol pentru Lp(a) în aterotromboză.

Într-o meta-analiză actualizată a 36 de studii prospective care au inclus mai mult de 12.000 de obiective cardiovasculare, rapoartele de risc ajustate pentru fiecare creștere SD a nivelului plasmatic de Lp(a) au fost 1,13 pentru boala coronariană și 1,10 pentru accidentul vascular cerebral ischemic. Dacă evaluarea Lp(a) adaugă cu adevărat informații de prognostic la riscul general în prevenția primară rămâne incert, totuși, deoarece în majoritatea studiilor, Lp(a) s-a dovedit de obicei a fi predictivă pentru persoanele deja cunoscute a fi expuse riscului crescut din cauza prezenței altor factori de risc, în special, niveluri crescute de colesterol LDL. Mai multe evaluări prospective au arătat că Lp(a) prezice riscul neliniar, riscul crescând doar ușor până când nivelurile de Lp(a) ating primele percentile 5-10.140 Unii investigatori au susținut evaluarea Lp(a) în anumite grupuri de pacienți, cum ar fi cei cu boală coronariană sau insuficiență renală stabilită, deși datele rămân controversate. Dovezile că copiii cu accident vascular cerebral ischemic recurent au niveluri crescute de Lp(a) susțin, de asemenea, utilizarea potențială a acestui biomarker în condiții neobișnuite cu risc ridicat.

Standardizarea testelor comerciale Lp(a) rămâne o provocare, iar inexactitatea testelor comerciale Lp(a) a rezultat din utilizarea tehnicilor sensibile la dimensiunea apo(a). În prezent, majoritatea laboratoarelor de referință au teste comerciale disponibile care măsoară Lp(a) într-un mod independent de mărimea izoformei apo(a). Folosind un astfel de test, cercetătorii din Studiul privind sănătatea femeilor au descoperit că nivelurile extrem de ridicate de Lp(a) (mai mare decât percentila 90 sau mai mare de 65,6 mg/litru) sunt într-adevăr asociate cu risc cardiovascular crescut, independent de alți factori de risc tradiționali. Astfel, prezența efectelor de prag și a interacțiunilor cu colesterolul LDL limitează măsurarea de rutină a Lp(a) pentru stratificarea riscului cardiovascular în populația generală.

Intervenții pentru reducerea lipoproteinei (a)

Cu excepția niacinei în doze mari, puține intervenții aprobate scad nivelul Lp(a) și niciun studiu până în prezent nu a arătat că reducerea Lp(a) scade riscul vascular. Această limitare, precum și observația că reducerea colesterolului LDL reduce semnificativ riscul asociat cu Lp(a), a diminuat, de asemenea, entuziasmul pentru screening. Cu toate acestea, investigațiile genetice au oferit informații importante asupra reglării Lp(a) și sugerează o relație cauzală între Lp(a) și risc crescut. Astfel, dezvoltarea continuă a terapiilor care inhibă Lp(a) merită luată în considerare și testare directă în studiile clinice. Într-un studiu farmacogenetic recent, beneficiul aspirinei profilactice a fost strâns legat de polimorfisme genetice specifice asociate cu expresia Lp(a). Dacă ar fi disponibilă o terapie eficientă pentru Lp(a) și s-a dovedit că reduce riscul vascular, atunci screening-ul în rândul pacienților cu risc mai mare ar putea deveni justificat.

Homocisteină

Homocisteina este un aminoacid care conține sulfhidril derivat din demetilarea metioninei alimentare. La pacienții cu defecte ereditare rare ale metabolismului metioninei se poate dezvolta hiperhomocisteinemie severă (niveluri plasmatice mai mari de 100 mmol/litru);

astfel de pacienți prezintă un risc semnificativ crescut de aterotromboză prematură, precum și de tromboembolism venos. Mecanismele sugerate pentru a explica aceste efecte includ disfuncția endotelială, oxidarea accelerată a colesterolului LDL, afectarea factorului de relaxare derivat de endoteliu mediat de flux, cu reducerea ulterioară a vasodilației arteriale, activarea trombocitelor și stresul oxidativ. Spre deosebire de hiperhomocisteinemia severă, creșterile ușoare până la moderate ale homocisteinei (niveluri plasmatiche mai mari de 15 mmol/litru) sunt mai frecvente în populația generală, în primul rând din cauza aportului alimentar insuficient de acid folic. Alte grupuri de pacienți în care sunt probabil niveluri crescute de homocisteină includ pe cei cărora li se administrează antagoniști ai folaților, cum ar fi metotrexat și carbamazepină și pe cei cu metabolism afectat al homocisteinei cauzat de hipotiroidism sau insuficiență renală.

Un polimorfism comun în gena metilen tetrahidrofolat reductază (MTHFR) care codifică o proteină termolabilă se leagă, de asemenea, de niveluri crescute de homocisteină și de risc vascular crescut, cel puțin în rândul persoanelor homozigote pentru variantă. Studiile de asociere familială au raportat niveluri mai mari de homocisteină la descendenții părinților cu boală coronariană prematură. Cu toate acestea, importanța clinică a polimorfismului MTHFR pare a fi modestă, iar persoanele heterozigote prezintă puține dovezi de niveluri crescute de homocisteină, chiar și la cei cu aport scăzut de folat. Într-o meta-analiză a 40 de studii observaționale, pacienții homozigoți pentru varianta MTHFR 677 TT au avut o creștere cu 16% a riscului relativ (odds ratio, 1,16; 95% CI, 1,05 la 1,28), iar această observație a fost evidentă doar în studiile originare din Europa¹⁴⁴. evaluarea genetică a MTHFR pentru a prezice riscul vascular. De exemplu, în studiul pe scară largă privind sănătatea femeilor, variantele MTHFR asociate cu nivelurile plasmatiche de homocisteină, care la rândul lor au fost asociate cu o creștere modestă a riscului, nu au arătat niciun efect independent al variantelor genelor asupra rezultatelor clinice.¹⁴⁵

Testele imunologice fiabile pentru homocisteina totală în plasmă (combinația de homocisteină liberă, homocisteină legată și disulfuri mixte), acum disponibile pe scară largă, au înlocuit în mare măsură utilizarea cromatografiei lichide de înaltă performanță. În ciuda disponibilității unor teste mai noi, măsurarea homocisteinei rămâne controversată, iar ghidurile recente nu au susținut utilizarea lor. Această lipsă de entuziasm reflectă efecte generale modeste raportate în studiile prospective de cohortă și publicarea mai multor studii mari de reducere a homocisteinei. În ceea ce privește dovezile epidemiologice, deși există o anumită eterogenitate între studiile prospective, în medie un nivel mai scăzut de homocisteină cu 25% pare să fie asociat cu un risc cu aproximativ 11% mai mic de boală coronariană. Cel puțin în Statele Unite, cu toate acestea, fortificarea aprovizionării cu alimente a redus foarte mult frecvența nivelurilor scăzute de acid folic și a nivelurilor crescute de homocisteină, în special pentru persoanele cu valori inițial în intervalul moderat ridicat. Astfel, numărul de pacienți potențial identificabili prin screening-ul pentru homocisteină a scăzut considerabil.

Intervenții pentru reducerea homocisteinei

În ceea ce privește studiile clinice de reducere a homocisteinei, mai multe studii majore au fost finalizate și niciunul nu a arătat beneficii substanțiale. Studiul Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP), desfășurat pe 3680 de pacienți cu un accident vascular cerebral anterior alocați unor regimuri de vitamine cu doze mari sau mici, care conțin folat și piridoxină, nu a arătat nicio dovadă de beneficiu diferențial în grupul cu doze mari, în ciuda reducerii mai mari a nivelului de homocisteină.¹⁴⁶ efect nociv asociat cu suplimentarea combinată cu vitamina B. În acel studiu, homocisteina totală medie a scăzut cu 27% în grupul de intervenție; această scădere nu a produs un efect semnificativ asupra obiectivului primar (raportul de risc [HR], 1,08; 95% CI, 0,93 până la 1,25), ci mai degrabă a demonstrat o tendință de creștere a riscului la acei pacienți alocați pentru a primi folat, vitamina B6 și vitamina B12 (HR, 1,22; 95% CI, 1,4, 1,500, 1,500, rezultate similare). Studiul de evaluare a prevenției (HOPE-2) pe 5522 de pacienți cu boală vasculară sau diabet zaharat, 5 ani de terapie cu folat, vitamina B6 și vitamina B12 nu a dus la niciun beneficiu în comparație cu placebo pentru evenimentele vasculare totale (HR, 0,95; 95% CI, 0,84 până la 1,07), mortalitate cardiovasculară (HR, 0,996%; 1.13), sau oricare dintre mai multe obiective secundare prespecificate.¹⁴⁸ În cele din urmă, într-un studiu major al Departamentului de Afaceri Veteranilor care a inclus 2056 de pacienți cu boală renală avansată, tratamentul cu doze mari de acid folic și vitamine B nu a îmbunătățit supraviețuirea și nici nu a redus incidența evenimentelor vasculare. rol cauzal clar între concentrația de homocisteină și evenimentele vasculare.¹⁵⁰

În ciuda entuziasmului redus și a lipsei de dovezi că reducerea homocisteinei scade riscul, rămân populații specifice de pacienți pentru care evaluarea homocisteinei se poate dovedi adecvată, inclusiv cei care nu au factori de risc tradiționali, cu insuficiență renală sau cu

ateroscleroză semnificativ prematură sau antecedente familiale de infarct miocardic și accident vascular cerebral la o vârstă fragedă.¹⁵¹ Continuarea suplimentelor de folat în populația generală este, de asemenea, esențială, pentru a reduce riscul de defecte ale tubului neural - o practică ieftină care este în vigoare în Statele Unite de mai bine de un deceniu, dar rămâne o provocare pentru sănătatea publică pentru o mare parte a Europei și a lumii în curs de dezvoltare.

Imagistica directă pe placă

Spre deosebire de factorii biologici care predispun la boli, imagistica directă a aterosclerozei preclinice oferă o metodă alternativă pentru a detecta persoanele cu risc ridicat care ar putea beneficia de intervenții preventive precoce. Deși sunt în curs de dezvoltare mai multe teste imagistice noi, cele mai bine studiate pentru date sunt măsurile cu ultrasunete ale grosimii carotidei intima-media comune (CIMT) și tomografia computerizată pentru a detecta calcificarea arterei coronare (CAC). Ambele modalități imagistice pot detecta indivizi cu risc ridicat, dar ambele au generat controverse în practica preventivă.¹⁵² De exemplu, în ceea ce privește CIMT, o meta-analiză recentă a 14 cohorte bazate pe populație a raportat o creștere consistentă și semnificativă statistic de 9% a riscului vascular viitor pentru fiecare creștere cu 0,1 mm a grosimii CIMT; totuși, aceeași analiză a constatat că CIMT are o importanță clinică puțin probabilă odată ce estimările de risc și reclassificarea au

fost supuse ajustării pentru factorii de risc obișnuiți.¹⁵³ Anchetatorii Framingham au raportat recent și o utilitate limitată pentru CIMT în predicția riscului.¹⁵⁴

Până în prezent, mai multe studii au arătat niveluri crescute de CAC pentru a prezice puternic riscul vascular, iar susținătorii acestei abordări notează în mod corect că, spre deosebire de CIMT, CAC poate oferi reclasificare substanțială în prevenția primară. Atât Studiul Heinz Nixdorf Recall¹⁵⁵, cât și analizele recente din Studiul Multi-Etnic al Aterosclerozei (MESA) au arătat că CAC, indicele glezne-brahial, nivelurile hsCRP și istoricul familial (dar nu CIMT) prezic în mod independent evenimentele vasculare incidente în rândul persoanelor cu „risc intermediar.”¹⁵⁶ la constatări fals-pozitive neprevăzute. Dacă CAC poate îmbunătăți în mod rentabil prevenirea rămâne, de asemenea, foarte controversat. Mai mult, CAC a avut un impact destul de limitat asupra schimbării comportamentului pacientului sau medicului în ceea ce privește intervențiile preventive.¹⁵⁷

O parte din dificultatea calcificării coronariene ca biomarker clinic este că imagistica CT detectează probabil plăcile cel mai puțin susceptibile de a se rupe și nu detectează leziunile necalcificate cu capac subțire care par să cauzeze majoritatea evenimentelor clinice. Astfel, deși calciul coronarian oferă o măsură neinvazivă a sarcinii aterosclerotice, pacienții cu scoruri scăzute de calciu nu pot fi excluși ca având un risc scăzut. Într-un studiu pe indivizi asimptomatici în prezent, 41% din toate evenimentele vasculare viitoare au avut loc la cei cu un scor de calciu în artera coronariană (CACS) mai mic de 100 și 17% au apărut la cei cu un CACS de 0,¹⁵⁸. Astfel, absența CAC nu exclude apariția evenimentelor coronariene pe o urmărire pe termen mai lung.

În următorul deceniu, imagistica aterosclerozei se va extinde probabil dincolo de evaluarea anatomică, pentru a se concentra în schimb pe proprietățile funcționale care definesc inflamația vasculară și placa instabilă.¹⁵⁹ Astfel de studii sunt deja în desfășurare și exploatează capacitatea diferitelor modalități de imagistică și a sondelor de imagistică selectivă de a detecta ținte moleculare și microanatomice care au specificitate pentru ruperea plăcii. În parte, impulsul pentru această nouă cercetare provine din recunoașterea faptului că plăcile „stabile” cu morfologie fibrotică au rate de rupere relativ scăzute, în timp ce plăcile cu activitate inflamatorie au o probabilitate mai mare de a provoca evenimente vasculare, chiar dacă ambele arată similar în imagistica macroanatomică actuală. Noile ținte potențiale pentru această abordare imagistică funcțională includ măsuri de absorbție a glucozei, molecule de adeziune specifice și biomarkeri ai apoptozei și degradării proteinelor (Fig. 42-18). Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și ultrasonografia îmbunătățită cu contrast - fiecare legată de ținte moleculare specifice - toate sunt acum sub investigație, la fel ca și măsurile funcționale ale reactivității vasculare, cum ar fi rezerva de flux coronarian.

O limitare majoră a tuturor modalităților de imagistică este că, spre deosebire de situația biomarkerilor plasmatici, cum ar fi colesterolul LDL sau hsCRP, niciun studiu de rezultat nu demonstrează că pacienții identificați de orice biomarker imagistic de interes beneficiază de o terapie pe care altfel nu ar fi primit-o. Studiul recent de detectare a ischemiei la diabetici

asimptomatici (DIAD) subliniază importanța efectuării unor astfel de studii. În DIAD, alocarea aleatorie la screeningul ischemiei cu imagistica de perfuzie miocardică nu a reușit să reducă incidentul IM, moartea vasculară sau episoadele de ischemie în timpul urmăririi.¹⁶⁰ În plus, există puține dovezi că imagistica îmbunătățește măsurile preventive generale; în studiul recent randomizat de identificare precoce a aterosclerozei subclinice prin cercetarea imagistică noninvazivă (EISNER), cunoștințele despre CAC nu au reușit să îmbunătățească ratele de renunțare la fumat sau exerciții fizice și nu au avut nici un impact asupra colesterolului total, colesterolului HDL, trigliceridelor, glucozei, greutatei corporale sau aderării la medicamentele preventive, inclusiv statine și probleme de cost. cazuri, expunerea la radiații), utilizarea extinsă a imagisticii ca instrument de screening pentru detectarea riscului vascular în cadrul prevenției primare ar trebui să aștepte lucrări de fond, inclusiv studii cu rezultate dificile.¹⁶¹

Markeri genetici pentru riscul cardiovascular

Eritabilitatea reprezintă până la jumătate din susceptibilitatea la bolile coronariene (vezi și capitolul 8). Cu toate acestea, până de curând, factorii de risc genetici care predispun la boli de inimă au fost dificil de cuantificat. Această situație s-a schimbat semnificativ odată cu apariția unor studii de asociere la scară largă a genomului (GWAS) capabile să definească riscuri mici, dar foarte semnificative pentru polimorfismele individuale cu un singur nucleotid (SNP) comune în populația generală. atât la variația normală a lipidelor cât și la fenotipurile lipidice extreme. Alte GWAS informative s-au concentrat asupra fenotipurilor inflamatorii, cum ar fi CRP și calea receptorului IL-6, aceasta din urmă sugerând un rol cauzal al inflamației în procesul aterotrombotic.¹³¹ Locațiile genomice ale variantelor asociate direct cu riscul de IM și insuficiență cardiacă se localizează în genomul uman¹⁶⁴ (Fig. 42-19).

Mai multe observații importante derivă din aceste date acumulate. În primul rând, deși unele variante genetice mediază riscul prin lipide și hipertensiune arterială, majoritatea locilor identificați de GWAS par să acționeze asupra procesului de aterotromboză independent de factorii de risc cunoscuți sau tradiționali.¹⁶⁵ Această observație este de o importanță considerabilă deoarece sugerează că noi căi încă neexploatate pentru prevenirea vasculară sunt probabil să joace un rol substanțial în susceptibilitatea la evenimente vasculare. Constatările extrem de consistente pentru alela de risc 9p21 și la locusul PCSK9 oferă un exemplu elegant de apariție a unei ținte din descoperirile genetice recente care duc rapid la o nouă terapie.

În al doilea rând, amploarea riscului asociat oricărei variante genetice tinde să fie mică, dar pacienții specifici, cum ar fi cei cu boală cu debut precoce, poartă adesea până la 30 de variante cunoscute, care împreună pot contribui substanțial la riscul individual. Observația că majoritatea variantelor genetice asociate cu boala coronariană se localizează în secvențe de ADN care nu codifică un produs proteic are o relevanță considerabilă pentru lucrările viitoare.

În ciuda puterii acestor date emergente, utilizarea SNP-urilor individuale sau a panourilor genetice multimarker pentru a prezice evenimente cardiovasculare incidente s-a dovedit dezamăgitoare. Chiar și cu o replicare clară în mai mult de 20 de cohorte independente, niciun studiu nu a arătat asta

Cardiologie preventivă

o Q LU LU

CC

LLI

98-

96-

94-

92-

LU > LU

cc

o</)

o Q CC

<

o

90

0

0

10

12

FOLLOW-UP (ani)

FIGURA 42-20 Libertatea prezisă de evenimente cardiovasculare (stânga) și aria sub curba ROC (dreapta) conform unui scor de predicție a riscului genotipului de nouă SNP. ROC = caracteristica de funcționare a receptorului. (Din Kathiresan S, Melander O, Anevski D, și colab.: Polimorfisme asociate cu colesterolul și riscul de evenimente cardiovasculare. N Engl J Med 358:1240, 2008.)

FIGURA 42-21 Incidența cumulativă a primelor evenimente cardiovasculare conform unui scor de risc genetic validat 101-SNP (stânga), un scor de risc genetic validat 12-SNP (centru) și după istoricul familial (dreapta). (De la Paynter NP, Chasman DI, Pare G și colab.: Asocierea între un scor de risc genetic bazat pe literatură și evenimentele cardiovasculare la femei. JAMA 303:631, 2010.)

măsurarea 9p21 modifică predicția globală a riscului și, într-un studiu major, cunoașterea statusului 9p21 a condus, dacă este ceva, la o înrăutățire a predicției riscului în comparație cu factorii de risc obișnuiți.¹⁶⁶ Utilizarea abordărilor cu markeri multipli a generat inițial un optimism mai mare, dar a avut și un succes clinic limitat. În Studiul Malmo Diet and Cancer, un scor genotip bazat pe nouă SNP validate despre care se știe că sunt asociate cu modularea nivelurilor de colesterol LDL sau HDL s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru boala cardiovasculară incidentă¹⁶⁷ (Fig. 42-20). Cu toate acestea, în acel studiu, scorul de risc genetic nu a îmbunătățit discriminarea și a îmbunătățit doar modest reclassificarea (vezi Fig. 42-20). O analiză a studiului privind sănătatea genomului femeilor a arătat, de asemenea, o eficacitate clinică limitată. În această investigație, 101 SNP-uri validate anterior din GWAS-uri anterioare au informat generarea unui scor de risc genetic de „a doua generație”. hazardul ajustat în funcție de vârstă atribuibil scorului 101 SNP a fost 1,02, iar după ajustarea pentru factorii de risc tradiționali, raportul de risc per-alelă a fost de 1,00 (IC 95%, 0,99 la 1,01). Cu toate acestea, în același studiu, cunoașterea

istoricului parental de ateroscleroză precoce a rămas un predictor independent și important al riscului care a îmbunătățit reclasificarea netă (Fig. 42-21). Scorurile globale validate de predicție a riscului, cum ar fi scorul de risc Reynolds, care includ markeri de risc tradiționali, precum și istoricul parental de ateroscleroză prematură, evidențiază importanța istoricului familial ca variabilă care reflectă atât genetica comună, cât și mediul comun.

Intervenții pentru prevenire bazate pe genotip

Deși utilitatea panourilor genetice pentru predicția riscului s-a dovedit modestă, noile cunoștințe despre genetica cardiovasculară nu numai că produc ținte noi pentru terapie, ci și introduce în practica clinică potențialul de îmbunătățire a siguranței și eficacității medicamentelor. În linii mari, farmacogenetica este studiul variației genetice moștenite și dobândite în răspunsul la medicamente care poate afecta atât indivizii, cât și populațiile selectate¹⁶⁹ (vezi și capitolele 7 și 9). Exemple proeminente de aplicații clinice în care cunoașterea genotipului are un impact potențial pentru medicina cardiovasculară sunt în predicția miopatiei induse de statine, în eficacitatea clopidogrelului și în dozarea warfarinei. În ceea ce privește statine, într-un studiu farmacogenetic realizat în cadrul Studiului privind eficacitatea reducerilor suplimentare ale colesterolului și homocisteinei (SEARCH), a fost identificată o variantă comună în SLC01B1, care a fost puternic asociată cu un risc crescut de miopatie indusă de simvastatină. Pentru SNP relevant din această regiune, raportul de risc pentru miopatie a fost de 4,5 per copie a alelei C (și aproape 17 în CC în comparație cu homozigoții TT) (Fig. 42-22).

În ceea ce privește clopidogrel, cercetătorii din grupul de tromboliză și infarct miocardic (TIMI) au descoperit că variația genetică a sistemului citocromului P-450 poate modifica funcția antiplachetă într-un mod semnificativ clinic. În mod specific, printre pacienții cu ischemie acută tratați cu clopidogrel, purtătorii a cel puțin unei alele cu funcție redusă a citocromului au avut niveluri semnificativ mai scăzute ale metabolitului activ al clopidogrelului, funcția trombocitară diminuată și o creștere a evenimentelor vasculare, precum și a trombozei stent.¹⁷¹

În cele din urmă, în ceea ce privește dozarea warfarinei, mai multe polimorfisme genetice care interferează cu metabolismul hepatic și cu vitamina K epoxid reductaza afectează doza de warfarină necesară pentru a atinge o țintă terapeutică specifică și viteza cu care un pacient individual atinge acel obiectiv. Până în prezent, totuși, persistă controversa cu privire la dacă oricare dintre aceste efecte farmacogenetice ar trebui să conducă la testare clinică. Studiile clinice în curs de desfășurare ar trebui să determine dacă rezultatele pacienților se îmbunătățesc ca urmare a cunoștințelor genetice.

Lăsând la o parte astfel de limitări, practica preventivă de rutină ar trebui să includă evaluarea istoricului familial. În Framingham Offspring Study, în comparație cu cei fără antecedente parentale de boală cardiovasculară, bărbații cu cel puțin un părinte cu aterotromboză prematură (debut mai mic de 55 de ani pentru tați și mai mici de 65 de ani pentru mame) au avut un raport de șanse ajustat în funcție de vârstă de 2,6 (95%, în cazul

în care un raport IC similar cu 4 1,7% pentru femei). a fost de 2,3 (IC 95%, 1,2 la 3,1).¹⁷² Aceste efecte se compară ca magnitudine cu cele ale fumatului, hipertensiunii și hiperlipidemiei în cohorta Framingham în sine. Studiul JUPITER a afirmat importanța istoricului familial ca marker clinic de risc. În cadrul JUPITER, acei subiecți cu antecedente familiale de ateroscleroză au prezentat o reducere cu 62% a primelor evenimente vasculare asociate cu terapia cu statine, comparativ cu o reducere de 39% în rândul celor fără antecedente familiale. Astfel, există deja dovezi ale studiilor care sugerează că antecedentele familiale ar putea fi considerate un „echivalent al riscului de boală coronariană” în scopul prescrierii statinelor în prevenția primară.

ANI DE LA ÎNCEPERE

80 mg SIMVASTATIN

FIGURA 42-22 Riscul cumulat estimat de miopatie pentru pacienții care iau simvastatină în funcție de polimorfismul genei SLC01B1. (Din SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al: SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a a genomewide study. N Engl J Med 359:789, 2008.)

EXPUNEREA MEDIULUI ȘI INTERVENȚII ASOCIATE

Depresie, stres mental și risc cardiovascular

Factorii psihosociali precum depresia, stresul cronic și anxietatea, ostilitatea și furia cronică, izolarea socială și lipsa percepută a sprijinului social au fost legați în mod constant cu riscul de boală coronariană (vezi și capitolul 86). Depresia este obișnuită în Statele Unite, CDC estimează că 9,1% dintre adulții americani – sau 1 din 10 – îndeplinesc criteriile pentru depresia actuală, inclusiv 4,1% care îndeplinesc criteriile pentru depresia majoră.^{173,174} O prevalență crescută a depresiei a fost raportată în sud-estul Statelor Unite, unde a fost observată o prevalență mai mare a afecțiunilor cronice asociate cu depresia, obezitatea și depresia. Pe state, estimările standardizate pe vârstă pentru depresia actuală variază de la 4,8% în Dakota de Nord la 15,0% în Puerto Rico.

Emoțiile negative, în special depresia, s-au asociat constant în mod independent cu dezvoltarea morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții fără boli cardiovasculare cunoscute, iar pacienții cu boală coronariană cunoscută au o prevalență mai mare a depresiei.^{175,176} Depresia la persoanele altfel sănătoase aproape dublează riscul de dezvoltare a bolii coronariene. În studiul caz-control INTERHEART care a inclus mai mult de 15.000 de pacienți postinfarct din 52 de țări, stresul psihosocial a fost asociat cu riscul vascular în toate regiunile lumii, la ambele sexe și în toate grupurile etnice. Amploarea efectului depresiei a fost similară cu cea a factorilor majori de risc coronarian.¹⁷⁷

Aproximativ 20% dintre pacienții internați pentru sindroame coronariene acute au tulburare depresivă majoră la internare sau în câteva săptămâni după aceea; printre acești pacienți, rata mortalității este de aproximativ 2,5 ori mai mare decât la pacienții fără depresie după ajustarea severității infarctului și a factorilor de risc cardiovascular, riscul crescând odată cu severitatea depresiei.¹⁷⁸ Depresia majoră și simptomele depresive crescute sunt asociate cu un prognostic mai rău la pacienții cu boală coronariană, cu depresia mai severă corelată cu evenimente cardiace mai precoce și mai severe. Depresia pare să rămână asociată cu cel puțin o dublare a riscului de evenimente cardiace peste 1 până la 2 ani după un IM.

Atât mecanismele fiziologice, cât și cele comportamentale au fost postulate pentru a explica legătura dintre depresie și boala coronariană. Acestea includ efecte asupra inflamației, disfuncției endoteliale, creșterea activității trombocitelor, creșterea serotoninei din sânge integral, creșterea activității axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, modificări ale tonusului autonom cardiac și niveluri crescute de catecolamine, precum și severitatea subiacentă a bolii; factori negativi ai stilului de viață, inclusiv alimentația proastă, fumatul și lipsa exercițiilor fizice; și neaderarea la medicamente și incapacitatea de a schimba factorii de risc negativi ai stilului de viață^{175,178} (Fig. 42-23). Pentru stresul mental, stimularea adrenergică poate crește necesarul de oxigen miocardic și poate agrava ischemia miocardică; și provoacă vasoconstricție coronariană, în special în arterele coronare aterosclerotice. Studiile au legat în continuare stresul psihic de disfuncția plachetară și endotelială, sindromul metabolic și inducerea aritmiilor ventriculare. Măsura în care fiecare dintre aceste mecanisme propuse, singur sau în combinație, explică riscul crescut asupra evenimentelor cardiovasculare rămâne necunoscută. Deși depresia este asociată cu o prevalență crescută a hipertensiunii arteriale, fumatului și lipsei de activitate fizică, efectele depresiei asupra riscului general rămân după ajustarea pentru aceștia și alți factori de risc tradiționali. Analizele din Studiul de sănătate al asistentelor privind efectele individuale și comune ale depresiei și diabetului asupra mortalității de orice cauză și cardiovasculare au indicat un risc semnificativ crescut de apariție a acestor efecte numai pentru depresie, precum și numai pentru diabet, după controlul unui număr mare de alte variabile demografice, factori de stil de viață și afecțiuni comorbide majore. Pacienții cu depresie și diabet au prezentat cel mai mare risc de deces cardiovascular.¹⁷⁹ Astfel de constatări, precum și observațiile conform cărora persoanele depresive au activare trombocitară crescută, niveluri crescute de hsCRP și variabilitate scăzută a frecvenței cardiace, susțin depresia ca un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare.

Îngrijirea cronică și stresul legat de muncă au câștigat, de asemenea, recunoaștere ca o sursă de risc vascular. Stresul la locul de muncă are două componente: tensiunea la locul de muncă, care combină cerințele ridicate de muncă și controlul scăzut al locului de muncă, și dezechilibrul efort-recompensă, care reflectă mai îndeaproape factorii economici la locul de muncă. Ambele componente sunt asociate cu o dublare aproximativă a riscului de IM și accident vascular cerebral. Alte valori psihologice, inclusiv scalele de furie și ostilitate, precum și interacțiunile sociale negative, sunt, de asemenea, asociate cu risc vascular crescut.

În plus față de efectele acestor factori de stres cronici, o serie de dovezi observaționale au sugerat un rol pentru declanșatorii emoționali acut în precipitarea unui IM, inclusiv stresul acut, apariția unor evenimente catastrofale, furie excesivă, anxietate, tristețe și durere.¹⁸⁰ Printre pacienții cu boli de inimă, cei cu tulburare de stres posttraumatic au fost mai susceptibili de a raporta efectele, fumatul și nonactivitatea fizică, explicată în mare parte prin depresia comorbidă.¹⁸¹ Expunerea pe tot parcursul vieții la stres psihologic traumatic crește, de asemenea, riscul de morbiditate și deces la pacienții cu boli cardiovasculare, posibil printr-o creștere a inflamației cronice.¹⁸²

Intervenții pentru factorii psihosociali

Datele extinse sugerează o prevalență ridicată a factorilor de risc psihosocial, cum ar fi depresia și stresul, asociate cu riscul de boală coronariană incidentă și evenimente ulterioare după IM (vezi și capitolul 86). Opțiunile eficiente de tratament pentru depresie includ medicamentele antidepresive, terapia cognitiv-comportamentală și activitatea fizică. Până în prezent, niciun studiu randomizat nu a demonstrat în mod definitiv o reducere a riscului de efecte cardiovasculare cu intervenții pentru depresie, cum ar fi măsurile farmacologice. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) a demonstrat siguranța acestui inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) pentru tratamentul depresiei recurente la 369 de pacienți spitalizați pentru IM acut sau angină instabilă. Cu toate acestea, sertralina nu a avut un impact mai mare decât placebo asupra fracției de ejeție a ventriculului stâng, a cursurilor de complexe ventriculare premature apărute în urma tratamentului sau a altor măsuri cardiace. Ulterior, studiul SADHART-CHF a testat sertalina versus placebo la 500 de bărbați și femei cu insuficiență cardiacă sistolică cronică și tulburare depresivă majoră actuală, care au fost supuși evaluării calității vieții și a parametrilor fiziologici la 12 săptămâni. Studiul ENRICHED (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients) a recrutat 2481 de pacienți (26% cu suport social perceput mai scăzut, 39% cu depresie clinică și 34% cu ambele) în decurs de 28 de zile de IM. Jumătate au fost randomizați la terapie cognitiv-comportamentală și terapie medicamentoasă, dacă este necesar, iar jumătate la îngrijirea medicală obișnuită. Intervenția cognitiv comportamentală-medicament a îmbunătățit modest depresia și izolarea socială, dar nu a crescut supraviețuirea fără evenimente.¹⁸⁵ Studiul Heart and Soul a fost un studiu de cohortă prospectiv care a observat 1017 pacienți cu boală coronariană stabilă pentru o perioadă medie de 4,8 ani pentru a evalua mecanismele de asociere dintre factorii psihologici și rezultatele cardiovasculare. O creștere cu 50% a evenimentelor cardiovasculare a fost observată în rândul pacienților cu simptome depresive, dar comportamentele de sănătate, în special inactivitatea fizică, au explicat în mare măsură această asociere.¹⁸⁶ Aceste constatări au ridicat ipoteza că modificările comportamentului – și în special, activitatea fizică – ar putea modifica riscul crescut de evenimente cardiovasculare asociate cu depresia. Studiul UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) a evaluat eficacitatea exercițiilor fizice și a medicamentelor antidepresive în reducerea simptomelor depresive și îmbunătățirea biomarkerilor cardiovasculari la pacienții depresivi cu boală coronariană. Atât exercițiile fizice, cât și sertralina au arătat o eficacitate egală în reducerea semnificativă a simptomelor

depressive în comparație cu placebo. Exercițiile fizice și medicamentele au dus la o îmbunătățire mai mare a semnificației limită a variabilității frecvenței cardiace în comparație cu placebo, iar exercițiile fizice au dus la o îmbunătățire nesemnificativă a variabilității frecvenței cardiace în comparație cu sertralina. Atât exercițiile fizice, cât și sertralina au arătat tendințe spre îmbunătățirea biomarkerilor cardiovasculari.

Astfel, în acest moment, studiile randomizate cu putere adecvată nu au stabilit dacă screening-ul pentru depresie cuplat cu tratamentul ISRS va îmbunătăți supraviețuirea și rezultatele cardiovasculare. O meta-analiză a pacienților cu depresie și boală coronariană a concluzionat că atunci când s-au luat în considerare doar studiile randomizate în mod corespunzător, ISRS au furnizat o îmbunătățire semnificativ mai mare a simptomelor depresiei, dar nu există diferențe semnificative în ratele de mortalitate sau de readmisie în bolile coronariene comparativ cu placebo. Studiile discutate anterior nu au dezvăluit efecte adverse cardiovasculare semnificative ale ISRS, chiar și în timpul sindroamelor coronariene acute (cu instabilitate asociată clinic și în comedicații). Alte studii, totuși, au sugerat efecte adverse, cum ar fi un risc crescut de accident vascular cerebral hemoragic și letal la femeile aflate în postmenopauză fără boli cardiovasculare.¹⁸⁸ În ciuda acestor incertitudini, cel mai recent Avis științific al Asociației Inimii Americane privind depresia și boala coronariană¹⁸⁹ recomandă ca, din cauza prevalenței mari a depresiei în rândul pacienților cu boală coronariană, toți pacienții cu boală coronariană să fie supuși unui screening pentru boli cardiovasculare și să fie supuși ghidului european de prevenire a depresiei coronariene. În practica clinică sugerează că o „abordare prudentă” ar fi oferirea pacienților cu depresie sau anxietate semnificativă clinic tratament cu psihoterapie și medicamente antidepressiv/anxiolitice.⁴⁶ Practica cardiovasculară omite adesea acest aspect al îngrijirii pacientului.

Activitatea fizică

Un număr mare de dovezi epidemiologice care s-au acumulat începând cu anii 1950 demonstrează că activitatea fizică este asociată cu rate reduse de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, precum și cu mortalitatea de orice cauză (vezi și capitolele 47 și 79). O analiză recentă a arătat că această corelație este valabilă într-o gamă largă de vârstă, la ambele sexe, precum și între diferitele grupuri etnice de rasă.¹⁹⁰ Progresele notabile din ultimii ani includ elucidarea relației doză-răspuns (adică, ce procent de reducere a riscului este asociat cu diferite niveluri de activitate fizică), precum și cercetări sugestive, dar nu definitive, care arată că o activitate fizică independentă poate constitui un factor de risc suficient pentru a se angaja în rândul persoanelor sedentare. ghidurile actuale, descrise ulterior. Din păcate, 4 din 10 persoane din Statele Unite nu îndeplinesc regulile, bazate pe sondaje auto-raportate, și o proporție mult mai mare bazată pe măsurarea obiectivă a activității fizice cu ajutorul accelerometrelor.¹⁹¹ Această lipsă de activitate se aplică la nivel mondial, astfel încât inactivitatea poate provoca la fel de multe decese la nivel global în fiecare an ca și cele din cauza fumatului, deoarece fumătorii inactivi sunt mai mulți dintre fumătorii.¹⁹²

Guvernul federal a emis primul său ghid de activitate fizică în 2008, care le cere adulților să facă cel puțin 150 de minute pe săptămână de activitate fizică de intensitate moderată (de exemplu, mers), sau 75 de minute pe săptămână de activitate viguroasă (de exemplu, jogging) sau o combinație de activități de ambele intensități care consumă o cantitate echivalentă de energie. leziuni musculo-scheletice; liniile directe impun, de asemenea, ca activitățile să aibă loc pe perioade de cel puțin 10 minute. Pentru acele persoane care nu îndeplinesc minimul recomandat, liniile directe afirmă în mod încurajator că „o anumită activitate fizică este mai bună decât niciuna”. Un 2011

ACTIVITATE FIZICĂ ÎN TIMP LIBRE (Kcal/săptămână)

FIGURA 42-24 Meta-analiză care arată relația doză-răspuns între activitatea fizică și riscul de boală coronariană. Linia albastră groasă reprezintă o curbă potrivită, iar liniile subțiri albastre reprezintă intervalele de încredere. (Din Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, și colab.: Răspunsul la doză între activitatea fizică și riscul de boală coronariană: O meta-analiză. *Circulation* 124:789, 2011.)

meta-analiză a cuantificat relația precisă doză-răspuns pentru prima dată (Fig. 42-24), arătând că persoanele care îndeplinesc minimul recomandat aveau un risc cu 14% mai mic de boală coronariană, comparativ cu cei care nu se angajează în timpul liber. Riscurile au continuat să scadă la niveluri mai ridicate ale cheltuielilor energetice, deși cu magnitudini mai modeste de reducere suplimentară a riscului. Chiar și atingerea a jumătate din cantitatea de activitate fizică recomandată de ghid a condus la o reducere semnificativă a riscului.

Aceste constatări, legate de prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, toate provin din studii epidemiologice observaționale. Deși astfel de proiecte de studiu nu pot dovedi cauzalitatea, totalitatea dovezilor indică puternic o relație cauzală. În special, multe mecanisme biologice plauzibile susțin această relație inversă descrisă mai detaliat în continuare, așa cum s-a demonstrat în medii experimentale (adică, studii controlate randomizate). Mai mult, în prevenția secundară, studiile randomizate controlate de reabilitare cardiacă care includ o componentă de exercițiu au arătat reduceri ale mortalității de toate cauzele și ale mortalității cardiovasculare, comparativ cu îngrijirea obișnuită, pe o perioadă de urmărire de cel puțin 12 luni.¹⁹⁵

Mai multe mecanisme biologice plauzibile pot explica efectul cardioprotector al activității fizice.¹⁹³ S-a demonstrat că activitatea fizică regulată reduce cererea miocardică de oxigen și crește capacitatea de efort (adică, îmbunătățirea aptitudinii cardiorespiratorii), care se corelează cu niveluri mai scăzute de risc coronarian. Activitatea fizică scade, de asemenea, tensiunea arterială sistolică și diastolică; îmbunătățește sensibilitatea la insulină și controlul glicemic, cu beneficii majore pentru pacienții diabetici, inclusiv reduceri ale hemoglobinei glicate împreună cu cerințe reduse pentru terapie; și ameliorează dislipidemia, precum și inflamația vasculară. Activitatea fizică regulată este asociată cu niveluri mai scăzute de CRP

(în special atunci când adipozitatea scade) și variabile hemostatice, inclusiv activatorul plasminogenului de tip țesut, fibrinogenul, factorul von Willebrand, dimerul D de fibrină și vâscozitatea plasmei. De asemenea, îmbunătățește fibrinoliza endogenă și funcția endotelială coronariană. Activitatea fizică ajută la controlul greutății corporale, iar nivelurile mai scăzute de adipozitate îmbunătățesc mulți dintre parametrii fiziologici menționați mai sus, care sunt factori de risc cardiovascular.

Pentru persoanele care consumă o dietă americană obișnuită, nivelul de activitate fizică recomandat de ghidurile federale poate să nu fie suficient pentru a preveni creșterea în greutate care apare odată cu vârsta. Cu toate acestea, datele disponibile indică în mod clar că activitatea fizică scade riscul cardiovascular nu numai în rândul persoanelor cu indice de masă corporală normal, ci și în rândul celor care sunt supraponderali sau obezi. Din cauza dificultății de a menține pierderea susținută în greutate în rândul persoanelor supraponderale și obeze, importanța activității fizice – chiar și fără pierdere în greutate – pentru cardioprotecție ar trebui subliniată pentru pacienți. O analiză recentă care pune în comun date de la

mai multe studii¹⁹⁶ au demonstrat că persoanele cu greutate normală care au îndeplinit regulile de activitate fizică au trăit cu 4,7 ani mai mult decât persoanele cu greutate normală fără activitate fizică în timpul liber. În rândul persoanelor supraponderale, anii corespunzători de viață câștigați au fost de 3,9; chiar și clasa I și clasa II sau mai multe persoane obeze au câștigat 3,4 și, respectiv, 2,7 ani.

Recent, a crescut interesul pentru înțelegerea rolului comportamentelor sedentare asupra sănătății, independent de nivelul de activitate fizică, deoarece se poate fi atât sedentar, cât și activ fizic (de exemplu, un angajat de birou care stă în cea mai mare parte a zilei de lucru, dar care face și jogging regulat). Această relație este plauzibilă din punct de vedere biologic: studiile pe animale și pe oameni arată că comportamentul sedentar este asociat cu niveluri crescute de biomarkeri cardiometabolici și un profil slab al factorilor de risc cardiovascular. O meta-analiză recentă a studiilor prospective de cohortă¹⁹⁷ a estimat că dacă fiecare adult din Statele Unite ar reduce timpul de ședere la mai puțin de 3 ore pe zi, speranța de viață a populației ar crește cu 2,0 ani, iar dacă fiecare adult ar reduce timpul de vizionare a televizorului la mai puțin de 2 ore pe zi, speranța de viață ar crește cu 1,4 ani.

În cele din urmă, activitatea fizică poate fi asociată cu evenimente adverse (vezi și capitolul 79).¹⁹³ Cele mai frecvente evenimente adverse sunt leziunile musculo-scheletice, iar riscurile sunt legate direct de cantitatea și intensitatea activității fizice întreprinse. La nivelul recomandat de ghidurile federale, riscul este scăzut. Unul dintre cele mai severe evenimente adverse legate de activitatea fizică este riscul unui eveniment cardiac subit (de exemplu, moarte subită) în timpul sau la scurt timp după efort, dar aceste evenimente sunt extrem de rare. Activitățile de intensitate intensă pot precipita astfel de evenimente, în special atunci când nu sunt obișnuiți. Adăugarea unei cantități mici de activitate de intensitate ușoară până la moderată (de exemplu, mersul pe jos, 5 până la 15 minute pe sesiune, de două sau trei ori pe săptămână) nu prezintă niciun risc cunoscut pentru evenimente cardiace severe bruște, în comparație cu perioadele de activitate mai puțin

intensă sau în repaus. În comparație cu persoanele inactive, persoanele active prezintă un risc general mai scăzut de apariție a bolilor cardiovasculare, deoarece atunci când este mediat pe întreaga zi, riscul în timpul activității și în toate celelalte perioade la persoanele active generează un risc mediu mai mic decât la persoanele inactive. Beneficiile activității fizice regulate depășesc în mod clar riscul inerent de evenimente adverse.

Intervenții pentru creșterea activității fizice

Cum pot medicii să-i ajute pe pacienți să-și crească nivelul de activitate fizică? O meta-analiză recentă a examinat eficacitatea promovării activității fizice în cadrul asistenței medicale primare, pe baza unor studii randomizate controlate cu cel puțin 12 luni de urmărire.¹⁹⁸ Au fost raportate o gamă largă de intervenții, majoritatea incluzând utilizarea de materiale scrise și două sau mai multe sesiuni de consiliere privind activitatea fizică, oferite față în față sau prin telefon. O serie de profesioniști – inclusiv medici de asistență medicală primară, asistente medicale, kinetoterapeuți, specialiști în exerciții fizice sau activitate fizică, educatori în sănătate, specialiști în promovarea sănătății sau facilitatori instruiți dintr-o serie de profesii din domeniul sănătății – au furnizat intervențiile. Intervențiile au dus la efecte semnificative de dimensiuni mici până la mijlocii, „numărul necesar de tratat” estimat pentru un adult sedentar suplimentar pentru a atinge nivelurile recomandate de activitate fizică la 12 luni a fost de 12, comparativ favorabil cu numărul de 50 până la 120 estimat pentru renunțarea la fumat. O altă revizuire sistematică a raportat că furnizarea de pedometre participanților la programele de promovare a activității fizice a crescut semnificativ numărul de pași cu aproximativ 2000 până la 2500 de pași/zi (aproximativ 1 milă).¹⁹⁹

Abordările individuale pentru creșterea nivelului de activitate fizică, deși importante, au un impact limitat, deoarece se concentrează doar pe un singur pacient. O abordare cuprinzătoare de sănătate publică ar implica agențiile de sănătate; școli; afaceri; agenții de politici, advocacy, nutriție, recreere, planificare și transport; și organizațiile de îngrijire a sănătății. O revizuire recentă a identificat mai multe intervenții bazate pe dovezi care s-au dovedit a crește nivelul de activitate fizică în populație.²⁰⁰ Acestea au inclus campanii la nivel comunitar, campanii în mass-media și sugestii de decizie care încurajează utilizarea scărilor versus ascensoarele și scările rulante; inițiative de creștere a sprijinului social pentru activitatea fizică în comunități, cartiere specifice și locuri de muncă; strategii școlare pentru copii și adolescenți, care includ educație fizică, activități la clasă, sporturi după școală și transport activ; și abordări de mediu și politici (de exemplu, politici active de transport) pentru a crea sau îmbunătăți accesul la locuri pentru activitate fizică.

Obezitatea și pierderea în greutate

Ratele de obezitate au crescut la proporții epidemice în Statele Unite și în întreaga lume, prevalența obezității, în general, mai mare la femei decât la bărbați. Americanii nu au fost niciodată mai grei și au cel mai mare indice de masă corporală (IMC) din orice țară cu venituri mari. Datele de la NHANES arată modelul de prevalență crescută a obezității în ultimii 50 de ani în Statele Unite. Prevalența obezității în populație, definită ca un IMC de 30

sau mai mare, a prezentat o schimbare mică între 1960 și 1980, urmată de o creștere de aproape 8 puncte procentuale între sondajele 1976-1984 și 1988-1994, și apoi o creștere similară între sondajele 1988-0-29994-1999. În perioada 1999-2008, au avut loc modificări mai mici în prevalența în rândul bărbaților decât cele observate anterior și nu a avut loc nicio schimbare semnificativă în prevalența la femei. Datele din ultimul sondaj NHANES din 2009 până în 2010 indică o prevalență a obezității ajustată în funcție de vârstă în Statele Unite de 35,5% în rândul bărbaților adulți și de 35,8% în rândul femeilor adulte, fără o schimbare semnificativă în comparație cu 2003 până în 2008 pentru bărbați sau femei. per total — 73,9% în rândul bărbaților și 63,7% în rândul femeilor (Fig. 42-25).

Prevalența obezității diferă substanțial în funcție de rasă și grup etnic. În perioada 2009-2010, prevalența obezității la bărbați a variat de la 36,2% în rândul bărbaților albi non-hispanici la 38,8% în rândul bărbaților de culoare nehispanici. Pentru femei, intervalul este de la 32,2% în rândul femeilor albe non-hispanice la 58,5% în rândul femeilor negre non-hispanice. Prevalența generală a obezității nu diferă semnificativ între bărbați și femei. Valorile ajustate în funcție de vârstă pentru IMC de 35 sau mai mare (obezitate de gradul 2 și gradul 3) variază de la 11,4% în rândul bărbaților mexican-americieni la 20,0% pentru bărbații de culoare non-hispanici; iar pentru femei, de la 16,6% pentru femeile albe non-hispanice la 30,7% pentru femeile negre non-hispanice. Pentru obezitatea de gradul 3 (IMC > 40), femeile de culoare nehispanică au cea mai mare prevalență (17,8%).

În perioada 1999-2010, obezitatea nu a crescut semnificativ în rândul femeilor în general, dar a crescut semnificativ pentru femeile de culoare nehispanice și femeile mexicane americane. Prevalența obezității la bărbați a arătat o tendință liniară semnificativă de creștere pe perioada de 12 ani. Deși prevalența obezității definite de IMC la adulți din Statele Unite continuă să depășească 30% în majoritatea grupelor de sex și vârstă, aceste date sugerează o atenuare a ratei de creștere a prevalenței obezității în populație observată anterior. Pe de altă parte, nu a existat niciun indiciu de scădere a prevalenței obezității în niciun grup. Deși este dificil să se facă comparații internaționale, prevalența obezității pare să fie mai mare în Statele Unite decât în alte țări cu venituri mari, cum ar fi Canada sau Anglia, iar tendințele observate într-un număr de alte țări sugerează, de asemenea, un model similar de posibilă nivelare a prevalenței obezității.

Obezitatea infantilă a cauzat îngrijorări tot mai mari în Statele Unite. Prevalența obezității infantile a crescut în anii 1980 și 1990. În 2009 până în 2010, 16,9% dintre copiii și adolescenții din SUA cu vârsta cuprinsă între 2 și 19 ani erau obezi, definiți ca percentila 95 sau mai mare pe diagramele de creștere a IMC-ului pentru vârstă, 31,8% erau fie supraponderali (mai mare sau egal cu percentila 85), fie obezi, depășind percentila 12,3% și BMI pentru 12. vârstă.202 În general, prevalența obezității în rândul copiilor și adolescenților de sex masculin (18,6%) a fost semnificativ mai mare decât în rândul femeilor (15%). Acest model a fost valabil pentru albi non-hispanici, dar nu s-au observat diferențe semnificative în funcție de sex în rândul copiilor și adolescenților negri hispanici sau non-hispanici.

Prevalența obezității la copii și adolescenți diferă semnificativ în funcție de rasă și etnie. Copiii și adolescenții negri și hispanici non-hispanici au o prevalență mai mare a obezității decât tinerii albi non-hispanici. Un total de 21,2% dintre copiii și adolescenții hispanici și 24,3% dintre copiii și adolescenții negri non-hispanici.

AN

adolescenții erau obezi, comparativ cu 14,0% dintre copiii și adolescenții albi non-hispanici. Analizele tendințelor pe o perioadă de 12 ani indică o tendință semnificativă a prevalenței obezității între 1999 și 2000 și 2009 până în 2010 pentru copiii și adolescenții de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 2 și 19 ani, dar nu și la femei. Deși comparațiile internaționale sunt împiedicate de diferite măsuri ale obezității la copii și adolescenți utilizate în întreaga lume, estimările sugerează că obezitatea tinde să fie mai mare la copii și adolescenți în Statele Unite decât în alte țări cu venituri mari. Obezitatea infantilă continuă să crească în unele țări, în timp ce în alte țări sau în unele subgrupuri din SUA pare să se fi nivelat. Deși eforturile atât la nivel național, cât și la nivel de stat și local se concentrează pe reducerea obezității infantile, aceste rezultate indică faptul că prevalența obezității infantile în Statele Unite nu a scăzut între 2003 și 2008 și între 2009 și 2010, iar creșterea prevalenței obezității poate să fi avut loc în rândul bărbaților. Ca și în cazul adulților, totuși, creșterile rapide ale prevalenței obezității observate în anii 1980 și 1990 nu au continuat în acest deceniu.

Excesul de greutate și obezitatea sunt asociate cu o mortalitate crescută de toate cauzele într-o analiză comună a 1,46 milioane de adulți albi.²⁰³ Femeile de culoare au un model similar de risc crescut de deces din orice cauză, cu creșteri ale IMC de 25,0 sau mai mult.²⁰⁴ Obezitatea prezice puternic boli cardiovasculare și boli coronariene incidente, precum și diabet zaharat de tip 2 și alte afecțiuni cronice cu risc crescut. Copiii obezi au un risc de consecințe pe termen scurt asupra sănătății, inclusiv creșterea dramatică a diabetului de tip 2 în rândul copiilor și adolescenților. Ei au, de asemenea, riscul de urmărire pe termen lung a obezității până la vârsta adultă. Copiii supraponderali sau obezi care sunt obezi ca adulți au riscuri crescute de diabet de tip 2, hipertensiune arterială, dislipidemie și ateroscleroză carotidă.⁸⁸ Cu toate acestea, adulții non-obezi care au fost supraponderali sau obezi în timpul copilăriei au riscuri de apariție a acestor rezultate similare celor care nu au fost niciodată obezi. Un IMC crescut în adolescență constituie un factor de risc substanțial pentru tulburările legate de obezitate la mijlocul vârstei.⁸⁹ Deși riscul de diabet se asociază în principal cu IMC crescut aproape de momentul diagnosticului, riscul de boală coronariană se leagă de un IMC crescut atât la adolescență, cât și la vârsta adultă.

1988- 1999- 2007

1994 2002 2010

AN

Unii se întreabă dacă obezitatea în sine este un adevărat factor de risc pentru bolile cardiovasculare peste impactul său asupra riscului vascular mediat exclusiv prin interrelații cu intoleranța la glucoză, rezistența la insulină, hipertensiunea arterială, inactivitatea fizică și dislipidemia. Obezitatea la mijlocul vârstei, totuși, prevestește cu putere spitalizarea și viitoarele complicații ale bolii coronariene, chiar și în rândul celor cu puțini sau deloc alți factori de risc majori. În ceea ce privește importanța relativă a obezității și a activității fizice ca predictor ai riscului de boală coronariană, atât fitness-ul, cât și grăsimea au implicații pentru riscul vascular. Obezitatea singură este asociată cu mortalitatea de orice cauză, indiferent de nivelul de activitate fizică.²⁰³ Distribuția grăsimii corporale este, de asemenea, un factor în dezvoltarea bolii coronariene, obezitatea abdominală prezentând un risc substanțial mai mare atât la bărbați, cât și la femei. Raportul talie-șold, un surogat pentru obezitatea centripetă sau abdominală, prezice în mod independent riscul vascular la femei și la bărbații în vârstă. Prevalența obezității abdominale crește odată cu vârsta și variază în funcție de rasă și etnie. Mecanismele care leagă aceste măsuri antropometrice și riscul de boli coronariene, în special în rândul grupurilor rasiale și minoritare etnice afectate în mod disproporționat, necesită cercetări suplimentare.

Abordarea ideală a reducerii în greutate nu are consens. Strategiile de tratament eficiente implică, în general, o abordare cu mai multe fațete, inclusiv consiliere alimentară, modificare comportamentală, activitate fizică crescută și sprijin psihosocial. Studiile observaționale și studiile clinice sugerează că farmacoterapia și chirurgia bariatrică sunt promițătoare în promovarea pierderii în greutate. Studiile prospective de urmărire au arătat că, în comparație cu îngrijirea obișnuită, pacienții obezi care au primit intervenții chirurgicale bariatrice au avut un număr redus de decese cardiovasculare în comparație cu îngrijirea obișnuită.²⁰⁵ Cu toate acestea, deoarece chirurgia bariatrică reduce dramatic diabetul la scurt timp după intervenție chirurgicală, înainte de orice pierdere substanțială în greutate, studiile observaționale ale acestor pacienți ar putea să nu mimeze efectul dietei indus de scădere în greutate. Mai mult, succesul pe termen lung, riscurile pe termen lung și rentabilitatea chirurgiei bariatrice necesită o evaluare mai completă. Blocanții farmacologici ai endocanabinoizilor promovează pierderea în greutate și îmbunătățesc profilurile metabolice, dar îngrijorarea cu privire la depresie a împiedicat utilizarea lor clinică.

Factorii specifici de alimentație și stil de viață sunt asociați independent cu creșterea în greutate pe termen lung, cu un efect agregat substanțial și

implicații pentru strategiile de prevenire a obezității (vezi și capitolul 46). O evaluare prospectivă a urmat trei cohorte separate care au inclus peste 120.000 de bărbați și femei din SUA care nu aveau boli cronice și nu erau obezi la momentul inițial, din 1986 până în 2006, 1991 până în 2003 și 1986 până în 2006. Relațiile dintre schimbările în stilul de viață și factorii de stil de viață au fost evaluate la intervale de 4 ani, variabile de vârstă, variabile cu 4 ani. IMC de bază și factorii stilului de viață.²⁰⁶ În fiecare perioadă de 4 ani, participanții au câștigat în medie 3,35 de lire sterline, iar schimbarea greutatei în timpul urmăririi a fost strâns legată de aportul unui număr de alimente specifice și de factori de stil de viață. O schimbare crescută a greutatei în perioada de 4 ani a fost asociată cu porții zilnice

crescute de chipsuri de cartofi, cartofi, carne procesată, carne roșie neprocesată, unt, dulciuri și deserturi, cereale rafinate, băuturi îndulcite cu zahăr și suc de fructe 100%. Modificările inverse ale greutateii au fost asociate cu porții zilnice crescute de legume, nuci, cereale integrale, fructe, iaurt, lapte degresat sau degresat, lapte integral și sifon fără calorii. Astfel de constatări au susținut desfășurarea unor studii de evaluare a efectelor asupra greutateii corporale ale modificărilor consumului de alimente sau nutrienți specifici. Consumul redus de băuturi îndulcite cu zahăr a fost asociat cu reducerea creșterii în greutate și a acumulării de grăsimi la copiii cu greutate normală și cu creșteri mai mici ale IMC la adolescenții supraponderali și obezi la 1, dar nu 2 ani.^{207,208} Alte studii au evaluat interacțiunea dintre o predispoziție genetică la obezitate și consumul de băuturi cu zahăr. Asocierea genetică cu adipozitatea (măsurată pe baza a 32 de loci asociați IMC) pare să fie mai pronunțată cu un aport mai mare de băuturi îndulcite cu zahăr.²⁰⁹

Studii de intervenție privind pierderea în greutate

Datele din numeroase studii observaționale și studii clinice randomizate mici sau pe termen scurt au susținut beneficiile substanțiale pentru sănătate ale pierderii în greutate. Scăderea modestă în greutate de 5% până la 10% este asociată cu o îmbunătățire semnificativă a tensiunii arteriale în rândul persoanelor cu și fără hipertensiune arterială. Scăderea modestă în greutate îmbunătățește profilul lipoproteic, producând niveluri mai scăzute de trigliceride serice, niveluri mai mari de colesterol HDL și reduceri mici ale colesterolului total și colesterolului LDL, precum și îmbunătățiri ale toleranței la glucoză și rezistenței la insulină.

Cu toate acestea, studiile de scădere în greutate privind nutriția comportamentală nu pe termen mai lung (inclusiv studiul recent Look AHEAD)⁹⁵ au raportat o reducere a mortalității totale, a bolilor cardiovasculare sau a bolilor coronariene, în primul rând din cauza incapacității subiecților de a menține pierderea în greutate pe termen lung în aceste studii. În ciuda datelor promițătoare din studiile de cohortă, studiile randomizate ale intervențiilor de slăbire au oferit rezultate mixte. Într-o comparație a patru regimuri de dietă populare, precum și într-un studiu de substituție a carbohidraților, toate intervențiile au produs scăderi modeste în greutate și efecte benefice, dar cu niveluri limitate de aderență pe termen lung.²¹⁰ Într-unul dintre puținele studii care au încercat o evaluare ulterioară după 1 an, aportul caloric redus a dus la pierderi semnificative clinic semnificative în greutate, indiferent de macronutrienții care sugerează că macronutrienții au fost consumați de calorii. mai important decât orice plan alimentar specific.²¹¹

O revizuire a studiilor publicate care evaluează eficacitatea tratamentelor pentru obezitate la adulți relevante pentru îngrijirea primară indică faptul că abordarea bazată pe comportament a dus la o scădere în greutate cu 6,6 kilograme mai mare la subiecții din grupul de intervenție decât la participanții de control după 12 până la 18 luni, cu mai multe sesiuni de tratament asociate cu o pierdere mai mare și cu date limitate care sugerează menținerea pierderii în greutate timp de 1 an sau mai mult. factori comportamentali și motivație în combinație cu modificarea stilului de viață, inclusiv dieta și exercițiile fizice.²¹³⁻²¹⁵ Într-un studiu de scădere în greutate pe o perioadă de 2 ani, ca răspuns la

trei intervenții privind stilul de viață, toate furnizate de furnizorii de asistență medicală primară în colaborare cu profesioniști auxiliari din domeniul sănătății (instructori de stil de viață) în practicile lor²¹⁶, consilierea îmbunătățită pentru pierderea în greutate a ajutat pacienții să atingă o scădere în greutate semnificativă de aproximativ o treime din clinica obezității. 42-26). Cu toate acestea, chiar și studiile limitate la participanții motivați au arătat doar o reducere modestă a greutateii și menținerea pe termen lung.

În ultimul deceniu, cercetătorii au ajuns să recunoască faptul că prevalența în creștere a obezității necesită soluții dincolo de un

FIGURA 42-26 Reducerea procentuală estimată a greutateii inițiale pe o perioadă de 24 de luni în populația cu intenție de tratare. (De la Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al: Un studiu randomizat de doi ani de tratament al obezității în practica de îngrijire primară. N Engl J Med 365:1969, 2011.)

abordare singur și a examinat modul în care mediul construit poate influența activitatea fizică și dieta. În mod similar, deoarece există o povară substanțială a obezității și a aportului alimentar sărac în rândul celor săraci și mai puțin educați, eforturile comunitare, cum ar fi „abordarea totală a comunității”, implementate în multe orașe europene, sunt evaluate ca un model alternativ de intervenție socială. Este nevoie de un efort susținut la nivel mondial pentru monitorizarea, prevenirea și controlul obezității, multe părți, inclusiv guverne, organizații internaționale, sectorul privat și societatea civilă, fiind necesare pentru a contribui la acțiuni complementare într-o abordare coordonată.²¹⁷ Între timp, toate practicile de cardiologie preventivă ar trebui să încurajeze controlul individual al greutateii, având în vedere asocierea puternică a obezității cu bolile cardiovasculare și capacitatea sa de a fi măsurată și ușor de măsurat a IMC.

Dieta, consumul moderat de alcool și suplimentele alimentare

Dieta

Un număr mare de dovezi, atât din studii epidemiologice, cât și din studii de intervenție, au demonstrat că factorii dietetici au un impact important asupra riscului de boală coronariană (vezi și capitolul 46). La nivel mondial, există diferențe izbitoare în obiceiurile alimentare și ratele bolilor cronice. Studiile interculturale au susținut de multă vreme rolul dietei în bolile coronariene, precum și în alte boli cronice. Obiceiurile alimentare influențează, de asemenea, factori multipli de risc cardiovascular, incluzând atât factori de risc stabiliți (tensiunea arterială, profilurile de lipoproteine, nivelurile de glucoză și obezitatea), cât și factorii de risc noi (cum ar fi inflamația).

Un corp solid de dovezi a demonstrat că, pe lângă identificarea alimentelor și nutrienților individuale care pot îmbunătăți sănătatea și pot preveni bolile cardiovasculare, au fost

identificate mai multe modele alimentare sănătoase pentru inimă pentru a evalua calitatea dietei mai globale. alimente precum fasolea și nucile și, în multe modele, cerealele integrale și peștele; cu produse lactate limitate sau ocazionale; și limitarea cărnurilor roșii sau procesate și mai puține carbohidrați rafinați și alte alimente procesate. Aceste modele alimentare se conformează cu prioritățile alimentare pentru sănătatea cardiovasculară, care includ alimente care sunt mai bogate în fibre alimentare, acizi grași sănătoși, vitamine, antioxidanți, potasiu, alte minerale și fitochimice și mai scăzute în carbohidrați rafinați, zaharuri, sare, acizi grași saturați, colesterol alimentar și grăsimi trans.

Tabelul 42-3 rezumă puterea dovezilor din studiile umane folosind paradigme de cercetare diferite, dar complementare pentru

TABELUL 42-3 Dovezi din studiile umane care utilizează diferite abordări de cercetare pentru efectele unor alimente, nutrienți și modele alimentare selectate asupra bolilor cardiovasculare

*Pe baza celor mai puternice dovezi privind efectele asupra oricărui obiectiv clinic major, inclusiv boala coronariană, accidentul vascular cerebral sau diabetul.

+ Bazat pe cele mai puternice dovezi ale efectelor asupra oricărui factor de risc major, inclusiv tensiunea arterială, lipidele din sânge, rezistența la glucoză din plasmă sau la insulină, ritmul cardiac și inflamația sistemică.

*Consultați textul și Tabelul 42-4 pentru dovezi despre minerale, vitamine și alte suplimente.

§ Dovezile pentru efectele consumului de grăsimi saturate în locul grăsimilor polinesaturate sau grăsimilor mononesaturate sunt rezumate mai sus pentru schimburile inverse, adică grăsimile polinesaturate în locul grăsimilor saturate și grăsimile mononesaturate în locul grăsimilor saturate.

^Scăderea colesterolului LDL, dar și scăderea colesterolului HDL sau nicio modificare a raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL.

liniuțele (—) indică prea puține studii efectuate pentru a oferi dovezi semnificative; + = dovezi contradictorii sau limitate; ++ = unele dovezi dintr-un număr relativ limitat de studii, dar cu deficiențe relevante (de exemplu, număr insuficient de studii, tipuri limitate de populații, dimensiuni inadecvate ale eșantionului sau urmărire insuficientă) sau dovezi relevante contrare care ridică întrebări importante; +++ = dovezi destul de consistente din mai multe studii bine realizate, dar cu unele deficiențe percepute în dovezile disponibile sau unele dovezi contrare care exclud o judecată mai precisă; ++++ = dovezi consistente din multiple studii bine realizate, cu puține sau deloc dovezi contrare; T = dovezi pentru beneficiul (risc mai mic) de la un aport mai mare; Î = dovezi pentru prejudiciu (risc crescut) de la un aport mai mare; e = dovezi pentru lipsa efectelor apreciabile (nulă).

De la Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L: Componentele dietei cardioprotective: noi perspective. *Circulație* 123:2870, 2011.

42

Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare

efectele alimentelor selectate, nutrienților și tiparelor dietetice asupra bolilor cardiovasculare.²¹⁸ Dovezi clare din studiile randomizate demonstrează o îmbunătățire semnificativă a factorilor multipli de risc cardiovascular asociați cu aceste modele alimentare (Fig. 42-27). Aceste schimbări generale ale factorilor de risc sunt de o amploare care ar putea prezice

reduceri substanțiale ale riscului de boli cardiovasculare. Femeile care au raportat că au respectat dieta de tip DASH au demonstrat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice cu 7,1 mm Hg la cele fără hipertensiune arterială și cu 11,5 mm Hg la cele cu hipertensiune arterială. Femeile care au aderat fie la o dietă de tip DASH, fie la un indice alternativ al dietei mediteraneene

a avut un risc mai mic de boală coronariană incidentă și accident vascular cerebral după 20 de ani de urmărire.^{219,220} Cel mai recent, într-un studiu randomizat de 5 ani efectuat în Spania, o dietă mediteraneană suplimentată fie cu ulei de măsline extravirgin, fie cu amestecuri de nuci a fost asociată cu o reducere cu 30% a ratelor evenimentelor vasculare,²²¹ cu niveluri ridicate de complianță (Fig. 28).

O serie de recomandări bazate pe dovezi au fost publicate în ultimii trei ani, care rezumă alimentele, nutrienții și tiparele dietetice pentru reducerea bolilor cardiovasculare.^{29,40,221} Tabelul 42-4 rezumă Recomandările actuale privind dieta și stilul de viață AHA pentru reducerea riscului de boli cardiovasculare folosind datele NHANES din 2005 până în 2006 pentru femeile cu vârstă cuprinsă între 2005 și 2006. a femeilor, după rasă și etnie, care respectă aceste reguli alimentare. Există un loc substanțial de îmbunătățire în îndeplinirea recomandărilor dietetice AHA pentru reducerea riscului cardiovascular. Între 1999 și 2004, doar 19,4% dintre adulții hipertensivi urmau o dietă de tip DASH, în scădere față de 26,7% între 1988 și 1994. În plus, printre adulții mai în vârstă din SUA (cu vârsta de 60 de ani și peste), în 1999 până în 2002, au îndeplinit regulile pentru colesterol alimentar doar între 72% și 72% 32% au îndeplinit recomandările pentru grupurile de alimente ale Indexului de alimentație sănătoasă (carnuri, lactate, fructe, legume și cereale). De altfel, între 1994 și 2005, consumul mediu de fructe și legume a scăzut ușor. Pe baza

FIGURA 42-28 Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu o dietă mediteraneană (dieta Med) suplimentată fie cu ulei de măsline, fie cu amestec de nuci. EVOO = ulei de măsline extravirgin. (Din Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 368:1279, 2013.)

din scorul Healthy Eating Index, doar 17% dintre adulții mai în vârstă din SUA au consumat o dietă de bună calitate.

Obiectivele de impact strategic AHA până în 2020 recomandă următoarele obiective dietetice specifice²²²

În contextul unei diete adecvate în ceea ce privește echilibrul energetic, urmărirea unui model alimentar general care este în concordanță cu un plan alimentar de tip DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), incluzând, dar fără a se limita la:

Fructe și legume: 4,5 căni sau mai mult pe zi

Pește: 3,5 oz porții sau mai mult pe săptămână

(de preferat peste gras)

Cerealele integrale bogate în fibre (1,1 g de fibre sau mai mult la 10 g de carbohidrați: trei sau mai multe porții echivalente de 1 oz pe zi

Sodiu: sub 1500 mg pe zi

Băuturi îndulcite cu zahăr: 450 kcal (36 oz) sau mai puțin pe săptămână.²²²

Deși strategiile bazate pe comportament pot îmbunătăți calitatea dietei individuale a pacientului, un impact substanțial și susținut asupra populației implică în mod ideal strategii de sănătate publică la nivel comunitar, de stat și național. Sunt recunoscute o gamă largă de strategii bazate pe dovezi, bazate pe populație, pentru a promova în mod eficient schimbări ale stilului de viață pentru a îmbunătăți obiceiurile alimentare, precum și pentru a crește activitatea fizică și a reduce fumatul. Aceste intervenții pot fi clasificate în șase domenii largi: media și campanii educaționale; etichetarea și informarea consumatorilor; impozitare, subvenții și alte stimulente economice; abordări școlare și la locul de muncă; schimbările de mediu locale; și restricții directe și mandate.²²³ Acest cadru poate informa potențialele strategii de îmbunătățire a alimentației și de a dezvolta parteneriate pentru a transpune în acțiune dovezile analizate anterior.

Consum moderat de alcool

Consumul de alcool are efecte complexe asupra bolilor cardiovasculare și poate fi asociat fie cu rezultate cardiovasculare benefice, fie cu efecte adverse. Consumul obișnuit mare de alcool crește mortalitatea totală, mortalitatea prin boli cardiovasculare, bolile coronariene și accidentul vascular cerebral. În schimb, un corp consistent de dovezi epidemiologice observaționale a arătat că consumul ușor până la moderat de alcool, în comparație cu cei care nu beau, se asociază invers cu riscul de atac de cord, accident vascular cerebral ischemic, boli vasculare periferice, moarte subită cardiacă, diabet zaharat și deces din toate cauzele cardiovasculare. Datele atât pentru bărbați, cât și pentru femei cu privire la riscul de mortalitate din cauza obiectivelor cardiovasculare, cum ar fi boala coronariană, accidentul vascular cerebral și moartea subită cardiacă, ilustrează o relație în formă de U de risc redus cu consumul moderat de alcool²²⁴ (Fig. 42-29). Consumul moderat de alcool este asociat cu scăderea riscului cardiovascular atât pentru prevenirea primară, cât și pentru cea secundară, atât la bărbați, cât și la femei. Definit ca până la o băutură pe zi pentru femei⁴⁰ și până la două băuturi pe zi pentru bărbați, consumul moderat de alcool corespunde în mod constant unei reduceri a riscului de boli cardiovasculare de aproximativ 20% până la 40%.

Efectele fiziologice demonstrate din cercetările de bază și din studiile randomizate care stau la baza beneficiilor observate ale consumului moderat de alcool asupra riscului de boli cardiovasculare includ creșterea colesterolului HDL, îmbunătățirea capacității fibrinolitice și a rezistenței la insulină și reducerea agregării trombocitelor și a inflamației sistemice. Deși unii cercetători sugerează că vinul roșu poate avea proprietăți cardioprotectoare speciale datorită componentei sale nonalcoolice a resveratrolului și a altor componente, dovezile de la

studiile de factori de risc, precum și studiile de cohortă prospective ale punctelor finale clinice au găsit beneficii egale pentru toate formele de alcool atunci când sunt consumate cu moderație, susținând că alcoolul în sine reprezintă cea mai mare parte a asocierii de protecție observate cu consumul de băuturi alcoolice.

Orice recomandare individuală sau de sănătate publică trebuie să ia în considerare complexitatea efectelor metabolice, fiziologice și psihologice ale alcoolului.²¹⁸ Ghidurile dietetice pentru americani din 2010 recomandă ca, dacă se consumă alcool, acesta ar trebui să fie consumat cu moderație - până la un pahar pe zi pentru femei și două pahare pe zi pentru bărbați - și numai de către adulții cu vârsta legală pentru consumul de alcool. Cu alcool, diferența dintre aportul zilnic de cantități mici până la moderate și cantități mari poate înclina balanța între prevenirea și cauzarea bolii. Din cauza pericolelor pentru sănătate ale alcoolului asociate cu un consum mai mare, consumul moderat de alcool nu oferă o strategie dezirabilă bazată pe populație pentru a reduce riscul cardiovascular. Discuțiile despre consumul de alcool necesită considerații individuale și ar trebui să țină cont de alte probleme medicale, alți factori de risc coronarian, afecțiuni co-morbide și istoric familial de afecțiuni medicale sau alcoolism. Pacienții care sunt mari băutori merită o recomandare de a limita consumul. Ghidurile descurajează inițierea consumului moderat de alcool pentru a reduce riscul de boli de inimă. Persoanele care consumă deja alcool în mod moderat pot primi informația că acest model de consum de alcool este asociat cu un risc scăzut de boli cardiovasculare.

Suplimente alimentare

Utilizarea suplimentelor alimentare este comună în Statele Unite, în rândul bărbaților și femeilor adulți și al copiilor. Mai mult de jumătate (53%) dintre adulții din SUA în perioada 2003-2006 au folosit suplimente alimentare, cel mai frecvent multivitamine și minerale.²⁹ Studiile observaționale au raportat în mod constant rate mai scăzute de evenimente de boală coronariană în rândul celor care iau suplimente alimentare. Cu toate acestea, studiile randomizate pe scară largă ale majorității suplimentelor alimentare nu au arătat, în general, niciun beneficiu semnificativ pentru riscul cardiovascular și chiar au crescut potențialul de dăunare. Dovezile disponibile în prezent sugerează că oferă o justificare mai mare pentru concentrarea pe alimente bazate pe dovezi și pe modelele alimentare generale decât pe nutrienții sau suplimentele individuale pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare.

Evaluarea rolului suplimentelor cu vitamina E în prevenirea bolilor cardiovasculare a subliniat importanța studiilor randomizate în evaluarea potențialului

alimente și nutrienți sănătoși pentru inima. Cercetările de bază au sugerat că stresul oxidativ contribuie la dezvoltarea bolii aterosclerotice și că vitamina E poate întârzia sau preveni diferiți pași în ateroscleroză. Datele observaționale au sugerat cu tărie că dozele mari de vitamina E reduc riscul de boală coronariană, în special în ceea ce privește prevenția secundară. Cu toate acestea, studiile de prevenire secundară finalizate au demonstrat că vitamina E a avut un impact redus sau deloc asupra riscului de boală coronariană, iar două studii de prevenție primară la scară mare de lungă durată a

tratamentului și evaluare de urmărire la femei și bărbați au susținut această lipsă de beneficiu. rate, dar studiile multiple de suplimentare cu folat la pacienții cu boală vasculară stabilită nu au arătat nicio dovadă de beneficiu clinic. În acest moment, nicio recomandare bazată pe dovezi nu susține utilizarea suplimentelor antioxidante pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare.

Utilizarea suplimentelor multivitamine și minerale a crescut rapid în ultimele decenii. Sindroamele carentelor de vitamine sunt neobișnuite în societățile occidentale, deși majoritatea oamenilor nu consumă o cantitate optimă din toate vitaminele doar prin dietă, în special la populația adultă în vârstă. În general, persoanele care practică un stil de viață mai sănătos folosesc multivitamine și minerale, confundând astfel interpretarea studiilor observaționale a relației dintre utilizarea multivitaminelor/minerale și bolile cronice. Fortificarea alimentelor a ridicat, de asemenea, preocupări de siguranță cu privire la depășirea limitelor superioare. O declarație a conferinței de stat NIH din 2006 a raportat despre siguranța și eficacitatea suplimentelor multivitamine/minerale și prevenirea bolilor cronice.²²⁷ Anchetatorii care au raportat au găsit câteva studii riguroase pe care să se bazeze concluzii și recomandări clare și au concluzionat că majoritatea studiilor pe care le-au examinat nu au furnizat dovezi puternice pentru efecte benefice asupra sănătății sau combinații de suplimente luate în perechi. Ei au concluzionat că dovezile prezente au fost insuficiente pentru a recomanda fie pentru sau împotriva utilizării de multivitamine sau suplimente minerale de către publicul american pentru a preveni bolile cronice. În 2012, componenta multivitaminică a Physicians' Health Study, un studiu randomizat pe scară largă, pe termen lung, care evaluează o multivitamine zilnică comună versus placebo (precum și suplimente individuale de vitamina E, vitamina C și beta-caroten față de placebo), a raportat lipsa efectelor semnificative ale multivitaminelor zilnice asupra evenimentelor cardiovasculare combinate, efectelor cardiovasculare majore non-fatale și ale mortalității, sau asupra obiectivelor individuale ale IM total, accident vascular cerebral total, mortalitate cardiovasculară sau mortalitate totală, după o perioadă mediană de urmărire de 11,2 ani.²²⁸ În schimb, tratamentul randomizat cu multivitamine a fost asociat cu o reducere modestă (8%), dar semnificativă statistic a riscului de cancer total.²²⁹

Pretinsele beneficii pentru sănătate ale vitaminei D și ale acizilor grași omega-3 marini au primit o atenție din ce în ce mai mare atât în literatura medicală, cât și în presa populară. Mulți clinicieni includ acum teste de sânge pentru vitamina D ca parte a activității de rutină de laborator și recomandă suplimente de vitamina D pacienților fără date definitive ale studiilor randomizate care să susțină eficacitatea. Datele din studii de laborator, studii ecologice, investigații epidemiologice și analize secundare ale studiilor mici randomizate au sugerat un efect protector al vitaminei D împotriva unui număr de boli cronice, inclusiv boli cardiovasculare. Posibilele mecanisme de protecție împotriva bolilor cardiovasculare includ inhibarea inflamației, inhibarea proliferării mușchilor netezi vasculari și a calcificării vasculare, reglarea tensiunii arteriale și a homeostaziei volumului și reglarea metabolismului glucozei.²³⁰ În 2011, Institutul de Medicină a revizuit critic cerințele dietetice pentru calciu și vitamina D din aproape 1000 de studii cu o mare varietate de vitamina D în relație cu sănătatea. Cercetătorii Institutului au concluzionat că, spre

deosebire de dovezile științifice disponibile care susțin un rol cheie al calciului și vitaminei D în sănătatea scheletului, dovezile că vitamina D sau calciul afectează riscul de boli cronice nonscheletale, cum ar fi bolile cardiovasculare și cancerul, este inconsistentă și neconcludentă și nu îndeplinește criteriile pentru stabilirea unei relații cauza-efect. rezultate ca obiective primare prespecificate. Mai mult decât atât, dovezile emergente sugerează o curbă curbilinie sau în formă de U pentru mai multe rezultate legate de vitamina D, inclusiv boli cardiovasculare, cu cele mai scăzute riscuri la niveluri moderate și risc crescut atât la niveluri scăzute, cât și la niveluri ridicate. Raportul Institutului de Medicină a solicitat studii randomizate pentru a determina dacă suplimentele cu doze mari de vitamina D pot reduce riscul de boli non-scheletice și dacă prezintă riscuri pentru sănătate.

În mod similar, vânzările de suplimente cu ulei de pește sunt în creștere, iar un număr tot mai mare de alimente sunt fortificate cu omega-3. Acizii grași omega-3 marini, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), componente ale suplimentelor de pește și ulei de pește, s-au dovedit a fi promițătoare pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în studii de laborator și observaționale, precum și în studii randomizate mari în prevenție secundară sau în medii cu risc ridicat. Acești acizi grași polinesaturați pot avea o serie de mecanisme de cardioprotecție, inclusiv efecte hipotrigliceridemice, efecte hipotensive, scăderea agregării trombocitelor și susceptibilitatea redusă a inimii la aritmii ventriculare. luarea în considerare a consumului de acizi grași omega-3 sub formă de pește sau sub formă de capsule (de exemplu, EPA 1800 mg/zi) la femeile cu hipercolesterolemie și/sau hipertrigliceridemie pentru prevenirea primară și secundară (femeile însărcinate fiind sfătuite să evite consumul de pește cu potențial de cel mai înalt nivel de suplimente cu mercur sau trigliceridemie). pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la o populație generală, totuși. Indiferent dacă acidul alfa-linolenic, acidul gras omega-3 cu lanț scurt găsit în nuci și alte surse de plante, oferă același beneficiu cardiovascular potențial atribuit EPA și DHA găsite în pește, necesită mai multe cercetări.

În acest moment, datele disponibile din studii nu susțin recomandarea suplimentelor cu vitamina D sau ulei de pește pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare. Încercările de evaluare definitivă a rolurilor vitaminei D și uleiului de pește în prevenirea bolilor cardiovasculare abordează această lacună. Aceste studii includ VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL), un studiu randomizat la scară largă, finanțat de NIH, cu vitamina D (colecalfiferol, 2000 UI/zi) și un supliment de acizi grași omega-3 marini (sub formă de supliment cu ulei de pește, EPA plus DHA, 1 g pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a cancerului primar pe zi). Acest studiu aflat în curs de desfășurare a înrolat peste 20.000 de participanți (femei cu vârsta peste 55 de ani și bărbați cu vârsta peste 50 de ani, cu o supra-reprezentare de afro-americieni) fără nicio boală cardiovasculară cunoscută la momentul inițial.²³³

Menopauza și terapia hormonală postmenopauză

Ratele de deces prin boala coronariană specifică vârstei la femei sunt cu aproximativ 10 ani în urmă față de cele ale bărbaților. Rata mortalității prin boli coronariene în rândul femeilor

crește exponențial odată cu vârsta și variază substanțial în funcție de rasă și etnie. Boala cardiovasculară afectează relativ puține femei cu vârsta sub 45 de ani în țările dezvoltate, dar până la vârsta de 60 de ani, este principala cauză de deces în rândul femeilor, atât în Statele Unite, cât și în întreaga lume (vezi și capitolul 77). Peste 80% din decesele cauzate de boli cardiovasculare la femei au loc acum în țările cu venituri mici și medii, ca urmare a longevității în creștere și a populației mari. Deși bărbații prezintă o incidență mai mare a bolilor coronariene la fiecare vârstă, precum și rate mai mari de mortalitate prin bolile coronariene, diferența se micșorează substanțial pe măsură ce ratele femeilor cresc fie după menopauza naturală, fie după ooforectomie bilaterală.^{29,30}

O gamă largă de factori poate explica riscul crescut de boală coronariană după menopauză. Acestea includ modificări adverse ale metabolismului lipidelor și glucozei care au ca rezultat o creștere a colesterolului LDL și o scădere a colesterolului HDL, o creștere a intoleranței la glucoză și modificări ale factorilor hemostatici și ale funcției vasculare. Aceste modificări par să rezulte nu numai din scăderea estrogenului endogen care însoțește menopauza, ci și din schimbarea hormonală către dominanța androgenilor pe măsură ce nivelurile de estradiol scad.

Creșterea observată a bolilor coronariene la femei după menopauză, numeroasele studii observaționale care au demonstrat în mod constant că utilizarea constantă și actuală a terapiei hormonale postmenopauză a fost asociată cu un risc redus de boală coronariană, efectele favorabile observate ale estrogenului oral asupra profilului lipidic în cercetările de bază și studiile clinice mici și ca răspuns la recomandările de la grupuri precum medicii și colegii americani, care preconizează utilizarea pe scară largă. Anii 1990 a terapiei hormonale la femeile aflate în postmenopauză pentru a preveni bolile cardiovasculare, precum și alte boli, cum ar fi osteoporoza și declinul cognitiv și demența. Efectele fiziologice ale estrogenului exogen sunt compatibile cu un efect cardioprotector. Estrogenul reduce LDL și crește nivelul HDL; reduce Lp(a), inhibitorul de tip 1 al activatorului de plasminogen și nivelurile de insulină; inhibă oxidarea LDL; și îmbunătățește funcția vasculară endotelială. Estrogenul are efecte complexe asupra inflamației: nivelurile de fibrinogen scad, în timp ce nivelurile de hsCRP cresc. Multe dintre aceste efecte sunt cele mai mari cu estrogenul oral și minime cu estrogenul transdermic, sugerând un efect de primă trecere la nivelul ficatului. De asemenea, estrogenul poate îmbunătăți toleranța la glucoză.

Intervenții ale terapiei hormonale pentru cardioprotecție Deși datele studiului observațional la femeile care au început terapia hormonală în perioada menopauzei au sugerat în mod constant beneficiile bolii coronariene ale terapiei de substituție hormonală, datele din studiile randomizate nu au demonstrat că înlocuirea cu estrogen și progestin conferă cardioprotecție, în special în rândul femeilor în vârstă. NHLBI WHI, care include două studii randomizate la scară largă, pe termen lung, ale terapiei hormonale, a evaluat rolul terapiei hormonale în prevenirea bolilor cardiovasculare, precum și a evaluat echilibrul beneficiilor și riscurilor terapiei hormonale atunci când este utilizată pentru prevenirea bolilor cronice. Pentru multe

rezultate, WHI este singurul studiu randomizat de mare amploare pe termen lung al femeilor aflate în postmenopauză care utilizează terapie hormonală.

Un braț al WHI a evaluat beneficiile și riscurile relative ale terapiei hormonale combinate cu estrogen conjugat plus acetat de medroxiprogesteron față de placebo la 16.608 femei în postmenopauză, cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani, cu un uter intact la momentul inițial pe o perioadă planificată de 8 ani. Cu toate acestea, după o perioadă medie de urmărire de 5,2 ani, Consiliul de monitorizare a datelor și siguranței studiului a recomandat oprirea studiului cu 3 ani mai devreme, deoarece raportul general risc-beneficiu al terapiei cu estrogen-progesteron a fost nefavorabil. Riscurile din grupul de terapie hormonală în ceea ce privește creșterea bolilor coronariene, accident vascular cerebral, tromboembolism venos și cancer de sân au depășit beneficiile privind reducerea fracturilor și a cancerului de colon. 183 Rapoartele de risc estimate au fost 1,29 (IC 95%, 1,02 la 1,63) pentru boala coronariană, 1,85) și 1,85 la 1,04 la 1,04 la stroke vascular cerebral (1,29). 2,13 (1,39 până la 3,25) pentru embolie pulmonară. Rata de risc pentru boala cardiovasculară totală a fost de 1,22 (1,09 la 1,36). Excesul absolut de risc cardiovascular la 10.000 de ani-persoană atribuit estrogenului plus progestativ au fost cu 7 mai multe evenimente de boală coronariană, cu 8 mai multe accidente vasculare cerebrale și cu 18 mai multe embolii pulmonare, cu încă 8 cancere de sân, cu 6 mai puține cancere colorectale și cu 5 mai puține fracturi de șold (Fig. 42-30).

Riscul crescut de boli cardiovasculare și raportul advers risc-beneficiu a fost neașteptat și părea aparent inexplicabil în fața literaturii existente care susțin conceptul că terapia hormonală este cardioprotectoare. După publicarea acestor rezultate, prescripțiile de terapie hormonală au scăzut brusc și dramatic, deoarece terapia hormonală nu mai era inițiată pentru prevenirea bolilor coronariene. Doi ani mai târziu, brațul fără opoziție estrogen versus placebo al WHI, care includea 10.739 de femei în general sănătoase în postmenopauză, cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani, fără uter, a fost, de asemenea, oprit devreme din cauza unui risc crescut de accident vascular cerebral, în special la subiecții cu vârsta de 60 de ani sau mai mult, în absența beneficiilor nete pentru sănătate după o perioadă de 6 ani. utilizarea de estrogen a fost asociată cu o creștere cu 39% a incidenței accidentului vascular cerebral, o reducere cu 9% a bolilor coronariene și o reducere cu 30% până la 39% a ratei fracturilor.

Discrepanțele dintre rezultatele studiului observațional și rezultatele studiului randomizat au condus la o examinare atentă a modului în care studiile clinice ar fi putut diferi de studiile observaționale în moduri care ar fi putut afecta rezultatele. Analiza detaliată a subgrupurilor de date din studii a ridicat o serie de întrebări fără răspuns cu privire la rolul estrogenilor și altor hormoni în biologia și etiologia bolilor cardiovasculare și a sugerat că vârsta și timpul de la menopauză pot, de fapt, modula efectul estrogenului asupra riscului cardiovascular. femeilor. Aceste diferențe au inclus utilizarea unei singure căi de administrare (orală), a unei singure formulări de estrogen (estrogeni conjugați) și a unui singur progestativ (acetat de medroxiprogesteron). Poate cel mai important, WHI și studiile observaționale au fost efectuate în diferite populații: WHI a înrolat femei în general

sănătoase în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani într-un studiu de prevenire, în timp ce participanții la studiile observaționale au fost în primul rând femei relativ tinere și simptomatice care au început terapia hormonală la începutul menopauzei. Analizele secundare ale WHI au sugerat că diferența dintre constatări este legată parțial de momentul inițierii terapiei hormonale în raport cu

la vârsta și proximitatea menopauzei²³⁷, participanții WHI având în medie 63 de ani și mai mult de 10 ani după menopauză, în timp ce participanții la studiul observațional aveau mai puțin de 55 de ani la momentul inițierii terapiei hormonale și la 2 până la 3 ani de la menopauză. Când datele relevante au fost analizate în funcție de vârstă și timp de la menopauză, brațul estrogen al WHI a părut să fie mai în acord cu studiile observaționale care sugerează că terapia cu estrogen poate reduce riscul de boală coronariană atunci când este inițiată la femeile mai tinere și mai recent în postmenopauză fără uter. Analize ulterioare au indicat că femeile care încep terapia hormonală cu mai mult de 10 ani după menopauză au avut un risc crescut de boală coronariană, dar acele femei la care boala cardiacă a fost diagnosticată în decurs de 10 ani de la menopauză au avut tendința de a avea un risc mai scăzut de boală coronariană.

WHI a oferit dovezi clare că terapia hormonală postmenopauză nu a prevenit boala coronariană la femeile care au început tratamentul la distanță de debutul menopauzei. Cu toate acestea, a rămas întrebarea dacă terapia cu estrogeni inițiată aproape de debutul menopauzei poate reduce riscul de boală coronariană. Două studii au abordat problema momentului de inițiere a terapiei hormonale în ceea ce privește progresia aterosclerozei utilizând imagistica neinvazivă și posibilele efecte ale estrogenului nonoral: studiul în curs de desfășurare Early Versus Late Intervention with Estradiol (ELITE)²³⁸ și Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). KEEPS a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pe o perioadă de 4 ani, cu doze mici de estrogeni equini conjugați oral (CEE) sau estradiol transdermic (E2) și progesteron lunar ciclic la 727 de femei sănătoase (vârsta medie, 52 de ani) care au fost în decurs de 3 ani după menopauză. femeii: scăderea simptomelor de menopauză, depresie și anxietate; creșterea HDL (cu CEE orală); și îmbunătățirea sensibilității la insulină (cu E2 transdermic), fără diferențe semnificative în frecvența evenimentelor adverse, inclusiv diagnosticul de cancer de sân, cancer endometrial, IM, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu (AIT) și boală tromboembolică venoasă, deși numărul absolut de astfel de evenimente a fost extrem de mic. Deși datele au fost liniștitoare că nu au avut loc creșteri ale riscului cardiac în timpul acestei utilizări pe termen scurt a terapiei hormonale, nici regimul hormonal nu a redus sau accelerat semnificativ progresia aterosclerozei, măsurată prin imagistica arterială.²⁴⁰

Din cauza riscurilor sale, multe organizații profesionale au recomandat împotriva utilizării terapiei hormonale la orice vârstă pentru a preveni bolile coronariene și alte boli cronice, inclusiv Grupul operativ al Serviciilor Preventive din SUA, Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie, AHA și Grupul operativ canadian pentru îngrijirea preventivă a sănătății. FDA a revizuit etichetarea pentru toate terapiile hormonale postmenopauză care conțin numai estrogen sau estrogen plus un progestativ pentru a include o avertizare în casetă care

evidențiază riscul crescut de boli de inimă, IM, accident vascular cerebral și cancer de sân. Deoarece singura modalitate de a testa definitiv ipoteza temporală ar fi efectuarea unui studiu randomizat pe femei înscrise în apropierea menopauzei cu rezultate clinice, realitatea ratelor scăzute de evenimente, dimensiunea mare necesară a studiului și durata extinsă a urmăririi, fezabilitatea în ceea ce privește costurile și aderarea, iar aspectele etice necesare sugerează că aceste date vor fi luate în considerare în mod diferit. recomandare.²³⁵

Terapia hormonală își păstrează un rol în practica clinică pentru tratamentul simptomelor de menopauză moderate până la severe.²⁴¹ Construirea unui raport individual risc-beneficiu este de o importanță cheie, încorporând prioritățile privind sănătatea și calitatea vieții femeii, precum și riscul acesteia de apariție a diferitelor boli. Într-o reevaluare a declarației de poziție bazată pe dovezi publicată de Societatea Nord-Americană de Menopauză în 2010 cu privire la recomandările pentru terapia hormonală pentru femeile aflate în postmenopauză, Declarația de poziție a terapiei hormonale din 2012 a Societății²⁴² a concluzionat că dovezile actuale susțin inițierea terapiei hormonale în timpul perioadei de menopauză pentru a preveni femeile cu risc crescut de menopauză și osteoză. fractură. Terapia hormonală prezintă un risc absolut scăzut la femeile sănătoase cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani, în timp ce terapia hormonală pe termen lung sau inițierea terapiei hormonale la femeile în vârstă este asociată cu riscuri mai mari. Recomandarea Societății pentru durata terapiei a fost diferită între terapia combinată cu estrogen și terapia cu estrogen singur. Raportul beneficiu-risc mai favorabil pentru terapia cu estrogen permite mai multă flexibilitate în prelungirea duratei de utilizare în comparație cu terapia combinată estrogen-progestativ, pentru care apariția mai devreme a riscului crescut de cancer de sân exclude o recomandare pentru utilizarea estrogen-progestativ peste 3 până la 5 ani.

Programe comunitare și de intervenție cu factori de risc multipli

În ciuda intervențiilor care vizează pacienții individuali, povara bolilor cardiovasculare continuă să crească (a se vedea capitolul 1). În Statele Unite, peste 2 milioane de atacuri de cord și accidente vasculare cerebrale au loc anual, iar bolile cardiovasculare rămân principala cauză de deces, cu pierderile medicale și de productivitate aferente estimate depășind 450 de miliarde de dolari în fiecare an.³⁵ La nivel mondial, bolile coronariene și accidentul vascular cerebral sunt acum primele două cauze de deces chiar și în țările în curs de dezvoltare economică, unde numărul deceselor cauzate de complicațiile aterosclerozei și deceselor cauzate de malnutriție depășește acum infecția și malnutriția.

Într-un efort de a aborda această povară pe plan intern, mai multe grupuri, inclusiv Departamentul de Sănătate și Servicii Umane, au lansat inițiativa „Million Hearts” pentru a preveni 1 milion de atacuri de cord și accidente vasculare cerebrale în următorii 5 ani în Statele Unite.²⁴³ Această inițiativă are două abordări complementare, una clinică și una bazată pe comunitate. Pentru pacienții individuali, Million Hearts vizează „ABCS” - aspirina pentru pacienții cu risc ridicat, controlul tensiunii arteriale, reducerea colesterolului și renunțarea la fumat. La nivel de comunitate, Million Hearts susține politicile pentru

restricția de sodiu și eliminarea grăsimilor trans artificiale din dietă, împreună cu implementarea politicilor și programelor menite să reducă dramatic consumul de țigări și

FIGURA 42-31 Riscul de deces pe parcursul vieții din cauza bolilor cardiovasculare în rândul bărbaților (sus) și femeilor (jos) la vârsta de 55 de ani, în funcție de sarcina agregată a factorilor de risc și ajustat pentru riscurile concurente de deces. (Din Berry JD, Dyer A, Cai X, et al: Lifetime risks of cardiovascular disease. N Engl J Med 366:321, 2012.)

TOATE CAUZA

CARDIOVASCULAR

INIMA ISCHEMICĂ

MORTALITATEA

cc 0

0 <*>12- cc

LU

o 8-

cc 0

cc 4-

LLI

0

0-1

cc 0

NU. DE CARDIOVASCULAR

METRICA DE SĂNĂTATE

NU. A METRICILOR DE SĂNĂTATE CARDIOVASCULARĂ

NU. A METRICILOR DE SĂNĂTATE CARDIOVASCULARĂ

TOATE CAUZA

CARDIOVASCULAR

MORTALITATEA

MORTALITATEA BOALA

MORTALITATEA

CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare

FOLLOW-UP (ani) FOLLOW-UP (ani) FOLLOW-UP (ani)

FIGURA 42-32 Ratele de mortalitate standardizate în funcție de vârstă și sex (rândul de sus) și curbele Kaplan-Meier (rândul de jos) pentru mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea prin boala cardiacă ischemică în funcție

de numărul de metrici ale sănătății cardiovasculare atinse. (Din Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al: Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality between US adult. JAMA 307:1273, 2003.)

expunerea la fumul pasiv. Inițiativa subliniază, de asemenea, programe concepute pentru a crește accesul comunității la facilități de exerciții fizice și la programe care vizează reducerea greutateii și nutriția.

Succesul trecut în programele sponsorizate la nivel federal care limitează publicitatea pentru tutun și care impun etichetarea alimentelor sprijină eficacitatea unor astfel de abordări bazate pe comunitate. Inovațiile în acoperirea pentru îngrijirea preventivă necesită luare în considerare. Într-un studiu recent din America de Nord, eliminarea coplăților pentru medicamentele preventive a îmbunătățit aderența fără a crește costurile generale ale asistenței medicale.²⁴⁴ Studiile randomizate în grup au arătat, de asemenea, fezabilitatea implementării unor intervenții cu mai multe fațete folosind terapii bazate pe dovezi în economiile în curs de dezvoltare.²⁴⁵ Schimbările în mediile de viață și designul urban pot avea un impact favorabil asupra controlului vascular al populației²⁴.

Intervențiile comunitare au o relevanță deosebită pentru prevenire în abordarea riscului pe parcursul vieții, mai degrabă decât riscul pe 10 ani. După cum s-a arătat recent în meta-analiză a 18 studii de cohortă care au implicat 257.000 de persoane din Statele Unite, cei cu profiluri de factori de risc „optime” au avut riscuri substanțial mai mici de deces din cauza bolilor cardiovasculare până la vârsta de 80 de ani, în comparație cu cei cu doi sau mai mulți factori de risc majori. Cei cu factori de risc controlați au avut, de asemenea, riscuri semnificativ mai mici de-a lungul vieții de boală coronariană letală sau de infarct nonfatal, precum și de accident vascular cerebral letal și nefatal³ (Fig. 42-31). Aceste efecte au menținut coerența între cohortele de naștere și grupurile etnice și între bărbați și femei. Estimările riscului pe parcursul vieții sugerează astfel că eforturile de a reduce povara bolilor cardiovasculare în avans vor necesita prevenirea dezvoltării factorilor de risc (prevenire primordială) împreună cu tratamentul factorilor de risc stabiliți (prevenție primară).

Dovezile susțin realizabilitatea îmbunătățirilor la nivel de populație. Tinerii americani²⁴⁷ și adulții²⁴⁸ au prezentat tendințe favorabile ale nivelurilor lipidelor în ultimul deceniu. În schimb, în aceeași perioadă, prevalența obezității în Statele Unite nu a scăzut²⁰¹, iar prevalența factorilor majori de risc cardiovascular rămâne deosebit de ridicată în rândul grupurilor minoritare²⁴⁹.

Recent, AHA a încurajat populația SUA să îndeplinească șapte parametri de sănătate cardiovasculară: să nu fumeze, să fie activ fizic, să aibă un nivel normal de tensiune arterială, glucoză, colesterol și greutate și să mănânce o dietă sănătoasă. Aceste metrici simplificate, introduse cu ușurință în cabinetul de asistență medicală primară, precum și în centrele

comunitare de wellness, se corelează strâns cu mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea prin cardiopatie ischemică²⁵⁰ (Fig. 42-32). Prin urmare, reducerea la practica a preceptelor și a bazei de dovezi revizuite în acest capitol și în capitolele conexe ar putea produce beneficii prodigioase pentru sănătatea publică la nivel mondial.

Referințe

Regândirea abordărilor de bază ale prevenției primare

Cook NR, Paynter NP, Eaton CB și colab.: Comparația scorurilor de risc Framingham și Reynolds pentru predicția globală a riscului cardiovascular în inițiativa multietnică pentru sănătatea femeilor. *Circulație* 125:1748, 2012.

Ridker PM: Ce funcționează și în cine? O abordare simplă, ușor de aplicat, bazată pe dovezi, a ghidurilor pentru terapia cu statine. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:592, 2012.

Berry JD, Dyer A, Cai X, et al: Riscurile de viață ale bolilor cardiovasculare. *N Engl J Med* 366:321,

2012.

Wanner C, Krane V, Marz W și colab: Atorvastatin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 supuși hemodializei. *N Engl J Med* 353:238, 2005.

Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE și colab: Rosuvastatina și evenimentele cardiovasculare la pacienții supuși hemodializei. *N Engl J Med* 360:1395, 2009.

Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R și colab.: Efectul rosuvastatinului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet* 372:1231, 2008.

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al: Rosuvastatin la pacienții mai în vârstă cu insuficiență cardiacă sistolică. *N Engl J Med* 357:2248, 2007.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA și colab: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. *N Engl J Med* 359:2195, 2008.

Downs JR, Clearfield M, Weis S și colab.: Prevenirea primară a evenimentelor coronariene acute cu lovastatin la bărbați și femei cu niveluri medii de colesterol: Rezultatele AFCAPS/TexCAPS. Studiu de prevenire a aterosclerozei coronariene din Forțele Aeriene/Texas. *JAMA* 279:1615, 1998.

Nakamura H, Arakawa K, Itakura H și colab.: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu pravastatină în Japonia (mega studiu): un studiu prospectiv randomizat controlat. *Lancet* 368:1155, 2006.

Ce funcționează și în cine? O alternativă simplă bazată pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare

Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al: Beneficiile cardiovasculare și riscurile diabetului zaharat ale terapiei cu statine în prevenția primară: O analiză din studiul JUPITER. Lancet 380:565, 2012.

Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L și colab.: Efectele scăderii colesterolului LDL cu terapia cu statine la persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: Meta-analiză a datelor individuale din 27 de studii randomizate. Lancet 380:581, 2012.

Ridker PM, Kastelein JJ, Genest J, Koenig W: Proteina C reactivă și colesterolul sunt predictorii la fel de puternici ai riscului cardiovascular și ambele sunt importante pentru îngrijirea clinică de calitate. Eur Heart J 34:1258, 2013.

Ridker PM, Wilson PW: O abordare bazată pe studii a ghidurilor privind statine. JAMA 310:1123, 2013.

Fuzionarea epidemiologiei și a probelor din studiile randomizate:

De ce să măsoari factorii de risc?

Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Inflamația în ateroscleroză: de la fiziopatologie la practică. J Am Coll Cardiol 54:2129, 2009.

Duewell P, Kono H, Rayner KJ și colab.: inflamazomii NLRP3 sunt necesari pentru aterogeneza și activați de cristalele de colesterol. Nature 464:1357, 2010.

Markerii de risc convenționali și intervențiile lor

Centers for Disease Control and Prevention (SUA), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (SUA), Office on Smoking and Health (SUA): Cum fumul de tutun cauzează boala: Biologia și baza comportamentală pentru boala atribuibilă fumatului: Un raport al Chirurgului General. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2010. (www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/index.htm).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mortalitatea datorată fumatului, ani de viață potențial pierduți și pierderi de productivitate — Statele Unite, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57:1226, 2008.

Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al: pericolele secolului 21 ale fumatului și beneficiile renunțării în Statele Unite. N Engl J Med 368:341, 2013.

Thun MJ, Carter BD, Feskanich D și colab.: tendințele de 50 de ani în mortalitatea legată de fumat în Statele Unite. N Engl J Med 368:351, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: 2011 National Health Interview Survey (NHIS) Public Use Data Release. Divizia de Statistică a Interviuilor de Sănătate. Centrul Național de Statistică în Sănătate, 2012.

Agaku I, King B, Dube SR, et al: Current cigarette smoking between adults—United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:889, 2012.
(www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6144a2.htm).

Organizația Mondială a Sănătății: Tutun. Fișă informativă nr. 339. 2012.
(www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html).

Organizația Mondială a Sănătății: Raportul OMS privind epidemia globală de tutun, 2008. Pachetul MPOWER. Inițiativa fără tutun. (www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/index.html).

Malarcher A, Dube S, Shaw L și colab.: Renunțarea la fumat printre adulți — Statele Unite ale Americii, 2001

MMRW Morb Mortal Wkly Rep 60:1513, 2011.

West R, Zatonski W, Cedzynska M, și colab: studiu controlat cu placebo al citizinei pentru renunțarea la fumat. N Engl J Med 365:1193, 2011.

Koh HK, Sebelius KG: Încheierea epidemiei de tutun. JAMA 308:767, 2012.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune 42:1206, 2003.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 127:e6, 2013.

Rillamas-Sun E, Beasley JM, Lacroix A: Prezentare generală a factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare. În Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM (eds): Women and Health. a 2-a ed. San Diego, Academic Press, 2013, pp 949-964.

Redmond N, Baer HJ, Hicks LS: Comportamentele de sănătate și disparitatea rasială în controlul tensiunii arteriale în Sondajul Național de Sănătate și Nutriție. Hipertensiune arterială 57:383,

2011.

Howard G, Prineas R, Moy C și colab: Diferențele rasiale și geografice în conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii: motivele diferențelor geografice și rasiale în studiul accidentului vascular cerebral. Stroke 37:1171, 2006.

Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al: Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. Circulation 124:1046, 2011.

Lee M, Saver JL, Chang B și colab: Prezența prehipertensiunii inițiale și riscul de accident vascular cerebral: O meta-analiză. *Neurologie* 77:1330, 2011.

Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA și colab.: Prognoza viitorului bolilor cardiovasculare în Statele Unite: o declarație de politică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 123:933, 2011.

Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A: Povara globală a bolilor legate de tensiunea arterială, 2001. *Lancet* 371:1513, 2008.

Ibrahim MM, Damasceno A: Hipertensiunea în țările în curs de dezvoltare. *Lancet* 380:611, 2012.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al: Povara globală a hipertensiunii arteriale: Analiza datelor la nivel mondial. *Lancet* 365:217, 2005.

Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC: Factorii de risc privind dieta și stilul de viață asociați cu hipertensiunea arterială incidentă la femei. *JAMA* 302:401, 2009.

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K și colab.: Ghiduri bazate pe eficiență pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei-Actualizare 2011: un ghid de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 123:1243, 2011.

Reckelhoff JF, Wofford M: Hipertensiunea la femei. În Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, (eds): *Women and Health*. a 2-a ed. San Diego, Academic Press, 2013, pp 1069-1079.

Ferrannini E, Cushman WC: Diabet și hipertensiune arterială: Companiile răi. *Lancet* 380:601, 2012.

Gray L, Lee IM, Sesso HD, Batty GD: Tensiunea arterială la vârsta adultă timpurie, hipertensiunea la vârsta mijlocie și mortalitatea viitoare prin boli cardiovasculare: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol* 58:2396, 2011.

Screening pentru hipertensiune arterială: US Preventive Services task force declarație de recomandare de reafirmare. *Ann Intern Med* 147:783, 2007.

Rosendorff C, Black HR, Cannon CP și colab.: Tratatamentul hipertensiunii în prevenirea și managementul bolii cardiace ischemice: o declarație științifică a Consiliului American Heart Association pentru Cercetare pentru Hipertensiune arterială și a Consiliului pentru Cardiologie Clinică și Epidemiologie și Prevenire. *Circulație* 115:2761, 2007.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și din experți invitați). Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară (EACPR). *Eur Heart J* 33:1635, 2012.

Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE și colab: Valoarea prevenției primordiale și primare pentru bolile cardiovasculare: O declarație de politică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 124:967, 2011.

Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Tensiunea arterială, accident vascular cerebral și boală coronariană. Partea 2, reduceri pe termen scurt ale tensiunii arteriale: prezentare generală a studiilor randomizate de medicamente în contextul lor epidemiologic. *Lancet* 335:827, 1990.

Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM și colab.: Beta-blocante pentru hipertensiune arterială. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD002003, 2007.

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab.: Tratatamentul hipertensiunii la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* 358:1887, 2008.

Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al: ACCF/AHA 2011 document de consens de experți privind hipertensiunea la vârstnici: un raport al grupului de lucru al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți clinici. *Circulație* 123:2434, 2011.

Bertoia ML, Waring ME, Gupta PS și colab.: Implicațiile noilor linii directoare pentru hipertensiune în Statele Unite. *Hipertensiune arterială* 60:639, 2012.

Aronow WS: Ghid pentru hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* 58:347, 2011.

Chobanian AV: Mesaje mixte privind obiectivele tensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* 57:1039, 2011.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* 362:1575, 2010.

Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH: Țintele tensiunii arteriale la subiecții cu diabet zaharat de tip 2/glicemie cu afectare a jeun: Observații din metaanalizele tradiționale și bayesiene cu efecte aleatorii ale trialurilor randomizate. *Circulație* 123:2799, 2011.

Laurent S, Schlaich M, Esler M: noi medicamente, proceduri și dispozitive pentru hipertensiune arterială. *Lancet* 380:591, 2012.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolilor coronariene. *N Engl J Med* 354:1264, 2006.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J și colab.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intense a colesterolului LDL: O meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate. *Lancet* 376:1670, 2010.

Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al: Terapia cu statine și riscul de a dezvolta diabet de tip 2: O meta-analiză. *Diabetes Care* 32:1924, 2009.

Preiss D, Seshasai SR, Welsh P și colab: Risc de diabet incident cu doză intensivă în comparație cu terapia cu statine în doză moderată: O meta-analiză. JAMA 305:2556, 2011.

Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD și colab.: Efectul unui anticorp monoclonal la PCSK9 asupra colesterolului LDL. N Engl J Med 366:1108, 2012.

Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ și colab.: Efectul a două regimuri intensive de statine asupra progresiei bolii coronariene. N Engl J Med 365:2078, 2011.

Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al: Capacitatea de eflux al colesterolului, funcția lipoproteinelor de înaltă densitate și ateroscleroza. N Engl J Med 364:127, 2011.

Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al: Asocierea nivelurilor de colesterol LDL, colesterol non-HDL și apolipoproteină B cu risc de evenimente cardiovasculare în rândul pacienților tratați cu statine: o meta-analiză. JAMA 307:1302, 2012.

Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM și colab: HDL colesterol și risc rezidual de primele evenimente cardiovasculare după tratamentul cu terapie puternică cu statine: o analiză din studiul JUPITER. Lancet 376:333, 2010.

Boden WE, Probstfield JL, Anderson T și colab: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine. N Engl J Med 365:2255, 2011.

Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC și colab: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2. N Engl J Med 362:1563, 2010.

Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M și colab: Efectele torcetrapib la pacienții cu risc crescut de evenimente coronariene. N Engl J Med 357:2109, 2007.

Schwartz GG, Olsson AG, Abt M și colab: Efectele dalcetrapib la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent. N Engl J Med 367:2089, 2012.

Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al: plasma HDL colesterol și riscul de infarct miocardic: un studiu de randomizare mendelian. Lancet 380:572, 2012.

Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L și colab: Markeri legați de lipide și predicție a bolilor cardiovasculare. JAMA 307:2499, 2012.

Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, și colab.: La tratament non-high-density lipoprotein colesterol, apolipoprotein B, trigliceride și proporții lipidice în relație cu riscul vascular rezidual după tratamentul cu terapie puternică cu statine: JUPITER (Justificarea utilizării statinelor în prevenirea: o evaluare a intervenției Rovasu Trialatatin). J Am Coll Cardiol 59:1521, 2012.

Mora S, Otvos JD, Rifai N și colab: Profilele particulelor de lipoproteine prin rezonanță magnetică nucleară în comparație cu lipidele și apolipoproteinele standard în prezicerea bolilor cardiovasculare incidente la femei. Circulație 119:931, 2009.

Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA și colab.: Utilitatea clinică a markerilor inflamatori și testarea avansată a lipoproteinelor: Sfaturi de la un grup de experți de specialiști în lipide. *J Clin Lipidol* 5:338, 2011.

Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al: Trigliceridele și riscul de boală coronariană: 10.158 de cazuri incidente printre 262.525 de participanți la 29 de studii prospective occidentale. *Tiraj* 115:450, 2007.

Bansal S, Buring JE, Rifai N și colab.: Postul în comparație cu trigliceridele fără post și riscul de evenimente cardiovasculare la femei. *JAMA* 298:309, 2007.

Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A: Trigliceridele care nu sunt a jeun și riscul de infarct miocardic, boală cardiacă ischemică și deces la bărbați și femei. *JAMA* 298:299, 2007.

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al: Asocierea între suplimentarea cu acizi grași omega-3 și riscul de evenimente majore ale bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *JAMA* 308:1024, 2012.

Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR și colab.: acizi grași n-3 și rezultate cardiovasculare la pacienții cu disglucemie. *N Engl J Med* 367:309, 2012.

Keech A, Simes RJ, Barter P, et al: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul de teren): studiu controlat randomizat. *Lancet* 366:1849, 2005.

Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R: Trigliceride și boli de inimă: încă o ipoteză? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1716, 2011.

Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM și colab: Risc crescut de boală cardiovasculară înainte de diagnosticul clinic al diabetului de tip 2. *Diabetes Care* 25:1129, 2002.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA și colab.: Sindromul metabolic și mortalitatea totală și bolile cardiovasculare la bărbații de vârstă mijlocie. *JAMA* 288:2709, 2002.

Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A și colab.: Diabet zaharat, glucoză a jeun și risc de deces specific cauzei. *N Engl J Med* 364:829, 2011.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: proteina C-reactivă, sindromul metabolic și riscul de evenimente cardiovasculare incidente: o urmărire de 8 ani a 14.719 femei americane sănătoase inițial. *Circulation* 107:391, 2003.

Donath MY, Shoelson SE: Diabetul de tip 2 ca boală inflamatorie. *Nat Rev Immunol* 11:98, 2011.

Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS și colab.: adipozitatea copilăriei, adipozitatea adulților și factorii de risc cardiovascular. *N Engl J Med* 365:1876, 2011.

Tirosh A, Shai I, Afek A, et al: Traiectoria IMC a adolescentului și riscul de diabet versus boală coronariană. N Engl J Med 364:1315, 2011.

Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L și colab.: Cartiere, obezitate și diabet - un experiment social randomizat. N Engl J Med 365:1509, 2011.

Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S și colab.: Chirurgia bariatrică și prevenirea diabetului de tip 2 la subiecții obezi suedezi. N Engl J Med 367:695, 2012.

Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al: Chirurgia bariatrică versus terapia medicală convențională pentru diabetul de tip 2. N Engl J Med 366:1577, 2012.

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K și colab.: Chirurgia bariatrică versus terapia medicală intensivă la pacienții obezi cu diabet. N Engl J Med 366:1567, 2012.

Gerstein HC, Miller ME, Genuth S și colab.: Efectele pe termen lung ale scăderii intensive a glicemiei asupra rezultatelor cardiovasculare. N Engl J Med 364:818, 2011.

Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR și colab.: Insulină bazală și cardiovasculare și alte rezultate în disglucemie. N Engl J Med 367:319, 2012.

Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG și colab.: Schimbarea stilului de viață și mobilitatea la adulții obezi cu diabet de tip 2. N Engl J Med 366:1209, 2012.

Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ 324:71, 2002.

Parekh AK, Galloway JM, Hong Y, Wright JS: Aspirina în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare. N Engl J Med 368:204, 2013.

Baigent C, Blackwell L, Collins R și colab.: Aspirina în prevenirea primară și secundară a bolilor vasculare: meta-analiză în colaborare a datelor despre participanți individuali din studiile randomizate. Lancet 373:1849, 2009.

Bartolucci AA, Tendera M, Howard G: Meta-analiză a mai multor studii de prevenire primară a evenimentelor cardiovasculare folosind aspirina. Am J Cardiol 107:1796, 2011.

De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al: Asocierea utilizării aspirinei cu sângerări majore la pacienții cu și fără diabet. JAMA 307:2286, 2012.

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K și colab.: Aspirină în doză mică pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent. N Engl J Med 367:1979, 2012.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al: Aspirina pentru prevenirea recurenței tromboembolismului venos. N Engl J Med 366:1959, 2012.

Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG și colab.: Efectele pe termen scurt ale aspirinei zilnice asupra incidenței cancerului, a mortalității și a morții non-vasculare: Analiza evoluției în timp a riscurilor și beneficiilor în 51 de studii randomizate controlate. *Lancet* 379:1602, 2012.

Siller-Matula JM: Complicații hemoragice asociate cu aspirina: un pericol subestimat în practica clinică? *JAMA* 307:2318, 2012.

Wolff T, Miller T, Ko S: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare: o actualizare a dovezilor pentru US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 150:405,

2009.

Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet. *J Am Coll Cardiol* 55:2878, 2010.

Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al: Efectele unei polipilule (policap) asupra factorilor de risc la persoanele de vârstă mijlocie fără boli cardiovasculare (TIPS): Un studiu de fază II, dublu-orb, randomizat. *Lancet* 373:1341, 2009.

Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC: Prevenirea bolilor cardiovasculare cu un regim multidrog în lumea în curs de dezvoltare: O analiză cost-eficacitate. *Lancet* 368:679, 2006.

Lonn E, Bosch J, Teo KK, et al: Polipilula în prevenirea bolilor cardiovasculare: concepte cheie, starea actuală, provocări și direcții viitoare. *Tiraj* 122:2078, 2010.

Rodgers A, Patel A, Berwanger O, et al: Un studiu internațional randomizat controlat cu placebo al unei pilule combinate cu patru componente („polipilulă”) la persoanele cu risc cardiovascular crescut. *PLoS One* 6:e19857, 2011.

Markeri de risc neconvenționali și intervenții asociate

Ridker PM, Rifai N, Rose L și colab.: Comparație a nivelului de colesterol al proteinei C reactive și al lipoproteinelor cu densitate joasă în predicția primelor evenimente cardiovasculare. *N Engl J Med* 347:1557, 2002.

Khot UN, Khot MB, Bajzer CT și colab: Prevalența factorilor de risc convenționali la pacienții cu boală coronariană. *JAMA* 290:898, 2003.

Greenland P, Knoll MD, Stamler J, și colab: Factori de risc majori ca antecedente ale evenimentelor de boală coronariană letale și nefatale. *JAMA* 290:891, 2003.

Ridker PM: Proteina C reactivă: Optzeci de ani de la descoperire până la apariția ca un marker de risc major pentru bolile cardiovasculare. *Clin Chem* 55:209, 2009.

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G și colab: Concentrația proteinei C-reactive și riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate: metaanaliză individuală a participantului. *Lancet* 375:132, 2010.

Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al: proteina C-reactivă, fibrinogen și predicția bolilor cardiovasculare. *N Engl J Med* 367:1310, 2012.

Wilson PW, Pencina M, Jacques P, et al: proteina C-reactivă și reclasificarea riscului cardiovascular în studiul inimii Framingham. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 1:92, 2008.

Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al: 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations. *Can J Cardiol* 25:567, 2009.

Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al: proteina C-reactivă și istoricul parental îmbunătățesc predicția globală a riscului cardiovascular: scorul de risc Reynolds pentru bărbați. *Circulație* 118:2243, 2008.

DeFilippis AP, Blaha MJ, Ndumele CE și colab: Asocierea scorurilor de risc Framingham și Reynolds cu incidența și progresia calcificării arterei coronare în MESA (Studiu multi-etnic al aterosclerozei). *J Am Coll Cardiol* 58:2076, 2011.

Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA și colab.: Un studiu randomizat de rosuvastatină în prevenirea tromboembolismului venos. *N Engl J Med* 360:1851, 2009.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Reducerea proteinei C-reactive și a colesterolului LDL și a ratelor evenimentelor cardiovasculare după inițierea rosuvastatinului: un studiu prospectiv al studiului JUPITER. *Lancet* 373:1175, 2009.

Braunwald E: Crearea unei controverse acolo unde nu există: Rolul important al proteinei C-reactive în studiile CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROOVE IT, REVERSAL, A la Z, JUPITER, HEART PROTECTION și ASCOT. *Eur Heart J* 33:430, 2012.

Ridker PM, Cannon CP, Morrow D și colab: Nivelurile proteinei C-reactive și rezultatele după terapia cu statine. *N Engl J Med* 352:20, 2005.

Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Terapia cu statine, colesterolul LDL, proteina C-reactivă și boala arterei coronare. *N Engl J Med* 352:29, 2005.

Mora S, Glynn RJ, Hsia J, și colab.: Statine pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la femeile cu proteină C reactivă de înaltă sensibilitate sau dislipidemie: rezultate din justificarea utilizării statinelor în prevenire: un trial de intervenție care evaluează rosuvastatin (JUPITER) și meta-analiză a femeilor trials de prevenire primară. *Tiraj* 121:1069, 2010.

Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG și colab: Rosuvastatin pentru prevenirea primară la persoanele în vârstă cu proteină C-reactivă crescută și niveluri scăzute până la medii ale

colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută: analiza exploratorie a unui studiu randomizat. *Ann Intern Med* 152:488, 2010.

Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM: Rosuvastatina în prevenirea accidentului vascular cerebral în rândul bărbaților și femeilor cu niveluri crescute de proteină C reactivă: Justificarea utilizării statinelor în prevenire: un studiu de intervenție care evaluează Rosuvastatin (JUPITER). *Circulație* 121:143, 2010.

Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J: Eficiența costurilor a testării proteinei C-reactive și a tratamentului cu rosuvastatină pentru pacienții cu niveluri normale de colesterol. *J Am Coll Cardiol* 57:784, 2011.

Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF și colab: Căile receptorilor interleukin-6 în boala coronariană: o meta-analiză în colaborare a 82 de studii. *Lancet* 379:1205, 2012.

Ridker PM: Trecând dincolo de JUPITER: Inhibarea inflamației va reduce ratele evenimentelor vasculare? *Curr Atheroscler Rep* 15:295, 2013.

Wang TJ, Wollert KC, Larson MG și colab: Utilitatea prognostică a biomarkerilor noi ai stresului cardiovascular: Studiul inimii Framingham. *Circulație* 126:1596, 2012.

Danesh J, Lewington S, Thompson SG și colab: Nivelul fibrinogenului plasmatic și riscul de boli cardiovasculare majore și mortalitate nonvasculară: metaanaliza unui participant individual. *JAMA* 294:1799, 2005.

Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, Koenig W: Relația dintre masa și activitatea fosfolipazei a(2) asociate lipoproteinelor cu evenimentele vasculare incidente în rândul pacienților de prevenție primară alocați placebo sau terapiei cu statine: o analiză din studiul JUPITER. *Clin Chem* 58:877, 2012.

Activitatea și masa fosfolipazei a(2) asociate lipoproteinei în relație cu boala vasculară și mortalitatea nonvasculară. *J Intern Med* 268:348, 2010.

Stein EA: Măsurătorile fosfolipazei a(2) asociate lipoproteinei: Masă, activitate, dar productivitate redusă. *Clin Chem* 58:814, 2012.

Ridker PM, Howard CP, Walter V, și colab.: Efectele inhibării interleukinei-1beta cu canakinumab asupra hemoglobinei A1c, lipidelor, proteinei C reactive, interleukinei-6 și fibrinogenului: un studiu de fază IIb randomizat, controlat cu placebo. *Circulație* 126:2739, 2012.

Erqou S, Kaptoge S, Perry PL și colab: Concentrația de lipoproteine (a) și riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate nonvasculară. *JAMA* 302:412, 2009.

Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Niveluri extreme de lipoproteine (a) și risc de infarct miocardic în populația generală: Studiul Copenhagen City Heart. *Circulație* 117:176, 2008.

Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: Lipoproteina (a), măsurată cu un test independent de mărimea izoformei apolipoproteinei (a) și riscul de evenimente cardiovasculare viitoare în rândul femeilor sănătoase inițial. JAMA 296:1363, 2006.

Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG: Lipoproteine (a) crescute genetic și risc crescut de infarct miocardic. JAMA 301:2331, 2009.

Clarke R, Peden JF, Hopewell JC și colab: Variante genetice asociate cu nivelul de lipoproteine lp(a) și boala coronariană. N Engl J Med 361:2518, 2009.

Klerk M, Verhoef P, Clarke R și colab.: Polimorfismul MTHFR 677C^T și riscul de boală coronariană: o meta-analiză. JAMA 288:2023, 2002.

Zee RY, Mora S, Cheng S și colab.: Homocisteină, polimorfismul 5,10-metilentetrahidrofolat reductază 677C>T, aportul de nutrienți și boala cardiovasculară incidentă la 24.968 de femei inițial sănătoase. Clin Chem 53:845, 2007.

Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al: Scăderea homocisteinei la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic pentru a preveni accidentul vascular cerebral recurent, infarctul miocardic și moartea: studiu controlat randomizat de intervenție cu vitamine pentru prevenirea accidentului vascular cerebral (VISP). JAMA 291:565, 2004.

Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al: Scăderea homocisteinei și evenimente cardiovasculare după infarctul miocardic acut. N Engl J Med 354:1578, 2006.

Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ și colab: Scăderea homocisteinei cu acid folic și vitamine B în bolile vasculare. N Engl J Med 354:1567, 2006.

Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS și colab.: Efectul scăderii homocisteinei asupra mortalității și bolilor vasculare în boala renală cronică avansată și boala renală în stadiu terminal: un studiu controlat randomizat. JAMA 298:1163, 2007.

Casas JP, Bautista LE, Smeeth L și colab.: Homocisteină și accident vascular cerebral: Dovezi privind o legătură cauzală din randomizarea mendeliană. Lancet 365:224, 2005.

Loscalzo J: Studii cu homocisteină - rezultate clare din motive complexe. N Engl J Med 354:1629, 2006.

Grayburn PA: Interpretarea scorului de calciu coronarian. N Engl J Med 366:294, 2012.

Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ și colab.: Măsurători comune ale grosimii intima-media a carotidei în predicția riscului cardiovascular: O meta-analiză. JAMA 308:796, 2012.

Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM și colab: Grosimea intima-media a peretelui carotidian și evenimentele cardiovasculare. N Engl J Med 365:213, 2011.

Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S și colab.: Stratificarea riscului coronarian, discriminarea și îmbunătățirea reclasificării bazate pe cuantificarea aterosclerozei coronariene subclinice: Studiul de amintire Heinz Nixdorf. *J Am Coll Cardiol* 56:1397, 2010.

Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS și colab: Comparație a markerilor de risc noi pentru îmbunătățirea evaluării riscului cardiovascular la persoanele cu risc intermediar. *JAMA* 308:788, 2012.

Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ și colab.: Impactul scanării calciului arterelor coronare asupra factorilor de risc coronarieni și a testării în aval a studiului prospectiv randomizat EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research). *J Am Coll Cardiol* 57:1622, 2011.

Greenland P, LaBree L, Azen SP și colab: Scorul de calciu al arterei coronare combinat cu scorul Framingham pentru predicția riscului la indivizii asimptomatici. *JAMA* 291:210, 2004.

Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P: Imagistica anatomică și funcțională non-invazivă a inflamației vasculare și a plăcii instabile. *Eur Heart J* 33:1309, 2012.

Young LH, Wackers FJ, Chyun DA și colab.: Rezultate cardiace după screening-ul pentru boala coronariană asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: Studiul DIAD: Un studiu controlat randomizat. *JAMA* 301:1547, 2009.

Lauer MS: Angiografia CT: În primul rând, primul lucru. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:1, 2009.

Fugger L, McVean G, Bell JI: Studii de asociere la nivel de genom și boala comună - realizând utilitatea clinică. *N Engl J Med* 367:2370, 2012.

Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al: Relevanța biologică, clinică și populațională a 95 de loci pentru lipidele din sânge. *Nature* 466:707, 2010.

O'Donnell CJ, Nabel De exemplu: Genomica bolilor cardiovasculare. *N Engl J Med* 365:2098, 2011.

Roberts R, Stewart AF: Genele și boala coronariană: Unde suntem? *J Am Coll Cardiol* 60:1715, 2012.

Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al: Predicția riscului de boală cardiovasculară cu și fără cunoștințe despre variația genetică la cromozomul 9p21.3. *Ann Intern Med* 150:65, 2009.

Kathiresan S, Melander O, Anevski D, et al: Polimorfisme asociate cu colesterolul și riscul de evenimente cardiovasculare. *N Engl J Med* 358:1240, 2008.

Paynter NP, Chasman DI, Pare G și colab: Asociere între un scor de risc genetic bazat pe literatură și evenimente cardiovasculare la femei. *JAMA* 303:631, 2010.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM: Genomica și răspunsul la medicamente. N Engl J Med 364:1144, 2011.

SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al: variante SLC01B1 și miopatie indusă de statine - un studiu la nivel de genom. N Engl J Med 359:789, 2008.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab: Polimorfismele citocromului p-450 și răspunsul la clopidogrel. N Engl J Med 360:354, 2009.

Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr, și colab: Boala cardiovasculară parentală ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare la adulții de vârstă mijlocie: un studiu prospectiv asupra părinților și descendenților. JAMA 291:2204, 2004.

Expuneri de mediu și intervenții asociate

Depresia actuală în rândul adulților — Statele Unite ale Americii, 2006 și 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 59:1229, 2010.

Centre pentru controlul și prevenirea bolilor: caracteristici CDC. Se estimează că 1 din 10 adulți din SUA raportează depresie. (www.cdc.gov/features/dsdepression).

Celano CM, Huffman JC: Depresie și boli cardiace: o revizuire. Cardiol Apocalipsa 19:130, 2011.

Weidner G, Spaderna H: Emoții și boli cardiovasculare. În Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, (eds): Women and Health. a 2-a ed. San Diego, Academic Press, 2013, pp 991-1002.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Efectul factorilor de risc potențial modificabili asociați cu infarctul miocardic în 52 de țări (studiul INTERHEART): studiu caz-control. Lancet 364:937, 2004.

Bigger JT, Glassman AH: Avizul științific al Asociației Americane a Inimii privind depresia și boala coronariană: o explorare a problemelor ridicate. Cleve Clin J Med 77(Suppl 3):S12, 2010.

Pan A, Lucas M, Sun Q și colab: Risc de mortalitate crescut la femeile cu depresie și diabet zaharat. Arch Gen Psychiatr 68:42, 2011.

Edmondson D, Newman JD, Whang W, Davidson KW: Declanșatorii emoționali în infarctul miocardic: contează? Eur Heart J 34:300, 2013.

Zen AL, Whooley MA, Zhao S, Cohen BE: Tulburarea de stres post-traumatic este asociată cu comportamente precare de sănătate: Constatări din studiul inimii și sufletului. Health Psychol 31:194, 2012.

O'Donovan A, Neylan TC, Metzler T, Cohen BE: Expunerea pe viață la stres psihologic traumatic este asociată cu o inflamație crescută în studiul inimii și sufletului. *Brain Behav Immun* 26:642, 2012.

Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM și colab.: Tratamentul cu sertralină al depresiei majore la pacienții cu IM acut sau angină instabilă. *JAMA* 288:701, 2002.

O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al: Siguranța și eficacitatea sertralinei pentru depresie la pacienții cu insuficiență cardiacă: Rezultatele studiului SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 56:692, 2010.

Berkman LF, Blumenthal J, Burg M și colab.: Efectele tratării depresiei și a suportului social scăzut perceput asupra evenimentelor clinice după infarctul miocardic: Trial randomizat pentru îmbunătățirea recuperării la pacienții cu boală coronariană (ENRICH). *JAMA* 289:3106, 2003.

Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al: Simptome depresive, comportamente de sănătate și risc de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană. *JAMA* 300:2379, 2008.

Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al: Exercițiu și tratament farmacologic al simptomelor depresive la pacienții cu boală coronariană: Rezultatele studiului UPBEAT (Înțelegerea beneficiilor prognostice ale exercițiului și terapiei antidepresive). *J Am Coll Cardiol* 60:1053, 2012.

Smoller JW, Allison M, Cochrane BB și colab: Utilizarea antidepresivelor și riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară incidentă în rândul femeilor aflate în postmenopauză în studiul Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 169:2128, 2009.

Lichtman JH, Bigger JT, Jr, Blumenthal JA, și colab.: Depresie și boli coronariene: Recomandări pentru screening, trimitere și tratament: un consilier științific al Comitetului de Prevenire al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Asistenta Cardiovasculară, al Consiliului pentru Cardiologie Clinică, al Consiliului pentru Epidemiologie și Prevenire și al Consiliului Interdisciplinar al Asociației Americane de Cercetare: Psihiatrie și Outcomes. *Circulație* 118:1768, 2008.

Shiroma EJ, Lee IM: Activitatea fizică și sănătatea cardiovasculară: Lecții învățate din studii epidemiologice în funcție de vârstă, sex și rasă/etnie. *Circulație* 122:743, 2010.

Hallal PC, Andersen LB, Bull FC și colab.: Nivelurile globale de activitate fizică: Progresul de supraveghere, capcanele și perspectivele. *Lancet* 380:247, 2012.

Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F și colab: Efectul inactivității fizice asupra bolilor majore netransmisibile la nivel mondial: O analiză a poverii bolii și a speranței de viață. *Lancet* 380:219, 2012.

Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA: orientări privind activitatea fizică pentru americani din 2008. 2008. (<http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide>).

Sattelmair J, Pertman J, Ding EL și colab.: Răspunsul la doză între activitatea fizică și riscul de boală coronariană: O meta-analiză. *Circulație* 124:789, 2011.

Heran BS, Chen JM, Ebrahim S și colab.: Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD001800, 2011.

Moore SC, Patel AV, Matthews CE și colab.: Activitate fizică în timpul liber de intensitate și mortalitate moderată până la viguroasă: o analiză de cohortă mare. *PLoS Med* 9:e1001335, 2012.

Katzmarzyk PT, Lee IM: Comportamentul sedentar și speranța de viață în SUA: O analiză a tabelului de viață cu ștergerea cauzei. *BMJ Open* 2, 2012.

Orrow G, Kinmonth AL, Sanderson S, Sutton S: Eficacitatea promovării activității fizice pe baza asistenței medicale primare: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *BMJ* 344:e1389, 2012.

Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al: Utilizarea pedometrelor pentru a crește activitatea fizică și a îmbunătăți sănătatea: O revizuire sistematică. *JAMA* 298:2296, 2007.

Heath GW, Parra DC, Sarmiento OL, et al: Intervenția bazată pe dovezi în activitatea fizică: Lecții din întreaga lume. *Lancet* 380:272, 2012.

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL: Prevalența obezității și tendințele în distribuția indicelui de masă corporală în rândul adulților din SUA, 1999-2010. *JAMA* 307:491, 2012.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM: Prevalența obezității și tendințele indicelui de masă corporală în rândul copiilor și adolescenților din SUA, 1999-2010. *JAMA* 307:483, 2012.

Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR și colab.: Indicele de masă corporală și mortalitatea la 1,46 milioane de adulți albi. *N Engl J Med* 363:2211, 2010.

Boggs DA, Rosenberg L, Cozier YC, et al: Obezitatea generală și abdominală și riscul de deces în rândul femeilor de culoare. *N Engl J Med* 365:901, 2011.

Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P și colab.: Chirurgie bariatrică și evenimente cardiovasculare pe termen lung. *JAMA* 307:56, 2012.

Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al: Schimbări în dieta și stilul de viață și creșterea în greutate pe termen lung la femei și bărbați. *N Engl J Med* 364:2392, 2011.

Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR și colab.: Un studiu randomizat cu băuturi îndulcite cu zahăr și greutatea corporală a adolescenților. *N Engl J Med* 367:1407, 2012.

de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB: Un studiu de băuturi fără zahăr sau îndulcite cu zahăr și greutate corporală la copii. *N Engl J Med* 367:1397, 2012.

Qi Q, Chu AY, Kang JH și colab.: Băuturi îndulcite cu zahăr și risc genetic de obezitate. *N Engl J Med* 367:1387, 2012.

Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL și colab.: Comparatie între dietele Atkins, Ornish, Weight Watchers și Zone pentru pierderea în greutate și reducerea riscului de boli de inimă: un studiu randomizat. *JAMA* 293:43, 2005.

Sacks FM, Bray GA, Carey VJ și colab.: Comparatie a dietelor de slăbire cu diferite compoziții de grăsimi, proteine și carbohidrați. *N Engl J Med* 360:859, 2009.

Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al: Eficacitatea tratamentelor relevante pentru îngrijirea primară pentru obezitate la adulți: O revizuire sistematică a dovezilor pentru Grupul operativ al serviciilor de prevenire din SUA. *Ann Intern Med* 155:434, 2011.

Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al: Pierderea în greutate, exercițiul fizic sau ambele și funcția fizică la adulții în vârstă obezi. *N Engl J Med* 364:1218, 2011.

Jakicic JM, Tate DF, Lang W, et al: Efectul unei abordări de intervenție de îngrijire în etape asupra pierderii în greutate la adulți: un studiu clinic randomizat. *JAMA* 307:2617, 2012.

Appel LJ, Clark JM, Yeh HC și colab.: Eficacitatea comparativă a intervențiilor de slăbire în practica clinică. *N Engl J Med* 365:1959, 2011.

Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al: Un studiu randomizat de doi ani de tratament al obezității în practica de îngrijire primară. *N Engl J Med* 365:1969, 2011.

Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D și colab.: Schimbarea viitorului obezității: Știință, politică și acțiune. *Lancet* 378:838, 2011.

Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L: Componentele unei diete cardioprotective: noi perspective. *Circulație* 123:2870, 2011.

Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML și colab.: Aderarea la o dietă în stil DASH și riscul de boală coronariană și accident vascular cerebral la femei. *Arch Intern Med* 168:713, 2008.

Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS și colab.: Dieta mediteraneană și incidența și mortalitatea prin boli coronariene și accident vascular cerebral la femei. *Circulație* 119:1093, 2009.

Departamentul de Agricultură al SUA și Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA: Orientări dietetice pentru americani, 2010. Ed. a 7-a. Washington, DC, 2010, Imprimeria Guvernului SUA.

Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al: Definirea și stabilirea obiectivelor naționale pentru promovarea sănătății cardiovasculare și reducerea bolilor: obiectivul de impact

strategic al Asociației Americane a Inimii până în 2020 și mai departe. *Circulație* 121:586, 2010.

Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al: Abordări populaționale pentru a îmbunătăți dieta, activitatea fizică și obiceiurile de fumat: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 126:1514, 2012.

Chiuve S, Albert C, Conen D: Aritmii la femei: fibrilație atrială și moarte subită cardiacă. În Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, (eds): *Women and Health*. a 2-a ed. San Diego, Academic Press, 2013, pp 1039-1053.

Lee IM, Cook NR, Gaziano JM și colab.: Vitamina E în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare și a cancerului: Studiul privind sănătatea femeilor: un studiu controlat randomizat. *JAMA* 294:56, 2005.

Sesso HD, Buring JE, Christen WG și colab.: Vitaminele E și C în prevenirea bolilor cardiovasculare la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. *JAMA* 300:2123, 2008.

Declarația conferinței de știință a NIH privind suplimentele multivitamine/minerale și prevenirea bolilor cronice. *NIH Consensus State Sci Statements* 23:1, 2006.

Sesso HD, Christen WG, Bubes V și colab.: Multivitamine în prevenirea bolilor cardiovasculare la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. *JAMA* 308:1751,

2012.

Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG și colab.: Multivitamine în prevenirea cancerului la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. *JAMA* 308:1871,

2012.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al: Raportul din 2011 privind aporturile de referință dietetice pentru calciu și vitamina D de la Institutul de Medicină: Ce trebuie să știe medicii. *J Clin Endocrinol Metab* 96:53, 2011.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Consumul de pește, ulei de pește, acizi grași omega-3 și boli cardiovasculare. *Circulation* 106:2747, 2002.

Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG: Eficacitatea suplimentelor de acizi grași omega-3 (acid eicosapentaenoic și acid docosahexaenoic) în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare: o meta-analiză a studiilor randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. *Arch Intern Med* 172:686, 2012.

Manson JE, Bassuk SS, Lee IM și colab.: Studiul cu vitamina D și omega-3 (VITAL): Motivația și proiectarea unui studiu controlat randomizat amplu de suplimente de vitamina D și acizi

grași omega-3 marini pentru prevenirea primară a cancerului și a bolilor cardiovasculare. *Contemp Clin Trials* 33:159, 2012.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR și colab: Efectele estrogenului ecvin conjugat la femeile în postmenopauză cu histerectomie: studiu controlat randomizat inițiativa pentru sănătatea femeilor. *JAMA* 291:1701, 2004.

Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL: Lecții învățate din studiile Women's Health Initiative ale terapiei hormonale la menopauză. *Obstet Gynecol* 121:172, 2013.

Pal L, Manson JE: Inițiativa pentru sănătatea femeilor: un deceniu de neuitat. *Menopauza* 19:597, 2012.

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al: Terapia hormonală postmenopauză și riscul de boli cardiovasculare în funcție de vârstă și ani de la menopauză. *JAMA* 297:1465, 2007.

Ewenstein BM, Warhol MJ, Handin RI, Pober JS: Compoziția organelor de stocare a factorului von Willebrand (corp Weibel-Palade) izolate din celulele endoteliale ale venei ombilicale umane cultivate. *J Cell Biol* 104:1423, 1987.

Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al: KEEPS: Studiul Kronos de prevenire timpurie a estrogenului. *Climateric* 8:3, 2005.

Terapia hormonală are multe efecte favorabile la femeile aflate la menopauză recent: constatările inițiale ale studiului Kronos de prevenire timpurie a estrogenului (KEEPS). 2012 (comunicat de presă). (http://www.keepstudy.org/news/pr_100312_a.cfm).

Stuenkel CA: Managementul simptomelor menopauzei în era inițiativei de sănătate post-femei. În Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM (eds): *Women and Health*. a 2-a ed. San Diego, Academic Press, 2013, pp 899-913.

Societatea nord-americană de menopauză: Declarația de poziție a terapiei hormonale din 2012 a: Societatea nord-americană de menopauză. *Menopauza* 19:257, 2012.

Frieden TR, Berwick DM: Inițiativa „milioane de inimi” – prevenirea atacurilor de cord și a accidentelor vasculare cerebrale. *N Engl J Med* 365:e27, 2011.

Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ și colab.: Acoperire completă pentru medicamentele preventive după infarctul miocardic. *N Engl J Med* 365:2088, 2011.

Berwanger O, Guimaraes HP, Laranjeira LN și colab.: Efectul unei intervenții cu mai multe fațete asupra utilizării terapiilor bazate pe dovezi la pacienții cu sindroame coronariene acute din Brazilia: studiul randomizat BRIDGE-ACS. *JAMA* 307:2041, 2012.

Mustafic H, Jabre P, Caussin C și colab.: Principalii poluanți ai aerului și infarctul miocardic: o revizuire sistematică și meta-analiză. *JAMA* 307:713, 2012.

Kit BK, Carroll MD, Lacher DA, et al: Tendințe în lipidele serice în rândul tinerilor din SUA cu vârsta cuprinsă între 6 și 19 ani, 1988-2010. JAMA 308:591, 2012.

Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, et al: Tendințe în lipide și lipoproteine la adulții din SUA, 1988

JAMA 308:1545, 2012.

Daviglus ML, Talavera GA, Aviles-Santa ML, și colab: Prevalența factorilor majori de risc cardiovascular și a bolilor cardiovasculare în rândul persoanelor hispanice/latino din diferite medii din Statele Unite. JAMA 308:1775, 2012.

Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD și colab.: Tendințe în valorile sănătății cardiovasculare și asocieri cu mortalitatea de toate cauzele și BCV în rândul adulților din SUA. JAMA 307:1273, 2012.

® GHIDURI

Managementul lipidelor

Paul M Ridker, Peter Libby și Julie E. Buring

La sfârșitul anului 2013, Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie (AHA/ACC) au lansat noi ghiduri pentru evaluarea riscului și utilizarea terapiei cu statine pentru a preveni evenimentele cardiovasculare. agenții nu s-au dovedit încă eficienți în reducerea riscului vascular și că practic toți indivizii cu antecedente de boală aterosclerotică merită luați în considerare pentru regimurile cu statine de intensitate mai mare. În plus, noile ghiduri se îndepărtează de obiectivele LDL, recunoscând lipsa datelor ferme care să susțină o astfel de abordare.⁵ În plus, ghidul recomandă implicarea pacientului în discuții cu privire la opțiunile de tratament, recunoscând alegerile personale care pot influența managementul,

Noul ghid a definit patru grupuri majore de beneficii cu statine (Tabelul 42G-1). Acest ghid a definit trei categorii de intensitate a terapiei cu statine (Tabelul 42G-2). Ghidul a considerat terapia cu statine de mare intensitate o doză zilnică care scade LDL-C cu 50% sau mai mult și de intensitate moderată o doză care realizează o reducere de cel puțin 30% dar mai puțin de 50%.

Ghidul a furnizat algoritmi de diagramă de flux pentru tratamentul cu statine în prevenirea primară (Figura 42G-1) și secundară (Figura 42G-2).

TABELUL 42G-1 Grupuri majore de beneficii cu statine

ASCVD clinică „prevenție secundară”

LDL-C >190 mg/dL fără o cauză secundară (de exemplu, grăsimi saturate/trans, medicamente)

Prevenirea primară a diabetului zaharat -

Vârsta 40-75 ani—LDL-C 70-189 mg/dL

Prevenție primară – fără diabet –

Vârsta 40-75 de ani—LDL-C 70-189 mg/dL, risc estimat de ASCVD utilizând un nou algoritm de cohortă grupată > 7,5% Ghidul a oferit, de asemenea, câteva sugestii practice foarte utile pentru gestionarea „intoleranței la statine”. Se recomandă obținerea unui istoric al simptomelor musculare anterioare sau actuale pentru a stabili o valoare inițială înainte de a începe terapia cu statine pentru a evita întreruperea inutilă a statinelor. Mulți medici vor da o „rețetă de exerciții” cu 4 până la 6 săptămâni înainte de prescrierea unei statine pentru a se asigura că durerile musculare rezultate din inițierea exercițiului nu sunt atribuite eronat inițierii tratamentului farmacologic. Dacă în timpul tratamentului cu statine apar simptome musculare severe inexplicabile sau oboșală, recomandările ghidului prevăd ca statina să fie întreruptă prompt și că posibilitatea de rabdomioliză să fie abordată prin teste de laborator. Dacă în timpul tratamentului cu statine apar simptome musculare ușoare până la moderate, grupul recomandă întreruperea statinei în timpul investigației. Ghidul sugerează evaluarea pacientului pentru alte afecțiuni care pot crește riscul de simptome musculare, inclusiv hipotiroidism, funcție renală sau hepatică redusă sau tulburări reumatologice, cum ar fi polimialgia reumatică, miopatia cu steroizi, deficitul de vitamina D sau bolile musculare primare. Dacă după 2 luni fără terapie cu statine, simptomele musculare sau nivelurile crescute ale creatinkinazei nu se rezolvă complet, ghidul recomandă luarea în considerare a altor cauze ale simptomelor musculare.

Noile ghiduri au generat unele controverse.⁶⁻⁸ Folosind un nou algoritm de predicție a riscului, ghidurile ACC/AHA recomandă „o discuție” cu privire la terapia cu statine în prevenția primară în rândul celor cu un risc estimat pe 10 ani mai mare sau egal cu 7,5% și „considerarea unei discuții” cu privire la terapia cu statine în rândul celor cu risc de 15% și 15% noi. algoritmul de risc pentru unele eșantioane a indicat o supraestimare sistematică a riscului.^{6,9,10} O parte din această supraestimare pare să se datoreze dependenței de cohorte necontemporane pentru derivarea algoritmului, o problemă care poate fi abordată prin recalibrare. Într-unul dintre studiile în care calibrarea generală a fost inițial slabă, acordul dintre ratele prognozate și cele observate a fost îmbunătățită atunci când populația a fost limitată la cei care ar putea beneficia de terapia cu statine.¹⁰

Luând în considerare unele dintre evoluțiile recente din ghidurile AHA/ACC, Europa și Canada, indică faptul că managementul adecvat al lipidelor în prevenția primară nu se poate baza doar pe un algoritm simplu sau pe o formulare clinică asemănătoare cutie. Mai degrabă, prevenția primară trebuie să ia în considerare un calcul complex care include cunoștințele despre beneficiile și riscurile din studiile reale care oferă dovezi, împreună cu interpretarea respectuoasă a preferințelor pacienților. Mergând înainte, așa cum se sugerează în ghidul AHA/ACC din 2013,

Statinele și dozele specifice care sunt notate cu caractere aldine au fost evaluate în RCT (17, 18, 46-48, 64-67, 69-78) incluse în CQ1, CQ2 și meta-analiza CTT 2010 inclusă în CQ3 (20). Toate aceste RCT au demonstrat o reducere a evenimentelor cardiovasculare majore. Statinele și dozele care sunt aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA), dar care nu au fost testate în RCT-urile revizuite sunt enumerate cu caractere cursive.

„Răspunsurile individuale la terapia cu statine au variat în ECR și ar trebui să fie de așteptat să varieze în practica clinică. Ar putea exista o bază biologică pentru un răspuns mai puțin decât medie. Dovezi de la 1 RCT; reducerea titrării dacă nu poate tolera atorvastatina 80 mg în IDEAL (47).

*Deși simvastatina 80 mg a fost evaluată în studii clinice randomizate, inițierea simvastatinei 80 mg sau titrarea la 80 mg nu este recomandată de FDA din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză.

Oferta = de două ori pe zi; IDEAL = Scădere incrementală E prin studiu de scădere a lipidelor agresive; LDL-C = colesterol de lipoproteine cu densitate joasă; RCT = studii randomizate controlate. De la Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013.

Cardiologie preventivă

FIGURA 42G-1 Inițierea terapiei cu statine la indivizi fără ASCVD clinic. *Se preferă panoul lipidic de post. La o persoană care nu ține post, un non-HDL-C >220 mg/dL poate indica hipercolesterolemie genetică care necesită o evaluare suplimentară sau o etiologie secundară. Dacă trigliceridele care nu sunt a jeun sunt > 500 mg/dL, este necesar un panou de lipide a jeun. + Ecuatiile grupate de cohortă pot fi utilizate pentru a estima riscul ASCVD pe 10 ani la persoanele cu și fără diabet. (Modificat din Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013.)

FIGURA 42G-2 Inițierea terapiei cu statine la indivizii cu ASCVD clinic. Culorile corespund clasei de recomandări din Tabelul 1 ACC/AHA. *Se preferă panoul lipidic de post. La o persoană care nu ține post, un non-HDL-C >220 mg/dL poate indica hipercolesterolemie genetică care necesită o evaluare suplimentară sau o etiologie secundară. Dacă trigliceridele care nu sunt a jeun sunt > 500 mg/dL, este necesar un panou de lipide a jeun. +Este rezonabil să se evalueze potențialul beneficiilor ASCVD și al efectelor adverse și să se ia în considerare preferințele pacientului, în inițierea sau continuarea unei statine de intensitate moderată sau mare la persoanele cu ASCVD > 75 de ani. ALT = alanin transaminaza; ASCVD = boală cardiovasculară aterosclerotică; CK = creatin kinaza; FH = hipercolesterolemie familială; LDL-C = colesterol de lipoproteine cu densitate joasă; ULN = limita superioară a normalului. (Modificat din Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013.)

Markerii de risc și prevenirea primară a bolilor cardiovasculare

medicii ar trebui să recunoască faptul că noile ghiduri nu prevăd reguli stricte și rapide, ci sunt doar sugestii pentru a ghida managementul și conversațiile cu pacienții.¹¹

Referințe

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2013.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013.

Asociația Europeană pentru Cardiovasculare, Reabilitare P, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G și colab.: Ghid ESCCfP, Comitete: Ghid ESC/EAS pentru managementul dislipidemiilor: Grupul operativ pentru Managementul Dislipidemiilor al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Ateroscleroză (EAS). Eur Heart J 32:1769, 2011.

Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al: actualizare din 2012 a ghidurilor Societății Canade de Cardiovasculare pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemieii pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la adult. Can J Cardiol 29:151, 2013.

Hayward RA, Krumholz HM: Trei motive pentru a abandona obiectivele de lipoproteine cu densitate joasă: O scrisoare deschisă către grupul de tratament pentru adulți iv al institutelor naționale de sănătate. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:2, 2012.

Ridker PM, Cook NR: Statine: noi linii directoare americane pentru prevenirea bolilor cardiovasculare. Lancet 382:1762, 2013.

Ioannidis JP: Mai mult de un miliard de oameni care iau statine? Implicații potențiale ale noilor ghiduri cardiovasculare. JAMA 311:463, 2014.

Lloyd-Jones DM, Goff D, Stone NJ: Statine, evaluarea riscurilor și noile linii directoare americane de prevenire. Lancet 383:600, 2014.

Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D și colab.: Comparație între aplicarea ghidurilor ACC/AHA, ghidurilor grupului de tratament pentru adulți și ghidurilor Societății Europene de Cardiologie pentru prevenirea bolilor cardiovasculare într-o cohortă europeană. JAMA 311:1416,

2014.

Muntner P, Colantonio LD, Cushman M și colab.: Validarea ecuațiilor de risc de cohortă combinate cu boala cardiovasculară aterosclerotică. JAMA 311:1406, 2014.

Krumholz HM: Noile linii directoare privind colesterolul și tensiunea arterială: Perspectivă asupra căii de urmat. JAMA 311:1403, 2014.

Hipertensiunea arterială sistemică: mecanisme și diagnostic

Ronald G. Victor

Mecanisme vasculare, 939

Mecanisme hormonale, 940

PATOGENEZA INIMII HIPERTENSIVĂ

BOALA, 942

Hipertrofie de suprasarcină de presiune, 942

Insuficiență cardiacă, 942

DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA ÎNȚIALĂ A

HIPERTENSIUNEA, 942

Evaluarea inițială a hipertensivului

Pacient, 943

SURENALE ȘI ALTE CAUZE DE

HIPERTENSIUNEA, 948

Aldosteronismul primar și alte forme de hipertensiune arterială indusă de mineralocorticoizi, 949

Sindromul Cushing, 950

Feocromocitom și paragangliom, 950

Alte cauze ale hipertensiunii arteriale, 951

PERSPECTIVE FUTURE, 951

REFERINȚE, 951

DEFINIȚIA, PREVALENȚA, VARIABILITATEA ȘI DETERMINANȚII HIPERTENSIUNII

Afectând 75 de milioane de oameni în Statele Unite și 1 miliard în întreaga lume, hipertensiunea rămâne cel mai frecvent, ușor de identificat și cel mai reversibil factor de risc pentru infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, disecție aortică și boala arterială periferică (vezi și capitolele 1 și 42). Povara globală a hipertensiunii crește din cauza obezității în creștere și a îmbătrânirii populației și se estimează că afecțiunea va afecta 1,5 miliarde de persoane - o treime din populația lumii - până în 2025. Prevalența hipertensiunii crește rapid în țările în curs de dezvoltare, unde tratamentul și controlul slab al hipertensiunii contribuie la creșterea epidemiei de boli cardiovasculare.¹ la nivel mondial.² Jumătate din această povară de boală apare la persoanele cu hipertensiune arterială (adică, tensiunea arterială > 140/90 mm Hg); cealaltă jumătate apare la persoanele cu grade mai mici de hipertensiune arterială (prehipertensiune arterială). Astfel, hipertensiunea arterială rămâne principala cauză de deces la nivel mondial și una dintre marile probleme de sănătate publică din lume (vezi capitolul 1).

Natura asimptomatică a acestei afecțiuni întârzie diagnosticul. Tratamentul eficient necesită continuitatea îngrijirii de către un clinician bine informat și controale medicale frecvente, care sunt mai puțin frecvente la bărbați și la membrii grupurilor minoritare cu venituri mici.³ Majoritatea pacienților diagnosticați cu hipertensiune arterială nu manifestă un singur mecanism cauzator de boală. Prin urmare, tratamentul rămâne empiric, necesitând adesea trei sau mai mulți agenți farmacologici cu mecanisme de acțiune complementare împreună cu medicamente hipolipemiante, medicamente antiagregante plachetare și medicamente pentru afecțiuni medicale concomitente, cum ar fi diabetul. Povara pilulelor,

costurile medicamentelor prescrise, efectele secundare ale medicamentelor și timpul insuficient pentru educarea pacientului contribuie la neaderarea la medicamente. Medicii tratează adesea hipertensiunea arterială (vezi capitolul 44).⁴ Din toate aceste motive, tensiunea arterială rămâne crescută – 140/90 mm Hg sau mai mare – la mai mult de jumătate dintre persoanele afectate din Statele Unite⁵ și din alte țări dezvoltate.

Chiar și printre pacienții al căror control al hipertensiunii arteriale îndeplinește standardele actuale, mai puțin de unul din trei este protejat de accident vascular cerebral, infarct miocardic sau insuficiență cardiacă ulterioară. Costul anual rezultat pentru sistemul de sănătate din SUA depășește 73 de miliarde de dolari, generând un cost global de îngrijire a sănătății de aproximativ 3,6 trilioane de dolari.

Definiție

Hipertensiunea arterială este definită ca o tensiune arterială obișnuită de la birou de 140/90 mm Hg sau mai mare.⁸ Cu toate acestea, datele epidemiologice arată relații pozitive continue între riscul de boală coronariană (CAD) și decese prin accident vascular cerebral cu tensiunea arterială sistolică sau diastolică până la valori de până la 115/75 mm Hg⁹ (Fig. 43-1). Dihotomia artificială dintre „hipertensiune” și „normotensiune” poate întârzia tratamentul medical până la compromiterea ireversibilă a sănătății vasculare prin valorile crescute ale tensiunii arteriale considerate anterior normale. Pe de altă parte, corpul actual de dovezi din studiile randomizate controlate nu permite experților să ajungă la un consens cu privire la recomandarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale pentru pacienții cu risc crescut cu tensiune arterială în intervalul „prehipertensiv” de 120 până la 139/80 până la 89 mm Hg.

Prevalența

În Statele Unite și în alte țări dezvoltate, prevalența hipertensiunii crește odată cu vârsta – crescând exponențial după vârsta de 30 de ani (vezi capitolul 1). Înainte de 50 de ani, femeile au o prevalență oarecum mai mică a hipertensiunii decât bărbații. După menopauză, prevalența hipertensiunii crește rapid la femei și o depășește pe cea la bărbați. În cele din urmă, până la vârsta de 75 de ani – sub durata medie de viață a bărbaților și femeilor din SUA – aproape 90% vor avea hipertensiune arterială.

Mai mult de 40% dintre adulții negri non-hispanici din Statele Unite au hipertensiune arterială, comparativ cu 25% dintre adulții albi și hispanici non-hispanici. Negri-americanii au, de asemenea, hipertensiune arterială cu debut mai devreme și mai severă și suferă leziuni mai mari ale organelor țintă, ceea ce duce la o invaliditate prematură și deces mai mare. Hipertensiunea arterială și complicațiile ei sunt chiar mai răspândite în multe țări europene predominant albe decât la americanii de culoare, dar mult mai puțin răspândite în rândul africanilor de culoare¹⁰ (Fig. 43-2). Prevalența hipertensiunii nu variază între adulții hispanici de culoare și non-negri din Cuba. Deși factorii genetici pot explica povara disproporționată a hipertensiunii arteriale la americanii de culoare, aceste date

internationale subliniază importanța mediului. De la 90% la 95% dintre pacienții hipertensivi nu au o cauză aparentă reversibilă a tensiunii arteriale crescute, de unde și termenul de hipertensiune arterială primară. Restul de 5% până la 10% - cazuri desemnate ca hipertensiune arterială secundară sau identificabilă - demonstrează un mecanism mai discret.

Variabilitatea tensiunii arteriale și determinanții ei

Determinanți comportamentali

La majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială primară, comportamentele ușor de identificat contribuie la creșterea tensiunii arteriale. Nicotina din

LU oz LU

O </) z LU I— CC LU

fumul de țigară crește temporar tensiunea arterială cu 10 până la 20 mm Hg, crescând astfel tensiunea arterială medie în timpul zilei la fumătorii obișnuiți. Consumatorii moderati de alcool (una sau doua pahare pe zi) au în general mai puțină hipertensiune arterială decât cei care au absentat, dar riscul de apariție a hipertensiunii crește la cei mari bautoare (trei sau mai multe bauturi pe zi). Hipertensiunea arterială este rară la bărbații asiatici care se abțin de la alcool pentru a evita greața și reacția de înroșire asociată cu mutația lor de pierdere a funcției a genei alcool dehidrogenazei (ALDH2).¹¹¹ Consumul de cofeină determină de obicei doar o mică creștere tranzitorie a tensiunii arteriale, care la unele persoane se obișnuiește după prima ceașcă de cafea. Riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale nu variază în funcție de consumul de cafea, dar crește abrupt atunci când cofeina este consumată în sucurile dietetice; astfel cafeaua poate conține polifenoli antioxidanți protectori care nu sunt prezenți în suc. Inactivitatea fizică crește și riscul de a dezvolta hipertensiune arterială.

Obiceiurile alimentare de-a lungul vieții influențează în mod clar riscul de a dezvolta hipertensiune arterială (vezi capitolele 44 și 46). Dietele sărace în fructe proaspete pot crește riscul, dar consumul excesiv de calorii și sodiu sunt cei mai importanți doi factori determinanți ai hipertensiunii arteriale. La diferite populații, prevalența hipertensiunii arteriale crește liniar cu indicii de masă corporală medii. În prezent, până la 50% din toate cazurile de hipertensiune arterială pot rezulta din obezitate. Riscul de a dezvolta hipertensiune arterială crește odată cu aportul alimentar de sodiu și scade odată cu aportul alimentar de potasiu.¹³ Variabilitatea individuală a răspunsurilor tensiunii arteriale la încărcarea alimentară cu sodiu și restricția de sodiu indică o bază genetică importantă.

Determinanți genetici

Concordanța tensiunii arteriale este mai mare în familii decât la persoanele neînrudite, mai mare pentru gemenii monoziгоți decât pentru gemenii dizigoți și mai mare în rândul biologic decât în rândul fraților adoptivi care trăiesc în aceeași gospodărie. Până la 70% din

agregarea familială a tensiunii arteriale poate rezulta din gene comune, mai degrabă decât din mediul comun (vezi capitolul 8).

Reglarea complexă a tensiunii arteriale a zădărnicit disecția genetică a hipertensiunii umane primare. Deși mutațiile în 20 de gene de manipulare a sării cauzează forme monogenice ultrarare de hipotensiune arterială severă cu debut precoce (sindroame de pierdere a sării) și hipertensiune arterială (toate moștenite ca trăsături mendeliane), aplicabilitatea la hipertensiunea primară comună s-a dovedit evazivă. Datele din Framingham Heart Study indică faptul că 1% până la 2% din populația adultă generală are mutații genetice care stau la baza sindroamelor pediatrice de pierdere de sare (sindroame Bartter și Gitelman) care pot conferi rezistență împotriva hipertensiunii primare¹⁴ (Fig. 43-3). Consorțiile de cercetare la nivel mondial de studii de asociere la nivelul genomului au confirmat opt loci pentru tensiunea arterială, dar mărimea efectului individual pentru fiecare este atât de mică încât împreună acești loci explică mai puțin de 1% din sânge.

variația presiunii. Diferența mare dintre varianța estimată și cea observată – numită „eritabilitate lipsă” – s-ar putea datora în parte „epigeneticii”, care se referă la moștenirea tiparelor de expresie a genelor care nu depind strict de diferențele în secvența ADN-ului.¹⁵

MECANISME DE HIPERTENSIUNE PRIMARĂ (ESENȚIALĂ).

Subtipuri hemodinamice

Hipertensiunea primară se încadrează în trei subtipuri hemodinamice distinct diferite, care variază brusc în funcție de vârstă.

Hipertensiunea sistolică la adolescenți și adulți tineri

De obicei asociată cu hipertensiunea la vârstnici (vezi mai târziu), hipertensiunea sistolică izolată (ISH) este, de asemenea, tipul principal la adulții tineri.

FIGURA 43-3 Prevalența redusă a hipertensiunii în rândul purtătorilor de mutații. Prevalența hipertensiunii arteriale la ultima examinare la vârste cuprinse între 25 și 40 de ani, 41 până la 50 de ani și 51 până la 60 de ani, pentru purtătorii de mutații și nonpurtătorii de gene care cauzează sindroamele Bartter și Gitelman. Este prezentat riscul relativ genotip (GRR) pentru purtătorii de mutații. (De la Ji W, Foo JN, O'Roak BJ și colab.: Mutațiile independente rare în genele de manipulare a sării renale contribuie la variația tensiunii arteriale. Nat Genet 40:592, 2008.)

(de obicei, între 17 și 25 de ani). Anomaliile hemodinamice cheie sunt debitul cardiac crescut și o aortă rigidă, ambele reflectând probabil un sistem nervos simpatic hiperactiv. Prevalența poate ajunge până la 25% la bărbații tineri, dar afecțiunea afectează doar 2% dintre femeile tinere. Câteva studii recente arată că tinerii cu ISH au tensiuni arteriale

sistolice centrale și brahiale crescute, indicând o sarcină hemodinamică semnificativ crescută.¹⁶ Astfel, ISH la tineret poate predispune la hipertensiune arterială diastolică la vârsta mijlocie.

Hipertensiunea arterială diastolică la vârsta medie

Hipertensiunea arterială diagnosticată la vârsta mijlocie (de obicei, între 30 și 50 de ani) are de obicei un model de presiune diastolică crescută, cu presiune sistolică normală (hipertensiune arterială diastolică izolată) sau presiune sistolică crescută (hipertensiune sistolic-diastolică combinată). Acest model constituie „hipertensiune arterială esențială” clasică. Hipertensiunea diastolică izolată este mai frecventă la bărbați și se asociază adesea cu creșterea în greutate de vârstă mijlocie. Fără tratament, hipertensiunea diastolică izolată evoluează adesea spre hipertensiune arterială combinată sistolico-diastolică. Defectul hemodinamic fundamental este o rezistență vasculară sistemică crescută cuplată cu un debit cardiac inadecvat normal. Vasoconstricția la nivelul arteriolelor de rezistență rezultă din creșterea impulsului neurohormonal și o reacție de autoreglare a mușchiului neted vascular la un volum plasmatic extins, acesta din urmă din cauza afectării capacității rinichilor de a excreta sodiu.

Hipertensiune arterială sistolică izolată la vârstnici

După vârsta de 55 de ani, predomină ISH (tensiune arterială sistolică > 140 mm Hg și tensiunea arterială diastolică < 90 mm Hg). În țările dezvoltate, presiunea sistolică crește constant odată cu vârsta; prin contrast, presiunea diastolică crește până la aproximativ 55 de ani și apoi scade progresiv (fig. 43-4). Lărgirea rezultată a presiunii pulsului indică rigidizarea aortei centrale și o întoarcere mai rapidă a undelor de puls reflectate de la periferie, crescând presiunea aortică sistolică (vezi Fig. 43-4, vezi și Figurile e43-1, e43-2 și e43-3). peretele aortic.

ISH poate reprezenta o exagerare a acestui proces de rigidizare dependent de vârstă, deși tensiunea arterială sistolică și presiunea pulsului nu cresc odată cu vârsta în absența urbanizării (de exemplu, călugărițele din claustra). ISH este mai frecventă la femei și se asociază în mod proeminent cu insuficiența cardiacă cu menținerea funcției sistolice, un sindrom, de asemenea, mai răspândit la femei (vezi capitolele 27, 76 și 77). Cele mai multe cazuri de ISH apar de

FIGURA e43-1 Forma de undă a presiunii aortice centrale. Înălțimea vârfului sistolic târziu deasupra inflexiunii definește presiunea crescută, iar raportul dintre presiunea crescută și presiunea pulsului (PP) definește indicele de creștere (exprimat ca procent). (De la Agabiti-Rosei, E, Mancia G, O'Rourke MF, et al: Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. Hypertension 50:154, 2007.)

Reflectarea undei de puls

Arterele tinere compliante:
viteza normală a undei de puls 8 m/sec

Reflectarea undei de puls

Artere rigide vârstnice cu ISH: creșterea vitezei undei de puls 12 m/sec

Sistolă ◄—

Nepotrivire ventricular-vasculară

Valul reflectat mărește TA aortică în sistole tardive:

Postîncărcare vasculară crescută cu tendință de a dezvolta LVH

Scăderea presiunii de perfuzie coronariană

Creșterea MVo₂ și ischemie subendocardică

Creșterea disfuncției endoteliale și aterogeneză

Toate sunt recunoscute printr-o presiune largă a pulsului arterei brahiale

FIGURA e43-3 Redarea artistului a creșterii vitezei undei de puls în ISH și modificărilor rezultate ale presiunii aortice centrale și ale sarcinii hemodinamice. La un pacient în vârstă cu ISH și artere rigide, viteza undei pulsului este de 12 metri/sec, ceea ce este anormal de rapid. Unda de puls reflectată ajunge la aorta centrală în sistolă, amplificând astfel presiunea sistolică centrală și lărgind presiunea pulsului central. Presiunea sistolică aortică crescută accelerează dezvoltarea LVH, crește cererea miocardică de oxigen (MVO₂) și accelerează disfuncția endotelială și ateroscleroza. Scurgerea diastolică rapidă poate compromite presiunea de perfuzie coronariană, predispunând astfel pacientul la dezvoltarea ischemiei subendocardice. BP = tensiunea arterială. (Cu amabilitatea dr. Stanley Franklin, Universitatea din California, Irvine, California)

hipertensiune arterială diastolică de vârstă mijlocie „arsă”; mai mult de 80% dintre pacienții cu hipertensiune diastolică izolată, totuși, vor dezvolta ISH în următorul deceniu de viață.¹⁶ În comparație cu adulții tineri sau de vârstă mijlocie cu tensiune arterială optimă, cei cu presiuni în intervalul normal ridicat (prehipertensiune arterială) au mai multe șanse de a dezvolta ISH după vârsta de 55 de ani.

O multitudine de mecanisme neurohormonale, renale și vasculare interacționează în diferite grade contribuind la aceste diferite forme hemodinamice de hipertensiune arterială.

Mecanisme neuronale

Două abordări invazive pentru tratarea hipertensiunii arteriale — implantarea chirurgicală a unui stimulator cardiac baroreceptor carotidian și ablația nervului renal indusă de cateter (vezi capitolul 60) — au reaprins un mare interes pentru mecanismele neuronale ale hipertensiunii clinice. Acestea includ, printre altele, resetarea baroreceptorilor și activarea nervilor senzitivi renali denumiți aferenți renali. Figura 43-5 arată, de asemenea, mecanismele specifice care sunt vizate de terapiile bazate pe dispozitiv. Niciun dispozitiv nu este încă aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA).

Stimulator cardiac baroreceptor carotidian

Sistemul Rheos (CVRx, Inc., Minneapolis) este un stimulator cardiac baroreceptor carotidian implantat chirurgical.²⁰ Cu pacientul sub anestezie generală, firele de electrozi sunt implantate în jurul nervilor sinusului carotidian din gât și conectate la un generator de stimulator cardiac plasat într-un buzunar subcutanat în piept. Stimularea electrică a nervilor sinusului carotidian trimite semnale neuronale aferente pe care trunchiul cerebral le interpretează ca o creștere a tensiunii arteriale, evocând o reducere reflexă a tensiunii arteriale. Brațul eferent al acestui arc reflex implică scăderea activității nervului simpatic eferent către inimă, ceea ce încetinește ritmul cardiac; la circulația periferică, care scade rezistența vasculară sistemică; și la rinichi, care reduce eliberarea de renină și crește excreția renală de sodiu. Activarea dispozitivului Rheos scade acut activitatea nervilor simpatici, tensiunea arterială și ritmul cardiac și poate preveni criza hipertensivă acută.²¹ Deși sinusul carotidian și baroreceptorii arcului aortic tamponează creșterile acute ale tensiunii arteriale, lipsesc datele privind durabilitatea acțiunii antihipertensive a stimulării continue a baroreceptorilor carotidieni. Această întrebare a fost abordată de Rheos Pivotal Trial, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind stimularea baroreceptorilor carotidieni la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente.²⁰

În studiul Rheos, 265 de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă și tensiune arterială inițială cu o medie de 169/101 mm Hg (în ciuda tratamentului majorității pacienților cu cinci sau mai multe medicamente pentru tensiunea arterială) au fost supuși implantării dispozitivului Rheos și, ulterior, repartizați aleatoriu (2:1) la 1 lună după implantare până la inițierea imediată a baroreceptorului bilateral cu întârziere a carotidei (grup A) sau inițierea bilaterală a carotidei. vizita de 6 luni (grupa B); toți pacienții au primit stimulare cu baroreceptori deschis pentru încă 6 luni. Rezultatele au fost în mare parte negative, dar mixte. Nu au existat diferențe de grup la 6 sau 12 luni în obiectivele coprimare ale procentului de subiecți la care tensiunea arterială sistolică a scăzut cu cel puțin 10 mm Hg (54% pentru grupul A și 46% pentru grupul B; $P = \text{NS}$); iar 9% dintre pacienți au dezvoltat leziuni tranzitorii sau permanente ale nervului facial. Cu toate acestea, o analiză post-hoc a arătat că 42% dintre pacienții din grupul A și 24% dintre pacienții din grupul B au obținut controlul tensiunii arteriale sistolice (tensiunea arterială sistolică < 140 mm Hg) la 6 luni ($P = 0,005$), cu puțin peste 50% din ambele grupuri reușind controlul tensiunii arteriale sistolice la 12 luni (pentru moment în care receptorul B a primit stimularea la 6 luni).

Reducerea tensiunii arteriale asociată cu o mică scădere inițială a ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR).²² Mai multe cercetări ar trebui să determine dacă eficacitatea și siguranța pot fi îmbunătățite prin perfecționări tehnice suplimentare sau dacă compensarea răspunsurilor de la baroreceptorii aortici, care nu sunt stimulați, limitează în mod inerent această abordare. Un sistem de stimulare unilateral al nervului carotidian minim invaziv de a doua generație (Barostim neo) a dat rezultate preliminare încurajatoare pentru siguranță și eficacitate.²³

Denervarea renală pe bază de cateter

Studiile pe șobolani au identificat un rol major pentru nervii simpatici renali în dezvoltarea hipertensiunii, dar importanța nervilor renali în cauzarea hipertensiunii umane nu a fost studiată în mod direct anterior. Nervii simpatici renali provoacă vasoconstricție renală și hipertrofie vasculară prin intermediul receptorilor alfa-1, stimulează eliberarea de renină prin receptorii beta-1 și sporesc reabsorbția renală de sodiu și apă prin receptorii alfa-1 (Fig. 43-6). Astfel, denervarea renală pe bază de cateter este o abordare nouă interesantă pentru tratarea pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente, așa cum este descris și

aplicat în studiile Symplicity HTN-1 și HTN-2.²⁴ Curentul de radiofrecvență furnizat prin intermediul unui cateter intraluminal distruge nervii renali, localizați pe suprafața adventială a arterelor renale. Cu pacientul sub sedare conștientă, cateterul Symplicity este avansat în fiecare arteră renală și sunt aplicate patru până la șase tratamente discrete cu radiofrecvență de putere redusă pe toată lungimea fiecărei artere.

În studiul neorb Symplicity HTN-2 (Denervare renală la pacienții cu hipertensiune necontrolată), un total de 106 de pacienți din afara SUA cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente și tensiune arterială inițială de 178/97 mm Hg, în ciuda tratamentului cu o medie de cinci sau mai multe medicamente pentru tensiune arterială, au fost desemnați aleatoriu să fie supuși unei terapii medicamentoase renale anterioare în timp ce continuau tratamentul medicamentos anterior în monoterapie. Pacienții care au îndeplinit criteriile inițiale de screening au fost excluși dacă tensiunea arterială sistolică a scăzut sub 160 mm Hg la un al doilea screening sau dacă au avut o anatomie renală nefavorabilă. Obiectivul principal a fost modificarea față de valoarea inițială în măsurarea la birou a tensiunii arteriale sistolice la 6 luni. În timpul intervenției, un cateter a fost introdus în arterele renale cu pacientul sub sedare conștientă și s-au aplicat patru până la șase tratamente discrete cu radiofrecvență de mică putere de-a lungul lungimii intraluminale a ambelor artere renale; scopul a fost de a provoca distrugerea termică a nervilor renali, care sunt localizați pe suprafața adventială (exterioară) a arterelor renale. Tensiunea arterială la cabinet a scăzut dramatic cu 32/12 mm Hg în grupul de tratament activ, comparativ cu nicio schimbare în grupul de control. Tensiunea arterială ambulatorie de 24 de ore, măsurată la mai puțin de jumătate dintre pacienți, a scăzut mai puțin dramatic: cu 11/7 mm Hg în grupul de tratament activ, față de nicio schimbare în grupul de control. Nu au avut loc evenimente adverse majore.

Ulterior, studii mai mici au sugerat multiple beneficii auxiliare ale denervației renale, inclusiv îmbunătățirea controlului glicemic, apneea în somn^{25,26} și calitatea vieții²⁷; regresia masei ventriculare stângi²⁸; reducerea rigidității aortei centrale^{29,30}; și tratament adjuvant pentru fibrilația atrială.³⁰ Aceste beneficii diverse nu derivă probabil din distrugerea fibrelor nervoase simpatice renale eferente, ci mai degrabă din distrugerea nervilor aferenți (senzorii) renali – provocând astfel o reducere globală a fluxului simpatic către mai multe țesuturi și paturi vasculare¹⁹ (Fig. 43-7).

Noile date de urmărire pe 3 ani din studiul deschis necontrolat Symplicity HTN-1 la 88 de pacienți arată reduceri impresionante susținute ale tensiunii arteriale la birou, în medie de -36/-14 mm Hg, dar tensiunea arterială ambulatorie nu a fost evaluată.³¹ Denervarea renală

î Activitatea nervului simpatic renal nu a prevenit o scădere a eGFR, dar fără un grup de control, nu știm dacă această scădere este mai mică sau mai mare decât cea cauzată numai de hipertensiune arterială fără denervare renală. Pe baza rezultatelor studiului randomizat, dar deschis Symplicity HTN-2, denervarea renală a fost deja aprobată pentru utilizare clinică în Europa, Australia și Asia. Totuși, studiul randomizat și orb Symplicity HTN-3 nu a arătat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale de birou sau ambulatorie la 6 luni după procedură, comparativ cu o intervenție simulată.^{31b} Astfel, validarea eficacității acestei proceduri va necesita muncă suplimentară.

Studiile de denervare renală au dovedit deja o contribuție neuronală simpatică importantă la hipertensiunea umană severă rezistentă la medicamente. Anterior, sistemul nervos simpatic era implicat în principal în declanșarea hipertensiunii, dar nu și în menținerea acesteia. Aceste studii sugerează, de asemenea, un rol foarte extins al aferenților renali, despre care se credea că contribuie în principal la hipertensiunea parenchimală renală și la hipertensiunea indusă de ciclosporină.^{32,33}

La adulții tineri, hipertensiunea primară se asociază în mod constant cu creșterea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, a nivelurilor plasmaticice și urinare de norepinefrină, deversări regionale de norepinefrină, declanșare a nervilor simpatici postganglionari periferici (determinată prin înregistrări cu microelectrozi) și tonus vasoconstrictor mediat de receptori alfa-adrenergici în circulația periferică și hiperactivitate arterială primară. În câteva alte forme de hipertensiune umană stabilită, inclusiv hipertensiunea arterială asociată cu obezitatea, apneea în somn, diabetul zaharat de tip 2 precoce și prediabetul, boala renală cronică (IRC), insuficiența cardiacă și terapia imunosupresoare cu inhibitori de calcineurină, cum ar fi ciclosporina. În aceste condiții, fluxul simpatic central poate rezulta din dezactivarea intrărilor neuronale inhibitoare (de exemplu, baroreceptori), activarea intrărilor neuronale excitatorii (de exemplu, chemoreceptori ai corpului carotidian, aferente renale) sau angiotensina II circulantă (A II), care activează bazine de neuroni excitatori ai trunchiului cerebral fără barieră hemato-encefalică (fig.43-5).

În hipertensiune arterială, baroreceptorii se resetează pentru a apăra un nivel mai ridicat al tensiunii arteriale. Controlul baroreflex al funcției nodului sinusal este anormal chiar și în hipertensiunea ușoară, dar controlul baroreflex al rezistenței vasculare sistemice și al

tensiunii arteriale este bine păstrat până când funcția diastolică este afectată³⁴. Disfuncția baroreceptor parțială este frecventă la pacienții vârstnici hipertensivi și se manifestă de obicei printr-o triadă de hipotensiune ortostatică, hipotensiune în decubit dorsal și hipotensiune arterială postprandială simptomatică - ultima inițiată de punerea în comun splanhnic după mesele bogate în carbohidrați.

feocromocitom (vezi capitolul 81). Cu desaturarea arterială repetată în timpul apneei, activarea chemoreceptorilor corpului carotidian determină episoade presoare dramatice pe tot parcursul nopții și resetează reflexul chemoreceptor; normoxia diurnă este interpretată greșit ca hipoxie, producând activarea simpatică reflexă susținută și hipotensiune arterială chiar și în timpul orelor de veghe (vezi capitolul 75). Apneea obstructivă în somn accelerează, de asemenea, riscul apariției mai multor complicații hipertensive (de exemplu, accident vascular cerebral, fibrilație atrială și deces cardiovascular) dincolo de cel explicat doar de creșterea tensiunii arteriale.³⁶

Mecanisme renale

Dieta tipică din SUA este bogată în NaCl, cea mai mare parte a sării alimentare provenind din alimente procesate (vezi și capitolul 46). Deși bărbații consumă zilnic aproximativ 10,7 g de NaCl, iar femeile 7,3 g, Departamentul Agriculturii și Departamentul de Sănătate și Servicii Umane recomandă un aport zilnic de mai puțin de 5,8 g de NaCl (2300 mg de sodiu) pentru populația generală și 3,7 g pentru persoanele cu hipertensiune sau prehipertensiune arterială. Dacă industria alimentară ar fi de acord cu o reducere plăcută a conținutului de sare al alimentelor procesate, reducerea sării alimentare cu 3 g pe zi probabil ar reduce numărul anual de cazuri noi de boală coronariană cu 60.000 până la 120.000, cazurile noi de accident vascular cerebral cu 32.000 până la 66.000 și noile cazuri de infarct miocardic cu 54.900.000 și numărul anual de decese. din orice cauză de la 44.000 la 92.000. Toate segmentele populației ar beneficia, negrii beneficiind proporțional mai mult, femeile beneficiind în special de reducerea accidentului vascular cerebral, adulții în vârstă de reducerea evenimentelor de boli coronariene și adulții mai tineri de rate mai scăzute de mortalitate.³⁷

În multe forme de hipertensiune arterială experimentală și umană, anomalia fundamentală este un defect dobândit sau moștenit în capacitatea rinichilor de a excreta încărcătura excesivă de sodiu impusă de o dietă modernă bogată în sare. Deoarece oamenii au evoluat într-un mediu cu conținut scăzut de sodiu/potasiu ridicat, rinichiul uman se descurcă slab la expunerea la sodiu și potasiu scăzut. Retenția renală de sodiu mărește volumul plasmatic, crescând debitul cardiac și declanșând răspunsuri de autoreglare care cresc rezistența vasculară sistemică. Retenția de sare mărește, de asemenea, contracția mușchilor netezi produsă de vasoconstrictorii endogeni. Dincolo de creșterea tensiunii arteriale, o dietă bogată în sare accelerează și deteriorarea organelor țintă hipertensive.

Resetarea Presiunii-Natriureza

La persoanele normotensive, creșterea tensiunii arteriale invocă o creștere imediată a excreției renale de sodiu pentru a micșora volumul plasmatic și pentru a readuce tensiunea arterială la normal. În aproape toate formele de hipertensiune, curba presiune-natriureză este deplasată spre dreapta, iar în hipertensiunea sensibilă la sare, panta este redusă. Resetarea curbei presiune-natriureză împiedică revenirea tensiunii arteriale la normal, astfel încât echilibrul fluidelor este menținut dar în detrimentul hipertensiunii arteriale. De asemenea, duce la nicturie, unul dintre cele mai frecvente și deranjante simptome la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată. Persoanele hipertensive excretă aceeași cantitate dintr-o încărcătură alimentară de sodiu dată ca și persoanele normotensive, dar la o tensiune arterială mai mare și necesită mult mai multe ore pentru a elimina încărcătura de sodiu și pentru a atinge echilibrul de sodiu. Inflamația renală este atât cauza, cât și consecința ischemiei medulare renale, semnul distinctiv atât al inițierii, cât și al progresiei hipertensiunii dependente de sare la rozătoare.

Greutate mică la naștere

Ca urmare a subnutriției fetale, greutatea mică la naștere cu nefroeneză redusă crește riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale dependente de sare la adulți. Această asocieră nu depinde de gene comune, de mediul postnatal comun sau de factorii de risc pentru hipertensiunea la adulți. Adulții hipertensivi au mai puțini glomeruli per rinichi, dar foarte puțini glomeruli învechiți, ceea ce sugerează că abandonul nefronului cu suprafața totală de filtrare scăzută este cauza și nu consecința hipertensiunii. Când copiii cu greutate mică la naștere sunt expuși la o dietă de tip fast-food, ei sunt susceptibili la creșterea rapidă în greutate, ceea ce duce la obezitate și hipertensiune arterială la adolescenți.

Contribuții genetice

Studiile pe animale și pe oameni au implicat o contribuție genetică importantă la hipertensiunea sensibilă la sare. Șobolanii cu defecte consangvinizate ale capacității rinichilor de a excreta sodiu rămân relativ normotensivi la o dietă restricționată în sodiu, dar devin sever hipertensivi atunci când sunt hrăniți cu o dietă bogată în sodiu – un model de hipertensiune arterială sensibilă la sare care poate fi vindecat prin transplant renal între tulpini. O interacțiune similară geno-mediul poate explica de ce persoanele din ascendența africană sub-sahariană rămân normotensive la o dietă cu conținut limitat de sodiu, dar sunt predispuse la dezvoltarea hipertensiunii atunci când sunt expuse la o dietă bogată în sodiu. Analiza genelor ancestrale nu a determinat baza moleculară pentru hipertensiunea umană dependentă de sare, dar a identificat o predispoziție genetică comună în populațiile de origine africană la toate formele nondiabetice de CKD, inclusiv glomeruloscleroza focală, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și nefropatia hipertensivă. Variațiile de secvență ale genei APOL1 sunt strâns asociate cu ascendența africană și conferă un risc crescut de două până la patru ori de boală renală în stadiu terminal, independent de tensiunea arterială.³⁸ Pe măsură ce rinichii eșuează, tensiunea arterială devine din ce în ce mai dependentă de sare.

Mecanisme vasculare

Modificările în structura și funcția arterelor mici și mari sunt esențiale în patogeneza și progresia hipertensiunii.

Disfuncția celulelor endoteliale

Căptușeala endotelială a vaselor de sânge este esențială pentru sănătatea vasculară și constituie o apărare majoră împotriva hipertensiunii arteriale. Disfuncțional

endoteliul prezintă o eliberare afectată a factorilor de relaxare derivați din endoteliu (de exemplu, oxid nitric, factor hiperpolarizant derivat din endoteliu) și eliberare sporită a factorilor constrictivi, proinflamatori, protrombotici și de creștere derivați din endoteliu³⁹ (Fig. 43-8).

Endoteliul tuturor vaselor de sânge exprimă enzima oxid nitric sintetaza, care poate fi activată de bradikinină, acetilcolină sau stres de forfecare laminar ciclic. Oxid nitric sintetaza generează oxid nitric, un gaz volatil care difuzează către mușchiul neted vascular adiacent și activează o serie de G kinaze care culminează cu vasodilatație (vezi Fig. 43-8).

La om, vasodilatația dependentă de endoteliu poate fi evaluată prin măsurarea creșterii diametrului arterei mari (antebrațul sau coronar) după perfuzia intra-arterială de acetilcolină sau eliberarea de ischemie (de exemplu, circulația oprită la antebrăț) sau o creștere bruscă a tensiunii arteriale (testul presor la rece; vezi capitolele 58-59).

Creșterea dovezilor indică faptul că inflamația vasculară contribuie la geneza și complicațiile hipertensiunii arteriale. Proteina C reactivă (CRP) (vezi capitolele 10 și 42), un biomarker seric ușor de măsurat, „raportează” despre inflamație.⁴⁰ Studiile transversale arată corelații puternice între CRP crescută și rigiditatea arterială și presiunea pulsului crescută. Studiile longitudinale implică niveluri crescute de CRP ca marker de risc pentru noua apariție a hipertensiunii arteriale și progresia accelerată a bolii hipertensive a organelor țintă, posibil dincolo de cea explicată doar de creșterea tensiunii arteriale.

Stresul oxidativ contribuie, de asemenea, la disfuncția vasodilatatoare a celulelor endoteliale în hipertensiune arterială. Anionul superoxid și alte specii reactive de oxigen sting oxidul nitric, reducându-i astfel biodisponibilitatea.⁴¹ Mai multe căi produc superoxid în artere: nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidaze, care sunt exprimate în toate tipurile de celule vasculare și activate prin circulația A II; oxid nitric sintetaza, care produce superoxid numai atunci când un cofactor important (tetrahidrobiopterina) este deficitar, proces cunoscut sub numele de decuplare a oxidului nitric sintetazei; xantin oxidaza, care produce acid uric; și mitocondriile. Generarea de specii reactive de oxigen de către xantinoxidază explică asocierea hiperuricemiei cu disfuncția endotelială și hipertensiunea arterială. Inhibitorul de xantinoxidază alopurinolul poate normaliza tensiunea arterială la două treimi dintre adolescenții cu hiperuricemie și hipertensiune arterială recent diagnosticată și poate rectifica prehipertensiunea la adolescenții obezi⁴², dar nu poate fi recomandat ca antioxidant de rutină din cauza profilului său de efecte secundare grave. Vitaminele slabe antioxidante C și E au un efect redus asupra tensiunii arteriale.

Remodelarea Vasculară

În timp, disfuncția celulelor endoteliale, activarea neurohormonală și creșterea tensiunii arteriale determină remodelarea vaselor de sânge, ceea ce perpetuează și mai mult hipertensiunea⁴³ (Fig. 43-9). O creștere a grosimii mediale în raport cu diametrul lumenului (raport mediu-lumen crescut) este semnul distinctiv al remodelării hipertensive în arterele mici și mari. Vasoconstricția inițiază remodelarea arterelor mici, care normalizează stresul peretelui. Celulele musculare netede (SMC) normale se rearanjează în jurul unui diametru lumen mai mic, un proces numit remodelare eutrofică spre interior. Raportul mediu-lumen crește, dar aria secțiunii transversale mediale rămâne neschimbată. Prin scăderea diametrului lumenului în circulația periferică, remodelarea eutrofică spre interior crește rezistența vasculară sistemică, semnul hemodinamic al hipertensiunii diastolice.

În schimb, remodelarea arterelor mari este caracterizată prin expresia genelor hipertrofice, declanșând creșteri ale grosimii mediale și ale raportului mediu-lumen. O astfel de remodelare hipertrofică implică o creștere a dimensiunii SMC-urilor vasculare și o acumulare de proteine din matricea extracelulară, cum ar fi colagenul, datorită activării factorului de creștere transformator-beta (TGF- β 3). Rigiditatea arterelor mari care rezultă este semnul distinctiv hemodinamic al ISH.

Este posibil ca terapia antihipertensivă să nu ofere o protecție cardiovasculară optimă decât dacă previne sau inversează remodelarea vasculară prin normalizarea sarcinii hemodinamice, restabilirea funcției normale a celulelor endoteliale și eliminarea activării neurohormonale de bază.⁴³

Mecanisme hormonale

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) (vezi Fig. 22-4) este unul dintre cele mai importante mecanisme care contribuie la disfuncția celulelor endoteliale, remodelarea vasculară și hipertensiunea arterială.

Artere mari

Remodelări hipertrofice

Raport media-lumen

Aria secțiunii transversale mediale

Fragmente inactive

Celulele musculare cardiace netede (miocardice).

(Fig. 43-10). Renina, o protează produsă exclusiv de celulele juxtaglomerulare renale, scindează angiotensinogenul (substrat reninic produs de ficat) în angiotensină I (AI), care este convertită în A II de către enzima de conversie a angiotensinei (ACE) (vezi capitolul 88). ECA este cel mai abundent în plămâni, dar este prezent și în inimă și în sistemul vascular sistemic (ECA tisulară). Chimaza, o serin protează în inimă și arterele sistemice, oferă o cale alternativă pentru conversia AI în A II. Interacțiunea lui A II cu receptorii AT] cuplați cu proteina G activează numeroase procese celulare care contribuie la

hipertensiunea arterială și accelerează afectarea hipertensivă a organelor terminale (vezi Fig. 43-10), inclusiv vasoconstricția, generarea de specii reactive de oxigen, inflamația vasculară, remodelarea vasculară și cardiacă și producția de aldosteron, principalul mineralocorticoid. Dovezile tot mai mari arată că acel aldosteron, A II și chiar renina și prorenina activează căi multiple de semnalizare care pot afecta sănătatea vasculară și pot provoca hipertensiune arterială.

Reglarea canalului de sodiu al aldosteronului și epiteliului

Activarea RAAS este un mecanism homeostatic major pentru a contracara hipotensiunea hipovolemică (ca și în cazul hemoragiei sau privarea de sare și apă). Interacțiunea aldosteronului cu receptorii mineralocorticoizi citosolici din celulele canalului colector renal recrutează canale de sodiu de la citosol la suprafața epiteliului renal. Canalele epiteliale de sodiu recrutate (ENaC) cresc reabsorbția sodiului, reexpandând astfel volumul plasmatic. În schimb, dietele moderne bogate în sare ar trebui să genereze inhibarea continuă a feedback-ului asupra RAAS. Suprimarea aldosteronului seric ar trebui să declanșeze sechestrarea ENaC prin endocitoză și creșterea excreției renale de sodiu, micșorând astfel volumul plasmatic pentru a proteja împotriva hipertensiunii arteriale sensibile la sare.

Astfel, în condițiile unui regim alimentar ridicat de sodiu și a tensiunii arteriale crescute, RAAS ar trebui să fie complet suprimat și orice grad de activitate a RAAS este inadecvat. La persoanele normotensive, riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale crește odată cu creșterea nivelurilor de aldosteron seric, care se situează cu mult în limitele normale. Prin stimularea receptorilor mineralocorticoizi din inimă și rinichi, aldosteronul circulant poate contribui la dezvoltarea fibrozei cardiace și renale în hipertensiune arterială.⁴⁴ Aldosteronul poate contribui, de asemenea, la hiperactivitatea simpatică prin stimularea receptorilor mineralocorticoizi din trunchiul cerebral.

Acțiuni mediate de receptori ale angiotensinei II

Sunt cunoscute două tipuri principale de receptori de angiotensină (AT). Receptorii AT1 sunt exprimați pe scară largă în sistemul vascular, rinichi, suprarenale, inimă, ficat și creier. Activarea receptorului AI explică majoritatea acțiunilor hipertensive ale A II (vezi Fig. 43-10). În plus, semnalizarea îmbunătățită mediată de AT1 oferă o explicație mecanică centrală pentru coexistența frecventă a tensiunii arteriale crescute cu rezistența la insulină și ateroscleroza și constituie o țintă terapeutică majoră pentru întreruperea fiecărui pas în

progresia bolii cardiovasculare, de la remodelarea vasculară și formarea plăcii aterosclerotice până la accident vascular cerebral, IM și moarte (Fig.

Prin contrast, receptorii AT₂ sunt distribuiți pe scară largă la făt, dar la adulți se localizează numai în medula suprarenală, uter, ovare, endoteliu vascular și regiuni distincte ale creierului. La rozătoare, activarea receptorului AT₂ se opune unora dintre efectele nocive ale receptorilor AT₁ prin promovarea vasodilatației dependente de endoteliu de către bradikina și căile de oxid nitric. Studiile pe animale au sugerat

că receptorii AT₂ pot fi profibrotici, dar rolul lor în hipertensiunea umană rămâne speculativ. Descoperirea mai multor metaboliți angiotensinei a adăugat, de asemenea, complexitatea recunoscută a RAAS (Fig. e43-4).

Acțiuni mediate de receptori ale reninei și proreninei

În mod tradițional, prorenina a fost considerată precursorul inactiv al reninei, o enzimă care generează IA prin scindarea enzimatică a angiotensinogenului. Acest concept evoluează rapid, deoarece studiile mai noi implică prorenina și renina ca toxine cardiace și renale directe. Prorenina este inactivă deoarece o balama de 43 de aminoacizi este închisă și o împiedică să se lege de angiotensinogen. Rinichii convertesc prorenina inactivă în renină activă prin scindarea enzimatică a acestei regiuni balama inhibitoare. Când prorenina circulantă se leagă de un receptor (pro)renină nou descoperit în inimă și rinichi, balama este deschisă (dar nu scindată), iar acest proces neenzimatic activează complet prorenina (Fig. e43-5). Activarea receptorului (pro)reninei crește producția de TGF- β 3, ducând la depunerea de collagen și la fibroză. Acest proces mediat de receptori nu depinde de generația A II, de inhibitorii ECA sau de blocații receptorilor de angiotensină (ARA). Deși aceștia sunt agenți antihipertensivi excelenți (vezi capitolul 44), ei declanșează creșteri reactive mari ale producției de prorenină și renină care pot contracara o parte din protecția cardiovasculară oferită de activarea redusă a receptorului AT₁. Creșterile reactive sunt și mai mari cu inhibitorul direct de renină aliskiren, care reduce capacitatea reninei de a scinda angiotensinogenul și de a genera IA, dar totuși nu inhibă semnalizarea profibrotică de către receptorul (pro)reninei.⁴⁵ Deoarece nivelurile sanguine ale proreninei le depășesc în mod normal de 100 de ori pe cele ale receptorului de renină, factorul de activare a hipertensiunii (pro) uman poate fi un factor important de activare a reninei.

Rezervă vasodilatatoare coronariană afectată

Inima hipertensivă hipertrofiată are un flux sanguin coronarian normal în repaus, dar rezerva vasodilatatoare devine afectată atunci când masa miocitelor depășește aportul de sânge. Chiar și în absența aterosclerozei, inima hipertensivă are o rezervă de vasodilatator coronarian toxică sau absentă, ceea ce duce la ischemie subendocardică în condiții de cerere crescută de oxigen miocardic. Combinația dintre ischemia subendocardică și fibroza cardiacă afectează relaxarea diastolică, ducând la dispnee de efort și insuficiență cardiacă cu menținerea funcției sistolice.

Insuficiență cardiacă

Înainte de apariția terapiei medicamentoase eficace pentru hipertensiune arterială la sfârșitul anilor 1950, insuficiența cardiacă a cauzat majoritatea deceselor din cauza hipertensiunii arteriale (vezi capitolele 25 și 27). Un management mai bun a redus substanțial decesele cauzate de hipertensiune arterială din insuficiență cardiacă și a întârziat semnificativ apariția acesteia, dar hipertensiunea rămâne cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace cu funcția sistolică păstrată. În plus, hipertensiunea arterială duce indirect la insuficiența cardiacă sistolică ca factor de risc major pentru IM. Dacă hipertensiunea ușoară sau moderată fără IM duce la insuficiență cardiacă sistolică nu este clar.⁴⁸

DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE ÎNȚIALĂ

DE HIPERTENSIUNE

Hipertensiunea arterială a fost numită ucigașul tăcut, o tulburare cronică asimptomatică care, nedetectată și netratată, dăunează în tăcere.

Receptorul (pro)reninei

Angiotensinogen

9>AI

Renin

Prorenina inactivată

Prorenina activată

Angiotensinogen

0>AI

Receptorul (pro)reninei

43

FIGURA e43-4 Creșterea complexității în înțelegerea sistemului renină-angiotensină. Metabolitul A II Ang 1-7 interacționează cu un receptor MAS specific cuplat cu proteina G și, în general, se opune acțiunilor vasoconstrictoare și proliferative ale Ang II. ACE = enzima de conversie a angiotensinei; ACE2 = ACE tip 2; Ang I = angiotensină I; Ang II = angiotensină II; Ang III = angiotensină III; Ang IV = angiotensină IV; Ang 1-7 = angiotensină 1 până la 7 [metabolit]; ATiR = receptor de

angiotensină de tip 1; AT2R = receptor de angiotensină de tip 2; AT4R = receptor de angiotensină de tip 4; EP = endopeptidază; PRA = activitatea reninei plasmatică.

• = DRI

Membrana celulară

Fibroza cardiacă și renală

FIGURA e43-5 Inhibarea atât a activării enzimatică, cât și a celor neenzimatică a proreninei. DRI = inhibitor direct al reninei. (Modificat din Danser AH: Prorenin: Înapoi în arena. Hipertensiune 47:824, 2006.)

Hipertensiunea arterială sistemică: mecanisme și diagnostic

AP

NTS

PVN

VLM

Locul leziunii AV3V

Tehnica de măsurare

La cabinet, tensiunea arterială trebuie măsurată de cel puțin două ori după 5 minute de repaus, cu pacientul așezat pe scaun, cu spatele sprijinit și cu brațul gol și la nivelul inimii (vezi capitolul 11). Pentru a măsura tensiunea arterială la adulții supraponderali, ar trebui folosită o manșetă mare de dimensiunea unui adult, la care utilizarea unei manșete de dimensiune standard poate crește în mod fals citirile. Tutunul și cofeina trebuie evitate cel puțin 30 de minute. Tensiunea arterială trebuie măsurată la ambele brațe și după 5 minute de stat în picioare, aceasta din urmă pentru a exclude o scădere posturală semnificativă a tensiunii arteriale, în special la persoanele în vârstă și la cele cu diabet sau alte afecțiuni (de exemplu, boala Parkinson) care predispun la insuficiență autonomă.

Orientările din 2011 de la Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică din Regatul Unit⁴⁹ recomandă următoarele: (1) Dacă tensiunea arterială măsurată în clinică este de 140/90 mm Hg sau mai mare, efectuați o a doua măsurătoare în timpul vizitei; (2) dacă a doua măsurătoare este substanțial diferită de prima, efectuați o a treia măsurătoare; (3) înregistrați cea mai mică dintre ultimele două măsurători ca tensiune arterială clinică; (4) dacă tensiunea arterială din clinică este de 140/90 mm Hg sau mai mare sau există dovezi de boală hipertensivă a organului țintă, trebuie recomandată monitorizarea la domiciliu sau ambulatoriu a tensiunii arteriale pentru a confirma diagnosticul de hipertensiune arterială.

Monitorizare la domiciliu și ambulatoriu

Tensiunea arterială a unui pacient individual variază mult pe parcursul unei perioade de 24 de ore și, prin urmare, este imposibil de caracterizat cu precizie, cu excepția măsurărilor repetate în diferite condiții (Fig. e43-6). Citirile în afara cabinetului oferă o imagine clară a tensiunii arteriale obișnuite pentru un diagnostic și un management precis. Aceste citiri prezic evenimentele cardiovasculare mai bine decât o fac citirile de la birou și depășesc multe dintre capcanele măsurărilor de la cabinet, inclusiv reacțiile de eroare ale medicului și de alertă (adică, „halbă albă”). Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu îmbunătățește, de asemenea, aderența la medicamente prin implicarea activă a pacienților în propria lor îngrijire medicală.

Inervația directă
a splinei,
ganglionilor limfatici

IL-7

DC-uri

Modificarea proteinelor (formarea de neoantigen)

Hipertensiune arterială evidentă

IL-6, TGF- β

IL-6, TGF- β

Activarea monocitelor/macrofagelor

Creștere moderată a presiunii (prehipertensiune arterială) Barotraumatism

Hipertensiunea arterială sistemică: mecanisme și diagnostic

FIGURA 43-12 Paradigma propusă pentru inflamație și activarea celulelor imune în hipertensiune arterială. Stimulii inclusiv angiotensina II (A II), sarea și stresul cronic acționează asupra sistemului nervos central și cresc fluxul simpatic. Organele circumventriculare (CVO), inclusiv organul subfornic (SFO), eminența preoptică medie (MPO, structură portocalie) organum vasculosum lateral terminalis (OVLt, structură galbenă) și zona postrema (AP) au o barieră hemato-encefalică slab formată și răspund la circulația A II și sodiu. Acești stimuli cresc producția de specii reactive de oxigen (ROS) în CVO, care oferă intrare în centrii hipotalamici, inclusiv nucleul paraventricular (PVN). Celulele microgliale sunt activate în acest proces și cresc intrarea în centrii trunchiului cerebral, inclusiv medula ventrală laterală (VLM) și nucleul tractus solitarius (NTS). Acestea cresc fluxul simpatic, ceea ce determină o creștere modestă a tensiunii arteriale la niveluri compatibile cu prehipertensiunea arterială. Activarea simpatică crește, de asemenea, producția renală de interleukină 6 (IL-6) și acționează asupra receptorilor adrenergici ai celulelor T pentru a modifica polarizarea acestora. Creșterile presiunii, acțiunile directe și A II și catecolaminele activează producția de ROS în rinichi și vasculatură, crescând producția de chemokine și expresia moleculei de adeziune. Neoantigenele (nAg) sunt formate din proteine endogene în rinichi și vasculatură, care sunt prezentate de celulele dendritice celulelor T. Celulele T activate interacționează cu monocitele/macrofagele, promovând transformarea macrofagelor, iar aceste leucocite se acumulează în rinichi. IL-6 și factorul de creștere transformator-beta (TGF- β), produse în aceste organe, ajută la direcționarea producției de interleukină 17 a celulelor T (IL-17). IL-17 și alte citokine produse de aceste celule promovează producția de ROS în mușchiul neted vascular și rinichi, ducând la vasoconstricție, retenție de sodiu și, în cele din urmă, hipertensiune arterială severă. AV3V = ventricul al treilea anteroventral. (Din Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM: Vascular inflammatory cells in hypertension. Front Physiol 3:128, 2012.)

vasele de sânge, inima, creierul și rinichii. Cu toate acestea, poate să nu fie complet asimptomatic; în studiile dublu-orb controlate cu placebo, evaluarea calității vieții pacienților se îmbunătățește adesea cu tratamentul medicamentos cu succes al hipertensiunii arteriale. Controlul hipertensiunii arteriale poate duce la ameliorarea clinică la pacienții cu dispnee de efort cauzată de disfuncție diastolică, nicturie cauzată de

resetarea presiunii-natriurezei și, eventual, chiar disfuncție erectilă cauzată de disfuncția endotelială.

Evaluarea inițială a pacientului hipertensiv

Evaluarea inițială pentru hipertensiune arterială ar trebui să atingă trei obiective: măsurarea precisă a tensiunii arteriale; evaluarea riscului cardiovascular global al pacientului; și detectarea formelor secundare (adică, identificabile și potențial vindecabile) de hipertensiune arterială.

Măsurarea tensiunii arteriale

Stadializarea tensiunii arteriale la birou

Orientările din 2003 ale celui de-al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratarea hipertensiunii arteriale (JNC 7),⁸ au clasificat tensiunea arterială ca normală, prehipertensiune sau hipertensiune arterială cu media a două sau mai multe citiri efectuate la două sau mai multe vizite la cabinet (Tabelul 43-1). Cu toate acestea, astfel de măsurători la birou supraestimează adesea tensiunea arterială, așa cum se explică mai departe.

TABELUL 43-1 Stadializarea hipertensiunii arteriale pentru determinarea tensiunii arteriale la birou*

*Calculul tensiunii arteriale pe scaun se bazează pe media a două sau mai multe citiri la două vizite separate la cabinet.

De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA 289:2560, 2003.

„BLATĂ ALBĂ” NORMALĂ

EFFECT DE VARIABILITATE

FIGURA e43-6 Monitorizarea tensiunii arteriale ambulatorie (TA) timp de douăzeci și patru de ore la doi pacienți diferiți. Stânga, Tensiune arterială optimă la o femeie sănătoasă de 37 de ani. Observați variabilitatea normală a tensiunii arteriale, scăderea nocturnă a tensiunii arteriale în timpul somnului și creșterea bruscă a tensiunii arteriale la trezire. Dreapta, Efect de haină albă pronunțată la o femeie de 80 de ani trimisă pentru evaluarea hipertensiunii refractare medical. Documentarea efectului de blană albă a prevenit supratratarea hipertensiunii sistolice izolate a pacientului. (Stânga, cu amabilitatea Dr. Ronald G. Victor, Institutul Inimii/Centrul de Hipertensiune, Centrul Medical Cedars-Sinai, Los Angeles. Dreapta, furnizat de Dr. Wanpen Vongpatanasin, Divizia de Hipertensiune, Departamentul de Medicină Internă, Centrul Medical de Sud-Vest al Universității din Texas, Dallas.)

Din aceste motive, documentele de poziție privind monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu atât din Statele Unite, cât și din Europa fac următoarele recomandări: Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu ar trebui să devină o parte de rutină a managementului clinic al pacienților cu hipertensiune arterială cunoscută sau suspectată, în același mod în care monitorizarea glicemiei la domiciliu este esențială pentru gestionarea diabetului; se fac două citiri dimineața și seara timp de cel puțin 4 zile consecutive (de preferință 7 zile); citirile din prima zi ar trebui excluse ca fiind fals crescute, iar toate celelalte citiri trebuie mediate pentru a lua decizii clinice; iar hipertensiunea arterială trebuie diagnosticată atunci când tensiunea arterială medie la domiciliu este de 135/85 mm Hg sau mai mare.⁴⁹

Un monitor oscilometric electronic validat cu manșetă ar trebui să fie ales de pe site-ul educațional Dabl (dablededucational.org). Monitorul fiecărui pacient trebuie verificat în cabinet pentru acuratețe și dimensiunea manșetei. Pacienții trebuie să fie învățați tehnica corectă de măsurare și cum să evite părtinirea raportării. Monitoare de la încheietură sunt inexacte și, prin urmare, nu sunt recomandate. Metoda oscilometrică poate să nu funcționeze bine la pacienții cu fibrilație atrială sau extrasistole frecvente. Unii pacienți

devin obsesivi cu privire la măsurarea tensiunii arteriale și ar trebui sfătuiți să oprească cu totul auto-măsurarea.

Monitorizarea ambulatorie oferă măsurători automate ale tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 de ore, în timp ce pacienții sunt angajați în activitățile lor obișnuite, inclusiv în somn. Studiile prospective ale rezultatelor atât la pacienții tratați, cât și la pacienții netratați au arătat că măsurarea ambulatorie a tensiunii arteriale prezice infarct miocardic fatal și nefatal și accidentul vascular cerebral mai bine decât măsurarea standard la cabinet⁵⁰ (Fig. 43-13). Valorile normale recomandate includ o presiune medie în timpul zilei sub 135/85 mm Hg, presiunea pe timp de noapte sub 120/70 mm Hg și presiunea pe 24 de ore sub 130/80 mm Hg. Hipertensiunea arterială este diagnosticată dacă tensiunea arterială medie în timpul zilei este de 135/85 mm Hg sau mai mare sau tensiunea arterială medie pe 24 de ore este mai mare de 130/80 mm Hg. Cel puțin două măsurători pe oră trebuie efectuate în timpul orelor de veghe al pacientului, iar valoarea medie a cel puțin 14 măsurători în acest timp confirmă diagnosticul de hipertensiune arterială.⁴⁹ Dacă starea de scufundare nocturnă adaugă informații de prognostic independente rămâne controversată.

Hipertensiune de blană albă

Unii pacienți cu tensiuni arteriale crescute la birou au tensiune arterială normală la domiciliu sau ambulatoriu. Dacă tensiunea arterială în timpul zilei

FIGURA 43-13 Superioritatea măsurării tensiunii arteriale (TA) în ambulatoriu față de cabinet ca măsură a riscului cardiovascular. Este prezentat riscul ajustat de 5 ani de deces cardiovascular (număr de decese la 100 de subiecți) în cohorta de studiu de 5292 de pacienți pentru tensiunea arterială la birou și tensiunea arterială ambulatorie. (Din Dolan E, Santon A, Thijs L și colab.: Superioritatea măsurării tensiunii arteriale ambulatorie față de clinică în predicția mortalității: Studiul de rezultat din Dublin. *Hypertension* 46:156, 2005.)

este sub 135/85 mm Hg și nu există leziuni ale organelor țintă, în ciuda valorilor ridicate în mod constant la cabinet, pacientul are hipertensiune „numai la cabinet” sau hipertensiune de haină albă, cauzată de un răspuns adrenergic tranzitoriu la măsurarea tensiunii arteriale numai în cabinetul medicului. Hipertensiunea de haină albă este deosebit de frecventă la pacienții în vârstă. Importanța prognostică a hipertensiunii de haină albă depinde de stadiul tratamentului. La pacienții netratați, riscul cardiovascular pe termen lung la persoanele în vârstă cu hipertensiune de haină albă nu se distinge de cel la persoanele normotensive. Dar pacienții tratați cu valori ridicate la cabinet, dar citiri ambulatorie normale prezintă un risc cardiovascular mai mare decât pacienții normotensivi netratați.⁵¹

Mulți pacienți nu au hipertensiune pură de haină albă, ci mai degrabă prezintă „agravare de blană albă”, o reacție de blană albă suprapusă unui nivel mai ușor de hipertensiune în afara

cabinetului, care totuși necesită tratament (vezi Fig. e43-6). În prezent, Medicare rambursează monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (Current Procedural Terminology [CPT] cod 93784) pentru suspiciunea de hipertensiune de haină albă dacă sunt îndeplinite următoarele criterii: tensiunea arterială la cabinet peste 140/90 mm Hg la cel puțin trei vizite separate la cabinet, cu două măsurători efectuate la fiecare vizită; cel puțin două valori ale tensiunii arteriale în afara cabinetului sub 140/90 mm Hg; și nicio dovadă de afectare a organelor țintă (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD] cod 796.2: creșterea tensiunii arteriale fără un diagnostic de hipertensiune arterială). Indicațiile pentru monitorizarea ambulatorie ar trebui extinse. La până la 30% dintre pacienții tratați cu tensiune arterială crescută în mod persistent, de exemplu, monitorizarea ambulatorie documentează un control adecvat sau excesiv al hipertensiunii, o constatare care poate limita supratratamentul.

Măsurarea automată a tensiunii arteriale la birou poate fi o abordare mai ușoară pentru detectarea hipertensiunii de haină albă.⁵² Cu pacientul într-o cameră liniștită, fără personal medical, șase citiri sunt luate în succesiune rapidă cu un monitor oscilometric al tensiunii arteriale. Dacă media ultimelor cinci citiri este mai mică de 135/85 mm Hg, se presupune că pacientul are tensiune arterială normală; dacă media este de 135/85 mm Hg sau mai mare, se presupune că pacientul are hipertensiune arterială.

Hipertensiune Mascată

Un alt exemplu al importanței monitorizării ambulatorie sau la domiciliu este la pacienții la care citirile de la cabinet subestimează tensiunea arterială din afara cabinetului, probabil din cauza hiperactivității simpatice în viața de zi cu zi cauzată de stresul la locul de muncă sau acasă, abuzul de tutun sau alte stimulări adrenergice care se disipează atunci când vin la cabinet (Fig. 43-14). O astfel de documentare previne subtratarea acestui lucru

FIGURA 43-14 O înregistrare a tensiunii arteriale (TA) ambulatorie de 24 de ore la un pacient cu tensiune arterială aparent normală la birou, dar cu hipertensiune arterială mascată și hipertensiune nocturnă. (Cu amabilitatea Dr. RG Victor, Centrul Medical Cedars-Sinai, Los Angeles.)

hipertensiunea mascată, care poate afecta mai mult de 10% dintre pacienți și crește clar riscul cardiovascular, în ciuda valorilor normale ale tensiunii arteriale la birou.

Alte utilizări ale monitorizării ambulatorii

Monitorizarea ambulatorie este singura modalitate de a detecta hipertensiunea în timpul somnului (vezi Fig. 43-14). Tensiunea arterială scade în mod normal în timpul somnului și crește brusc când o persoană se trezește și devine activă (vezi Fig. e43-6). Hipertensiunea nocturnă crește sarcina hemodinamică agregată asupra sistemului cardiovascular și prezice rezultatele cardiovasculare mai bine decât fie presiunea arterială ambulatorie în timpul zilei, fie decât măsurătorile standard de la cabinet (vezi Fig. 43-13).⁵⁰ Hipertensiunea

nocturnă este deosebit de comună la pacienții cu BRC, probabil din cauza debitului cardiac crescut (centralizarea volumului plasmatic extins în decubit dorsal) și a rezistenței crescute la suprimarea sistemului vasoconstrictor la rezistența vasoconstricțională sistemică. În mod normal în timpul somnului din cauza activării persistente a unui reflex excitator în rinichii bolnavi). În plus, monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale este deosebit de utilă în diagnosticul afectării baroreflexului.

Stratificarea riscului cardiovascular

La persoanele hipertensive, riscul cardiovascular crește brusc odată cu stadiul tensiunii arteriale, dar acesta nu este singurul factor de luat în considerare (vezi capitolul 42). Gradientul dintre creșterea nivelului tensiunii arteriale și riscul cardiovascular devine progresiv mai abrupt pe măsură ce se acumulează factori de risc suplimentari. Riscul cardiovascular crește, de asemenea, dramatic cu afectarea organelor țintă hipertensive și cu factori de risc cardiovascular suplimentari adesea prezenți la pacienții cu hipertensiune sau prehipertensiune arterială⁵³ (Tabelul 43-2). În special, peste 75% dintre pacienții hipertensivi îndeplinesc criteriile actuale pentru inițierea medicamentelor hipolipemiante (nivel de colesterol LDL > 130 mg/dL), iar 25% au diabet.⁵⁴ Astfel, testele minime de laborator necesare pentru evaluarea inițială a hipertensiunii includ determinarea concentrației plasmatice a electroliților, a valorii concentrației plasmatice a glucozei și a valorilor glicemiei calculate. glomerulară

TABELUL 43-2 Factori care influențează prognosticul la pacienții cu hipertensiune arterială

Factori de risc pentru bolile cardiovasculare

Creșterea tensiunii arteriale sistolice și diastolice

Creșterea presiunii pulsului (la vârstnici)

Varsta: bărbați, > 55 ani; femei, > 65 de ani

Fumat

Dislipidemie (colesterol LDL > 115 mg/dL)

Scăderea glicemiei a jeun (102-125 mg/dL) sau rezultat anormal al testului de toleranță la glucoză

Istoric familial de boli cardiovasculare premature

Obezitatea abdominală

Diabet zaharat

Leziuni subclinice ale organelor țintă

Hipertrofia ventriculară stângă

Îngroșarea peretelui carotidian sau placă

Rata de filtrare glomerulară estimată scăzută < 60 mL/min/1,73 m²

Microalbuminurie

Indicele glezne-brahial < 0,9

Afectarea organelor țintă stabilită

Boli cerebrale: accident vascular cerebral ischemic, hemoragie cerebrală, atac ischemic tranzitoriu

Boli cardiace: infarct miocardic, angină, revascularizare coronariană, insuficiență cardiacă

Boli renale: nefropatie diabetică, insuficiență renală

Boala arterială periferică

Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, edem papilar

Modificat de la Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: 2007 ghiduri pentru managementul hipertensiunii arteriale: grupul operativ pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Eur Heart J 28:1462, 2007 rata de filtrare (GFR); panou lipidic de post; hematocrit; analiza urinei spot, inclusiv raportul albumină-creatinină din urină; și electrocardiogramă de repaus cu 12 derivații.

Riscul cardiovascular global al pacientului trebuie estimat pe site-urile web standard (de exemplu, my.americanheart.org/cvriskcalculator; <http://www.reynoldsriskscore.org/>; http://www.kardiolab.ch/MONICA-PROCAM3_RA1.html). Deciziile privind pragurile de tratament și obiectivele de tratament, totuși, depind în mare măsură de limitele specifice ale tensiunii arteriale, mai degrabă decât de nivelul real al riscului cardiovascular global al unui pacient individual. Pacienții hipertensivi cu risc mai mare sunt mai susceptibili de a fi tratați cu medicamente pentru tensiunea arterială, dar mai puțin probabil ca tensiunea arterială la cabinet să fie controlată sub 140/90 mm Hg.⁵⁵

Metode emergente pentru a îmbunătăți stratificarea riscului cardiovascular în hipertensiune arterială

VARIABILITATEA TENSIUNII ARTERIALE. În plus față de tensiunea arterială medie, variabilitatea tensiunii arteriale de la zi la zi (de la birou la vizită) a fost propusă ca un predictor independent al riscului cardiovascular⁵⁶, dar dovezile sunt contradictorii.⁵⁷

VARIABILITATEA FRECUMENTULUI CARDIAC. Analiza frecvenței ritmului cardiac oferă o evaluare indirectă a controlului simpato-vagal al funcției nodului sinusal. Dacă variabilitatea frecvenței cardiace oferă informații independente de prognostic în hipertensiune arterială rămâne controversat.

MĂSURARE NEINVAZIVĂ A PRESIUNII AORTICĂ CENTRALE PRIN TONOMETRIE PULS. Forma de undă de presiune aortică centrală este suma undei de presiune generate de ventriculul stâng și undele reflectate din circulația periferică. Când arterele conducte mari sunt sănătoase și conforme, unda reflectată se îmbină cu valul incident în timpul diastolei, ceea ce îmbunătățește fluxul sanguin coronarian. Dar atunci când arterele conducte devin rigide (ca în ISH), viteza undelor de puls crește astfel încât undele reflectate și incidente se îmbină în sistolă, crescând astfel presiunea sistolică mai degrabă decât diastolică - ceea ce crește postsarcina ventriculară stângă și reduce fluxul coronarian diastolic. Sphymocor (AtCor Medical, Houston) este un dispozitiv comercial care utilizează tensiunea arterială brahială și o funcție de transfer generalizată (software proprietar) pentru a converti forma de undă radială - măsurată prin tonografie de aplanare - într-o formă de undă derivată a tensiunii arteriale aortice centrale (vezi Fig. e43-1). Acest dispozitiv a primit aprobarea FDA pentru utilizare clinică în (cod CPT 93784). Tonometria pulsului oferă două măsuri principale ale rigidității aortei, care sunt de obicei creșteri ale hipertensiunii arteriale: viteza undei pulsului și indicele de creștere.^{58,59}

DISFUNCȚIE ERECTILĂ. Disfuncția erectilă auto-raportată apare la mai mult de jumătate dintre bărbații cu hipertensiune arterială și prezice în mod independent evenimentele cardiovasculare fatale și nefatale.⁶⁰

Evaluarea bolii organului țintă

În mod tradițional, complicațiile hipertensiunii sunt privite ca hipertensive (cauzate de nivelul crescut al tensiunii arteriale în sine) sau aterosclerotice (cauzate de ateroscleroza concomitentă), creșterea tensiunii arteriale jucând un rol variabil. Această viziune este totuși simplificată excesiv, deoarece ambele tipuri de complicații coexistă frecvent, așa cum este exemplificat prin retinopatia hipertensivă (Fig. e43-7)⁶¹ sau boala cardiacă hipertensivă.

Boala de inimă hipertensivă

Hipertensiunea arterială poate contribui la CAD mai mult decât se crede în mod obișnuit, deoarece persoanele hipertensive au mai multă ischemie silențioasă și IM nerecunoscute, iar pacienții cu IM acut au adesea hipertensiune arterială preexistentă care s-a susținut de la detectarea sau tratamentul. Evaluarea tensiunii arteriale este inexactă în timpul unui sindrom coronarian acut din cauza creșterii tensiunii arteriale indusă de durere sau a disautonomiei sau a insuficienței pompei care scade tensiunea arterială. Hipertensiunea arterială preexistentă crește rata de letalitate asociată cu un IM acut și crește substanțial

riscul de accident vascular cerebral hemoragic în timpul terapiei trombolitice, mai ales când tensiunea arterială sistolică depășește 175 mm Hg.

Pe electrocardiogramă, HVS cu încordare este un precursor serios al insuficienței cardiace cu debut nou și al decesului prin insuficiență cardiacă.⁶² Ecocardiografia detectează HVS mai sensibil decât electrocardiografia.

FIGURA e43-7 Fotografii retiniene care arată etapele retinopatiei hipertensiunii arteriale. A, îngustarea arteriolară difuză ușoară. B, picătură artero-venoasă. C, Hemoragii și exsudate. D, edem papile. (Din Grosso A, Veglio F, Porta M, et al: Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. Br J Ophthalmol 89:1646, 2005.)

În timp ce LVH electrocardiografică este prezentă la 5% până la 10% dintre persoanele hipertensive, LVH ecocardiografică este prezentă la aproape 30% dintre adulții hipertensivi neselectați și până la 90% dintre pacienții cu hipertensiune arterială severă necontrolată. Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) este și mai sensibilă, detectând LVH la 28% dintre albi cu hipertensiune arterială, dar la 62% dintre negrii cu hipertensiune arterială.⁶³

Boala vaselor mari

Hipertensiunea arterială constituie, de asemenea, un factor de risc major pentru și este prezentă la o majoritate covârșitoare a pacienților cu disecție aortică (disecție distală mai mult decât proximală), anevrism de aortă abdominală și boală arterială periferică (vezi capitolele 57 și 58). Screeningul ecografic abdominal unic pentru anevrismul de aortă abdominală este recomandat după vârsta de 65 de ani la fumători și la cei cu hipertensiune arterială sistolică severă și trebuie efectuat dacă pulsațiile aortice sunt detectate sub ombilic, deoarece majoritatea anevrismelor de aortă abdominală apar sub originea arterelor renale. Hipertensiunea arterială apare la 50% dintre pacienții cu arterită Takayasu (vezi capitolul 84).

Boli cerebrale

Hipertensiunea arterială este un factor de risc major pentru accident vascular cerebral și demență, adesea cele mai de temut două complicații ale îmbătrânirii. Hipertensiunea arterială reprezintă 50% din accidente vasculare cerebrale (vezi capitolul 59). La persoanele hipertensive, 80% dintre accidentele vasculare cerebrale sunt ischemice (trombotice sau embolice) iar 20% sunt hemoragice. Debutul accidentului vascular cerebral ischemic crește semnificativ la trezire, corespunzătoare creșterii tensiunii arteriale de dimineață. Pacienții hipertensivi cu bruituri carotidiene asimptomatice trebuie să fie supuși ecografiei Doppler. Pacienții în vârstă cu ISH prezintă un risc deosebit de accident vascular cerebral. La pacienții hipertensivi de vârstă mijlocie și vârstnici, leziunile asimptomatice ale

substanței albe cerebrale remarcabil de frecvente la imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) accelerează probabil atrofia creierului și demența vasculară care apar odată cu îmbătrânirea.

Boală cronică de rinichi

Hipertensiunea urmează doar diabetul ca factor de risc pentru BRC (vezi capitolul 88). În mod tradițional, modificarea patologică tipică a rinichilor mici, cicatrici (numită nefroscleroză hipertensivă), care rezultă probabil din expunerea cronică a parenchimului renal la presiune și flux excesiv, este cea mai frecventă cauză a bolii renale în stadiu terminal în rândul negrilor. Dar o analiză genetică recentă a participanților non-diabetici la Studiul Afro-American al Bolilor de Rini (AASK) indică faptul că multe cazuri de presupusă nefroscleroză hipertensivă la pacienții de culoare sunt determinate genetic de o alele de risc pe cromozomul 22 - variantele genei apolipoproteinei L1 (APOL1), care sunt comune la negri și rare la albi.

Estimările cantitative ale excreției urinare de albumină și ale RFG (acesta din urmă de la www.kdoqi.org) ar trebui obținute dintr-o colectare de urină spot. Microalbuminuria (definită ca un raport albumină-urină-creatinină de 30 până la 300 mg/g) este un marker precoce sensibil al afectării rinichilor și un puternic predictor independent al complicațiilor cardiovasculare din hipertensiune arterială, probabil pentru că reflectă boala vasculară sistemică (vezi și capitolul 88). La pacienții cu hipertensiune arterială, afectarea renală crește dramatic riscul unui eveniment cardiovascular. Majoritatea pacienților cu IRC asociată cu hipertensiune arterială mor de atac de cord sau accident vascular cerebral înainte ca funcția renală să se deterioreze suficient pentru a necesita hemodializă cronică.

Forme identificabile (secundare) de hipertensiune arterială

Al treilea obiectiv al evaluării inițiale este de a detecta cauzele identificabile ale hipertensiunii arteriale, oferind astfel posibilitatea de vindecare unor pacienți, în special celor cu hipertensiune arterială severă sau refractară (Tabelul 43-3).

Boala parenchimului renal

Boala parenchimoasă renală este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale secundare, responsabilă pentru 2% până la 5% din cazuri (vezi capitolul 88). Pe măsură ce glomerulonefrita cronică a devenit mai puțin frecventă, diabetul și hipertensiunea arterială sunt cei mai frecvenți factori de risc pentru CKD. Prevalența bolii renale cronice, definită printr-o reducere a RFG la mai puțin de 60 ml/min/1,73 m² sau albuminurie persistentă mai mare de 300 mg/zi, afectează aproximativ 11% (19,2 milioane) din populația adultă din SUA.

După cum sa menționat anterior, microalbuminuria de 30 până la 300 mg/zi este strâns legată de afectarea organului țintă și ar trebui determinată la fiecare nou pacient hipertensiv prin testarea unui singur eșantion de urină evacuat. Măsurarea nivelului creatininei serice în sine este un test de screening inadecvat pentru afectarea renală

semnificativă, în special la pacienții vârstnici. Prin urmare, clearance-ul creatininei ar trebui calculat cu ecuația Cockcroft-Gault sau cu ecuația Modificarea dietei în bolile renale (MDRD), luând în considerare vârsta, sexul și greutatea corporală. Dar ecuația MDRD nu ține cont de alți factori care afectează generarea de creatinine de către mușchi, cum ar fi dieta și condiționarea fizică. Măsurarea cistatinei C serice, o proteină endogenă de 13 kDa filtrată de glomeruli și reabsorbită și metabolizată de epiteliul tubular proximal, cu foarte puțin excretată prin urină, este promițătoare ca înlocuitor pentru determinarea creatininei serice deoarece este mai puțin afectată de boala renală⁶⁴. suprafața de filtrare duce atât la hipertensiune glomerulară, cât și la hipertensiune sistemică, care generează mai multă scleroză glomerulară, instituind un ciclu de boală progresivă. Identificarea precoce a afectării renale este, prin urmare, esențială, deoarece îndepărtarea factorilor cauzali sau agravanți poate preveni progresul altfel inexorabil al afectării renale. Acești factori includ obstrucția tractului urinar, epuizarea volumului circulant efectiv, agenți nefrotoxici și, cel mai important, hipertensiune arterială necontrolată.

Boli renale acute

Hipertensiunea arterială poate apărea cu orice afectare bruscă, severă a rinichilor, care afectează semnificativ excreția de sare și apă, ceea ce duce la extinderea volumului sau care reduce fluxul sanguin renal (de exemplu, ischemie renală bilaterală bruscă din cauza embolilor de colesterol) sau care activează RAAS (de exemplu, obstrucție ureterală bilaterală). Inversarea hipertensiunii a fost deosebit de izbitoare la bărbații cu retenție cronică de urină cu presiune ridicată, care pot prezenta insuficiență renală și hipertensiune arterială severă, ambele putând scădea în severitate sau grad după ameliorarea obstrucției. Hipertensiunea arterială poate fi semnul de prezentare al vasculitei care implică rinichi.

Două clase de medicamente utilizate în mod obișnuit - medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitori ai sistemului renină-angiotensină - pot agrava brusc funcția renală la pacienții cu boli renale preexistente. AINS blochează sinteza prostaglandinelor, care acționează ca vasodilatatoare în rinichi. Inhibitorii de renină-angiotensină (atât inhibitorii ECA, cât și BRA) pot precipita insuficiența renală acută la pacienții cu boală renovasculară bilaterală a căror perfuzie renală depinde de niveluri ridicate de AII.

Boli renale cronice

Toate bolile renale cronice se asociază cu o prevalență mai mare a hipertensiunii, iar hipertensiunea accelerează progresia leziunii renale, indiferent de cauza de bază a bolii renale. La pacienții cu IRC, controlul hipertensiunii încetinește progresia către boala renală în stadiu terminal, dar rămâne incertitudinea cu privire la scopul tensiunii arteriale a terapiei antihipertensive la acești pacienți. Etichetarea greșită a nefropatiei APOL1 ca nefroscleroză hipertensivă poate explica de ce funcția renală a continuat să scadă la 5 ani după finalizarea studiului AASK, în ciuda atingerii unei tensiuni arteriale de 133/78 mm Hg într-un regim bazat pe inhibitori ECA.³⁸

Cu orice medicamente sunt alese pentru tratarea hipertensiunii arteriale cu CKD, și în special cu inhibitori ACE și BRA, este necesară prudență pentru a evita scăderea prea rapidă a tensiunii arteriale și în prezența unei boli renovasculare bilaterale nerecunoscute anterior, întâlnită la unii pacienți cu leziuni renale progresive. De remarcat, totuși, o creștere modestă a nivelului creatininei serice, în medie cu 30% peste valoarea inițială, prezice o mai bună conservare a funcției renale - reflectând probabil o reducere cu succes a presiunii intraglomerulare. Pacienții cu IRC au de obicei hipertensiune arterială nocturnă, detectabilă prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la 24 de ore (vezi Figurile 43-13 și 43-14).⁶⁵

Pacienții cu nefropatie diabetică (vezi capitolele 61 și 88) prezintă o protecție specială împotriva leziunilor renale progresive prin reducerea tensiunii arteriale crescute cu un regim pe bază de ARA sau inhibitor al ECA. Rezultatele studiului Aliskiren în diabetul de tip 2 cu criterii finale cardio-renale (ALTITUDE) arată că adăugarea inhibitorului direct al reninei aliskiren la blocarea standard a RAAS fie cu un inhibitor ECA, fie cu un BRA la pacienții cu risc ridicat cu diabet zaharat de tip 2 nu a îmbunătățit rezultatele cardiovasculare sau renale în comparație cu standardul de blocare a RAAS, dar a produs doar o rată de blocare a RAAS standard și a producției de blocare a evenimentelor adverse mai ridicate, în special, hipotensiune arterială.⁶⁶ Pe baza acestor rezultate, FDA a emis o cutie neagră avertizând că aliskirenul este contraindicat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care sunt tratați cu un inhibitor al ECA sau ARA și trebuie evitat la pacienții nediabetici care sunt tratați cu un inhibitor al ECA sau BRA pentru BRC nondiabetică.

Majoritatea pacienților cu CKD au nevoie de cel puțin încă două medicamente în plus față de un inhibitor ACE sau ARA - de obicei, un diuretic de ansă și un blocant al canalelor de calciu - pentru a-și controla hipertensiunea.

Pacienți cu hemodializă

La pacienții dializați, hipertensiunea arterială este un factor de risc de mortalitate. Dincolo de influența primară a excesului de volum de lichid, acumularea de inhibitori endogeni ai oxidului nitric sintetazei și hiperactivitatea simpatică poate accentua hipertensiunea arterială. Neavând efectele vasoconstrictoare ale reninei renale și nici acțiunile vasodepresoare ale diferiților hormoni renali, tensiunea arterială poate fi deosebit de labilă și sensibilă la modificările volumului lichidului. La pacienții care efectuează hemodializă de întreținere la fiecare 48 de ore, tensiunile arteriale crescute tind să scadă progresiv după terminarea dializei, să rămână deprimată în primele 24 de ore și să crească din nou în a doua zi ca urmare a retenției excesive de lichide. Cu toate acestea, atingerea și menținerea treptată a greutateii uscate, ca și în cazul hemodializa nocturnă de 8 ore, poate îmbunătăți considerabil controlul tensiunii arteriale.

Transplant renal

Deși transplantul renal cu succes poate vindeca hipertensiunea primară, pot apărea diverse probleme, aproximativ 50% dintre primitori devin hipertensivi în decurs de 1 an. Aceste

probleme includ stenoza arterei renale la locul anastomozei, reacții de respingere, doze mari de glucocorticoizi și ciclosporină sau tacrolimus și exces de renină derivată din rinichii bolnavi reținuți. Terapia cu inhibitori ai ECA sau ARB poate evita necesitatea de a elimina rinichii bolnavi nativi pentru a ameliora hipertensiunea cauzată de secreția lor persistentă de renină. Sursa rinichiului donator poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale la primitor. Hipertensiunea apare mai frecvent atunci când donatorii au antecedente familiale de hipertensiune arterială sau când donatorii au murit din cauza hemoragiei subarahnoidiene și probabil au avut hipertensiune arterială.

Hipertensiune Renovasculară

Prevalența hipertensiunii renovasculare dovedite în populația generală hipertensivă este necunoscută, dar stenoza semnificativă a arterei renale apare la 14% dintre pacienții hipertensivi supuși angiografiei coronariene urmate de angiografie renală. O astfel de angiografie renală „drive-by” este descurajată. Stenoza arterei renale este destul de ușor de găsit, dar dificil de dovedit ca fiind cauza hipertensiunii reversibile. Mai mult decât atât, riscurile revascularizării depășesc adesea beneficiile (vezi capitolul 60).^{67,68, 68b}

Screening-ul ar trebui să se concentreze pe pacienții hipertensivi care au caracteristici multiple despre care se știe că se asociază cu hipertensiunea renovasculară. Cu cât numărul de indicii este mai mare, cu atât căutarea ar trebui să fie mai extinsă (Tabelul 43-4).

CLASIFICARE. La adulți, cele două tipuri majore de boală renovasculară tind să apară în momente diferite și să afecteze în mod diferit bărbații și femeile. Boala aterosclerotică care afectează în principal treimea proximală a arterei renale principale apare mai ales la pacienții vârstnici cu factori de risc aterosclerotic. Boala fibromusculară (FMD) care implică în principal cele două treimi distale și ramuri ale arterelor renale apare cel mai frecvent la femeile între 20 și 60 de ani. FMD afectează în mod obișnuit mediul, dar poate implica și intima și adventitia; FA bilaterală carotidiană poate însoți FA renală.⁶⁹

Alte cauze intrinseci și extrinseci ale hipertensiunii renovasculare includ embolii de colesterol în artera renală sau compresia acestui vas de către tumorile din apropiere. Majoritatea hipertensiunii renovasculare se dezvoltă din obstrucția parțială a unei artere renale principale, dar trebuie implicată doar o ramură; boala segmentară există în aproximativ 10% din cazuri. Pe de altă parte, dacă ocluzia completă aparentă a arterei renale se dezvoltă lent, va deveni disponibil suficient flux colateral pentru a păstra viabilitatea rinichiului. Astfel de rinichi aparent nefuncționali pot secreta renina și pot provoca hipertensiune arterială. Total

TABELUL 43-4 Indicii clinice privind prezența hipertensiunii renovasculare

Istorie

Debutul hipertensiunii arteriale înainte de 30 de ani sau după vârsta de 50 de ani

Debutul brusc al hipertensiunii arteriale

Hipertensiune arterială severă sau rezistentă

Simptomele bolii aterosclerotice în altă parte

Istoric familial negativ de hipertensiune arterială

Fumător

Înrăutățirea funcției renale după inhibarea renină-angiotensinei

Edem pulmonar „flash” recurent

Constatările examenului fizic

Lovituri abdominale

Alte bătăi

Modificări ale fundului avansat

Constatări de laborator

Aldosteronism secundar

Nivel mai mare al reninei plasmaticice

Nivel scăzut de potasiu seric

Nivel scăzut de sodiu seric

Proteinurie, de obicei moderată

Nivel crescut al creatininei serice

Dimensiunea rinichiului mic (atrofic) unilateral prin examen ecografic

vasele ocluzate pot fi uneori reparate, ducând la revenirea funcției renale și la ameliorarea hipertensiunii arteriale. Stenoza renovasculară este adesea bilaterală, deși de obicei predomină o singură parte. Boala bilaterală trebuie suspectată la cei cu insuficiență renală, în special dacă insuficiența renală oligurică rapid progresivă se dezvoltă fără semne de uropatie obstructivă și cu atât mai mult dacă se dezvoltă după începerea terapiei cu inhibitori ai ECA sau ARB.

MECANISME. Secvența modificărilor la pacienții cu hipertensiune renovasculară începe cu eliberarea de cantități crescute de renină atunci când este indusă o ischemie suficientă pentru a diminua presiunea pulsului împotriva celulelor juxtaglomerulare din arteriolele aferente renale. O reducere cu 50% a presiunii de perfuzie renală duce la o creștere imediată și persistentă a secreției de renină din

rinichiul ischemic, împreună cu secreția suprimată din cel controlateral. Cu timpul, un volum de lichid corporal extins face ca nivelul de renină să scadă, dar nu la nivelul scăzut așteptat de la creșterea tensiunii arteriale.

DIAGNOSTIC. Caracteristicile clinice enumerate în Tabelul 43-4, găsite la probabil 5% până la 10% din toate persoanele hipertensive, indică necesitatea unui test de screening pentru hipertensiunea renovasculară. Un rezultat pozitiv al testului de screening sau caracteristici clinice foarte puternice necesită teste de confirmare mai definitive. Studiul de diagnostic inițial la majoritatea pacienților ar trebui să fie neinvaziv, iar rezultatele anormale ar trebui să conducă la un studiu al perfuziei renale pentru a confirma că orice leziune renovasculară este patogenă și pentru a ghida luarea în considerare pentru revascularizare.

Toate testele de screening au limitări. O asimetrie considerabilă a fluxului sanguin renal, de 25% sau mai mult, a fost găsită la 148 de pacienți hipertensivi ale căror artere renale erau permeabile la angiografia anterioară. O astfel de asimetrie normală reprezintă probabil sensibilitatea și specificitatea scăzute ale scanărilor renale îmbunătățite cu captopril. În mod similar, sonografia duplex renală pentru detectarea bolii renovasculare semnificative hemodinamic are o sensibilitate de numai aproximativ 50%. Precizia ultrasonografiei este dependentă de operator, dar rezultatul revascularizării este asociat cu utilizarea unui indice de rezistență pentru a evalua fluxul în arterele renale. Pacienții cu valori ridicate ale indicelui de rezistență (peste 80), reflectând o boală vasculară intrarenală marcată, au avut, în general, rezultate slabe. Cei cu valori mai mici au avut în general rezultate bune.

În ultimul deceniu, tomografia computerizată (CT) cu contrast și angiografia prin rezonanță magnetică au devenit testele de screening preferate pentru stenoza arterei renale, deoarece studiile inițiale au sugerat o mai bună sensibilitate și specificitate (Fig. 43-15). Date mai recente, cu toate acestea, indică faptul că, chiar și în centrele cu experiență, aceste modalități de imagistică nu pot exclude în mod fiabil stenoza arterei renale. RMN-ul intensificat cu gadolinu este contraindicat la pacienții cu IRC avansată pentru a evita provocarea de fibroză sistemică nefrogenă, o complicație potențial letală observată în principal la pacienții cu RFG scăzut.⁷⁰

MANAGEMENT. Angioplastia cu balon (fără stentarea) este tratamentul de elecție pentru febra aftoasă renală (vezi și capitolul 60). Dar

Stenoza arterei renale aterosclerotice în așteptarea unor rezultate mai bune, o abordare conservatoare bazată pe managementul medical al factorilor de risc cardiovascular - cu medicamente antihipertensive, statine și terapie antiplachetă - este piatra de temelie pentru tratamentul pacienților cu stenoză aterosclerotică a arterei renale. Disponibilitatea inhibitorilor ECA și ARB poate fi considerată o sabie cu două tăișuri; o margine oferă un control mai bun al hipertensiunii renovasculare decât ar putea fi posibil cu alte medicamente antihipertensive, în timp ce cealaltă margine expune rinichiul deja ischemic la o pierdere suplimentară a fluxului sanguin prin inhibarea nivelului ridicat de A II care îi susține circulația. Alte medicamente antihipertensive pot fi aproape la fel de eficiente ca

inhibitorii ECA și poate mai sigure, dar nu există date comparative. Hipertensiunea arterială refractară medical și declinul progresiv al funcției renale (nefropatie ischemică) sunt în prezent singurele două indicații ferme pentru angioplastia cu balon. Stentarea arterei renale trebuie evitată deoarece nu este mai eficientă decât managementul medical și poate provoca complicații.^{67,68}

Tumori secretoare de renină

Alcătuite din celule juxtaglomerulare (conferând un diagnostic histologic de hemangiopericitom), tumorile secretoare de renină apar mai ales la pacienții tineri cu hipertensiune arterială severă, cu niveluri foarte mari de renină atât în sângele periferic, cât și în rinichiul care adăpostește tumora și cu aldosteronism secundar manifestat prin hipokaliemie. Tumoarea poate fi recunoscută în general prin angiografia renală selectivă, efectuată de obicei pentru suspectarea hipertensiunii renovasculare, deși câteva sunt extrarenale. Mai frecvent, copiii cu tumori Wilms (nefroblastom) pot avea hipertensiune arterială și niveluri plasmatiche ridicate de renină și prorenină care revin la normal după nefrectomie.

SURENALE ȘI ALTE CAUZE ALE HIPERTENSIEI

Cauzele suprarenale ale hipertensiunii arteriale (vezi capitolul 81) includ excesele primare de aldosteron, cortizol și catecolamine; mai rar, excesul de deoxicorticosteron este prezent cu hiperplazia suprarenală congenitală. Împreună, aceste afecțiuni cauzează mai puțin de 1% din toate cazurile de hipertensiune în practica generală, deși aldosteronismul primar reprezintă 10% până la 20% dintre pacienții îndrumați la specialiști pentru evaluarea hipertensiunii refractare. În ciuda relativă ușurință de recunoaștere, fiecare dintre aceste tulburări suprarenale poate fi ușor trecută cu vederea, deoarece sunt rare.

Mai problematică decât diagnosticul acestor tulburări suprarenale este necesitatea de a exclude prezența lor din cauza identificării tot mai mari a unei mase suprarenale accidentale solitare la imagistica abdominală cu CT sau RMN.⁷¹ Un „incidentalom” suprarenal este găsit la aproximativ 5% din scanările CT abdominale obținute pentru indicații nonsuprarenale. Unii susțin că aceste constatări necesită screening pentru excesul hormonal (vezi Tabelul 43-3). Cele mai multe dintre aceste incidentoame par a fi nefuncționale pe baza nivelurilor normale ale hormonilor suprarenalieni bazali. Când se fac studii mai detaliate, totuși, un număr semnificativ arată supresia incompletă a cortizolului de către dexametazonă - adică boala Cushing subclinică care nu pare să progreseze spre hipercortisolism evident, dar se poate asocia cu rezistența la insulină și osteopenia.

Probabilitatea de cancer suprarenal variază în funcție de caracteristicile imagistice. Riscul de cancer este scăzut dacă o scanare CT fără contrast arată o densitate tumorală mai mică de 10 unități Hounsfield (HU), în concordanță cu lipide cu densitate scăzută; dacă o scanare RMN confirmă un conținut ridicat de lipide prin pierderea semnalului pe imaginile defazate; iar dacă tumora este mai mică de 4 cm. Tumorile de 4 cm sau mai mari trebuie rezecate deoarece multe sunt maligne.

Aldosteronismul primar și alte forme de hipertensiune arterială indusă de mineralocorticoizi Au fost recunoscute mai multe sindroame cu exces de mineralocorticoizi (Tabelul 43-5); aldosteronismul primar este cel mai frecvent. Dezbateră continuă cu privire la prevalența aldosteronismului primar într-o populație hipertensivă neselectată, dar majoritatea experților sunt de acord că pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă au de obicei această afecțiune.

Studii recente au identificat mutații spontane și moștenite ale canalelor de potasiu în aproximativ o treime din adenoamele producătoare de aldosteron. Mutațiile fac canalul de potasiu să fie anormal de permeabil la sodiu, care depolarizează celulele glomeruloasei suprarenale pentru a produce intrarea de calciu – semnalul atât pentru secreția de aldosteron, cât și pentru proliferarea celulară.⁷³

Fiziopatologia excesului de mineralocorticoizi

În seriile mai vechi, cea mai frecvent identificată sursă de hiperaldosteronism a fost un adenom solitar care produce aldosteron. Mai recent, măsurătorile reninei plasmatice și aldosteronului au identificat forme mai ușoare de hiperaldosteronism, de obicei asociate cu hiperplazia suprarenală bilaterală (BAH).

Excesul de aldosteron din orice sursă determină hipertensiune arterială și risipă renală de potasiu, care ar trebui să inducă hipokaliemie (Fig. 43-16), dar majoritatea pacienților cu aldosteronism cauzat de BAH sunt normokaliemici. Lipsa hipokaliemiei evidente ar putea exista deoarece risipa de potasiu a scăzut nivelul de potasiu seric, dar nu încă la niveluri hipokaliemice; deoarece cu grade mai ușoare de aldosteronism, așa cum sunt tipice cu BAH, excesul de aldosteron induce hipertensiune arterială fără a provoca risipa de potasiu, un scenariu care nu a fost niciodată recunoscut experimental sau clinic; sau pentru că BAH se referă la creșterea tipică progresivă a hiperplaziei nodulare suprarenale odată cu vârsta, care nu are nicio legătură cu hipertensiunea arterială. A treia explicație s-ar potrivi cu credința de mult timp că BAH este pur și simplu o formă de hipertensiune arterială cu renină scăzută - adică hipertensiune arterială primară cu niveluri plasmatice de renină care scad progresiv odată cu vârsta, în timp ce nivelurile plasmatice de aldosteron rămân stabile.

TABELUL 43-5 Sindroame de exces de mineralocorticoizi

Originea suprarenală

Exces de aldosteron (primar)

Adenom producător de aldosteron

Hiperplazie bilaterală

Hiperplazia suprarenală primară unilaterală

Aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi (hiperaldosteronism familial, tip I)

Carcinom suprarenal

Tumori extrasuprarenale

Excesul de deoxicorticosteron

Tumori secretoare de deoxicorticosteron

Hiperplazia suprarenală congenitală

Deficit de 11 P-hidroxilază

17a-deficit de hidroxilază

Excesul de cortizol

Sindromul Cushing din tumora producătoare de ACTH

Rezistența la receptorii glucocorticoizi

Origine renală

Mutația activatoare a receptorului de mineralocorticoizi

Pseudohipoaldosteronism, tip II (Gordon)

Deficit de 11 P-hidroxisteroid dehidrogenază

Congenital: exces aparent de mineralocorticoizi

Dobândit: lemn dulce, carbenoxolonă

Această explicație ar putea explica constatarea comună a unui raport aldosteron-renină crescut, cauzat nu de creșterea aldosteronului, ci de scăderea reninei și de prezența BAH la majoritatea pacienților hipertensivi normokaliemici.

Diagnostic

Cei trei pași pentru evaluarea recomandată a aldosteronismului primar sunt screening-ul, încărcarea cu sare pentru confirmare biochimică și prelevarea de probe de venă suprarenală pentru localizare.⁷⁴ Screening-ul implică măsurarea reninei plasmatice și a aldosteronului seric. În ciuda recomandării câțiva experți ca practic toți pacienții hipertensivi să fie examinați printr-o măsurare a raportului aldosteron-renină, doar 1% vor avea un adenom corectabil chirurgical. Mai mult decât atât, dacă se face screening-ul, mai degrabă decât utilizarea unui raport care ar putea fi ridicat doar din cauza unui nivel scăzut de renina, un rezultat pozitiv ar trebui să se bazeze atât pe un nivel plasmatic crescut de aldosteron (peste 15 ng/dL) cât și pe un nivel scăzut de renină suprimat.

Screening-ul este recomandat numai subiecților hipertensivi care au o probabilitate mai mare de adenom producător de aldosteron, inclusiv cei cu hipokaliemie neprovocată sau

hipokaliemie excesivă sub tratament cu diuretice, antecedente familiale de aldosteronism, hipertensiune arterială rezistentă sau incidentalom suprarenalien. Hiperaldosteronismul apare la 20% dintre pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, jumătate dintre aceștia având boală unilaterală și astfel calificându-se drept candidați la intervenții chirurgicale.

Dacă screening-ul plasmatic al aldosteronului și al reninei sunt sugestive, următorul pas este un test oral de suprimare a încărcării cu sare pentru a documenta autonomia hiperaldosteronismului. Dacă rezultatul testului de supresie este anormal, se recomandă cu tărie prelevarea de venă suprarenală de către un centru terțiar cu experiență, pentru a diferenția adenomul unilateral de hiperplazia bilaterală și pentru a confirma exact care glandă trebuie îndepărtată prin chirurgie laparoscopică (Fig. e43-8). Deoarece detectarea adenoamelor microscopice poate fi sub rezoluția scanării CT și deoarece nodularitatea suprarenală minoră și incidentalomurile suprarenale nefuncționale sunt frecvente, numai constatările CT pot duce la concluzie greșită aproape jumătate din timp.⁷⁵

Diagnostic diferențial: Mendelian

Forme de hipertensiune arterială

La pacienții care prezintă hipertensiune arterială și hipokaliemie severă, aldosteronismul primar trebuie să fie distins de formele rare de hipertensiune indusă de mineralocorticoizi care sunt moștenite ca trăsături mendeliane. Indiciile clinice ale prezenței hipertensiunii arteriale sindromice sunt debutul prematur (adesea înainte de vârsta de 30 de ani), severitatea hipertensiunii arteriale (frecvent dramatică) și un istoric familial convingător care indică moștenirea mendeliană. Toate aceste sindroame familiale implică activarea excesivă a ENaC ca un mecanism comun final, cauzată fie de mutațiile de creștere a funcției ale ENaC sau ale receptorului mineralocorticoid, fie prin creșterea producției sau scăderea clearance-ului liganzilor receptorilor mineralocorticoizi - aldosteron, precum și deoxicorticosteron și cortizol (Fig. 43-17).

FIGURA 43-16 Fiziopatologia hiperaldosteronismului primar.

Vena suprarenală dreaptă

IVC

Vena suprarenală stângă

Aldosteron = 565 ng/dL

Cortizol = 546 pg/dL

Raportul A/C = 1/0

Aldosteron = 66 ng/dL Aldosteron = 5503 ng/dL Cortizol = 24 pg/dL
pg/dL

Cortizol = 306

Raport A/C = 2,8

Raport A/C = 13

43

FIGURA e43-8 Tomografie computerizată care arată o masă suprarenală stângă (săgeată) și nodularitate la glanda suprarenală dreaptă. Prelevarea de probe de venă suprarenală a confirmat diagnosticul de adenom stâng producător de aldosteron. IVC = vena cavă inferioară. (Caz furnizat de Dr. Richard Auchus, Departamentul de Medicină Internă/Divizia de Endocrinologie, Centrul Medical de Sud-Vest al Universității din Texas, Dallas.)

Hipertensiunea arterială sistemică: mecanisme și diagnostic

Un tip, aldosteronismul familial remediabil cu glucocorticoizi, rezultă din recombinarea genelor care codifică enzima aldosteron sintetază (CYP11B2), care se găsește în mod normal numai în zona glomeruloasă exterioară și enzima 11p-hidroxilază (CYP11B1) în zona fasciculată. Gena himerică induce o enzimă care catalizează sinteza cortizolului 18-hidroxilat în zona fasciculată. Supresibilitatea glucocorticoizilor a sindromului apare

deoarece această zonă este sub controlul hormonului adrenocorticotrop (ACTH). Testarea genetică pentru gena himerică ar trebui să diagnosticheze sindromul, tratabil prin supresia glucocorticoizilor.

O altă formă rară este excesul aparent de mineralocorticoizi cauzat de deficiența enzimei 11p-hidroxisteroid dehidrogenază de tip 2 (11p-OHSD2) în tubul renal, unde în mod normal transformă cortizolul, care poate acționa asupra receptorului mineralocorticoid, în cortizon, care nu poate. Persistența nivelurilor ridicate de cortizol induce toate caracteristicile excesului de mineralocorticoizi. Enzima 11p-OHSD2 poate fi absentă în mod congenital (sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi) sau inhibată de acidul glicirizic conținut în lemn dulce. Un alt sindrom neobișnuit cu hipertensiune arterială și hipokaliemie, dar secreție mineralocorticoid suprimată este sindromul Liddle, în care rinichiul reabsoarbe excesul de sodiu și irosește potasiul din cauza unei mutații în subunitățile beta sau gamma ale canalului epitelial de sodiu.

În cele mai multe dintre aceste cazuri, extinderea volumului și hipertensiunea arterială severă determină suprimarea feedback-ului a reninei plasmatică, iar activarea receptorului de mineralocorticoizi duce la pierderea de potasiu renală și hipokaliemie. O excepție este pseudohiperaldosteronismul de tip II, în care mutația care provoacă boala produce atât hipertensiune arterială cu renină scăzută, cât și hipertensiune sensibilă la sare, cauzată de hiperactivitatea cotransportatorului $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ sensibil la tiazide în canalul colector distal și hiperkaliemie cauzată de subactivitatea canalului medular extern de potasiu renal.

Terapie

Pacienții cu adenom solitar sunt candidați pentru rezecția tumorii prin chirurgie laparoscopică. Cei cu hiperplazie bilaterală trebuie tratați medical cu un antagonist aldosteronului (spironolactonă sau eplerenonă) și alte medicamente antihipertensive, după caz. Antagoniștii aldosteronului sunt, de asemenea, o opțiune pentru pacienții cu adenom solitar care nu doresc operație sau nu au acces la un spital cu un intervenționist cu experiență în prelevarea de probe de vene suprarenale. Adrenalectomia laparoscopică elimină necesitatea medicamentelor antihipertensive la până la 50% dintre pacienți și reduce cerințele de medicație la pacienții care pot prezenta hipertensiune primară sau leziuni renale concomitente din cauza expunerii prelungite la tensiune arterială crescută și hiperaldosteronism nediagnosticat.

Sindromul Cushing

Hipertensiunea arterială apare la aproximativ 80% dintre pacienții cu sindrom Cushing (vezi capitolul 81). Dacă este lăsată netratată, poate provoca LVH marcată și insuficiență cardiacă congestivă. Ca și în cazul hipertensiunii arteriale din alte cauze endocrine, cu cât este prezentă mai mult timp, cu atât este mai puțin probabil să se amelioreze atunci când cauza de bază este ameliorată.

Mecanismul hipertensiunii arteriale. Tensiunea arterială poate crește din mai multe motive. Secreția de mineralocorticoizi poate crește împreună cu cortizolul, care în sine este un

activator puternic al receptorului de mineralocorticoizi. Excesul de cortizol poate copleși capacitatea 11 β -OHSD2 renală de a-l transforma în cortizon, care nu este un ligand al receptorului de mineralocorticoizi; excesul de cortizol suprastimulează receptorii mineralocorticoizi renali pentru a reține sodiul și a extinde volumul plasmatic. Cortizolul stimulează sinteza substratului reninei și expresia receptorilor AI, ceea ce poate provoca efecte presoare îmbunătățite.

Diagnostic. Sindromul trebuie suspectat la pacienții cu obezitate trunchială, strii largi violete, piele subțire, slăbiciune musculară și osteoporoză. Dacă caracteristicile clinice sunt sugestive, diagnosticul poate fi deseori fie exclus, fie asigurat practic prin măsurarea cortizolului liber într-o probă de urină de 24 de ore, testul simplu de supresie cu dexametazonă peste noapte sau determinarea cortizolului salivar târziu. Unele cazuri de sindrom metabolic pot fi cauzate de sindromul Cushing subclinic.

Terapie. La aproximativ două treimi dintre pacienții cu sindrom Cushing, procesul începe cu supraproducția de ACTH de către hipofizar, ceea ce duce la BAH. Deși hiperfuncția hipofizară poate reflecta o tulburare hipotalamică, majoritatea pacienților au adenoame hipofizare discrete care pot fi de obicei rezecate prin microchirurgie transsfenoidală selectivă.

Dacă este prezentă o tumoare suprarenală, aceasta trebuie îndepărtată chirurgical, cu acoperire adecvată cu steroizi pentru a evita insuficiența suprarenală acută. Cu un diagnostic mai precoce și cu o terapie chirurgicală mai selectivă, mai mulți pacienți cu sindrom Cushing ar putea fi vindecați fără a fi nevoie de terapie de substituție cu glucocorticoizi pe tot parcursul vieții și cu ameliorarea permanentă a hipertensiunii arteriale. Terapia poate necesita un medicament temporar, dar rareori permanent.

Hiperplazia suprarenală congenitală. Defectele enzimatice pot induce hipertensiune arterială prin interferarea cu biosinteza cortizolului. Nivelurile scăzute de cortizol duc la creșterea nivelului de ACTH; aceasta crește acumularea de precursori proximali de blocul enzimatic, în special deoxicorticosteronul, care induce hipertensiunea mineralocorticoidă. Cea mai frecventă dintre acestea este deficitul de 11-hidroxilază, care a fost atribuit diferitelor mutații ale genei și duce la virilizare (din androgeni excesivi) și hipertensiune arterială cu hipokaliemie (din cauza excesului de deoxicorticosteron). Celălalt este deficitul de 17-hidroxilază, care provoacă și hipertensiune arterială din excesul de deoxicorticosteron, pe lângă eșecul dezvoltării sexuale secundare, deoarece hormonii sexuali sunt și ei deficitari. Copiii afectați sunt hipertensivi, dar defectul în sinteza hormonilor sexuali poate să nu devină evident până când eșecul pubertal este recunoscut în adolescență.

Feocromocitom și paragangliom

Feocromocitoamele sunt tumori rare secretoare de catecolamine ale celulelor cromafine suprarenale; paraganglioamele sunt și mai rare tumori extrasuprarenale ale celulelor ganglionare simpatice sau vagale (vezi capitolul 81). În scopuri clinice, termenul pheo se referă în general la orice tumoare secretoare de catecolamine, fie că este un adevărat

feocromocitom suprarenal sau un paragangliom extra-suprarenal funcțional. Fluctuațiile sălbatice ale tensiunii arteriale și simptomele dramatice ale feo alertează de obicei atât pacientul, cât și medicul cu privire la posibilitatea acestui diagnostic (Tabelul 43-6). Cu toate acestea, astfel de fluctuații pot fi omise sau, așa cum se întâmplă la 50% dintre pacienți, hipertensiunea poate fi persistentă. Pe de o parte, vrăjile tipice unui feocromocitom (cu dureri de cap, transpirație, palpitații și paloare) pot fi atribuite incorect migrenei, menopauzei sau atacurilor de panică. Pe de altă parte, majoritatea pacienților cu hipertensiune paroxistică severă nu prezintă feocromocitom

TABELUL 43-6 Caracteristici sugestive de feocromocitom

Hipertensiune arterială, persistentă sau paroxistică

Tensiune arterială variabilă semnificativ ($\pm$ hipotensiune arterială ortostatică)

Paroxisme bruște ($\pm$ hipertensiune arterială ulterioară) în legătură cu:

Stres: anestezie, angiografie, naștere

Provocare farmacologică: histamina, nicotină, cafeină, beta-blocante, glucocorticoizi, antidepressive triciclice

Manipularea tumorilor: palpare abdominală, urinare

Pacienți rari persistent normotensivi

Setări neobișnuite

Copilărie, sarcină, familială

Adenoame endocrine multiple: carcinom medular al tiroidei

(MEN-2), neuroame mucoase (MEN-2B)

Sindromul Von Hippel-Lindau Leziuni neurocutanate: neurofibromatoza

Simptome asociate

Vrăji bruște cu dureri de cap, transpirații, palpitații, nervozitate, greață, vărsături

Durere în piept sau abdomen

Semne asociate

Transpirație, tahicardie, aritmie, paloare, scădere în greutate

ci mai degrabă anxietate marcată. Când sunt diagnosticați și tratați corect, majoritatea feosului sunt vindecabile. Când sunt nediagnosticate sau tratate necorespunzător, pot fi fatale.⁷⁶⁻⁷⁷ Vezi capitolul 81 pentru detalii privind fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul feocromocitomului.

Alte cauze ale hipertensiunii arteriale

Printre multitudinea de alte cauze posibile ale hipertensiunii arteriale, una care probabil devine din ce în ce mai frecventă este ingerarea diferitelor medicamente – prescrise (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, eritropoietină), fără prescripție medicală (de exemplu, efedra) și ilicite (de exemplu, cocaină, metamfetamina). După cum s-a menționat anterior, apneea obstructivă în somn provoacă de obicei hipertensiune arterială substanțială și adesea reversibilă.

Coarctarea aortei

Îngustarea congenitală a aortei (vezi capitolul 62) poate apărea la orice nivel al aortei toracice sau abdominale, dar se localizează de obicei chiar dincolo de originea arterei subclaviei stânga sau distal de inserția ligamentului arterios. Cu leziuni postductale mai puțin severe, simptomele pot să nu apară decât în adolescență sau mai târziu, în special în timpul sarcinii. Hipertensiunea în brațe, pulsurile femurale slabe sau absente și un murmur puternic auzit peste spate caracterizează în mod clasic coarctarea. Patogenia hipertensiunii poate implica mai mult decât o simplă obstrucție mecanică și include probabil un mecanism vasoconstrictor generalizat. Leziunea poate fi detectată prin ecocardiografie, iar RMN sau aortografia cu contrast dovedește diagnosticul. Odată reparat, pacienții pot continua să aibă hipertensiune arterială care necesită monitorizare și tratament atent.

Tulburări hormonale

Jumătate dintre pacienții cu diverse tulburări hormonale, inclusiv acromegalie, hipotiroidism și hiperparatiroidism, au hipertensiune arterială (vezi capitolul 81). Diagnosticul ultimelor două afecțiuni a fost făcut mai ușor de teste de sânge ușor disponibile, iar pacienții hipertensivi afectați pot fi scutiți de hipertensiunea arterială prin corectarea tulburărilor hormonale. O astfel de ameliorare apare mai frecvent la pacienții cu hipotiroidism decât la cei cu hiperparatiroidism.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Măsurarea tensiunii arteriale va deveni mai precisă pentru diagnostic, stratificarea riscului cardiovascular și luarea deciziilor clinice, cu o utilizare mai mare a măsurătorilor în afara cabinetului și a evaluărilor sănătății vasculare prin măsuri de complianță vasculară, presiune aortică centrală și biomarkeri inflamatori. Denervarea renală va necesita o evaluare clinică riguroasă suplimentară pentru a determina rolul său în tratamentul hipertensiunii arteriale.

CONFIRMARE

Autorul dorește să-i mulțumească Dr. Norman M. Kaplan, care a scris porțiuni din edițiile anterioare ale acestui capitol („Suprarenale și alte cauze de hipertensiune arterială”, „Boli hipertensive ale femeilor”).

Referințe

Definiția, prevalența, variabilitatea și determinanții hipertensiunii arteriale

Ibrahim MM, Damaschin A: Hipertensiunea în țările în curs de dezvoltare. *Lancet* 380:611, 2012.

Lawes CM, Vander HS, Rodgers A: Povara globală a bolilor legate de tensiunea arterială, 2001. *Lancet* 371:1513, 2008.

Victor RG, Leonard D, Hess P și colab: Factori asociați cu conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în comitatul Dallas, Texas. *Arch Intern Med* 168:1285, 2008.

Khanna RR, Victor RG, Bibbins-Domingo K, et al: Oportunități ratate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale necontrolate la vizitele la cabinetul medicului din Statele Unite, 2005 până în 2009. *Arch Intern Med* 172:1344, 2012.

Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S: Tendințe în utilizarea medicamentelor antihipertensive și controlul tensiunii arteriale în rândul adulților din Statele Unite cu hipertensiune arterială: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției, 2001 până în 2010. *Circulație* 126:2105, 2012.

Institutul de Medicină: O politică bazată pe populație și o abordare a schimbării sistemelor pentru a preveni și controla hipertensiunea arterială. Washington, DC, The National Academies Press, 2010.

Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Weinstein MC: Costul global al tensiunii arteriale neoptimale. *J Hypertens* 27:1472, 2009.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* 289:2560, 2003.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, și colab: Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: O meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* 360:1903, 2002.

Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al: Un studiu comparativ internațional al tensiunii arteriale în populațiile de origine europeană vs. africană. *BMC Med* 3:2, 2005.

Zhang WS, Xu L, Schooling CM și colab.: Efectele polimorfismelor genei alcoolului și aldehidei dehidrogenazei asupra hipertensiunii asociate alcoolului: Studiul de cohortă Guangzhou Biobank. *Hypertens Res* 36:741, 2013.

Chen L, Davey SG, Harbord RM, Lewis SJ: Consumul de alcool și tensiunea arterială: O revizuire sistematică care implementează o abordare de randomizare mendeliană. *PLoS Med* 5:e52, 2008.

Adroge HJ, Madias NE: Sodiu și potasiu în patogeneza hipertensiunii. N Engl J Med 356:1966, 2007.

Ji W, Foo JN, O'Roak BJ și colab: Mutațiile independente rare în genele de manipulare a sării renale contribuie la variația tensiunii arteriale. Nat Genet 40:592, 2008.

Cowley AW, Jr, Nadeau JH, Baccarelli A, et al: Raport al Grupului de lucru al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge privind epigenetică și hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială 59:899, 2012.

Mecanismele hipertensiunii primare (esențiale).

Franklin SS, Wilkinson IB, McEniery CM: Fenotipuri hipertensive neobișnuite: Care este semnificația lor? Hipertensiune arterială 59:173, 2012.

Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al: Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. Hipertensiune arterială 50:154, 2007.

Martin EA, Victor RG: Premise, promisiune și limitări potențiale ale dispozitivelor invazive pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Curr Cardiol Rep 13:86, 2011.

Thompson KA, Kar S, Makkar R, Victor RG: Hipertensiunea rezistentă la medicamente: este denervarea simpatică renală răspunsul? Curr Cardiol Rep 13:93, 2011.

Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK și colab.: Terapia de activare Baroreflex scade tensiunea arterială la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: Rezultatele studiului pivotal rheos dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol 58:765, 2011.

Mohaupt MG, Schmidli J, Luft FC: Managementul hipertensiunii incontrolabile cu un dispozitiv de stimulare a sinusului carotidian. Hipertensiune arterială 50:825, 2007.

Alnima T, de Leeuw PW, Tan FE, Kroon AA: Răspunsuri renale la terapia de activare a baroreflexului carotidian pe termen lung la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente. Hipertensiune arterială 61:1334,

2013.

Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R și colab.: Sistemul minim invaziv pentru terapia de activare a baroreflexului scade în mod cronic tensiunea arterială cu un profil de siguranță asemănător stimulatorului cardiac: Rezultatele studiului Barostim neo. J Am Soc Hypertens 6:270, 2012.

Esler MD, Krum H, Sobotka PA și colab.: Denervarea simpatică renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament (procesul Symplicity HTN-2): un studiu controlat randomizat. Lancet 376:1903, 2010.

Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I și colab: Efectul denervației simpatice renale asupra metabolismului glucozei la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: un studiu pilot. Tiraj 123:1940, 2011.

Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al: Efectele denervației simpatice renale asupra tensiunii arteriale, cursului apneei în somn și controlului glicemic la pacienții cu hipertensiune rezistentă și apnee în somn. Hipertensiune arterială 58:559, 2011.

Lambert GW, Hering D, Esler MD și colab: calitatea vieții legate de sănătate după denervarea renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. Hipertensiune arterială 60:1479, 2012.

Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al: Denervarea simpatică renală reduce hipertrofia ventriculară stângă și îmbunătățește funcția cardiacă la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. J Am Coll Cardiol 59:901, 2012.

Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, et al: Efectele denervației simpatice renale asupra rigidității arteriale și hemodinamicii centrale la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. J Am Coll Cardiol 60:1956, 2012.

Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al: Denervarea simpatică renală asigură controlul frecvenței ventriculare, dar nu previne remodelarea electrică atrială în timpul fibrilației atriale. Hipertensiune arterială 61:225, 2013.

Krum H, Schlaich MP, Bohm M și colab.: Denervarea renală percutanată la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament: Raportul final de 3 ani al studiului Symplicity HTN-1. Lancet 2013.

31b. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al: pentru SYMPPLICITY HTN-3 Investigatorii: Un studiu controlat de denervare renală pentru hipertensiune arterială rezistentă. N Engl J Med 370:1393,

2014.

Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al: hiperactivitate simpatică la pacienții cu insuficiență renală cronică. N Engl J Med 327:1912, 1992.

Zhang W, Li JL, Hosaka M, et al: Hipertensiunea indusă de ciclosporină A implică sinapsina în terminațiile nervoase senzitive renale. Proc Natl Acad Sci USA 97:9765, 2000.

Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F și colab: Controlul cardiovascular simpatic și baroreflex în disfuncția ventriculară stângă legată de hipertensiune. Hipertensiune arterială 53:205, 2009.

Mark AL: Terapie dietetică pentru obezitate: un împărat fără haine. Hipertensiune arterială 51:1426, 2008.

Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al: Document de poziție privind managementul pacienților cu apnee obstructivă în somn și hipertensiune arterială: Recomandări comune de către Societatea Europeană de Hipertensiune, de către Societatea Europeană de Respirație și de către membrii European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnee. J Hypertens 30:633, 2012.

Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG și colab: Efectul proiectat al reducerilor de sare alimentară asupra bolilor cardiovasculare viitoare. N Engl J Med 362:590, 2010.

Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD și colab: Variantele genei apolipoproteinei L1 se asociază cu nefropatia atribuită hipertensiunii arteriale și rata scăderii funcției renale la afro-americani. Kidney Int 2012.

Munzel T, Sinning C, Post F, et al: Fiziopatologia, diagnosticul și implicațiile prognostice ale disfuncției endoteliale. Ann Med 40:180, 2008.

Ridker PM: Trecând dincolo de JUPITER: Inhibarea inflamației va reduce ratele evenimentelor vasculare? Curr Atheroscler Rep 15:295, 2013.

Harrison DG, Gongora MC: Stresul oxidativ și hipertensiune arterială. Med Clin North Am 93:621, 2009.

Soletsky B, Feig DI: Reducerea acidului uric rectifică prehipertensiunea la adolescenții obezi. Hipertensiune arterială 60:1148, 2012.

Duprez DA: Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în remodelarea vasculară și inflamația: o revizuire clinică. J Hypertens 24:983, 2006.

Briet M, Schiffrin EL: Acțiunile vasculare ale aldosteronului. J Vasc Res 50:89, 2012.

Shafiq MM, Menon DV, Victor RG: Inhibarea orală directă a reninei: premisă, promisiune și limitări potențiale ale unui nou medicament antihipertensiv. Am J Med 121:265, 2008.

Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM: Celulele inflamatorii vasculare în hipertensiune arterială. Front Physiol 3:128, 2012.

Patogenia bolilor cardiace hipertensive

Hill JA, Olson EN: Plasticitate cardiacă. N Engl J Med 358:1370, 2008.

Gradman AH, Alfayoumi F: De la hipertrofia ventriculară stângă la insuficiența cardiacă congestivă: managementul bolii cardiace hipertensive. Prog Cardiovasc Dis 48:326, 2006.

Diagnosticul și evaluarea inițială a hipertensiunii arteriale

Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al: Management of hypertension: Summary of NICE guided. BMJ 343:d4891, 2011.

Dolan E, Stanton A, Thijs L și colab.: Superioritatea măsurării tensiunii arteriale ambulatorie față de clinică în prezicerea mortalității: Studiul de rezultat din Dublin. *Hipertensiune arterială* 46:156, 2005.

Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, și colab.: Semnificația hipertensiunii cu haină albă la persoanele în vârstă cu hipertensiune sistolică izolată: o meta-analiză folosind baza de date internațională privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în relație cu populația cu rezultate cardiovasculare. *Hipertensiune arterială* 59:564, 2012.

Myers MG, Godwin M, Dawes M, și colab.: Măsurarea convențională versus automatizată a tensiunii arteriale la pacienții de asistență primară cu hipertensiune arterială sistolică: studiu controlat de proiectare paralelă randomizat. *BMJ* 342:d286, 2011.

Messerli FH, Williams B, Ritz E: Hipertensiune arterială esențială. *Lancet* 370:591, 2007.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertensive: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 25:1751, 2007.

Wong ND, Dede J, Chow VH, et al: Riscul cardiovascular global asociat cu hipertensiunea arterială și amploarea tratamentului și controlului în funcție de grupul de risc. *Am J Hypertens* 25:561, 2012.

Rothwell PM, Howard SC, Dolan E și colab.: Semnificația prognostică a variabilității vizitei la vizită, a tensiunii arteriale sistolice maxime și a hipertensiunii episodice. *Lancet* 375:895, 2010.

Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A: Variabilitatea tensiunii arteriale la vizita la vizita, ateroscleroza carotidiană și evenimentele cardiovasculare în Studiul European lacidipin asupra aterosclerozei. *Circulație* 126:569, 2012.

O'Rourke MF, Adji A: Studii noninvazive ale presiunii aortice centrale. *Curr Hypertens Rep* 14:8, 2012.

Palatini P, Casiglia E, Gasowski J și colab.: Rigiditate arterială, hemodinamică centrală și risc cardiovascular în hipertensiune arterială. *Vasc Health Risk Manag* 7:725, 2011.

Bohm M, Baumhakel M, Teo K și colab.: Disfuncția erectilă prezice evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat care primesc telmisartan, ramipril sau ambele: Telmisartan în curs de desfășurare în monoterapie și în asociere cu Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNTARGETTOLERANT (Subiect TRANSCARDOVENTATOLEANT) Încercări. *Circulație* 121:1439, 2010.

Wong TY, Mitchell P: Ochiul în hipertensiune arterială. *Lancet* 369:425, 2007.

Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS și colab.: Modelul de tulpină electrocardiografică și predicția insuficienței cardiace congestive de nou-apariție la pacienții hipertensivi: Studiul LIFE (Intervenția Losartan pentru Reducerea punctului final al hipertensiunii arteriale). *Circulație* 113:67, 2006.

Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al: Hipertrofia ventriculară stângă este mai răspândită la negri decât la albi în populația generală: Studiul inimii de la Dallas. *Hipertensiune arterială* 46:124, 2005.

Stevens LA, Padala S, Levey AS: Progrese în ecuațiile de estimare a ratei de filtrare glomerulară. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:298, 2010.

Gabbai FB, Rahman M, Hu B și colab: Relația dintre TA ambulatorie și rezultatele clinice la pacienții cu CKD hipertensiv. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1770, 2012.

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colab: Puncte finale cardiorenale într-un studiu de aliskiren pentru diabetul de tip 2. *N Engl J Med* 367:2204, 2012.

Ritchie J, Green D, Kalra PA: Opinii actuale asupra managementului bolii renovasculare aterosclerotice. *Ann Med* 44(Suppl 1):S98, 2012.

Wheatley K, Ives N, Gray R și colab: Revascularizare versus terapia medicală pentru stenoza arterei renale. *N Engl J Med* 361:1953, 2009.

68b. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE și colab.: pentru anchetatorii CORAL: Stentarea și terapia medicală pentru stenoza arterei renale aterosclerotice. *N Engl J Med* 370:13, 2014.

Olin JW, Sealove BA: Diagnostic, management și evoluții viitoare ale displaziei fibromusculare. *J Vasc Surg* 53:826, 2011.

Kallen AJ, Jhung MA, Cheng S și colab.: contrast de imagistică prin rezonanță magnetică care conține gadoliniu și fibroză sistemică nefrogenă: un studiu caz-control. *Am J Kidney Dis* 51:966, 2008.

Suprarenale și alte cauze ale hipertensiunii arteriale

Young WF, Jr: Practică clinică. Masa suprarenală descoperită întâmplător. *N Engl J Med* 356:601, 2007.

Douma S, Petidis K, Doumas M și colab: Prevalența hiperaldosteronismului primar în hipertensiunea rezistentă: un studiu observațional retrospectiv. *Lancet* 371:1921, 2008.

Choi M, Scholl UI, Yue P și colab.: mutații ale canalului K⁺ în adenoamele producătoare de aldosteron suprarenale și hipertensiunea ereditară. *Science* 331:768, 2011.

Funder JW, Carey RM, Fardella C și colab.: Depistarea cazului, diagnosticul și tratamentul pacienților cu aldosteronism primar: un ghid de practică clinică a Societății Endocrine. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266, 2008.

Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R și colab.: Hiperaldosteronismul primar: Efectul prelevării venelor suprarenale asupra rezultatului chirurgical. Arch Surg 141:497, 2006.

Yu R, Nissen NN, Dhall D, Phillips E: Diagnosticul și gestionarea feocromocitomului într-un spital academic la 3 ani după formarea unui grup de interes pentru feocromocitom. Endocr Pract 17:356, 2011.

Yu R, Nissen NN, Bannykh SI: Complicațiile cardiace ca manifestare inițială a feocromocitomului: frecvență, rezultat și predictorii. Endocr Pract 18:483, 2012.

Hipertensiune arterială sistemică: management

Ronald G. Victor și Peter Libby

ABORDARE BAZATĂ PE DOVESTE

LA MANAGEMENTUL

TENSIUNEA ARTERIALĂ MARE, 963

CONSIDERAȚII SPECIALE

ÎN MANAGEMENT, 969

Populații speciale, 969

Hipertensiune arterială rezistentă, 970

Management perioperator

de hipertensiune arterială, 971

MANAGEMENTUL HIPERTENSIVULUI

CRIZE, 971

Definiții, 971

Managementul hipertensiv specific

Crize, 971

ABORDAREA CLINICĂ PRACTICĂ ÎN EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR HIPERTENSIVI AMBULATORI, 973

Evaluare inițială, 973 Management, 974

PERSPECTIVE FUTURE, 975

REFERINȚE, 975

GHIDURI, 977

Hipertensiunea arterială rămâne cel mai frecvent diagnostic în ambulatoriul adulților și cea mai frecventă indicație pentru medicamentele eliberate pe bază de rețetă. Modificarea stilului de viață, în special la nivel societal, poate preveni sau întârzia dezvoltarea hipertensiunii. Cu toate acestea, hipertensiunea arterială devine din ce în ce mai răspândită atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare și rămâne slab controlată în Statele Unite și în străinătate.^{1,2} Scăderea tensiunii arteriale crescute (TA) duce la reduceri mari ale riscului de accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, disecție aortică, evenimente coronariene și deces. Aceste beneficii se aplică tuturor grupelor de pacienți hipertensivi, indiferent de vârstă, rasă/etnie, sex sau severitatea hipertensiunii (Fig. 44-1). Cu excepția unor cazuri de hipertensiune arterială secundară, majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială nu pot fi vindecate. Cu toate acestea, multe instrumente permit gestionarea hipertensiunii: modificări ale stilului de viață, medicamente antihipertensive și, acum, posibil intervenții cardiovasculare (CV), cum ar fi denervarea renală. Vom discuta despre desfășurarea lor pe baza dovezilor disponibile. Apoi, din cauza lansării recente a diferitelor seturi de ghiduri pentru hipertensiune arterială, atât în Statele Unite, cât și în străinătate,³⁻¹² oferim o abordare clinică practică a managementului pacienților hipertensivi.

MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ

Alegerile și intervențiile legate de stilul de viață pot influența TA și pot oferi o bază pentru prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Baza actuală de dovezi privind modelele alimentare și componentele dietetice specifice are suficientă putere pentru a merita recomandări atât la nivel de populație, de sănătate publică, cât și de management al pacienților individuali. Dovezile privind intervențiile privind activitatea fizică au rămas în urmă față de baza de dovezi privind abordările dietetice pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Limitările privind stilul de viață și managementul TA necesită luare în considerare. În primul rând, puține studii au examinat efectele intervențiilor asupra stilului

de viață asupra rezultatelor CV; majoritatea se bazează pe BP ca efect surogat. În al doilea rând, efectul modificării stilului de viață asupra rezultatelor TA și CV poate varia în funcție de sex, vârstă și etnie.¹³⁻¹⁶ Puține studii de intervenție în stilul de viață au încorporat un număr suficient de adulți în vârstă sau de populații minoritare pentru a oferi dovezi puternice pentru recomandări specifice pentru aceste grupuri importante.

Intervenții dietetice pentru controlul tensiunii arteriale

Abordările tradiționale ale studiului dietei și BP s-au concentrat pe nutrienții individuali. După cum este considerat în profunzime în Capitolul 46, un concept mai recent recunoaște că consumul de nutrienți specifici are loc în contextul alimentelor dintr-o dietă. Prin urmare, abordarea contemporană a studiilor despre nutriție și sănătate se concentrează mai mult pe tiparele alimentare decât pe nutrienți specifici. Această secțiune ia în considerare mai întâi modelele alimentare care au fost supuse evaluării în ceea ce privește controlul TA, urmate de macronutrienți și micronutrienți individuali de interes deosebit în acest sens.

Două modele alimentare în special au fost supuse unui studiu contemporan și riguros în legătură cu controlul TA: modelul de dietă mediteraneană și modelul de dietă DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Tabelul 44-1 oferă definiții scurte ale modelelor de dietă mediteraneană și DASH derivate din ghidul din 2013 al Asociației Americane a Inimii/Colegiului American de Cardiologie (AHA/ACC) privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul CV.¹⁷ (A se vedea capitolul 46 și referințele 18 și 19 pentru mai multe detalii.)

Modelul dietei mediteraneene

Publicarea recentă a studiului PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) a stimulat interesul specialiștilor CV în potențialele beneficii ale unei diete mediteraneene.²⁰ Acest studiu a arătat un beneficiu general în rezultatele CV în grupurile de intervenție alimentară determinat de o scădere a accidentului vascular cerebral, un obiectiv strâns asociat cu TA. Grupul de comparație a consumat o dietă cu conținut scăzut de grăsimi. Datele privind tensiunea arterială nu sunt încă disponibile din acest studiu, dar la momentul inițial mai mult de 80% dintre participanți aveau hipertensiune arterială, definită ca tensiune arterială sistolică (TAS) mai mare de 140 mm Hg, tensiune arterială diastolică (TAD) de 90 mm Hg sau mai mare sau utilizarea terapiei antihipertensive. Consumul unui model de dietă mediteraneană a corelat cu îmbunătățirea a numeroși biomarkeri asociați cu beneficiul CV – variind de la reduceri ale BP²¹ la efecte antiinflamatorii, așa cum sunt evaluate prin niveluri reduse de proteină C-reactivă.²² Cu toate acestea, cele mai recente ghiduri AHA/ACC privind managementul stilului de viață au evaluat puterea dovezilor ca fiind scăzută în ceea ce privește modelul alimentar mediteranean, în ciuda consumului scăzut al dietei mediteraneene. reduceri ale TAS variind de la 2 la 7 mm Hg în urma unei intervenții.

TABELUL 44-1 Descrieri ale modelelor alimentare

Model mediteranean

Nu există o definiție uniformă a dietei mediteraneene în RCT și studiile de cohortă examinate. Cele mai frecvente trăsături în aceste studii au fost dietele care erau mai bogate în fructe (în special fructe proaspete), legume (subliniind soiurile rădăcinoase și verzi), cereale integrale (cereale, pâine, orez sau paste) și pește gras (bogat în acizi grași omega-3); au fost mai scăzute în carne roșie (și punând accent pe carnea slabă); au avut produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi sau fără grăsimi înlocuite cu produse lactate cu conținut ridicat de grăsimi; și avea uleiuri (măslină sau canola), nuci (nuci, migdale sau alune) sau margarine amestecate cu ulei de rapiță sau de în loc de unt și alte grăsimi. Modelele mediteraneene examinate au avut tendința de a fi moderate în grăsimi totale (32% până la 35% din calorii totale), relativ sărace în grăsimi saturate (9% până la 10% din calorii totale), bogate în fibre (27 până la 37 g/zi) și bogate în acizi grași polinesaturați (în special acizi grași omega-3).

Abordări dietetice pentru a opri modelul hipertensiunii

Modelul alimentar DASH este bogat în legume, fructe, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, cereale integrale, păsări de curte, pește și nuci și sărac în dulciuri, băuturi îndulcitate cu zahăr și carne roșie; sărac în grăsimi saturate, grăsimi totale și colesterol; și bogat în potasiu, magneziu și calciu, precum și în proteine și fibre.

Modificat de la Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al: 2013 AHA/ACC ghid privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Clin Cardiol 2013 Nov 7. pii: 50735-1097(13)06029-4. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.003. [Epub înainte de tipărire.]

De altfel, grupul OIM nu a interpretat baza de dovezi actuală ca susținând eforturile de a reduce sodiul alimentar la 1,5 g zilnic pentru publicul larg. Ei au cerut investigații suplimentare pentru a investiga efectele asupra sănătății ale consumului de sare în intervalul de 1,5 până la 2,3 g pe zi.

Ghidurile de management al stilului de viață AHA/ACC din 2013 au concluzionat că la adulții cu vârsta cuprinsă între 25 și 80 de ani cu o TAS de 120 până la 159 mm Hg, reducerea aportului de sodiu scade BP. În ciuda preocupărilor specifice, ei au considerat că puterea dovezilor este insuficientă pentru a susține o asociere între aportul de sodiu și dezvoltarea insuficienței cardiace sau că ar putea influența rezultatele CV la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilită.

Aportul de potasiu și tensiunea arterială

Date observaționale considerabile sugerează o asocieră între aportul ridicat de potasiu și TA mai scăzută. Consumul crescut de potasiu poate scădea TA, în special la negri în comparație cu cei albi. Chiar dacă Societatea Americană de Hipertensiune (ASH) recomandă o creștere a aportului de potasiu la 4,7 g pe zi (nivelul furnizat în dieta DASH),¹³ ghidurile de stil de viață AHA/ACC din 2013 consideră că dovezile sunt insuficiente pentru a stabili o relație între creșterea potasiului alimentar și scăderea TA sau riscul de modificare a bolii coronariene, insuficienței cardiace sau mortalității CV.

Consumul de carbohidrați și tensiunea arterială

Baza de date observaționale furnizează date disparate cu privire la efectul cantității și compoziției carbohidraților din dietă asupra TA. OmniHeart (Optimal Macronutrient Intake Trial to Prevent Heart Disease) a arătat că schimbul de carbohidrați din dietă cu proteine sau grăsimi mononesaturate scade TA. Acest studiu a inclus 164 de subiecți cu o PAS la momentul inițial de 120 până la 159 mm Hg.²⁶ Deși mic, acest studiu bine conceput și bine condus a arătat nu numai o scădere a TA, ci și o îmbunătățire concomitentă a profilului lipidic. Orientările privind stilul de viață AHA/ACC din 2013 au considerat puterea dovezilor insuficiente pentru a face recomandări cu privire la potențialele beneficii ale dietelor cu glicemie scăzută față de dietele cu glicemie ridicată pentru persoanele fără diabet zaharat.¹⁷

Consumul de etanol și tensiunea arterială

Un număr mare de dovezi observaționale susțin niveluri mai ridicate de TA în asocieră cu un consum mai mare de alcool. O meta-analiză a scăderilor auto-raportate ale consumului de alcool a arătat că a scăzut TAS cu mai mult de 3 mm Hg și TAD cu mai mult de 2 mm Hg.²⁷ Pe baza datelor observaționale și a acestei meta-analize, ASH recomandă limitarea consumului la o băutură alcoolică pe zi la femei și nu mai mult de două băuturi alcoolice pe zi la băuturi bărbați.

Băuturi îndulcite cu zahăr

Consumul crescut de băuturi îndulcite cu zahăr (SSB) la nivel mondial a fost legat de epidemia de obezitate, în special la tineri. O analiză prospectivă a studiului PREMIER a arătat că, după ajustarea pentru confundatori, o reducere a SSB cu o porție pe zi a dus la o scădere de aproape 2 mm Hg a SBP.³⁰ Un studiu internațional al efectului macronutrienților și micronutrienților asupra TA a raportat asocieri transversale ale SSB cu TA și a constatat că o porție de SSB zilnic a fost asociată cu o diferență de SSB mai mare decât 5 mmHg în SBP zilnic. Această analiză a arătat o relație directă între aportul de fructoză și glucoză cu TA.³¹ Aceste date de observație și studii sugerează că reducerea consumului de SSB ar putea scădea TA în populație și că restricția aportului de SSB ar trebui luată în considerare la persoanele cu hipertensiune arterială stabilită.

Alți macronutrienți și micronutrienți și controlul tensiunii arteriale

Multe studii au legat alți macronutrienți și micronutrienți cu controlul TA. Discuția de mai sus a luat în considerare cele susținute de cea mai solidă bază de dovezi. Tabelul 44-2 oferă o listă mai amplă a factorilor dietetici și a modelelor alimentare implicate în controlul TA, cu estimări ale puterii dovezilor adaptate din documentul de poziție ASH privind abordările dietetice pentru scăderea TA.¹³

Obezitate/Greutate corporală

Date observaționale considerabile susțin o relație între indicele de masă corporală (IMC) și dezvoltarea hipertensiunii. În general, adipozitatea a fost puternic asociată cu hipertensiunea arterială incidentă atât la negri, cât și la albi în datele NHANES (National Health and Nutrition Evaluation Survey)³². Ca și în cazul altor componente ale „sindromului metabolic”, hipertensiunea arterială se poate dezvolta la asiatici la o circumferință mai mică a taliei decât la albi sau negri. În cadrul Nurses' Health Study, care a monitorizat peste 80.000 de femei timp de 14 ani, IMC s-a corelat cel mai puternic cu hipertensiunea arterială incidentă dintre cei șase factori de risc evaluați – cu un hazard ratio de 4,7 pentru femeile obeze față de cele cu un IMC mai mic de 23 kg/m². Riscul atribuibil populației pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale cu un IMC mai mare de 25 kg/m² a fost de 50% (interval de încredere 95%, 49% până la 52%). Aceste date sugerează că obezitatea constituie un risc major pentru hipertensiune arterială și că controlul greutateii corporale ar putea elimina o mare parte a morbidității asociate cu hipertensiunea arterială și ar putea evita farmacoterapia cu efectele nedorite aferente acesteia (Tabelul 44-3).³³

TABELUL 44-3 Riscul de hipertensiune arterială în funcție de factorii individuali evaluați pe baza riscului estimat atribuit populației

Modificat din Liebson PR: Dietă, stil de viață și hipertensiune arterială și dietă mediteraneană și risc de demență. *Prev Cardiol* 2010;13:94, 2010.

Activitatea fizică

Studiile epidemiologice și observaționale au legat activitatea fizică insuficientă de riscul CV crescut. Deoarece activitatea fizică influențează atât fitness-ul CV, cât și greutatea corporală și adipozitatea viscerală, mecanismele prin care exercițiul interacționează cu factorii de risc CV – și potențial cu rezultatele – rămân dificil de definit. Mai mult, efectele activității fizice depind de faptul dacă activitatea implică exerciții aerobice, antrenament de forță sau o combinație a ambelor. În cazul controlului TA, răspunsul la activitatea fizică poate fi eterogen. Unii indivizi pot avea creșteri ale TA atunci când fac antrenament, în timp ce alții pot avea reduceri. Efectele activității fizice asupra TA depind și de acută

efectele în timpul sau imediat după efort sunt măsurate în comparație cu modificările cronice ale acestui factor de risc.³⁴ Un pacient hipertensiv ocazional poate prezenta chiar hipotensiune arterială simptomatică imediat după exercițiu, necesitând astfel o reducere a dozei de medicație BP. Ca și în alte aspecte ale intervenției în stilul de viață, puține studii au

examinat rezultatele CV reale, mai degrabă decât biomarkerii ai obiectivelor surogat. O analiză meta-epidemiologică recentă, care a inclus 4 meta-analize de efort și 12 meta-analize de medicamente, inclusiv peste 300 de studii randomizate, controlate, care au implicat mai mult de 300.000 de participanți, a constatat că intervențiile cu exerciții fizice și unele intervenții medicamentoase au oferit beneficii similare asupra mortalității. departe.³⁶ Unele dovezi susțin o scădere a biomarkerilor inflamației cu antrenament cu exerciții de interval la pacienții cu hipertensiune arterială.³⁷

Ghidul AHA/ACC din 2013 rezumă o analiză amplă a probelor care include raportul din 2008 al Comitetului Consultativ pentru Ghid pentru Activitate Fizică al Departamentului de Sănătate și Servicii Umane din SUA.³⁸ Baza de date a ghidurilor din 2013 a inclus 15 meta-analize recente. Ghidul afirmă că la adulții cu sau fără hipertensiune arterială, activitatea fizică aerobă reduce TAS cu până la 5 mm Hg, cu o putere mare a dovezilor. Comitetul a concluzionat că dovezile au fost insuficiente pentru a oferi o evaluare a efectului antrenamentului cu exerciții de rezistență asupra TA. Ei au subliniat, în mod similar, o lipsă de date privind intervenția combinată a exercițiilor aerobe și de rezistență privind reglarea TA. Comitetul a oferit o recomandare de grad B ca toți adulții să se angajeze în activitate fizică regulată (Tabelul 44-4).

Fumatul de țigară

Efectul fumatului asupra hipertensiunii arteriale și a rezultatelor la pacienții hipertensivi rămâne dificil de definit din cauza confundării prin creșterea circumferinței taliei cu renunțarea la fumat.³⁹ Fiecare țigară evocă un răspuns presor tranzitoriu care se disipează în următoarea oră. În ciuda lipsei de informații mecanice precise cu privire la fumat și controlul TA, efectul dăunător copleșitor al fumatului asupra riscului CV, precum și beneficiile pentru sănătatea publică ale prevenirii începerii fumatului și promovării renunțării la fumat, fac această problemă discutabilă pentru sănătatea publică și managementul individual al pacientului.

Bariere în calea adoptării și menținerii schimbării stilului de viață și soluții posibile

În practică, încurajarea schimbării durabile a stilului de viață s-a dovedit extrem de dificilă. Eforturile recente substanțiale au explorat strategii și instrumente pentru a încuraja adoptarea unor stiluri de viață mai sănătoase, inclusiv controlul greutății, dieta și activitatea fizică. Unele provocări la schimbarea stilului de viață identificate în literatură vor rezona în rândul practicienilor. Indivizii își exprimă o dorință scăzută, interes sau conștientizare față de schimbarea dietei, inclusiv scăderea în greutate, scăderea aportului de sodiu, renunțarea la fumat sau reducerea consumului de alcool. Barierele în calea adoptării recomandărilor de activitate fizică includ afecțiunile comorbide care limitează activitatea fizică, precum și timpul limitat.⁴⁰ Adjuvantele contemporane la modelul medical obișnuit pentru intervenția în stilul de viață includ intervenții bazate pe internet, care sunt în prezent sub evaluare intensă.^{38,41-44} Având în vedere importanța lor critică pentru CV și sănătatea metabolică, măsurile eficiente pentru implementarea și susținerea procesului de schimbare a stilului de viață ar trebui să rămână un proces important de îmbunătățire a scopului de viață.

ANTIHIPERTENSIVE

Deși toate persoanele hipertensive ar trebui să țină seama de măsurile de stil de viață descrise mai sus, majoritatea vor necesita, de asemenea, terapie medicamentoasă pentru a optimiza rezultatele. Analizele de metaregresie a sute de mii de pacienți hipertensivi în studii randomizate controlate (RCT) au

TABELUL 44-4 Recomandări privind dieta și activitatea fizică pentru scăderea tensiunii arteriale

Recomandări dietetice

Sfatuiește adulții care ar beneficia de scăderea TA să consume un model alimentar care pune accentul pe aportul de legume, fructe și cereale integrale; include produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, carne de pasăre, pește, leguminoase, uleiuri vegetale netropicale și nuci; și limitează consumul de dulciuri, SSB și carne roșie:

Adaptați acest model alimentar la cerințele calorice adecvate, la preferințele alimentare personale și culturale și la terapia nutrițională pentru alte afecțiuni medicale (inclusiv diabetul zaharat).

Obțineți acest model urmând planuri precum modelul alimentar DASH, modelul alimentar al Departamentului de Agricultură al SUA (USDA) sau dieta AHA.

Gradul NHLBI: A (puternic); ACC/AHA COR: I; LOE: A.

Sfătuiți adulții care ar beneficia de scăderea TA să scadă aportul de sodiu.

Gradul NHLBI: A (puternic); ACC/AHA COR: I; LOE: A.

Sfătuiți adulții care ar beneficia de scăderea TA la

Nu consumați mai mult de 2400 mg/zi de sodiu.

Reduceți în continuare aportul de sodiu la 1500 mg/zi deoarece este asociat cu o reducere și mai mare a TA.

Reduceți aportul de sodiu cu cel puțin 1000 mg/zi deoarece aceasta va scădea TA chiar dacă aportul zilnic de sodiu dorit nu este încă atins.

grad NHLBI: B (moderat); ACC/AHA COR: IIa; LOE: B.

Sfătuiți adulții care ar beneficia de scăderea tensiunii arteriale să combine tiparul alimentar DASH cu un aport mai scăzut de sodiu.

Gradul NHLBI: A (puternic); ACC/AHA COR: I; LOE: A.

Recomandări de activitate fizică

În general, sfătuiți adulții să se angajeze în activitate fizică aerobă pentru a scădea TA: 3-4 ședințe pe săptămână cu o durată medie de 40 de minute pe ședință și care implică activitate fizică de intensitate moderată până la viguroasă.

grad NHLBI: B (moderat); ACC/AHA COR: IIa; LOE: A.

COR = clasa de recomandare; LOE = nivelul de evidență.

Modificat de la Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al: 2013 AHA/ACC ghid privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Clin Cardiol 2013 Nov 7. pii: 50735-1097(13)06029-4. doi: 10.1016/j. jacc.2013.11.003. [Epub înainte de tipărire.]

a indicat faptul că reducerea TA (încărcare hemodinamică) explică majoritatea beneficiilor CV ale tratării hipertensiunii arteriale, cu diferențe minore observate între clasele majore de medicamente (Fig. 44-1).⁴⁵ TAS redusă conferă cel mai mare beneficiu în scăderea riscului de accident vascular cerebral.

Medicamentele antihipertensive orale aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) sunt prezentate în Tabelul 44-5. Contraindicațiile la anumite clase de medicamente sunt prezentate în Tabelul 44-6. Clasele de medicamente antihipertensive preferate pentru anumite subseturi de pacienți sunt enumerate în Tabelul 44-7.

Clasele de droguri de primă linie

Majoritatea noilor ghiduri de practică³⁻¹² (vezi Ghidurile de după acest capitol) recomandă inițierea tratamentului hipertensiunii arteriale cu una sau mai multe dintre următoarele trei clase de agenți de scădere a TA de primă linie: (1) blocante ale canalelor de calciu (CCB); (2) inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (RAS), fie inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), fie blocați ai receptorilor angiotensinei (ARA); și (3) diuretice de tip tiazidic. Multe RCT și meta-analize au arătat că aceste medicamente reduc riscul de evenimente CV nefatale și fatale. Au efecte aditive sau sinergice atunci când sunt utilizate în combinație. Deși blocantele beta-adrenergice sunt medicamente de primă linie pentru angină și insuficiență cardiacă, experții nu sunt de acord dacă acestea ar trebui incluse printre medicamentele de primă linie pentru hipertensiunea arterială necomplicată din cauza protecției lor inferioare împotriva accidentului vascular cerebral și a riscului crescut de diabet incident. Experții diferă prin accentul pus pe diureticele de tip tiazidic.

TABELUL 44-5 Medicamente antihipertensive orale

44

Hipertensiune arterială sistemică: management

**TABELUL 44-6 Contraindicații la utilizarea medicamentelor antihipertensive
specifice**

TABELUL 44-7 Medicamente antihipertensive preferate pentru afecțiuni specifice

BB = beta-blocant; D = diuretic; LVH = hipertrofie ventriculară stângă.

Modificat de la Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 31:1281, 2013.

Blocante ale canalelor de calciu pentru hipertensiune arterială

CCB sunt medicamente antihipertensive foarte populare. Ele sunt în general bine tolerate, nu necesită monitorizare cu teste de sânge și s-au dovedit sigure și eficiente în multe RCT mari. CCB au, de asemenea, efecte anti-anginoase și unele efecte antiaritmice și par să ofere mai multă protecție împotriva accidentului vascular cerebral decât o fac alți agenți antihipertensivi. Date mai recente au atenuat îngrijorările ridicate la mijlocul anilor 1990 că CCB provoacă evenimente coronariene în exces. De exemplu, ALLHAT (Antihypertensive Lowering to Prevent Heart Attack Trial) și RCT-urile ulterioare au arătat că CCB (reprezentate de amlodipină) previn evenimentele coronariene la fel de eficient ca diureticele și blocantele RAS.⁴⁶

Mecanismul de acțiune

Toate CCB blochează deschiderea canalelor Ca^{2+} dependente de voltaj (tip L) în miocitele cardiace și celulele musculare netede vasculare. Ei scad TA prin dilatarea arterială periferică, cu ordinea de rang al potenței fiind dihidropiridine > diltiazem > verapamil.

Utilizare clinică

Amlodipina, de departe cel mai bine studiat dintre CCB-urile dihidropiridine, a fost supusă evaluării în mai multe RCT. În ALLHAT, amlodipina a fost echivalentă cu clortalidona (un diuretic puternic asemănător tiazidei) și lisinopril (un IECA) în ceea ce privește protecția împotriva evenimentelor coronariene nefatale, accident vascular cerebral și deces, dar a oferit mai puțină protecție împotriva insuficienței cardiace.⁴⁶ Avantajele amlodipinei includ potența predictibilă dependentă de doză, tolerabilitatea sa o dată pe zi, durata de viață înjumătățită și înjumătățirea sa. Unele farmacii de vânzare cu amănuntul oferă amlodipină generică pentru 10 USD pe lună. Spre deosebire de diuretice și inhibitori de RAS, o dietă bogată în sare sau terapia concomitentă cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) nu compromite eficacitatea CCB dihidropiridinei. Aceste medicamente au o anumită

acțiune diuretică (din cauza dilatării arteriolei renale aferente), ceea ce poate reduce cerințele pentru terapie diuretică suplimentară la pacienții cu hipertensiune ușoară. Spre deosebire de IECA, ele sunt la fel de puternice în scăderea TA și prevenirea complicațiilor hipertensive la pacienții negri și negri.⁴⁶ ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial)⁴⁷ și ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)⁴⁸ indică faptul că ACEI este cel mai eficient medicament tridimensional⁴⁸. combinații pentru prevenirea complicațiilor CV ale hipertensiunii arteriale. Pentru reduceri comparabile ale TA de birou (și ambulatorie), terapia combinată cu amlodipină/IECA a îmbunătățit rezultatele CV mai bine decât terapia combinată cu beta-blocant/tiazidă în ASCOT sau decât terapia combinată cu IECA/tiazidă în ACCOMPLISH. Au devenit disponibile mai multe combinații de amlodipină cu un singur comprimat cu doză fixă și un IECA sau un BRA; unii au adăugat o tiazidă pentru terapie triplă.

CCB dihidropiridină, cum ar fi amlodipina, sunt mai puțin renoprotectoare decât IECA sau ARA la pacienții cu boală renală cronică proteinurică (CKD); astfel de pacienți nu ar trebui să primească amlodipină ca terapie de primă linie, dar un CCB poate fi util ca terapie adjuvantă după inițierea terapiei de primă linie adecvate cu IECA sau ARA și un diuretic. Verapamilul este slab antihipertensiv și are o utilitate limitată din cauza constipației dependente de doză. Diltiazem este intermediar ca potență între verapamil și dihidropiridine și este de obicei bine tolerat.

Efecte secundare

Principalul efect secundar al dihidropiridinelor este edemul gleznei dependent de doză. Cu amlodipină, edemul gleznei este mult mai frecvent cu o doză de 10 mg decât cu doze de 2,5 sau 5 mg. Acest edem pare a fi vasogenic din cauza dilatației arteriale selective și poate răspunde la terapia concomitentă cu un IECA sau un ARA care provoacă dilatare arterială și venoasă echilibrată. CCB cu dihidropiridină cu acțiune prelungită sunt rareori asociate cu înroșirea feței și durerile de cap. Toate CCB pot provoca hiperplazie gingivală, un efect secundar rar care este reversibil dacă este detectat precoce, dar poate duce la mai multe probleme dentare dacă terapia CCB nu este suspectată ca cauză. Verapamilul și diltiazem pot afecta conducerea cardiacă, în special la pacienții vârstnici cărora li se administrează și digoxină, beta-blocante sau agenți simpaticolitici centrali.

Inhibitori renină-angiotensinei pentru hipertensiune arterială: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor angiotensinei și inhibitori direcți ai reninei

Inhibitorii RAS sunt printre cele mai bine tolerate dintre medicamentele antihipertensive. Recentul studiu mare ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a arătat efecte comparabile ale IECA ramipril și ARB telmistartan în ceea ce privește reducerea evenimentelor CV și prevenirea deteriorării

funcției renale la pacienții hipertensivi cu risc ridicat⁴⁹. Cu toate acestea, în general, rezultatele multor RCT nu au fundamentat ipoteza că inhibitorii RAS produc beneficii importante independente de TA la pacienții hipertensivi. Inhibitorul direct al reninei (DRI) aliskiren este unul dintre cele mai noi medicamente BP, dar nu există studii randomizate ale controlului randomizat complet sau în curs de desfășurare a monoterapiei cu aliskiren. „Blocarea duală a RAS” – fie cu IECA plus un ARA, fie cu aliskiren plus IECA sau ARA – este acum contraindicată. Aceste combinații trebuie evitate deoarece produc mai multă hipotensiune arterială, accelerează scăderea funcției renale și provoacă mai multă hiperkaliemie (vezi mai jos).

Mecanisme de acțiune

IECA blochează conversia precursorului inactiv angiotensinei I (AI) în A II. ARB blochează acțiunea A II asupra receptorului de angiotensină de tip 1. Aliskirenul DRI blochează conversia proreninei în renină, blocând astfel activarea RAS la originea sa. Nivelurile ridicate de prorenină circulantă pot stimula căile de semnalizare independente de receptorul AI, care sunt atât potențial benefice, cât și potențial dăunătoare.

Utilizare clinică

IECA sunt ușor de utilizat și au o curbă doză-răspuns destul de plată. În ALLHAT, monoterapia cu IECA cu lisinopril a fost echivalentă cu monoterapia cu amlodipină sau clortalidonă în toate aspectele, cu excepția faptului că produce o reducere mai mică a TA și, prin urmare, o protecție mai mică împotriva accidentului vascular cerebral la persoanele cu hipertensiune arterială de culoare⁴⁶. diuretic în doză mică sau CCB. În metaanalize, IECA s-a dovedit a fi echivalent cu CCB în protejarea împotriva evenimentelor coronariene, puțin mai puțin eficace în protejarea împotriva accidentului vascular cerebral, dar mai bine în protejarea împotriva insuficienței cardiace.⁵⁰

ARB-urile pot conferi aceleași beneficii ca IECA în tratarea hipertensiunii arteriale evitând în același timp tusea asociată IECA (vezi mai jos). Formularele actuale de 4 USD pe lună includ IECA generice, dar nu ARA. Losartanul este primul ARB care a devenit generic.

IECA și ARA au devenit terapia antihipertensivă standard de primă linie pentru pacienții cu CKD diabetici și non-diabetici, dar dovezile au arătat că inhibitorii RAS oferă o protecție renală superioară decât o fac alți agenți antihipertensivi numai pentru CKD proteinurică, 11 ca în AASK (Studiul African American al Bolilor de Rini). Comparația cap la cap în studiul amplu ONTARGET a indicat că IECA și ARA au efecte comparabile asupra funcției renale.⁵¹ Pentru persoanele hipertensive cu funcție renală inițială normală, IECA și ARA nu au demonstrat efecte renoprotectoare mai mari decât alte clase de agenți antihipertensivi.⁵²

Deși studiile pe animale și meta-analizele retrospective au sugerat că IECA și ARA pot preveni sau încetini progresia de la intoleranța la glucoză la diabetul de tip 2, dovezile studiului sunt slabe.¹¹ În meta-analiză, BRA produc mai multă regresie a hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) decât alte medicamente antihipertensive.⁵³

Efecte secundare

Toți inhibitorii RAS sunt contraindicați în sarcină deoarece provoacă ageneză renală fetală și alte defecte congenitale. Cel mai frecvent efect secundar al IECA este tusea uscată, care este mai frecventă la pacienții de culoare și mai frecventă la pacienții asiatici. IECA blochează degradarea bradikininei, care activează fibrele senzoriale nociceptive din plămâni care declanșează tusea. Bradikinină poate sta la baza angioedemului indus de IECA, un efect advers mult mai puțin frecvent. Dacă se dezvoltă tuse la un pacient care ia un IECA care necesită blocarea RAS, trebuie înlocuit un ARB. Doar cazuri izolate de tuse sau

au fost raportate angioedem asociat cu ARA. IECA și BRA pot provoca hiperkaliemie în cazul CKD sau diabet cu acidoză tubulară renală de tip 4. La pacienții cu BRC în stadiul 3 cu proteinurie, inițierea terapiei cu IECA sau ARB este adesea asociată cu o mică creștere tranzitorie a creatininei serice; terapia poate fi continuată cu excepția cazului în care creșterea creatininei este mai mare de 30%, o indicație de a reduce doza sau de a întrerupe temporar tratamentul.

IECA și BRA au fost utilizate împreună pentru protecție renală suplimentară la pacienții cu proteinurii. Cu toate acestea, rezultatele ONTARGET au arătat că o astfel de blocare duală a RAS crește efectele renale grave, evenimentele hipotensive și hiperkaliemia în comparație cu monoterapia cu oricare dintre medicamentele în monoterapie.⁵¹ Combinația dintre IECA sau ARA cu aliskiren implică riscuri similare^{54,55}, ceea ce a determinat FDA să emită o avertizare cutie neagră și să oprească comercializarea combinației fixe. Mai mult, studiul COOPERATE (Tratamentul combinat al blocantului receptorului angiotensinei II și al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei în boala renală non-diabetică), care a furnizat dovezile anterioare care susțineau practica blocării duble a RAS, a fost retras de la publicarea în Lancet pe baza unui comportament greșit științific.⁵⁶

Diuretice pentru hipertensiune arterială

Diureticele sunt printre cele mai vechi și mai eficiente medicamente antihipertensive. Chiar dacă diureticele sunt ieftine, formele generice ale majorității celorlalte clase de medicamente BP au devenit, de asemenea, ieftine. Diureticele au fost piatra de temelie a terapiei antihipertensive de la primul raport al Comitetului Național Comun (JNC) din 1977 până la raportul JNC 7 din 2003. Declarația științifică 2103 de la AHA, ACC și Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁷ recomandă în continuare diureticele tiazidice ca fiind cea mai bună alegere pentru inițierea terapiei antihipertensive, în timp ce raportul din 2014 al membrilor comitetului JNC 89 și majoritatea celorlalte linii directoare recente le listează ca una dintre cele trei linii directoare din tabelul 44. Mai multe RCT au arătat că diureticele de tip tiazidic reduc evenimentele coronariene, accidentele vasculare cerebrale și insuficiența cardiacă la pacienții vârstnici.⁴ În ALLHAT, diureticul a fost la fel de eficient ca IECA și CCB în prevenirea evenimentelor coronariene și a accidentelor vasculare cerebrale, mai eficient decât CCB în prevenirea insuficienței cardiace, iar la pacienții de culoare, mai eficient decât IECA în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale. Atunci când sunt combinate cu majoritatea celorlalte clase de medicamente antihipertensive, diureticele

exercită un efect sinergic asupra reducerii TA, dar în studiul mai recent ACCOMPLISH, combinația dintre IECA cu CCB a dat rezultate mai bune decât combinația cu hidroclorotiazidă (HCTZ)⁴⁸. hipertensiunea arterială nu a folosit HCTZ, ci mai degrabă clortalidonă, un diuretic asemănător tiazidei, care este mai puternic și mai durabil decât HCTZ (vezi mai jos). Tiazidele și diureticile asemănătoare tiazidei (în special în doze mai mari) provoacă mai multe efecte secundare metabolice și mai multe disfuncții erectile decât IECA sau CCB și au rate mai mari de întrerupere.⁵⁷

Mecanisme de acțiune

Odată cu inițierea terapiei diuretice, contracția volumului sanguin determină scăderea inițială a TA. Odată cu continuarea terapiei, volumul sanguin este parțial restabilit, iar mecanismele vasodilatatoare (de exemplu, deschiderea canalelor K⁺ sensibile la adenosin trifosfat [ATP]) susțin acțiunea antihipertensivă. Diureticile de ansă blochează transportul Na⁺-K⁺-2Cl⁻ în ansa groasă ascendentă a lui Henle. Diureticile tiazidice și diureticile tiazidice (clortalidonă, indapamidă) blochează cotransportatorul Na⁺-Cl⁻ în tubul contort distal. Spironolactona și eplerenonul împiedică aldosteronul să activeze receptorul mineralocorticoid, inhibând astfel activarea în aval a canalului epitelial de sodiu (ENaC), în timp ce triamterenul și amilorida blochează ENaC direct; deoarece mai puțin sodiu este prezentat Na⁺,K⁺-ATPazei pe partea vasculară a celulelor canalului colector, mai puțin potasiu este excretat în urină.

Utilizare clinică: clortalidonă mai degrabă decât hidroclorotiazidă

Chiar dacă HCTZ sa bucurat de o utilizare pe scară largă în practica clinică, clortalidona este alegerea pentru practicarea medicinei bazate pe dovezi. O eficacitate mai mare a clortalidonei decât HCTZ este puternic sugerată de analiza post-hoc a datelor MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), care a arătat rezultate mai bune cu clortalidonea⁵⁸, printr-o meta-analiză în rețea⁵⁹ și printr-un mic studiu ambulatoriu de monitorizare a TA, care arată o durată mult mai mare de acțiune a clortalidonei²⁵⁻⁶⁰. aproximativ echivalent ca potență cu o doză de 50 mg de HCTZ. Diureticile de ansă sunt agenți de scădere a tensiunii arteriale mai puțin eficienți și ar trebui rezervate pentru tratarea hipertensiunii arteriale în situația de CKD avansată (stadiul 3 sau mai mare). Clortalidona poate fi, de asemenea, eficientă la pacienții cu BRC în stadiul 3.

Diureticile sporesc potența tuturor celorlalte clase de agenți antihipertensivi. Diureticile tiazidice și cele asemănătoare tiazidei se combină deosebit de bine cu IECA și ARA, care reduc activarea reactivă a RAS și cresc astfel eficacitatea antihipertensivă. Astfel de combinații cu doze mici ar trebui, de asemenea, să reducă efectele secundare ale diureticelor dependente de doză, dar nu sunt disponibile studii formale de stabilire a dozei care să clarifice utilizarea lor în practica clinică.

Efecte secundare

Tiazidele și diureticile de tip tiazidic pot agrava intoleranța la glucoză (în special în doze mai mari și atunci când sunt utilizate în asociere cu un beta-blocant), pot provoca

hipokaliemie și hipomagnezie, pot precipita guta și crește lipidele serice cu conținut crescut de trigliceride hepatice⁶¹; rareori, provoacă dermatită fotosensibilă. Sunt mai probabil decât orice alte medicamente antihipertensive să provoace disfuncție erectilă. Aceste medicamente sunt cea mai frecventă cauză de hiponatremie severă, în special la adulții în vârstă.^{62,63} Deși mai puțin recunoscută decât hipopotasemia indusă de tiazide, hiponatremia indusă de tiazide este un motiv comun pentru care unii indivizi vârstnici hipertensivi pur și simplu nu pot tolera nici măcar doze mici de tiazide. La pacienții hipertensivi cu BRC, dozele mari de diuretice de ansă pot precipita insuficiența renală acută, mai ales dacă sunt combinate cu doze mari de IECA sau ARA.

Clase de medicamente suplimentare pentru hipertensiune arterială dificilă

Antagoniști de aldosteron

Spirolactona în doză mică (12,5 până la 100 mg pe zi) este recomandată pe scară largă ca un medicament adițional extrem de eficient pentru cazurile dificile de hipertensiune. Eplerenona este un antagonist mult mai specific care evită efectele secundare sexuale rare ale spiro-lactonei în doză mică (ginecomastie dureroasă, disfuncție erectilă, sângerare uterină nonmenstruală). Hiperkaliemia trebuie evitată la utilizarea acestor agenți la pacienții cu boală renală.

Blocante beta-adrenergice

Beta-blocantele vasodilatatoare (labetalol, carvedilol și nebivolol) sunt, de asemenea, medicamente suplimentare foarte eficiente pentru hipertensiunea dificilă; beta-blocantele standard (de exemplu, metoprolol, atenolol) nu sunt.

Mecanismul de acțiune

Odată cu inițierea terapiei standard cu medicamente beta-blocante, TA se modifică puțin la început, deoarece o creștere compensatorie a rezistenței periferice compensează scăderea debitului cardiac. În timp, TA scade progresiv pe măsură ce vascularizația periferică se relaxează. Astfel, efectul antihipertensiv al blocadei beta implică scăderea debitului cardiac (receptorii beta₁), eliberarea de renină (receptorii beta₁) și eliberarea norepinefrinei (receptorii beta₂ prejoncționali). Prototipul beta-blocant propranolol blochează în mod neselectiv atât receptorii beta₁, cât și receptorii beta₂. Alte beta-blocante standard (metoprolol, atenolol, acebutolol și bisoprolol) sunt relativ cardioselective. În doze mici exercită un efect inhibitor mai mare asupra receptorilor beta₁ decât asupra receptorilor beta₂, dar selectivitatea se pierde la doze mari. Beta-blocantele vasodilatatoare, cum ar fi labetalolul sau carvedilolul, blochează, de asemenea, receptorii alfa-adrenergici, în timp ce nebivololul stimulează producția endogenă de oxid nitric.

Utilizare clinică și efecte secundare

Beta-blocantele standard au o acțiune destul de slabă de scădere a TA. Mai multe RCT și meta-analize au indicat că beta-blocantele standard, cum ar fi atenololul și metoprololul,

oferă o protecție împotriva AVC inferioară celei cu IECA, BRA, CCB sau diuretice. Ele oferă o protecție modestă împotriva evenimentelor CV, dar nu reduc mortalitatea de orice cauză.⁶⁵ Beta-blocantele standard cresc, de asemenea, riscul de diabet, în special atunci când sunt combinate cu un diuretic. Efectele secundare frecvente, cum ar fi oboseala, cauzează rate ridicate de întrerupere.⁵⁷ Beta-blocantele pot afecta conducerea cardiacă și pot precipita bronhospasmul acut la adulții care au avut astm bronșic în copilărie. Toate medicamentele beta-blocante promovează creșterea în greutate. Beta-blocantele vasodilatatoare sunt agenți antihipertensivi mult mai puternici și nu afectează negativ toleranța la glucoză, dar nu au fost supuși unei evaluări în studii clinice randomizate mari.⁶⁵ De asemenea, lipsesc date despre dacă nebivololul de marcă este mai cardioprotector decât carvedilolul generic, care este acum inclus în listele de 4 USD pe lună. Labetalolul este un tratament eficient al urgenței hipertensive, dar are o acțiune prea scurtă pentru a fi recomandat pentru gestionarea hipertensiunii cronice.

Blocante alfa-adrenergice

Mecanismul de acțiune

Prin blocarea interacțiunii norepinefrinei cu receptorii alfa-adrenergici vasculari, aceste medicamente provoacă vasodilatație periferică, reducând astfel TA. Prin creșterea fluxului sanguin în mușchii scheletici, alfa-blocantele cresc sensibilitatea la insulină. Prin dilatarea mușchiului neted uretral, aceștia îmbunătățesc simptomele prostatismului. Prazosin, doxazosin, terazosin și fentolamina intravenoasă blochează selectiv alfa₁ adrenoceptori; fenoxibenzamina blochează atât alfa₁ și receptorii alfa₂.

Utilizare clinică și efecte secundare

Fenoxibenzamina rămâne medicamentul de elecție pentru managementul preoperator al feocromocitomului (vezi capitolul 81); după ce se realizează blocarea alfa, trebuie adăugat un beta-blocant pentru a bloca o tahicardie reflexă, altfel excesivă. Medicamentele selective de blocare alfa₁ nu sunt agenți de primă linie și nu trebuie utilizate ca monoterapie deoarece tendința lor de a provoca retenție de lichide poate duce la tahifilaxie și demasca sau exacerba insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, atunci când sunt utilizate într-un regim combinat care include un diuretic, acestea reprezintă o terapie suplimentară eficientă pentru hipertensiunea arterială dificilă și sunt deosebit de utile la bărbații în vârstă cu prostatism. Deși este comercializat special pentru prostatism și nu ca agent antihipertensiv, blocantul selectiv alfa₁-tamsulosin scade TA la unii bărbați.

Simpatolitici centrali

Mecanismul de acțiune

Stimularea receptorilor alfa₂-adrenergici postsinaptici și a receptorilor imidazolinei din sistemul nervos central scade fluxul simpatic central, în timp ce stimularea receptorilor alfa₂ presinaptici determină inhibarea feedback-ului eliberării norepinefrinei de la

terminalele nervoase simpatice periferice. Aceste acțiuni combinate reduc impulsul adrenergic către inimă și circulația periferică.

Utilizare clinică și efecte secundare

Simpatoliticele centrale sunt cel mai bine rezervate pentru tratamentul oral pe termen scurt al urgenței hipertensive. Sunt agenți antihipertensivi puternici care pot fi necesari ca terapie suplimentară pentru hipertensiunea foarte dificilă, dar efectele secundare supărătoare ale sistemului nervos central reduc calitatea vieții. Pentru a evita hipertensiunea de rebound între doze, clonidina cu acțiune scurtă trebuie administrată la fiecare 6 până la 8 ore sau, ori de câte ori este posibil, trebuie întreruptă printr-un program de reducere treptată. Alfa-metildopa rămâne utilă pentru gestionarea hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii, dar nu mai este o terapie de primă linie.

Vasodilatatoare directe

Mecanismul de acțiune

Minoxidilul și hidralazina sunt vasodilatatoare arteriale hiperpolarizante puternice care funcționează prin deschiderea canalelor vasculare K⁺ sensibile la ATP.

Utilizare clinică

Determinând dilatarea arterială selectivă și rapidă, ambele medicamente induc activarea simpatică reflexă profundă și tahicardie. Hidralazina este utilă pentru tratamentul preeclampsiei. O combinație de hidralazină plus nitrați este utilă pentru tratamentul insuficienței cardiace, în special la pacienții negri non-hispanici, la care boala cardiacă hipertensivă provoacă cel mai frecvent insuficiență cardiacă (vezi capitolele 25 și 27). Hipertensiunea arterială severă care însoțește CKD avansată este principala indicație pentru minoxidil, care trebuie combinat cu un beta-blocant pentru a preveni tahicardia reflexă excesivă și cu un diuretic de ansă pentru a preveni retenția excesivă de lichide. Instituirea hemodializei este de obicei un mijloc mai eficient de control al hipertensiunii arteriale în acest cadru.

INTERVENȚII PERCUTANE PENTRU MANAGEMENTUL TENSIUNII ARTERIALE

Denervarea renală (vezi și capitolul 43)

Ablația percutanată cu radiofrecvență pe bază de cateter a nervilor renali (denumită denervare renală [RDN]) a intrat deja în practica clinică în Europa și Asia ca un nou tratament al hipertensiunii arteriale rezistente la medicamente, ghidurile clinice fiind publicate în 2011. Comunicatul de presă din 2014 care raportează că studiul pivot orb de fază III din SUA (Symplicity HTN-3) nu și-a atins obiectivul principal de eficacitate de o reducere de 15 mm Hg sau mai mare a SBP la birou în grupul RDN față de grupul de control.⁶⁸ Vor fi necesare cercetări suplimentare pentru a determina în mod concludent meritele relative ale

RDN, care ar fi probabil cel mai bun, mai puțin și cel mai puțin sustenabil management al pacientului. a beneficiului terapeutic în vederea unei posibile reinervari și a siguranței pe termen lung.⁶⁹

Mecanismul de acțiune (vezi și capitolul 43)

Terapia RDN este derivată din premisa că hiperactivitatea sistemului nervos simpatic contribuie în mod important la hipertensiune arterială, în special la hipertensiunea severă rezistentă la medicamente. Țintele RDN sunt atât nervii simpatici renali postganglionari eferenți, cât și nervii senzitivi (aferenți) renali. Hiperactivitatea nervilor renali eferenți poate provoca vasoconstricție renală, poate stimula eliberarea de renină și poate afecta natriureza (vezi Fig. 43-6). Hiperactivitatea nervilor aferenți renali poate declanșa activarea reflexă eferentă a nervului simpatic nu numai în rinichi, ci și în inimă (promovând astfel debitul cardiac crescut, LVH și fibrilația atrială), mușchii scheletici (promovând rezistența vasculară crescută și rezistența la insulină) și splina (promovând activarea celulelor T (promovând activarea celulelor T cu funcția inflamatorie secundară și vasculară inflamatorie). 43-7).

Utilizare clinică

RDN este o procedură percutanată cu timpi scurți de recuperare și fără efecte secundare sistemice semnificative (cum ar fi hipotensiune arterială ortostatică sau oboseală), aceasta din urmă fiind un avantaj major față de medicamentele simpatolitice centrale. Programul de studii clinice Symplicity a demonstrat siguranța și eficacitatea pe termen scurt a RDN pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente în studiile de fază I și II. În rândul pacienților cu TAS inițială mai mare de 160 mm Hg, în ciuda tratamentului cu o medie de cinci medicamente antihipertensive, s-au observat reduceri substanțiale și progresiv mai mari ale TA pe parcursul a 36 de luni de urmărire, cu un obiectiv TAS mai mic de 140 mm Hg atins la 50% dintre pacienți. hipertensiune arterială severă rezistentă la tratament definită de TAS de cabinet de cel puțin 160 mm Hg (>150 mm Hg în diabetul de tip 2) în ciuda tratamentului cu cel puțin trei medicamente antihipertensive de diferite tipuri în doze adecvate, inclusiv un diuretic, care este echivalent cu hipertensiunea în stadiul 2 sau 3.”⁶⁷ Alte recomandări pentru screening sunt prezentate în Figura 44-28 și recomandările pentru eligibilitate. Din nou, acestea

recomandările vor trebui reevaluate atunci când sunt publicate datele din studiul Symplicity HTN-3.

Obiectivul secundar prioritar al studiului este o reducere a TAS pe 24 de ore, evaluată prin monitorizarea ambulatorie a TA la toți pacienții.⁷¹ Acesta din urmă va fi cel mai important deoarece datele din registrul de 6 luni de la 47 de pacienți cărora li s-a efectuat RDN pentru indicații clinice în 10 centre europene de excelență pentru hipertensiune arterială au arătat că biroul de hipertensiune arterială a scăzut de la 18/97 la 158/91 mm Hg, $P = 0,01$), dar TA la 24 de ore a avut o modificare mult mai mică, mai variabilă și nesemnificativă din punct de

vedere statistic de -6/-4 mm Hg (de la 157/92 mm Hg la 151/88 mm Hg, $P = 0,3$) (Fig. 44-3) (Fig. 44-3). Monitorizarea TA, care ar trebui să devină rezultatul principal în evaluarea eficacității RDN, stimularea baroreceptorilor sau alte terapii bazate pe dispozitive simpaticolitice pentru hipertensiune arterială.

TABELUL 44-8 Criterii de eligibilitate înainte de a lua în considerare denervarea renală

TAS la birou > 160 mm Hg (>150 mm Hg dacă diabet zaharat de tip 2)

>3 Medicamente antihipertensive în doză și combinație adecvate

(inclusiv un diuretic)

Modificarea stilului de viață

Excluderea hipertensiunii arteriale secundare

Excluderea pseudorezistenței utilizând ABPM (TAS medie > 130 mm Hg sau PAS medie în timpul zilei > 135 mm Hg)

Funcție renală păstrată (eGFR > 45 ml/min/1,73 m²)

Artere renale eligibile: fără artere polare sau accesorii, fără stenoză de arteră renală, fără revascularizare anterioară

ABPM = tensiometru ambulator; eGFR = rata de filtrare glomerulară estimată.

Modificat de la Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, et al: document de consens expert de la Societatea Europeană de Cardiologie privind denervarea renală pe bază de cateter. Eur Heart J 34:2149, 2013.

190-

ISO

'S

170-

E

~ 160

m

110 1-»- Office DBP

140 J

DBP 24 de ore

100

x

90

80 -I

O URMĂRIRE (lună)

FIGURA 44-3 Datele din registrul european care arată efectele diferențiale ale denervației renale (RDN) asupra tensiunii arteriale sistolice (SBP) și tensiunii arteriale diastolice (DBP) ambulatorie la birou și de 24 de ore la pacienții care au suferit RDN pentru hipertensiune rezistentă. Sunt prezentate datele medii (A) și datele specifice pacientului despre SBP (B) și DBP (C). (Din Persu A, Jin Y, Azizi M, et al: Blood pressure changes after renal denervation at 10 european expert centers. J Hum Hypertens 28:150, 2014.)

Explicațiile potențiale pentru rezultatele negative ale studiului Symplicity HTN-3 și dificultatea de a arăta un beneficiu general al tratamentului RDN cu monitorizarea ambulatorie a TA de 24 de ore ar putea fi următoarele:

Selectarea pacientului. Nervii simpatici nu vor fi hiperactivi la toți pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. De exemplu, spillover-ul renal de norepinefrină este cel mai constant crescut la pacienții hipertensivi tineri (cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 de ani), dar nu se distinge de nivelurile normotensive la pacienții hipertensivi mai în vârstă (cu vârsta de 60 până la 79 de ani).⁷³ RDN poate avea un efect redus dacă nervii simpatici renali nu sunt hiperactivi.

Denervare incompletă. Nu există nicio procedură de verificare care să dovedească caracterul complet al RDN la momentul procedurii. Deoarece cateterul se afla în lumenul arterei renale, energia termică produsă trebuie să traverseze peretele arterial pentru a ajunge la nervii situați în adventiție. Denervarea incompletă este o preocupare deosebită în cazul aferentelor renale; în studiile pe animale, este necesară distrugerea 100% a aferentelor pentru a atenua un reflex de creștere a TA, dar deaferentarea aproape completă nu are practic niciun efect.

Probleme de proiectare de probă. Nerespectarea medicamentelor poate fi un factor confundator, deoarece pacienții înscriși în studiile RDN primeau în medie cinci medicamente BP.

Efecte secundare

Evenimentele periprocedurale care necesită tratament sunt rare, dar includ pseudoanevrismul arterei femurale și disecția arterei renale. Rapoarte de cazuri izolate au descris stenoza arterei renale care a apărut 1 an mai târziu la locul denervației.⁷⁴ Datele de urmărire pe trei ani de la Symplicity HTN-1 au arătat că RDN nu previne o scădere a ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR)⁷⁰, dar fără un grup de control, nu știm dacă această scădere a eGFR este mai mică sau mai mare decât hipertensiunea individuală. RDN.

Activarea baroreceptorului carotidian

Un sistem de stimulare cardiacă baroreceptor carotidian implantabil a fost descris în capitolul 43. Această strategie este, de asemenea, promițătoare pentru gestionarea hipertensiunii arteriale dificile. Deși studiul pivot din SUA cu sistemul prototip Rheos nu și-a îndeplinit obiectivul principal⁷⁵, un al doilea studiu pivot din SUA cu un sistem îmbunătățit de a doua generație (Barostim neo) este în curs (ClinicalTrials.gov; identificator, NCT01679132).

ABORDAREA BAZATĂ PE DOVESTE A MANAGEMENTULUI TENSIUNII ARTERIALE MARE

În ciuda bazei enorme de dovezi pentru tratamentul medical al hipertensiunii arteriale, rămân lacune importante. Majoritatea RCT-urilor privind hipertensiunea arterială au înrolat pacienți cu risc înalt, cu o vârstă medie de 67 de ani, hipertensiune arterială în

stadiul 2 (pas de bază > 160 mm Hg) și mulți factori de risc CV și condiții comorbide pentru a selecta o populație cu suficiente evenimente, astfel încât un obiectiv primar să poată fi atins în 5 ani sau mai puțin. Mai multe studii au fost oprite devreme la recomandarea consiliului de monitorizare a siguranței datelor. Astfel, acest corp mare de dovezi nu se aplică direct tratamentului pacienților mai tineri de 50 de ani sau celor cu hipertensiune arterială în stadiul 1, prehipertensiune sau profiluri de risc CV mai scăzute. Pe de altă parte, analiza metaregresiei indică faptul că regimurile de scădere a TA reduc evenimentele CV, indiferent de nivelul TA pretratament (vezi Fig. 44-1).⁴⁵ În plus, reducerile raportate pe termen scurt ale riscului subestimează beneficiul pe parcursul vieții acumulat de-a lungul deceniilor de TA redusă ridicată.

Numărul mare de ECR privind hipertensiunea arterială (în principal din 1990) organizate în funcție de gradientul de risc CV al populației de pacienți sunt enumerate în Tabelul 44-9. Cele mai multe au fost concepute ca studii de monoterapie pentru a compara un singur medicament activ versus placebo sau un medicament mai nou versus un medicament mai vechi (comparator activ). Totuși, ECR-urile au arătat că majoritatea pacienților hipertensivi vor necesita cel puțin două și adesea trei sau mai multe medicamente din clase diferite de medicamente plus modificarea stilului de viață pentru a-și controla hipertensiunea.⁸ O meta-analiză a peste 40 de ECR a arătat că combinarea oricăror două medicamente la dozele lor inițiale este de cinci ori mai eficientă în scăderea TA decât dublarea dozei oricărui medicament unic.⁷⁶ Doze mai mici pentru a minimiza efectele secundare dependente de doză. Astfel, întrebarea cheie nu este despre cel mai bun medicament pentru a iniția managementul medicamentelor, ci mai degrabă despre cele mai eficiente combinații de medicamente pentru

TABELUL 44-9 Studii randomizate pentru hipertensiune arterială organizate după gradient de risc

VI

Cardiologie preventivă

TABEL 44-9 Studii randomizate pentru hipertensiune arterială organizate în funcție de gradient de risc – continuare

AB = alfa blocant; BB = beta-blocant; DIFF = diferența în reducerea SBP între grupul de tratament experimental și grupul de comparație; DLTZ, diltiazem; NS = nesemnificativ.

TROFEU = Trial of Preventing Hypertension; FEBRA = Reducerea evenimentului felodipină; ELSA = European Lacidipine Study on Atherosclerosis; NORDIL = Nordic Diltiazem; CAPPP = Captopril Prevention Project; CONVINC = Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints; VALOARE = Valsartan Antihipertensiv Evaluare Utilizare pe termen lung; ASCOT = AngloScandinavian Outcomes Trial; REALIZĂ = Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapie combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolică; ALLHAT = Tratament antihipertensiv și pentru scăderea lipidelor pentru prevenirea atacului de cord; ONTARGET = În curs de desfășurare Telmisartan în monoterapie și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial; HYVET = Hypertension in the Very Elderly Trial; DOMENIU = Studiu privind Cognația și Prognoza la vârstnici; SHEP = Programul hipertensiunii sistolice la vârstnici; SystEur = Hipertensiunea Sistolică în Europa; SystChina = Hipertensiune Sistolică în China; STOP = Studiu suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială; STOP-2 = Al doilea studiu suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială; LIFE = Intervenție Losartan pentru Reducerea punctului final în hipertensiune arterială; ADVANCE = Action in Diabetes in Vascular Disease Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation; ALTITUDINE = Studiul Aliskiren în diabetul de tip 2 utilizând obiectivele cardiorenale; ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; IDNT = Irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată diabetului de tip 2; RENAAL = Reducerea punctelor finale în NIDDM cu antagonistul angiotensinei II Losartan; AASK = Studiul afro-american al bolilor de rinichi; REIN = Eficacitatea Ramiprilului în Nefropatie; INVEST = International Verapamil Trandolapril Study; PROGRESS = Studiu privind protecția cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent; PROFESS = Regim de prevenire pentru evitarea eficientă a celui de-al doilea accident vascular cerebral.

managementul pe termen lung al hipertensiunii arteriale. Deși doar câteva studii recente au testat în mod specific combinații de medicamente, majoritatea pacienților din studiile incluse în Tabelul 44-9 au primit medicamentele din etapa 2 prespecificate și/sau medicamentele din etapa 3 enumerate.

O întrebare cheie fără răspuns este nivelul țintă optim al TA care trebuie atins prin tratament. Raportul JNC 7 din 2003⁷⁷ a recomandat o țintă de tratament pentru TA sub 140/90 mm Hg pentru majoritatea pacienților hipertensivi.

dar o țintă mai strictă de sub 130/80 mm Hg pentru cei cu diabet zaharat sau CKD deoarece aceste afecțiuni comorbide sunt asociate cu risc CV foarte mare. Declarația de poziție AHA/ACC din 2008 privind tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu boală coronariană⁷⁸ a extins grupul țintă cu risc ridicat sub 130/80 mm Hg pentru a include majoritatea pacienților hipertensivi tratați de cardiologi (de exemplu, cei cu boală coronariană cunoscută sau suspectată sau boala arterială periferică sau

orice pacient care necesită prevenție primară pentru risc global ridicat de CV). Atât recomandările JNC 7, cât și AHA/ACC pentru ținta de tratament sub 130/80 mm Hg s-au bazat în mare parte pe opinia experților.

În plus, toate RCT-urile majore până în prezent s-au bazat pe BP convențional de birou, ceea ce duce adesea la supratratament sau subtratament al hipertensiunii în practica clinică de zi cu zi. Această considerație are o importanță deosebită la persoanele în vârstă și la cei cu diabet sau CKD (vezi mai jos).

Această secțiune analizează dovezile incluse în Tabelul 44-9 pentru a aborda două întrebări: (1) cât de mult să scadă TA și (2) ce medicamente pentru ce pacienți?

Pacienți cu prehipertensiune arterială

Prehipertensiunea este considerată un precursor al hipertensiunii în stadiul 1 și un predictor al riscului CV excesiv. Rezultatele TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) sugerează că tratamentul farmacologic al prehipertensiunii arteriale cu un ARB – atunci când este suprapus pe coachingul stilului de viață – poate amâna hipertensiunea în stadiul 1.⁷⁹

Pacienții hipertensivi în general

În multe dintre studiile de hipertensiune generală enumerate în Tabelul 44-9 și prezentate în Figura 44-4A, grupul de tratament activ a obținut o TAS medie finală sub 140, dar întotdeauna peste 130 mm Hg. Analiza de metaregresie sugerează – dar nu demonstrează –

că o scădere suplimentară a TA va oferi o protecție suplimentară CV chiar și atunci când TA inițială este mai mică de 140/90 mm Hg (vezi Fig. 44-1).⁴⁵ SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) în curs de desfășurare, finanțat de National Institutes of Health (NIH), testează prospectiv această posibilitate de identificare. NCT01206062). În RCT, diferențele de grup în ratele evenimentelor CV sunt explicate în mare măsură prin diferențele de grup mici în reducerea SBP (încărcare hemodinamică) mai degrabă decât clasa de medicamente, cu trei avertismente. În primul rând, beta-blocantele oferă mai puțină protecție împotriva AVC și CCB-uri mai multă protecție împotriva AVC decât alte medicamente. În al doilea rând, combinația de IECA/CCB (amlodipină) poate fi o opțiune excelentă pentru a iniția managementul medicației pentru hipertensiune arterială, deoarece a prevenit mai multe evenimente CV decât a făcut-o combinația beta-blocant/diuretic tiazidic în ASCOT⁴⁷ și combinația IECA/HCTZ în studiul ACCOMPLISH (Fig. 44-5). hipokaliemie, agravarea intoleranței la glucoză, conținut crescut de trigliceride hepatice și gută. Cu toate acestea, avizul științific din 2013 de la AHA/ACC/CDC⁷ subliniază încă terapia pe bază de diuretice, în convingerea că totalitatea dovezilor este mai mare decât în cazul oricărei alte clase de medicamente; în studiul ACOMPLISH, alegerea unei doze mici de HCTZ, mai degrabă decât a clortalidonei mai puternice, poate să fi diminuat reducerea riscului CV în brațul IECA/diuretic. În al treilea rând, ONTARGET a arătat că „blocarea RAS duală” este periculoasă, deoarece tratamentul combinat atât cu IECA cât și cu un BRA (ramipril plus telmistartan), nu are niciun avantaj asupra rezultatelor CV față de monoterapie cu oricare dintre medicamente în monoterapie,⁴⁹ dar are ca rezultat hipotensiune arterială mult mai simptomatică și insuficiență renală mai mare (Fig. 44-6).⁵¹

Hipertensiunea sistolică la pacienții vârstnici

Majoritatea pacienților hipertensivi au vârsta mai mare de 65 de ani, iar majoritatea au hipertensiune arterială sistolică izolată (vezi capitolul 43). Șase studii controlate cu placebo au furnizat dovezi fără echivoc că orice regim de scădere a TA reduce evenimentele CV la pacienții vârstnici hipertensivi (vezi Tabelul 44-9 și Fig. 44-4B). Vârsta medie a pacienților la momentul inițial a variat între 70 și 76 de ani, cu excepția HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), în care toți pacienții aveau 80 de ani sau mai mult.⁸⁰ Beneficiile tratamentului includ mai puține evenimente coronariene, accidente vasculare cerebrale, evenimente de insuficiență cardiacă și decese. În analiza metaregresiei, medicamentele antihipertensive s-au dovedit a fi la fel de eficiente în prevenirea evenimentelor CV la pacienții mai în vârstă sau mai tineri de 65 de ani.⁸¹ Cu toate acestea, intensitatea reducerii TA la pacienții vârstnici trebuie cântărită față de riscul crescut de hipotensiune arterială, care poate precipita căderi și evenimente ischemice. Cea mai scăzută medie TAS atinsă în aceste studii a fost de 144 până la 145 mm Hg, inclusiv HYVET.⁸⁰ Aceste studii susțin punctul cheie că chiar și o reducere modestă a TAS poate conferi un mare beneficiu la pacienții vârstnici hipertensivi.

FEBRĂ

ELSA

-A- NORDIL

CAPP

CONVINCE

VALOARE

ASCOT REALIZĂ

ALLHAT ALLHAT2

VIAȚĂ ȚINTĂ (ECG-LVH) INVEST (CAD)

120

FINALĂ INIȚIALĂ

HYVET

DOMENIUL DE APLICARE

-A- OIA

SystEur

Syst-China

C & W

STOP STOP2

FIGURA 44-4 TAS medie inițială și finală în grupul experimental de studii control randomizate cu pacienți hipertensivi în general (A) și pacienți hipertensivi vârstnici (B). Studiul LIFE a înrolat numai pacienți cu HVS electrocardiografică; INVEST a înrolat numai pacienți cu boală coronariană documentată. Consultați Tabelul 44-9 pentru mai multe detalii.

Luată împreună, dovezile disponibile la pacienții vârstnici robusti susțin o țintă a tratamentului SBP de birou sub 150 mm Hg. În SPRINT este testat dacă există beneficii suplimentare în reducerea TAS la birou la pacienții vârstnici activi, altfel sănătoși, la sub 140 mm Hg.

Ghidurile din Marea Britanie din 2011 de la Institutul Național de Excelență Clinică (NICE) și ghidurile Societății Europene de Hipertensiune (ESH)/Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) din 2013 pun un accent mult mai mare decât ghidurile americane pe monitorizarea TA la domiciliu și ambulatoriu pentru luarea deciziilor clinice. la rezultatele cardiovasculare (IDACO), monitorizarea ambulatorie și la domiciliu a TA ar trebui să fie de rutină la persoanele în vârstă hipertensive; Hipertensiunea arterială cu haină albă (numai la

cabinet) și hipertensiunea mascata (numai în afara cabinetului) sunt atât de frecvente la adulții în vârstă încât valorile convenționale ale TA la cabinet vor promova fie supratratamentul, fie subtratamentul hipertensiunii la trei din patru pacienți.⁸³

Mai mult, monitorizarea ambulatorie este cheia pentru detectarea hipotensiunii postprandiale și a hipotensiunii ortostatice, care sunt frecvente la pacienții vârstnici hipertensivi (Fig. 44-7). Managementul hipotensiunii postprandiale este o provocare. Strategiile utile includ mese mici și frecvente cu conținut scăzut de carbohidrați, cofeină în timpul meselor și aportul liberalizat de sare. Dacă aceste strategii care nu sunt legate de medicamente se dovedesc insuficiente, se poate adăuga fludrocortizon (Florinef), dar adesea provoacă sau agravează hipertensiunea în decubit dorsal, care poate fi gestionată prin ridicarea capului patului (cu blocuri de 6 inci pentru a produce o înclinare cu capul în sus de 30 de grade) și o doză mică de RB la 5025 mg, cu acțiune scurtă. ora de culcare.⁸⁴ Dovezile sunt insuficiente pentru a recomanda utilizarea midodrinei, un agonist alfa-adrenergic, pentru hipotensiunea ortostatică.⁸⁵

Documentul de consens al experților ACC Foundation (ACCF)/AHA 2011 privind hipertensiunea la adulții în vârstă recomandă inițierea terapiei antihipertensive cu oricare dintre cele trei medicamente de primă linie, CCB, IECA sau ARB, sau tiazide, punând în același timp cel mai mare accent pe tiazide. frecvent pentru hipotensiunea ortostatică și reacțiile adverse la medicamente — în special hiponatremia indusă de tiazide⁶² — care sunt mai frecvente. În medie, pacienții vârstnici iau mai mult de șase

medicamentele eliberate pe bază de rețetă, astfel încât polifarmacia, neconformitatea și potențialele interacțiuni medicamentoase sunt preocupări cheie. Regimurile cu combinații de medicamente și agenți sau formulări care permit aplicarea mai puțin frecventă pot simplifica programul de tratament și pot promova persistența. Terapia ar trebui să fie individualizată și să se bazeze mai mult pe starea generală de sănătate a persoanei decât pe vârsta cronologică (vezi Abordarea clinică practică a evaluării și managementului pacienților hipertensivi ambulatori mai târziu în acest capitol).

Hipertensiune arterială cu hipertrofie ventriculară stângă

Mai mult de o treime dintre pacienții hipertensivi au LVH aparentă electrocardiografic până la momentul diagnosticului, o constatare care îi pune la un risc crescut de complicații hipertensive, inclusiv insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și fibrilație atrială. Studiul LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) a înrolat exclusiv pacienți cu HVS confirmată electrocardiografic și a arătat superioritatea unui regim bazat pe ARB/HCTZ față de un regim bazat pe beta-blocant/HCTZ pentru regresia HVS și prevenirea evenimentelor CV, în special accidentul vascular cerebral⁸⁶. Beta-blocantele sunt cele mai puțin eficiente; Receptorii alfa- mai degrabă decât beta-adrenergici mediază efectul trofic al catecolaminelor asupra miocitelor cardiace.

Hipertensiunea arterială la pacienții cu diabet zaharat

Pacienții cu diabet zaharat au de obicei hipertensiune arterială. În studiul ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), riscul relativ de hiperkaliemie CV și hipotensiune arterială nu produce un beneficiu suplimentar CV; aceste rezultate au condus la o cutie neagră FDA care avertizează împotriva acestei forme de blocare duală a RAS.⁵⁵

Hipertensiunea arterială la pacienții cu nefropatie diabetică

Nefropatia diabetică este însoțită de proteinurie, pierderea autoreglării renale, hipertensiune arterială, progresie către boală renală în stadiu terminal și o incidență mare a evenimentelor CV. În RCT, s-a constatat că adăugarea unui BRA la terapia antihipertensivă de bază încetinește progresia nefropatiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în timp ce amlodipina nu a făcut-o.^{93,94} Astfel, diabetul de tip 2 cu nefropatie este o indicație pentru un BRA, chiar dacă studiile nu au fost capabile să determine dacă protecția CV este oferită și. Există dovezi care recomandă un obiectiv al TA de birou de 140/90 mm Hg sau mai mic pentru pacienții cu nefropatie diabetică de tip 2 (Tabelul 44-9). Ghidul 2013 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)⁹⁵ recomandă un obiectiv de întindere de mai puțin de 130/80 mm Hg la cei cu proteinurie semnificativă (raport urină-albumină plasmatică-creatinină de > 30 mg/g, o cifră corespunzătoare la > 30 mg de albumină urinară în majoritatea pacienților), care este excreția urinară de albumină în majoritatea cazurilor de 4 ore.

Hipertensiune arterială la pacienții fără diabet

Boală cronică de rinichi

Marea majoritate a pacienților cu IRC nondiabetică au hipertensiune arterială. Controlul hipertensiunii arteriale la pacienții cu BRC are două obiective: (1) încetinirea deteriorării în continuare a funcției renale și (2) prevenirea evenimentelor CV, care sunt principala cauză a decesului. În AASK, ramiprilul IECA a fost mai renoprotector decât amlodipina sau metoprololul în

Cardiologie preventivă

1.0

eu-

0,8

> LU

0,6 £

z

o

0,4

cc

o

0,0

P = 0,20

AVC NEFATAL

01 2345678

0 1 2 3 4 5 6 7 8

B ANI

1.0

iz LU

Î2 0,8

x

H

0,6 GBP

zo

0,4 GBP

O

Q_ o cc 0,2 Q.

FIGURA 44-8 Rezultate majore ale studiului ACCORD. Nivelurile PAS atinse cu tratamentul standard și intensiv sunt prezentate împreună cu analizele Kaplan-Meier corespunzătoare pentru rezultatul primar (infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral non-fatal sau deces din cauze CV) și pentru accidentul vascular cerebral nefatal. Inserturile arată versiuni de prim plan ale graficelor din fiecare panou. (De la ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 362:1575, 2010.)

pacienții de culoare neagră cu proteinurie inițială.⁹⁶ Urmărirea pe termen lung a participanților AASK și o meta-analiză recentă au indicat că reducerea intensivă a TAS la sub 130 mm Hg, mai degrabă decât un obiectiv mai puțin intens de 140 mm Hg, încetinește progresia bolii renale numai la pacienții cu proteinurie inițială. Astfel, ghidul KDIGO din 2013 recomandă o TA mai mică de 140/90 mm Hg pentru pacienții cu BRC neproteinurică nondiabetică și un obiectiv de întindere mai mic de 130/80 mm Hg cu un regim bazat pe IECA sau ARA pentru cei cu proteinurie.

Reducerea tensiunii arteriale pentru prevenirea secundară a evenimentelor coronariene și ipoteza curbei J

Nu există dovezi suficiente din RCT pentru a recomanda o țintă optimă de tratament pentru TA pentru prevenirea secundară a evenimentelor coronariene. Raportul ACCF/AHA/AMA Physician Consortium for Performance Improvement (PCPI) din 2011 privind măsurile de performanță pentru adulții cu boală coronariană și hipertensiune arterială a recomandat (1) un obiectiv de TA la birou mai mic de 140/90 mm Hg și (2) prescrierea a două sau mai multe medicamente pentru TA dacă TA de birou nu este la obiectiv. Dezbaterea continuă

asupra importanței practice a ipotezei curbei J, care susține că supratratarea DBP afectează perfuzia coronariană și astfel poate agrava ischemia miocardică și poate provoca evenimente coronariene, în special la pacienții cu stenoze ale arterei coronare. Cu toate acestea, nu există date prospective din RCT-uri care au definit o limită inferioară critică a TA în timpul tratamentului care crește riscul de evenimente ischemice. Analiza retrospectivă a INVEST (International Verapamil Trandolapril Trial) și a altor seturi de date sunt limitate de scăderea dimensiunii eșantionului la niveluri critice importante ale DBP sub 70 până la 80 mm Hg și de potențialele confuzii din cauzalitatea inversă. hipertensiunea sistolică izolată subiacentă, care ea însăși este un factor de risc CV puternic.

Reducerea tensiunii arteriale pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral

Supraviețuitorii accidentului vascular cerebral sunt expuși unui risc ridicat de accident vascular cerebral recurent și, prin urmare, de invaliditate și deces. Reducerea TAS cu mai mult de 10 mm Hg poate reduce aceste riscuri.¹⁰⁰ În studiul PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) la pacienții care au supraviețuit unui accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic, reducerea în ambulatoriu a TAS cu 12 mm Hg la o valoare de 135 mm Hg în combinație cu ACEI/diuretic/andapril în combinație (ACEI) Riscul relativ pentru AVC ischemic recurent cu 36% și cel pentru AVC hemoragic recurent cu 76% în comparație cu placebo, dar o reducere mai mică a TA de doar 5 mm Hg în monoterapie cu perindopril nu a arătat nicio protecție împotriva AVC. accident vascular cerebral ischemic, nu s-a constatat niciun beneficiu statistic atunci când TAS a fost redusă cu doar 4 mm Hg cu ARB (telmisartan) în monoterapie versus placebo.¹⁰² Managementul de urgență al TA în timpul accidentului vascular cerebral acut este discutat mai târziu în capitolul (Managementul crizelor hipertensive).

CONSIDERAȚII SPECIALE ÎN MANAGEMENT

Populații speciale

Hipertensiunea arterială la pacienții negri non-hispanici

Hipertensiunea arterială este deosebit de devastatoare la adulții negri non-hispanici, care au o prevalență mai mare a hipertensiunii decât alte grupuri și rate mai mari de complicații hipertensive și deces (vezi capitolul 43). Pacienții hipertensivi de culoare neagră au fost recrutați exclusiv în AASK (discutat mai sus) și, prin proiectare, au reprezentat 25% dintre participanții la ALLHAT, dar, altfel, au fost subreprezențați în majoritatea ECR-urilor de hipertensiune arterială. Printre subgrupul de pacienți de culoare din ALLHAT, IECA a oferit mai puțină reducere a TA și, prin urmare, mai puțină protecție împotriva accidentului vascular cerebral decât diureticul sau CCB. În practica clinică, atingerea țintelor TA și, prin urmare, protecția CV-ului necesită combinarea unui IECA fie cu un CCB, fie cu un diuretic sau cu ambele. În absența dovezilor disponibile din RCT, opiniile experților variază dacă s-ar asigura o protecție suplimentară CV prin stabilirea unor ținte TAS mai mici decât cele obișnuite la birou (la <135 sau chiar <130 mm Hg) pentru pacienții de culoare. Un RCT a

arătat că un program de monitorizare a tensiunii arteriale și de recomandare a unui medic la frizerie poate îmbunătăți controlul hipertensiunii la bărbații de culoare.¹⁰⁴

Tulburări hipertensive la femei (vezi capitolul 77)

Contraceptive orale și hormonale

Terapia de înlocuire

Contraceptivele orale (CO) care conțin estrogeni provoacă ocazional hipertensiune arterială, care este adesea ușoară. TA se normalizează în decurs de 6 luni de la oprirea terapiei OC la 50% dintre pacienți. Mecanismul hipertensiv implică atât activarea RAS, cât și extinderea volumului. Utilizarea anticoncepțiilor orale trebuie restricționată la femeile cu vârsta peste 35 de ani sau la cele care sunt obeze sau au hipertensiune arterială preexistentă. BP ar trebui monitorizată îndeaproape odată cu inițierea OC; dacă TA crește în intervalul prehipertensiv, ar trebui oferită o metodă contraceptivă alternativă. Dacă OC rămâne singura metodă contraceptivă acceptabilă, terapia medicamentoasă poate reduce TA crescută. Spre deosebire de OC, terapia de substituție hormonală nu pare să crească TA.

Hipertensiune arterială în sarcină (vezi capitolul 78)

Tulburările hipertensive în sarcină sunt o cauză majoră a morbidității și mortalității materno-fetale, inclusiv o incidență de 25% a nașterilor premature. Orientările actuale sunt furnizate de rezumatul executiv din 2013 al Colegiului American de Obstetricieni și Ginecologi.¹⁰⁵ Sunt recunoscute patru categorii de hipertensiune arterială în timpul sarcinii: (1) preeclampsie, (2) hipertensiune cronică, (3) hipertensiune cronică cu preeclampsie suprapusă și (4) hipertensiune gestațională. Preeclampsia este o tulburare multisistem progresivă severă diagnosticată de hipertensiune arterială însoțită de oricare dintre următoarele: proteinurie, TA de 160/110 mm Hg sau mai mare în ciuda repausului la pat, trombocitopenie, afectare a funcției hepatice, insuficiență renală progresivă, edem pulmonar sau tulburări cerebrale sau vizuale nou-aparițiate (tabelul 44-7). Preeclampsia cauzează 15% din decesele materne. Hipertensiunea gestațională este creșterea TA după 20 de săptămâni de gestație în absența

caracteristici sistemice suplimentare enumerate în Tabelul 44-10. Hipertensiunea cronică este cea anterioară sarcinii. În toate cazurile, monitorizarea ambulatorie a TA este foarte utilă și a fost recent raportată a fi superioară măsurătorilor convenționale de birou a TA pentru prezicerea rezultatelor.^{82,106} Deși patogenia hipertensiunii gestaționale/preeclampsiei rămâne enigmatică, factorii de risc includ vârsta maternă mai mică de 20 de ani sau mai mare de 35 de ani, antecedente pozitive de hipertensiune arterială personală sau familială, hipertensiune arterială preexistentă, diabet gestațional și obezitate. anticorpi antifosfolipidici. Preeclampsia este un factor de risc pentru cardiomiopatia peripartum, care poate împărtăși factori cauzali comuni.¹⁰⁷

Aspirina în doză mică (60 până la 80 mg pe zi, începând cu primul trimestru) este recomandată ca fiind ușor eficientă în reducerea riscului de preeclampsie la femeile cu

antecedente de preeclampsie care duc la naștere prematură sau episoade multiple de preeclampsie. Femeile cu hipertensiune gestațională sau hipertensiune cronică trebuie monitorizate îndeaproape pentru dezvoltarea preeclampsiei cu măsurători în serie ale TA de două ori pe săptămână și evaluare săptămânală a numărului de trombocite, enzimelor hepatice și proteinuriei. Pierderea în greutate și restricția de sare nu sunt recomandate. Medicamentele antihipertensive nu sunt recomandate pentru hipertensiunea gestațională necomplicată în stadiul 1 și sunt rezervate doar pentru hipertensiunea în stadiul 2 (TA >160/110 mm Hg). Tratamentul medicamentos al hipertensiunii materne ușoare nu îmbunătățește rezultatul perinatal și poate fi asociat cu întârzierea creșterii fetale. Tratamentul definitiv al preeclampsiei este întreruperea sarcinii. Decizia privind întreruperea prematură a sarcinii se bazează pe dovezi de restricție a creșterii fetale, dovezi de afectare a fluxului sanguin placentar prin evaluarea Doppler a arterei ombilicale și starea mamei. Sulfatul de magneziu intravenos nu este un agent antihipertensiv de încredere, dar este foarte eficient în tratarea sau prevenirea convulsiilor în cazul eclampsiei sau preeclampsiei severe. Labetalolul intravenos a înlocuit hidralazina ca medicament de elecție pentru tratarea preeclampsiei/eclampsiei severe. În comparație cu hidralazina, labetalolul prezintă un risc mai mic de hipotensiune arterială depășită, care poate afecta fluxul sanguin fetal și nu provoacă tahicardie reflexă. Dincolo de întârzierea sarcinii până după anii adolescenței și de o îngrijire prenatală mai bună, singura altă strategie eficientă de prevenire a preeclampsiei este utilizarea de aspirine în doză mică. Singurul remediu pentru preeclampsie este nașterea, care îndepărtează placenta bolnavă. Pentru a atinge acest scop aparent simplu, clinicianul trebuie să detecteze prodromul adesea fără simptome

condiție prin screening-ul tuturor femeilor însărcinate, internarea celor cu preeclampsie avansată la spital pentru a ține evidența unei situații imprevizibile și stabilirea timpului de naștere preventivă pentru a maximiza siguranța mamei și a copilului.

Pentru femeile gravide cu hipertensiune arterială în stadiul 2, dar fără preeclampsie/eclampsie severă, terapia medicamentoasă orală trebuie inițiată cu oricare dintre cele trei medicamente preferate: labetalol, nifedipină sau metildopa. În ciuda faptului că este medicamentul convențional de elecție, metildopa este slab tolerată și, dacă este utilizată după naștere, poate provoca depresie postpartum. Toți inhibitorii RAS trebuie întrerupt. Nașterea la scurt timp după stabilizarea mamei este recomandată indiferent de vârsta gestațională pentru femeile cu preeclampsie suprapusă și oricare dintre următoarele: hipertensiune arterială severă incontrolabilă, eclampsie, edem pulmonar, desprindere a placentei, coagulare intravasculară diseminată sau suferință fetală. Nitroglicerina intravenoasă este tratamentul de elecție atunci când edemul pulmonar însoțește preeclampsia, o cauză principală a decesului matern. Preeclampsia poate începe în perioada postpartum timpurie. Preeclampsia constituie un important factor de risc CV major pentru viața ulterioară. Femeile cu preeclampsie care provoacă naștere prematură au un risc de aproape 10 ori mai mare de apariție a bolii CV mai târziu în viață și, prin urmare, necesită o modificare rafinată a factorului de risc global.

Pentru femeile cu preeclampsie sau chiar hipertensiune gestațională, TA trebuie monitorizată îndeaproape în spital timp de 72 de ore după naștere și din nou în ambulatoriu la 7 până la 10 zile după naștere. Toate medicamentele BP sunt secretate în laptele matern uman, dar în concentrații scăzute, cu excepția concentrațiilor mari cu propranolol și nifedipină, care, prin urmare, trebuie evitate.

Hipertensiune arterială la copii și adolescenți

Din punct de vedere istoric, hipertensiunea arterială din copilărie a fost un eveniment rar cauzat în principal de boala renală parenchimatousă. Epidemia de obezitate infantilă la nivel mondial a crescut, totuși, prevalența hipertensiunii juvenile primare, care a devenit acum una dintre cele mai frecvente condiții de sănătate la tineri.¹⁰⁸ Hipertensiunea pediatrică este definită ca TAS sau TAD mai mare decât percentila 95 pentru vârstă, sex și înălțime conform datelor normative. Prevalența hipertensiunii este acum de 4%, iar cea a prehipertensiunii este de 10% la copiii din SUA. Frecvența hipertensiunii arteriale primare (în mare parte legată de obezitate) în seria de trimitere pediatrică a crescut constant de la 15% în 1988 la 50% la 90% în 2006 până în 2010.¹⁰⁸ Jucătorii de fotbal din facultate au o prevalență disproporționată a hipertensiunii în comparație cu alte sportivi colegi; într-o serie transversală, 19% dintre jucătorii de fotbal universitari au avut hipertensiune arterială și 62% au avut prehipertensiune arterială, ceea ce se explică parțial printr-un IMC ridicat.¹⁰⁹ Într-o serie longitudinală, un singur sezon de fotbal colegial pentru boboci a determinat în mod constant creșteri ale PAS și TAD asociate cu creșterea masei ventriculare stângi concentrice; aceste creșteri au fost cele mai mari la arbitrii, care sunt mai grei și iau mai mult în greutate decât cei care nu sunt linieri.¹¹⁰

Monitorizarea ambulatorie a TA este metoda de elecție pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune arterială la copii sau adolescenți, dar este subutilizată.¹¹¹ AHA oferă ghiduri pentru interpretarea valorilor de monitorizare ambulatorie a TA la copii.¹¹² Evaluarea inițială trebuie să includă o ecocardiogramă pentru detectarea HVS, precum și microalbumina urinară, creatinina renală și creatinina serică. Glomerulonefrita și nefropatia de reflux pot fi, de asemenea, asociate cu hipertensiunea pediatrică. Un istoric de infecții recurente ale tractului urinar poate indica nefropatie de reflux, o afecțiune care poate duce la cicatrici renale (sugerate de asimetria renală). Consultarea cu un nefrolog pediatru este indicată pentru a lua în considerare reimplantarea ureterelor. Hipertensiunea renovasculară apare la aproape 10% dintre pacienții copii și adolescenți hipertensivi. Coarctarea aortei, cea mai frecventă cauză a hipertensiunii la sugari, răspunde bine la stentarea.¹¹³ Cauzele rare ale hipertensiunii arteriale secundare pediatrică sunt feocromocitomul/paragangliomul sindromic, tulburările monogenice (vezi capitolul 43) și hiperplazia suprarenală congenitală cauzată de deficiența de 11 β -alfa-hidrozilazabeta sau de 17 α -alfa-hidroza-beta. IECA sunt utilizate în mod obișnuit pentru tratarea hipertensiunii arteriale pediatrică primare și a hipertensiunii secundare cauzate de boala parenchimatousă renală; CCB ar trebui adăugate ca al doilea medicament dacă este necesar.¹¹⁴

Hipertensiune arterială și disfuncție erectilă

Două treimi dintre bărbații cu hipertensiune arterială au disfuncție erectilă.¹¹⁵ TOMHS (Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare) este singurul RCT privind hipertensiunea arterială care include disfuncția erectilă ca rezultat prespecificat raportat de pacient.¹¹⁶ În rândul bărbaților cu o vârstă medie de 50 de ani și hipertensiunea arterială netratată anterior, majoritatea medicamentelor anti-erectile au precedat hipertensiunea erectilă și hipertensiunea arterială. a fost legată atât de vârstă, cât și de TAS inițială. După ce bărbații au fost repartizați aleatoriu la monoterapie cu una dintre cele cinci clase principale de medicamente BP sau placebo, clortalidona a fost singurul medicament care a crescut disfuncția erectilă incidentă mai mult decât placebo. În general, inhibitorii fosfodiesterazei 5 au avut un record de siguranță foarte bun în tratarea disfuncției erectile, chiar și la bărbații cu risc crescut de CV, dar ar trebui evitați la cei care iau nitrați sau alfa-blocante pentru a preveni hipotensiunea.

Hipertensiune arterială și cardiomiopatie hipertrofică

Hipertensiunea arterială este cel puțin la fel de răspândită la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică ca și în populația generală. Gestionarea hipertensiunii arteriale la acești pacienți prezintă provocări, deoarece toate medicamentele antihipertensive de primă linie - CCB dihidropiridină, blocanții RAS și tiazide - pot exacerba obstrucția tractului de ieșire și sunt potențial dăunătoare. Hipertensiunea arterială se tratează cel mai bine cu un beta-blocant și/sau verapamil sau diltiazem, simpaticoliticele centrale și tiazide în doze foarte mici fiind rezervate ca medicamente adiționale.¹¹⁷

Hipertensiune arterială rezistentă

Hipertensiunea arterială rezistentă – definită ca TA mare necontrolată cu trei sau controlată cu cel puțin patru medicamente antihipertensive (inclusiv un diuretic) – este asociată cu o prevalență mai mare a hipertensiunii arteriale secundare și rezultate mai proaste ale CV-ului și renale. Odată cu îmbătrânirea populației, prevalența hipertensiunii rezistente este în creștere și se estimează că afectează 13% până la 20% din populația adultă din SUA.¹¹⁸ Mai mult de jumătate dintre acești pacienți vor avea hipertensiune pseudorezistentă din cauza tehnicii de măsurare a tensiunii arteriale incorecte, reacții de haină albă, neconformitate la medicamente, substanțe presoare (de exemplu, AINS, alcool excesiv, TB inadecvate), sau un regim psihiatric inadecvat. 44-11). Problemele obișnuite care pot fi corectate includ rebound clonidină (în special cu dozarea la nevoie) și terapia diuretică inadecvată: utilizarea necorespunzătoare a unui diuretic de ansă la un pacient cu funcție renală normală, dozarea rară a unui diuretic de ansă cu acțiune scurtă (de exemplu, furosemid o dată pe zi) sau o tiazidă în doză mică la un pacient cu funcție renală afectată.

Pacienții cu adevărat rezistenți la medicamente sunt o populație specială cu risc ridicat din cauza hipertensiunii arteriale severe, împreună cu leziunile organelor țintă și factorii de risc CV concomitenți. Pacienții trebuie testați pentru hipertensiune arterială secundară, în special CKD, apnee obstructivă în somn, aldosteronism primar și feocromocitom. În absența

unei cauze identificabile a hipertensiunii, un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi sau un beta-blocant vasodilatator pot servi ca terapii suplimentare extrem de eficiente. Dozele mici de eplerenonă sau spironolactonă pot fi remarcabil de eficiente pentru hipertensiunea arterială rezistentă, chiar și atunci când aldosteronul seric este în limitele normale. RDN este o nouă opțiune interesantă despre care a fost discutată mai devreme.

TABELUL 44-11 Cauzele hipertensiunii rezistente

Hipertensiune arterială pseudorezistentă

Regimul inadecvat al tensiunii arteriale

Substanțe presoare

Reacția hainei albe

Neaderența la medicamente

Măsurarea necorespunzătoare a tensiunii arteriale

Hipertensiune cu adevărat rezistentă

Boala cronică de rinichi

Aldosteronismul primar

Altă hipertensiune arterială secundară

Hipertensiune arterială primară dificilă

Managementul perioperator al hipertensiunii arteriale (vezi capitolul 80)

Hipertensiunea arterială preexistentă trebuie bine controlată înainte de intervenția chirurgicală electivă. Corecția preoperatorie a depleției de potasiu indusă de diuretice necesită o atenție deosebită. Agenții antihipertensivi trebuie administrați în dimineața intervenției chirurgicale, în special pentru a evita retragerea de la beta-blocante sau clonidină. Unii chirurghi preferă să rețină IECA și BRA înainte de operația cardiacă pentru a preveni vasodilatația postoperatorie și hipotensiunea arterială, dar puține dovezi susțin această practică. Din fericire, formulările intravenoase ale majorității agenților sunt disponibile dacă administrarea orală nu este posibilă; labetalolul și nicardipina au o utilitate deosebită în acest sens. Hipertensiunea arterială poate să apară sau să se agraveze în perioada perioperatorie, poate mai frecvent în cazul unei intervenții chirurgicale cardiace decât în cazul intervențiilor chirurgicale non-cardiace. Hipertensiunea arterială reprezintă o preocupare deosebită după transplantul de inimă și se dezvoltă dintr-o varietate de motive, inclusiv imunosupresia cu inhibitori ai calcineurinei (ciclosporină și tacrolimus) și posibil denervarea cardiacă; tratamentul include CCB dihidropiridină, diuretice și simpatolitice centrale.

MANAGEMENTUL CRIZELOR HIPERTENSIVE

Definiții

Crizele hipertensive sunt un grup eterogen de tulburări hipertensive caracterizate prin hipertensiune arterială severă și afectarea acută a organelor țintă a creierului, inimii, rinichilor, retinei sau vaselor de sânge. De obicei, TA este de 220/130 mm Hg sau mai mare, dar poate fi mult mai mică la femeile cu preeclampsie care nu au hipertensiune preexistentă, astfel încât autoreglementarea cerebrală nu a fost resetată. Crizele hipertensive necesită reducerea imediată a TA cu medicație intravenoasă și monitorizare intra-arterială într-o unitate de terapie intensivă. În schimb, urgența hipertensivă denotă hipertensiune arterială severă necontrolată, fără dovezi de afectare acută a organelor țintă. În absența simptomelor și a leziunilor acute ale organelor țintă, un pacient cu o TA de 220/130 mm Hg trebuie tratat cu un medicament oral cu acțiune scurtă. Hipertensiunea arterială severă, definită ca o TA de 180/110 mm Hg până la 220/130 mm Hg fără simptome sau afectare acută a organelor țintă, apare aproape întotdeauna la pacienții cu hipertensiune arterială cronică care au rămas fără sau au încetat să-și ia medicamentele pentru TA. Medicamentul oral cu acțiune prelungită poate fi pur și simplu reluat. Pacienții cu hipertensiune urgentă sau hipertensiune arterială severă necesită urmărire în ambulatoriu în 24 până la 72 de ore, fie de către un medic primar, fie de către un specialist în hipertensiune arterială.

Managementul specific

Crizele hipertensive

Adaptat din ghidurile olandeze actualizate¹¹⁹, Tabelul 44-12 rezumă recomandările de tratament pentru crizele hipertensive de către sistemul de organe afectate. Tabelul 44-13 rezumă medicamentele parenterale recomandate pentru tratamentul crizelor hipertensive.

Criza hipertensivă cu retinopatie avansată

Pacienții cu criză hipertensivă în general sunt grav bolnavi cu o TA de 220/130 mm Hg sau mai mare și retinopatie hipertensivă de gradul 3 sau gradul 4 (fig. 44-9) însoțită de mai multe dintre următoarele: cefalee, tulburări de vedere, greață/vărsături, insuficiență cardiacă, sechela neurocardiografică, confirmare renală LV. afectare și anemie hemolitică microangiopatică. Pacienții americani de culoare sunt mai susceptibili de a avea insuficiență cardiacă hipertensivă.¹²⁰ Opțiunile de medicamente de primă linie sunt labetalolul intravenos (un alfa/beta-blocant combinat), nitroprusiatul, nicardipină (un CCB dihidropiridină) sau urapidil (un nou simpaticolitic central care acționează asupra căilor serotoninergice centrale și, de asemenea, blochează selectiv receptorii alfa-adrenergici). La pacienții cu autoreglare cerebrală afectată (vezi mai jos), labetalolul determină o scădere adversă mai mică a fluxului sanguin cerebral decât o face nitroprusiatul, dar are un timp de înjumătățire mai lung, ceea ce duce la mai multe episoade adverse de hipotensiune arterială sistemică.¹²¹ Nicardipina intravenoasă pare să producă o reducere mai previzibilă și mai

consistentă a TA decât o face labetalolul, dar cu un profil de siguranță similar; cu toate acestea, medicii și farmaciile din spitale sunt mai puțin familiarizați cu nicardipina.¹²²

Criza hipertensivă cu encefalopatie

Encefalopatia hipertensivă se caracterizează printr-un nivel redus de conștiență, delir, agitație, stupoare, convulsii sau orbire corticală în situația TA acută severă ridicată. Semnele neurologice focale sunt rare și sugerează mai degrabă un accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic decât encefalopatie. Encefalopatia hipertensivă este o cauză a sindromului de leucoencefalopatie posterioară reversibilă, care este adesea observată în cazul hipertensiunii arteriale induse de ciclosporină sau tacrolimus (în special la pacienții cu transplant de inimă) sau cea cauzată de bevacizumab sau bortezomib. Tomografia computerizată a creierului sau imagistica prin rezonanță magnetică care arată zone de edem cerebral confirmă diagnosticul de encefalopatie. Edemul se localizează în mod obișnuit în regiunile posterioare ale creierului perfuzate de arterele vertebrale, care au mai puțină inervație simpatică și, prin urmare, o amortizare mai mică a oscilațiilor TA decât o fac arterele carotide. Zonele de edem cerebral se vor rezolva cu tratamentul în timp util al crizei hipertensive.

TABELUL 44-12 Medicamente intravenoase pentru tratamentul urgențelor hipertensive

AV = atrioventricular; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică.

Modificat de la van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al: Ghidul olandez pentru managementul crizei hipertensive - revizuire 2010. *Neth J Med* 69:248, 2011.

TABELUL 44-13 Tratamentul recomandat al urgențelor hipertensive în funcție de organul final implicat

CABG = grefa de bypass coronarian; MAP = presiunea arterială medie; MgSO₄ = sulfat de magneziu; XTC = Extaz.

Modificat de la van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al: Ghidul olandez pentru managementul crizei hipertensive - revizuire 2010. *Neth J Med* 69:248, 2011.

FIGURA 44-9 Fotografii retiniene care arată etapele retinopatiei hipertensive. A, îngustarea arteriolară difuză ușoară. B, Înțepare arteriovenoasă (săgeată). C, Hemoragii și exsudate. D, edem papile. (Din Grosso A, Veglio F, Porta M, et al:

Hypertensive retinopathy revisited: Some answers, more questions. Br J Ophthalmol 89:1646, 2005.)

Encefalopatia apare atunci când TA depășește limita superioară a autoreglării cerebrale, care menține în mod normal fluxul sanguin cerebral constant pe un interval de presiune arterială medie de la 60 la 150 mm Hg. La pacienții fără hipertensiune arterială preexistentă, cum ar fi cei cu preeclampsie, encefalopatia se va dezvolta atunci când presiunea arterială medie depășește 150 mm Hg. La cei cu hipertensiune arterială cronică, curba de autoreglare se deplasează spre dreapta pentru a se apăra împotriva unui nivel mai ridicat al TA, dar această ajustare face pacienții vulnerabili la subperfuzie cerebrală dacă TA este coborâtă prea repede în intervalul normotensiv. Astfel, pacienții cu encefalopatie hipertensivă ar trebui să primească terapie antihipertensivă intravenoasă – de preferință cu labetalol – pentru a scădea tensiunea arterială într-o manieră controlată, care să evite hipoperfuzia cerebrală și astfel leziunile cerebrale ireversibile. O regulă de bază este să scădeți presiunea arterială crescută inițial cu 10% în prima oră și cu 15% suplimentar în următoarele 12 ore până la o TA de nu mai puțin de 160/110 mm Hg. TA poate fi redusă și mai mult în următoarele 48 de ore. Soluția salină intravenoasă este adesea necesară pentru a preveni hipotensiunea hipovolemică din natriureza de presiune și greața/vărsăturile.

Accident vascular cerebral acut ischemic sau hemoragic

În accidentul vascular cerebral ischemic acut, TA trebuie scăzută cu precauție pentru a evita afectarea ischemică a țesutului potențial salvabil (numit penumbra ischemică), care ar extinde infarctul.¹²³ Recunoscând o bază limitată de dovezi, ghidurile din 2013 de la AHA/American Stroke Association¹²⁴ recomandă următoarele: tratat dacă rămâne mai mare de 220/120 mm Hg și inițial scăzut cu cel mult 15% și (2) dacă accidentul vascular cerebral poate fi tratat cu terapie trombolitică, TA trebuie scăzută la mai puțin de 185/110 mm Hg. Rezultatele recente ale INTERACT2 (Intensive BP Reduction in Acute Hemorrhage Trial 2) au arătat rezultate funcționale îmbunătățite fără mai multe evenimente adverse la pacienții cu AVC hemoragic acut repartizați aleatoriu unui tratament intensiv pentru a scădea TAS la mai puțin de 140 mm Hg decât în cazul ghidului conservator, fie al obiectivului H185, fie de 185 mm Hg. accident vascular cerebral hemoragic, agenții de elecție pentru scăderea tensiunii arteriale includ urapidil, nicardipină sau labetalol; nitroprusiatul și hidralazina trebuie evitate.

Sindromul coronarian acut (vezi și capitolele 52 și 53)

La pacienții hipertensivi cu sindrom coronarian acut, TA trebuie scăzută cu nitroglicerina intravenoasă după administrarea unui beta-blocant precum metoprololul sau esmololul intravenos pentru a preveni tahicardia reflexă. Experiența cu alternativele labetalol sau urapidil este limitată. Nitroprusiatul poate provoca furtul coronarian și trebuie evitat. Hipotensiunea arterială trebuie evitată pentru a preveni extinderea infarctului.

Insuficiență cardiacă acută (vezi și capitolul 24)

Nitroprusiatul este medicamentul de elecție pentru tratarea crizei hipertensive și a insuficienței cardiace acute. Diureticele de ansă concomitente scad atât edemul pulmonar acut, cât și mai mult BP.

Criza adrenergică

Criza de feocromocitom trebuie tratată acut cu fentolamină urmată de administrarea unui beta-blocant. Nitroprusiatul și urapidilul sunt alternative eficiente. Sevrajul clonidinei poate fi avortat prin reintroducerea acestui agent. Pe baza unor dovezi limitate, hipertensiunea acută indusă de cocaină sau metamfetamină trebuie tratată cu benzodiazepine intravenoase urmate de fentolamină.

ABORDAREA CLINICĂ PRACTICĂ PENTRU EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR HIPERTENSIVI AMBULATOR, baza actuală de dovezi din ECR-uri. Acest raport a generat deja discuții considerabile. Problema cea mai urgentă din punct de vedere clinic ridicată de comentatori se referă la încrederea strictă pe dovezile RCT, cu mai puțină pondere acordată datelor observaționale.¹²⁶ Deoarece ne lipsesc studiile clinice care abordează în mod riguros unele probleme cheie în grupuri etnice și de vârstă importante, unii susțin că datele observaționale merită mai multă pondere pentru a oferi informații despre lacunele în baza de dovezi ale studiilor clinice. Alții răspund că datele observaționale nu evaluează într-o manieră riguroasă efectele nete asupra sănătății ale tratamentelor antihipertensive utilizate pentru atingerea obiectivelor asociate cu rezultate mai bune în datele observaționale. Referim cititorul la editorialele care însoțesc ghidul din 2014 pentru o discuție mai amplă a acestor probleme.^{126-128.}

Spre deosebire de rapoartele precedente de la JNC 1 la JNC 7, raportul final din 2014 al membrilor panelului numiți în comitetul JNC 8 nu este sancționat de NHLBI sau de nicio organizație profesională și, prin urmare, nu constituie un ghid oficial pentru hipertensiune arterială din SUA. Raportul din 2014 nu abordează monitorizarea TA la domiciliu și ambulatoriu, nerespectarea medicamentelor, inerția medicului și alte probleme importante în transpunerea unei baze de dovezi imperfecte în practica clinică. Deși țintele pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rămân controversate, din perspectiva sănătății publice, multe persoane cu risc de hipertensiune arterială nu primesc deloc tratament sau nu se apropie de atingerea obiectivelor TA mai puțin stricte prezentate în raportul din 2014. Prin urmare, oferim următoarele sugestii suplimentare pentru evaluarea practică și gestionarea hipertensiunii arteriale la birou.

Evaluare inițială (vezi capitolul 43)

Biroul BP. Hipertensiunea arterială este diagnosticată dacă media valorilor tensiunii arteriale multiple la birou este de 140/90 mm Hg sau mai mare și pacientul are HVS confirmată electrocardiografic (sau ecocardiografic) sau alte dovezi de afectare a organelor țintă induse de hipertensiune arterială.

Monitorizarea TA la domiciliu sau ambulatoriu. În absența leziunii organelor țintă sau a TA de birou foarte severă (>180/110 mm Hg), monitorizarea TA la domiciliu sau ambulatoriu este

importantă pentru a stabili cu precizie hipertensiunea, a stabili obiectivele de tratament și a monitoriza terapia. Trebuie avută în vedere monitorizarea la domiciliu sau ambulatoriu pentru a detecta hipertensiunea mascată, care este o indicație pentru medicația TA, dacă TA de birou este în intervalul prehipertensiv (120 până la 139/80 până la 89 mm Hg) la pacienții cu diabet zaharat sau BRC, care au o prevalență ridicată a hipertensiunii mascate, și la pacienții de culoare, care au o prevalență ridicată a hipertensiunii nocturne. Monitorizarea TA la domiciliu sau ambulatoriu este extrem de importantă la pacienții vârstnici, deoarece hipertensiunea cu haină albă, hipertensiunea mascată și hipotensiunea ortostatică/postprandială sunt atât de răspândite în această populație; Numai citirile de la birou riscă subtratarea sau supratratarea TA. Hipertensiunea arterială este diagnosticată dacă TA medie la domiciliu sau TA ambulatorie în timpul zilei este de 135/85 mm Hg sau mai mare sau dacă TA medie pe 24 de ore este de 130/80 mm Hg sau mai mare.

Evaluarea globală a riscurilor CV. Majoritatea pacienților hipertensivi consultați de cardiologi au factori de risc CV suplimentari care trebuie abordați doar prin modificarea stilului de viață sau în combinație cu terapia medicamentoasă. Astfel de afecțiuni concomitente includ hiperlipidemia care necesită terapie cu statine, sindrom metabolic, diabet zaharat, CKD și fumatul de țigară.

Hipertensiune arterială secundară. Screening-ul pentru hipertensiune arterială secundară este indicat la pacienții cu hipertensiune arterială cu debut precoce (<30 ani) și la toți pacienții cu hipertensiune arterială cu adevărat rezistentă, incidentalom suprarenal sau indicii specifice detectate la evaluarea inițială de rutină. Hipokaliemia neprovocată ar trebui să determine evaluarea aldosteronismului primar prin măsurători spot ale reninei plasmatică și aldosteronului seric; Medicamentele BP nu trebuie reținute. Dacă screening-ul este pozitiv, confirmarea diagnosticului necesită testarea de suprimare a sării și apoi prelevarea de probe de venă suprarenală într-un centru cu experiență.

pentru a determina dacă pacientul are un adenom unilateral care produce aldosteron, care este o indicație pentru adrenalectomia laparoscopică. Un incidentalom suprarenal este o indicație de screening pentru feocromocitom și sindrom Cushing, precum și aldosteronismul primar. Nivelurile normale de metanefrină fracționată în plasmă locală exclud feocromocitomul. Rezultatele normale ale testului de supresie cu dexametazonă și nivelurile de cortizol urinar pe 24 de ore exclud sindromul Cushing. O tânără cu hipertensiune arterială ar trebui să fie testată pentru stenoza fibromusculară a arterei renale cu tomografie computerizată sau angiografie prin rezonanță magnetică, deoarece angioplastia cu balon poate fi curativă. Din cauza rezultatelor slabe cu stentarea arterei renale la pacienții vârstnici cu stenoză aterosclerotică a arterei renale, examenul trebuie limitat la cei cu stenoză bilaterală suspectată (deseori crescută de insuficiență renală acută indusă de IECA) sau un rinichi mic unilateral, fie cu insuficiență renală progresivă, fie cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente.

management

Modificarea stilului de viață. Dieta DASH și alte modificări ale stilului de viață sunt indicate pentru toți pacienții cu hipertensiune sau prehipertensiune, așa cum este detaliat în ghidul 2013 AHA/ACC privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul CV.¹⁷ Deoarece recidiva este frecventă, pacienții au nevoie de încurajare continuă din partea medicilor lor și sprijin din partea familiei și a colegilor.

Obiectivele tratamentului BP. Din cauza lipsurilor în baza de dovezi, obiectivele recomandate ale tratamentului BP sunt subiectul multor dezbateri. Pentru pacienții hipertensivi generali, majoritatea ghidurilor actuale recomandă inițierea sau intensificarea medicației până când TA medie la birou este mai mică de 140/90 mm Hg și TA medie la domiciliu este mai mică de 135/85 mm Hg. Cu alte cuvinte, valorile TA la birou, mai ales în anii 130/80 și valorile TA la domiciliu, mai ales între 120/70 și 130/80, fără efecte secundare ale medicamentelor, indică un management excelent al hipertensiunii. La adulții în vârstă hipertensivi, recomandăm modificarea acestor ținte generale de tratament în funcție de starea generală de sănătate și de vârsta biologică, mai degrabă decât de vârsta cronologică. O TA la domiciliu de 155 mm Hg poate fi o țintă adecvată de tratament pentru un pacient fragil de 70 de ani, cu hipotensiune ortostatică și postprandială marcată (ca în Fig. 44-7), în timp ce o TA de 130 mm Hg la domiciliu poate fi o țintă adecvată de tratament pentru un pacient viguros sănătos de 85 de ani care să evite un pacient care suferă de dizabilizare. Hipotensiunea ortostatică simptomatică trebuie evitată, în special atunci când se tratează adulții în vârstă și pacienții cu diabet zaharat de lungă durată la care s-a dezvoltat neuropatie autonomă. Pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat necomplicat, recomandăm aceleași obiective de TA la birou și la domiciliu ca și pentru persoanele hipertensive generale. Pentru pacienții cu BRC neproteinurică (indiferent dacă sunt diabetici), majoritatea noilor ghiduri recomandă o TA mai mică de 140/90 mm Hg și mai mică de 130/80 mm Hg pentru cei cu BRC proteinurică. Recomandăm monitorizarea ambulatorie a TA cel puțin o dată pentru orice pacient cu BRC în stadiul 3 sau mai mare deoarece hipertensiunea mascată și nocturnă va fi prezentă în majoritatea și va duce la subtratamentul hipertensiunii și pentru că supratratamentul hipertensiunii poate precipita decompensarea renală acută; de regulă, TA la domiciliu ar trebui să fie mai mică de 135/85 mm Hg și TA pe timp de noapte mai mică de 120/70 mm Hg, dar aceste obiective vor necesita relaxare dacă funcția renală se deteriorează la pacienții cu IRC avansată din cauza pierderii autoreglării renale. RCT-urile sunt necesare urgent pentru a determina țintele optime de tratament la domiciliu și ambulatoriu (nocturn) pentru pacienții de culoare și alte grupuri cu risc ridicat.

Medicamente de primă linie. Cele trei clase de medicamente de primă linie pentru tratarea hipertensiunii arteriale sunt (1) un CCB, (2) un IECA sau ARB și (3) o tiazidă. Recomandăm amlodipina ca BCC preferat pentru majoritatea pacienților, deoarece are o acțiune prelungită (doză o dată pe zi), este cel mai bine studiat dintre BCC și are rezultate bune în mai multe RCT și este acum disponibilă în formă generică. Alegerea unui IECA sau ARB implică luarea în considerare a costurilor și tolerabilității. Vă recomandăm un IECA sau ARB cu acțiune prelungită pentru dozarea o dată pe zi. Pentru terapia diuretică, dovezile favorizează în mod covârșitor clortalidona (12,5 până la 25 mg/zi) față de HCTZ.⁵⁹ Doze mai mici de clortalidonă

(de exemplu, 6,25 până la 12,5 mg) pot minimiza efectele secundare, dar dozele sub 12,5 mg au fost supuse unei evaluări limitate în studiile de rezultat.

Terapie combinată cu doze mici. Pentru toți pacienții cu hipertensiune arterială trebuie luată în considerare terapia combinată cu doze mici, folosind oricare doi sau trei agenți antihipertensivi de primă linie. Dozele mari trebuie evitate ori de câte ori este posibil pentru a evita efectele secundare și toxicitatea dependente de doză. Pentru majoritatea pacienților hipertensivi, o combinație CCB/IECA (sau ARB) este de obicei bine tolerată, foarte eficientă și susținută de RCT, dar dovezile susțin și combinațiile IECA/diuretic sau CCB/diuretic. Deoarece reducerea tensiunii arteriale mai degrabă decât clasa de medicamente reprezintă cea mai mare parte a protecției CV cu medicamentele antihipertensive, alegerea medicamentelor se reduce adesea la medicamentele pe care un pacient individual le poate tolera bine și și le poate permite. Aderența pe termen lung este cea mai bună pentru ARB, intermediară pentru IECA și CCB și mai puțin pentru diuretice și beta-blocante. Astfel, terapia combinată cu un CCB plus un ARB (sau un IECA dacă costul este o problemă) este o opțiune excelentă pentru a iniția terapia indiferent de vârstă sau rasă. Rezultatele studiilor bazate pe monoterapie tind să subestimeze eficacitatea blocantelor RAS atunci când sunt utilizate ca terapie combinată la pacienții de culoare și la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială cu renină scăzută. Combinațiile cu doză fixă de comprimate unice care scad povara comprimatelor includ practic fiecare IECA sau ARB plus amlodipină sau HCTZ; recent, au devenit disponibile combinații cu o singură pilulă cu triplă terapie, dar cu HCTZ mai degrabă decât cu clortalidonă.

Hipertensiune arterială rezistentă. Multe cazuri de hipertensiune arterială dificilă sunt pseudorezistente. Dacă hipertensiunea de haină albă și complianța cu medicamentele au fost excluse, AINS au fost eliminate, iar obiectivul BP încă nu poate fi atins cu tripla terapie standard (amlodipină plus IECA sau ARA cu durată lungă de acțiune plus clortalidonă), cele mai bune medicamente suplimentare sunt antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (spironolactonă, eplerenonă) și blocanții vasodilatorilor beta (nebilaveditingolo beta). Spironolactonă în doză mică (12,5 până la 25 mg/zi) poate dura 8 săptămâni pentru a obține reducerea maximă a TA, ceea ce poate fi impresionant. Eplerenona evită efectele secundare sexuale ale spironolactonei, dar este mai scumpă și pot fi necesare doze mai mari (50 până la 100 mg). Clonidina trebuie evitată ori de câte ori este posibil și nu trebuie niciodată prescrisă pacienților pentru a se auto-medica în funcție de necesități, deoarece această practică va crea hipertensiune arterială labilă.

Tabelul 44-14 oferă sfaturi privind managementul optim al TA. Subtratatamentul hipertensiunii arteriale și utilizarea insuficientă a terapiei combinate de medicamente – chiar și pentru hipertensiunea rezistentă – este obișnuită în practica ambulatorie în cabinet.129-131 Date noi impresionante de la Kaiser-Permanente arată că o organizație mare de îngrijire gestionată poate îmbunătăți ratele de control al hipertensiunii arteriale în populația lor de la 45% la 80% uimitoare prin (1) revizuirea continuă a pacienților și a datelor de contact ridicate pentru a-și identifica pacienții cu valorile crescute ale TA. (2) utilizarea unui protocol simplu de intensificare a medicamentelor la nivel de sistem cu doză fixă/o dată pe zi

TABELUL 44-14 Strategii pentru optimizarea managementului hipertensiunii

Nivelul sistemului de sănătate

Abordare bazată pe echipe de farmaciști clinici

Protocol standardizat de intensificare a medicamentelor

Plătiți furnizorii pentru abordări de performanță

Nivelul de tratament medicamentos

Terapie combinată cu doze mici

Clasele de medicamente cele mai tolerate

Combinații cu o singură pilulă cu doză fixă

Medicamente cu acțiune prelungită o dată pe zi

Generice la preț redus

Nivelul pacientului

Activarea pacientului

Obiective comune

Automonitorizarea tensiunii arteriale

Sprijin social

pastile combinate și (3) creșterea accesului cu verificări ale tensiunii arteriale efectuate de asistenți medicali care fac parte dintr-o echipă de management al hipertensiunii bazată pe farmaciști.¹³² Farmacistii pot lucra cu pacienții pentru a dezvolta obiective comune și a reconcilia medicamentele și, în majoritatea statelor, pot implementa un protocol prestabilit de intensificare a medicamentelor în conformitate cu acordul de practică colaborativă cu supravegherea medicului. Intervențiile echipelor bazate pe farmaciști pentru gestionarea hipertensiunii s-au dovedit eficiente în mai mult de 40 de RCT¹³³ și permit medicului timp să se concentreze pe conducerea echipei de îngrijire a sănătății, evaluări diagnostice și alte probleme complexe.¹³⁴

Cu toate aceste măsuri, ratele de control al hipertensiunii arteriale de până la 80% pot fi atinse în practica la cabinet. Pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente trebuie îndrumați către un specialist în hipertensiune arterială (www.ash-us.org/HTN-Specialist.aspx).

PERSPECTIVE DE VIITOR

RDN pe bază de cateter este cea mai interesantă dezvoltare în hipertensiune arterială. Cu rezultatul primar neașteptat de negativ al studiului Symplicity HTN-3, este nevoie de mult mai multă muncă pentru a determina impactul său final asupra terapiei CV. Peste 40 de companii dezvoltă noi catetere și moduri alternative de RDN, care pot fi mai eficiente decât denervarea prin radiofrecvență. Au fost făcute îmbunătățiri tehnice substanțiale în stimulatorul cardiac al baroreceptorului carotidian și este în curs de desfășurare un nou studiu pivot. Denervarea corpului carotidian este în stadiile incipiente ale investigației.

CONFIRMARE

Autorii doresc să mulțumească Dr. Norman M. Kaplan, care a contribuit la edițiile anterioare ale acestui capitol.

Referințe

Privire de ansamblu asupra managementului hipertensiunii arteriale

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Disparități rasiale/etnice în conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii - Statele Unite, 2003-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62(18):351, 2013.

Ibrahim MM, Damasceno A: Hipertensiunea în țările în curs de dezvoltare. Lancet 380:611, 2012.

Programul Canadian de Educație pentru Hipertensiune (CHEP): Recomandări 2013. 2013.

Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, și colab.: document de consens de experți ACCF/AHA 2011 privind hipertensiunea la vârstnici: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Clinical Expert Consensus Documents dezvoltat în colaborare cu American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Black, Society Cardiologi și Societatea Europeană de Hipertensiune. J Am Soc Hypertens 5:259, 2011.

Drozda J Jr, Messer JV, Spertus J, și colab.: Măsurile de performanță ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 pentru adulții cu boală coronariană și hipertensiune arterială: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Performance Measures și al Asociației Medicale Americane-Consortiul Medicilor pentru Îmbunătățirea Performanței. J Am Coll Cardiol 58:316, 2011.

Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al: Management of high BP in blacks: o update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. Hipertensiune arterială 56:780,

2010.

Go AS, Bauman M, King SM și colab.: O abordare eficientă a controlului tensiunii arteriale ridicate: un aviz științific de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de

Cardiologie și Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Hipertensiune arterială în presă.

Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL: Terapia combinată în hipertensiune arterială. J Clin Hypertens (Greenwich) 13:146, 2011.

James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 Ghid bazat pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la adulți: Raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). JAMA 311:507, 2014.

Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al: Management of hypertension: Summary of NICE guided. BMJ 343:d4891, 2011.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 31:1281, 2013.

Weber MA, Schiffrin EL, White WB și colab: Ghid de practică clinică pentru managementul hipertensiunii în comunitate: o declarație a Societății Americane de Hipertensiune și a Societății Internaționale de Hipertensiune. J Clin Hypertens (Greenwich) 16:14, 2014.

Modificarea stilului de viață

Appel LJ: ASH position paper: Dietary approaches to reduce BP. J Am Soc Hypertens 3:321, 2009.

Cohen L, Curhan GC, Forman JP: Influența vârstei asupra asocierii dintre factorii stilului de viață și riscul de hipertensiune arterială. J Am Soc Hypertens 6:284, 2012.

Robbins CL, Dietz PM, Bombard J, et al: Intervenții stil de viață pentru hipertensiune arterială și dislipidemie în rândul femeilor de vârstă reproductivă. Anterior Chronic Dis 8:A123, 2011.

Shimbo D, Levitan EB, Booth JN III, et al: Contribuțiile factorilor de stil de viață nesănătos la hipertensiunea arterială rezistentă aparentă: Constatări din studiul Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS). J Hypertens 31:370, 2013.

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al: 2013 Ghidul AHA/ACC privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol în presă.

Appel LJ, Van HL: Studiul PREDIMED a testat o dietă mediteraneană? N Engl J Med 368:1353, 2013.

Sacks FM, Campos H: Terapia dietetică în hipertensiune arterială. N Engl J Med 362:2102, 2010.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368:1279, 2013.

Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D și colab.: Efectele unei diete în stil mediteranean asupra factorilor de risc cardiovascular: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 145:1, 2006.

Estruch R: Efectele antiinflamatorii ale dietei mediteraneene: experiența studiului PREDIMED. *Proc Nutr Soc* 69:333, 2010.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al: Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra TA. Grupul de cercetare colaborativă DASH. *N Engl J Med* 336:1117, 1997.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab.: Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. *N Engl J Med* 344:3, 2001.

Institutul de Medicină: Aportul de sodiu în populații: Evaluarea dovezilor. Washington DC, National Academy Press, 2013.

Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ și colab.: Efectele aportului de proteine, grăsimi mononesaturate și carbohidrați asupra TA și lipidelor serice: Rezultatele studiului randomizat OmniHeart. *JAMA* 294:2455, 2005.

Xin X, He J, Frontini MG și colab: Efectele reducerii alcoolului asupra TA: O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Hipertensiune arterială* 38:1112, 2001.

Bremer AA, Auinger P, Byrd RS: Tendințele consumului de băuturi îndulcite cu zahăr la adolescenții din SUA și asocierea lor cu parametrii legați de rezistența la insulină. *J Nutr Metab* 2010:2010.

de Koning L, Malik VS, Kellogg MD și colab: Consumul de băuturi îndulcite, boala coronariană incidentă și biomarkeri de risc la bărbați. *Circulație* 125:1735, 2012.

Chen L, Caballero B, Mitchell DC, et al: Reducerea consumului de băuturi îndulcite cu zahăr este asociată cu BP redusă: Un studiu prospectiv printre adulții din Statele Unite. *Circulație* 121:2398, 2010.

Brown IJ, Stamler J, Van HL, et al: Băutură îndulcită cu zahăr, aportul de zahăr al persoanelor și BP lor: Studiu internațional al macro/micronutrienților și BP. *Hipertensiune arterială* 57:695,

2011.

Ostchega Y, Hughes JP, Terry A și colab: Obezitate abdominală, indice de masă corporală și hipertensiune la adulții din SUA: NHANES 2007-2010. *Am J Hypertens* 25:1271, 2012.

Liebson PR: Dieta, stilul de viață și hipertensiunea arterială și dieta mediteraneană și riscul de demență. *Prev Cardiol* 13:94, 2010.

Loenneke JP, Fahs CA, Abe T, et al: Risc de hipertensiune arterială: Exercițiul este un medicament* pentru majoritatea, dar nu pentru toți. *Clin Physiol Funct Imaging* 34:77, 2014.

Naci H, Ioannidis J: Eficacitatea comparativă a exercițiilor și a intervențiilor medicamentoase asupra rezultatelor mortalității: studiu metaepidemiologic. *BMJ* 347:f5577, 2013.

Ash GI, Eicher JD, Pescatello LS: Promisiunile și provocările utilizării genomice în prescrierea exercițiilor pentru hipertensiune arterială: Actualizarea din 2013. *Curr Hypertens Rev* 9:130, 2013.

Lamina S, Okoye GC: Efectul programului de antrenament cu exerciții pe intervale asupra proteinei C reactive în managementul non-farmacologic al hipertensiunii arteriale: un studiu controlat randomizat. *Afr J Med Med Sci* 41:379, 2012.

Comitetul consultativ privind ghidurile pentru activitate fizică: raportul comitetului consultativ privind ghidurile pentru activitatea fizică. 2008. Washington, DC, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA. 2008.

Onat A, Ugur M, Hergenc G, et al: Stilul de viață și determinanții metabolici ai hipertensiunii incidente, cu referire specială la fumatul de țigară: un studiu longitudinal bazat pe populație. *Am J Hypertens* 22:156, 2009.

Gee ME, Bienek A, Campbell NR, et al: Prevalența și barierele la comportamentele preventive ale stilului de viață în hipertensiune arterială (dintr-un sondaj național al canadienilor cu hipertensiune arterială). *Am J Cardiol* 109:570, 2012.

Appel LJ, Clark JM, Yeh HC și colab.: Eficacitatea comparativă a intervențiilor de slăbire în practica clinică. *N Engl J Med* 365:1959, 2011.

Mann DM, Kudesia V, Reddy S, et al: Dezvoltarea DASH Mobile: O intervenție de schimbare a stilului de viață mHealth pentru gestionarea hipertensiunii. *Stud Health Technol Inform* 192:973, 2013.

Nolan RP, Liu S, Shoemaker JK, et al: Beneficiul terapeutic al consilierii stilului de viață bazat pe internet pentru hipertensiune arterială. *Can J Cardiol* 28:390, 2012.

Nolan RP, Liu S, Feldman R, și colab.: Reducerea riscului cu suport electronic pentru aderarea la schimbarea stilului de viață în hipertensiune arterială (REACH): Protocol pentru un studiu controlat randomizat multicentric. *BMJ Open* 3:e003547, 2013.

Medicamente antihipertensive

Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F și colab.: Efectele reducerii TA și ale diferitelor regimuri de scădere a TA asupra evenimentelor cardiovasculare majore în funcție de TA inițială: Metaanalysis of randomized trials. J Hypertens 29:4, 2011.

Ofițeri și coordonatori ALLHAT: Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA 288:2981, 2002.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, și colab.: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină care adaugă perindopril după cum este necesar versus atenolol care adaugă bendroflumetiazid după cum este necesar, în anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial-BP Lowering Arm (ASCOT control multiplu randomizat-BPLA). Lancet 366:895, 2005.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL și colab.: Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc ridicat. N Engl J Med 359:2417, 2008.

Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al: Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med 358:1547, 2008.

Turnbull F: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Lancet 362:1527, 2003.

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M și colab.: Rezultate renale cu telmisartan, ramipril sau ambele, la persoanele cu risc vascular ridicat (studiul ONTARGET): un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat. Lancet 372:547, 2008.

Daïen V, Duny Y, Ribstein J, et al: Tratamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină și disfuncție renală: o revizuire sistematică și meta-analiză. Am J Hypertens 25:126, 2012.

Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S: Regresia masei ventriculare stângi prin tratament antihipertensiv: O meta-analiză a studiilor comparative randomizate. Hipertensiune arterială 54:1084, 2009.

Harel Z, Gilbert C, Wald R și colab.: Efectul tratamentului combinat cu aliskiren și blocanți ai sistemului renină-angiotensină asupra hiperkaliemiei și a leziunii renale acute: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ 344:e42, 2012.

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colab: Puncte finale cardiorenale într-un studiu de aliskiren pentru diabetul de tip 2. N Engl J Med 367:2204, 2012.

Retracție - Tratamentul combinat al blocantului receptorului de angiotensină II și al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei în boala renală non-diabetică (COOPERATE): un studiu controlat randomizat. Lancet 374:1226, 2009.

Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al: Meta-analiză: Impactul clasei de medicamente asupra aderenței la antihipertensive. Circulație 123:1611, 2011.

Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr, et al: Efectele pe termen lung ale clortalidonei versus hidroclorotiazidei asupra hipertrofiei electrocardiografice ventriculare stângi în studiul de intervenție cu factori de risc multiplu. Hipertensiune arterială 58:1001, 2011.

Roush GC, Holford TR, Guddati AK: Clortalidona comparativ cu hidroclorotiazida în reducerea evenimentelor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analize de rețea. Hipertensiune arterială 59:1110, 2012.

Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ și colab.: Efecte antihipertensive comparative ale hidroclorotiazidei și clortalidonei asupra TA ambulatorie și de birou. Hipertensiune arterială 47:352, 2006.

Price AL, Lingvay I, Szczepaniak EW, et al: Costul metabolic al scăderii TA cu hidroclorotiazidă. Diabetol Metab Syndr 5:35, 2013.

Grossman E, Sharabi Y, Messerli FH: Hiponatremia indusă de tiazide este previzibilă. Am J Med 125:e9, 2012.

Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R și colab.: Hiponatremia asociată cu tiazide: un studiu bazat pe populație. Am J Kidney Dis 62:67, 2013.

Clark D III, Ahmed MI, Calhoun DA: Hipertensiune arterială rezistentă și aldosteron: o actualizare. Can J Cardiol 28:318, 2012.

Wysong CS, Opie LH: Beta-blocante ca terapie inițială pentru hipertensiune arterială. JAMA 310:1851, 2013.

Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG: Medicamente simpatolitice centrale. J Clin Hypertens (Greenwich) 13:658, 2011.

Intervenție percutanată

Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B și colab.: document de consens de experți de la Societatea Europeană de Cardiologie privind denervarea renală pe bază de cateter. Eur Heart J 34:2149, 2013.

Medtronic: Comunicat de presă: Medtronic anunță că studiul pivot de denervare renală din SUA nu reușește să îndeplinească obiectivul primar de eficacitate în timp ce îndeplinește obiectivul principal de siguranță. 2014.

Thompson KA, Kar S, Makkar R, Victor RG: Hipertensiunea rezistentă la medicamente: este denervarea simpatică renală răspunsul? Curr Cardiol Rep 93:2011.

Krum H, Schlaich MP, Bohm M și colab.: Denervarea renală percutanată la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament: Raportul final de 3 ani al studiului Symplicity HTN-1. Lancet 383:622, 2014.

Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA și colab.: Denervarea renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: justificarea și proiectarea SYMPPLICITY HTN-3 Trial. Clin Cardiol 35:528, 2012.

Persu A, Jin Y, Azizi M, și colab: Modificări ale tensiunii arteriale după denervarea renală la 10 centre de experți europene. J Hum Hypertens 28:150, 2014.

Parati G, Esler M: Sistemul nervos simpatic uman: relevanța sa în hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. Eur Heart J 33:1058, 2012.

Vonend O, Antoch G, Rump LC, Blondin D: Creștere secundară a TA după denervarea renală. Lancet 380:778, 2012.

Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK și colab.: Terapia de activare Baroreflex scade BP la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: Rezultatele studiului pivot Rheos dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol 58:765, 2011.

Abordarea bazată pe dovezi a managementului hipertensiunii arteriale

Wald DS, Law M, Morris JK și colab.: Terapia combinată versus monoterapie în reducerea TA: Meta-analiză pe 11.000 de participanți din 42 de studii. Am J Med 122:290, 2009.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul BP ridicat. Hipertensiune 42:1206, 2003.

Rosendorff C, Black HR, Cannon CP și colab: Tratamentul hipertensiunii în prevenirea și gestionarea bolii cardiace ischemice: o declarație științifică a Consiliului American Heart Association pentru Cercetare înaltă a BP și a Consiliului pentru Cardiologie Clinică și Epidemiologie și Prevenire. Circulație 115:2761, 2007.

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM și colab: Fezabilitatea tratării prehipertensiunii arteriale cu un blocant al receptorilor de angiotensină. N Engl J Med 354:1685, 2006.

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab.: Tratamentul hipertensiunii la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. N Engl J Med 358:1887, 2008.

Turnbull F, Neal B, Ninomiya T și colab.: Efectele diferitelor regimuri de reducere a TA asupra evenimentelor cardiovasculare majore la adulții mai în vârstă și mai tineri: Meta-analiză a studiilor randomizate. BMJ 336:1121, 2008.

O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al: European Society of Hypertension position paper on ambulatory BP monitoring. *J Hypertens* 31:1731, 2013.

Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, și colab.: Semnificația hipertensiunii cu haină albă la persoanele în vârstă cu hipertensiune sistolică izolată: o meta-analiză folosind baza de date internațională privind monitorizarea ambulatorie a TA în relație cu populația de rezultate cardiovasculare. *Hipertensiune arterială* 59:564, 2012.

Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, et al: Angiotensina II, independent de activitatea reninei plasmatică, contribuie la hipertensiunea arterială a insuficienței autonome. *Hipertensiune arterială* 61:701, 2013.

Parsaik AK, Singh B, Altayar O, et al: Midodrine pentru hipotensiune ortostatică: O revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor clinice. *J Gen Intern Med* 28:1496, 2013.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): Un studiu randomizat împotriva atenololului. *Lancet* 359:995, 2002.

Farley TA, Dalal MA, Mostashari F, Frieden TR: Decese care pot fi prevenite în SUA prin îmbunătățirea utilizării serviciilor de prevenire clinică. *Am J Prev Med* 38:600, 2010.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Efectele unei combinații fixe de perindopril și indapamidă asupra rezultatelor macrovasculare și microvasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (procesul ADVANCE): un studiu controlat randomizat. *Lancet* 370:829, 2007.

Franklin SS, Thijs L, Li Y și colab.: Hipertensiunea mascată în diabetul zaharat: Implicații ale tratamentului pentru practica clinică. *Hipertensiune arterială* 61:964, 2013.

Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH: Țintele BP la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 / glucoză a jeun afectată: Observații din meta-analizele tradiționale și bayesiene ale trialurilor randomizate cu efecte aleatorii. *Circulație* 123:2799, 2011.

Reboldi G, Gentile G, Angeli F și colab: Efectele reducerii intensive a TA asupra infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral în diabet: o meta-analiză la 73.913 pacienți. *J Hypertens* 29:1253, 2011.

Phillips RA, Fonseca V, Katholi RE, și colab.: Analize demografice ale efectelor carvedilolului vs metoprolol asupra controlului glicemic și sensibilității la insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială în studiile Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI). *J Cardiometab Syndr* 3:211, 2008.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D și colab: Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. *N Engl J Med* 345:861, 2001.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR și colab: Efectul renoprotector al antagonistului receptorilor de angiotensină irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. *N Engl J Med* 345:851, 2001.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) BP Work Group: Ghidul de practică clinică KDIGO pentru managementul BP în boala cronică de rinichi. *Kidney Int Suppl* 2:337, 2012.

Wright JT Jr, Bakris G, Greene T și colab: Efectul scăderii TA și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: Rezultatele studiului AASK. *JAMA* 288:2421, 2002.

Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T și colab.: Control intensiv al tensiunii arteriale în boala renală cronică hipertensivă. *N Engl J Med* 363:918, 2010.

Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K: Revizuire sistematică: ținta BP în boala renală cronică și proteinuria ca modificador de efect. *Ann Intern Med* 154:541, 2011.

Moser M, Wright JT Jr, Victor RG, Handler J: Cum să tratați hipertensiunea la pacienții cu boală coronariană. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10:390, 2008.

Davis SM, Donnan GA: Practică clinică. Prevenție secundară după accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu. *N Engl J Med* 366:1914, 2012.

Studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. *Lancet* 358:1033, 2001.

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL și colab.: Telmisartan pentru a preveni accidentul vascular cerebral recurent și evenimentele cardiovasculare. *N Engl J Med* 359:1225, 2008.

Considerații speciale în management

Wright JT Jr, Agodoa LY, Appel L, et al: Noi recomandări pentru tratarea hipertensiunii la pacienții de culoare: Dovezi și/sau consens? *Hipertensiune arterială* 56:801, 2010.

Victor RG, Ravenell JE, Freeman A, et al: Eficacitatea unei intervenții bazate pe frizer pentru îmbunătățirea controlului hipertensiunii la bărbații de culoare: studiul BARBER-1: un studiu randomizat în grup. *Arch Intern Med* 171:342, 2011.

Hipertensiune arterială în sarcină. Raportul Colegiului American de Obstetricieni și Ginecologi Task Force privind hipertensiunea arterială în sarcină. *Obstet Gynecol* 122:1122, 2013.

Borghi C, Ferri C, Sechi L: Managementul clinic al hipertensiunii arteriale în sarcină. Recomandări practice de la Societatea Italiană de Hipertensiune (SIIA). [corectat]. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 20:123, 2013.

Bello N, Rendon IS, Arany Z: Relația dintre pre-eclampsie și cardiomiopatia peripartum: o revizuire sistematică și meta-analiză. J Am Coll Cardiol 62:1715, 2013.

Flynn J: Fața în schimbare a hipertensiunii pediatrice în epoca epidemiei de obezitate infantilă. Pediatr Nephrol 28:1059, 2013.

Karpinos AR, Roumie CL, Nian H, et al: Prevalența ridicată a hipertensiunii arteriale printre sportivii de fotbal colegial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 6:716, 2013.

Weiner RB, Wang F, Isaacs SK și colab: TA și hipertrofia ventriculară stângă în timpul participării la fotbal în stil american. Circulație 128:524, 2013.

Kapur G, Baracco R: Evaluarea hipertensiunii la copii. Curr Hypertens Rep 15:433, 2013.

Urbina E, Alpert B, Flynn J, și colab.: Monitorizarea ambulatorie a TA la copii și adolescenți: Recomandări pentru evaluarea standard: O declarație științifică de la Comitetul American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth al Consiliului pentru bolile cardiovasculare la tineri și al Consiliului pentru cercetarea BP înaltă. Hipertensiune arterială 52:433, 2008.

Ringel RE, Vincent J, Jenkins KJ, și colab.: Rezultatul acut al terapiei cu stent pentru coarctarea aortei: Rezultatele procesului de coarctare a stentului de aortă. Catheter Cardiovasc Interv 82:503, 2013.

Seeman T, Dostalek L, Gilik J: Controlul hipertensiunii la copiii tratați și asocierea acesteia cu afectarea organelor țintă. Am J Hypertens 25:389, 2012.

Shamloul R, Ghanem H: Disfuncție erectilă. Lancet 381:153, 2013.

Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al: Efecte pe termen lung asupra funcției sexuale a cinci medicamente antihipertensive și tratament igienic nutrițional la bărbați și femei hipertensivi. Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare (TOMHS). Hipertensiune 29:8, 1997.

Argulian E, Messerli FH, Aziz EF și colab.: Terapia antihipertensivă în cardiomiopatia hipertrofică. Am J Cardiol 111:1040, 2013.

Roberie DR, Elliott WJ: Care este prevalența hipertensiunii rezistente în Statele Unite? Curr Opin Cardiol 27:386, 2012.

Managementul crizelor hipertensive

van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al: Ghidul olandez pentru managementul crizei hipertensive — revizuire 2010. Neth J Med 69:248, 2011.

Peacock F, Amin A, Granger CB și colab.: Insuficiență cardiacă hipertensivă: caracteristicile pacientului, tratament și rezultate. Am J Emerg Med 29:855, 2011.

Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA și colab.: Hemodinamica cerebrală în timpul tratamentului cu nitroprusiat de sodiu versus labetalol în hipertensiunea malignă. *Hipertensiune arterială* 52:236, 2008.

Peacock WF, Hilleman DE, Levy PD și colab.: O revizuire sistematică a nicardipinei vs labetalol pentru gestionarea crizelor hipertensive. *Am J Emerg Med* 30:981, 2012.

Gorelick PB, Aiyagari V: Managementul hipertensiunii arteriale pentru un accident vascular cerebral acut: Care este obiectivul BP? *Curr Cardiol Rep* 15:366, 2013.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, și colab.: Orientări pentru managementul precoce al pacienților cu AVC ischemic acut: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44:870, 2013.

Anderson CS, Heeley E, Huang Y și colab.: Scăderea rapidă a tensiunii arteriale la pacienții cu hemoragie intracerebrală acută. *N Engl J Med* 368:2355, 2013.

Abordare clinică practică a pacienților hipertensivi ambulatori

Peterson ED, Gaziano JM, Greenland P: Recomandări pentru tratarea hipertensiunii arteriale: Care sunt scopurile și scopurile potrivite? *JAMA* 311:474, 2014.

Bauchner H, Fontanarosa PB, Golub RM: Orientări actualizate pentru managementul BP ridicat: Recomandări, revizuire și responsabilitate. *JAMA* 311:477, 2014.

Sox HC: Evaluarea gradului de încredere a ghidului pentru gestionarea TA ridicată la adulți. *JAMA* 311:472, 2014.

Fontil V, Pletcher MJ, Khanna R și colab.: Subutilizarea medicului a medicamentelor eficiente pentru hipertensiune arterială rezistentă la vizitele la cabinet în Statele Unite: NAMCS 2006-2010. *J Gen Intern Med* 29:468, 2014.

Khanna RR, Victor RG, Bibbins-Domingo K, et al: Oportunități ratate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale necontrolate la vizitele la cabinetul medicului din Statele Unite, 2005-2009. *Arch Intern Med* 172:1344, 2012.

Rader F, Elashoff RM, Niknezhad S, Victor RG: Tratamentul diferențial al hipertensiunii de către furnizorii de asistență medicală primară și specialiștii în hipertensiune într-un studiu de intervenție bazat pe frizer pentru a controla hipertensiunea la bărbații de culoare. *Am J Cardiol* 112:1421, 2013.

Jaffe MG, Lee GA, Young JD și colab.: Control îmbunătățit al TA asociat cu un program de hipertensiune la scară largă. *JAMA* 310:699, 2013.

Carter BL, Rogers M, Daly J și colab.: potența intervențiilor de îngrijire bazate pe echipă pentru hipertensiune arterială: o meta-analiză. *Arch Intern Med* 169:1748, 2009.

Victor RG: Extinderea rolului farmaciștilor în epoca reformei în domeniul sănătății. Am J Health Syst Pharm 69:1959, 2012.

@ GHIDURI

Tratamentul hipertensiunii arteriale

Ronald G. Victor și Peter Libby

De la ultima ediție a acestui manual au fost publicate noi ghiduri de practică a hipertensiunii arteriale de la cel puțin 10 comitete de experți din Statele Unite, Canada și Europa.^{11,1} Recomandările au devenit din ce în ce mai mult bazate pe dovezi. Raportul din 2014 al celui de-al optulea comitet național mixt (denumit JNC 8 pentru comoditate) este cel mai strict set bazat pe dovezi de ghiduri pentru hipertensiune produs până în prezent.¹¹

Recomandările de tratament se bazează pe interpretarea strictă a datelor numai din studiile randomizate controlate (RCT) ale hipertensiunii arteriale; RCT majore ale agenților antihipertensivi au fost excluse din luare în considerare dacă populația studiată includea pacienți cu risc crescut de boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD), cu sau fără hipertensiune arterială. Spre deosebire de rapoartele JNC anterioare, JNC 8 nu este un set cuprinzător de ghiduri de practică. Înainte ca JNC 8 să fie finalizat în 2013, Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI) a decis că nu va mai sancționa ghidurile de practică profesională. Deși raportul final a fost supus unei examinări ample de către colegi înainte de a fi publicat de Jurnalul Asociației Medicale Americane², JNC 8 diferă de rapoartele precedente JNC prin faptul că nu a fost nici aprobat de NHLBI, nici revizuit sau susținut de vreo societate medicală profesională și, prin urmare, nu constituie ghidul oficial al hipertensiunii arteriale din SUA. Ca urmare, în 2014 au apărut și alte ghiduri de practică de la Societatea Americană de Hipertensiune (ASH)/Societatea Internațională de Hipertensiune (ISH)² și de la Fundația Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii/Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (ACCF/AHA/CDC).³

DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII

O tensiune arterială (TA) crescută inițial la birou – mai mare de 140 mm Hg sistolic sau 90 mm Hg diastolică – trebuie întotdeauna confirmată fie prin monitorizarea TA la domiciliu, fie în ambulatoriu, așa cum subliniază atât noile ghiduri europene⁴, cât și ghidurile actualizate din Marea Britanie⁸, sau trebuie remăsurată de cel puțin trei ori într-o perioadă de cel puțin (T-144) săptămâni pentru a se asigura că hipertensiunea arterială este prezentă (T-144). Doar dacă nivelul TA de birou este foarte ridicat (>180/110 mm Hg) sau dacă este prezentă lezarea simptomatică a organului țintă, terapia trebuie începută înainte ca diagnosticul să fie stabilit cu atenție.

TABELUL 44-G1 Definiția hipertensiunii arteriale în funcție de nivelurile tensiunii arteriale la birou și în afara cabinetului

SANGELE SISTOL	DIASTOLIC
-----------------------	------------------

TENSIUNEA TENSIUNEA ARTERIALĂ

Modificat de la Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 31:1281, 2013.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII

Modificarea stilului de viață

Toți pacienții cu hipertensiune sau prehipertensiune arterială (TA de la 120 până la 139/80 până la 89 mm Hg) ar trebui să primească consiliere privind modificarea stilului de viață, conform ghidurilor ACCF/AHA din 2013 privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular (CV).¹³

Terapia cu medicamente

Tabelul 44-G2 rezumă diferențele majore dintre recomandările JNC 7 din 2003¹⁴ și caracteristicile comune împărtășite de noile recomandări ale JNC 8,¹ ghidurile Societății Europene de Hipertensiune/Societatea Europeană de Cardiologie (ESH/ESC) din 2013,⁴ din 2011 ale Centrului Național pentru Excelență Clinică din Regatul Unit, numite acum Centrul Național de Excelență Clinică și ghiduri (NICE)⁸; Ghidurile ACCF/AHA din 2011 privind tratamentul hipertensiunii arteriale la vârstnici.⁹ JNC 7 a recomandat 140/90 mm Hg sau mai mare ca prag al TA de birou pentru inițierea terapiei antihipertensive la majoritatea pacienților, indiferent de vârstă, și un prag mai mic decât obișnuit de 130/80 mm Hg sau mai mare pentru pacienții cu diabet zaharat sau boli renale cronice (DCK sau boli renale cronice). Noile linii directoare au relaxat pragul TA pentru inițierea terapiei medicamentoase la 150/90 mm Hg sau mai mare pentru pacienții vârstnici și au eliminat pragul de 130/80 mm Hg sau mai mare pentru pacienții cu diabet sau IRC - care acum au același prag de tratament de 140/90 mm Hg sau mai mare recomandat pentru majoritatea pacienților hipertensi.

JNC 7 a recomandat un diuretic tiazidic ca cea mai bună alegere pentru inițierea terapiei medicamentoase pentru majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială. În schimb, noile linii directoare recomandă inițierea terapiei cu una sau mai multe dintre cele trei clase de medicamente de primă linie: un blocant al canalelor de calciu (CCB), un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) și/sau o tiazidă. Clortalidona a înlocuit hidroclorotiazida (HCTZ) ca tiazidă preferată din cauza potenței sale mai mari, a duratei mai lungi de acțiune și a bazei de dovezi mult mai mare.¹⁵ Deși JNC 7 a rezervat terapia combinată cu medicamente în principal pentru hipertensiunea arterială de stadiul 2 (TA > 160/110 mm Hg), noile ghiduri recunosc că terapia cu doze mici este o modalitate excelentă de a iniția terapia combinată cu

hipertensiune ușoară. O combinație de IECA (sau ARB) plus CCB este cel puțin la fel de eficientă - și posibil mai eficientă - decât o combinație de IECA (sau ARB) plus tiazidă. Un CCB plus tiazidă este, de asemenea, eficient

*Numai JNC 8 definește „vârstnici” ca fiind de 60 de ani sau mai mult; celelalte linii directoare definesc „vârstnici” ca având 80 de ani sau mai mult sau se bazează mai mult pe fragilitate decât pe o anumită vârstă cronologică.

Modificat de la James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 Ghid bazat pe dovezi pentru gestionarea TA ridicată la adulți: Raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). JAMA 311:507, 2014.

combinație, dar combinațiile IECA plus ARB și combinațiile IECA (sau ARB) plus aliskiren ar trebui evitate deoarece acestea favorizează hipotensiunea arterială și înrăutățesc funcția renală.¹

Tabelul 44-G3 compară cele 10 seturi de ghiduri pentru hipertensiune arterială publicate între 2010 și 2014. Având lacune în baza de dovezi, grupurile de experți și membrii juriului individual nu sunt de acord cu privire la unele aspecte, dar sunt de acord asupra altora cu privire la momentul începerii (sau intensificarea) terapiei și despre care medicamente sunt cele mai bune pentru care pacienți. Ar trebui subliniate mai multe puncte.

Când să începeți sau să intensificați terapia?

Majoritatea noilor ghiduri au ridicat pragul TA la birou pentru inițierea/intensificarea terapiei medicamentoase la pacienții vârstnici hipertensivi la 150/90 mm Hg sau mai mare, cu excepția unei recomandări și mai conservatoare de 160/90 mm Hg sau mai mare din ghidurile ESH/ESC din 2013.⁴

Doar JNC 8 definește „vârstnici” ca fiind de 60 de ani sau mai mult. Celelalte linii directoare definesc persoanele în vârstă ca fiind de 80 de ani sau mai mult. Câțiva membri ai grupului JNC 8 nu au susținut această definiție și au scris o lucrare de poziție a minorității¹⁶, citând următoarele dovezi care susțin un prag de tratament al TA de 140 mm Hg sistolic pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani:

Creșterea pragului de tratament al TA la 150 mm Hg sistolic și a țintei de tratament la 140 până la 149 mm Hg (mai degrabă decât cu 10 mm Hg mai mică) va reduce probabil intensitatea terapiei antihipertensive în populația mare cu cel mai mare risc de complicații hipertensive - inclusiv adulții de culoare (cum sunt încorporați în calculatorul de risc ACC/ASCHA17 cohort 2017).

Dovezile care susțin noul prag mai mare (TAS de 150 mm Hg) s-au bazat pe dovezi insuficiente.

Obiectivul TAS mai mare la pacienții cu vârsta de 60 de ani sau peste prezintă riscul considerabil de a crește TA la nivel de populație și de a inversa scăderea progresivă a bolii CV, în special a accidentului vascular cerebral.

Majoritatea ghidurilor au crescut pragul de tratament al TA la birou la pacienții cu diabet zaharat la 140/90 mm Hg sau mai mare – cu excepția ghidurilor din 2013 ale Asociației Americane de Diabet (ADA)⁶, care recomandă 140/80 mm Hg sau mai mare, și a ghidurilor canadiene din 2013,⁵ care recomandă încă 130/80 mm Hg sau mai mare.

Majoritatea ghidurilor au ridicat pragul de tratament în CKD la 140/90 mm Hg sau mai mare, cu excepția ghidurilor din 2012 pentru îmbunătățirea rezultatelor globale ale bolii renale (KDIGO),⁷ care recomandă 130/80 mm Hg sau mai mare pentru CKD proteinurică.

Toate, cu excepția celor mai recente trei seturi de ghiduri din Statele Unite, folosesc riscul global de ASCVD pentru a decide când să inițieze terapia.

Orientările europene continuă să fie terapia medicamentoasă cea mai conservatoare și de rezervă pentru hipertensiunea arterială în stadiul 1 numai pentru cei cu boală CV clinică, leziuni ale organelor țintă, diabet zaharat, IRC sau un risc estimat de boală CV la 10 ani de 20% sau mai mare.⁴

Ghidurile Societății Internaționale de Hipertensiune la Negri (ISHIB) din 2010¹⁰ pot fi cele mai puțin bazate pe dovezi,¹⁸ dar sunt, de asemenea, cele mai bazate pe risc și recomandă inițierea terapiei medicamentoase cu o TA de birou de 135/85 mm Hg sau mai mare la pacienții de culoare cu hipertensiune arterială necomplicată (care prezintă un risc mai mare decât alte grupuri pentru dezvoltarea de complicații de 80/85 mm Hg) boala organului țintă, comorbiditatea sau un risc estimat de 10 ani pentru boală CV de 10% sau mai mare.

Cu toate aceste linii directoare, scopul terapiei este de a atinge nivelurile medii ale TA sistolice și diastolice chiar sub pragurile pentru inițierea sau intensificarea terapiei.

Ce medicamente pentru ce pacienți?

Există un consens general că, la sfârșitul zilei, marea majoritate a pacienților hipertensivi – indiferent de vârstă, rasă/etnie și absența sau prezența leziunilor organelor țintă sau afecțiunilor comorbide – vor necesita terapie medicamentoasă combinată triplă cu un CCB, un IECA sau un BRA și un diuretic. Singura problemă este ce medicament sau medicamente să prescrie mai întâi.

Majoritatea ghidurilor, inclusiv cele ale ISHIB, preferă atât o tiazidă cât și un CCB în detrimentul unui IECA sau ARA pentru a iniția terapia la pacienții de culoare.

Există un consens covârșitor că IECA sau ARA este terapia antihipertensivă de primă linie pentru pacienții cu diabet.

Există un consens covârșitor că IECA sau ARA este terapia antihipertensivă de primă linie pentru pacienții cu BRC.

Intervenție percutanată

Orientările ESC din 2013 privind denervarea renală pe bază de cateter¹⁹ vor trebui reevaluate în lumina unui comunicat de presă din 2014 care afirmă că studiul Symplicity HTN-3 nu și-a îndeplinit obiectivul principal de eficacitate.²⁰

Referințe

James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 Ghid bazat pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la adulți: Raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). JAMA 311:507, 2013.

Weber MA, Schiffrin EL, White WB și colab: Ghid de practică clinică pentru managementul hipertensiunii în comunitate: o declarație a Societății Americane de Hipertensiune și a Societății Internaționale de Hipertensiune. J Clin Hypertens (Greenwich) 16:14, 2014.

Go AS, Bauman M, King SM, et al: O abordare eficientă a controlului hipertensiunii arteriale: un aviz științific de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Hipertensiune Epub 2013 15 noiembrie.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 31:1281, 2013.

Programul Canadian de Educație pentru Hipertensiune (CHEP): Recomandări 2013. 2013. ([http:// www.hypertension.ca/chep](http://www.hypertension.ca/chep)).

Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet 2013. Diabetes Care 36 (Suppl 1):S11, 2013.

Grupul de lucru pentru ameliorarea rezultatelor globale ale bolilor renale (KDIGO): Ghidul de practică clinică KDIGO pentru managementul tensiunii arteriale în boala cronică de rinichi. Kidney Int Suppl 2:337, 2012.

Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al: Management of hypertension: Summary of NICE guided. BMJ 343:d4891, 2011.

Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, și colab.: document de consens de experți ACCF/AHA 2011 privind hipertensiunea la vârstnici: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Clinical Expert Consensus Documents dezvoltat în colaborare cu American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Black, Society Cardiologi și Societatea Europeană de Hipertensiune. J Am Soc Hypertens 5:259, 2011.

Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al: Management of high blood pressure in blacks: O update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hipertensiune arterială* 56:780, 2010.

Bauchner H, Fontanarosa PB, Golub RM: Ghiduri actualizate pentru managementul hipertensiunii arteriale: Recomandări, revizuire și responsabilitate. *JAMA* 311:477, 2014.

Peterson ED, Gaziano JM, Greenland P: Recomandări pentru tratarea hipertensiunii arteriale: Care sunt scopurile și scopurile potrivite? *JAMA* 311:474, 2014.

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al: 2013 Ghidul AHA/ACC privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol Epub* 2013 Nov 15.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune* 42:1206, 2003.

Roush GC, Holford TR, Guddati AK: Clortalidona comparativ cu hidroclorotiazida în reducerea evenimentelor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analize de rețea. *Hipertensiune arterială* 59:1110, 2012.

Wright JT Jr, Fine LJ, Lackland DT, et al: Dovezi care susțin un obiectiv al tensiunii arteriale sistolice de mai puțin de 150 mmHg la pacienții cu vârsta de 60 de ani sau mai mult: opinia minorității. *Ann Intern Med* 160:499, 2014.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj Epub 2013 15 noiembrie.

Wright JT Jr, Agodoa LY, Appel L, et al: Noi recomandări pentru tratarea hipertensiunii la pacienții de culoare: Dovezi și/sau consens? *Hipertensiune arterială* 56:801, 2010.

Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B și colab.: document de consens de experți de la Societatea Europeană de Cardiologie privind denervarea renală pe bază de cateter. *Eur Heart J* 34:2149, 2013.

Medtronic: Comunicat de presă: Medtronic anunță că studiul pivot de denervare renală din SUA nu reușește să îndeplinească obiectivul primar de eficacitate în timp ce îndeplinește obiectivul principal de siguranță. 2014. (http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle_Print&ID=1889335&highlight).

Tulburări ale lipoproteinelor și boli cardiovasculare

Jacques Genest și Peter Libby

MANAGEMENT FARMACOLOGIC

AL RISCULUI LIPIIDELOR, 992

Rășini care leagă acizii biliari, 992

Hidroximetilglutaril-coenzima A

Inhibitori de reductază (statine), 992

Inhibitori de absorbție a colesterolului, 995

Derivați de acid fibrin (fibrati), 996

Acid nicotinic (niacina), 997

Proteine de transfer de ester de colesterol

Inhibitori, 997

Uleiuri de pește, 997

Fitosteroli, 997

Agenți romani, 997

O ABORDARE CLINICĂ A TRATAMENTULUI TULBURĂRILOR DE LIPOPROTEINĂ, 997

Niveluri țintă, 998

Schimbări ale stilului de viață, 998

Tratamentul lipoproteinelor combinate

Tulburări, 998

PERSPECTIVE FUTURE, 999

Terapia genică, 999

Schimbări societale, 999

Lipidele constituie aproximativ 70% (în masă) din greutatea uscată a plasmei. Aminoacizii (proteinele), acizii nucleici și carbohidrații formează restul. Aproximativ jumătate din lipidele circulante sunt steroli, celelalte componente majore fiind glicerofosfolipidele (fosfolipide) și glicerolipidele (trigliceride), care circulă în lipoproteine.¹ Astfel, celulele endoteliale vasculare sunt expuse continuu la lipoproteinele circulante, iar interacțiunea dintre lipoproteinele arteriale și peretele uman are importanță majoră. ateroscleroza (vezi si capitolul 41).

Acumularea datelor afirmă principiile de bază ale „ipotezei lipidice”. Datele observaționale arată o asociere puternică și consistentă între populații între nivelurile crescute de colesterol în plasmă (sau ser) și colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) și bolile cardiovasculare, în special boala coronariană (CAD). Capitolul 42 prezintă datele observaționale epidemiologice privind lipidele plasmatică și lipidele lipoproteice fiind o componentă cheie a factorilor de risc cardiovascular. Datele experimentale pe animale arată că dezvoltarea aterosclerozei necesită colesterol. Analizele de randomizare mendeliană oferă un sprijin puternic al cauzalității genelor legate de nivelurile de LDL-C. Reducerea nivelurilor de LDL-C reduce riscul de CAD, iar mărimea efectului este asociată cu magnitudinea reducerii LDL-C.² Astfel, lipoproteinele de joasă densitate (LDL) îndeplinesc postulatele Koch modificate ca factor de risc cauzal pentru boala cardiovasculară aterosclerotică (BCV).

Capitolul 41 discută baza biologică și patofiziologia aterosclerozei. Acest capitol tratează elementele fundamentale ale metabolismului lipidic, abordările terapeutice ale tratamentului tulburărilor lipidelor și baza de dovezi privind utilizarea lor clinică.

Termenii dislipidemie și dislipoproteinemie reflectă tulburările căilor de transport ale lipidelor și lipoproteinelor asociate cu boala arterială mai adecvat decât termenul hiperlipidemie, care a fost mult timp folosit în practica clinică. Dislipidemia cuprinde tulburări des întâlnite în practica clinică, cum ar fi un nivel scăzut al colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) și un nivel crescut al trigliceridelor, dar un nivel mediu al colesterolului total în plasmă. Dislipidemia include, de asemenea, creșterea lipoproteinei(a) (Lp[a]) și tulburări genetice sau dobândite mai puțin frecvente ale metabolismului lipoproteinelor. Anumite tulburări rare ale lipoproteinelor pot provoca manifestări clinice evidente, dar cele mai frecvente dislipoproteinemii în sine cauzează rareori simptome sau produc semne clinice care sunt evidente la examenul fizic. Mai

degrabă, necesită teste de laborator pentru detectare. Recunoașterea și gestionarea adecvată a dislipoproteinemiilor poate reduce ratele mortalității cardiovasculare și totale. Fundamentele lipidologiei prezentate aici au importanță pentru practica zilnică a medicinei cardiovasculare.

SISTEM DE TRANSPORT DE LIPOPROTEINE

Biochimia lipidelor

Lipidele sunt insolubile în apă și solubile în solvenți organici. Lipidele biologice se referă de obicei la o grupare largă de molecule care se găsesc în mod natural, care includ acizi grași, ceară, eicosanoide, monogliceride, digliceride, trigliceride, fosfolipide, sfingolipide, steroli, terpene, prenoli și vitamine liposolubile (A, D, grupe majore de vitamine (A, K), E, în contrast cu alte molecule biologice majore. și anume, acizi nucleici, proteine, aminoacizi și carbohidrați. Funcțiile biologice majore ale lipidelor includ contribuții critice la membranele biologice, stocarea energiei și coloana vertebrală sau modificatorii multor molecule de semnalizare. Anumite lipide, în special acizii grași, se oxidează ușor și pot genera substanțe foarte toxice pentru celule. Acizii grași pot fi degradați în mitocondrie prin beta-oxidare, în timp ce nucleul sterolului rezistă la degradarea enzimatică. Prin urmare, colesterolul trebuie să fie modificat în acizi biliari sau hormoni sau să fie eliminat cu pielea.

Sistemul de transport al lipidelor a evoluat la animale de-a lungul eilor de evoluție pentru a transporta molecule hidrofobe (grăsimi) de la locurile de origine (sistemul intestinal) la locurile de utilizare (mușchi, țesuturi care se divid rapid și țesuturi producătoare de hormoni) prin mediul apos (apă) al plasmiei. Proteinele care mediază acest proces, numite apolipoproteine, prezintă conservare pe tot parcursul evoluției în organisme cu sistem circulator. Majoritatea apolipoproteinelor sunt derivate dintr-o genă ancestrală și conțin atât domenii hidrofile, cât și hidrofobe. Această structură amfipatică permite acestor proteine să facă o punte de interfață dintre mediul apos al plasmiei și constituenții fosfolipide ai lipoproteinei. Principalele tipuri de lipide care circulă în plasmă includ colesterolul și esterii de colesterol, glicerofosfolipidele, sfingolipidele și glicerolipidele (trigliceride) (Fig. 45-1). Consorțiul LIPID MAPS (Lipid Metabolites and Pathways Strategy) a furnizat nomenclatură standardizată pentru lipide.³

Colesterolul este o componentă esențială a membranelor celulare de mamifere și a membranelor organelor subcelulare (reticul endoplasmatic, Golgi, mitocondrii, lizozomi, nucleu, endozomi, peroxizomi) și furnizează substratul hormonilor steroizi și al bilei.

acizi. Multe funcții celulare depind în mod critic de colesterolul membranei, iar celulele își reglează strict conținutul de colesterol. Majoritatea colesterolului din plasmă circulă sub formă de esterii de colesterol în miezul particulelor de lipoproteine. Enzima lecitin-colesterol aciltransferaza (LCAT) formează esterii de colesterol în compartimentul sanguin prin transferul unui lanț de acil gras de la fosfatidilcolină la colesterol.

Glicerolipidele (trigliceridele) constau dintr-un schelet de glicerol cu trei atomi de carbon legat covalent la trei lanțuri de acizi grași (denumite R1, R2 și R3). Compoziția acizilor grași variază în ceea ce privește lungimea lanțului și prezența legăturilor duble (grad de saturație). Moleculele de trigliceride sunt nepolare și hidrofobe; sunt transportate în miezul lipoproteinei. Hidroliza trigliceridelor de către lipaze generează acizi grași liberi (FFA) folosiți pentru energie.

Glicerofosfolipidele sunt constituenți ai tuturor membranelor celulare și constau dintr-o moleculă de glicerol legată de doi acizi grași (desemnați R1 și R2; vezi Fig. 45-1). Reziduul acil gras în poziția sn-1 este de obicei un reziduu de acid gras saturat. Acizii grași diferă în lungime și în prezența unei legături duble simple (mononesaturate) sau multiple (polinesaturate). Cel de-al treilea carbon (sn-3) al fragmentului de glicerol poartă o grupare fosfat de care este legată una dintre cele patru molecule: colină (fosfatidilcolină, numită și lecitină), etanolamină (fosfatidiletanolamină), serină (fosfatidilserina) sau inozitol (fosfatidilinozitol). Fosfolipidele mai complexe includ fosfatidilglicerol (cardiolipina se formează prin fuziunea a două molecule de fosfatidilglicerol - anticorpii împotriva cardiolipinei se găsesc adesea în lupusul sistemic) și plasmalogenii, un constituent important al membranelor eucariote. O altă fosfolipidă, sfingomielina, are funcții speciale în membrana plasmatică în formarea microdomeniilor membranare, cum ar fi plutele și caveolele. Structura sfingomielinei seamănă cu cea a fosfatidilcolinei. Coloana vertebrală a sfingolipidelor folosește aminoacidul serină mai degrabă decât glicerolul. Fosfolipidele sunt molecule polare, mai solubile decât trigliceridele sau colesterolul sau esterii săi. Fosfolipidele participă la căile de transducție a semnalului: hidroliza prin fosfolipaze asociate membranei generează mesageri secundari, inclusiv diacilgliceroli, lizofosfolipide, acizi fosfatidici și FFA, cum ar fi arahidonatul, care reglează multe funcții celulare. Fosforilarea fosfatidilinozitolului contribuie în mod critic la semnalizarea și transportul organelor celulare și membranare.

Lipoproteine, apolipoproteine, receptori și enzime de procesare

Lipoproteinele sunt structuri macromoleculare complexe compuse dintr-un înveliș de fosfolipide și colesterol liber și un miez de esteri de colesterol și trigliceride.

Apolipoproteinele constituie fragmentul proteic al lipoproteinelor (Fig. 45-2).

Lipoproteinele variază ca mărime, densitate în mediul apos al plasmei și conținut de lipide și apolipoproteine (Fig. 45-3, Tabelul 45-1). Clasificarea lipoproteinelor reflectă densitatea lor în plasmă (densitatea plasmei este de 1,006 g/mL) măsurată prin flotație într-o ultracentrifugă. Lipoproteinele bogate în trigliceride (TRL), care constau din chilomicroni, resturi de chilomicroni și lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL), au o densitate mai mică de 1,006 g/mL. Restul (fracția inferioară) a plasmei ultracentrifugate constă din LDL, lipoproteine de înaltă densitate (HDL) și Lp(a).

Apolipoproteinele au patru roluri majore: (1) asamblarea și secreția lipoproteinei (apo AI, B100 și B48), (2) integritatea structurală a lipoproteinei (apo B, E, AI și A-II), (3) coactivatori sau inhibitori ai enzimelor (apo AI, AV, CI, C-II), și legarea specifică a receptorului și (4) și legarea C-III, sau (4) proteine pentru absorbția celulară a întregii

particule sau absorbția selectivă a unei componente lipidice (apo AI, B100 și E) (Tabelul 45-2). Rolul mai multor apolipoproteine (A-IV, AV, D, H, J, L și M) rămâne incomplet înțeles.

Multe proteine reglează sinteza, secreția și soarta metabolică a lipoproteinelor; caracterizarea lor a oferit o perspectivă asupra

Cardiologie preventivă

E u>

</>

LU Q

0,95-

1.006-

1.02-

LDL

Chilomicron

VLDL

IDL

Rămășiță de chilomicron

1.06-

1.10

hdl2

1.20

HDL3

10

„I 1 1 1 -//—I

20 40 60 80 1000

DIAMETRU (nm)

FIGURA 45-3 Mărimea relativă a lipoproteinelor plasmatică în funcție de densitatea lor hidratată. Densitatea plasmă este de 1,006 g/mL. HDL = lipoproteine de înaltă densitate; IDL = lipoproteină cu densitate intermediară; LDL = lipoproteine cu densitate joasă; VLDL = lipoproteine cu densitate foarte scăzută.

TABELUL 45-1 Compoziția lipoproteinelor plasmatică

*În mmol/L; pentru mg/dL, înmulțiți cu 38,67.

+În mmol/L; pentru mg/dL, înmulțiți cu 88,5.

*În stare de post, serul (sau plasma) nu trebuie să conțină chilomicroni sau resturile acestora.

APO = apolipoproteină; HDL = lipoproteine de înaltă densitate; IDL = lipoproteină cu densitate intermediară; VLDL = lipoproteine cu densitate foarte scăzută.

fiziologia celulară moleculară și ținte pentru dezvoltarea medicamentelor (Tabelul 45-3). Descoperirea receptorului LDL (LDL-R) a reprezentat un reper în înțelegerea metabolismului colesterolului și a endocitozei mediate de receptor. LDL-R reglează intrarea colesterolului în celule, iar mecanismele de control strâns modifică expresia acestuia pe suprafața celulei, în funcție de nevoie. LDL-R aparține unei superfamilii de

receptori membranari care include LDL-R, VLDL-R, peptida mediată de LDL-R de tip 1 (LRP1; receptor apo E), LRP1B, LRP4 (MGEF7), LRP5 și LRP6 (implicate în procesul de formare a oaselor), LRP8 (receptorul apo E, care mediază LRP19-2), și LRP19. resturile de chilomicron și VLDL, recunoaște de preferință apo E. LRP1 interacționează și cu lipaza hepatică. Interacțiunea dintre hepatocite și diferitele lipoproteine care conțin apo E este complexă și implică proteoglicani de suprafață celulară care furnizează schele pentru enzimele lipolitice (lipoprotein lipaza [LPL] și lipaza hepatică) implicate în recunoașterea lipoproteinelor rămase. Macrofagele exprimă receptori care leagă lipoproteinele modificate (în special oxidate). Acești receptori de lipoproteine scavenger mediază absorbția LDL modificată oxidativ în macrofage. Spre deosebire de LDL-R reglat rafinat, conținutul ridicat de colesterol celular nu suprimă receptorii captatori, permițând astfel macrofagelor intime să acumuleze colesterol abundent, să devină celule spumoase și să formeze dungi grase. Acumularea de sterol în reticulul endoplasmatic poate duce la apoptoza celulară prin răspunsul proteic desfășurat.⁶ Celulele endoteliale pot prelua, de asemenea, lipoproteine modificate printr-un receptor specific, cum ar fi LDL-R LOX-1 oxidat.

Cel puțin trei receptori relevanți din punct de vedere fiziologic leagă particulele HDL: receptorul scavenger clasa B (SR-B1) și transportoarele de casetă de legare a adenozin trifosfatului (ATP) A1 (ABCA1) și G1 (ABCG1). SR-B1 este un receptor pentru HDL (de asemenea pentru LDL și VLDL, dar cu afinitate mai mică). SR-B1 mediază captarea selectivă a esterilor de colesterol HDL în țesuturile steroidogene, hepatocite și

endoteliu. ABCA1 mediază efluxul de fosfolipide celulare (și posibil de colesterol) și este necesar și esențial pentru biogeneza HDL. Transportorul ABCG1 transferă colesterolul celular în particule HDL sferice.

Metabolismul și transportul lipoproteinelor

Sistemul de transport al lipoproteinelor are două roluri majore: transportul eficient al trigliceridelor din intestin și ficat către locurile de utilizare (țesut adipos sau mușchi) și transportul colesterolului către țesuturile periferice pentru sinteza membranelor și producerea hormonilor steroizi sau la ficat pentru sinteza acizilor biliari (Fig. 45-4).

Calea intestinală (de la chilomicroni la resturi de chilomicroni)

Viața necesită grăsimi. Corpul uman derivă acizi grași esențiali (acid linoleic, din care este derivat acidul arahidonic, și acid linolenic, care duce la formarea acidului eicosapentaenoic) pe care nu îi poate produce din dietă. Grăsimea furnizează de obicei 20% până la 40% din energiile zilnice. Trigliceridele reprezintă cea mai mare parte a grăsimilor ingerate. Pentru un individ care consumă 2000 kcal/zi, cu 30% sub formă de grăsime, aceasta reprezintă aproximativ 66 g de trigliceride și 250 mg (0,250 g) de colesterol pe zi. Intestinul are mecanisme de absorbție a grăsimilor foarte eficiente, probabil evolute pentru a maximiza asigurarea organismului cu nutrienți în circumstanțe de disponibilitate limitată sau neregulată a alimentelor.

La ingerare, lipazele linguale și pancreatice hidrolizează trigliceridele în FFA și monogliceride sau digliceride. Emulsionarea prin săruri biliare duce la formarea micelilor intestinale. Micelele seamănă cu lipoproteinele prin aceea că constau din fosfolipide, colesterol liber, acizi biliari, digliceride și monogliceride, FFA și glicerol. Mecanismul de absorbție a micelilor de către celulele de la marginea periei intestinale generează încă dezbateri. Proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) face parte dintr-un complex transportor de colesterol intestinal și ținta pentru inhibitorul selectiv de absorbție a colesterolului ezetimib (vezi mai târziu).⁷ După absorbția în celulele intestinale, acizii grași sunt supuși reesterificării pentru a forma trigliceride și ambalarea în chilomicronii în interiorul celulei intestinale și intră în circulația portală. Chilomicronii conțin apo B48, componenta amino-terminală a apo B100. În intestin, gena apo B este modificată în timpul transcripției în ARNm prin înlocuirea unei citozine cu un uracil prin intermediul unui complex enzimatic de editare a apo B48 (ApoBec). Acest mecanism implică o citozin deaminază și duce la un codon de terminare la restul 2153 și o formă trunchiată a apo B. Numai celulele intestinale exprimă ApoBec. Apo B48 nu se leagă de LDL-R. Celulele intestinale absorb sterolii vegetali (sitosterol, campesterol), sortează acești compuși într-un compartiment celular separat și îi resecretă în lumenul intestinal prin intermediul transportorului heterodimeric ABCG5/8. Mutațiile genelor ABCG5/8 provoacă o tulburare rară sitosterolemie.

Chilomicronii intră rapid în compartimentul plasmatic după mese. În capilarele țesutului adipos sau ale celulelor musculare din circulația periferică, chilomicronii întâlnesc LPL, o enzimă atașată la proteoglicanii heparan sulfat și prezentă pe suprafața luminală a celulelor endoteliale (Fig. 45-4, calea @). Activitatea LPL este modulată de apo C-II și apo AV (activatori) și de apo C-III (un inhibitor). LPL are specificitate largă pentru trigliceride; scindează toate reziduurile de acil gras atașate la glicerol și în acest proces generează trei molecule de FFA pentru fiecare moleculă de glicerol. Celulele musculare absorb rapid acizii grași. Acizii grași furnizează substratul energetic pentru contracția musculară prin generarea de ATP în timpul beta-oxidării reziduurilor de acil gras din mitocondrii. Celulele adipoase pot stoca trigliceridele obținute din acizi grași pentru utilizarea energiei, un proces care necesită insulină. În schimb, lipaza sensibilă la hormoni este o triglicerid lipază care este activată de adenosin monofosfat ciclic (cAMP) ca răspuns la stres și eliberează acizi grași din țesuturile adipoase. Acizii grași se pot lega, de asemenea, de proteinele care leagă acizii grași și de albumină și se pot deplasa către

ficat, unde sunt reambalate în VLDL. Rezistența periferică la insulină poate crește astfel livrarea de FFA la ficat, cu o creștere consecutivă a secreției VLDL și creșterea particulelor de apo B în plasmă. După cum am discutat mai târziu, aceasta este una dintre consecințele sindromului metabolic și diabetului de tip 2. Particulele rămase, derivate din chilomicroni în urma acțiunii LPL, conțin apo E și intră în ficat pentru degradarea și reutilizarea constituenților lor de bază (Fig. 45-4, calea @).

Calea hepatică (lipoproteine cu densitate foarte scăzută până la lipoproteine cu densitate intermediară)

Mâncarea nu este întotdeauna disponibilă, iar conținutul de grăsimi din dietă variază. Organismul trebuie să se asigure că trigliceridele sunt ușor disponibile pentru a satisface cerințele energetice. Secreția hepatică a particulelor de VLDL îndeplinește această funcție (Fig. 45-4, calea @). VLDL-urile sunt TRL-uri mai mici decât chilomicronii (vezi Tabelul 45-1 și Fig. 45-3). Acestea conțin apo B100 ca lipoproteină principală. Spre deosebire de apo B48, apo B100 conține un domeniu recunoscut de LDL-R (receptorul apo B/E). Particulele VLDL urmează aceeași cale catabolică prin LPL ca și chilomicronii (vezi Fig. 45-4, calea @). În timpul hidrolizei TRL-urilor de către LPL, are loc un schimb de proteine și lipide: particulele VLDL (și chilomicronii) dobândesc apo C și apo E, în parte din particulele HDL. VLDL-urile schimbă, de asemenea, trigliceride cu esteri de colesterol din HDL (mediat de proteina de transfer a esterului de colesterol [CETP]) (Fig. 45-4, calea @). Un astfel de transfer bidirecțional de constituenți între lipoproteine servește mai multor scopuri: achiziționarea de apolipoproteine specifice de către lipoproteine care le va dicta soarta metabolică, transferul de fosfolipide pe particulele HDL în curs de dezvoltare mediat de proteina de transfer al fosfolipidelor (PLTP) (în timpul pierderii trigliceridelor de bază, a fosfolipidelor), se formează și se formează noi particule roșii de HDL. transferul colesterolului de la HDL la resturile de VLDL, astfel încât să poată fi metabolizat în ficat. Acest schimb constituie o parte majoră a „căii de transport invers al colesterolului”.

După ce hidroliza trigliceridelor epuizează parțial VLDL-ul trigliceridelor, particulele VLDL au relativ mai mult colesterol, elimină mai multe apolipoproteine (în special apolipoproteinele C) și dobândesc apo E. Restul de lipoproteină VLDL, numită lipoproteină cu densitate intermediară (IDL), este preluată de ficat prin calea 45-44-E. este mai departe delipidată de lipaza hepatică pentru a forma o particulă LDL (Fig. 45-4, calea @). Cel puțin patru receptori preiau TRL-uri, resturile de TRL și lipoproteinele care conțin apo B: VLDL-R, receptorul rămas (apo ER2), LDL-R (numit și receptor apo B/E) și LRP1. Majoritatea receptorilor hepatici împărtășesc capacitatea de a recunoaște apo E, o angajare care mediază absorbția mai multor clase de lipoproteine, inclusiv VLDL și IDL.5 Interacțiunea dintre apo E și ligandul său este complexă și implică „andocarea” TRL-urilor pe proteoglicanii heparan sulfat înainte de prezentarea ligandului la receptorul său.

Lipoproteine cu densitate joasă

Particulele LDL conțin predominant esteri de colesterol împachetate cu fragmentul proteic apo B100. În mod normal, trigliceridele constituie doar 4% până la 8% din masa LDL (vezi Tabelul 45-1). În prezența nivelurilor crescute ale trigliceridelor plasmatice, particulele de LDL se pot îmbogăți în trigliceride și se pot epuiza în esteri de colesterol de bază. Variația dimensiunii particulelor LDL rezultă din modificări ale constituenților de bază, cu o creștere a trigliceridelor și o scădere relativă a esterilor de colesterol conducând la particule LDL mai mici și mai dense.

FFA

HDL

HDL

HL

Esteri de colesteril

3

FFA

Celulele periferice

Celulele steroidogene

VLDL

Apo AI, A-II

Apo CI, C-II, C-III Fosfolipide Colesterol liber

Colesterol liber

HL, EL

LCAT

Apo AI, A-II

Apo CI, C-II, C-III Fosfolipide Colesterol liber

HDL

CETP PLTP

LDL

M

Calea hepatică

©

Tulburări ale lipoproteinelor și boli cardiovasculare

FIGURA 45-4 Schema schematică a sistemului de transport al lipidelor. Numerele din cercuri se referă la explicații din text. CETP = proteina de transfer al esterului colesterolului; CM = chilomicron; EL = lipaza endotelială; HL = lipaza hepatică; IDL = lipoproteină cu densitate intermediară; PLTP = proteina de transfer de fosfolipide.

Oamenii sunt neobișnuiți printre mamifere prin faptul că folosesc LDL ca transportor major al colesterolului. Primatele non-umane hrănite cu o dietă îmbogățită cu colesterol poartă și colesterolul în LDL. La alte mamifere, cum ar fi rozătoarele sau iepurii, VLDL poartă trigliceride, iar particulele HDL transportă cea mai mare parte a colesterolului. Celulele pot produce colesterol din acil coenzima A (CoA) prin reacții enzimatice care necesită cel puțin 33 de pași, fie îl pot obține sub formă de esteri de colesterol din particule HDL și LDL. Celulele internalizează LDL prin intermediul LDL-R (Fig. 45-5A). Particulele LDL conțin o

moleculă de apo B. Deși mai multe domenii ale apo B sunt extrem de lipofile și asociate cu fosfolipide, o regiune care înconjoară reziduul 3500 se leagă cu afinitate mare de LDL-R. LDL-R este localizat într-o regiune a membranei plasmatică bogată în proteina clatrină (Fig. 45-5A; de asemenea Fig. 45-4, calea @). Odată legată de receptor, clatrina polimerizează și formează un endozom care conține LDL legat de receptorul său, o porțiune a membranei plasmatică și clatrină. Această particulă internalizată fuzionează apoi cu lizozomi ale căror enzime hidrolitice (colesteril ester hidrolază, catepsine) eliberează colesterolul liber și degradează apo B. LDL-R se va detașa de ligandul său și se va recicla în membrana plasmatică.

Celulele își reglează strâns conținutul de colesterol prin (1) sinteza colesterolului în reticulul endoplasmatic neted (prin etapa de limitare a vitezei hidroximetilglutaril-CoA [HMG-CoA] reductază), (2) endocitoza mediată de receptor a LDL (două mecanisme sub controlul elementului sensibil la steroizi care leagă proteina-2 [SRE] plasmatică), (BP3-eff) membrana plasmatică a colesterolului-2 [SRE] particule acceptoare de colesterol (predominant apo AI și HDL) prin transportoarele ABCA1 și ABCG1 și (4) esterificarea intracelulară a colesterolului prin enzima acetyl-CoA acetyltransferaza (ACAT) (Fig. 45-5A-C). SREBP-2 reglează coordonat primele două căi la nivelul transcripției genelor. Colesterolul celular se leagă de SCAP (proteina activată de colesterol SREPB), care este localizată pe reticulul endoplasmatic. Colesterolul inhibă interacțiunea SCAP cu SREPB. În absența colesterolului, SCAP mediază scindarea SREBP la două situsuri de către proteaze specifice cu eliberarea unui fragment amino (NH₂) al SREBP. Fragmentul SREBP NH₂ migrează către nucleu și crește activitatea transcripțională a genelor implicate în homeostazia colesterolului celular și a acizilor grași. Scindarea SREBP depinde de o proprotein convertază înrudită cu familia de convertaze subtilizină/kexină. Un alt membru al superfamiliei convertazei, proprotein convertază subtilisin/kexină 9 (PCSK9), reglează internalizarea și procesarea celulară a LDL-R; mutațiile de creștere a funcției în această genă provoacă hipercolesterolemie autosomal dominantă, în timp ce mutațiile cu pierdere a funcției cresc LDL-R și scad semnificativ LDL-C.8 Calea ACAT reglează conținutul de colesterol din membrane. Oamenii exprimă două forme separate de ACAT. ACAT1 și ACAT2 sunt derivate din gene diferite și mediază esterificarea colesterolului în citoplasmă și în lumenul reticulului endoplasmatic pentru asamblarea și secreția lipoproteinelor.

Reglarea efluxului de colesterol din celule depinde parțial de calea ABCA1, controlată la rândul său de hidroxisteroli (în special 24- și 27-OH colesterol, care acționează ca liganzi pentru familia de factori de reglare transcripțională a receptorilor specifici ficatului [LXR]). În condiții de suficiență a colesterolului, celula își poate scădea aportul de colesterol prin scăderea sintezei de novo a colesterolului. The

Celula poate, de asemenea, să scadă cantitatea de colesterol care intră în celulă prin intermediul LDL-R, crescând astfel cantitatea stocată ca esteri de colesteril și să promoveze eliminarea colesterolului prin creșterea mișcării acestuia către membrana plasmatică pentru eflux.

Lipoproteine de înaltă densitate și transport invers al colesterolului

Studiile epidemiologice au arătat în mod constant o relație inversă între nivelurile plasmatiche de HDL-C și prezența CAD. HDL promovează transportul invers al colesterolului și poate preveni oxidarea lipoproteinelor, exercită acțiuni antiinflamatorii in vitro și promovează proliferarea și supraviețuirea celulelor.⁹ In vitro, HDL are efecte puternice asupra celulelor endoteliale vasculare. Promovează producția de oxid nitric (NO) prin mai multe mecanisme și previne exprimarea mediatorilor inflamatori ai celulelor endoteliale vasculare prin modularea factorului nuclear kappa B (NF- κ B). Analizele de randomizare mendeliană au pus la îndoială cauzalitatea HDL ca factor de risc cardiovascular protector. Mutațiile genelor pentru ABCA1 (care provoacă deficit de HDL) nu oferă un risc cardiovascular suplimentar și, dimpotrivă, polimorfismele genetice ale genelor care cresc HDL-C nu sunt asociate cu protecția împotriva evenimentelor cardiovasculare.¹⁰

HDL are un metabolism complex și incomplet înțeles. Complexitatea apare deoarece particulele HDL își dobândesc componentele din mai multe surse, iar aceste componente sunt supuse metabolismului în locuri diferite. În plus, nivelurile la starea de echilibru ale HDL în plasmă pot reflecta starea dinamică a traficului de colesterol mediat de HDL, spre deosebire de situația cu LDL. Intestinul și ficatul sintetizează apo AI, principala proteină a HDL. Aproximativ 80% din HDL provine din ficat și 20% din intestin (Fig 45-4, calea @). Apo AI fără lipide dobândește fosfolipide din membranele celulare și din fosfolipidele redundante vărsate în timpul hidrolizei TRL. Apo AI fără lipide se leagă de ABCA1 și promovează fosforilarea acestuia prin cAMP, care crește efluxul net de fosfolipide și colesterol pe apo AI pentru a forma o particulă HDL în curs de dezvoltare (vezi Fig. 45-4, calea @). Această particulă conține apo AI, fosfolipide și ceva colesterol liber (Fig. 45-5C).¹¹ Aceste particule HDL în curs de dezvoltare vor media efluxul celular suplimentar de colesterol. În prezent, testele standard de laborator nu măsoară acești precursori HDL deoarece conțin puțin sau deloc colesterol. La atingerea unei membrane celulare, particulele HDL în curs de dezvoltare captează colesterolul asociat membranei și promovează efluxul de colesterol liber pe alte particule HDL (Fig. 45-4, calea @). Din punct de vedere conceptual, formarea particulelor de HDL pare să implice două etape. Primul pas implică legarea HDL apo AI la ABCA1 și generarea unui microdomeniu membranar specific care permite lipidarea ulterioară a apo AI.¹² Efluxul de colesterol celular din celulele periferice, cum ar fi macrofagele, nu contribuie important la masa HDL-C generală, dar poate avea un efect important asupra exportului de colesterol din aterom. Macrofagele pot transfera colesterolul la apo AI și apo E, la particulele HDL discoide sau elipsoide în curs de dezvoltare prin intermediul transportorului ABCA1 sau la particule HDL sferice mai mature prin intermediul transportorului ABCG1 (Fig 45-5D). Transportorul ABCG1 nu promovează efluxul de colesterol celular la apo AI lipsit de lipide sau sărac în lipide, ci mai degrabă la particulele HDL mature. Colesterolul celular mediat de HDL poate fi măsurat în plasmă și este alterat în multe stări de boală, inclusiv diabet și CAD.¹³ Enzima plasmatică LCAT, o enzimă activată de apo AI, esterifică apoi colesterolul liber (Fig. 45-4, calea @ și vezi Fig. 45-5C). LCAT transferă un lanț acil (un acid gras) din poziția R2 a unui fosfolipid la restul 3'-OH al colesterolului, ceea ce are ca rezultat formarea unui ester de colesterol (vezi Fig. 45-1). Într-un proces numit captare selectivă a colesterolului, HDL furnizează, de asemenea,

colesterol țesuturilor producătoare de hormoni steroizi și ficatului prin receptorul SR-B1 (vezi Fig. 45-5B).

Datorită hidrofobicității lor, esterii de colesterol se deplasează în miezul lipoproteinei, iar particula HDL își asumă acum o configurație sferică (o particulă denumită HDL3). Odată cu o esterificare suplimentară a colesterolului, particulele de HDL crește în dimensiune pentru a deveni HDL2 mai puternic. Colesterolul din particulele HDL poate fi schimbat cu TRL prin CETP, care mediază un schimb echimolar de colesterol de la HDL la TRL și mișcarea trigliceridelor de la TRL la HDL (vezi Fig. 45-4, calea @). Inhibarea CETP crește HDL-C în sânge și a fost supusă explorării ca țintă terapeutică pentru prevenirea BCV. PLTP mediază transferul de fosfolipide între particulele TRL și HDL. HDL-urile îmbogățite cu trigliceride sunt notate HDL2b. Lipaza hepatică poate hidroliza trigliceridele, iar lipaza endotelială poate hidroliza fosfolipidele din aceste particule și, prin urmare, le poate converti înapoi în particule HDL3.

Transportul invers al colesterolului implică absorbția colesterolului celular din surse extrahepatice, cum ar fi macrofagele încărcate cu lipide, și esterificarea acestuia prin LCAT, transportul cu particule mari de HDL și schimbul cu o moleculă de trigliceride prin CETP. Receptorii hepatici pot prelua acum molecula de colesterol inițial de pe un HDL

Endozom

Magazine de esterii de colesterol

Celula steroidogenă Celulă endotelială Hepatocit

FIGURA 45-5 Homeostazia colesterolului celular în diferite țesuturi. A, Homeostazia colesterolului (hepatocite). B, Captarea selectivă a colesterolului (celule suprarenale, hepatocite, celule endoteliale).

SRA

Macrofag

particulă și care rezidă într-o particulă TRL sau LDL după acest schimb. Prin urmare, particulele HDL acționează ca navete între colesterolul tisular, TRL și ficat.

Transportul invers al colesterolului de către HDL constituie o porțiune mică, dar potențial importantă a masei HDL plasmatică. Într-adevăr, inactivarea selectivă a macrofagului ABCA1 nu modifică nivelurile de HDL-C la șoareci, dar crește ateroscleroza. Catabolismul particulelor HDL a generat dezbateri în rândul cercetătorilor de lipoproteine. Componenta proteică a particulelor HDL este schimbabilă cu lipoproteinele din alte clase. Rinichii par a fi o cale de eliminare a apo AI și a altor apolipoproteine HDL. Componentele lipidice ale particulelor HDL urmează, de asemenea, o cale metabolică diferită (Fig. 45-5B-D).

TULBURĂRI DE LIPOPROTEINĂ

Definiții

Timpul și noile cunoștințe au stimulat schimbări în clasificarea tulburărilor lipoproteice. Clasificarea originală a tulburărilor lipoproteice de către Fredrickson, Lees și Levy (1967) s-a bazat pe măsurarea colesterolului plasmatic total și a trigliceridelor și a analizat modelele lipoproteinelor după separarea prin electroforeză. Această clasificare a recunoscut creșteri ale chilomicronilor (tip I), VLDL sau

De exemplu, un pacient tânăr cu xantoame eruptive și un nivel al trigliceridelor plasmatic de 11,3 mmol/L (1000 mg/dL) are probabil hiperchilomicronemie familială ca urmare a deficienței LPL sau a altor defecte genetice. Un bărbat de vârstă mijlocie, obez, hipertensiv, cu un nivel de colesterol de 6,4 mmol/L (245 mg/dL), un nivel de trigliceride de 3,1 mmol/L (274 mg/dL), un nivel de HDL-C de 0,8 mmol/L (31 mg/dL) și un nivel calculat de LDL-C de 4,16 mg/dL probabil metabolic. sindrom, iar acest lucru ar trebui să-l determine pe clinician să caute alte componente ale acestui grup, inclusiv hipertensiune arterială și hiperglicemie. În schimb, un bărbat obez de vârstă mijlocie cu un nivel al trigliceridelor plasmatic de 7 mmol/L (620 mg/dL) are probabil mutații în mai multe gene asociate cu nivelurile trigliceridelor plasmatică.¹⁴ Utilitatea clinică a nivelurilor de apolipoproteine a stârnit dezbateri (vezi și capitolul 42). Luat ca o singură măsurare, nivelul apo B oferă informații despre numărul de particule potențial aterogene și poate fi utilizat ca scop al terapiei de scădere a lipidelor. În mod similar, dimensiunea particulelor LDL se corelează foarte mult cu HDL-C plasmatic și nivelurile trigliceridelor și majoritatea studiilor nu arată că acesta este un factor de risc cardiovascular independent. Particulele mici și dense de LDL au tendința de a urmări caracteristicile sindromului metabolic, care implică de obicei dislipoproteinemie cu trigliceride plasmatic crescute și niveluri reduse de HDL-C. Studiile Emerging Risk Factors Collaboration au arătat că măsurarea non-HDL-C este echivalentă cu măsurarea apo B în determinarea riscului cardiovascular. Într-adevăr, măsurarea non-HDL-C captează conținutul de colesterol din lipoproteinele care conțin apo B. În mod similar, HDL-C urmărește la fel de bine cu riscul de BCV ca și apo AI.¹⁵ Astfel de observații au determinat o declarație comună din partea Asociației Americane a Inimii și a Colegiului American de Cardiologie cu privire la lipsa valorilor incrementale ale măsurării

apolipoproteinei sau ale dimensiunii particulelor de lipoproteine în prezicerea riscului cardiovascular.¹⁶

Tulburări genetice ale lipoproteinelor

Înțelegerea geneticii metabolismului lipoproteinelor s-a extins rapid. Clasificarea tulburărilor genetice ale lipoproteinelor

de obicei necesită un fenotip biochimic pe lângă un fenotip clinic. Cu excepția hipercolesterolemiei familiale (FH), tulburările monogenice tind să fie rare sau foarte rare. Tulburările considerate ereditare pe baza unui studiu familial atent pot fi dificil de caracterizat fără ambiguitate din cauza vârstei, sexului, penetranței și interacțiunilor genă-genă și mediu. Cele mai frecvente tulburări ale lipoproteinelor întâlnite clinic rezultă din interacțiunea dintre vârsta înaintată, lipsa exercițiului fizic, creșterea în greutate și o dietă suboptimă cu structura genetică individuală. Tulburările genetice ale lipoproteinelor pot crește sau scădea nivelurile de LDL, Lp(a), lipoproteine rămase, TRL (chilomicroni și VLDL) sau HDL (Tabelul 45-4).

Lipoproteine cu densitate joasă (hiperlipidemie de tip II) Hipercolesterolemie autosomal dominantă (hipercolesterolemie familială)

FH este cea mai amănunțită tulburare de lipoproteine studiată. Elucidarea căii prin care moleculele complexe intră în celulă prin endocitoză mediată de receptor și descoperirea LDL-R reprezintă repere în biologia celulară și investigația clinică. Subiecții afectați au un nivel crescut de LDL-C mai mare decât percentila 95 pentru vârstă și sex. La vârsta adultă, manifestările clinice includ arcu corneei, xantoamele tendinoase peste tendoanele extensoare (articulațiile metacarpofalangiene, tendoanele rotuliene, triceps și lui Ahile) și xantelasamele. Transmiterea este autosomal codominant. FH afectează aproximativ 1

TABELUL 45-4 Tulburări genetice ale lipoproteinelor

în 500, deși această prevalență este mai mare la populațiile cu efect fondator. Pacienții cu HF au un risc crescut de apariție a bolii coronariene în a treia până la a patra decadă la bărbați și aproximativ 8 până la 10 ani mai târziu la femei. Diagnosticul se bazează pe un nivel plasmatic crescut de LDL-C, antecedente familiale de CAD prematur și prezența xantoamelor.¹⁷

GENĂ RECEPTORULUI DE LIPOPROTEINĂ DE DENSITATE Joasă. Defectele genei LDLR determină o acumulare de particule LDL în plasmă și astfel modifică funcția proteinei LDL-R și provoacă FH (vezi Fig. 45-4, calea @). Mai mult de 1000 de mutații ale genei LDLR pot provoca FH.

APOLIPOPROTEINĂ DEFECTIVĂ FAMILIARĂ B. Mutațiile din gena APOB care duc la o interacțiune anormală ligand-receptor pot provoca o formă de hipercolesterolemie autosomal dominantă care nu se poate distinge clinic de FH. Mai multe mutații la

locul de legare postulat la LDL-R provoacă apo B100 defectuos familial (vezi Fig. 45-4, calea @). Acestea constau din apo BArg3500Gln, apo BArg3500Trp și apo BArg3531Cys. Apo BArg3500Gln rezultă dintr-o substituție GA la nucleotida 3500 din exonul 26 al genei APOB. Apo B defect are afinitate redusă (20% până la 30% din martor) pentru LDL-R. Particulele de LDL cu apo B defect au un timp de înjumătățire plasmatică de trei ori până la patru ori mai mare decât timpul de înjumătățire plasmatică al LDL normale. Datorită persistenței lor crescute, aceste particule LDL pot suferi modificări oxidative mai ușor care le pot spori aterogenitatea. Subiecții afectați au de obicei niveluri de LDL-C crescute până la 400 mg/dL (10,4 mmol/L), dar pot avea și niveluri normale. Apo B100 defect familial are o prevalență similară cu cea a FH (1 din 500). La subiecții cu manifestarea clasică a FH, prevalența apo B100 defectuoasă familială este raportată a fi de 1 la 50 la 1 la 20. Motivele variabilității nivelurilor plasmatice de LDL-C rămân neexplicate.

PROTEIN CONVERTAZĂ, GENĂ SUBTILISIN/KEXIN TIP 9. O formă autosomal dominantă de hipercolesterolemie care se mapează la cromozomul 1p34.1 implică o mutație în gena PCSK9. PCSK9 codifică o proprotein convertază aparținând familiei subtilazelor de convertaze. Este legat de izoenzima-1 subtilizină/kexină (proteaza site-1), care este necesară pentru scindarea SREBP. PCSK9 se leagă de domeniul de omologie al factorului de creștere epidermic al LDL-R de pe membrana celulară, iar complexul LDL-R-PCSK9 internalizat intră în celulă și suferă degradare lizozomală. Astfel, mutațiile de creștere a funcției în gena PCSK9 scad disponibilitatea de suprafață a proteinei LDL-R și provoacă acumularea de LDL-C în plasmă. Subiecții cu o mutație cu pierdere a funcției a PCSK9 au LDL-C semnificativ mai scăzut decât subiecții fără mutație. Negri-americanii au avut o prevalență mai mare a acestei mutații protectoare decât cei albi în studiul ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), iar subiecții cu LDL-C scăzut de-a lungul vieții din cauza unei mutații la locusul genei PCSK9 au avut o reducere marcată a evenimentelor coronariene, confirmând astfel că stările de LDL-C scăzut genetic scade riscul cardiovascular.

PCSK9 are atracție ca țintă terapeutică. Inhibarea cu molecule mici nu a reușit să blocheze funcția PCSK9. Administrarea parenterală a anticorpilor monoclonali umanizați injectabili direcționați împotriva PCSK9 a redus semnificativ LDL-C la oameni și va fi supusă evaluării în studiile clinice ale obiectivelor.^{19,20}

Hipercolesterolemie autosomal recesivă

O formă autosomal recesivă de FH identificată într-o familie din Sardinia rezultă dintr-o mutație a genei care codifică proteina adaptor LDL-R (gena LDL-RAP-1), care codifică o proteină implicată în reciclarea LDL-R.

HIPOBETALIPOPROTEINEMIE ȘI ABETALIPOPROTEINEMIE. Mutațiile din gena APOB pot duce la trunchiere ale peptidei mature apo B100. Multe astfel de mutații provoacă un sindrom caracterizat prin scăderea LDL-C și VLDL-C, dar puține sau deloc manifestări clinice și niciun risc cunoscut pentru BCV, o afecțiune denumită

hipobetalipoproteinemie. Apo B trunchiat aproape de aminoterminalul său își pierde capacitatea de a lega lipidele, producând astfel un sindrom similar cu abetalipoproteinemia, o tulburare rară a lipoproteinelor recesive a sugarului, care provoacă retard mintal și anomalii de creștere. Abetalipoproteinemia rezultă dintr-o mutație a genei care codifică proteina microzomală de transfer al trigliceridelor (MTP), care

este necesar pentru asamblarea lipoproteinelor care conțin apo B în ficat și intestin. Lipsa rezultată a lipoproteinelor care conțin apo B în plasmă determină o deficiență marcată a vitaminelor liposolubile (A, D, E și K) care circulă în lipoproteine. La rândul său, acest lucru duce la retard mental și de dezvoltare la copiii afectați.

SITOSTEROLEMIE. O condiție rară de absorbție intestinală crescută și scăderea excreției de steroli vegetali (sitosterol și campesterol) poate imita FH severă cu formare extinsă de xantom. Ateroscleroza prematură, adesea aparentă clinic cu mult înainte de vârsta adultă, apare la pacienții cu sitosterolemie. Diagnosticul necesită o analiză specializată a sterolilor din plasmă în care este demonstrată o creștere a sitosterolului, campesterolului, colestanolului, sitostanolului și campestanolului. Interesant este că nivelurile de colesterol din plasmă sunt normale sau reduse, iar nivelurile de trigliceride sunt normale. Pacienții cu sitosterolemie au mutații homozigote (sau heterozigote compuse) în genele ABCG5 și ABCG8. Producții genetici ai ABCG5 și ABCG8 sunt transportatori pe jumătate ABC și formează un heterodimer caracteristic transportatorilor ABC complet. Complexul, situat la marginea viloasă a celulelor intestinale, pompează activ sterolii vegetali înapoi în lumenul intestinal. Un defect în oricare dintre gene inactivează acest mecanism de transport și apare acumularea netă de steroli vegetali (din cauza eliminării afectate). Mutațiile ABCG5 și ABCG8 care conduc la sitosterolemie sunt foarte rare.

Lipoproteina(a)

Lp(a) (pronunțat „lipoproteină mică a”) constă dintr-o particulă LDL legată covalent cu o moleculă de apo (a). Porțiunea apo (a) constă dintr-o proteină cu un grad ridicat de omologie cu plasminogenul. Gena pentru apo (a) pare să fi apărut din gena plasminogenului prin recombinare neomologă. Gena apo (a) are repetări multiple ale unuia dintre motivele kringle (kringle IV), care variază ca număr de la 12 la mai mult de 40 la fiecare individ. Nivelurile plasmatice de Lp(a) depind aproape în întregime de genetică și se corelează invers cu numărul de repetări kringle și, prin urmare, cu greutatea moleculară a apo (a). Datele de randomizare mendeliană din Copenhagen Heart Study au implicat Lp(a) ca factor de risc cardiovascular determinat genetic.²¹ Concentrațiile de Lp(a) urmează o distribuție anormală în populație, iar americanii de culoare tind să aibă niveluri mai mari de Lp(a) decât alte grupuri etnice din Statele Unite. Puțini factori de mediu sau medicamente modulează nivelurile plasmatice de Lp(a). Patogenia Lp(a) poate rezulta dintr-un potențial antifibrinolitic și/sau capacitatea de a lega lipoproteinele oxidate. Unele studii epidemiologice prospective au arătat o asocierie pozitivă (deși slabă) între Lp(a) și CAD.

Lipoproteine bogate în trigliceride

La subiecții cu sindrom metabolic și la pacienții diabetici, creșterea nivelului de trigliceride plasmatică apare cel mai adesea în prezența obezității viscerale (abdominale) și a unei diete bogate în calorii, carbohidrați și grăsimi saturate. Creșterea severă a trigliceridelor plasmatică poate rezulta din tulburări genetice ale enzimelor de procesare sau apolipoproteinelor și diabetului zaharat slab controlat.

Hipertrigliceridemie familială (hiperlipoproteinemie de tip IV)

Hipertrigliceridemia familială nu este asociată cu semne clinice precum arcul corneei, xantomul și xantelasamele. Trigliceridele plasmatică, VLDL-C și trigliceridele VLDL sunt moderat până la semnificativ crescute; nivelul LDL-C este de obicei scăzut, la fel ca HDL-C. Colesterolul total este normal sau crescut, în funcție de nivelurile de VLDL-C. Concentrațiile plasmatică a jeun ale trigliceridelor sunt în intervalul de 2,3 până la 5,7 mmol/L (200 până la 500 mg/dL). După masă, trigliceridele plasmatică pot depăși 11,3 mmol/L (1000 mg/dL). Tulburarea se găsește la rudele de gradul I, dar variabilitatea fenotipică este legată de sex, vârstă, consumul de hormoni (în special estrogeni) și dietă. Consumul de alcool stimulează puternic hipertrigliceridemia la acești subiecți, la fel ca și aportul de calorii sau carbohidrați. Hipertrigliceridemia familială are o relație mai slabă cu CAD decât hiperlipidemia familială combinată și nu toate studiile susțin această asociere. În funcție de criteriile utilizate, prevalența hipertrigliceridemiei familiale variază de la 1 la 100 la 1 la 50. Această tulburare extrem de eterogenă rezultă probabil din mai multe gene, precum și din influența puternică a mediului. O tulburare neînrudită, glicerolemia familială, o tulburare genetică legată de cromozomul X, poate imita hipertrigliceridemia familială, deoarece majoritatea tehnicilor de măsurare a trigliceridelor utilizează măsurarea glicerolului după hidroliza enzimatică a trigliceridelor. Diagnosticul hiperglicerolemiei familiale necesită ultracentrifugarea plasmei și analiza glicerolului.

Supraproducția hepatică de VLDL determină hipertrigliceridemie familială (vezi Fig. 45-4, calea @); catabolismul (absorbția) particulelor de VLDL poate fi normal sau redus. Lipoliza prin LPL nu pare să fie limitativă în condiții bazale, dar excesul de încărcare cu trigliceride, în special după mesele grase, poate duce la procesarea afectată a particulelor VLDL. Baza genetică a hipertrigliceridemiei familiale a fost recent elucidată în continuare. Folosind date derivate din studiile de asociere la nivelul genomului, Hegele și colegii săi au arătat că multe cazuri de hipertrigliceridemie severă se datorează mutațiilor uneia sau mai multor gene asociate cu metabolismul trigliceridelor.¹⁴ Tratamentul se bazează mai întâi pe modificări ale stilului de viață, inclusiv retragerea hormonilor (estrogeni și progesteron), limitarea consumului de alcool, reducerea și creșterea consumului de calorii în exerciții fizice. Decizia de a trata această tulburare cu medicamente (vezi mai târziu) depinde de riscul cardiovascular global.

O tulburare rare, caracterizată printr-o creștere severă a nivelurilor de trigliceride plasmatică (atât VLDL, cât și chilomicroni) este asociată cu o dietă bogată în grăsimi, obezitate și diabet slab controlat. Recunoscută ca hiperlipidemie de tip V, patogeneza este

multifactorială și rezultă din supraproducția atât de VLDL, cât și de chilomicroni și scăderea catabolismului acestor particule.

Hiperchilomicronemia familială (hiperlipidemie de tip I) Această tulburare rară de hipertrigliceridemie severă este asociată cu creșteri ale trigliceridelor plasmatice a jeun la mai mult de 11,3 mmol/L (>1000 mg/dL). Acești pacienți au crize recurente de pancreatită și xantoame eruptive. Interesant este că hipertrigliceridemia severă poate fi asociată și cu xerostomie, xeroftalmie și anomalii de comportament. Hipertrigliceridemia rezultă din activitatea LPL semnificativ redusă sau absentă sau, mai rar, absența activatorului său apo C-II (vezi Fig. 45-4, calea @). Aceste defecte duc la lipsa hidrolizei chilomicronilor și VLDL și la acumularea lor în plasmă, mai ales după mese. Pot rezulta creșteri extreme ale trigliceridelor plasmatice (>113 mmol/L; >10.000 mg/dL). După cum sa menționat mai devreme, efectele cumulate ale mutațiilor la mai multe gene asociate cu metabolismul trigliceridelor pot duce la creșterea chilomicronilor.

Plasma de la un pacient cu niveluri foarte ridicate de trigliceride este de culoare albă lăptoasă și o bandă clară de chilomicroni poate fi văzută deasupra plasmei după ce stă peste noapte într-un frigider. Populațiile cu efect fondator pot avea o prevalență ridicată a mutațiilor LPL. Cel puțin 60 de mutații LPL pot cauza deficit de LPL. LPL188, LPLasn291ser și LPL207 sunt frecvent asociate cu hiperchilomicronemia. Heterozigoții pentru această tulburare tind să aibă o creștere a trigliceridelor plasmatice a jeun și particule mai mici și mai dense de LDL. Mulți pacienți cu deficit complet de LPL prezintă eșec de a se dezvolta în copilărie și au crize recurente de pancreatită. Pentru a sublinia importanța rolului LPL, deficiența de lpl la șoarece duce la un fenotip letal perinatal. Tratamentul pancreatitei acute include hidratarea intravenoasă și evitarea grăsimilor în dietă (inclusiv grăsimile în nutriția parenterală). Filtrarea cu plasmă este necesară doar rar. Tratamentul cronic include evitarea consumului de alcool și grăsimi alimentare. Adăugarea de acizi grași cu lanț scurt (care nu sunt încorporați în chilomicroni) poate crește palatabilitatea dietei.

Hiperlipoproteinemie de tip III

Hiperlipoproteinemia de tip III, denumită și disbetalipoproteinemie sau boală beta largă, este o tulburare genetică rară a lipoproteinelor, caracterizată prin acumularea de particule de lipoproteine rămase în plasmă. Electroforeza pe gel de lipoproteină agaroză arată un model tipic al unei benzi largi între lipoproteinele pre-beta (VLDL) și beta (LDL),

de unde și numele „boală beta largă”. Pacienții cu această boală prezintă un risc cardiovascular crescut. Descoperirea clinică consta în xantoame tuberoase patognomonice și xantoame palmare striate. Profilul lipoproteic arată niveluri crescute de colesterol și trigliceride și HDL-C redus. Lipoproteinele rămase (chilomicroni și VLDL parțial catabolizati) se acumulează în plasmă și se îmbogățesc cu esteri de colesterol. Defectul rezultă din apo E anormal, care nu se leagă de receptorii hepatici care recunosc apo E ca ligand (vezi Fig. 45-4, calea @). Raportul dintre colesterol VLDL și trigliceride, în mod normal mai mic de 0,7 (când este măsurat în mmol/L; <0,30 în mg/dL), este crescut la

pacienții cu hiperlipoproteinemie de tip III din cauza îmbogățirii particulelor rămase cu esterii de colesterol. Astfel, calcularea LDL-C la astfel de pacienți nu este de încredere și măsurarea directă a LDL-C poate fi necesară în scopuri clinice. Diagnosticul include ultracentrifugarea cu plasmă pentru separarea lipoproteinelor, electroforeza lipoproteinelor și fenotiparea sau genotiparea apo E. Pacienții cu hiperlipoproteinemie de tip III au fenotipul sau genotipul apo E2/2. Apo E are trei alele comune: E2, E3 și E4. Alela apo E2 a scăzut semnificativ legarea la receptorul apo B/E.

Genotipul apo E2/2 are o prevalență de aproximativ 0,7% până la 1,0%.

Hiperlipoproteinemia de tip III apare la aproximativ 1% dintre subiecții care poartă genotipul apo E2/2. Motivele rarității relative a dislipoproteinemiei de tip III nu sunt pe deplin înțelese. Mutațiile altor gene asociate cu metabolismul trigliceridelor contribuie la exprimarea fenotipică a genotipului apo E2/2.¹⁴ Alte mutații rare ale genei pentru apo E pot provoca hiperlipoproteinemie de tip III. În general, dislipoproteinemia de tip III răspunde bine la terapia alimentară, corectarea altor anomalii metabolice (diabet zaharat, obezitate, hipotiroidism), iar în cazurile care necesită terapie medicamentoasă, utilizarea derivaților de acid fibric sau statine. Importanța genei și proteinei apo E este subliniată de utilizarea pe scară largă a soarecelui apo Edeficient, la care se dezvoltă ateroscleroza experimentală.

Hiperlipidemie familială combinată

Hiperlipoproteinemia familială combinată este una dintre cele mai frecvente tulburări ale lipoproteinelor familiale. Descrisă inițial la supraviețuitorii infarctului miocardic, definiția hiperlipoproteinemiei combinate familiale a suferit mai multe perfecționări. Se caracterizează prin prezența unor niveluri ridicate de colesterol total și/sau trigliceride bazate pe puncte de tăiere arbitrare la mai mulți membri ai aceleiași familii. Progresele în tehnicile analitice au adăugat măsurarea LDL-C și, în unele cazuri, a nivelurilor apo B. Din cauza lipsei unui marker clinic sau biochimic clar, există o suprapunere considerabilă între hiperlipoproteinemia familială combinată, hipertensiunea dislipidemică familială, sindromul metabolic și hiperapobetalipoproteinemia. Eterogenitatea genetică stă probabil la baza hiperlipoproteinemiei combinate familiale, care are o prevalență de aproximativ 1 din 50 și reprezintă 10% până la 20% dintre pacienții cu CAD prematur. Afecțiunea are puține semne clinice; arcul corneei, xantoamele și xantelasamele apar rar. Anomaliile biochimice includ creșterea colesterolului total în plasmă și a nivelurilor LDL-C (>90-a până la 95-a percentila) și/sau creșterea trigliceridelor plasmatice (>90-a până la 95-a percentila) - un fenotip de lipoproteine de tip IIb, adesea în corelație cu HDL-C scăzut și niveluri crescute de apo B; particule mici și dense de LDL apar frecvent. Diagnosticul hiperlipoproteinemiei combinate familiale necesită identificarea tulburării la cel puțin o rudă de gradul întâi. Tulburările metabolice subiacente par să includă supraproducția hepatică de lipoproteine care conțin apo B, clearance-ul postprandial întârziat al TRL-urilor și fluxul crescut de FFA către ficat.

Datele experimentale au arătat că nivelurile de substrat conduc la secreția hepatică de apo B, cele mai importante substraturi fiind FFA și esterii de colesterol. Livrarea crescută a FFA

la ficat, așa cum se întâmplă în stările de rezistență la insulină și obezitate viscerală, duce la creșterea secreției hepatice apo B. Hiperlipoproteinemia combinată familială are o genetică complexă. Inițial a fost considerată o trăsătură codominantă autozomală; Factorii modulatori includ sexul, vârsta la debut și stările comorbide, cum ar fi obezitatea, lipsa exercițiilor fizice și dieta. Loci noi din factorul de transcripție 1 din amonte (USF1) și genele stearyl-CoA desaturaza 1 sunt gene candidate promițătoare legate de hiperlipoproteinemia familială combinată.²²

Lipoproteine de înaltă densitate

Nivelurile plasmatice reduse de HDL-C se corelează în mod constant cu dezvoltarea sau prezența CAD. Majoritatea cazurilor de scădere a HDL-C rezultă din creșterea trigliceridelor plasmatice sau a nivelurilor apo B și adesea țin companie cu alte caracteristici ale sindromului metabolic. Formele primare de HDL-C redus care apar în cazurile de CAD prematură au ajutat la luminarea metabolismului complex al particulelor de HDL. Tulburările genetice ale HDL pot rezulta din producția scăzută sau maturarea anormală și catabolismul crescut. Tulburările genetice ale lipoproteinelor care conduc la creșteri moderate până la severe ale trigliceridelor plasmatice determină o reducere a nivelurilor de HDL-C. Hiperchilomicronemia familială, hipertrigliceridemia familială și hiperlipoproteinemia familială combinată sunt toate asociate cu niveluri reduse de HDL-C. În tulburările complexe ale metabolismului lipoproteinelor, cum ar fi hiperlipidemia familială combinată, sindromul metabolic și formele comune de hipertrigliceridemie, mai mulți factori se corelează cel mai probabil cu un nivel scăzut de HDL-C. Nivelurile de trigliceride plasmatice și HDL-C variază invers. Există mai multe motive pentru această asociere: (1) scăderea lipolizei TRL-urilor scade disponibilitatea substratului (fosfolipidelor) pentru maturarea HDL, (2) HDL îmbogățit cu trigliceride are o rată catabolică crescută și, prin urmare, concentrație plasmatică redusă și (3) pool-ul crescut de TRL-uri elimină colesterolul din compartimentul HDL mediat de schimbul CETP-HDL.

Tulburări ale biogenezei lipoproteinelor de înaltă densitate^{12,23} Defecte ale genei apolipoproteinei AI

Defecte primare care afectează producția de particule HDL pot fi cauzate de mutații în complexul genei apo AIC-III-A-IV. Peste 46 de mutații afectează structura apo AI și duc la o reducere marcată a nivelurilor de HDL-C. Nu toate aceste defecte sunt asociate cu BCV premature. Constatările clinice pot varia de la xantomatoză atipică extinsă și infiltrarea lipidelor corneene până la lipsa de manifestări. Tratamentul acestor defecte ale genei apo AI nu reușește, în general, să ridice nivelurile de HDL-C. Alte mutații ale apo AI conduc la o rată catabolică crescută a apo AI și pot să nu fie asociate cu BCV. O astfel de mutație, apo A-IMilano (apo A-IArg173Cys), pare să nu crească riscul de BCV în ciuda nivelurilor foarte scăzute de HDL.

Boala Tangier și deficit familial de lipoproteine de înaltă densitate

O tulburare rară a deficitului de HDL a fost identificată la un proband din insula Tanger din Golful Chesapeake din Statele Unite. Proband, a cărei soră a fost, de asemenea, afectată, avea amigdale galbene marcat mărite și niveluri aproape absente de HDL-C, o entitate numită acum boala Tangier. Defectul celular în boala Tangier constă în reducerea efluxului de colesterol celular în fibroblastele pielii și macrofagele de la subiecții afectați. O entitate mai comună, deficiența HDL familială, a fost, de asemenea, găsită ca rezultat din scăderea colesterolului celular. Boala Tangier și deficitul familial de HDL rezultă din mutații ale genei ABCA1, care codifică transportorul ABCA1 (vezi Fig. 45-5C). S-a raportat că peste 200 de mutații în ABCA1 cauzează boala Tangier (mutații homozigote sau heterozigote compuse) sau deficit familial de HDL (mutații heterozigote). Subiecții cu boala Tangier și deficit familial de HDL pot avea un risc crescut de CAD, contrabalansat de nivelurile lor foarte scăzute de LDL-C, care pot exercita un efect protector. Analiza de randomizare mendeliană nu a susținut o relație cauzală între mutațiile din gena ABCA1 și CAD în Copenhaga Heart Study. ABCA1 pare să treacă de la compartimentul endozomal târziu la membrana plasmatică și să acționeze ca un transportator legat de membrană al fosfolipidelor (și colesterolului) pe proteinele acceptoare precum apo A1 și apo E. Hidroxisterolii reglează ABCA1 prin calea receptorului nuclear LXR/retinoid X (RXR). ABCA1 suferă fosforilare prin protein kinaza A și acționează ca un receptor pentru apo A1.

Boala Niemann-Pick de tip C este o tulburare a transportului colesterolului lizozomal. La pacienții cu boala Niemann-Pick tip C apar frecvent retardul mintal și manifestările neurologice. Fenotipul celular implică o esterificare semnificativ scăzută a colesterolului și un defect în transportul celular al colesterolului către aparatul Golgi. Spre deosebire de boala Tangier/deficitul familial de HDL, defectul celular din boala Niemann-Pick de tip C pare a fi apropiat de transportul colesterolului la membrana plasmatică. Gena pentru boala Niemann-Pick de tip C (NPC1) a fost mapată la 18q21, iar gena codifică o proteină de 1278 aminoacizi, care pare să fie implicată în transferul colesterolului între calea endozomală tardivă și membrana plasmatică. Produsul genei NPC1 împărtășește omologie cu receptorul morfogen patched și SCAP. Celulelor de tip C Niemann-Pick le lipsește proteina NPC1; Sechestrarea colesterolului în compartimentul endozomic târziu previne reglarea în creștere a ABCA1 și, astfel, acești pacienți au afectat efluxul de colesterol celular și asamblarea HDL.

Tulburări ale enzimelor de procesare a lipoproteinelor de înaltă densitate

Deficit de lecitină-colesterol aciltransferază

Defectele genetice ale enzimelor de procesare HDL dau naștere la fenotipuri interesante. Deficiențele LCAT, enzima care catalizează formarea esterilor de colesterol în plasmă, provoacă infiltrarea corneei de lipide neutre și anomalii hematologice ca urmare a constituției anormale a membranelor celulelor roșii din sânge. Deficiența LCAT poate duce la o entitate numită „boala ochi de pește” din cauza modelului caracteristic de infiltrare a corneei observat la persoanele afectate. În ciuda deficienței profunde de HDL-C, deficiența LCAT nu pare să crească riscul de CAD.

Deficitul de proteine de transfer al esterului colesterol

Pacienții fără CETP au niveluri foarte ridicate de HDL-C, care este îmbogățit în esteri de colesterol. Deoarece CETP facilitează transferul esterilor de colesterol HDL în TRL, o deficiență a acestei enzime determină acumularea de esteri de colesterol în particulele de HDL. Deficiența CETP nu este asociată cu CAD prematură, dar poate să nu ofere protecție împotriva CAD. Datorită efectelor sale asupra HDL-C, inhibarea CETP a primit o atenție considerabilă ca țintă terapeutică pentru tratamentul tulburărilor de lipoproteine. În ciuda unor rezultate clinice dezamăgitoare, studiile clinice în curs de desfășurare ale inhibitorilor CETP continuă să evalueze această abordare (vezi mai târziu).

Boala Niemann-Pick de tip I (subtipurile A și B), care este cauzată de mutații ale genei sfinngomielinei fosfodiesterazei-1 (SMPD1), este asociată cu un nivel scăzut de HDL-C. Gena SMPD1 codifică o sfinngomielinază lizozomală (acidă) și secretorie. Nivelul scăzut de HDL-C la pacienții cu boala Niemann-Pick A și B pare să rezulte dintr-o scădere a reacției LCAT din cauza constituenților HDL anormali.

Studii recente de asociere la nivelul întregului genom au identificat loci genetici multipli asociați cu nivelurile lipidelor plasmatic, crescând astfel posibilitatea identificării unor noi căi în metabolismul lipoproteinelor și potențiale noi ținte terapeutice.²⁴

Cauze secundare ale hiperlipidemiei și sindromului metabolic

Mai multe tulburări clinice duc la modificări ale statusului lipoproteic (Tabelul 45-5).

Cauze hormonale

Hipotiroidismul, o cauză nu puțin frecventă a tulburărilor secundare ale lipoproteinelor, se manifestă adesea ca LDL-C crescut, trigliceride sau ambele (vezi și capitolul 81). Un nivel crescut de hormon de stimulare a tiroidei (TSH) oferă cheia diagnosticului, iar anomaliile lipoproteice revin adesea la normal după corectarea stării tiroidei. Rareori, hipotiroidismul poate descoperi o tulburare genetică a lipoproteinelor, cum ar fi hiperlipidemia de tip III. Estrogenii pot crește nivelurile plasmatic de trigliceride și HDL-C, probabil din cauza creșterii atât a producției hepatice de VLDL, cât și a apo AI. La femeile aflate în postmenopauză, estrogenii pot reduce LDL-C cu până la 15%. Utilizarea estrogenilor pentru tratamentul tulburărilor lipoproteice nu mai este recomandată din cauza creșterii ușoare a riscului cardiovascular cu utilizarea prelungită a estrogenilor în perioada postmenopauză (vezi și capitolul 77). Rareori, sarcina determină creșteri severe ale trigliceridelor plasmatic pe fondul deficienței de LPL sau a unor defecte genetice care nu au fost încă identificate. Astfel de cazuri reprezintă o amenințare gravă pentru mamă și copil și necesită trimitere către centre specializate. Hormoni sexuali masculini și anabolizanți

steroidii pot crește activitatea lipazei hepatice și au fost utilizați pentru tratamentul hipertrigliceridemiei la bărbați; cu toate acestea, acești agenți pot contribui, de asemenea, la un nivel ridicat de trigliceride, la reducerea HDL-C, la creșterea tensiunii arteriale și la alte caracteristici ale sindromului metabolic. Hormonul de creștere poate reduce LDL-C și crește HDL-C, dar nu este recomandat pentru tratamentul tulburărilor de lipoproteine.

Cauze metabolice

Cea mai frecventă cauză secundară a dislipoproteinemiei este probabil constelația de anomalii metabolice observate la pacienții cu sindrom metabolic. Constatarea creșterii grăsimii viscerale (obezitate abdominală), a tensiunii arteriale crescute și a toleranței afectate la glucoză se adună adesea cu creșterea trigliceridelor plasmaticice și un nivel redus de HDL-C și reprezintă componentele majore ale sindromului metabolic (vezi și capitolele 42 și 61). Diabetul evident, în special diabetul de tip 2, crește frecvent trigliceridele plasmaticice și reduce HDL-C. Aceste anomalii au implicații prognostice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Controlul slab al diabetului zaharat, obezității și hiperglicemiei moderate până la severe pot duce la hipertrigliceridemie severă cu chilomicronemie și niveluri crescute de VLDL-C. Subiecții cu diabet zaharat de tip 1 slab controlat pot avea și hipertrigliceridemie severă. Lipodistrofia familială (completă sau parțială) poate fi asociată cu creșterea secreției de VLDL. Lipodistrofia Dunnigan, o tulburare genetică cu caracteristici ale sindromului metabolic, rezultă din mutații în cadrul genei lamin A/C și este asociată cu atrofia grăsimii membrelor. Trigliceridele plasmaticice în exces însoțesc adesea tulburările de stocare a glicogenului.

Tulburări renale

La subiecții cu glomerulonefrită și nefropatii cu pierdere de proteine (vezi și capitolul 88), o creștere marcată a secreției de lipoproteine hepatice poate crește nivelul LDL-C, care se poate apropia de nivelurile observate la subiecții cu HF. În schimb, pacienții cu insuficiență renală cronică au un model de hipertrigliceridemie cu HDL-C redus. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv cei care fac hemodializă sau dializă peritoneală cronică ambulatorie, au un prognostic prost și o ateroscleroză accelerată. Studii recente cu statine în

pacienții diabetici supuși dializei în care nu sa demonstrat nicio reducere a obiectivelor cardiovasculare au provocat utilizarea statinelor la astfel de pacienți cu boală renală în stadiu terminal. După transplantul de organe, regimul imunosupresor (glucocorticoizi și ciclosporină) crește de obicei trigliceridele și reduce nivelul HDL-C. Deoarece primitorii de transplant au în general o creștere a riscului cardiovascular, această hiperlipidemie secundară poate justifica tratament. Pacienții cărora li se administrează combinația de statină plus ciclosporină merită titrări atente ale dozei și monitorizare pentru miopatie.

Boala de ficat

Boala hepatică obstructivă, în special ciroza biliară primară, poate duce la formarea unei lipoproteine anormale numită lipoproteină-x. Acest tip de lipoproteină, asociată și cu deficiența LCAT, constă dintr-o particulă asemănătoare LDL cu o reducere marcată a esterilor de colesterol. Formarea extinsă de xantom pe față și pe zonele palmare poate rezulta din acumularea de lipoproteină-x.

Stil de viață

Factorii care contribuie la obezitate, cum ar fi dezechilibrul dintre aportul caloric și consumul de energie, lipsa activității fizice și o dietă bogată în grăsimi saturate și zaharuri rafinate, contribuie în mare parte la nivelurile de lipide și lipoproteine în cadrul unei populații (vezi și capitolul 42).

Medicament

Mai multe medicamente pot modifica lipoproteinele. Diureticele tiazidice pot crește nivelul trigliceridelor plasmatic. Agenții de blocare beta-adrenergici (beta-blocante), în special agenții non-betarselectivi, cresc trigliceridele și scad nivelul HDL-C. Acidul retinoic și estrogenii pot crește nivelul trigliceridelor, uneori în mod dramatic. Corticosteroizii și agenții imunosupresori pot crește nivelurile de trigliceride plasmatic și pot scădea nivelul HDL-C. Estrogenii pot crește semnificativ HDL-C plasmatic și deseori pot crește concentrațiile de trigliceride. Steroizii anabolizanți, folosiți frecvent de sportivii de anduranță sau de culturism, pot provoca hipertrigliceridemie și HDL-C foarte scăzut. Compoziția exactă, doza și frecvența de utilizare a steroizilor anabolizanți sunt adesea imposibil de adunat de la pacient. Utilizarea medicamentelor antipsihotice de a doua generație poate duce la tulburări metabolice, creștere în greutate și anomalii ale lipoproteinelor.²⁵ Utilizarea agenților antiretrovirali foarte activi poate provoca tulburări severe ale lipoproteinelor și o creștere a prevalenței CAD la pacienții cu infecție cronică cu virusul imunodeficienței umane tratați cu astfel de agenți (vezi și capitolul 70).

În practica clinică, multe dislipoproteinemii, altele decât formele genetice menționate mai devreme, au o cauză importantă de mediu. Schimbările stilului de viață (dieta, exerciții fizice, reducerea obezității abdominale) ar trebui să formeze fundația pentru tratamentul majorității dislipidemiilor. Efectele modificărilor marcate ale stilului de viață, reducerea grăsimilor alimentare, în special grăsimile saturate, și exercițiile fizice pot îmbunătăți factorii de risc cardiovascular. Datele clinice riguroase care arată că aceste măsuri îmbunătățesc rezultatele și implementarea lor într-o manieră susținută în practică s-au dovedit însă mai dificile.

MANAGEMENT FARMACOLOGIC

AL RISCULUI LIPIDELOR (TABELUL 45-6)

Rășini care leagă acizii biliari

Rășinile care leagă acizii biliari întrerup circulația enterohepatică a acizilor biliari prin inhibarea reabsorbției acestora în intestin (locul de reabsorbție a mai mult de 90% din acizii biliari). În prezent, utilizarea lor principală este terapia adjuvantă la pacienții cu hipercolesterolemie severă secundară creșterii LDL-C. Deoarece rășinile care leagă acidul biliar nu sunt absorbite sistemic (rămân în intestin și sunt eliminate în scaun), ele sunt considerate sigure la copii. Colestiramina (Questran) este utilizată în doze unitare de 4 g sub formă de pulbere, iar colestipolul (Colestid) este utilizat în doze unitare de 5 g. Dozele eficiente variază de la 2 la 6 doze unitare/zi, întotdeauna luate cu mesele. Cele mai importante efecte secundare sunt predominant gastrointestinale:

TABELUL 45-6 Medicamente actuale pentru scăderea lipidelor

*A se evita la pacienții cu insuficiența renală. Nu se recomandă în asociere cu statine.

*A se utiliza cu prudență la pacienții cu diabet zaharat sau intoleranță la glucoză.

constipație, o senzație de plenitudine și disconfort gastro-intestinal. Aceste medicamente pot provoca hipertrigliceridemie. Scăderea absorbției medicamentelor administrate concomitent impune programarea atentă a altor medicamente cu 1 oră înainte sau 4 ore după ce pacientul ia rășini care leagă acidul biliar. Rășinile care leagă acidul biliar pot fi utilizate în combinație cu statine și/sau inhibitori de absorbție a colesterolului în cazurile de hipercolesterolemie severă. Colesevelam este o rășină de bioinginerie care leagă acidul biliar, care are o capacitate de aproximativ de două ori mai mare de a lega colesterolul decât colestiramina. În doze de 3,8 până la 4,5 g/zi, poate fi o terapie utilă de linia a treia pentru pacienții care nu își îndeplinesc obiectivele de LDL-C sau la care efectele secundare ale statinelor împiedică utilizarea lor optimă. Colesevelam poate, de asemenea, să scadă hemoglobina glicată A1c (HbA1c), făcând astfel acest medicament un adjuvant potențial util în tratamentul pacienților cu diabet zaharat complicat. Chiar dacă relativ puține interacțiuni medicament-medicament au fost raportate cu colesevelam, prudența justifică totuși o schemă de dozare atentă (4 ore), ceea ce face ca utilizarea tuturor rășinilor care leagă acidul biliar este greoaie la pacienții care iau mai multe medicamente.

Inhibitori ai hidroximetilglutaril-coenzimei A reductazei (statine)

Mecanisme de acțiune

Statinele inhibă enzima HMG-CoA reductază și previn formarea mevalonatului, etapa de limitare a vitezei a sintezei sterolului. Pentru a menține homeostazia colesterolului celular, expresia LDL-R crește și rata de formare a esterului de colesterol scade. Aceste ajustări homeostatice ale inhibiției HMG-CoA reductazei cresc clearance-ul LDL-C din plasmă și scad producția hepatică de VLDL și LDL. Pe lângă blocarea sintezei colesterolului, statinele interferează și cu sinteza intermediarilor lipidici cu efecte biologice importante. În colesterolul sintetic

moleculele intermediare de dimetilalil pirofosfat sunt metabolizate de preniltransferază în geranil pirofosfat și ulterior în farnesil pirofosfat. Acest pas are loc înainte de formarea squalenelor. Acești intermediari, geranilgeranil și farnesil, participă la prenilarea proteinelor, un mecanism prin care un fragment lipidic se atașează covalent la o proteină, permițând astfel ancorarea în membranele celulare și îmbunătățirea activității sale biologice. Proteinele prenilate importante în semnalizarea cardiovasculară includ proteinele care leagă guanozin-trifosfatul Rho A, Rac și Ras. Statinele pot crește HDL-C parțial prin prevenirea geranilgeranilării Rho A și a fosforilării receptorului alfa activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR- α), un factor care reglează transcripția apo A1.

Prenilarea alterată a proteinelor poate media, de asemenea, unele dintre efectele atribuite statinelor care nu sunt legate de o reducere a nivelurilor de LDL-C.

Ateroscleroza implică inflamație (vezi capitolele 41 și 42). Statinele scad proteina C reactivă (CRP), măresc conținutul de collagen al plăcii aterosclerotice, modifică funcția endotelială și scad componenta inflamatorie a plăcii. Importanța clinică a acestor posibile acțiuni independente de LDL și diferențele de eficacitate între statine pentru o anumită reducere procentuală a LDL-C rămân speculative.

Farmacologia statinelor

Medicamentele disponibile în prezent sunt fluvastatina (Lescol), 20 până la 80 mg/zi; lovastatin (Mevacor), 20 până la 80 mg/zi; pravastatină (Pravachol), 20 până la 40 mg/zi; simvastatină (Zocor), 10 până la 40 mg/zi (doza de 80 mg poate crește riscul de rabdomioliză, în special în primul an de tratament); atorvastatină (Lipitor), 10 până la 80 mg/zi; și rosuvastatină (Crestor), 5 până la 40 mg/zi. Pitavastatină (Livalo) 2 până la 4 mg/zi, este disponibilă în unele țări. Medicamentele concomitente care interferează cu metabolismul statinelor prin inhibarea sistemelor citocromului P-450 3A4 și 2C9 pot crește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Astfel de agenți includ antibiotice, medicamente antifungice, anumite medicamente antivirale, suc de grepfrut, ciclosporină, amiodarona și multe altele. Efectele secundare majore ale statinelor au fost atribuite simptomelor musculare, de la mialgii difuze (niveluri normale ale creatininei kinazei [CK]), observate la până la 10% dintre utilizatorii de statine, până la miozită, definită ca durere musculară difuză cu dovezi de inflamație musculară și niveluri crescute de CK. Nivelurile crescute de CK sunt identificate la o minoritate de utilizatori de statine, iar o legătură cauzală trebuie stabilită prin reprovocare. În multe cazuri de miozită asociată statinei, se identifică o boală neuromusculară (incluzând miozită și miopatii de origine genetică și compresia măduvei spinării). Rareori, rabdomioliza poate fi asociată cu utilizarea statinei. Această situație care pune viața în pericol este adesea asociată cu factori predispozanți (vârsta înaintată, fragilitate, insuficiență renală, șoc, utilizarea concomitentă de agenți antifungici, antibiotice, derivatul acidului fibric gemfibrozil și hipotiroidism)²⁷.

Statinele sunt în general bine tolerate; reacțiile adverse includ creșterea reversibilă a transaminazelor și miozita, care necesită întreruperea utilizării medicamentului la mai puțin de 1% dintre pacienți. După inițierea terapiei cu statine, răspunsul trebuie verificat în primele 3 luni, împreună cu nivelurile transaminazelor și CK. Ulterior, judecata clinică ar trebui să dicteze intervalul dintre vizitele de urmărire. Deși vizitele frecvente probabil nu sunt utile pentru detectarea reacțiilor adverse grave, ele servesc la încurajarea conformității și a aderării la modificările dietei și ale stilului de viață.

Studii clinice cu statine

Douăzeci și șapte de studii cu mai mult de 1000 de subiecți repartizați aleatoriu la o statină față de un placebo (sau un comparator de statine) au raportat efectele statinelor asupra rezultatelor cardiovasculare (revizuite în versiunile anterioare ale acestui capitol și în altă

parte^{2,28}). Investigarea unei strategii de „LDL mai scăzut este mai bine”, cinci studii au comparat reducerea moderată cu cea mai puternică a LDL-C prin utilizarea dozelor maxime de atorvastatină sau simvastatină. De la A la Z (Aggrastat la Zocor), PROVE-IT (Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Scădere incrementală a punctelor finale prin scăderea agresivă a lipidelor) și SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Additional Reductions in LdC) au arătat că reducerea intensă a colesterolului și a colesterolului HDL la pacienții cu risc ridicat sau foarte mare de evenimente recurente CAD, riscul a redus și mai mult în comparație cu o scădere mai modestă a LDL-C. O meta-analiză recentă a studiilor cu statine a compilat aceste date (Fig. 45-6).²⁸ Luată împreună, aceste date susțin inițierea promptă a terapiei cu statine foarte eficiente la pacienții cu sindroame coronariene acute. De asemenea, începerea administrării statinei în spital poate îmbunătăți complianța la externare.

Înainte de disponibilitatea statinelor extrem de eficiente, o serie de studii angiografice mici au demonstrat progresia încetinită a stenozei cu terapii dietetice sau diferite medicamente pentru a gestiona colesterolul total și LDL-C crescute. Apariția statinelor de generație ulterioară a permis o reducere mai agresivă a LDL-C. Studiul REVERSAL (Reversarea aterosclerozei cu Lipitor) a folosit ultrasonografia intravasculară (IVUS) pentru a examina efectul diferitelor grade de scădere a lipidelor asupra volumului plăcii. Pe o perioadă de 18 luni, pacienții tratați cu pravastatină (40 mg/zi) au avut o scădere cu 25% a LDL-C, iar cei alocați aleatoriu la atorvastatină (80 mg/zi) au avut o scădere cu 46% până la un nivel mediu de LDL-C de 79 mg/dL (2,6 mmol/L). Regimul mai agresiv de scădere a lipidelor a redus volumul leziunii. Obiectivul principal a fost o reducere a volumului total de aterom, care a crescut cu 0,4% cu pravastatina, dar a scăzut cu 2,7% ($P = 0,02$) cu atorvastatina. Studiul ASTEROID a evaluat dacă 24 de luni de tratament cu rosuvastatină, 40 mg, au dus la regresia aterosclerozei coronariene măsurată prin IVUS la 507 pacienți. În timpul tratamentului cu rosuvastatină, 40 mg, LDL-C a scăzut de la 130 mg/dL (3,4 mmol/L) la 61 mg/dL (1,6 mmol/L); HDL-C a crescut cu 14,7%. Un total de 349 de pacienți au fost supuși IVUS de urmărire după 2 ani. Au fost utilizați mai mulți parametri de eficacitate: modificarea mediană a volumului procentual de aterom a scăzut cu 0,79%, iar modificarea mediană în subsegmentul cel mai bolnav a scăzut cu 5,6% (ambele $P < 0,001$). Nu a fost utilizat nici un grup de control sau comparator. ASTEROID a arătat că rosuvastatina la o doză de 40 mg promovează regresia aterosclerozei coronariene. Studiul SATURN a comparat efectele rosuvastatinei, 40 mg, cu cele ale atorvastatinei, 80 mg, asupra leziunilor coronariene prin IVUS. Ambele medicamente s-au dovedit echivalente în capacitatea lor de a reduce progresia leziunilor.²⁹

Utilizarea statinelor în anumite populații

Subiecții diabetici

Pacienții cu diabet ar trebui să primească o statină. Mai multe studii observaționale au documentat un risc semnificativ crescut de boală coronariană (CHD) la diabeticii adulți pe termen lung. Strategiile preventive cu aspirină, inhibitori ai angiotensinei convertază, control glicemic strict și statine au arătat toate beneficii. Datele din meta-analiză CTT

(Cholesterol Treatment Trialists) a studiilor cu statine la subiecții cu diabet zaharat au arătat o reducere cu 21% a evenimentelor BCV și un beneficiu de 9% pentru mortalitatea de toate cauzele în favoarea statinelor.³⁰ Datele actuale demonstrează că beneficiile terapiei cu statine depășesc cu mult riscul de dezvoltare a diabetului.²⁸

Pacienți mai în vârstă

Pacienții vârstnici reprezintă o provocare specială; vârsta reprezintă cea mai mare parte a riscului cardiovascular atribuit la pacienții cu vârsta peste 75 sau 80 de ani, iar valoarea predictivă a colesterolului crescut scade odată cu vârsta. O meta-analiză recentă a studiilor cu statine, folosind date privind pacienții cu vârsta peste 75 de ani, a arătat o reducere relativă cu 22% a mortalității de orice cauză. Această analiză nu oferă motive pentru retragerea statinelor de la pacienții în vârstă, dacă este indicat clinic. Medicii trebuie totuși să fie precauți în implementarea strategiilor preventive la pacienții în vârstă care iau deja mai multe medicamente. De îngrijorare, vârsta a fost determinantul major al riscului cardiovascular în studiul Framingham Heart. Trebuie aplicat raționamentul clinic înainte de a lua în considerare utilizarea statinei la un subiect vârstnic altfel sănătos.

Femei

Controversele au apărut pe baza analizei selective a datelor care arată o lipsă de beneficiu al statinelor la femei, în special în cadrul prevenirii primare. Majoritatea studiilor nu au avut putere statistică pentru a arăta un efect la femei. O meta-analiză a studiilor cu statine care au implicat femei a arătat o reducere semnificativă statistic a obiectivului primar

VI

Cardiologie preventivă

Reducerea evenimentelor LDL-C (% pe an).

(mmol/l)

Statină/mai mult Control/mai puțin

RR neponderat (CI)

RR (CI) per reducerea cu 1 mmol/L a LDL-C

406 (11,3%)

889 (4,0%)

938 (5,2%) 1347 (3,6%)

257 (7,2%)

458 (13,1%)

1164 (5,4%)

1106 (6,3%)

1406 (3,8%)

282 (8,1%)

Trend x23- 12.4

(P = 0,0004)

Trend x 23 -3,7

(P = 0,05)

4416/19783

(5,3%)

796 (8,2%) 2043 (4,3%)

293 (6,4%)

123 (2,4%) -

(1,0%) -

307 (1,9%)

100 (3,8%)

318 (2,1%)

495 (5,6%)

553 (6,3%) 1153 (5,2%)

136 (3,3%)

368 (8,3%)

201 (1,2%)

(9,0%)

174 (2,2%)

162 (10,1%)

140 (2,7%)

140 (0,7%)

812 (3,5%)

231 (6,1%)

0,85 (0,82-0,89)

P < 0,0001

0,72 (0,66-0,78)

P < 0,0001

Subtotal (21 încercări) 1,07 7136/64744

(2,8%)

8934/64782

(3,6%)

În total (26 de încercări)

10973/84573

(3,2%)

13350/84565

(4,0%)

Trend x 23- 32.3

(P < 0,0001)

0,78 (0,76-0,81)

P < 0,0001

Tendință x 23 - 0,6

(P = 0,4)

<b 0,79 (0,77-0,81)

P < 0,0001

4> 0,78 (0,76-0,80)

P < 0,0001

Eterogenitate între statină vs control și mai mult vs mai puțin

- înainte de a lua în considerare diferențele LDL: χ^2 3 - 10,7 (P = 0,001)

0,5 0,75 1 1,25 1,5

Statină/mai bine Control/mai puțin mai bine

0,5 0,75 1 1,25 1,5

Statină/mai bine Control/mai puțin mai bine

FIGURA 45-6 Meta-analiză a studiilor clinice de terapie cu statine: reducerea proporțională a infarctului miocardic nonfatal sau a morții prin boală coronariană versus reducerea absolută a LDL-C. Efectele asupra evenimentelor vasculare majore sunt prezentate pentru fiecare dintre cele 26 de studii incluse în meta-analiză. În panoul din stânga, ratele neponderate (RR) pentru fiecare studiu sunt reprezentate grafic împreună cu 99% CI. În panoul din dreapta, RR-urile sunt ponderate pentru 1,0 mmol/L diferență de LDL-C la 1 an. Subtotalurile și totalurile cu IC de 95% sunt afișate prin diamante deschise. (De la Baigent C, Blackwell L, Emberson J și colab.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intensive a colesterolului LDL: o meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate. Lancet 376:1670, 2010.)

de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, deces cauzat de BCV, revascularizare arterială și spitalizare pentru angină instabilă în favoarea statinelor. Datele disponibile privind rezultatele nu susțin afirmația că statinele nu conferă protecție cardiovasculară femeilor^{31,32}.

non-albi

Studiul INTERHEART a arătat universalitatea factorilor de risc cardiovascular într-un studiu pe aproape 15.000 de pacienți cu infarct miocardic acut versus martori sănătoși.³³ Chiar dacă majoritatea studiilor subreprezintă numărul de non-albi și diferite grupuri etnice, datele actuale nu oferă niciun motiv să credem că terapia hipolipemiantă nu va reduce riscul cardiovascular la diferite grupuri etnice. Studiul MEGA a inclus bărbați și femei japoneze. JUPITER a inclus mai mult de 4400 de indivizi negri sau hispanici și nu a arătat nicio eterogenitate ca răspuns la terapia cu statine în comparație cu indivizii albi.

Insuficiență cardiacă avansată

Studii recente au abordat problema tratamentului cu statine la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată (fracția de ejeție a ventriculului stâng <30%). Studiile CORONA (Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure) și GISSI au examinat efectul rosuvastatinei asupra rezultatelor cardiovasculare la subiecții cu funcție sistolică redusă.

Aceste studii sugerează că terapia cu statine nu reduce morbiditatea sau mortalitatea legată de BCV la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată de cauză ischemică sau neischemică.

Insuficiență renală

Mai multe studii au examinat utilizarea statinelor la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții supuși hemodializei pentru boală renală în stadiu terminal. SHARP (Study of Heart and Renal Protection) a examinat efectele simvastatinei în monoterapie sau în combinație cu ezetimib la pacienții cu insuficiență renală (N = 9270, dintre care 3023 erau tratați cu dializă). După o urmărire mediană de aproximativ 5 ani, a avut loc o reducere proporțională de 17% a evenimentelor aterosclerotice majore (11,3% în grupul simvastatină plus ezetimib față de 13,4% în grupul placebo; risc relativ [RR], 0,83; 95% interval de încredere [IC], 0,74; 2 p = 0,74; meta-analiză a studiilor care includ pacienți cu insuficiență renală, statine au redus mortalitatea de toate cauzele (RR, 0,81; IC 95%, 0,74 până la 0,88), mortalitatea cardiovasculară (RR, 0,78; IC, 0,68 până la 0,89) și evenimentele cardiovasculare (RR, 0,76; IC, 0,83 până la 0,73). Dovezile de calitate moderată până la înaltă au indicat că statinele au avut un efect redus sau deloc asupra mortalității de orice cauză (RR, 0,96; CI, 0,88 până la 1,04), mortalității cardiovasculare (RR, 0,94; CI, 0,82 până la 1,07) sau evenimentelor cardiovasculare (RR, 0,9; CI, 0,87 până la 0,87 până la 0,87 la pacienții sub 0,03) bolile renale cronice au un risc cardiovascular cel puțin echivalent cu cel al pacienților cu diabet zaharat, subliniind astfel necesitatea recunoașterii prompte și a terapiei agresive.³⁶ Cu toate acestea, nu este clar dacă brevettele cu insuficiență renală terminală supuse dializei beneficiază de terapii de scădere a LDL-C.

Luată împreună, studiile cu insuficiență cardiacă și studiile cu insuficiență renală sugerează că strategiile de management al lipidelor la pacienții cu boală renală în stadiu terminal produc o îmbunătățire limitată a rezultatelor. Raționamentul clinic trebuie să cântărească cu atenție beneficiile unor astfel de măsuri preventive la acești pacienți.

Riscuri asociate cu colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută

Luată împreună cu dovezile cumulate din datele privind rezultatele clinice la scară largă, atingerea unui nivel scăzut al colesterolului total și al LDL-C scade riscul cardiovascular. Unii și-au exprimat îngrijorarea că nivelul scăzut de LDL-C ar putea afecta sănătatea. Mai multe linii de dovezi pledează împotriva acestei preocupări. (1) Majoritatea animalelor au puțin sau deloc LDL-C și produc particule de LDL numai atunci când consumul alimentar de colesterol și grăsimi saturate crește. (2) Datorită importanței sale în funcțiile celulare, majoritatea (dacă nu toate) tipurile de celule au mecanismul celular pentru a produce colesterolul în mod endogen. (3) Sistemul de transport HDL, prin receptorul SR-B1, pare să fie capabil să livreze colesterolul din surse hepatice către organe. (4) Stările de deficit de LDL la oameni, hipobetalipoproteinemia cauzată de mutații în gena APOB și mutațiile cu pierdere a funcției din gena PCSK9 sunt asociate cu sănătatea normală și cu o reducere marcată a evenimentelor cardiovasculare de-a lungul vieții. Nu a prezentat creșteri ale cancerelor, bolilor renale sau hepatice sau accidentelor vasculare cerebrale hemoragice, deși o pătrime dintre pacienți au atins o concentrație de LDL-C mai mică de 44 mg/dL (1,2

mmol/L) timp de până la 5 ani. Meta-analiza CTT a studiilor cu statine nu a identificat niciun semnal de rău la pacienții tratați cu statine.

Vizează tratamentul cu statine

Deoarece interacțiunea mai multor factori de risc coronarian a primit o importanță clinică mai mare, recomandările pentru practica clinică au îmbrățișat din ce în ce mai mult conceptul de management global al riscului (vezi capitolul 42). Algoritmii de risc global iau în considerare nu numai colesterolul total, ci și HDL-C, fumatul, vârsta, hipertensiunea și sexul (vezi capitolul 42). Instrumente sunt disponibile online pentru a determina riscul de 10 ani pentru dezvoltarea BCV. Scorul de risc Framingham³⁸ formează baza pentru determinarea riscului în America de Nord și Canada.³⁹ Scorul European (Systemic CORonary Risk Evaluation) determină riscul de deces cardiovascular și este utilizat în multe țări europene.⁴⁰ Scorul de risc Reynolds include istoricul familial și starea inflamatorie.⁴¹

Deoarece evaluarea globală a riscului mută accentul de la numai lipidele anormale la profilul de risc general al pacientului, ridică o problemă importantă pentru viitorul managementului lipidelor. Adică, decizia de a iniția modificarea lipidelor pentru reducerea riscului cardiovascular ar trebui să se bazeze pe risc crescut sau colesterol ridicat? Studii recente au evaluat această întrebare.

Au fost revizuite recent studii mari de terapie cu statine care implică prevenirea secundară a CAD și sindroamele coronariene acute, prevenirea primară cu risc ridicat și prevenirea primară selectivă. Există o oarecare suprapunere între studii în ceea ce privește criteriile de intrare, mai ales în ceea ce privește prevenirea secundară și prevenirea cu risc ridicat. Unele studii includ subiecți diabetici, iar altele folosesc diabetul ca criteriu de intrare. Datele cumulate indică faptul că (1) terapia cu statine scade riscul relativ de evenimente cardiovasculare majore în raport cu magnitudinea absolută a reducerii LDL-C; (2) statinele sunt bine tolerate și beneficiile la majoritatea pacienților depășesc cu mult riscurile potențiale; (3) beneficiile absolute se corelează cu riscul inițial — din punct de vedere pur economic, cu cât riscul cardiovascular este mai mare, cu atât beneficiul este mai mare; și, în mod paradoxal, (4) impactul pe scară largă al reducerii LDL-C asupra unei populații cu risc mai scăzut este probabil să confere beneficii societale în ceea ce privește reducerea BCV, deși la un cost monetar ridicat.^{2,37}

Statine și risc pentru diabet

Utilizarea statinelor este asociată cu o creștere mică, dar semnificativă a diabetului zaharat.⁴² O analiză ulterioară a datelor studiului clinic arată că statinele grăbesc diagnosticul aproape exclusiv la subiecții cu factori de risc preexistenți pentru dezvoltarea diabetului zaharat, cum ar fi creșterea nivelului inițial al glucozei plasmatice (Fig. 45-7).⁴³ Pe baza datelor disponibile din studiile clinice, riscul covârșitor al utilizării statine sau beneficii secundare în prevenție este mare. BCV depășește riscul mic de dezvoltare a diabetului (Fig. 45-8).²⁸ Cu toate acestea, terapia cu statine ar trebui să însoțească o dietă și

un program de exerciții fizice menite să obțină o dietă sănătoasă și o greutate corporală ideală.

Inhibitori de absorbție a colesterolului

Dezvoltarea inhibitorilor selectivi ai absorbției intestinale a sterolului s-a adăugat la tratamentul tulburărilor lipoproteice. Ezetimiba este

FĂRĂ FACTOR DE RISC MAJOR PENTRU DIABET

LU

CD 0.10-

<

Q

Număr în pericol

Rosuvastatin 3065 2969 2902 2477 1555

Placebo 3030 2944 2856 2448 1521

FOLLOW-UP (ani)

Număr în pericol

Rosuvastatin 5743 5564 5394 4515 2639 1330 870 624 365 126

Placebo 5765 5600 5442 4580 2685 1386 909 644 368 128

FIGURA 45-7 Tratamentul cu statine nu provoacă diabet la cei fără factori de risc majori. Incidența cumulativă a diabetului este prezentată la participanții cu (sus) și fără (jos) factori de risc majori pentru diabet (sindrom metabolic, glucoză a jeun afectată, indice de masă corporală de 30 kg/m² sau mai mare sau HbA1c mai mare de 6% la intrare). Cei cu astfel de factori de risc au trecut pragul pentru diagnosticarea diabetului zaharat doar cu 54 săptămâni. (De la Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al: Cardiovascular benefits and diabet risks of statin therapy in primary prevention: An analysis from the JUPITER trial. Lancet 380:565, 2012.)

primul astfel de compus. Ezetimibul limitează absorbția selectivă a colesterolului și a altor steroli de către celulele epiteliale intestinale prin interferarea cu NPC1L1. Acest agent a fost utilizat la pacienții cu niveluri de LDL-C peste țintă, în timp ce au primit doza de statină maxim tolerată. Ezetimiba scade LDL-C cu aproximativ 18% și se adaugă la efectul

statinelor. Deoarece ezetimibul previne și absorbția intestinală a sitosterolului, acesta ar putea fi medicamentul de alegere în cazurile de sitosterolemie. Doza curentă de ezetimib este de 10 mg/zi. Studiile care evaluează efectele ezetimibului asupra obiectivelor cardiovasculare sunt în curs de desfășurare.³⁰ Rezultatul recent publicat al SHARP sugerează că ezetimibul combinat cu terapia cu simvastatină poate reduce evenimentele cardiovasculare la subiecții cu insuficiență renală avansată.

Derivați de acid fibric (fibrati)

În prezent, în Statele Unite sunt disponibili doi derivați ai acidului fibric. Gemfibrozil (Lopid) se utilizează în doză de 600 mg de două ori pe zi și este indicat pentru hipertrigliceridemie și în prevenirea secundară a BCV la pacienții cu niveluri scăzute de HDL-C. Aceste din urmă recomandări se bazează pe VA-HIT (Veterans Administration HDL Intervention Trial). Doza de fenofibrat (TriCor, Trilipix, Lipidil Micro, Lipidil EZ) este de 200 mg/zi, iar o nouă formulare este disponibilă pentru a varia doza de la 40 mg (în special la pacienții cu insuficiență renală) la 267 mg/zi. În alte țări, sunt disponibile ciprofibratul (Lipanthyl, Lipanor), clofibratul (Atromid) și bezafibratul (Bezalip).

Mecanismul de acțiune al fibratilor implică interacțiunea cu factorul de transcripție nuclear PPAR- α , care reglează transcripția genelor LPL, apo C-II și apo AI. Efectele secundare ale fibratilor includ manifestări cutanate, efecte gastrointestinale (disconfort abdominal, litogenitate biliară crescută), disfuncție erectilă, niveluri crescute ale transaminazelor, interacțiune cu anticoagulante orale și homocisteină plasmatică crescută, în special cu fenofibrat și, într-o măsură mai mică, cu bezafibrat. Deoarece fibratii cresc activitatea LPL, nivelurile de LDL-C pot crește la pacienții cu hipertrigliceridemie tratați cu această clasă de medicamente. Fibratii, în special gemfibrozil, pot inhiba glucuronidarea statinelor și astfel pot întârzia eliminarea acestora. Din acest motiv, gemfibrozilul combinat cu statine poate crește riscul de miotoxicitate; prin urmare o astfel de combinație este contraindicată. Utilitatea clinică a fibratilor nu este bine stabilită, în special având în vedere eșecul studiilor FIELD și ACCORD de a-și atinge obiectivele primare. Analizele subgroupurilor sugerează un beneficiu al unor fibrati la indivizii cu niveluri inițiale ridicate ale trigliceridelor, dar niciun studiu final mare nu a testat această presupunere în mod riguros. Unii susțin utilizarea lor la subiecții cu risc foarte ridicat, cum ar fi pacienții diabetici cu BCV și pacienții cu insuficiență renală.⁴⁴

Studiile mai vechi cu fibrati, cum ar fi Helsinki Heart Study, BIP și VA-HIT, au o relevanță mică pentru practica curentă, deoarece nu au folosit statine, care ar fi considerate standard de îngrijire astăzi pentru majoritatea pacienților eligibili pentru terapia cu fibrati. Gemfibrozil, utilizat în astfel de studii mai vechi, are o relevanță redusă pentru terapia actuală din cauza interacțiunii medicament-medicament care face contraindicată administrarea concomitentă cu statine. Studiul FIELD a examinat efectul fenofibratului, 200 mg/zi, asupra dezvoltării CHD la 9795 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 50 și 75 de ani cu diabet zaharat timp de 5 ani. Obiectivul principal compus al decesului cauzat de CHD sau al infarctului miocardic nefatal nu a diferit semnificativ între grupurile cu fenofibrat și placebo (5,2% față de 5,8%, $P = 0,16$). O „scădere” mai mare a utilizării statinelor în grupul placebo

(17%) față de grupul cu fenofibrat (8%) ar putea să fi condus la subestimarea unui beneficiu potențial al fibratului. Studiul ACCORD a examinat efectul controlului strict al diabetului (HbA1c <6%), al controlului tensiunii arteriale și al utilizării fenofibratului la subiecții cu diabet tratați pe fundalul terapiei obligatorii cu statine. Brațul fenofibrat al studiului nu și-a îndeplinit obiectivul principal. Chiar dacă efectul general al fibraților este neutru asupra mortalității cardiovasculare, analiza de subgrup sugerează că fibrații ar putea fi indicați la subiecții cu risc crescut, cu risc cardiovascular rezidual, caracterizat prin niveluri crescute de trigliceride, HDL-C redus și non-HDL-C crescut, care primesc terapie cu statine.⁴⁵

O altă considerație la utilizarea fibraților este prevenirea teoretică a pancreatitei la pacienții cu hipertrigliceridemie severă (>11 mmol/L; 1000 mg/dL). Cu toate acestea, fibrații au o utilitate redusă la pacienții cu deficiență de LPL și hiperchilomicronemie. Modificări ale stilului de viață, inclusiv o reducere marcată a grăsimilor, în special a grăsimilor saturate; strâns

controlul glicemiei la diabetici; evitarea consumului de alcool; mese frecvente mici în timpul fazei acute a unui episod sever de hipertrigliceridemie; consumul de ulei de pește; și evitarea estrogenilor la femei rămân elementele fundamentale ale prevenirii pancreatitei la indivizii hipertrigliceridemici.

Acid nicotinic (niacina)

Niacina crește HDL-C și scade nivelul de trigliceride, dar are efecte mai modeste asupra nivelurilor de LDL. Niacina necesită doze cuprinse între 2000 și 3000 mg/zi în trei doze separate pentru a maximiza efectele asupra nivelului lipidelor. O schemă de dozare crescândă pentru a atinge doza completă în 2 până la 3 săptămâni, mai degrabă decât începerea cu doza completă, poate ajuta la gestionarea efectelor adverse ale acestui agent. Formele de niacină cu eliberare lentă, inclusiv Niaspan (1 până la 2 g/zi), scad profilul efectelor secundare ale medicamentului. Aportul zilnic de aspirină poate atenua înroșirea pielii, la fel ca laropirantolul antagonist al receptorului prostaglandinei D2 (DP1). Niacina scade secreția hepatică de VLDL și reduce mobilizarea FFA la periferie. În urmărirea pe termen lung a Proiectului de medicamente coronariene, care a fost efectuat înainte de disponibilitatea statinelor, niacina a scăzut mortalitatea la 15 ani. Efectele secundare minore semnificative și comune, acțiunile adverse grave mult mai puțin frecvente și dezvoltarea statinelor împiedică utilizarea acestuia. Efectele secundare ale niacinei includ înroșirea feței, hiperuricemia, hiperglicemia, hepatotoxicitatea, acanthosis nigricans și gastrita. Niacina cu acțiune prelungită are avantajul unui program de dozare de o dată sau de două ori pe zi, dar preparatele mai vechi de niacină cu eliberare lentă au fost potențial mai hepatotoxice. Niacina crește în mod eficient nivelurile de HDL-C și, în combinație cu o statină în doză mică, poate întârzia progresia angiografică a CAD și poate scădea frecvența evenimentelor cardiace adverse. Mecanismul de acțiune al niacinei rămâne nedeterminat. Identificarea receptorilor de suprafață celulară pentru acidul nicotinic care aparțin superfamiliei heptahelice cuplate cu proteina G (GPR109A) nu ține cont de efectele de scădere a lipidelor.⁴⁶ Studiile clinice recente nu susțin capacitatea terapiei cu niacină de a

îmbunătăți rezultatele cardiovasculare la pacienții care primesc statine. AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes) a testat ipoteza că pacienții cu CAD tratați optim cu o statină, dar cu dislipidemie aterogenă reziduală (HDL-C scăzut și trigliceride ridicate) ar beneficia de niacină, 2 g/zi. Studiul a fost oprit brusc după 3 ani din cauza lipsei de efect benefic asupra rezultatului primar.⁴⁷ Studiul mare HPS2-THRIVE (Studiu de protecție a inimii 2 — Tratamentul HDL pentru a reduce incidența evenimentelor vasculare) a repartizat aleatoriu 25.673 de persoane cu BCV unei strategii de reducere a LDL-C, cu obiectivul de reducere a LDL-C, dacă este necesar, pentru atingerea obiectivului de ezetimita, dacă este necesar. singur sau în combinație cu niacină, 2 g/zi sau laropirant pentru a limita înroșirea cutanată.⁴⁸ Anchetatorii THRIVE au anunțat în decembrie 2012 că această intervenție nu a produs reduceri semnificative clinic ale evenimentelor cardiovasculare. Rezultatele AIM-HIGH și THRIVE pun la îndoială capacitatea niacinei de a reduce riscul cardiovascular și prezintă încă o provocare pentru ipoteza că creșterea HDL poate îmbunătăți rezultatele persoanelor tratate cu statine.

Inhibitori ai proteinei de transfer a colesterol ester Inhibarea CETP de către agenți farmacologici imită starea genetică heterozigotă de deficit de CETP (vezi Fig. 45-4, calea @). Dintre câțiva agenți testați pe oameni, torcetrapibul s-a dovedit toxic și a crescut mortalitatea, un efect atribuit efectelor în afara țintei. Dalcetrapib, un alt inhibitor al CETP, a avut efecte mai modeste asupra HDL-C și LDL-C, iar investigațiile privind utilizarea lui au fost oprite din cauza lipsei de efect în studiile clinice.⁴⁹ Doi inhibitori CETP, anacetrapib și evacetrapib, sunt supuși unor studii clinice ample, bazate pe rezultate. În studiul DEFINE (Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with Anacetrapib), HDL-C a fost crescut cu 138% și LDL-C a scăzut cu aproape 40%. Nu a existat niciun efect nefavorabil asupra tensiunii arteriale sau asupra markerilor de mineralocorticoid și homeostazie a potasiului.⁵⁰ Inhibitorii CETP cresc în mod semnificativ particulele HDL mai mari și mai puternice; aceste particule par să promoveze eficient efluxul de colesterol celular. Rezultatele acestor studii în curs sunt așteptate până în 2016 până în 2017. Din cauza efectelor semnificative de scădere a LDL-C ale inhibitorului CETP anacetrapib, se poate dovedi dificil de determinat dacă vreun beneficiu pe care îl produce este derivat din creșterea nivelului de HDL-C.

Uleiuri de pește

Uleiurile de pește sunt bogate în acizi grași polinesaturați precum acidul eicosapentaenoic sau acidul docosahexaenoic, primul dublu pe poziția omega-3. Acești acizi grași scad nivelul trigliceridelor plasmatic și au proprietăți antitrombotice. Deși sunt utilizate pentru tratamentul hipertrigliceridemie, acestea sunt rezervate pacienților cu hipertrigliceridemie severă refractară la terapia convențională. Uleiurile de pește scad sinteza VLDL și scad VLDL apo B. Răspunsul la uleiurile de pește depinde de doză, fiind necesar un aport zilnic de până la 10 g de acid eicosapentaenoic sau acid docosahexaenoic pentru reducerea maximă a nivelurilor de trigliceride plasmatic. Uleiurile de pește pot crește nivelul de LDL. O formă

de prescripție de acizi grași omega-3 a devenit disponibilă în Statele Unite pentru utilizare la pacienții cu hipertrigliceridemie extremă (>500 mg/L sau 5,6 mmol/L). O dietă care conține grăsimi polinesaturate poate fi benefică în ceea ce privește sănătatea cardiovasculară.⁵¹ Ne lipsesc studiile clinice solide și riguroase care să examineze efectele uleiului de pește asupra infarctului miocardic și a accidentelor vasculare cerebrale.

Fitosteroli

Fitosterolii sunt derivați ai colesterolului din plante și copaci. Ele interferează cu formarea micelilor în intestin și împiedică absorbția intestinală a colesterolului. Sunt disponibile ca „nutraceutice” și sunt încorporate în margarine moi. Sterolii se pot dovedi utili pentru managementul adjuvant al tulburărilor de lipoproteine, iar ghidurile actuale le includ ca parte a regimului terapeutic de schimbare a stilului de viață.

Agenți romani

În hipercolesterolemia severă, în special hipercolesterolemia autosomal dominantă, au fost aprobate mai multe abordări pentru a reduce LDL-C. Inhibarea MTP cu moleculă mică de lomitapide reduce LDL-C cu aproximativ 50%.⁵² O altă abordare este de a inhiba ARNm apo B cu oligonucleotide antisens legate de fosforotioat. Mipomersen este primul astfel de compus aprobat pentru utilizare limitată la pacienții cu FH homozigotă. Reduceri de 20% până la 30% ale LDL-C sunt observate cu mipomersen.⁵³ Deși au fost ridicate preocupări legate de siguranță cu acești compuși, se consideră că severitatea FH homozigotă justifică noi căi terapeutice. Inhibarea sintezei și secreției de apo B este asociată cu acumularea de grăsime în ficat. Din cauza numărului mic de pacienți incluși în aceste studii, nu este probabil să devină disponibile date despre rezultat.

O ABORDARE CLINICĂ A TRATAMENTULUI TULBURĂRILOR DE LIPOPROTEINĂ

Pacienții cu tulburări ale lipoproteinelor ar trebui să fie supuși unei evaluări și management cuprinzător în contextul unui program global de reducere a riscului. Majoritatea pacienților cu dislipoproteinemii nu prezintă simptome, cu excepția celor cu hipertrigliceridemie severă, care pot avea pancreatită acută, și a celor cu tulburări familiale de lipoproteine, care au manifestări cutanate (xantoame, xantelasame). Evaluarea pacienților cu dislipidemie ar trebui să includă căutarea și tratarea cauzelor secundare. Evaluarea clinică ar trebui să includă un istoric amănunțit, inclusiv un istoric familial complet, care poate dezvălui indicii ale unei cauze genetice, precum și indicii ale unei susceptibilitati genetice la BCV. Medicul ar trebui să caute și să abordeze alți factori de risc (fumatul de țigară, obezitatea, diabetul, hipertensiunea arterială, lipsa exercițiilor fizice) și să instituie un plan de management pentru a îmbunătăți stilul de viață, cum ar fi dieta, activitatea fizică și consumul de alcool. Astfel de intervenții ar trebui să folosească profesioniști din domeniul sănătății non-medici (de exemplu, cei cu pregătire în dietă și nutriție, terapie fizică și renunțare la fumat). NCEP

Programul terapeutic de schimbare a stilului de viață pentru adulți III (ATP III) oferă o astfel de abordare. Utilizarea concomitentă a medicamentelor în plus față de schimbarea stilului de viață va fi adesea necesară pentru a atinge obiectivele ghidului actual.

Examenul fizic ar trebui să includă căutarea xantoamelor (în tendoanele extensoare, inclusiv în mână, cotul, genunchiul și tendoanele lui Ahile, precum și xantoamele palmare) și prezența xantoamelor, arcului corneei și opacificărilor corneei. Trebuie înregistrate tensiunea arterială, circumferința taliei, greutatea și înălțimea și trebuie căutate semne de compromis arterial și trebuie efectuat un examen cardiovascular complet. Evaluarea pulsurilor periferice și determinarea indexului glezne-brahial pot dezvălui indicii importante ale prezenței bolii vasculare periferice.

Diagnosticul tulburărilor lipoproteice depinde de măsurătorile de laborator (Tabelul 45-7). Profilul lipidic de jeun este, în general, suficient pentru majoritatea tulburărilor de lipoproteine, iar laboratoarele specializate pot rafina diagnosticul și oferă expertiză pentru cazurile extreme. Testele suplimentare implică adesea cheltuieli considerabile și pot să nu crească valoarea predictivă dincolo de cea a profilului lipidic, deși pot ajuta la rafinarea diagnosticului. Pentru a evalua riscul inițial la persoanele care primesc terapie hipolipemiantă, medicamentul trebuie oprit timp de 1 lună înainte de măsurarea profilului lipidic, cu excepția cazului în care circumstanțele clinice contraindica un astfel de interval de tratament. Testele avansate pentru lipide (vezi Tabelul 45-7) rareori se adaugă la evaluarea clinică specificată aici.

După diagnosticarea unei tulburări lipidice (pe baza a cel puțin două profiluri lipidice), măsurarea TSH-ului și a glucozei ajută la evaluarea cauzelor secundare. Măsurarea HbA1c și a raportului albumin/creatinină urinar poate oferi informații suplimentare la subiecții diabetici și hipertensivi. Pacienții care vor primi medicamente trebuie să fie supuși măsurării funcției hepatice inițiale (alanin aminotransferaza) și CK. Tratamentul medicamentos al subiecților cu risc ridicat (de exemplu, pacienții cu sindrom coronarian acut sau după infarct miocardic sau revascularizare coronariană) trebuie să înceapă imediat concomitent cu modificări ale stilului de viață.

Niveluri țintă

NCEP ATP III a făcut recomandări pentru tratamentul hipercolesterolemiei. Nivelurile țintă depind de riscul general de deces cardiovascular sau de infarct miocardic nefatal. Pacienții cu CAD sau ateroscleroză din alte paturi vasculare (carotide sau boală vasculară periferică), adulții cu diabet zaharat și cei cu un risc estimat de 10 ani de dezvoltare a CAD mai mare de 20% se încadrează într-o categorie cu risc ridicat și merită un tratament agresiv, inclusiv medicamente împreună cu modificări ale stilului de viață, exerciții fizice și dietă pentru a atinge un nivel primar de LDL-C mai mic decât L2-L6. (100 mg/dL). La subiecții cu trigliceride mai mari de 200 mg/dL, ATP III prezintă o țintă secundară a unui nivel non-HDL-C mai mic de 3,4 mmol/L (130 mg/dL). Mulți dintre acești indivizi au sindrom metabolic. O țintă mai strictă de LDL-C pentru pacienții cu sindroame coronariene acute la mai puțin de 80 mg/dL (2,0 mmol/L) a obținut sprijin din studiile clinice, cum ar fi studiile PROVE-IT și de la A la Z.

Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines a emis un raport⁵⁴ care recomandă scăderea LDL-C cu statine în doze mari în

prevenirea secundară a CHD. Nivelurile țintă nu mai sunt recomandate, deși este de așteptat o reducere de aproximativ 50% a LDL-C. Raportul aderă cu tărie la principiile bazate pe dovezi și vizează în mod specific patru grupuri de pacienți, inclusiv subiecți cu (1) boală cardiovasculară aterosclerotică clinică (ASCVD); (2) LDL-C >190 mg/dL, adesea reprezentând hipercolesterolemie familială; (3) diabet zaharat, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, cu LDL-C 70 până la 189 mg/dL și fără ASCVD clinic; sau (4) fără ASCVD sau diabet, cu LDL-C 70 până la 189 mg/dL și risc estimat de ASCVD pe 10 ani >7,5%, utilizând un nou motor de risc cardiovascular. Aceste linii directoare au generat unele controverse și nu au fost adoptate în Europa și Canada.

Schimbări ale stilului de viață

Tratament

Opțiunile terapeutice constau în modificări ale stilului de viață, tratamentul cauzelor secundare și, dacă este posibil, dietă și medicamente.

Dietă

Persoanele cu dislipoproteinemie ar trebui să adopte întotdeauna terapia dietetică. Subiecții cu risc ridicat ar trebui să primească medicamentele concomitent cu o dietă, deoarece în multe cazuri, dieta poate să nu fie suficientă pentru a atinge nivelurile țintă. Dieta ar trebui să aibă trei obiective. În primul rând, ar trebui să permită pacientului să atingă și să mențină greutatea corporală ideală. În al doilea rând, ar trebui să ofere o dietă bine echilibrată, cu fructe, legume și cereale integrale, iar în al treilea rând, ar trebui să fie limitată în sodiu, grăsimi saturate și carbohidrați rafinați. Consilierea dietetică ar trebui să implice un dietetician profesionist. În mod frecvent, ajutorul dieteticienilor, al programelor de slăbire sau al centrelor de ambulatoriu pentru diabetici poate ajuta la obținerea unei scăderi susținute în greutate. În prezent, ATP III și Asociația Americană a Inimii recomandă o dietă în care aportul de proteine reprezintă 15% până la 20% din calorii, grăsimile reprezintă mai puțin de 35%, doar 7% din grăsimi saturate, iar kaloriile rămase fiind derivate din carbohidrați. Aportul de colesterol trebuie să fie mai mic de 300 mg/zi.

Tratamentul combinat

Tulburări ale lipoproteinelor

Tulburările combinate ale lipoproteinelor, caracterizate printr-o creștere a colesterolului total plasmatic și a trigliceridelor, apar frecvent în practica clinică și prezintă provocări dificile. Pacienții cu tulburări combinate ale lipoproteinelor au o creștere a LDL-C și a numărului de particule LDL (după cum se reflectă printr-o creștere a total sau a LDL apo B sau

non-HDL-C), particule mici LDL dense, trigliceride VLDL-C și VLDL crescute și un nivel redus de HDL-C. Pacienții cu acest model de dislipidemie combinată au adesea obezitate și sindrom metabolic. Tratamentul ar trebui să înceapă cu modificări ale stilului de viață

constând într-o dietă redusă în calorii totale și grăsimi saturate, scădere în greutate și activitate fizică crescută. Tratamentul medicamentos, atunci când este justificat, are ca scop corectarea anomaliei predominante ale lipoproteinelor. Statinele pot reduce nivelurile de trigliceride plasmatic, în special la persoanele cu niveluri inițiale ridicate. Fibrații reduc trigliceridele și pot modifica compoziția LDL în particule mai mari și mai puțin dense. Combinația unei statine cu un fibrat, totuși, s-a dovedit foarte eficientă în corectarea anomaliilor de laborator care caracterizează dislipoproteinemiile combinate, dar, după cum sa menționat mai devreme, studiile clinice disponibile în prezent nu au stabilit că această abordare previne evenimentele cardiovasculare. Având în vedere efectele gemfibrozilului asupra glucuronidării statinelor, recomandăm împotriva utilizării gemfibrozilului în combinație cu statine. Pacienții care iau un fibrat plus o statină merită o urmărire medicală atentă pentru dovezi de hepatotoxicitate sau miozită în primele 6 săptămâni de terapie și la fiecare 6 luni după aceea. Utilizarea combinată a unei statine și a ezetimibului pentru tratamentul hipercolesterolemiei severe sau pentru a atinge nivelurile țintă recomandate atunci când monoterapia cu o statină este fie insuficientă, fie provoacă reacții adverse nedorite, are o bună justificare, deși nu este susținută de studiile clinice.

Alte combinații, inclusiv derivați de acid fibric cu rășini care leagă acidul biliar și niacina cu rășini care leagă acidul biliar, s-au dovedit, de asemenea, utile în cazuri specifice. Combinația de fibrați sau statine cu niacină necesită experiență și grijă din cauza riscului de hepatotoxicitate și miozită. Căutarea cauzelor corectabile (de exemplu, diabet necontrolat, obezitate, hipotiroidism și consum de alcool) ale dislipidemiei combinate și beneficiul modificărilor stilului de viață necesită reaccentuare. Adesea, ajutorul dieteticienilor, al programelor de slăbire sau al centrelor de ambulatoriu pentru diabetici contribuie considerabil la management.

Filtrarea extracorporeală a lipoproteinelor cu densitate joasă

Pacienții cu hipercolesterolemie severă, în special cei cu HF homozigotă sau HF heterozigotă severă, pot justifica tratamentul prin eliminarea extracorporeală a LDL. Aceste tehnici folosesc filtrarea selectivă, adsorbția sau precipitarea LDL (sau particulele care conțin apo B) după separarea plasmei. Centrele specializate au LDL-fereza disponibilă. Această abordare poate reduce dramatic riscul de dezvoltare a bolii cardiovasculare și poate îmbunătăți supraviețuirea.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Inhibitorii PCSK9 prin anticorpi monoclonali umanizați (sau prin ARN antisens sau inhibitor mic) sunt supuși unor studii clinice extinse. Rezultatele studiilor de fază II ale SAR236553/REGN727 (Sanofi-Regeneron) și AMG145 (Amgen) arată reduceri de 60% până la 70% ale LDL-C cu injecții subcutanate de două ori pe săptămână sau lunar de anticorp monoclonal PCSK9.19,55.

Dezvoltarea de noi agenți farmaceutici pentru tratamentul tulburărilor de lipoproteine va continua probabil deoarece BCV secundară aterosclerozei reprezintă cea mai mare povară

de boală în majoritatea țărilor în viitorul apropiat. Terapiile noi, în special inhibitorii PCSK9, arată o promisiune considerabilă pentru tratamentul hipercolesterolemiei severe. Acești noi agenți vor oferi medicină personalizată bazată pe genotip și fenotip. O mai bună direcționare a persoanelor cu risc ridicat va permite optimizarea terapiei costisitoare. Constatarea că subiecții care au fost identificați anterior ca având un risc relativ scăzut de CAD pe baza nivelurilor lor de LDL-C, dar care au un nivel crescut de CRP obțin beneficii de la o statină în prevenirea primară a CAD poate modifica radical conceptul de stratificare a riscului cardiovascular.

Terapiile noi pentru creșterea HDL-C au primit un anumit sprijin într-un studiu clinic de dovadă a conceptului în care pacienților cu sindrom coronarian acut li s-au administrat injecții săptămânale cu proteolipozomi reconstituiți cu apo A-IMilano. Aceste particule de HDL reconstituite diferă semnificativ de particulele de HDL în curs de dezvoltare. Chiar dacă a fost găsită o reducere a volumului ateromului, aplicarea pe scară largă a unor astfel de tehnici rămâne limitată la contextul experimental. Alte modalități terapeutice pentru tratamentul aterosclerozei care implică modularea metabolismului lipoproteinelor includ dezvoltarea de noi inhibitori ai CETP pentru a crește HDL-C. Doi noi inhibitori de CETP, anacetrapib și evacetrapib, ³⁵ sunt în curs de studii clinice. Modularea farmacologică a nivelurilor de HDL-C, inclusiv modularea cu niacină, nu a condus la rezultate proporționale cu cele obținute pentru LDL-C. Modulatorii potențiali ai nivelurilor HDL-C includ SR-B1, căile ABCA1 și ABCG1, apo AI și omologii săi și mimetice.

Terapia genică

Tulburările severe, homozigote, monogenice pot fi tratate în cele din urmă prin terapie genică. Testele inițiale ale terapiei genice la pacienții cu FH homozigotă nu au condus la o îmbunătățire majoră și au fost în mare parte abandonate, dar povara acestor tulburări rare de-a lungul vieții și potențialul de vindecare fac această abordare foarte atrăgătoare. Alte boli, cum ar fi abetalipoproteinemia, deficitul de LPL⁵⁶, boala Niemann-Pick de tip C, sitosterolemia și boala Tangier, pot deveni ținte pentru terapia genică. Dacă abordarea corectării acestor tulburări are succes, aplicarea pe scară largă a terapiei bazate pe gene în scopul reducerii potențialului risc cardiovascular va deveni o problemă medicală, socială și etică descurajantă.

Schimbări societale

Este extrem de puțin probabil ca ateroscleroza să fie prevenită și vindecată prin medicamente. Schimbările societale care vizează păstrarea beneficiilor măsurilor și infrastructurii de igienă și sănătate publică – aduse de secolul al XIX-lea – vor fi menținute, deoarece au redus foarte mult suferința umană și pestilența ca cauză de deces. Măsurile de sănătate publică pentru reducerea fumatului au demonstrat deja un impact asupra ratelor de infarct miocardic atunci când sunt aplicate. Pe măsură ce omenirea continuă să găzduiască mai mult de jumătate din populație în orașe, va deveni necesară organizarea cartierelor în rețele locale care să permită cheltuielile de energie (mai degrabă decât conservarea prin acces facil la transportul motorizat), mai ales în țările bogate. Schimbările

personale în ceea ce privește consumul de alimente și aportul caloric vor rămâne o provocare majoră. Într-adevăr, schimbările în alimentație și activitate fizică care au avut loc în ultimii 50 de ani (acum răspândindu-se la nivel global) au contribuit probabil la epidemia de obezitate și la creșterea prevalenței tulburărilor de lipoproteine, a hipertensiunii arteriale și a diabetului, cu BCV în consecință.

Referințe

Sistemul de transport al lipoproteinelor

Quehenberger O, Dennis EA: Lipidomul plasmatic uman. *N Engl J Med* 365:1812, 2011.

Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L și colab.: Efectele scăderii colesterolului LDL cu terapia cu statine la persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: Meta-analiză a datelor individuale din 27 de studii randomizate. *Lancet* 380:581, 2012.

Metaboliți lipidici și strategii de căi (LIPID MAPS). Lipidomics Gateway Institutul Național de Științe Medicale Generale. Disponibil la <http://www.lipidmaps.org/>.

Brown MS, Goldstein JL: O cale mediată de receptor pentru homeostazia colesterolului. *Science* 232:34, 1986.

Herz J, Chen Y: Reelin, receptori de lipoproteine și plasticitate sinaptică. *Nat Rev Neurosci* 7:850, 2006.

Yao S, Zong C, Zhang Y și colab: Activarea factorului de transcripție 6 mediază acumularea de colesterol oxidat indusă de LDL și apoptoza în macrofage prin reglarea în sus a expresiei CHOP. *J Atheroscler Thromb* 20:94, 2013.

Abumrad NA, Davidson NO: Rolul intestinului în homeostazia lipidelor. *Physiol Rev* 92:1061, 2012.

Lambert G, Sjouke B, Choque B, et al: The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 53:2515, 2012.

Tulburări ale lipoproteinelor

Degoma EM, Rader DJ: Strategii farmacoterapeutice noi direcționate de HDL. *Nat Rev Cardiol* 8:266, 2011.

Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al: plasma HDL colesterol și riscul de infarct miocardic: un studiu de randomizare mendelian. *Lancet* 380:572, 2012.

Sorci-Thomas MG, Owen JS, Fulp B și colab: Lipoproteinele de înaltă densitate naștere formate de ABCA1 seamănă cu plutele lipidice și sunt organizate structural de trei monomeri apoA-I. *J Lipid Res* 53:1890, 2012.

Iatan I, Bailey D, Ruel I, și colab.: Microdomeniile membranei modulează funcția ABCA1 oligomerică: Impactul asupra eliminării lipidelor mediate de apoA1 și asupra biosintezei fosfatidilcolinei. *J Lipid Res* 52:2043, 2011.

Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al: Capacitatea de eflux al colesterolului, funcția lipoproteinelor de înaltă densitate și ateroscleroza. *N Engl J Med* 364:127, 2011.

Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA: determinanți genetici ai trigliceridelor plasmatice. *J Lipid Res* 52:189, 2011.

Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P și colab.: Lipide majore, apolipoproteine și risc de boală vasculară. *JAMA* 302:1993, 2009.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al: 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Un raport al Colegiului American de Cardiologie Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 56:e50, 2010.

Humphries SE: Ghid pentru identificarea și managementul pacienților cu hipercolesterolemie familială (HF): Ajungem la un consens? *Atheroscler Suppl* 12:217, 2011.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolilor coronariene. *N Engl J Med* 354:1264, 2006.

Roth EM, McKenney JM, Hanotin C și colab.: Atorvastatin cu sau fără un anticorp la PCSK9 în hipercolesterolemia primară. *N Engl J Med* 367:1891, 2012.

Giugliano RP, Desai NR, Kohli P și colab.: Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea unui anticorp monoclonal la proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 în combinație cu o statină la pacienții cu hipercolesterolemie (LAPLACE-TIMI 57): un studiu randomizat, controlat cu placebo, cu dozare, fază 2. *Lancet* 380:2007, 2012.

Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L și colab: Markeri legați de lipide și predicție a bolilor cardiovasculare. *JAMA* 307:2499, 2012.

Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD și colab.: Genetica hiperlipidemiei combinate familiale. *Nat Rev Endocrinol* 8:352, 2012.

Iatan I, Palmyre A, Alrasheed S, și colab: Genetics of cholesterol efflux. *Curr Atheroscler Rep* 14:235, 2012.

Asselbergs FW, Guo Y, van Iperen EP și colab: Metaanaliză la scară largă centrată pe genă în 32 de studii identifică loci lipidici multipli. *Am J Hum Genet* 91:823, 2012.

Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG: Efectul medicamentelor antipsihotice asupra nivelurilor de glucoză și lipide. *J Clin Pharmacol* 51:631, 2011.

Worm SW, Sabin C, Weber R și colab.: Riscul de infarct miocardic la pacienții cu infecție HIV expuși la medicamente antiretrovirale individuale specifice din cele 3 clase majore de medicamente: Studiul de colectare a datelor privind evenimentele adverse ale medicamentelor anti-HIV (D:A:D). *J Infect Dis* 201:318, 2010.

Managementul farmacologic al riscului lipidic

Mancini GB, Baker S, Bergeron J, și colab.: Diagnostic, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 27:635, 2011.

Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJ, și colab.: The controversies of statin therapy: Weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol* 60:875, 2012.

Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ și colab.: Efectul a două regimuri intensive de statine asupra progresiei bolii coronariene. *N Engl J Med* 365:2078, 2011.

Kearney PM, Blackwell L, Collins R și colab.: pentru colaboratorii CTT (Cholesterol Treatment Trialists): Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet în 14 studii randomizate cu statine: o meta-analiză. *Lancet* 371:117, 2008.

Mora S, Glynn RJ, Hsia J și colab.: Statine pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la femeile cu proteină C reactivă de înaltă sensibilitate sau dislipidemie: rezultate din justificarea utilizării statinelor în prevenire: un studiu de intervenție care evaluează Rosuvastatin (JUPITER) și meta-analiză a femeilor din studiile primare de prevenire. *Tiraj* 121:1069, 2010.

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K și colab.: Orientări bazate pe eficiență pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei - actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association. *Circulație* 123:1243, 2011.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Efectul factorilor de risc potențial modificabili asociați cu infarctul miocardic în 52 de țări (studiul INTERHEART): studiu caz-control. *Lancet* 364:937, 2004.

Baigent C, Landray MJ, Reith C și colab.: Efectele scăderii colesterolului LDL cu simvastatină plus ezetimib la pacienții cu boală cronică de rinichi (Study of Heart and Renal Protection): Un studiu randomizat controlat cu placebo. *Lancet* 377:2181, 2011.

Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD și colab.: Beneficiile și daunele terapiei cu statine pentru persoanele cu boală renală cronică: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Ann Intern Med* 157:263,

2012.

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al: Riscul de evenimente coronariene la persoanele cu boală cronică de rinichi în comparație cu cei cu diabet: un studiu de cohortă la nivel de populație. *Lancet* 380:807, 2012.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J și colab.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intense a colesterolului LDL: O meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate. *Lancet* 376:1670, 2010.

D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al: Profil general de risc cardiovascular pentru utilizare în îngrijirea primară: Studiul Framingham Heart. *Circulație* 117:743, 2008.

Anderson T, Gregoire J, Hegele RA: Actualizare 2012 a ghidurilor Societății Canade de Cardiovasculare pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiei și pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la adult. *Can J Cardiol* 29:151, 2013.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară (EACPR). *Eur Heart J* 33:1635, 2012.

Cook NR, Paynter NP, Eaton CB și colab.: Comparația scorurilor de risc Framingham și Reynolds pentru predicția globală a riscului cardiovascular în inițiativa multietnică pentru sănătatea femeilor. *Circulație* 125:1748, 2012.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA și colab: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. *N Engl J Med* 359:2195, 2008.

Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al: Beneficiile cardiovasculare și riscurile diabetului zaharat ale terapiei cu statine în prevenția primară: O analiză din studiul JUPITER. *Lancet* 380:565, 2012.

Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al: Efectele fibraților în boala renală: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Am Coll Cardiol* 60:2061, 2012.

Jun M, Foote C, Lv J și colab.: Efectele fibraților asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* 375:1875, 2010.

Lauring B, Taggart AK, Tata JR și colab.: Eficacitatea lipidelor niacinei este independentă atât de receptorul de niacină GPR109A, cât și de supresia acizilor grași liberi. *Sci Transl Med* 4:148ra115, 2012.

Boden WE, Probstfield JL, Anderson T și colab: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine. *N Engl J Med* 365:2255, 2011.

Institutele de Sănătate din SUA: Studiul de protecție a inimii 2 - Tratamentul HDL pentru a reduce incidența evenimentelor vasculare. Disponibil la <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00461630>.

Schwartz GG, Olsson AG, Abt M și colab: Efectele dalcetrapib la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent. *N Engl J Med* 367:2089, 2012.

Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al: Siguranța anacetrapibului la pacienții cu sau cu risc crescut de boală coronariană. *N Engl J Med* 363:2406, 2010.

Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Efectele asupra bolii coronariene ale creșterii grăsimilor polinesaturate în locul grăsimilor saturate: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *PLoS Med* 7:e1000252, 2010.

Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, și colab.: Eficacitatea și siguranța unui inhibitor microzomal al proteinei de transfer al trigliceridelor la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă: un studiu de fază 3 cu un singur braț, deschis. *Lancet* 381:40, 2013.

Stein EA, Dufour R, Gagne C și colab.: Inhibarea sintezei apolipoproteinei B cu mipomersen în hipercolesterolemia familială heterozigotă: Rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru a evalua eficacitatea și siguranța ca terapie suplimentară la pacienții cu boală coronariană. *Circulație* 126:2283, 2012.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2013 Nov 12. [Epub înainte de tipărire]; (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222016).

Raal F, Scott R, Somaratne R și colab.: Efecte de scădere a colesterolului lipoproteinelor de densitate joasă ale AMG 145, un anticorp monoclonal la proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 serin protează la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă: reducerea LDL-C cu inhibarea hipercolesterolemiei PCSK9 (RUTHERFORD) studiu randomizat. *Circulație* 126:2408, 2012.

Gaudet D, Methot J, Dery S și colab.: Eficacitatea și siguranța pe termen lung a terapiei genice alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) pentru deficitul de lipoprotein lipază: un studiu deschis. *Gene Ther* 20:361, 2013.

Nutriție și Boli Cardiovasculare și Metabolice

Darius Mozaffarian

ALIMENTE, 1001

Fructe și legume, 1001

Cereale integrale, cereale rafinate, amidon și dulciuri, 1001

Nuci, semințe și fasole, 1003

Pește, 1005

Carne, 1005

Lactate, 1005

BĂUTURI, 1005

Băuturi îndulcite cu zahăr, 1005

Antioxidanți și vitamine, 1009

Flavonoide, 1009

BILANT ENERGETIC, 1010

MODELE DIETICE, 1010

SCHIMBAREA COMPORTAMENTULUI, 1010

Strategii bazate pe indivizi, 1010

Strategii bazate pe populație, 1011

REFERINȚE, 1012

Împreună cu fumatul și activitatea fizică, obiceiurile alimentare constituie fundamentul pentru cauzalitatea, prevenirea și tratamentul majorității bolilor cardiometabolice, inclusiv boala coronariană (CHD), accidentul vascular cerebral, diabetul zaharat de tip 2 (DM), moartea subită cardiacă, fibrilația atrială, insuficiența cardiacă și declinul cognitiv vascular. În 2010, 8 dintre primele 25 de cauze modificabile ale tuturor morbidității și mortalității globale, exprimate ca ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate, au fost dietetice, inclusiv aportul insuficient de fructe, nuci, cereale integrale, legume, fructe de mare, acizi grași omega-3 și fibre alimentare și aportul excesiv de sare și consumul excesiv de sare. substanțial în ultimele decenii din cauza tranzițiilor sociale, culturale și de mediu rapide transmise în primul rând prin schimbări în alimentație și alte comportamente legate de

stilul de viață.¹ Familiarizarea cu dovezile efectelor benefice și dăunătoare ale factorilor dietetici specifici este esențială pentru a prioritiza intervențiile pentru pacienți individuali și pentru populații și pentru a reduce povara imensă a bolii cauzată de dietele suboptimale.

Știința nutriției și a bolilor cronice a progresat rapid în ultimii ani. În timp ce ghidurile alimentare anterioare au fost derivate în mare parte din studii ecologice, experimente pe termen scurt și studii pe animale, știința nutrițională a fost transformată de dovezi mai solide din cohorte prospective și studii randomizate ale obiectivelor bolilor cardiovasculare (CVD) și studii metabolice bine conduse ale markerilor și căilor multiple de risc. O lecție cheie învățată este că obiceiurile alimentare influențează practic toți factorii de risc stabiliți și emergenti, inclusiv tensiunea arterială (TA), homeostazia glucoză-insulină, concentrația și compoziția lipoproteinelor, creșterea în greutate, inflamația, funcția endotelială și funcția cardiacă și aritmia. În consecință, efectele unui factor alimentar asupra riscului de îmbolnăvire nu ar trebui să fie niciodată deduse numai din efectele sale asupra unui singur factor de risc, cum ar fi concentrațiile de colesterol din sânge. O a doua lecție cheie este importanța alimentelor și a modelelor generale de dietă, mai degrabă decât a nutrienților izolați, pentru tratarea și prevenirea bolilor cardiometabolice. Acest capitol trece în revistă factorii dietetici cu cele mai puternice dovezi ale efectelor cardiometabolice și evidențiază lacunele cheie în cunoștințe. Deoarece transpunerea cunoștințelor în acțiune este esențială, acest capitol trece în revistă, de asemenea, strategiile eficiente individuale și bazate pe populație pentru schimbări în comportament.

ALIMENTE

La începutul și mijlocul secolului al XX-lea, știința nutrițională și ghidurile dietetice s-au concentrat în principal pe bolile cauzate de deficiența nutrienților, ceea ce a dus la un accent corespunzător pe nutrienții unici izolați pentru a preveni bolile. Cu puține excepții, totuși, nutrienții individuali izolați au un efect redus asupra bolilor cardiometabolice. Mai relevantă este influența alimentelor și a tiparelor dietetice, o matrice complexă de acizi grași, proteine, calitatea carbohidraților, micronutrienți și fitochimice care împreună modifică riscul cardiometabolic.^{3,4} O concentrare pe alimente, mai degrabă decât nutrienții individuali, facilitează, de asemenea, ghidarea dietei și schimbarea comportamentului.

Fructe și Legume

Consumul mai mare de fructe și legume este asociat în mod constant cu o incidență mai scăzută a bolii coronariene și a accidentului vascular cerebral (Fig. 46-1).⁵ Riscul de DZ implică tendințe similare, deși nu semnificative statistic, poate din cauza asociațiilor mai puternice ale anumitor subtipuri, cum ar fi legumele cu frunze verzi. factorii de risc, inclusiv TA, nivelurile lipidelor, rezistența la insulină, inflamația, adipozitatea și funcția endotelială.⁷ În studii, beneficiile consumului de fructe și legume nu pot fi reproduse cu cantități echivalente de suplimente de potasiu, magneziu și fibre⁸ și sunt în mare măsură independente de conținutul de macronutrienți (grăsimi, proteine sau carbohidrați) care sugerează dehidratarea⁹. dintr-un set mai complex de micronutrienți, fitochimice și fibre din fructe și legume, precum și din înlocuirea alimentelor mai puțin sănătoase. Împreună, aceste

studii oferă dovezi convingătoare că consumul de fructe și legume fiecare scade riscul de BCV; în special, fructele și legumele au dimensiuni similare ale efectului general. Beneficiile subtipurilor specifice de fructe și legume, precum și suc 100%, necesită studii suplimentare.

Cereale integrale, cereale rafinate, amidon și dulciuri

O înțelegere îmbunătățită a modului în care diferitele alimente bogate în carbohidrați, care cuprind aproximativ jumătate din toate kaloriile din majoritatea dietelor, influențează riscul cardiometabolic reprezintă un progres major în știința nutrițională. Deși carbohidrații au fost în mod tradițional clasificați ca simpli (de exemplu, zaharuri precum glucoza, fructoza, galactoză, zaharoza, lactoză și lactuloză) sau complecși (de exemplu, amidonul din cereale și cartofi, cum ar fi glicogenul, celuloza și hemiceluloza), această distincție are o relevanță cardiometabolică mică; zaharurile simple și carbohidrații rafinați sau amidonul sunt fiecare digerat și absorbit rapid după ingerare. Alte caracteristici definesc mai exact carbohidrații

VI

Cardiologie preventivă

RR (), 95% CI (-)

RR (95% CI)

1,07 (1,01-1,14)

0,96 (0,82-1,13)

1,32 (1,10-1,54)

1,40 (1,23-1,59)

1,27 (1,12-1,45)

0,75 (0,63-0,91)

0,90 (0,77-1,07)

0,75 (0,63-0,91)

0,67 (0,62-0,72)

0,78 (0,72-0,84)

0,86 (0,78-0,96)

0,84 (0,70-0,99)

0,70 (0,55-0,89)

0,96 (0,88-1,04)

1,00 (0,88-1,13)

1,00 (0,82-1,23)

1,04 (0,94-1,15)

0,99 (0,88-1,09)

0,95 (0,90-1,01)

0,93 (0,88-0,99)

1,04 (0,87-1,18)

1,06 (0,96-1,15)

1,07 (0,96-1,19)

0,81 (0,62-1,05)

1,19 (1,00-1,42)

1,01 (0,73-1,41)

Grăsimi polinesaturate

carbohidrați

0,87 (0,77-0,97)

0,74 (0,61-0,89)

0,94 (0,87-1,02)

0,82 (0,70-0,95)

1,06 (0,92-1,20)

0,79 (0,60-1,04)

0,77 (0,62-0,91)

0,64 (0,48-0,80)

0,64 (0,50-0,80)

| 1,32 (1,10-1,54)

◆ 1,23 (1,11-1,37)

1 1 I

CXJ xi- CO

**FIGURA 46-1 Meta-analize ale alimentelor și incidența bolilor coronariene, a
accidentului vascular cerebral și a diabetului. E = energie; PC = cohorta prospectiva;
RCT = studiu randomizat controlat; SFA = acid gras saturat; — = neraportat.**

FIGURA 46-2 Calitatea carbohidraților. Nu a fost acceptată nicio taxonomie simplă pentru a defini alimentele mai sănătoase bogate în carbohidrați sau cereale integrale. Caracteristicile parțial suprapuse care influențează sănătatea cardiometabolică includ conținutul de fibre alimentare, conținutul de cereale integrale (tărâțe, germeni), răspunsul glicemic la ingestie și structura alimentelor (solidă, lichidă). Calitatea carbohidraților, așa cum este caracterizată prin una sau mai multe dintre aceste măsuri, influențează mai multe căi cardiometabolice, inclusiv homeostazia glucoză-insulină, dislipidemia aterogenă, creșterea în greutate, răspunsurile endoteliale și inflamatorii și, eventual, cheltuielile metabolice. Astfel de efecte pot fi deosebit de relevante postprandial și la indivizii predispuși la rezistență la insulină.

Pe baza acestor caracteristici, alimentele bogate în carbohidrați pot fi clasificate de la cele mai sănătoase (verde închis, partea de sus a graficului) la cele mai dăunătoare (roz închis, partea de jos a diagramei). De exemplu, cerealele integrale procesate minim pot avea beneficii mai mari decât cerealele integrale măcinate din cauza structurii alimentelor intacte și a unui IG mai scăzut, în timp ce zaharurile rafinate sub formă lichidă pot avea efecte adverse mai mari decât alți carbohidrați rafinați din cauza efectelor nefavorabile suplimentare asupra sațietății și creșterii în greutate. *Carbohidrații rafinați simpli și complecși induc răspunsuri glicemice la fel de mari după ingerare și, în cantități consumate de obicei în dietele occidentale, induc lipogeneza hepatică de novo (adică, transformarea carbohidraților în grăsimi). În comparație cu glucoza, fructoza (reprezentând aproximativ jumătate din toate zaharurile din siropul de porumb sau zaharoza cu conținut ridicat de fructoză, adică zahărul din trestie sau din sfeclă) produce răspunsuri glicemice mai mici, dar stimulează mai puternic lipogeneza de novo, care, bazată pe experimente limitate pe animale și studii pe oameni, poate induce steatoză hepatică și rezistență la insulină. Efectele cardiometabolice ale alimentelor care conțin cantități mai mici de zaharuri naturale, cum ar fi fructoza din fructe, par a fi mai asemănătoare cu cerealele integrale decât cele rafinate sau zaharurile, probabil legate de conținutul relativ scăzut de zahăr; structura alimentară intactă, care încetinește digestia; și beneficiile fibrelor alimentare, antioxidanților, mineralelor și fitochimicelor însoțitoare. Porumbul oferă fibre rezonabile și răspunsuri glicemice modeste mai mici decât multe tipuri de cartofi. Ignamele și cartofii dulci nu sunt incluse aici din cauza conținutului mai ridicat de nutrienți și a răspunsurilor glicemice mai scăzute la ingestie.

pentru aceste beneficii, care pot apărea din multiple efecte sinergice.⁴ Structura alimentelor este de asemenea relevantă: alimentele bogate în carbohidrați sub formă lichidă, cum ar fi băuturile îndulcite cu zahăr (SSB), sunt asociate cu o creștere în greutate și mai mare decât sunt alimentele solide echivalente,¹⁰ probabil legate de mai puțină sațietate atunci când consumă carbohidrați lichizi.

Spre deosebire de cerealele integrale, cerealele rafinate (de exemplu, pâinea albă, orezul, majoritatea cerealelor pentru micul dejun), amidonul (de exemplu, cartofii) și dulciurile sunt asociate cu o creștere mai mare în greutate,¹⁰ sunt un factor determinant major al IG și GL dietetic și sunt asociate cu un risc mai mare de CHD și DM (Fig. 46-3). Aceste efecte se datorează probabil atât daunelor metabolice directe (de exemplu, asupra răspunsurilor postprandiale de glucoză-insulină, endoteliale și inflamatorii), cât și deplasării alimentelor mai sănătoase (de exemplu, cereale integrale, fructe, legume). În plus, răul poate fi cel mai mare la cei predispuși la rezistență la insulină, cum ar fi persoanele cu DZ, activitate fizică scăzută sau adipoziție mai mare. Pe baza prevalenței lor în majoritatea dietelor, reducerea aportului de cereale rafinate, amidon și zaharuri, cu înlocuirea cu cereale integrale, fructe, legume și alte alimente mai sănătoase, este o prioritate alimentară majoră. Deoarece mai mulți factori interrelaționați influențează efectele lor asupra sănătății (vezi Fig. 46-2), nu există un singur criteriu acceptat pentru identificarea alimentelor sănătoase bogate în

carbohidrați. Alegerea alimentelor din cereale cu un raport dintre carbohidrați totali și fibre alimentare (grame per porție) mai mic de 10:1 pare să identifice cele mai sănătoase alegeri de cereale mai bine decât fac alte criterii recomandate.¹²

Nuci, semințe și fasole Consumul de nuci a fost asociat cu o incidență mai scăzută a bolii coronariene și a diabetului zaharat.

Nutriție și Boli Cardiovasculare și Metabolice

calitate, inclusiv conținutul de fibre alimentare, conținutul de cereale integrale, indicele glicemic (IG) și încărcătura glicemică (GL) și structura alimentelor (lichid versus solid).⁷ Chiar dacă aportul total de carbohidrați nu este puternic asociat cu BCV, aceste caracteristici interdependente ale alimentelor bogate în carbohidrați au efecte importante asupra riscului cardiometabolic (Fig. 46-2). Efectele fibrelor alimentare și ale IG/GL, fiecare determinate de tiparele alimentare generale, inclusiv aportul de cereale integrale, cereale rafinate, amidon, dulciuri, fructe, legume, nuci, semințe și leguminoase, sunt revizuite mai târziu (vezi Carbohidrați).

Conținutul de cereale integrale pare a fi, de asemenea, relevant. Cerealele integrale includ endospermul, tărațele și germenii; acestea din urmă sunt îndepărtate în timpul procesării pentru a produce boabe rafinate, în care rămâne doar endospermul bogat în amidon. Taratele furnizează fibre, vitamine B, minerale, flavonoide și tocoferoli, în timp ce germenii furnizează acizi grași, antioxidanți și fitochimici. Consumul de cereale integrale este asociat în mod constant cu un risc mai scăzut de BCV, DZ și creștere în greutate (vezi Fig. 46-1).^{10,11} În studii, aportul de cereale integrale îmbunătățește homeostazia glucoză-insulină, colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) și, posibil, funcția vasodilatatoare endotelială¹¹, deoarece nu apar inflamații în fructe și legume. cohorte prospective (vezi Fig. 46-1)^{5,13,14}; cu LDL-C mai scăzut și unele dovezi de îmbunătățire a răspunsurilor oxidative, inflamatorii și endoteliale în studii observaționale și studii controlate¹⁵⁻¹⁷; și cu o creștere în greutate mai mică pe termen lung și un indice de masă corporală mai scăzut în studii observaționale și în unele studii intervenționale.^{10,18} Constituenții potențial bioactivi includ grăsimi nesaturate, proteine vegetale, fibre, acid folic, minerale, tocoferoli și compuși fenolici. Efectele diferitelor tipuri de nuci necesită studii suplimentare, dar beneficiile din studiile pe termen scurt, amplitudinea și consistența riscului mai scăzut în studiile observaționale și povara mare de boli prezisă din cauza aportului scăzut al populației¹ susțin un accent pe consumul modest de nuci pentru scăderea riscului cardiometabolic.

Efectele cardiovasculare ale semințelor și fasolei (leguminoase) sunt mai puțin bine stabilite. Într-un număr limitat de cohorte, consumul de leguminoase a fost invers asociat cu CHD, dar nu cu diabetul sau accidentul vascular cerebral.¹⁴ Meta-analizele studiilor mici cu alimente din soia sugerează o îmbunătățire modestă a nivelului de colesterol din sânge, în special la pacienții diabetici, și efecte mici sau deloc asupra altor factori de risc, inclusiv controlul glicemic, TA, inflamație și greutate corporală, deși la pacienți s-au constatat

ocazional o scădere heterogenă pozitivă. subgrupe.19-23 Atât semințele cât și leguminoasele oferă un pachet general

VI

Nr. de Nr. de Nr. de

Studii obiective subiecte evenimente Unitatea

RR «), 95% CI (-)

RR (95% CI)

Cardiologie preventivă

Fructe

Legume

0,80 (0,66-0,93)

0,93 (0,89-0,96)

0,89 (0,85-0,93)

0,88 (0,85-0,92)

0,77 (0,68-0,87)

0,89 (0,83-0,95)

0,97 (0,92-1,04)

0,99 (0,93-1,04)

0,81 (0,75-0,86)

0,76 (0,69-0,83)

0,83 (0,68-1,02)

0,79 (0,73-0,85)
0,79 (0,72-0,87)
0,70 (0,57-0,82)
0,63 (0,51-0,83)
0,81 (0,70-0,92)
0,62 (0,46-0,82)
0,79 (0,64-0,99)
0,69 (0,54-0,88)
0,65 (0,46-0,93)
0,80 (0,44-1,47)
1,23 (0,98-1,49)
1,26 (0,84-1,88)
1,00 (0,81-1,23)
1,16 (0,92-1,46)
1,42 (1,07-1,89)
1,57 (1,28-1,93)
1,19 (1,11-1,27)
0,91 (0,82-1,00)
0,94 (0,75-1,13)
0,79 (0,75-0,82)
0,92 (0,86-0,97)
1,06 (0,89-1,23)

FIGURA 46-3 Meta-analize ale nutrienților din dietă și incidența bolilor coronariene, a accidentului vascular cerebral și a diabetului. PC = cohorta prospectiva; RCT = studiu randomizat controlat; — = neraportat.

de micronutrienți, fitochimice și fibre care ar putea reduce riscul cardiometabolic; această ipoteză necesită o evaluare suplimentară în intervenții controlate și cohorte pe termen lung.

Pește

Numeroase cohorte prospective au raportat despre aportul de pește și BCV (vezi Fig. 46-1). Consumul modest de pește este asociat în mod constant cu CHD mai puțin fatală, dar doar o asociere mică sau inexistentă cu CHD total sau infarctul miocardic (IM) nefatal.^{24,25} Meta-analizele studiilor randomizate de suplimentare cu ulei de pește sunt în concordanță cu aceste constatări și demonstrează reduceri ale mortalității CHD, dar nu și în alte subtipuri de BCV.²⁶ Dovezile sugerează un consum nelinier pe săptămână reduce semnificativ riscul față de lipsa consumului, în timp ce un consum mai mare nu are efecte ulterioare apreciable.²⁵

În studiile observaționale, consumul de pește a fost asociat cu un accident vascular cerebral ischemic mai mic, dar nu s-a constatat că suplimentele cu ulei de pește influențează accidentul vascular cerebral în analizele post-hoc ale studiilor CHD.^{26,27} Câteva studii observaționale au evaluat alte rezultate ale bolii cardiovasculare, cum ar fi fibrilația atrială și insuficiența cardiacă, cu constatări mixte.²⁴ biomarkeri omega-3 circulanți, deși se observă asociații inverse la populațiile asiatice.^{28,29}

Tipurile de pește consumat și metodele de preparare pot influența nivelul de omega-3 din sânge și efectele asupra BCV, cel mai mare beneficiu fiind derivat din peștele gras neprăjit (carne neagră), care conține de până la 10 ori mai mulți acizi grași omega-3 decât alte specii. să fie legate în principal de conținutul de omega-3; efectele acizilor grași omega-3 asupra sănătății sunt revizuite mai târziu (vezi Macronutrienți). Metilmercurul din pește nu are

nicio influență detectabilă asupra evenimentelor BCV sau hipertensiunii arteriale incidente.^{30,31}

Carne

Deși ingerarea cărnii slabe scade grăsimile saturate și colesterolul, efectele consumului de carne asupra riscului cardiometabolic par a fi mai complexe, alți factori (de exemplu, sodiu, fier hem) fiind potențial mai relevanți. Dovezile disponibile sugerează că carnea procesată (adică carnea conservată cu sodiu sau alți conservanți, cum ar fi mâncărurile, cârnații și hot-dog-urile) crește riscul atât pentru CHD, cât și pentru DZ, în timp ce carnea roșie neprocesată are efecte mici sau deloc asupra CHD, dar crește riscul pentru DZ, deși într-o măsură mai mică decât asociere cu carnea procesată, în ciuda cantităților medii relativ diferite, acestea sunt destul de diferite. grăsimi și colesterol în carnea roșie procesată și neprocesată.³³ Dimpotrivă, diferențele în conținutul de sodiu (=400% mai mare în carnea procesată) par să reprezinte aproximativ două treimi din această diferență în incidența observată a CHD.³² Aceste constatări, împreună cu alte dovezi ale unui efect general mic sau deloc al consumului de grăsimi saturate asupra CHD sau a componentelor diabetului zaharat, sugerează că cei mai relevanți pentru CHD sau compușii diabetici efectele pot include colesterolul alimentar, fierul hem și nitrații în ceea ce privește riscul de DZ și sodiu și nitrații în ceea ce privește riscul de CHD. Astfel, promovarea sandvișurilor din carne procesată (de exemplu, pui procesat cu conținut scăzut de grăsimi, curcan sau bologna) ca alternative „sănătoase” pe baza unei grăsimi totale mai scăzute și a grăsimilor saturate este nejustificată. Puținele studii care raportează asupra consumului de carne și accidentului vascular cerebral incident au observat asocieri pozitive relativ mici,³⁴ ceea ce limitează concluziile puternice cu privire la acest obiectiv.

Lactate

Lactatele constituie o parte majoră a multor diete, totuși efectele lor cardio- metabolice rămân remarcabil de nestudiate. În studiile randomizate, s-a descoperit că aportul de lapte sau lactate reduce grăsimea corporală și mărește masa slabă în cadrul dietelor cu restricții energetice și că are un efect redus asupra greutatei corporale sau compoziției în dietele ad libitum. asocierea inversă a iaurtului, care necesită studii suplimentare.¹⁰ Studiile dietetice cu mai multe componente, inclusiv produsele lactate cu conținut scăzut de grăsimi, au arătat îmbunătățiri ale TA, ale nivelului de lipide, rezistenței la insulină și ale funcției endoteliale⁷, dar astfel de modele nu pot elimina efectele specifice ale produselor lactate. Studiile de cohortă pe termen lung au constatat că consumul de lactate este asociat cu un risc modest mai scăzut pentru CHD, accident vascular cerebral și DZ (vezi Fig. 46-1), precum și cu un risc mai scăzut pentru sindromul metabolic sau componentele acestuia.³⁷⁻⁴⁰

Constituenții activi relevanți din produsele lactate rămân neclari. În intervențiile pe termen scurt, calciul și acidul linoleic (LA) au produs efecte mici sau deloc asupra factorilor de risc pentru BCV. Unele studii observaționale sugerează că grăsimea din lactate sau acizii grași din lactate potențial bioactivi pot avea beneficii.⁴⁰⁻⁴² Fermentarea (adică, prezența culturilor bacteriene active) poate fi, de asemenea, relevantă, având în vedere

recunoașterea tot mai mare a importanței microbiomului intestinal pentru sănătate.⁴³ În general, liniile directe de sprijin pentru date pentru un consum modest de lactate (de două până la trei) au permis dovezile actuale de servire nu au fost suficiente pentru a defini ingredientele active pe zi. recomandări puternice cu privire la alegerea între lactate integrale sau cu conținut scăzut de grăsimi sau între subtipuri (de exemplu, lapte, brânză, iaurt) pentru reducerea BCV, DM sau adipozitatea.

BĂUTURI

Băuturi îndulcite cu zahăr

Datele ecologice, cohortele prospective și studiile randomizate oferă împreună dovezi convingătoare că aportul de SSB crește adipozitatea. În Statele Unite, kaloriile din băuturi au crescut de la 11,8% la 21,0% din toate kaloriile consumate între 1965 și 2002 — o creștere de 222 kcal de persoană pe zi, în mare parte din cauza SSB (sucuri, băuturi energizante, ceaiuri cu gheață îndulcite, băuturi cu fructe).⁴⁴ respectiv, a SSB-urilor săptămânal⁴⁵; Cea mai mare parte a consumului de către tineri are loc acasă.⁴⁶ Per porție, SSB-urile sunt mai puternic asociate cu creșterea în greutate pe termen lung decât aproape orice alt factor alimentar.¹⁰ Studiile randomizate au confirmat că reducerea aportului de SSB scade creșterea în greutate și acumularea de grăsimi.⁴⁷⁻⁴⁹ Caloriile sub formă lichidă, comparativ cu alimentele solide, par a fi, de asemenea, mai puține calorii consumate de SSB și creșterea consumului de SSB. un risc semnificativ mai mare pentru DZ și sindrom metabolic,⁵¹ probabil legat atât de creșterea în greutate, cât și de afectarea independentă a unui GL ridicat.

Lapte

Vezi Lactate.

Cafea și ceai

Deși cafeaua și ceaiul sunt adesea considerate în termeni de cofeină, fiecare reprezintă extracte lichide din plante (boabe de cafea, frunze de ceai) care conțin mulți alți compuși. Consumul frecvent de cafea (trei până la patru sau mai multe căni pe zi) în special este asociat cu o rezistență mai mică la insulină și un risc de DZ (vezi Fig. 46-1), fără legătură cu conținutul său de cofeină.^{52,53} Majoritatea acestor date sunt însă observaționale. În mod acut, cafeaua cu cofeină agravează TA, rezistența la insulină și intoleranța la glucoză.^{54,55} Cu toate acestea, consumul de cafea pe termen lung nu crește TA sau rezistența la insulină, sugerând astfel tahifilaxia și/sau alți factori de compensare parțial. accident vascular cerebral.^{58,59} Într-un număr limitat de studii, consumul de cafea a fost asociat cu mai puține insuficiențe cardiace incidente.⁶⁰ Consumul de cafea nefiltrată crește LDL-C; consumul de cafea instant sau filtrată cu hârtie are un efect redus.⁵²

Consumul de ceai negru nu este asociat semnificativ cu CHD, în timp ce consumul de ceai verde este asociat cu un risc mai mic, dar acest lucru se bazează pe puține studii (Fig. 46-1).⁶¹ Consumul frecvent de ceai (trei sau mai multe căni pe zi) este asociat cu un risc

modest mai scăzut de accident vascular cerebral și DM. sau întreținere⁶⁴; sunt disponibile mai puține date despre TA sau funcția endotelială.⁶⁵ Într-un studiu de 6 luni, trei câni pe zi de ceai negru au redus modest TA medie ambulatorie sistolică (-2 mm Hg) și diastolică (-2,1 mm Hg) la 6 luni în comparație cu martorii, care s-au abținut de la consumul regulat de ceai⁶⁶. DM, dar efect redus asupra CHD sau AVC, în timp ce observații mai mixte sugerează posibile beneficii ale consumului frecvent de ceai asupra DM și AVC. Concluziile puternice privind efectele cardiometabolice ale cafelei sau ceaiului vor necesita investigații suplimentare, inclusiv studii fiziologice și clinice.

Alcool

Consumul obișnuit mare de alcool cauzează până la o treime din cazurile de cardiomiopatie dilatată neischemică în multe țări.⁶⁷ Disfuncția ventriculară este adesea ireversibilă, chiar și atunci când consumul de alcool este oprit; continuarea consumului de alcool este asociat cu o mortalitate ridicată (vezi și capitolul 68). Consumul obișnuit de alcool, precum și consumul excesiv de alcool, este asociat cu un risc mai mare de fibrilație atrială.⁶⁸⁻⁷⁰ La fel ca alte calorii lichide (cu excepția laptelui), consumul de alcool este, de asemenea, asociat cu o creștere mai mare în greutate pe termen lung.¹⁰ În schimb, în comparație cu cei care nu beau, consumul moderat moderat - până la aproximativ 2 băuturi pe zi pentru bărbați și femei - este asociat pentru aproximativ 2 băuturi pe zi. Cu o incidență mai scăzută a CHD și a DZ, dar nu și a accidentului vascular cerebral.^{71,72} Cu toate acestea, astfel de analize observaționale ar putea supraestima beneficiile din cauza nebăutorilor, cuprinzând indivizi care au renunțat sau nu au consumat niciodată alcool ca urmare a unei stări de sănătate precare. și fibrinogenul în studiile controlate⁷⁴ oferă dovezi puternice pentru cel puțin un anumit beneficiu cardiometabolic al consumului moderat de alcool. Efectele asupra sănătății se datorează conținutului de alcool; diferite băuturi (de exemplu, vin roșu sau alb, bere, băuturi spirtoase) au efecte cardiometabolice similare. Dimpotrivă, tiparul de consum este important: se observă un beneficiu mai mare cu consumul regulat moderat de alcool decât cu consumul neregulat sau excesiv de alcool.⁷⁵ Din cauza cancerelor legate de alcool, bolilor hepatice, cardiomiopatiei, accidentelor, omuciderilor și sinuciderilor, consumul de alcool produce efecte adverse majore asupra sănătății populației. adulții care consumă deja alcool ar trebui să bea moderat.

MACRONUTRIENTI

Carbohidrați

Deși aportul total de carbohidrați nu este puternic asociat cu riscul de CHD (vezi Fig. 46-3), calitatea alimentelor consumate bogate în carbohidrați influențează sănătatea metabolică. Efectele cerealelor integrale față de cerealele rafinate, amidonul și dulciurile sunt discutate mai devreme în acest capitol.

Fibre alimentare

Fibrele alimentare sunt formate din polizaharide nedigerabile, amidon și oligozaharide rezistente în mod natural și lignine din plante, inclusiv cereale integrale, fructe, legume,

nuci, semințe și leguminoase. Aportul mai mare de fibre reduce factorii de risc multipli, inclusiv trigliceridele serice (TG), LDL-C, glucoza din sânge și BP.⁷⁷ Au fost efectuate puține studii pe termen lung; în Studiul Dieta și Reinfarctul în rândul bărbaților cu infarct miocardic anterior, sfatul de a consuma alimente cu conținut ridicat de fibre de cereale nu a avut un efect semnificativ asupra obiectivelor CHD, dar urmărirea a fost limitată la 2 ani. Aportul de fibre alimentare este invers asociat cu CHD¹³; cu toate acestea, mai multe studii au observat eterogenitate în această relație, în funcție de tipul de fibre (solubile, insolubile), de sursă (de exemplu, fructe, legume, cereale) sau de caracteristicile participantului (de exemplu, sex, statutul de fumat), ridicând astfel întrebări cu privire la consistența și amploarea efectului fibrelor alimentare în sine. efecte (adică înlocuirea alimentelor mai procesate, mai puțin sănătoase). Astfel, consumul de alimente bogate în fibre în locul cerealelor rafinate și al alimentelor procesate, mai degrabă decât să se concentreze pe fibrele alimentare în sine, este o strategie sensibilă pentru reducerea riscului cardiometabolic.

Răspunsul glicemic

IG cuantifică creșterea totală postprandială a glicemiei (aria sub curbă) după ingestia unui aliment bogat în carbohidrați.⁷⁸ Creșterea postprandială este standardizată la cea a unui carbohidrat standard (de exemplu, pâinea albă), calculată ca proporție (procent) din timpii de răspuns standard 100. face; alimentele cu IG de 50 induc jumătate. Un determinant principal este gradul de prelucrare: perturbarea structurii naturale a cerealelor expune endospermul la enzimele digestive și accelerează absorbția. Chiar și alimentele bogate în fibre, din cereale integrale (de exemplu, ovăz instant, majoritatea pâinii din cereale integrale) pot avea un IG relativ ridicat datorită măcinării și procesării extinse în comparație cu omologii mai puțin procesați (de exemplu, ovăz tăiat din oțel, pâine măcinată cu piatră) (vezi Fig. 46-1). Astfel, IG oferă o măsură a calității carbohidraților independent de conținutul de fibre sau cereale integrale. Alimentele mai procesate și cu amidon au un IG mai mare (de exemplu, covrigi alb, 99; orez alb, 103; pâine integrală, 106; Gatorade, 111; fulgi de porumb, 115; ovăz instant, 114; cartofi copti, 123), în timp ce alimentele mai puțin procesate au un IG de oțel 85; 74; mere, 56, linte, 34;

IG compară o cantitate fixă de carbohidrați (50 g) în fiecare aliment, dar anumite alimente conțin cantități foarte diferite de carbohidrați. Pentru a ține seama de acest lucru, GL este derivat prin înmulțirea IG cu cantitatea obișnuită de carbohidrați din fiecare aliment ($GL = GI \times g$ per porție de carbohidrați). Această distincție este crucială pentru fructele, care au un conținut absolut scăzut de carbohidrați. De exemplu, IG de pepene verde și orez alb este similar (103 la 50 g carbohidrați), dar GL de pepene verde este mult mai mic (4 față de 29, respectiv).⁷⁹ Glicemia postprandială se corelează cu insulină și răspunsurile contrareglatoare aferente,⁷⁸ făcând astfel GL o măsură rezonabilă a efectului metabolic postprandial bogat în carbohidrați.

În comparație cu alimentele și dietele cu un IG/GL mai mare, cele cu un IG/GL mai scăzut îmbunătățesc controlul glicemiei, TG și LDL-C, precum și poate inflamația, funcția endotelială și fibrinoliza. în unele studii pe termen scurt, dar nu în toate, dietele cu IG/GL

mai scăzute îmbunătățesc pierderea în greutate,^{85,86} iar în studiile observaționale pe termen lung, alimentele cu un GL ridicat sunt strâns legate de creșterea în greutate.¹⁰ În mod remarcabil, GL poate influența nu numai aportul caloric, ci și cheltuiala energetică. Într-un studiu de hrănire controlată, dietele cu un GL mai mare au condus la scăderi mai mari ale cheltuielilor metabolice totale și de repaus, decât dietele cu un GL mai scăzut după pierderea în greutate.⁸⁷ În concordanță cu aceste efecte adverse, dietele cu un GL mai mare au fost asociate cu incidente CHD, accident vascular cerebral și DZ în studii prospective (vezi Fig. 46-903).

Grasimi

Grăsimile dietetice totale versus calitatea grăsimilor

Studiile ecologice (transnaționale) timpurii au sugerat că un aport mai mare de grăsimi ar putea crește riscul cardiometabolic, dar dovezi mai solide din cohorte prospective și studii randomizate au stabilit în mod convingător că proporția de energie consumată din grăsimi are efecte neglijabile asupra CHD sau DZ (vezi Fig. 46-3). supraponderal/obezitate (vezi Bilanțul energetic). Scăderea aportului total de grăsimi modifică în mod variabil nivelul lipidelor din sânge, în funcție de subtipurile specifice de grăsimi din dietă.⁹³ Când grăsimea totală este redusă, aportul de carbohidrați crește de obicei, ceea ce poate induce efecte adverse dacă carbohidrații sunt mai rafinați și de calitate inferioară (vezi mai devreme). Unele studii prospective sugerează că aportul scăzut de grăsimi ar putea crește riscul de accident vascular cerebral⁹³, potențial legat de colesterolul alimentar scăzut și fragilitatea vasculară.

Spre deosebire de relevanța limitată a grăsimilor totale, calitatea grăsimilor alimentare – adică tipurile specifice de grăsimi și acizi grași consumați – are efecte majore asupra sănătății. Grăsimile alimentare sunt clasificate în mod tradițional în categorii largi, pe baza numărului (de exemplu, saturate, mononesaturate, polinesaturate) și a pozițiilor (de exemplu, omega-3 [n-3], omega-6 [n-6]) legăturilor duble (vezi și capitolul 45). Aceste grupări largi pot ascunde diferențele în sursele alimentare și efectele biologice ale acizilor grași individuali din fiecare clasă, care pot exercita influențe specifice asupra transcripției genelor, fluidității membranei celulare și funcției receptorului și metaboliților lipidici. Acest capitol urmărește categoriile convenționale, dar evidențiază efectele lipidelor individuale atunci când există suficiente date.

Acizi Grași Saturați

Carnea, produsele lactate și uleiurile tropicale (de exemplu, palmier, nucleu de cocos) sunt surse majore de acizi grași saturați (SFA). Pe baza comparațiilor ecologice, a efectelor asupra LDL-C și a experimentelor pe animale, aportul de SFA crește riscul de CHD. Cu toate acestea, povestea SFA nu este atât de simplă.⁹³ De exemplu, acizii lauric (12:0), miristic (14:0) și palmitic (16:0) cresc LDL-C în comparație cu carbohidrații, dar acidul stearic (18:0) nu. În plus, chiar dacă SFA cu 12, 14 și 16 atomi de carbon crește LDL-C, ei de asemenea scad TG-urile, cresc HDL-C și cresc nivelurile de apolipoproteină AI (apo AI).

Atunci când sunt consumate în locul acizilor grași mononesaturați (MUFA) sau carbohidraților, SFA scad, de asemenea, lipoproteina(a).⁹⁴ Având în vedere aceste modificări complexe și divergente ale lipoproteinelor, un marker de risc lipidic mai global, cum ar fi raportul total/HDL-C, poate fi cel mai informativ și, de asemenea, se corelează cel mai bine cu descoperirile din studiile clinice și prospective ale bolii.⁹⁵ carbohidrați, raportul total/HDL-C nu este alterat de 14: 0 sau 16: 0 SFA, este redus în mod nesemnificativ cu 18: 0 SFA și este scăzut semnificativ cu 12: 0 SFA.⁹³ Aceste modificări ar prezice efecte globale minime ale aportului mai mare de SFA asupra CHD.

Cohortele prospective și studiile clinice susțin aceste constatări. Într-un studiu mare care vizează reducerea grăsimilor, aportul de SFA a fost redus de la aproximativ 12,5% la 9% energie (E), înlocuit în mare măsură cu carbohidrați, fără efecte asupra bolii coronariene incidente (risc relativ [RR], 0,98), accident vascular cerebral (RR, 1,02) sau diabet (RR, 0,96). au o incidență a BCV similară cu cele care consumă cele mai mici cantități (vezi Fig. 46-3).^{13,96,97}

Împreună, rezultatele studiilor cu biomarkeri lipidici, ale cohortelor prospective de obiective BCV și ale studiilor clinice mari sugerează că aportul general de SFA afectează minim riscul. Cu toate acestea, această absență a efectului general ascunde eterogenitatea SFA individuale, în funcție de nutrientul de comparație și, eventual, de sursa de hrană și subtipul de SFA. În special, abordările multiple de cercetare au demonstrat că înlocuirea SFA cu acizi grași polinesaturați (PUFA) scade riscul de CHD (vezi Fig. 46-3) (vezi Acizi grași polinesaturați, mai târziu).⁹⁵ Dimpotrivă, înlocuirea izocalorică a SFA cu carbohidrați — este practica alimentară cu efect redus⁹⁵; într-adevăr, înlocuirea SFA cu carbohidrați care au un IG ridicat este legată de un risc mai mare de CHD.⁹⁸ Aceste constatări indică faptul că creșterea aportului de PUFA (de exemplu, uleiuri vegetale) în locul fie SFA sau carbohidrați este o strategie eficientă pentru reducerea CHD (vezi Acizi grași polinesaturați, mai târziu). Înlocuirea SFA cu MUFA are efecte incerte asupra BCV (vezi Acizi grași mononesaturați, mai jos). Efectele SFA pot depinde și de sursa de hrană. SFA din surse de carne sunt asociate cu un risc mai mare de BCV, în timp ce SFA din lactate sunt asociate cu un risc mai mic.⁴² Efectele surselor vegetale de SFA asupra BCV rămân nestudiate. În plus față de alte ingrediente, diferite alimente conțin proporții diferite de SFA individuale (de exemplu, 16:0, 18:0); modul în care aceste diferite SFA influențează rezultatele clinice rămâne neclar.⁹³

În concluzie, efectele SFA sunt eterogene și depind de nutrientul de comparație și, probabil, de sursa de hrană și de subtipul de SFA - evidențiind astfel limitările conținutului de SFA ca măsură majoră pentru definirea alimentelor sau dietelor sănătoase. Ținte mai bune bazate pe dovezi pentru schimbarea dietei sunt alimentele în sine (Tabelul 46-1) și modelele generale de dietă (vezi Modele alimentare).^{3,7,99-101}.

Acizi grași mononesaturați

Grăsimile animale și uleiurile vegetale (de exemplu, măslină, canola) sunt surse majore de MUFA, în mare parte acid oleic (18:1 n-9). Acidul oleic afectează în mod favorabil concentrațiile de TA și colesterol^{93,102}, dar a fost asociat cu o tendință spre evenimente cardiovasculare mai mari în studiile de cohortă combinate¹⁰³; nici un studiu controlat nu a evaluat efectele sale asupra obiectivelor clinice ale BCV. La primatele non-umane, acidul oleic influențează favorabil concentrațiile de colesterol din sânge, dar crește ateroscleroza, potențial din cauza modificărilor compoziției LDL-C, inclusiv îmbogățirea oleatului de colesterol. Cele mai mari studii au sugerat că consumul de MUFA în loc de SFA scade nivelul de glucoză la indivizii predispuși la rezistența la insulină.^{93,105} Cu toate acestea, mai multe studii observaționale mari nu au găsit nicio relație între aportul de MUFA și DM incident.¹⁰⁶ Luate împreună, dovezile pentru un beneficiu cardio- metabolic al acidului oleic nu sunt puternice.

În schimb, studiile observaționale și studiile randomizate ale modelelor alimentare generale care au inclus MUFA din ulei de măsline, ca parte a unei diete generale de tip mediteranean, au demonstrat factori de risc îmbunătățiți pentru CHD și risc redus pentru evenimentele CHD. uleiul de măsline extravirgin, poate avea responsabilitatea principală pentru legătura dintre consumul de ulei de măsline extravirgin și riscul mai scăzut de BCV la populațiile tradiționale mediteraneene. Cu toate acestea, relațiile potențiale doză-răspuns pentru compușii fenolici nu au fost stabilite; într-adevăr, beneficiile lor clinice rămân speculative. Dovezile generale nu susțin cu putere creșterea aportului de MUFA per se ca mijloc de reducere a bolilor cardiovasculare; creșterea aportului de surse vegetale, în special uleiul de măsline extravirgin, este susținută mai puternic, dar necesită confirmare în studiile pe termen lung.¹¹²

Acizi grași polinesaturați

PUFA dietetice includ PUFA n-6, în principal LA (18:2 n-6) din uleiuri vegetale; n-3 PUFA, inclusiv acid alfa-linoleic (ALA, 18:3 n-3) din plante (de exemplu, semințe de in, canola, nuci, boabe de soia); și acid eicosapentaenoic (EPA, 20:5 n-3) și acid docosahexaenoic (DHA, 22:6 n-3) din fructe de mare. LA și ALA sunt acizi grași esențiali care nu pot fi sintetizați de oameni. Oamenii sintetizează, de asemenea, relativ puțin EPA și chiar mai puțin DHA,²⁵ așa că aportul de fructe de mare este sursa lor principală. Raportul dintre acizii grași n-6 și n-3 nu este o măsură utilă a efectelor asupra sănătății în comparație cu aportul absolut al acestor grăsimi dietetice.^{113,114}

Acid linoleic

LA reprezintă de obicei mai mult de 90% din PUFA din dietă. Dovezile că LA scade riscul de CHD sunt solide. În comparație cu carbohidrații, LA scade LDL-C și TG, crește HDL-C și îmbunătățește raportul total/HDL-C.⁹⁵ Într-o analiză comună a 11 cohorte, un aport mai mare de PUFA, în locul SFA, a fost asociat cu o incidență mai mică a CHD (pentru fiecare 5% E; RR, interval de încredere 0,87% până la 0,87%; 0,97).¹⁰³ Aceste constatări observaționale sunt aproape identice cu cele ale studiilor clinice randomizate, în care creșterea PUFA în locul SFA a redus evenimentele CHD (vezi Fig. 46-3).⁹⁵ Efectele asupra

raportului total/HDL-C și rezultatele studiilor observaționale sugerează fiecare că înlocuirea carbohidraților cu PUFA ar avea beneficii foarte similare cu înlocuirea PUFA. SFAs.^{93,95,115} Astfel, aportul crescut de uleiuri vegetale bogate în PUFA, în special cele care conțin și ALA (vezi secțiunea următoare), fie în SFA, fie carbohidrați, este o strategie recomandată pentru a reduce riscul de CHD. Unele studii și studii observaționale sugerează că aportul de LA produce, de asemenea, efecte antiinflamatorii sau de sensibilizare la insulină, dar constatările au fost amestecate^{106,114,116} și este necesară investigarea suplimentară a acestor efecte.

Acid alfa-linoleic

ALA este o sursă de plante disponibilă și ieftină de PUFA n-3; beneficiile la persoanele cu BCV, dacă ar fi confirmate, ar fi foarte importante. Studiile ecologice sugerează beneficii ale creșterii aportului de ALA la populațiile cu un aport global scăzut de PUFA n-3.¹¹⁷ Cu toate acestea, constatările din studiile de markeri de risc, cum ar fi funcția trombocitară, inflamația, endoteliul

funcția și complianța arterială, precum și studiile observaționale ale asocierii acesteia cu obiectivele BCV și DZ au fost mixte și neconcludente.^{24,28,118,119} Au fost raportate puține studii de evenimente; un studiu din anii 1960 nu a demonstrat nicio modificare semnificativă a evenimentelor CHD cu suplimentarea cu ALA, dar urmărirea a fost de doar 1 an.¹²⁰

Acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic

Studiile controlate au demonstrat beneficiile EPA plus DHA (ulei de pește) asupra ritmului cardiac, TA, nivelurile de TG, funcția cardiacă și, posibil, răspunsurile inflamatorii, funcția endotelială și tonusul autonom.²⁴ Deși mai multe studii individuale recente nu au găsit beneficii semnificative, meta-analizele studiilor observaționale și studiile clinice randomizate au demonstrat că mortalitatea EPA plus DHA (Fig. 46-3),^{13,24-26} în concordanță cu dovezile de la câini și modele de primat ale fibrilației ventriculare induse de ischemie.²⁴ Relația doză-răspuns pentru prevenirea decesului cauzat de CHD pare a fi neliniară, cu beneficii substanțiale obținute cu până la aproximativ 250 mg/zi de EPA alimentar plus DHA și puțin beneficiu suplimentar ulterior²⁵.

Suplimentarea cu ulei de pește pe termen scurt (de obicei 6 până la 12 luni) nu pare să aibă beneficii antiaritmice substanțiale la pacienții cu aritmii recurente stabilite, cum ar fi tahiaritmii ventriculare recurente sau fibrilație atrială^{121,122}, iar utilizarea perioperatorie nu reduce fibrilația atrială postoperatorie după fibrilație cardiacă¹²³. Utilizarea uleiului a redus mortalitatea într-un studiu amplu de pacienți cu insuficiență cardiacă care primesc terapie medicală maximă.¹²⁴ Unele studii observaționale sugerează beneficii ale consumului de pește asupra fibrilației atriale incidente, IM nonfatal și accidentului vascular cerebral ischemic, dar studiile de intervenție nu au stabilit aceste beneficii (vezi Pește, mai sus). relații eterogene și inconsecvente cu incidentul DM.²⁸

EPA și DHA pot avea fiecare efecte diferite sau complementare, dar astfel de dovezi rămân preliminare; aportul combinat pare a fi cel mai prudent.¹²⁶ Pentru reducerea decesului prin CHD, este recomandabil un aport alimentar modest (=250 mg/zi EPA plus DHA sau una sau două porții pe săptămână de pește gras). Pentru pacienții care doresc să-și mărească aportul de omega-3, au suferit anterior un IM sau nu consumă fructe de mare, suplimentarea cu ulei de pește (=1 g/zi) este rezonabilă, având în vedere că nu este rău și beneficiul său potențial.²⁴

Acizi grași trans

Acizii grași trans (TFA), sau grăsimile nesaturate cu una sau mai multe legături duble într-o configurație trans, constituie 20% până la 50% din acizii grași din uleiurile parțial hidrogenate, care sunt utilizați în produse de panificație, alimente prăjite, gustări ambalate și shortening. Consumul de TFA este asociat în mod constant cu un risc mai mare de CHD și de moarte subită (vezi Fig. 46-2).^{13,127} Cantitățile mici de AGT „naturale” găsite în carnea și laptele rumegătoarelor (de exemplu, vacă, oaie, capră; formate din microorganisme intestinale) contribuie minim la dietă (<0,5% risc pentru AAT) și nu sunt asociate cu ATF CV, nu 0,5%⁷⁷. Aportul crește LDL-C, TG și lipoproteina(a); scade HDL-C; și crește raporturile total/HDL-C și apo B/apo AI; cele mai multe astfel de efecte apar indiferent dacă AGT înlocuiesc SFA, MUFA sau PUFA.¹²⁸ ATF pot promova, de asemenea, inflamația, disfuncția vasodilatatorului endotelial, rezistența la insulină, adipozitatea viscerală și aritmia, deși puterea dovezilor pentru aceste efecte non-lipidice variază în calea mecanismului implicat. disfuncția adipocitară și rezistența la insulină. Dovezile emergente sugerează că TFA-urile cu 18 atomi de carbon, în special izomerii trans 18:2, pot fi cele mai adverse. Deoarece ATF industriali sunt aditivi alimentari cu efecte adverse clare, eliminarea lor este o prioritate de sănătate publică.^{131,132}

Colesterolul alimentar

Colesterolul alimentar crește atât LDL-C, cât și HDL-C, rezultând astfel un mic efect net asupra raportului total/HDL-C. La modelele animale, colesterolul alimentar este proaterogen. Cu toate acestea, în studii prospective pe termen lung, nici colesterolul alimentar și nici sursele sale majore (de exemplu, ouă, crustacee) nu au fost asociate cu incidente coronariene coronariene sau accident vascular cerebral, în afară de o asociere de protecție cu accidentul vascular cerebral hemoragic. În concluzie, dovezile sugerează că colesterolul alimentar are efecte minore asupra BCV în populația generală, dar poate crește BCV la pacienții diabetici și, de asemenea, poate grăbi apariția DZ.

Proteină

Efectele proteinelor dietetice asupra BCV sunt insuficient studiate. În studiile pe termen scurt, consumul de alimente bogate în proteine în locul alimentelor bogate în carbohidrați îmbunătățește TA, TG și C-LDL.^{9,137,138} Doar câteva cohorte prospective au raportat despre aportul total de proteine și evenimentele CHD, cu rezultate în general nule¹³⁹; acest lucru nu este surprinzător, având în vedere efectele divergente ale diferitelor alimente

bogate în proteine. Astfel, proteinele dietetice în sine sunt mult mai puțin relevante pentru BCV decât tipurile specifice de alimente consumate și modelele generale de dietă. În câteva cohorte, au fost observate asocieri protectoare ale aportului de proteine animale cu privire la riscul de accident vascular cerebral hemoragic,¹⁴⁰ dar acest lucru ar putea fi confundat de efectele colesterolului alimentar.

MICRONUTRIENȚI

Sodiu

În America de Nord și Europa, majoritatea (=75%) sodiului provine din alimente ambalate; în țările asiatice, cea mai mare parte a sodiului este adăugată acasă sau este derivat din sosul de soia.¹⁴¹ Sodiu crește TA, cu efecte mai puternice la persoanele în vârstă, la persoanele hipertensive și la negrii,⁵ și induce leziuni independente de TA la țesutul renal și vascular (vezi și capitolul 43).¹⁴² Studiile observaționale ale sodiului alimentar și BCV au arătat că metodele mixte și limitele BCV au arătat că metodele mixte și BCV explică multe limite. discrepanțe.^{143,144} În meta-analize, aportul mai mare de sodiu este asociat cu accidentul vascular cerebral total incident, mortalitatea prin accident vascular cerebral și mortalitatea CHD.¹⁴⁵ Urmărirea post-hoc pe termen lung a studiilor de reducere a sodiului susține aceste constatări.¹⁴⁶ Chiar dacă cel mai scăzut aport optim rămâne incert – ghidurile actuale variază de la 2-12000 mg/zi. aportul este dăunător, iar reducerea sodiului la cel mult aproximativ 2 g/zi este o prioritate majoră pentru prevenirea BCV.^{131,132,143,144} În plus, o dietă mediteraneană sau de tip DASH (Abordare dietetică pentru stoparea hipertensiunii arteriale, de exemplu, o dietă mai bogată în fructe, legume și nuci, atenuează efectul tipic de atenuare a sodiului și a atenuării sodiului occidental) BP (vezi Modele alimentare); această interacțiune este legată, cel puțin parțial, de efectele protectoare ale potasiului alimentar.¹⁴⁷

Alte minerale

Legumele, fructele, cerealele integrale, leguminoasele, nucile și produsele lactate sunt surse majore de minerale. În studiile randomizate, suplimentarea cu potasiu a scăzut modest TA, cu efecte mai puternice la persoanele hipertensive și atunci când aportul de sodiu alimentar a fost ridicat. În concordanță cu aceste beneficii, dietele bogate în potasiu sunt asociate cu un risc mai scăzut de BCV, în special de accident vascular cerebral.¹⁴⁷ În studiile pe termen scurt, suplimentele de calciu și magneziu au scăzut, de asemenea, moderat TA, deși cu o eterogenitate substanțială între studii. Cu toate acestea, suplimentele de calciu cu sau fără vitamina D au crescut semnificativ riscul de IM în studiile randomizate pe termen lung.¹⁴⁸ În analizele observaționale, magneziul alimentar și din sânge sunt invers asociate cu BCV, în special cu CHD fatale¹⁴⁹; nu au fost efectuate studii pe termen lung. Dovezile susțin importanța alimentelor bogate în potasiu în reducerea BCV; suplimentele minerale nu pot fi încă recomandate.

Antioxidanți și vitamine

Vitaminele B (de exemplu, tiamina) sunt derivate din dietă, sunt solubile în apă și sunt excretate renal. Deficitul de vitamina B este o cauză cunoscută a cardiomiopatiei (beriberi) în țările în curs de dezvoltare, iar dovezile emergente sugerează că pacienții cu insuficiență cardiacă cronică pot avea în mod obișnuit niveluri mai scăzute de vitamina B.^{150,151} Indiferent dacă această deficiență este legată de starea nutrițională precară, de pierderea urinară indusă de diuretice sau de alte cauze metabolice, se îmbunătățește clinică sau dacă nu sunt cunoscute.

Mai multe vitamine și nutrienți din dietă au fost asociate cu un risc mai scăzut de BCV în studiile observaționale, dar studiile multiple de suplimente, inclusiv folat, vitamine B, beta-caroten, vitamina C, vitamina E și seleniu, nu au arătat efecte semnificative asupra progresiei aterosclerozei sau evenimentelor BCV (vezi și capitolul 42). În timp ce majoritatea studiilor observaționale au evaluat indivizi în general sănătoși. Astfel, discrepanțele în constatări ar putea fi parțial legate de diferite perioade de sensibilitate biologică - adică, unele vitamine și nutrienți ar putea fi importante doar la începutul cursului bolii. Astfel de explicații necesită confirmare în studii și studii prospective. Discrepanțele dintre studiile observaționale și studiile cu suplimente pot fi, de asemenea, legate de părtinirea reziduală în studiile observaționale din alte comportamente ale stilului de viață (adică, beneficiile observate nu se datorează dietei) sau pot fi atribuite altor factori nutriționali (adică, beneficiile observate se datorează dietei, dar nu vitaminelor sau nutrienților identificați specific). Dietele bogate în beta-caroten și alte vitamine, de exemplu, sunt adesea bogate în fructe și legume care conțin mulți alți factori benefici, inclusiv alți antioxidanți, minerale, fitochimice și fibre alimentare, precum și efecte de înlocuire pentru alimente mai puțin sănătoase. Astfel, izolarea unuia sau chiar mai multor componente este puțin probabil să producă efecte similare cu cele obținute prin consumul întregului aliment, așa cum se observă în studiile pe termen scurt de fructe/legume versus suplimente.

Deși studiile observaționale au găsit legături între vitamina D plasmatică mai mare, determinată în mare parte de expunerea la soare, și riscul de BCV, studiile ample cu suplimente de vitamina D nu au arătat niciun beneficiu.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Dacă vitamina D plasmatică mai mare se dovedește a reduce riscul de BCV, expunerea scurtă la soare, spre deosebire de aportul alimentar, poate asigura eficient astfel de niveluri. PUFA marini n-3 reprezintă o excepție de la discordanța dintre studiile observaționale și studiile suplimentare ale evenimentelor BCV (vezi Acid eicosapentaenoic și acid docosahexaenoic; Pește). În general, atât studiile observaționale ale persoanelor cu consum obișnuit de pește, cât și studiile controlate ale suplimentelor cu ulei de pește arată efecte similare asupra factorilor de risc pentru BCV și oferă dovezi pentru reducerea mortalității cauzate de BCV.

Flavonoide

Flavonoidele sunt polifenoli bioactivi și includ flavonoli (în ceapă, broccoli, ceai și diverse fructe), flavone (în pătrunjel, țelină,

și ceai de mușetel), flavonone (în fructele citrice), flavonoli precum catechinele și procianidinele (în cacao, mere, struguri, vin roșu și ceai), antocianidine (în fructe de pădure

colorate) și izoflavone (în soia). funcția, rezistența la insulină și lipidele din sânge.^{65,156} Scăderea TA are loc cu doar 6,3 g/zi (30 kcal/zi) de ciocolată neagră, crește în timp și se corelează cu producția crescută de oxid nitric endotelial.¹⁵⁷ Ultimul mecanism sugerează beneficii potențiale dincolo de scăderea TA. Câteva studii pe termen scurt cu alte surse alimentare (de exemplu, ceai, vin roșu, struguri) sau extracte specifice de flavonoide nu au observat în mod constant îmbunătățirea tensiunii arteriale, a nivelurilor lipidelor sau a funcției endoteliale. Eterogenitatea flavonoidelor specifice și a surselor lor alimentare limitează inferența pentru efectele de clasă, dar beneficiile fiziologice ale cacaoului oferă un impuls puternic pentru studii ulterioare.

BILANT ENERGETIC

Bilanțul energetic, sau kaloriile cheltuite versus kaloriile consumate, este principalul determinant al creșterii în greutate și al adipozității. Cheltuielile de calorii sunt influențate de activitatea fizică, dimensiunea corpului, masa musculară, vârsta și sexul, care împreună cu obiectivele de slăbire, creștere sau stabilitate, determină nevoia de calorii dietetice. Unii indivizi pot consuma mai multe calorii, dar au un echilibru energetic neutru sau negativ (din cauza consumului mare de calorii), în timp ce alții pot consuma mai puține calorii, dar au un echilibru energetic pozitiv (din cauza consumului scăzut de calorii). Măsurile de greutate sau adipozitate oferă cel mai practic instrument de evaluare a echilibrului energetic.

Mai mulți factori influențează echilibrul energetic. Determinanții sociali și de mediu includ educația, venitul și rasa sau etnia; siguranța împotriva criminalității; prezența restaurantelor fast-food, a magazinelor alimentare, a parcurilor sau a spațiilor deschise și a traseelor de mers pe jos sau pentru ciclism; și publicitatea, normele sociale și dinamica muncii și acasă.^{10,45,160} În cele din urmă, aceste influențe acționează prin schimbări în alimentație și/sau activitate pentru a influența adipozitatea. Acolo unde sunt disponibile date, epidemia de obezitate pare să fie legată în principal de creșterea consumului de energie în țările cu venituri mari și atât de creșterea aportului, cât și de scăderea cheltuielilor în țările cu venituri mici și medii (a se vedea și capitolul 1).

Atât cantitatea cât și calitatea dietei influențează aportul de energie. Factorii legați de consumul în exces includ porții mai mari; consumul mai frecvent de alimente preparate; aport mai mare de SSB, cartofi, cereale rafinate, deserturi, carne și grăsimi trans; și un aport mai mic de fructe, legume, cereale integrale, nuci și iaurt.^{10,45} Mai mult timp la televizor și durata medie mai mică a somnului sunt, de asemenea, asociate cu dezechilibrul energetic și adipozitatea, cu dovezi că efectele pot fi legate mai strâns de modificările aportului de energie decât de cheltuieli.^{10,45.}

În cele mai multe dintre studiile pe termen scurt ale dietelor ad libitum care nu sunt concepute pentru a evalua greutatea, dietele cu conținut scăzut de grăsimi sunt asociate cu o pierdere în greutate marginal mai mică ($<0,01$ kg/an).¹⁶¹ Cu toate acestea, în studiile atent controlate menite să evalueze efectele compoziției macronutrienților asupra greutății, dietele cu conținut ridicat de grăsimi și carbohidrați au condus la reduceri similare¹, dar

statistice semnificative ale nivelului colesterolului din sânge¹⁶. În mod similar, conținutul total de grăsimi al alimentelor are o relație mică cu creșterea în greutate pe termen lung.¹⁰

Aportul obișnuit de exces de energie de aproximativ 50 kcal/zi este suficient pentru a explica creșterea treptată în greutate observată la majoritatea indivizilor.⁴⁵ Acest lucru face creșterea neintenționată în greutate foarte ușoară, dar înseamnă, de asemenea, că stilul de viață modest și schimbările de mediu pot atenua sau inversa astfel de decalaje de energie și adipozitate.

MODEL ALIMENTAR Dovezile indică faptul că calitatea generală a dietei este la fel de relevantă. Mai multe modele de dietă, inclusiv dietele de tip mediteranean, de tip DASH și Prudent, au redus semnificativ factorii de risc pentru BCV în studiile controlate și au fost legate de un debut mai scăzut de CHD, accident vascular cerebral și DZ în cohortele prospective. pacienți post-IM¹⁰⁹ și un studiu randomizat amplu de pacienți cu factori de risc pentru BCV.¹¹⁰ În loc să vizeze un singur factor de risc, tiparele generale de dietă îmbunătățesc căile multiple de risc, inclusiv TA, homeostazia glucoză-insulină, lipidele din sânge, inflamația, funcția endotelială, riscul aritmic și posibil coagularea și tromboza.

Aceste modele de dietă împărtășesc câteva caracteristici care evidențiază caracteristicile cheie ale unei diete sănătoase din punct de vedere cardiometabolic (vezi Tabelul 46-1),⁷ inclusiv alimente mai puțin procesate, cum ar fi fructele, legumele, cerealele integrale și nucile; consum mai mare de pește; aport modest de produse lactate și uleiuri vegetale; și un aport mai mic de SSB și alimente procesate, dense energetic și prăjite. Consumul moderat de carne neprocesată, carne de pasăre și alcool poate face, de asemenea, parte dintr-un model alimentar mai sănătos, bazat pe alimente. Astfel de diete sunt în mod natural mai bogate în fibre, antioxidanți, minerale, fitochimice și grăsimi nesaturate și mai scăzute în sare, TFA și SFA. Aportul caloric adecvat și activitatea fizică sunt, de asemenea, esențiale pentru prevenirea adipozității și a diabetului zaharat, așa cum este susținut de modelul de dietă descris mai sus, precum și de dimensiunile mici ale porțiilor, vizionarea limitată la televizor și somnul adecvat.¹⁰ O concentrare asupra modelului general de dietă, mai degrabă decât asupra alimentelor sau nutrienților individuali, poate fi eficientă atât pentru consilierea individuală, cât și pentru recomandările populației, facilitând comunicarea, permițând flexibilitatea individuală asupra sănătății și creșterea flexibilității asupra sănătății. beneficiile combinate ale multiplelor schimbări modeste.

SCHIMBAREA COMPORTAMENTULUI

Pentru reducerea riscului cardiometabolic, factorii dietetici cheie pot fi prioritizați (vezi Tabelul 46-1). În comparație cu cele mai multe intervenții clinice, îmbunătățirea dietei poate avea un risc scăzut, un cost scăzut și este disponibilă pe scară largă - avantaje care sunt foarte relevante pentru prevenirea și tratamentul bolii. Traducerea acestor priorități dietetice în acțiune – la nivel de medic, sistemul de îngrijire a sănătății, comunitate și politici – este esențială. Pandemiile globale de obezitate, DZ și BCV evidențiază costurile substanțiale pentru sănătate și economice ale unei diete nedorite și imperatiile de a pune accentul pe nutriție în îngrijirea clinică și în politici. Mai mulți factori au limitat traducerea

acestor cunoștințe în acțiune, inclusiv mesajele în evoluție și confuzia cu privire la prioritățile dietetice specifice, incertitudinea cu privire la metodele eficiente de schimbare a comportamentului și instrumente clinice inadecvate pentru monitorizarea eficientă a dietelor. Din fericire, progresele cercetării au abordat aceste provocări.^{7,160,163} Atât strategiile individuale, cât și cele bazate pe populație pot fi eficiente.^{160,163} Prin combinarea unor astfel de metode, multe țări cu venituri mari au redus substanțial consumul de tutun și au promovat alte comportamente sănătoase, cum ar fi centura de siguranță, scaunul pentru copii, căștile de protecție solară și utilizarea protecției solare. Deoarece diferențele modeste ale dietei pot modifica substanțial riscul de îmbolnăvire la nivel de populație, schimbările mari sunt adesea inutile.

Strategii bazate pe individual

Caracteristicile cheie ale schimbărilor de comportament individuale (de exemplu, clinice) de succes includ stabilirea unor obiective proximale specifice, stabilirea auto-monitorizării, programarea unei urmăriri regulate, furnizarea de feedback (în persoană, prin telefon sau electronic) și oferirea de sprijin pe termen lung (familie, prieteni, colegi). Măsurile suplimentare bazate pe dovezi includ creșterea autoeficacității (percepția pacienților că își pot schimba cu succes comportamentul) și utilizarea interviurilor motivaționale (atunci când pacienții sunt rezistenți sau ambivalenți în ceea ce privește schimbarea comportamentului lor). Furnizorii ar trebui să instituie strategii de sisteme complementare pentru a sprijini și a facilita eforturile de schimbare a comportamentului,¹⁶⁰ inclusiv timp suplimentar de vizită pentru a se concentra asupra schimbărilor de comportament;

suficiente stimulente financiare și de altă natură pentru promovarea sănătății; educație pentru furnizori cu privire la prioritățile dietetice și intervențiile comportamentale; și sisteme electronice eficiente pentru programarea și urmărirea vizitelor inițiale și a contactelor regulate de urmărire pentru schimbări de comportament, pentru a ajuta la evaluarea, urmărirea și raportarea stilului de viață și pentru a oferi feedback atât furnizorilor, cât și pacienților. Sistemele integrate pot oferi îngrijiri coordonate de către echipe multidisciplinare, inclusiv medici, asistente medicale, dieteticieni, specialiști în activitate fizică și asistenți sociali. În plus, liniile directe și stimulentele de rambursare ar trebui să recompenseze eforturile de a schimba comportamentul, iar obiectivele de practică și reperele de calitate ar trebui să includă intervenții și ținte dietetice cheie.

Sublinierea alimentelor care ar trebui consumate pentru o sănătate bună (vezi Tabelul 46-1) în loc de doar alimentele care ar trebui evitate poate obține un succes mai mare. Familiarizarea cu alimentele selectate bazate pe dovezi și modelele dietetice, mai degrabă decât expertiza nutrițională cuprinzătoare, este suficientă. Până când chestionarele standardizate și/sau panourile de biomarkeri sunt dezvoltate și evaluate, practicienii pot efectua

evaluări la birou pentru a întreba despre anumite obiceiuri alimentare. Deoarece obiectivele vizate sunt cele mai eficiente, furnizorii se pot concentra asupra priorităților dietetice selectate (vezi Tabelul 46-1), adaptate după cum este necesar pentru factorii de risc

specifici sau condițiile bolii (vezi Tabelul 46-2). Succesul incomplet nu ar trebui să descurajeze eforturile. Deși respectarea atât cu modificările stilului de viață, cât și cu medicamentele este incompletă, astfel de strategii, chiar și implementate imperfect, îmbunătățesc rezultatele clinice.¹⁶⁴

Strategii bazate pe populație

Intervențiile alimentare la nivel școlar, la locul de muncă, comunitar, regional și național pot avea un impact semnificativ și susținut. Strategiile bazate pe dovezi sunt disponibile într-o gamă largă de domenii, inclusiv mass-media/educație, etichetarea/informația produselor, școala/locul de muncă, schimbările locale de mediu, stimulentele economice și abordările directe de interzicere/mandat.¹⁶⁰ Exemplele includ campanii media susținute axate pe creșterea alimentelor sănătoase specifice;

TABELUL 46-2 Efectele alimentelor și nutrienților asupra factorilor de risc cardiometabolici specifici și a obiectivelor bolii

Nutriție și Boli Cardiovasculare și Metabolice

TABEL 46-2 Efectele alimentelor și nutrienților asupra factorilor de risc cardiometabolici specifici și a obiectivelor bolii—continuare

„Puterea dovezilor este definită de criteriile Bradford-Hill și ale Organizației Mondiale a Sănătății.¹⁰¹ Pentru majoritatea factorilor dietetici, dovezile sunt derivate din studii controlate ale factorilor de risc plus cohorte prospective pe termen lung de obiective ale bolii. Pentru pește/EPA+DHA, PUFA omega-6 și aportul total de grăsimi, dovezile sunt, de asemenea, derivate din studiile randomizate ale obiectivelor clinice.

'Incidență. Date limitate privind tratamentul alimentar pentru prevenirea secundară, cu excepția unui studiu randomizat mare de suplimentare cu EPA+DHA în care a fost raportată o mortalitate totală redusă și experiența clinică cu restricția de sodiu pentru a preveni supraîncărcarea cu lichide.

programe cuprinzătoare, multicomponente, școlare și la locul de muncă; impozitare pentru a reduce alimentele mai puțin sănătoase și subvenții pentru a crește alimentele mai sănătoase, în special pentru tineri, grupuri socio-economice inferioare și alte populații sensibile la preț; reglementarea publicității și marketingului pentru copii; și mandate directe pentru a crește alimentele mai sănătoase (de exemplu, uleiurile vegetale) sau pentru a reduce nutrienții nesănătoși (de exemplu, ATF, sodiu).¹⁶⁰

Intervențiile bazate pe populație au cel mai mare succes atunci când diferiți factori interesați – membri ai comunității, factori de decizie politică și grupuri de advocacy – participă la planificare, implementare și întreținere. Strategiile cu mai multe componente, cum ar fi abordările integrate care includ măsuri de politică din amonte, campanii media de mijloc și abordări ale comunității din aval, pot fi deosebit de eficiente. Strategiile bazate pe populație completează abordările bazate pe indivizi și pot reduce, de asemenea, disparitățile sociale și rasiale cauzate de gruparea obiceiurilor alimentare suboptime, a mediului local și a factorilor de risc pentru boală.

Referințe

Alimente

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al: O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii și leziunilor atribuibile la 67 de factori de risc și grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: O analiză sistematică pentru studiul povara globală a bolii 2010. Lancet 380:20224, .

Institutul de Medicină: Evaluarea biomarkerilor și a efectelor surogat în bolile cronice. Washington DC, National Academies Press, 2010.

Mozaffarian D, Ludwig DS: Orientări dietetice în secolul 21 – un timp pentru mâncare. JAMA 304:681, 2010.

Jacobs DR, Jr, Tapsell LC: Mâncarea, nu nutrienții, este unitatea fundamentală în nutriție. Nutr Rev 65:439, 2007.

Khatibzadeh S, Micha R, Afshin A și colab.: Factori de risc alimentar majori pentru bolile cronice: o revizuire sistematică a dovezilor actuale pentru efectele cauzale și mărimea efectului [rezumat p060]. Tiraj 125:AP060, 2012.

Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z și colab.: Consumul de fructe și legume și diabetul de tip 2: studiu prospectiv EPIC-InterAct și meta-analiză. Eur J Clin Nutr 66:1082, 2012.

Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L: Componentele unei diete cardioprotective: noi perspective. Circulație 123:2870, 2011.

Al-Solaiman Y, Jesri A, Mountford WK, et al: DASH scade tensiunea arterială la hipertensivii obezi, dincolo de potasiu, magneziu și fibre. J Hum Hypertens 24:247, 2010.

Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF și colab.: Caracteristici ale modelelor de dietă testate în studiul privind consumul optim de macronutrienți pentru a preveni bolile de inimă (OmniHeart): Opțiuni pentru o dietă sănătoasă pentru inimă. J Am Diet Assoc 108:257, 2008.

Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al: Schimbări în dieta și stilul de viață și creșterea în greutate pe termen lung la femei și bărbați. N Engl J Med 364:2392, 2011.

Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, et al: Un aport mai mare de cereale integrale este asociat cu un risc mai mic de diabet de tip 2, boli cardiovasculare și creștere în greutate. *J Nutr* 142:1304, 2012.

Mozaffarian RS, Lee RM, Kennedy MA, et al: Identificarea alimentelor din cereale integrale: O comparație a diferitelor abordări pentru selectarea produselor din cereale integrale mai sănătoase. *Public Health Nutr* 16:225, 2013.

Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS: O revizuire sistematică a dovezilor care susțin o legătură cauzală între factorii dietetici și boala coronariană. *Arch Intern Med* 169:659, 2009.

Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D: Consumul de nuci și leguminoase și riscul de boală coronariană incidentă, accident vascular cerebral și diabet zaharat: o revizuire sistematică și meta-analiză [rezumat MP21]. Tiraj MP21, 2013 (în presă).

Banel DK, Hu FB: Efectele consumului de nuci asupra lipidelor din sânge și a altor factori de risc cardiovascular: O meta-analiză și o revizuire sistematică. *Am J Clin Nutr* 90:56, 2009.

Ros E, Tapsell LC, Sabate J: Nuci și fructe de pădure pentru sănătatea inimii. *Curr Atheroscler Rep* 12:397,

2010.

Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, et al: Uleiul de măsline virgin și nucile ca alimente cheie ale efectelor dietei mediteraneene asupra biomarkerilor inflamatori legați de ateroscleroză. *Pharmacol Res* 65:577, 2012.

Mattes RD, Kris-Etherton PM, Foster GD: Impactul alunelor și nucilor asupra greutatei corporale și scăderii sănătoase în greutate la adulți. *J Nutr* 138:1741S, 2008.

Anderson JW, Bush HM: Efectele proteinei din soia asupra lipoproteinelor serice: O evaluare a calității și meta-analiză a studiilor randomizate, controlate. *J Am Coll Nutr* 30:79, 2011.

Yang B, Chen Y, Xu T, et al: Revizuirea sistematică și meta-analiză a consumului de produse din soia la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *Asian Pac J Clin Nutr* 20:593, 2011.

Liu ZM, Chen YM, Ho SC: Efectele consumului de soia asupra controlului glicemic: O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Am J Clin Nutr* 93:1092, 2011.

Liu XX, Li SH, Chen JZ și colab.: Efectul izoflavonelor de soia asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22:463, 2012.

Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, et al: Suplimentarea cu izoflavone de soia ar putea reduce greutatea corporală și ar putea îmbunătăți metabolismul glucozei la femeile non-asiatice aflate în postmenopauză - o metaanaliză. *Nutriție* 29:8, 2013.

Mozaffarian D, Wu JH: Acizi grași Omega-3 și boli cardiovasculare: Efecte asupra factorilor de risc, căilor moleculare și evenimentelor clinice. J Am Coll Cardiol 58:2047, 2011.

Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M și colab.: Către stabilirea aporturilor de referință dietetice pentru acizii eicosapentaenoic și docosahexaenoic. J Nutr 139:804S, 2009.

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al: Asocierea între suplimentarea cu acizi grași omega-3 și riscul de evenimente majore ale bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. JAMA 308:1024, 2012.

Chowdhury R, Stevens S, Gorman D și colab.: Asocierea între consumul de pește, acizii grași omega 3 cu lanț lung și riscul de boală cerebrovasculară: revizuire sistematică și metaanaliza. BMJ 345:e6698, 2012.

Wu JHY, Micha R, Imamura F și colab.: Acizi grași Omega-3 și diabet zaharat de tip 2 incident: o revizuire sistematică și meta-analiză. Br J Nutr 107(Suppl 2):S214, 2012.

Patel PS, Forouhi NG, Kuijsten A, et al: Asocierea prospectivă între consumul total și tipul de pește și diabetul de tip 2 în 8 țări europene: studiu EPIC-InterAct. Am J Clin Nutr 95:1445, 2012.

Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, et al: Expunerea la mercur și riscul de boli cardiovasculare în două cohorte din SUA. N Engl J Med 364:1116, 2011.

Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, et al: Expunerea la mercur și riscul de hipertensiune arterială la bărbați și femei din SUA în două cohorte prospective. Hipertensiune arterială 60:645, 2012.

Micha R, Michas G, Mozaffarian D: Carne roșie și procesată neprocesată și risc de boală coronariană și diabet de tip 2 - o revizuire actualizată a dovezilor. Curr Atheroscler Rep 14:515, 2012.

Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D: Consumul de carne roșie și procesată și riscul de boală coronariană incidentă, accident vascular cerebral și diabet zaharat: o revizuire sistematică și meta-analiză. Circulație 121:2271, 2010.

Chen GC, Lv DB, Pang Z, Liu QF: Consumul de carne roșie și procesată și riscul de accident vascular cerebral: O meta-analiză a studiilor prospective de cohortă. Eur J Clin Nutr 67:91, 2013.

Chen M, Pan A, Malik VS, Hu FB: Efectele consumului de lactate asupra greutateii corporale și a grăsimii: o metaanaliză a studiilor controlate randomizate. Am J Clin Nutr 96:735, 2012.

Abargouei AS, Janghorbani M, Salehi-Marzijarani M, Esmailzadeh A: Efectul consumului de lactate asupra greutateii și compoziției corporale la adulți: O revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor clinice controlate randomizate. Int J Obes 36:1485, 2012.

Tremblay A, Gilbert JA: Produse din lapte, sindrom de rezistență la insulină și diabet de tip 2. J Am Coll Nutr 28(Suppl 1):91S, 2009.

Huth PJ, Park KM: Influența produselor lactate și a consumului de grăsimi din lapte asupra riscului de boli cardiovasculare: o revizuire a dovezilor. Adv Nutr 3:266, 2012.

Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL și colab.: Consumul de produse lactate și incidența hipertensiunii arteriale: metaanaliză doză-răspuns a studiilor prospective de cohortă. Hipertensiune arterială 60:1131, 2012.

Kratz M, Baars T, Guyenet S: Relația dintre consumul de lactate bogat în grăsimi și obezitate, boli cardiovasculare și metabolice. Eur J Nutr 52:1, 2013.

Mozaffarian D, Cao H, King IB și colab.: Acid transpalmitoleic, factori de risc metabolici și diabet nou debut la adulții din SUA: un studiu de cohortă. Ann Intern Med 153:790, 2010.

de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, et al: Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Clin Nutr 96:397, 2012.

Tremaroli V, Backhed F: Interacțiuni funcționale între microbiota intestinală și metabolismul gazdei. Nature 489:242, 2012.

Duffey KJ, Popkin BM: Schimbări în modelele și consumul de băuturi între 1965 și 2002. Obesity (Silver Spring) 15:2739, 2007.

Băuturi

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 127:e6, 2013.

Wang YC, Bleich SN, Gortmaker SL: Creșterea aportului caloric din băuturile îndulcite cu zahăr și 100% sucuri de fructe printre noi, copiii și adolescenții, 1988-2004. Pediatrics 121:e1604, 2008.

Chen L, Appel LJ, Loria C și colab.: Reducerea consumului de băuturi îndulcite cu zahăr este asociată cu pierderea în greutate: studiul PREMIER. Am J Clin Nutr 89:1299, 2009.

Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR și colab.: Un studiu randomizat cu băuturi îndulcite cu zahăr și greutatea corporală a adolescenților. N Engl J Med 367:1407, 2012.

de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB: Un studiu de băuturi fără zahăr sau îndulcite cu zahăr și greutate corporală la copii. N Engl J Med 367:1397, 2012.

Pan A, Hu FB: Efectele carbohidraților asupra sațietății: diferențe între alimente lichide și solide. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 14:385, 2011.

Malik VS, Popkin BM, Bray GA și colab.: Băuturi îndulcite cu zahăr și risc de sindrom metabolic și diabet de tip 2: o meta-analiză. *Diabetes Care* 33:2477, 2010.

van Dam RM: Consumul de cafea și riscul de diabet de tip 2, boli cardiovasculare și cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 33:1269, 2008.

Huxley R, Lee CM, Barzi F, et al: Cafea, cafea decofeinizată și consumul de ceai în legătură cu incidentul diabetului zaharat de tip 2: o revizuire sistematică cu meta-analiză. *Arch Intern Med* 169:2053, 2009.

Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC și colab.: Consumul de cafea cu cofeină afectează homeostazia glicemiei ca răspuns la mesele cu indice glicemic ridicat și scăzut la bărbații sănătoși. *Am J Clin Nutr* 87:1254, 2008.

Beaudoin MS, Robinson LE, Graham TE: O provocare orală a lipidelor și aportul acut de cafea cu cofeină reduc aditiv toleranța la glucoză la bărbații sănătoși. *J Nutr* 141:574, 2011.

Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E: Efectul cafelei asupra tensiunii arteriale și a bolilor cardiovasculare la persoanele hipertensive: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Am J Clin Nutr* 94:1113, 2011.

Wedick NM, Brennan AM, Sun Q și colab.: Efectele cafelei cu cofeină și decofeinizată asupra factorilor de risc biologic pentru diabetul de tip 2: un studiu controlat randomizat. *Nutr J* 10:93, 2011.

Wu JN, Ho SC, Zhou C și colab.: Consumul de cafea și riscul bolilor coronariene: O meta-analiză a 21 de studii prospective de cohortă. *Int J Cardiol* 137:216, 2009.

Larsson SC, Orsini N: Consumul de cafea și riscul de accident vascular cerebral: O metaanaliză doză-răspuns a studiilor prospective. *Am J Epidemiol* 174:993, 2011.

Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA: Consumul obișnuit de cafea și riscul de insuficiență cardiacă: O metaanaliză doză-răspuns. *Circ Heart Fail* 5:401, 2012.

Wang ZM, Zhou B, Wang YS, et al: Consumul de ceai negru și verde și riscul de boală coronariană: O meta-analiză. *Am J Clin Nutr* 93:506, 2011.

Shen L, Song LG, Ma H, et al: Consumul de ceai și riscul de accident vascular cerebral: O metaanaliza doză-răspuns a studiilor prospective. *J Zhejiang Univ Sci B* 13:652, 2012.

Zheng XX, Xu YL, Li SH și colab.: Aportul de ceai verde scade colesterolul total și LDL la adulți: o meta-analiză a 14 studii randomizate controlate. *Am J Clin Nutr* 94:601, 2011.

Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS: Efectele ceaiului verde asupra pierderii în greutate și menținerii greutății: o meta-analiză. *Int J Obes (Londra)* 33:956, 2009.

Hooper L, Kroon PA, Rimm EB și colab: Flavonoide, alimente bogate în flavonoide și risc cardiovascular: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Am J Clin Nutr* 88:38, 2008.

Hodgson JM, Puddey IB, Woodman RJ, et al: Efectele ceaiului negru asupra tensiunii arteriale: un studiu controlat randomizat. *Arch Intern Med* 172:186, 2012.

Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E: Abuzul de alcool și insuficiența cardiacă. *Eur J Heart Fail* 11:453, 2009.

Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J: Consumul de alcool ca factor de risc pentru fibrilația atrială: O revizuire sistematică și meta-analiză. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17:706, 2010.

Liang Y, Mente A, Yusuf S, et al: Consumul de alcool și riscul de fibrilație atrială incidentă în rândul persoanelor cu boli cardiovasculare. *CMAJ* 184:E857, 2012.

Ariansen I, Reims HM, Gjesdal K, și colab.: Impactul obiceiurilor de alcool și fumatul asupra riscului de fibrilație atrială de nou-apariție la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă ECG: studiul LIFE. *Presa de sânge* 21:6, 2012.

Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H și colab.: Alcoolul ca factor de risc pentru diabetul de tip 2: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Diabetes Care* 32:2123, 2009.

Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ și colab.: Asocierea consumului de alcool cu rezultatele selectate ale bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *BMJ* 342:d671, 2011.

Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, et al: Consum moderat de alcool și risc redus de mortalitate: Eroare sistematică în studiile prospective și noi ipoteze. *Ann Epidemiol* 17:S16, 2007.

Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ și colab: Efectul consumului de alcool asupra markerilor biologici asociați cu riscul de boală coronariană: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor intervenționale. *BMJ* 342:d636, 2011.

Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, și colab.: Modelul consumului de alcool modifică efectul alcoolului asupra riscului de boală coronariană? Dovezi dintr-o meta-analiză. *J Epidemiol Commun Health* 62:615, 2008.

Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D și colab.: Cauzele prevenibile ale decesului în Statele Unite: evaluarea comparativă a riscurilor legate de dietă, stil de viață și factori de risc metabolici. *PLoS Med* 6(4):e1000058, 2009.

Slavin JL: Poziția Asociației Americane de Dietetică: Implicațiile pentru sănătate ale fibrelor alimentare. *J Am Diet Assoc* 108:1716, 2008.

Esfahani A, Wong JM, Mirrahimi A, și colab.: Indicele glicemic: semnificație fiziologică. *J Am Coll Nutr* 28(Suppl):439S, 2009.

Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC: Tabele internaționale ale indicelui glicemic și al valorilor încărcăturii glicemice: 2008. *Diabetes Care* 31:2281, 2008.

Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J: Răspunsul glicemic și sănătate - o revizuire sistematică și meta-analiză: Relații dintre proprietățile glicemice alimentare și rezultatele sănătății. *Am J Clin Nutr* 87:258S, 2008.

Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R: Rolul indicelui glicemic și al încărcăturii glicemice în starea sănătoasă, în prediabet și în diabet. *Am J Clin Nutr* 87:269S, 2008.

Thomas D, Elliott EJ: Indice glicemic scăzut sau încărcătură glicemică scăzută, diete pentru diabetul zaharat. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD006296, 2009.

O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO: Strategii dietetice pentru îmbunătățirea glucozei postprandiale, a lipidelor, a inflamației și a sănătății cardiovasculare. *J Am Coll Cardiol* 51:249, 2008.

Bornet FR, Jardy-Gennetier AE, Jacquet N, Stowell J: Răspunsul glicemic la alimente: impact asupra sațietății și reglarea greutății pe termen lung. *Apetit* 49:535, 2007.

Thomas DE, Elliott EJ, Baur L: Indicele glicemic scăzut sau dietele cu sarcină glicemică scăzută pentru supraponderalitate și obezitate. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD005105, 2007.

Esfahani A, Wong JM, Mirrahimi A, et al: Aplicarea indicelui glicemic și a încărcăturii glicemice în pierderea în greutate: o revizuire a dovezilor clinice. *IUBMB Life* 63:7, 2011.

Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA și colab: Efectele compoziției dietei asupra consumului de energie în timpul menținerii pierderii în greutate. *JAMA* 307:2627, 2012.

Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, și colab: Asociații ale indicelui glicemic și încărcăturii cu evenimente de boală coronariană: o revizuire sistematică și meta-analiză a cohortelor prospective. *J Am Heart Assoc* 1:e000752, 2012.

Fan J, Song Y, Wang Y și colab.: Indicele glicemic alimentar, sarcina glicemică și riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate prin accident vascular cerebral: o revizuire sistematică cu meta-analiză. *PLoS One* 7:e52182, 2012.

Dong JY, Zhang L, Zhang YH, Qin LQ: Indicele glicemic alimentar și sarcina glicemică în relație cu riscul de diabet de tip 2: O meta-analiză a studiilor prospective de cohortă. *Br J Nutr* 106:1649, 2011.

Howard BV, Van Horn L, Hsia J și colab.: Modelul alimentar cu conținut scăzut de grăsimi și riscul de boli cardiovasculare: Trial de modificare ale dietei controlat aleatoriu, inițiativa pentru sănătatea femeilor. *JAMA* 295:655, 2006.

Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL și colab.: Modelul dietetic cu conținut scăzut de grăsimi și riscul de diabet zaharat tratat la femeile în postmenopauză: Trial de modificare ale dietei controlat aleatoriu, inițiativa pentru sănătatea femeilor. Arch Intern Med 168:1500, 2008.

Micha R, Mozaffarian D: Grăsimi saturate și factori de risc cardiometabolici, boli coronariene, accident vascular cerebral și diabet: o nouă privire asupra dovezilor. Lipide 45:893, 2010.

Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN și colab.: Comparația grăsimilor mononesaturate cu carbohidrații ca înlocuitor pentru grăsimile saturate la subiecții cu un profil de risc metabolic ridicat: Studii în stările de post și postprandiale. Am J Clin Nutr 86:1611, 2007.

Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Efectele asupra bolii coronariene ale creșterii grăsimilor polinesaturate în locul grăsimilor saturate: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. PLoS Med 7:e1000252, 2010.

Skeaff CM, Miller J: Grăsimile dietetice și bolile coronariene: Rezumatul dovezilor din studii prospective de cohortă și studii controlate randomizate. Ann Nutr Metab 55:173, 2009.

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM: Meta-analiză a studiilor prospective de cohortă care evaluează asocierea grăsimilor saturate cu bolile cardiovasculare. Am J Clin Nutr 91:502,

2010.

Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, et al: Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarct: Importanța indicelui glicemic. Am J Clin Nutr 91:1764, 2010.

Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al: Definirea și stabilirea obiectivelor naționale pentru promovarea sănătății cardiovasculare și reducerea bolilor: Obiectivul de impact strategic al Asociației Americane a Inimii până în 2020 și dincolo. Circulație 121:586, 2010.

Departamentul Agriculturii din SUA, Departamentul Sănătății și Serviciilor Umane din SUA: Ghiduri dietetice pentru americani, 2010. Bethesda, Md, US DHHS, 2010.

Micha R, Kalantarian S, Wirojratana P, și colab: Estimarea poverii globale și regionale a nutriției suboptimale asupra bolilor cronice: Metode și intrări la analiză. Eur J Clin Nutr 66:119, 2012.

Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G: Efectele acizilor grași mononesaturați asupra factorilor de risc cardiovascular: o revizuire sistematică și meta-analiză. Ann Nutr Metab 59:176, 2011.

Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL și colab.: Tipuri majore de grăsimi alimentare și risc de boală coronariană: O analiză comună a 11 studii de cohortă. Am J Clin Nutr 89:1425, 2009.

Degirolo C, Shelness GS, Rudel LL: LDL oleat de colesterol ca predictor pentru ateroscleroză: Dovezi din studiile pe oameni și pe animale asupra grăsimilor alimentare. *J Lipid Res* 50(Suppl):S434,

2009.

Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G: Efectele acizilor grași mononesaturați asupra controlului glicemic la pacienții cu metabolism anormal al glucozei: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Ann Nutr Metab* 58:290, 2011.

Riserus U, Willett WC, Hu FB: Grăsimile dietetice și prevenirea diabetului de tip 2. *Prog Lipid Res* 48:44, 2009.

Estruch R: Efectele antiinflamatorii ale dietei mediteraneene: experiența studiului PREDIMED. *Proc Nutr Soc* 69:333, 2010.

Gadgil MD, Appel LJ, Yeung E și colab.: Efectele aportului de carbohidrați, grăsimi nesaturate și proteine asupra măsurilor de sensibilitate la insulină: Rezultatele studiului OmniHeart. *Diabetes Care* 36:1132, 2013.

de Lorgeril M, Salen P: Dieta mediteraneană în prevenirea secundară a CHD. *Public Health Nutr* 14:2333, 2011.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368:1279, 2013.

Beauchamp GK, Keast RS, Morel D și colab.: Fitochimie: activitate asemănătoare ibuprofenului în uleiul de măsline extravirgin. *Nature* 437:45, 2005.

Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al: Profilul coortei: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 41:377, 2012.

Griffin BA: Cât de relevant este raportul dintre acizii grași polinesaturați n-6 și n-3 din dietă și riscul de boli cardiovasculare? Dovezi din studiul OPTILIP. *Curr Opin Lipidol* 19:57, 2008.

Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E și colab.: Acizi grași omega-6 și riscul bolilor cardiovasculare: un aviz științific de la Subcomitetul de nutriție al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; și Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire. *Circulație* 119:902, 2009.

Oh K, Hu FB, Manson JE, și colab.: Aportul de grăsimi dietetice și riscul de boală coronariană la femei: 20 de ani de urmărire a studiului de sănătate a asistentelor. *Am J Epidemiol* 161:672, 2005.

Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Diaz EO: Efectul calității grăsimilor alimentare asupra sensibilității la insulină. *Br J Nutr* 100:471, 2008.

Zatonski W, Campos H, Willett W: Scăderile rapide ale mortalității prin bolile coronariene în Europa de Est sunt asociate cu consumul crescut de uleiuri bogate în acid alfa-linolenic. *Eur J Epidemiol* 23:3, 2008.

Pan A, Chen M, Chowdhury R și colab: Acid alfa-linolenic și riscul bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Am J Clin Nutr* 96:1262, 2012.

Geleijnse JM, de Goede J, Brouwer IA: Acid alfa-linolenic: este esențial pentru sănătatea cardiovasculară? *Curr Atheroscler Rep* 12:359, 2010.

Mozaffarian D: Aportul de acid alfa-linolenic reduce riscul de boală coronariană? O revizuire a dovezilor. *Altern Ther Health Med* 11:24; 2005. test 31, 79.

Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeyer C și colab.: Efectul uleiului de pește asupra tahiaritmiei ventriculare în trei studii la pacienții cu defibrilatoare cardioverter implantabile. *Eur Heart J* 30:820, 2009.

Khawaja O, Gaziano JM, Djousse L: O meta-analiză a acizilor grași omega-3 și incidența fibrilației atriale. *J Am Coll Nutr* 31:4, 2012.

Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A și colab.: Ulei de pește și fibrilație atrială postoperatorie: studiu randomizat cu acizii grași Omega-3 pentru prevenirea fibrilației atriale postoperatorii (OPERA). *JAMA* 308:2001, 2012.

Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R și colab.: Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet* 372:1223, 2008.

Akinkuolie AO, Ngwa JS, Meigs JB, Djousse L: Acizi grași polinesaturați Omega-3 și sensibilitate la insulină: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Clin Nutr* 30:702, 2011.

Mozaffarian D, Wu JH: (n-3) acizi grași și sănătatea cardiovasculară: efectele EPA și DHA sunt împărțite sau complementare? *J Nutr* 142:614S, 2012.

Mozaffarian D, Aro A, Willett WC: Efectele acizilor grași trans asupra sănătății: dovezi experimentale și observaționale. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl 2):S5, 2009.

Mozaffarian D, Clarke R: Efectele cantitative asupra factorilor de risc cardiovascular și a riscului de boli coronariene ale înlocuirii uleiurilor vegetale parțial hidrogenate cu alte grăsimi și uleiuri. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl 2):S22, 2009.

Micha R, Mozaffarian D: Acizi grași trans: efecte asupra sindromului metabolic, bolilor de inimă și diabetului. *Nat Rev Endocrinol* 5:335, 2009.

Wallace SK, Mozaffarian D: Acizi grași trans și factori de risc nonlipidici. *Curr Atheroscler Rep* 11:423. 2009.

Națiunile Unite: Proiect de document final al Reuniunii la nivel înalt privind prevenirea și controlul bolilor netransmisibile. Geneva, Națiunile Unite, 2011.

Frieden TR, Berwick DM: Inițiativa „milioane de inimi” – prevenirea atacurilor de cord și a accidentelor vasculare cerebrale. *N Engl J Med* 365:e27, 2011.

Fernandez ML: Regândirea colesterolului alimentar. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15:117, 2012.

Rong Y, Chen L, Zhu T și colab: Consumul de ouă și riscul de boală coronariană și accident vascular cerebral: metaanaliză doză-răspuns a studiilor prospective de cohortă. *BMJ* 346:e8539, 2013.

Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM: Consumul de ouă și riscul de diabet de tip 2 la bărbați și femei. *Diabetes Care* 32:295, 2009.

Patel PS, Sharp SJ, Luben RN, et al: Asocierea între tipul de pește alimentar și aportul de fructe de mare și riscul incidentului de diabet de tip 2: Studiul de cohortă de investigație prospectivă europeană a cancerului (EPIC)-Norfolk. *Diabetes Care* 32:1859, 2009.

Layman DK, Clifton P, Gannon MC și colab.: Proteine în sănătate optimă: boli de inimă și diabet de tip 2. *Am J Clin Nutr* 87:1571S, 2008.

Jenkins DJ, Wong JM, Kendall CW, et al: Efectul unei diete cu conținut scăzut de carbohidrați („ecoAtkins”) pe bază de plante asupra greutatei corporale și a concentrațiilor de lipide din sânge la subiecții hiperlipidemici. *Arch Intern Med* 169:1046, 2009.

Nilsson LM, Winkvist A, Eliasson M și colab.: Scor cu conținut scăzut de carbohidrați, cu conținut ridicat de proteine și mortalitate într-o cohortă de populație din nordul Suediei. *Eur J Clin Nutr* 66:694, 2012.

Macronutrienți și Micronutrienți

Ding EL, Mozaffarian D: Obiceiuri alimentare optime pentru prevenirea accidentului vascular cerebral. *Semin Neurol* 26:11, 2006.

Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P: Aportul de sare în întreaga lume: Implicații pentru sănătatea publică. *Int J Epidemiol* 38:791, 2009.

Susic D, Frohlich ED: Consumul de sare și boli cardiovasculare, renale și hipertensive: aspecte clinice și mecanice. *Curr Opin Lipidol* 23:11, 2012.

Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL și colab.: Sodiu, tensiune arterială și boli cardiovasculare: alte dovezi care susțin recomandările de reducere a sodiului de la American Heart Association. *Circulație* 126:2880, 2012.

Strom BL, Anderson CA, Ix JH: Reducerea sodiului în populații: Perspective de la Comitetul Institutului de Medicină. *JAMA* 310:31, 2013.

Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L și colab.: Efectul aportului scăzut de sodiu asupra sănătății: revizuire sistematică și meta-analize. BMJ 346:f1326, 2013.

Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E și colab.: Efectele pe termen lung ale reducerii dietei de sodiu asupra rezultatelor bolilor cardiovasculare: Urmărirea observațională a studiilor de prevenire a hipertensiunii (TOHP). BMJ 334:885, 2007.

D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P: Aportul de potasiu, accidentul vascular cerebral și bolile cardiovasculare o meta-analiză a studiilor prospective. J Am Coll Cardiol 57:1210, 2011.

Bolland MJ, Gray A, Avenell A și colab: Suplimente de calciu cu sau fără vitamina D și riscul de evenimente cardiovasculare: Reanalizarea setului de date și meta-analiză cu acces limitat al Inițiativei pentru sănătatea femeilor. BMJ 342:d2040, 2011.

Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JHY și colab.: Circulație și magneziu alimentar și riscul bolilor cardiovasculare: O revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor prospective. Am J Clin Nutr 98:160, 2013.

Wooley JA: Caracteristicile tiaminei și relevanța acesteia pentru gestionarea insuficienței cardiace. Nutr Clin Pract 23:487, 2008.

Keith ME, Walsh NA, Darling PB, et al: Deficiența de vitamina B la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. J Am Diet Assoc 109:1406, 2009.

Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC, National Academies Press, 2010.

Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB și colab: Vitamina D și rezultatele cardiovasculare: O revizuire sistematică și meta-analiză. J Clin Endocrinol Metab 96:1931, 2011.

Sun Q, Pan A, Hu FB și colab: Nivelurile de 25-hidroxivitamina D și riscul de accident vascular cerebral: un studiu prospectiv și meta-analiză. Stroke 43:1470, 2012.

Shrime MG, Bauer SR, McDonald AC și colab: Consumul de cacao bogat în flavonoide afectează mai mulți factori de risc cardiovascular într-o meta-analiză a studiilor pe termen scurt. J Nutr 141:1982,

2011.

Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, et al: Efectele ciocolatei, cacaoului și flavan-3-olilor asupra sănătății cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor randomizate. Am J Clin Nutr 95:740, 2012.

Taubert D, Roesen R, Lehmann C și colab.: Efectele consumului scăzut de cacao asupra tensiunii arteriale și a oxidului nitric bioactiv: un studiu controlat randomizat. JAMA 298:49, 2007.

Perez-Vizcaino F, Duarte J: Flavonoli și boli cardiovasculare. *Mol Aspects Med* 31:478, 2010.

Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L și colab.: Consumul de ciocolată și tulburări cardio-metabolice: revizuire sistematică și meta-analiză. *BMJ* 343:d4488, 2011.

Echilibrul energetic și modelele alimentare

Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al: Abordări populaționale pentru a îmbunătăți dieta, activitatea fizică și obiceiurile de fumat: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 126:1514, 2012.

Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ și colab.: Efectul reducerii aportului total de grăsimi asupra greutateii corporale: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate și a studiilor de cohortă. *BMJ* 345:e7666, 2012.

Hu T, Mills KT, Yao L și colab.: Efectele dietelor cu conținut scăzut de carbohidrați versus dietele sărace în grăsimi asupra factorilor de risc metabolici: o meta-analiză a studiilor clinice controlate randomizate. *Am J Epidemiol* 176(Suppl 7):S44, 2012.

Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D și colab.: Intervenții pentru promovarea activității fizice și modificări ale stilului de viață alimentar pentru reducerea factorului de risc cardiovascular la adulți: o declarație științifică de la American Heart Association. *Circulație* 122:406, 2010.

Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB: Dincolo de factorii de risc stabiliți și noi: Factorii de risc pentru stilul de viață pentru bolile cardiovasculare. *Circulație* 117:3031, 2008.

Reabilitare cardiacă cuprinzătoare, bazată pe exerciții fizice

Paul D. Thompson

PERSPECTIVĂ ISTORICĂ, 1015

PRINCIPIILE DE BAZĂ ALE FIZIOLOGIEI ȘI EXERCITIULUI

TRAINING, 1015

Consumul maxim de oxigen, 1015

Consumul miocardic de oxigen, 1016

Pragul de ventilație, 1016

Efectul bolilor cardiace asupra efortului fizic

Performanță, 1016

Efectul antrenamentului asupra performanței la exercițiu, 1016

EFECTELE REABILITĂRII CARDIACĂ ȘI ANTRENAMENTULUI DE EXERCİȚII ASUPRA
MORBILITATEA ȘI MORTALITATEA LA PACIENȚI CARDICI, 1016

Angina pectorală, 1016

Efectul reabilitării cardiace asupra morbidității și mortalității la pacienții cu boală
coronariană, 1017

Reabilitarea cardiacă la pacienți după angioplastie coronariană transluminală percutanată,
1017

Reabilitarea cardiacă în inimă

Eșec, 1017

ASPECTE PRACTICE ALE

REHABILITARE CARDIACA

PROGRAME, 1019

Structura programului, 1019

Acoperirea personalului, 1019

Proiectarea și administrarea programului de antrenament pentru exerciții, 1019

Antrenamentul nesupravegheat, 1019

PERSPECTIVA ISTORICĂ

Până la începutul anilor 1950, tratamentul standard al infarctului miocardic (IM) a fost de câteva săptămâni de spitalizare, urmate de luni de activitate fizică restricționată. Reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții a fost dezvoltată pentru a inversa decondiționarea fizică produsă de această restricție a activității fizice. Antrenamentul fizic a fost esențial pentru acest proces și a fost una dintre puținele intervenții care au redus angina pectorală de efort în epoca de dinaintea agenților de blocare beta-adrenergică și a procedurilor de revascularizare a arterei coronare.¹

Spitalizările mai scurte, împreună cu medicamentele și procedurile eficiente pentru tratarea ischemiei miocardice, au schimbat programele de reabilitare cardiacă. Antrenamentul fizic este încă important, dar educația și consilierea pentru a îmbunătăți bunăstarea psihologică, a reduce fumatul și a crește aderarea la medicamente și dieta sunt acum componente cheie ale efortului de reabilitare. educație și consiliere.” În consecință, programele de reabilitare cardiacă sunt acum adesea denumite „programe de reabilitare cardiacă/prevenție secundară.”² Asociația Americană a Inimii (AHA) și Fundația Americană de Cardiologie (ACCF) recomandă programe cuprinzătoare de reabilitare cardiacă (indicație de clasă I) pentru pacienții care au suferit angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA) sau care au suferit un bypass arterial coronarian, care au suferit un bypass arterial coronarian, care au suferit un bypass cardiac sau o grefă acută. angină pectorală stabilă sau boală vasculară periferică.³ Această recomandare a primit cel mai înalt nivel de dovezi (nivel A) pentru toate afecțiunile, cu excepția anginei (nivel B).³ CMS consideră, de asemenea, reabilitarea cardiacă completă „rezonabilă și necesară” pentru pacienții după intervenția chirurgicală de valvă și transplantul inimii sau inimii și plămânilor. 2014, cu impact asupra rambursării spitalelor în 2015.⁵ În consecință, interesul pentru reabilitarea cardiacă va crește probabil în viitorul apropiat.

Antrenamentul fizic este esențial pentru majoritatea programelor de reabilitare cardiacă/reducere a riscului, deoarece crește capacitatea de efort și reduce ischemia cardiacă și angina pectorală induse de efort, dar chiar și programele fără o componentă de exercițiu pot reduce evenimentele cardiace recurente. O meta-analiză a 63 de studii randomizate de prevenire secundară care au inclus 21.295 de pacienți cu boală coronariană (CAD) a remarcat o reducere cu 15% a mortalității, dar reducerea mortalității și a IM recurent au fost similare pentru programele care au implicat doar exerciții fizice, educație și consiliere a factorilor de risc și doar educarea și consilierea factorilor de risc (Tabel). Deoarece reducerea factorilor de risc este discutată în altă parte în detaliu (vezi și capitolele 42, 44 și 45), acest capitol abordează în mod specific antrenamentul cu exerciții în procesul de reabilitare.

PRINCIPIILE DE BAZĂ ALE FIZIOLOGIEI EXERCIȚIULUI

ȘI EXERCIȚIUNI DE ANTRENARE¹

Consum maxim de oxigen

Mușchiul scheletic conține doar cantități mici de energie pentru utilizare imediată. Exercițiile aerobe și de rezistență (Tabelul 47-2) măresc necesarul de oxigen al organismului pentru a furniza energie mușchilor care se antrenează. Cantitatea de energie utilizată în timpul efortului este măsurată indirect ca cantitatea de O₂ consumată - denumită consum de oxigen ventilator (V_{O2}). Rearanjarea ecuației Fick - debitul cardiac (Q) = V_{O2}/ diferența de O₂ arterial - venoasă (AV O₂ A) - demonstrează că V_{O2} este produsul dintre Q și AV O₂ A. Astfel, cerințele metabolice ale efortului sunt îndeplinite prin creșterea livrării de O₂ prin creșteri ale Q, care, la rândul său, este produsul dintre frecvența cardiacă (HR) și creșterea volumului inimii (HR) și creșterea volumului cardiac (AVS) în timpul

efortului (AVS), precum și creșterea O₂ a AVs. prin redistribuirea fluxului de sânge din țesutul care nu se exercită (cum ar fi rinichii și patul splanhnic) către mușchiul în exercițiu, prin extracția crescută de O₂ în mușchiul care se antrenează și prin hemoconcentrare ca urmare a pierderilor de lichid plasmatic în spațiul interstițial al mușchilor care se antrenează. Creșterea Q în timpul efortului este strâns legată de creșterea Vo₂, astfel încât o creștere cu 1 litru a Vo₂ determină o creștere de aproximativ 6 litri a Q. Capacitatea maximă de efort este măsurată ca Vo₂max - cantitatea maximă de oxigen pe care o poate transporta o persoană în timpul exercițiului înainte de a fi limitată de oboseală sau dispnee. Vo₂max este o măsură extrem de stabilă și reproductibilă a capacității de efort, exprimată fie ca valoare absolută în litri pe minut, fie în raport cu greutatea corporală în mililitri pe kilogram pe minut. Creșterea maximă a AV O₂ A este fixată la aproximativ 15 până la 17 vol-%. Deoarece rata de lucru la efort determină Vo₂, care este produsul dintre Q și AV O₂ A, și deoarece AV O₂ A maximă este relativ fixă, Vo₂max este o măsură indirectă a capacității maxime a pompei cardiace sau Q și SV maximă.

TABELUL 47-2 Termeni pentru a descrie exercițiul

Activitate fizică – Orice mișcare a corpului

Exercițiu – Activitate fizică până la stres și efort

Exerciții aerobice - Exerciții care stresează în primul rând sistemul de transport al oxigenului și include activități precum mersul pe jos, jogging, înotul și mersul cu bicicleta

Exercițiu de rezistență - Exercițiu care stresează în primul rând sistemul muscular și scheletic și include ridicarea greutăților

Antrenamentul cu exerciții fizice - Exerciții efectuate în mod repetitiv pentru a crește capacitatea de performanță a sistemului cardiovascular (antrenament cu exerciții aerobice) sau a sistemului osos muscular (antrenament cu exerciții de rezistență)

De la Thompson PD: Prescrierea și interzicerea exercițiilor pentru pacienții cu boală coronariană. Circulație 112:2354, 2005.

Consumul miocardic de oxigen

Cererea miocardică de O₂ (Mo₂) poate fi estimată ca produsul dintre FC și tensiunea arterială sistolică (TAS) - așa-numitul produs dublu. Deși rata absolută de exercițiu de muncă determină Vo₂ și Q, creșterile HR și TAS sunt determinate de cerința de exercițiu Vo₂ ca procent din Vo₂max. În consecință, pentru orice nivel de exercițiu absolut, o

persoană cu un Vo_2max mai mare folosește o capacitate maximă mai mică și are un răspuns mai scăzut al FC și TAS la efort. Punctul cheie este că Mo_2 nu este determinat doar de rata de lucru externă, ci de rata de lucru în raport cu capacitatea maximă de efort.

Pragul de ventilație

Dioxidul de carbon expirat (Vco_2) crește, de asemenea, pe măsură ce crește rata de lucru la efort. Creșterile Vo_2 și Vco_2 sunt paralele la începutul efortului, dar rata expirării CO_2 crește mai rapid, iar cuplarea Vo_2 și Vco_2 diverge la ceea ce se numește pragul ventilator (VT). Această divergență rezultă din creșterea acidului lactic din sânge, tamponarea ionilor de acid lactic H^+ cu bicarbonat și expirarea ulterioară a CO_2 suplimentar. VT a mai fost numită „pragul anaerob” și OBLA (pentru „debutul acumulării de lactat din sânge”). Deoarece CO_2 stimulează impulsul respirator, VT este, de asemenea, asociat cu o creștere neliniară a frecvenței respiratorii și dispnee ușoară. VT apare la aproximativ 50% din Vo_2max la persoanele neantrenate la exerciții fizice, dar la niveluri mai mari ale procentului de Vo_2max la subiecții antrenați la exerciții fizice. VT este o măsură importantă a toleranței la efort, deoarece reprezintă rata maximă de lucru constantă care poate fi menținută în timpul efortului submaximal.

Efectul bolilor cardiace asupra

Performanța la exercițiu

Performanța la efort poate fi normală pentru vârstă și sex la persoanele cu boli cardiace. Alternativ, bolile care limitează SV maximă, afectează răspunsul HR sau provoacă ischemie miocardică care produce simptome limitative sau o creștere diminuată a SV pot afecta capacitatea de efort. Medicamentele care limitează răspunsul HR la exerciții fizice (cum ar fi agenții de blocare beta-adrenergici) sau restricțiile în activitatea fizică care produc un efect de antrenament pot contribui, de asemenea, la reducerea toleranței la efort la pacienții cardiaci.

Efectul antrenamentului asupra performanței la exercițiu

Efectul principal al antrenamentului aerob sau al forței este creșterea capacității de efort. Cu antrenamentul de forță, adaptarea principală este creșterea forței musculare și a rezistenței în mușchiul antrenat de exerciții. Efectul principal al antrenamentului aerob este creșterea $\text{V O}_2\text{max}$. Această creștere a capacității maxime de exercițiu înseamnă că orice ritm de lucru submaximal necesită un procent mai mic de VO_2max , reducând astfel răspunsul HR și SBP și cerințele de Mo_2 . Antrenamentul cu exerciții de anduranță crește, de asemenea, VT și VT absolute ca procent din Vo_2max . Adaptările multiple contribuie la îmbunătățirea toleranței la efort după antrenament, inclusiv creșterea SV și lărgirea AV O₂ A.

Mărimea creșterii VO_2max la efort cu antrenamentul de anduranță depinde de mai mulți factori, inclusiv vârsta subiectului, intensitatea și durata regimului de antrenament, factorii genetici, stările de boală subiacente și dacă testarea și antrenamentul folosesc exerciții

similare. În general, subiecții tineri antrenați intens au o îmbunătățire mai mare a toleranței la efort. Creșteri ale VO₂max în medie de 11% până la 36% la pacienții cu reabilitare cardiacă⁷, deși răspunsul variază în funcție de severitatea bolii de bază. Persoanele cu funcție ventriculară semnificativ redusă, de exemplu, pot obține o mare parte din creșterea capacității lor de efort prin lărgirea AV O₂ A, în timp ce creșterile debitului cardiac au fost documentate cu 12 luni de antrenament la unii pacienți cardiaci. Acest efect este extrem de important deoarece creșterea capacității de rezistență la efort submaximal reduce dispneea la ritmuri de lucru submaximale și facilitează îndeplinirea majorității sarcinilor zilnice.

EFECTELE REHABILITĂRII CARDIACĂ ȘI ANTRENAMENTULUI DE EXERCITII ASUPRA MORBILITĂȚII ȘI MORTALITĂȚII LA PACIENȚII CARDIACI

Angina pectorală

Majoritatea pacienților cu angină pectorală își controlează simptomele cu medicamente sau le elimină prin PTCA sau CABG. În consecință și cu rare excepții⁸, multe dintre dovezile că antrenamentul fizic îmbunătățește toleranța la efort la pacienții cu angină pectorală au fost obținute înainte de 1990. Antrenamentul fizic crește timpul de efort până la apariția anginei – sau elimină angina în totalitate – prin cel puțin două mecanisme. În primul rând, după cum sa discutat mai devreme, antrenamentul crește VO₂max, reducând astfel răspunsul HR și TAS la efort submaximal. Această reducere a produsului dublu reduce cerințele de Mo₂ și întârzie apariția anginei. În al doilea rând, antrenamentul fizic îmbunătățește funcția endotelială.⁹ Arterele coronare normale se dilată odată cu exercițiul, în timp ce arterele coronare aterosclerotice demonstrează adesea disfuncție endotelială la efort, așa cum este evidențiată prin incapacitatea de a se dilata sau prin vasoconstricție. Antrenamentul fizic reduce disfuncția endotelială, măsurată prin angiografia coronariană cantitativă în timpul perfuziei agonistului endotelial acetilcolină.⁹ Unii pacienți demonstrează, de asemenea, creșteri ale produsului viteză-presiune la debutul anginei după doar o perioadă scurtă de antrenament¹ - sugerând de asemenea o îmbunătățire a funcției endoteliale (Fig. 47-1).

Antrenamentul fizic este utilizat în principal la pacienții cu angină pectorală care nu sunt supuși intervențiilor coronariene, dar un studiu clinic pe 101 bărbați cu vârsta de 70 de ani sau mai tineri a sugerat că antrenamentul este util la alți pacienți cu angină stabilă.⁸ Subiecții au fost repartizați aleatoriu la 1 an de antrenament sau la PTCA. Au fost excluși dacă leziunea nu era potrivită pentru PTCA sau dacă prezentau stenoză de grad înalt

artera descendentă anterioară stângă, mai mare de 25% stenoză principală stângă, boală valvulară, fracțiune de ejeție mai mică de 40%, IM în 2 luni, PTCA sau CABG în 12 luni sau diabet insulino-dependent. Antrenamentul a constatat în 2 săptămâni în spital, timp în care s-au efectuat șase ședințe zilnice de 10 minute la 70% din HR maxim tolerat, urmate de ședințe zilnice de 20 de minute la domiciliu cu bicicleta ergometru plus o ședință săptămânală supravegheată de 60 de minute.

Patruzeci și șapte de subiecți din fiecare grup au finalizat studiul. Nivelul de efort la debutul ischemiei a crescut cu 30% la subiecții antrenați și cu 20% la subiecții PTCA. Aceste

diferențe nu au fost semnificative, dar creșterile capacității maxime de efort (20% față de 0%) și VO₂max (16% față de 2%) au fost semnificativ mai mari la subiecții antrenați. Leziunea țintă potențială nu s-a schimbat la subiecții de exercițiu și doar 15% dintre subiecții PTCA au demonstrat restenoză, definită ca îngustare luminală mai mare de 50% la locul PTCA. La 1 an, 88% dintre subiecții PTCA, comparativ cu doar 70% dintre subiecții antrenați în exerciții fizice, au experimentat un eveniment cardiovascular major - inclusiv IM, accident vascular cerebral, procedură de revascularizare sau spitalizare pentru angină (p = 0,023) (Fig. 47-2). Acest studiu a precedat utilizarea pe scară largă a stenturilor cu eluție de medicamente, dar chiar și presupunând că nu există restenoză în stent, grupul de exerciții ar fi avut totuși o rată de supraviețuire fără evenimente mai mare (88% față de 72%, P = 0,039). Autorii au remarcat că angioplastia tratează o leziune vinovată, în timp ce antrenamentul se adresează disfuncției endoteliale în întregul sistem vascular. Aceste rezultate nu pot fi generalizate la toți subiecții cu angină stabilă, dar ele documentează că antrenamentul fizic poate fi potrivit pentru gestionarea pacienților selectați cu angină pectorală.

mortalitatea cardiovasculară a fost cu 13% și, respectiv, 26% mai mică la 12 luni sau mai mult de urmărire, în timp ce internările în spital au fost cu 31% mai mici în primul an de studiu (P < 0,05 pentru toți). IM, CABG sau PTCA ulterioare nu au scăzut. După cum sa discutat mai devreme, o varietate de programe de prevenire secundară, inclusiv cele fără o componentă de exerciții fizice, pot obține rezultate similare – astfel încât factorii care nu sunt legați de efort, cum ar fi o mai bună aderență la medicamente, supravegherea atentă de către personalul de reabilitare sau sprijinul social au contribuit probabil la beneficiile programelor de reabilitare.

Reabilitarea cardiacă la pacienți după angioplastie coronariană transluminală percutanată

Puține studii mari au examinat efectele reabilitării cardiace bazate pe exerciții fizice la pacienții care urmează PTCA. O analiză retrospectivă a 2395 de pacienți după PTCA a remarcat o reducere de aproximativ 45% a mortalității (P < 0,001) la 40% dintre pacienții care au participat la reabilitarea cardiacă.¹¹ Reabilitarea nu a afectat IM recurent sau revascularizarea ulterioară, dar reducerea mortalității nu a diferit în funcție de sex, vârstă sau, astfel, poate sugera că toți pacienții de urgență după PTCA au beneficiat de reabilitare cardiacă. Din păcate, părtinirea de auto-selecție nu poate fi eliminată ca o explicație pentru aceste rezultate, dar sunt de acord cu tema copleșitoare că reabilitarea cardiacă îmbunătățește rezultatele clinice.

Reabilitarea cardiacă în insuficiența cardiacă

Până în 2009, a existat doar suportul meta-analizei pentru un beneficiu al exercițiului la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi și capitolul 25).¹² HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) a fost primul studiu la scară mare, cu putere adecvată, pentru a examina efectul antrenamentului la pacienții cu rezultate stabile ale HFAC3 aleatoriu ale HFAC3. 2331 de pacienți cu o fracție de ejecție a

ventriculului stâng (LVEF) de 35% sau mai puțin la un grup de antrenament sau un grup de control. Subiecții de antrenament fizic au fost încurajați să participe la 36 supravegheați

Efectul reabilitării cardiace asupra morbidității și mortalității la pacienții cu boală coronariană

Nr de pacienti cu risc

grupul PCI

Grup de exerciții-antrenament

50

51

41

48

Urmărire (luna)

35

45

FIGURA 47-2 Supraviețuirea fără evenimente la 101 pacienți selecționați cu atenție cu angină pectorală stabilă repartizați aleatoriu unei intervenții coronariene percutanate (PTCA/stent) sau la 1 an de antrenament. Cifrele de jos indică pacienții lipsiți de evenimente. Supraviețuirea fără evenimente a fost semnificativ mai bună în grupul de antrenament (88% față de 70%, $P = 0,02$ prin testul log-rank). (Reprodus din Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: A randomized trial. *Circulation* 109:1371, 2004.)

FRAȚIA DE EJEȚIE VENTRICULARĂ STÂNGA (%)

Cardiologie preventivă

cc

LU > LU

0,7-

0,6-

0,5-

0,4-

0,3-

0,2-

0,1 -

Îngrijire obișnuită

Exercita

Raportul de risc (primar) 0,93 (IC 95%, 0,84 la 1,02), P = 0,13

Raportul de risc (ajustat) 0,89 (IC 95%, 0,81 la 0,99), P = 0,03

0 01 23

ANI DE LA ATRIBUIREA ALEATORII

Nr de pacienti cu risc

Îngrijire obișnuită 1172

Exercițiul 1159

651

656

337

352

146

167

FIGURA 47-4 FEVS la pacienții cu insuficiență cardiacă antrenați în timp (cercuri solide) și neantrenați la efort (cercuri deschise). Modificările FEVS au fost diferite între grupuri de-a lungul timpului, dar nu până la 5 ani după începerea

antrenamentului. (Reprodus din Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A: 10-year exercise training in chronic heart failure: A randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 60:1521, 2012.)

FIGURA 47-3 Mortalitatea pentru toate cauzele sau spitalizarea pentru toate cauzele în HF-ACTION. Raportul de risc nu a fost redus în datele neajustate, dar a fost semnificativ statistic atunci când a fost ajustat pentru durata inițială a efortului, fracția de ejeție a ventriculului stâng, scorul Beck Depression Inventory II, istoricul de fibrilație atrială sau flutter și cauza IC. (Reprodus din O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL și colab.: Eficacitatea și siguranța antrenamentului cu exerciții fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA 301:1439, 2009.)

sesiuni de exerciții pe o perioadă de 3 luni și au fost trecute la exerciții la domiciliu, cu scopul de a face exerciții de cinci ori pe săptămână timp de 40 de minute. FC țintă de antrenament a fost de 60% până la 70% din rezerva FC maximă, calculată ca FC maximă minus FC de repaus, înmulțită cu 0,6 până la 0,7 și adăugată FC în repaus.

Durata medie a urmăririi a fost de 3,1 ani, cu un interval de 1 până la 4 ani. Mortalitatea totală (-4%, P = 0,7), mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea cardiovasculară (-8%, P = 0,14) și mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea pentru IC (-13%, P = 0,06) au scăzut

nesemnificativ mai mult în grupul antrenat la efort decât în grupul de control. Aceste rezultate au fost reexamine după ajustarea pentru factorii de confuzie prespecificați, inclusiv durata inițială a efortului, FEVS, un indice de depresie psihologică și antecedente de fibrilație atrială sau flutter. După această ajustare, mortalitatea totală sau spitalizarea (-11%, $P = 0.03$), mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea (-9%, $P = 0.09$) și mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea cardiovasculară (-15%, $P = 0.03$) au scăzut, sugerând astfel că antrenamentul fizic a avut efecte benefice la pacienții cu IC (Fig 47-3).

HF-ACTION nu a avut rezultate covârșitoare de pozitive, dar studiul probabil a subestimat beneficiile potențiale ale antrenamentului fizic la pacienții cu IC. Rezultatele raportate au folosit în mod corespunzător o analiză intenție de tratare, dar grupul de exerciții a avut o conformitate slabă. Doar 736 de subiecți (60%) au finalizat cele 36 de sesiuni de exerciții supravegheate. Anchetatorii au încercat să îmbunătățească respectarea exercițiilor pe termen lung prin furnizarea de benzi de alergare la domiciliu sau cicluri de exerciții și monitoare HR. De asemenea, au folosit diverse strategii de optimizare a aderenței. În ciuda acestor eforturi, Vo_2 maxim a crescut cu doar 4% în grupul de antrenament. Acest efect a fost sub creșterea de 10% proiectată de investigatorii studiului și cu mult sub creșterea de 17% raportată la pacienții cu IC care făceau exerciții în ședințe supravegheate.¹²

În schimb, un studiu italian în care rata de aderență la antrenament a fost raportată a fi de 88% pe parcursul perioadei de studiu de 10 ani a demonstrat beneficiile potențiale ale antrenamentului la pacienții cu IC.¹⁴ Acest studiu a repartizat aleatoriu 123 de pacienți cu IC de clasa II și III de la New York Heart Association și o fracție de ejeție mai mică de 40% la un grup formal de antrenament cu exerciții fără antrenament formal sau unui grup de control formal. Grupul de antrenament s-a antrenat la 60% din V_{O_2} de vârf

80 -

60 -

40 -

20 -

timp de 2 luni și la 70% după aceea. Sesiunile de exerciții au avut loc de două ori pe săptămână, participanții fiind încurajați să facă a treia oară singuri. Cea mai mare parte a antrenamentului a fost făcută într-un „club cardiac”, care a promovat și stiluri de viață sănătoase. V_{O_2} maxim a crescut cu 14,7% în grupul de antrenament și a scăzut cu 2,5% în grupul de control după 1 an. La 10 ani, V_{O_2} maxim a fost cu 21,8% mai mare în grupul de antrenament. 12 evenimente cardiace au avut loc la subiecții antrenați la efort și 35 la subiecții de control – o reducere de 45% (IC 95%, reducere de la -28% la -74%; $P < 0,001$) (Fig. 47-5 În mod similar, 4 decese au avut loc în grupul de control cu 2% - reducere). -28% până la -70% reducere). Aceste rezultate sugerează că antrenamentul prelungit poate afecta profund rezultatele clinice la pacienții cu IC, dacă aderența este puternică.

ASPECTE PRACTICE ALE PROGRAMELOR DE REHABILITARE CARDIACA

Structura programului

Programele de reabilitare cardiacă sunt împărțite în trei faze în funcție de starea clinică a pacientului. Faza 1 se referă la programele de spitalizare începute la scurt timp după evenimentul sau intervenția cardiacă acută. Aceste programe sunt neobișnuite în prezent din cauza conciziei majorității spitalizării, deși unele țări europene au programe de reabilitare pentru pacienți internați care durează până la câteva săptămâni. Programele de fază 1 rămân utile în mobilizarea pacienților vârstnici după evenimente cardiace complicate, precum și pentru multe tipuri de pacienți după o intervenție chirurgicală cardiacă. În Statele Unite, departamentele de terapie fizică sau personalul dedicat de reabilitare cardiacă dirijează adesea aceste programe. Faza 1 este, de asemenea, o modalitate excelentă de a introduce pacienții conceptul de reabilitare cardiacă și de a solicita trimiteri adecvate. Rambursarea separată pentru programele de fază 1 în Statele Unite nu este disponibilă deoarece acest serviciu, dacă este furnizat, este inclus în tarifele pentru evenimentul acut.

Faza 2 se referă la programele de ambulatoriu supravegheate de medic în perioada de după externare. Pacienții din aceste programe fac de obicei exerciții fizice de trei ori pe săptămână, pentru un total de 36 de ședințe pe o perioadă de 3 până la 4 luni. Alte abordări ale reabilitării cardiace, inclusiv programe simple la domiciliu, auto-supravegheate; programe la domiciliu, supravegheate de asistente medicale în vizită; și programe la domiciliu cu monitorizare electrocardiografică telefonică (ECG) — au fost examinate în medii de cercetare și se compară favorabil cu programele standard din unități.¹⁵ Programele alternative nu sunt acoperite de majoritatea companiilor de asigurări, dar trebuie dezvoltate deoarece mulți pacienți nu pot participa la programele standard, bazate pe unități.¹⁵

Faza 3 se referă la programe de întreținere care nu sunt monitorizate de ECG. Acestea sunt furnizate de aceleași facilități care oferă programe de fază 2, dar deoarece programele de fază 3 nu includ de obicei supraveghere medicală, cluburile de sănătate și facilitățile de fitness le pot oferi și ele. Programele de fază 3 nu sunt în general acoperite de asigurarea medicală în Statele Unite.

Acoperirea personalului

Programul standard de reabilitare cardiacă are un medic director medical, o asistentă medicală și alte asistente sau persoane cu pregătire în fiziologia exercițiilor pentru a proiecta programele de exerciții și educaționale și pentru a supraveghea sesiunile de exerciții. Pentru a se califica pentru rambursarea Medicare în Statele Unite, programele de reabilitare cardiacă de fază 2 trebuie să aibă un medic director medical. Această persoană trebuie să revizuiască și să aprobe un plan de tratament pentru fiecare pacient la fiecare 30 de zile.¹⁶ În plus, un medic supraveghetor trebuie să fie imediat disponibil în timpul ședințelor de reabilitare, iar pacienții trebuie să aibă o bandă ECG interpretată și montată în

diagrama pentru fiecare ședință. Definiția termenului „disponibil imediat” este deschisă interpretării, dar în general înseamnă a fi în unitate și disponibil în câteva momente pentru orice urgență. Tot personalul de reabilitare cardiacă trebuie să fie instruit în domeniul suportului vital cardiac avansat. O asistentă trebuie să fie disponibilă în timpul sesiunilor de reabilitare a exercițiilor fizice pentru a gestiona situațiile de urgență și pentru a administra medicamente. Recomandările privind nivelul de personal sunt 1 membru al personalului la 5 participanți în timpul programelor de faza 2 și 1 membru al personalului la 10 până la 15 participanți în timpul sesiunilor de faza 3.

Proiectarea și administrarea programului de antrenament pentru exerciții

Pacienții trimiși către reabilitare cardiacă trebuie să fie supuși unui test de efort cu simptome limitate înainte de a intra în program pentru a identifica și evalua orice simptome importante, ischemie sau aritmii care ar putea necesita alte intervenții înainte de antrenamentul fizic. Testul de efort stabilește, de asemenea, capacitatea de efort de bază și determină HR maximă pentru a pregăti o prescripție de antrenament. Testele sunt de obicei efectuate cu pacienții care își iau medicamentele obișnuite pentru a imita răspunsul HR probabil să apară în timpul antrenamentului.

O sesiune tipică de antrenament pentru pacienții cu reabilitare cardiacă constă în 5 minute de încălzire, urmate de cel puțin 20 de minute de antrenament cu exerciții aerobice și 5 până la 15 minute de răcire. Sesiunea de încălzire constă în stretching și calistenica ușoară. Unele antrenamente de rezistență folosind greutăți ușoare sau aparate de exercițiu ar trebui, de asemenea, efectuate, adesea după sesiunea de aerobice și ca parte a unei perioade extinse de relaxare. Exercițiile, inclusiv bucle pentru biceps, extensii pentru triceps, presa militară (pentru pacienții fără probleme cu umeri), ridicări din umeri, flotări cu genunchi îndoiți, „scrisuri” cu genunchi îndoiți și genuflexiuni, se adresează majorității grupurilor musculare majore și măresc capacitatea pacienților de a îndeplini sarcinile zilnice de viață și de muncă, cum ar fi ridicarea și transportul.

Componenta exercițiu-antrenament aerob este în general efectuată la 60% până la 70% din VO₂max, ceea ce corespunde la aproximativ 70% până la 80% din FC maximă. Unii pacienți necesită intensități de antrenament mai mici. Deși 20 de minute de antrenament fizic este standard, perioadele mai scurte au beneficii, iar sesiunile mai lungi oferă aproape sigur beneficii suplimentare. Majoritatea programelor de reabilitare cardiacă recomandă alte activități, cum ar fi munca în curte și mersul pe jos, în zilele în care pacienții nu participă la ședințe supravegheate.

Testarea de efort înainte de începerea reabilitării cardiace este utilă, dar nu toți pacienții - în special cei după IM recent - sunt supuși unor astfel de teste. Pacienții care nu au fost supuși testelor de efort înainte de a începe un program se pot antrena la o HR 20 de bătăi mai repede decât valoarea lor de repaus. O altă abordare constă în exercitarea pacienților la HR de repaus, plus un procent suplimentar specificat din HR de repaus. De exemplu, în timpul lunii 1, un pacient ar putea exercita în repaus HR plus 20% până la 30% din repaus HR; luna 2, HR de repaus plus 20% până la 40% din HR de repaus; iar luna 3, HR de repaus

plus 20% până la 50% din HR de repaus. Alternativ, astfel de pacienți pot face exerciții fizice până la dispnee ușoară și pot menține acest nivel în timpul sesiunii de antrenament. După cum sa discutat mai devreme, debutul dispneei aproximează TV și este o intensitate adecvată pentru un stimul de antrenament. În cele din urmă, pacienții se pot antrena la un nivel „oarecum greu” utilizând scale numerice concepute pentru a estima intensitatea efortului, cum ar fi Scala Borg modificată a efortului perceput.

Antrenamentul nesupravegheat

Mulți pacienți nu pot participa la sesiuni de antrenament supravegheate, dar ar trebui sfătuiți să facă exerciții pentru beneficiile sale cardiovasculare. Pacienții fără probleme ortopedice ale membrelor inferioare ar trebui încurajați să folosească mersul rapid ca modalitate de antrenament. Pacienții din programele nesupravegheate ar trebui în general încurajați să facă exerciții fizice până la apariția dispneei ușoare, din motivele menționate mai devreme. O astfel de abordare înlătură necesitatea monitorizării pulsului. Mulți pacienți fie nu își pot monitoriza cu acuratețe ritmul cardiac, fie devin îngrijorați în mod nejustificat de neregularitățile pulsului cauzate de contracțiile atriale sau ventriculare premature. Pacienții care fac exerciții pe cont propriu pot fi, de asemenea, încurajați să-și judece intensitatea exercițiului folosind „testul de vorbire” – exercițiul la cel mai rapid ritm care permite încă o conversație confortabilă. Acest ritm de lucru corespunde intervalului de efort-antrenament recomandat bolnavilor cardiaci.¹

ALTE COMPONENTE ALE REABILITĂRII CARDIACĂ INTEGRALĂ

Consilierea nutrițională, psihologică și vocațională, precum și componentele de gestionare a lipidelor serice, tensiunii arteriale și factorilor de risc pentru fumat, sunt cerute de Medicare.¹⁷ Aceste componente ale prevenirii secundare a CAD au o importanță critică. Abordarea problemelor precum tensiunea arterială și gestionarea lipidelor și renunțarea la fumat necesită adesea echilibrarea rolurilor personalului de reabilitare cardiacă și ale medicului primar. Personalul de reabilitare cardiacă se concentrează în general pe aspectele de consiliere ale managementului factorilor de risc. De asemenea, ei pot interpreta rezultatele de laborator și instrucțiunile medicului și pot acționa ca susținători ai pacienților cu furnizorii lor de asistență medicală primară. Cu managementul lipidelor, de exemplu, personalul de reabilitare poate evalua rezultatele de la medicul pacientului și sugerează că pacientul solicită o abordare de tratament mai agresivă pentru a atinge obiectivele de colesterol.

Programele diferă în ceea ce privește modul în care oferă componentele de consiliere și educație. Multe programe folosesc timpul în care pacientul se află pe aparatul de exerciții pentru a vizita și a educa. Unele programe pun pur și simplu la dispoziția participanților material tipărit. Alte programe folosesc monitoare de televiziune și programe video disponibile în comerț sau pregătite local pentru a transmite mesaje de consiliere și de reducere a riscurilor. Unele programe au înlocuit sesiunile de exerciții cu programe educaționale. Activitățile de clasă pot fi programate în mod creativ în plus față de sesiunile

de exerciții, permițând astfel participanților să aleagă ce programe educaționale răspund cel mai bine nevoilor lor.

ACOPERIRE DE ASIGURARE

Acoperirea de asigurare a activităților de reabilitare cardiacă este importantă pentru ca pacienții să poată beneficia de aceste servicii. Medicare din Statele Unite¹⁷ oferă rambursare pentru pacienții care au angină pectorală stabilă, au suferit infarct miocardic acut sau au suferit CABG, repararea sau înlocuirea valvei cardiace, PTCA sau transplant de inimă sau inimă-plămân în ultimele 12 luni. Mulți asigurători privați urmează procedurile de rambursare Medicare. Acoperirea de rutină este pentru un total de 36 de ședințe de exerciții, deși Medicare oferă acoperire pentru până la 72 de ședințe în unele cazuri.¹⁵ Medicare nu a acoperit istoric reabilitarea cardiacă pentru IC, dar și-a propus să inițieze o astfel de acoperire, eventual în 2014. Pacienții se vor califica dacă au o fracțiune de ejeție mai mică de 35%, în ciuda acoperirii optime a tratamentului medical 6 săptămâni. În alte părți ale lumii variază foarte mult.

PROVOCĂRI ACTUALE PENTRU REABILITARE CARDIACA

Problema majoră cu reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții este în prezent subutilizarea acesteia. Doar 14% până la 35% dintre supraviețuitorii IM și aproximativ 31% dintre pacienții care urmează revascularizare coronariană sunt îndrumați către programe de reabilitare cardiacă. neclar, deși subestimarea de către medici a beneficiilor exercițiilor fizice, lipsa de cunoștințe a profesioniștilor din domeniul sănătății despre antrenamentul fizic și absența susținătorilor de exerciții fizice similare cu reprezentanții farmaceutici pot contribui. Absența unui studiu clinic concludent, cu putere adecvată poate contribui, de asemenea, la subutilizare, iar unele femei ar putea să nu dorească să participe la programe în care predomină bărbații.¹⁵ Trimiterea medicului către reabilitarea cardiacă va crește probabil atunci când trimiterea către astfel de programe devine o măsură de bază a performanței spitalului.

VIITORUL REABILITĂRII CARDIACĂ

Utilizarea reabilitării cardiace ar trebui să crească semnificativ dacă Medicare adoptă referirea la reabilitarea cardiacă ca măsură de bază a performanței pentru managementul pacienților cu boală coronariană și după intervenția chirurgicală cardiacă, așa cum s-a propus. considerate³, le lipsește sprijinul unor studii clinice mari, cu putere adecvată. Meta-analizele au problema distorsiunii pozitive de publicare a hârtiei și alte probleme, iar multe dintre studiile evaluate în meta-analizele disponibile includ studii care precedă actuala terapie medicală și intervențională agresivă pentru bolile cardiace. În consecință, plătitorii pot limita rambursarea pentru reabilitarea cardiacă în viitor pentru a controla costurile, deși acest rezultat pare puțin probabil având în vedere evaluarea actuală a acestor date de Medicare. Eforturile de limitare a costurilor ar putea duce, de asemenea, la utilizarea mai largă a programelor de reabilitare cardiacă bazate pe exerciții fizice și de reducere a riscurilor pentru a îmbunătăți funcția endotelială și pentru a gestiona angina pectorală și

CAD stabilă înainte de a trece la intervenții mai costisitoare, cum ar fi PTCA și CABG. O astfel de schimbare pare imposibilă în paradigma actuală a taxei pentru serviciu, dar este posibilă având în vedere comparațiile disponibile dintre strategiile medicale versus invazive pentru managementul bolii coronariene stabile, fiziologia răspunsului la antrenament și dovezi că antrenamentul scade evenimentele cardiovasculare mai mult decât face PTCA la pacienții selectați cu angină pectorală.⁸

CONFIRMARE

Autorul mulțumește personalului programului de reabilitare cardiacă a Spitalului Hartford, Hartford, Connecticut, pentru anii de educație pe care i-au oferit autoarei, precum și lui Lucie Bohannon, MS, PT și Meg Flaherty, RN, pentru sfaturi privind aspectele practice ale reabilitării.

Referințe

Thompson PD: Prescrierea și interzicerea exercițiilor pentru pacienții cu boală coronariană. *Circulație* 112:2354, 2005.

Thomas RJ, King M, Lui K, et al: ACVPR/ACCF/AHA 2010 update: Măsuri de performanță privind reabilitarea cardiacă pentru trimitere la servicii de reabilitare cardiacă/prevenție secundară: un raport al Asociației Americane de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Performance Measures (Comitetul de scriere a performanței pentru reabilitare Cardiac). *Circulație* 122:1342, 2010.

Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. *Circulație* 124:2458, 2011.

Notă de decizie pentru dezintoxicare cardiacă (CAG-00089R). Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) Manual 100-3 §20.10. 2012.

CMS OP Regula finală 11-12. 2012, p. 881.

Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA: Meta-analiză: Programe de prevenire secundară pentru pacienții cu boală coronariană. *Ann Intern Med* 143:659, 2005.

Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al: Reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară a bolii coronariene: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii de la Consiliul pentru Cardiologie Clinică (Subcomitetul pentru Exercițiu, Reabilitare Cardiacă și Prevenire) și Consiliul pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism (Subcomitetul pentru Activitatea Fizică și Reabilitare Pulmonară), în colaborare cu Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. *Circulation* 111:369, 2005.

Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, și colab.: Angioplastia coronariană percutanată în comparație cu antrenamentul fizic la pacienții cu boală coronariană stabilă: un studiu randomizat. *Circulation* 109:1371, 2004.

Gielen S, Schuler G, Adams V: Efectele cardiovasculare ale antrenamentului fizic: mecanisme moleculare. *Circulație* 122:1221, 2010.

Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al: Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD001800, 2011.

Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT și colab.: Impactul reabilitării cardiace asupra mortalității și evenimentelor cardiovasculare după intervenția coronariană percutanată în comunitate. *Tiraj* 2344:2011.

Smart N, Marwick TH: Exerciții de antrenament pentru pacienții cu insuficiență cardiacă: O revizuire sistematică a factorilor care îmbunătățesc mortalitatea și morbiditatea. *Am J Med* 116:693, 2004.

O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL și colab.: Eficacitatea și siguranța antrenamentului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. *JAMA* 301:1439, 2009.

Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A: antrenament de 10 ani în insuficiența cardiacă cronică: un studiu controlat randomizat. *J Am Coll Cardiol* 60:1521, 2012.

Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al: Recomandări, înscriere și livrare de programe de reabilitare cardiacă/prevenție secundară la centrele clinice și nu numai: un aviz prezidențial de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 124:2951, 2011.

King M, Bittner V, Josephson R și colab.: Responsabilitățile directorului medical pentru programele de reabilitare cardiacă în ambulatoriu/prevenție secundară: actualizare 2012: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 126:2535, 2012.

Legea privind îmbunătățirile Medicare pentru pacienți și furnizori din 2008. (<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ275/pdf/PLAW-110publ275.pdf>).

Notă de decizie propusă pentru programele de reabilitare cardiacă (CR)—insuficiență cardiacă cronică (CAG-00437N). (<http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx?NCAId=270>).

Abordări integrative ale managementului pacienților cu boli de inimă

Stephen Devries

CARDIOLOGIE INTEGRATIVA:

PREZENTARE GENERALĂ, 1021

Definiție, 1021

Motiv, 1021

Utilizare, 1021

ELEMENTE DE ABORDARE INTEGRATIVĂ ÎN CARDIOLOGIE, 1022

Timp prelungit față în față cu

Medic, 1022

Preferințele pacientului, 1022

Nutrition Accent, 1022

Exercițiul, 1022

Interacțiuni minte-inima, 1022

Acupunctură, 1022

Suplimente, 1022

PREVENIREA CORONARIILOR

BOALA ARTERELOR, 1023

Nutriție, 1023

Exercițiul, 1023

Interacțiuni minte-inima, 1023

Intervenție cu mai multe fațete în stilul de viață, 1023 Suplimente pentru dislipidemie, 1024

Alte suplimente utilizate la pacienții cu risc de boală coronariană, 1024

Multivitamine, 1025

Antioxidanți, 1025

Chelation, 1025

HIPERTENSIUNEA, 1025

Nutriție, 1025

Interacțiuni minte-inima, 1025

Suplimente, 1026

Acupunctură, 1026

INSUFICIENTA CARDIACA CONGESTIVA, 1026

Nutriție, 1026

Interacțiuni minte-inima, 1026

Suplimente, 1027

CARDIOLOGIE INTEGRATIVĂ: PREZENTARE GENERALĂ

Definiție

Cardiologia integrativă recunoaște rolul central al nutriției și al stilului de viață pentru prevenirea și tratarea bolilor de inimă, combinate cu diverse modalități de vindecare validate științific - toate în cadrul îngrijirii cardiologiei convenționale bazate pe ghiduri. Cel mai important, cardiologia integrativă nu este un sistem alternativ pentru sănătatea inimii, ci, în schimb, subliniază o abordare cuprinzătoare care include toate modalitățile de vindecare utile.

Medicina integrativă ar trebui să fie distinsă de medicina complementară și alternativă (CAM) – un termen mai restrâns ca scop, cu o bază științifică variabilă. CAM se referă de obicei la modalități de vindecare care, în general, nu fac parte din medicina convențională, incluzând, dar fără a se limita la utilizarea suplimentelor și ierburilor, masaj, acupunctură și abordări minte-corp, cum ar fi meditația, biofeedback, atingerea vindecătoare și Reiki. Medicina integrativă operează în contextul medicinei convenționale, dar încorporează selectiv cele mai utile și valide științific dintre abordările CAM pentru a obține cele mai bune rezultate posibile. Pe lângă prevenirea și tratamentul stărilor de boală fizică, obiectivele unei abordări de medicină integrativă cuprind bunăstarea spirituală și emoțională.

Motivație

Abordările actuale ale îngrijirii cardiovasculare subliniază aplicarea expertă a terapiilor farmacologice și procedurale. Chiar dacă s-au realizat câștiguri enorme în îngrijirea cardiacă modernă, rămân câteva lacune importante. De exemplu, în ciuda numeroaselor dovezi care detaliază potența nutriției ca instrument terapeutic în cardiologie, relativ puțină atenție este îndreptată către dietă în majoritatea întâlnirilor medicale (vezi capitolul 46). În mod similar, cercetările au confirmat influența puternică a interacțiunilor minte-corp asupra sănătății inimii, dar rolul emoțiilor nu este de obicei accentuat în îngrijirea convențională (vezi capitolul 86).

Cardiologii, ca majoritatea medicilor, primesc relativ puțină pregătire formală în anumite domenii, inclusiv nutriție, evaluarea științifică a suplimentelor și interacțiunile minte-corp. O abordare integrativă a cardiologiei susține că sănătatea este optimizată prin aplicarea tuturor modalităților de vindecare utile. Încorporarea unei abordări integrative a cardiologiei poate spori eficacitatea intervențiilor medicale convenționale pentru prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare - cu beneficiul suplimentar al costurilor reduse de îngrijire a sănătății, datorită accentului pus pe nutriție și intervenții cu stil de viață cu costuri reduse.

Utilizare

În Statele Unite, se estimează că 15 milioane de indivizi folosesc o formă de terapie complementară și alternativă la un cost anual de aproape 30 de miliarde de dolari.¹ Cheltuielile pacienților pentru serviciile CAM din Statele Unite sunt comparabile cu cheltuielile din buzunar ale pacientului pentru serviciile medicale convenționale și medicamentele eliberate pe bază de rețetă. De notat, profesioniștii din domeniul sănătății sunt mai susceptibili de a utiliza terapii complementare și alternative decât este publicul larg (76% față de 63%, $P < 0,001$).²

Utilizarea tratamentelor CAM este deosebit de răspândită în rândul pacienților de cardiologie. Un sondaj al practicii de cardiologie ambulatoriu a unui centru terțiar de îngrijire a arătat că 82% dintre pacienții de cardiologie au folosit terapii complementare și alternative.³ Dintre acești pacienți, 44% au folosit CAM pentru tratamentul simptomelor cardiace. Cele mai frecvent utilizate modalități de CAM au fost suplimentele alimentare (75%), chiropractica (32%), masajul (19%) și tehnicile de relaxare (13%).

De remarcat, doar 14% dintre pacienții care utilizează terapii CAM au discutat despre alegerea lor cu un medic.³ Pacienții citează adesea așteptări scăzute pentru cunoștințele medicului despre CAM și teama de ridicol ca motive pentru a nu dezvălui medicilor utilizarea CAM.

ELEMENTE ALE UNUI INTEGRATIV

ABORDAREA ÎN CARDIOLOGIE

Timp prelungit față în față cu medicul

Una dintre motivațiile primare pentru pacienți de a căuta îngrijire integrativă este dorința de timp prelungit față în față cu medicul lor.⁴ Clinicienii care oferă vizite mai lungi sunt adesea priviți ca fiind mai empatici – o perspectivă cu implicații terapeutice. Există dovezi că percepția pacienților asupra nivelului de empatie al medicului lor este legată de rezultatul medical, independent de variabilele bolii.⁵

Senzitiv la preferințele pacientului

Un alt factor frecvent pentru cei care caută îngrijire integrativă este sensibilitatea crescută percepută a practicienilor integratori la preferințele personale ale pacienților și filozofia cu privire la îngrijirea sănătății lor.⁴ Mulți pacienți care caută practicieni în medicină integrativă fac acest lucru pentru că doresc să minimizeze utilizarea medicamentelor prescrise – sau cel puțin să întârzie necesitatea medicamentelor prescrise până când nutriția și stilul de viață s-au dovedit a fi maximizate. Reticența pacienților de a lua medicamente pe bază de rețetă se reflectă în datele care arată că până la 50% dintre pacienți încetează să ia terapie cu statine în primul an de tratament.⁶

Accentul de nutriție

O abordare integrativă subliniază rolul nutriției atât în prevenire, cât și în tratament. Deși nutriția este inclusă în toate liniile directoare pentru îngrijirea cardiovasculară, practica cardiologiei convenționale nu subliniază în mod constant recomandările nutriționale. Mai mult, un studiu recent a arătat că timpul petrecut de medic în consilierea pacienților cu privire la nutriție este în scădere – în special pentru pacienții cu diabet zaharat.⁷ Orientările actuale ale Consiliului de Acreditare pentru Graduate Medical Education, care constau din 32 de pagini de criterii specifice pentru acreditarea programelor de antrenament cardiovascular, nu includ nicio cerință ca nutriția să fie încorporată în curriculum. Reducerea cu 70% a evenimentelor cardiovasculare prin adoptarea unei diete în stil mediteranean.⁹

Pe lângă beneficiile terapeutice clare ale nutriției optime, accentuarea rolului nutriției facilitează împuternicirea și implicarea pacientului.

Exercita

Exercițiul este o componentă a aproape tuturor recomandărilor din cardiologie, dar joacă un rol mai central într-o abordare de cardiologie integrativă. Atenția concentrată asupra exercițiilor fizice este bine justificată în lumina datelor care demonstrează beneficiul activității fizice cu privire la simptomele și prognosticul aproape a oricărei tulburări cardiace, de la hipertensiune arterială și dislipidemie până la boala cardiacă ischemică și insuficiența cardiacă congestivă. Din acest motiv, exercițiile fizice, împreună cu nutriția și gestionarea stresului, formează fundamentul cardiologiei integrative - la care se adaugă medicamente și proceduri adecvate.

Interacțiuni minte-inima

Existența unei legături puternice între sănătatea minții și a inimii este intuitivă, dar nu este abordată în mod constant în întâlnirile de cardiologie convențională. Cu toate acestea, natura interacțiunii minte-inima a fost bine elucidată și include aportul hormonal mediat prin sistemul nervos central și autonom. O manifestare clasică a interacțiunii minte-inima este cardiomiopatia takotsubo, o cardiomiopatie severă, cu debut acut, care este adesea declanșată de un răspuns la stres emoțional (vezi capitolul 65).

Practicianul integrativ folosește o gamă largă de opțiuni pentru managementul stresului. Pe lângă resursele psihologice utilizate în mod obișnuit în medicina convențională, inclusiv terapia comportamentală și medicamentele antidepresive și anxiolitice, o mare varietate de abordări pot fi luate în considerare într-un cadru integrativ. Modalități suplimentare de gestionare a stresului includ meditație, exerciții de respirație, biofeedback, masaj, yoga, tai chi și terapii „energetice”, cum ar fi atingerea vindecătoare și Reiki.

Atingerea Vindecătoare și Reiki

Atingerea vindecătoare și Reiki necesită explicații speciale, deoarece sunt probabil mai puțin familiare pentru majoritatea cardiologilor. Aceste modalități se bazează pe presupunerea unui „câmp energetic” care înconjoară corpul, care poate fi manipulat prin atingere ușoară și mișcări ale mâinii asupra corpului concentrate pe presupuși centri energetici. Unele dintre cele mai mari instituții de îngrijire a sănătății din Statele Unite au folosit astfel de strategii ca ajutoare pentru reducerea stresului în timpul recuperării după o intervenție chirurgicală cardiacă.

acupunctura

Acupunctura s-a dovedit a fi eficientă în modularea aportului simpatic către paturile vasculare atât în studii experimentale, cât și clinice. Studiile clinice ale acupuncturii au arătat potențialul de utilizare ca adjuvant în tratamentul hipertensiunii arteriale, palpitațiilor și insuficienței cardiace congestive. Mai mult, acupunctura poate fi o modalitate eficientă de reducere a stresului emoțional, un factor exacerbător în toate tulburările cardiovasculare.

Suplimente

Într-un sondaj efectuat pe mai mult de 1000 de pacienți de cardiologie, 75% au raportat utilizarea unei forme de supliment sau produse pe bază de plante.³ Cele mai frecvente produse fără prescripție medicală includ multivitamine (53%), ulei de pește (45%), vitamina C (36%), vitamina E (29%), fibre (27%), acid folic (18%), coenzima (120%) și usturoi (12Q101) (12%).³ Multe dintre aceste produse sunt luate la îndrumarea pacientului sau la recomandarea furnizorilor de servicii medicale non-medici. Unele produse care au fost inițial prescrise predominant de furnizorii alternativi de sănătate, cum ar fi uleiul de pește și stanolii din plante, au fost bine studiate și sunt acum adesea recomandate în practica de cardiologie convențională.

Este posibil ca cardiologii să nu fie conștienți de corpul vast și în creștere de știință care înconjoară utilizarea suplimentelor. Dacă nu există niciun alt motiv, cunoașterea suplimentelor este importantă, astfel încât medicii să poată identifica potențialele reacții adverse, precum și să aprecieze posibilele interacțiuni cu medicamentele prescrise. În cazuri selectate, clinicienii pot alege să ia în considerare prescrierea unui supliment sau a unui produs pe bază de plante, fie ca tratament adjuvant al pacienților care primesc medicamente pe bază de prescripție medicală, fie ca opțiune pentru pacienții care nu pot tolera medicamentele prescrise din cauza reacțiilor adverse.

Din fericire, sunt disponibile câteva resurse excelente pentru a ajuta clinicienii să învețe despre știința suplimentelor, inclusiv cele oferite de Biroul de Suplimente Alimentare a Institutului Național de Sănătate (NIH) (<http://ods.od.nih.gov>), Centrul Național pentru Medicină Complementară și Alternativă NIH (<http://nccam.nih.gov>) și un serviciu al Bibliotecii Naționale de Medicină din SUA (<http://MedlinePlus>) www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/herb_All.html). Grupurile private independente care oferă evaluări științifice detaliate ale suplimentelor includ Baza de date pentru medicamente naturale (<http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com>) și Standardul natural (<http://www.naturalstandard.com>). Aceste resurse bazate pe Internet sunt menționate pe larg pentru a ajuta la ghidarea evaluării clinice a proprietăților farmacologice ale suplimentelor.

În afară de întrebările cu privire la potențialul de beneficiu clinic al suplimentelor, există o îngrijorare legitimă cu privire la consistența conținutului suplimentelor și absența contaminării. Conform Legii SUA pentru Sănătate și Educație pentru Suplimentele Alimentare, producătorul este responsabil pentru acuratețea tuturor informațiilor de pe eticheta produsului. Producătorii de suplimente trebuie să urmeze bunele practici curente de fabricație a suplimentelor alimentare pentru controlul calității și să trimită o listă de evenimente adverse către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (<http://www.fda.gov/food/dietarysupplements>).

Ca instrument de evaluare suplimentar, anumite suplimente au fost analizate și certificate de grupuri independente nonprofit care evaluează

TABELUL 48-1 Cele mai utile strategii integrative pentru prevenirea bolilor coronariene

procedurile de fabricație și puterea și puritatea produsului, inclusiv Convenția Farmacopeală din SUA (<http://www.usp.org>) și Fundația Națională pentru Sanitație (<http://www.nsf.org>). O altă sursă de informații pentru clinicienii care doresc să evalueze calitatea mărcilor individuale de suplimente este Consumer Lab (<http://www.ConsumerLab.com>), un grup independent care efectuează analize de laborator pe o varietate de mărci de suplimente comune și raportează doze și puritate.

PREVENIREA ARTEREI CORONARE

BOALA (Tabelul 48-1)

Nutriție

Nutriția este piatra de temelie a unei abordări integrative atât pentru prevenirea, cât și pentru tratamentul bolilor cardiovasculare (vezi capitolul 46). Este de preferat o abordare a dietei întregi în detrimentul atenției acordate nutrienților individuali. Una dintre cele mai bine studiate abordări dietetice în cardiologie este dieta în stil mediteranean - un plan de dietă relativ simplu care include un aport crescut de legume și fructe, preferință pentru cereale integrale față de carne roșie rafinată, consum redus de pește și utilizarea predominantă a uleiului de măsline și canola. Dieta mediteraneană s-a dovedit în studiul Lyon Diet Heart Study, un studiu de prevenire secundară, că reduce riscul de apariție a unui eveniment cardiovascular cu 72% în comparație cu martorii.⁹ Aderarea la o dietă în stil mediteranean a fost testată în diverse medii, inclusiv în Statele Unite, unde studiul NIH-AARP a arătat o reducere atât a ratei mortalității cardiovasculare, cât și a celor observaționale¹⁵.

Opțiunile nutriționale sunt asociate cu beneficii substanțiale ale mortalității la cei care sunt deja tratați cu terapie medicală optimă. Într-o analiză a peste 31.000 de pacienți din două studii de prevenire secundară, cei cu cea mai sănătoasă dietă au avut o rată de mortalitate cardiovasculară cu 35% mai mică decât persoanele care consumau cea mai puțin sănătoasă dietă. Chiar și în subgrupul de pacienți tratați cu terapie medicală combinată, inclusiv aspirina, beta-blocante și o statină, o dietă mai sănătoasă a fost asociată cu o reducere cu 23% a evenimentelor cardiovasculare.¹⁰

Dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), deși a fost concepută inițial ca un adjuvant pentru tratamentul hipertensiunii (vezi capitolele 43 și 44), este similară cu dieta mediteraneană, cu excepția unei recomandări specifice pentru tipul preferat de ulei vegetal. Într-un studiu observațional cu peste 88.000 de participanți la Nurses' Health Study, cei cu cea mai puternică aderență la o dietă DASH au avut o reducere ajustată cu 24% a evenimentelor coronariene și un risc cu 18% mai mic de accident vascular cerebral decât cei cu aderență scăzută.¹⁶

O constatare foarte consistentă în studiile nutriționale este beneficiul puternic cardiovascular al consumului mare de legume și fructe. Legumele cu frunze de culoare verde închis, inclusiv spanacul și kale, sunt în special cardioprotectoare, probabil în parte din cauza concentrației lor mari de foliați.¹⁷ Interesant este că acidul folic din suplimente nu s-a demonstrat că reduce riscul cardiovascular. Motivul acestei discordanțe este neclar, dar poate fi legat de faptul că suplimentele sunt de obicei sub formă de acid folic, în timp ce alimentele conțin forme reduse de acid folic. Pentru ca acidul folic găsit în suplimente să fie bioactiv, acesta trebuie mai întâi metabolizat printr-un proces care poate deveni supraîncărcat atunci când sunt consumate doze mari de suplimente, rezultând astfel o acumulare de acid folic liber circulant, potențial dăunător.¹⁸

Exercita

Rolul exercițiilor fizice în prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare nu poate fi subliniat prea mult (vezi capitolul 47). Majoritatea factorilor de risc cardiovascular sunt îmbunătățiți printr-o combinație de exerciții aerobice, antrenament de rezistență și întindere. A fost stabilită o relație doză-răspuns între exercițiu și beneficiul cardiovascular, cu o reducere de 14% a riscului de boală coronariană observată cu doar 30 de minute de mers pe jos pe zi.¹¹ Interesant, s-a constatat că reducerea tensiunii arteriale a fost și mai mare atunci când exercițiul a fost împărțit în trei plimbări de 10 minute față de o singură sesiune de 30 de minute zilnic.¹⁹ formă de artă marțială caracterizată prin mișcări blânde, curgătoare, adesea experimentate ca calmante și meditative.²⁰

Interacțiuni minte-inima

S-a observat o asociere clară între starea emoțională și sănătatea inimii (vezi capitolul 86). Identificarea unei tendințe crescute spre ostilitate a fost asociată cu o dublare a riscului de cardiopatie ischemică pe o perioadă de 10 ani.²¹ Un nivel moderat sau ridicat de stres perceput înainte de infarctul miocardic a fost asociat cu o creștere cu 42% a riscului de mortalitate la 2 ani.²² Stresul poate induce ischemie prin declanșarea atât a vasoconstricției epicardice, cât și a microvasculare. În plus, stresul duce la dereglarea autonomă și la o revărsare de catecolamine circulante cu consecințe potențial grave, inclusiv cardiomiopatie takotsubo sau insuficiență cardiacă legată de stres. Gama de factori de stres antecedenti raportați la această afecțiune potențial fatală este largă, inclusiv decesul unui părinte, o petrecere surpriză de naștere, teama de o procedură medicală și vorbirea în public.

Factorii emoționali identificați devreme în viață îi pot prezice pe cei mai susceptibili de a suferi evenimente cardiace mult mai târziu. Anxietatea crescută până la vârsta de 20 de ani a fost un predictor independent al evenimentelor cardiace viitoare, cu un risc de peste două ori mai mare de infarct miocardic pe o perioadă de urmărire de 37 de ani.²³

În schimb, indivizii cu cea mai optimistă perspectivă par să aibă un anumit grad de cardioprotecție în comparație cu colegii lor mai pesimiști, cu o reducere de 22% a evenimentelor cardiace pe o perioadă de urmărire de 10 ani.²⁴

Meditație

Eficacitatea intervențiilor minte-corp este exemplificată de un studiu pe 201 pacienți care au urmat infarct miocardic, la care o practică regulată a meditației combinată cu o terapie medicală optimă a dus la o reducere cu 48% a evenimentelor cardiovasculare majore în comparație cu cei tratați numai cu terapie medicală. și tai chi.

Intervenție cu mai multe fațete în stilul de viață

Beneficiile unui program cuprinzător de intervenție a stilului de viață, inclusiv modificări nutriționale (dietă pe bază de plante cu 10% din calorii din grăsimi), exerciții fizice și managementul stresului, au fost demonstrate într-un studiu pe 1152 de persoane cu boală coronariană din 22 de locații înscrise în Programul de intervenție pentru stilul de viață

cardiac multisite. La 12 săptămâni de la începerea programului, 74% dintre cei cu angină pectorală la momentul inițial au fost

asimptomatică. Dintre restul cu angină persistentă, 9% s-au îmbunătățit de la angina limitativă la angina ușoară.¹³

Suplimente pentru dislipidemie

Utilizarea suplimentelor este frecventă în tratamentul dislipidemiei (vezi capitolele 41 și 42). Suplimentele pot fi utilizate de către pacienții care refuză statinele prescrise din cauza fricii de reacții adverse, precum și de către cei cu antecedente de intoleranță la statine. Frecvența reacțiilor adverse la statinele prescrise, în special simptomele legate de mușchi, nu este recunoscută în mod obișnuit, dar pare să fie de până la 10% din toți utilizatorii de statine.²⁵

Suplimentele cu eficacitate stabilită în tratamentul dislipidemiei includ psyllium, niacină, stanoli/steroli, drojdie de orez roșie și ulei de pește.

Psyllium

Psyllium este bogat în fibre solubile, o componentă cunoscută pentru a reduce absorbția colesterolului din tractul gastrointestinal. Psyllium în doză de 10 g/zi poate reduce colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) cu 7%.²⁶

Stanoli/Steroli

Sterolii vegetali și derivații lor stanoli reduc absorbția colesterolului din tractul gastrointestinal. Stanoli și steroli sunt disponibili sub formă de pastile și în alimente funcționale, inclusiv margarina. Două grame de stanoli/steroli pe zi reduc LDL-C cu aproximativ 10%.²⁶

niacina

Niacina îmbunătățește toate clasele majore de lipide, inclusiv scăderea LDL-C, reducerea trigliceridelor, scăderea lipoproteinelor (a) și creșterea nivelului de colesterol al lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL-C). Niacina este disponibilă ca produs fără prescripție medicală sau pe bază de rețetă. Formele eficiente fără prescripție medicală includ niacină cristalină cu eliberare imediată și o varietate cu eliberare susținută sau temporizată.

Formele de niacină „fără spălare” sau „fără spălare” (inozitol hexaniacinat) sunt forme inactive de niacină care sunt slab metabolizate în niacină liberă activă și, prin urmare, au o eficacitate minimă în scăderea concentrațiilor de lipide. Niacinamida și nicotinamida sunt adesea confundate cu niacina, dar nu au proprietăți de scădere a lipidelor.

Strategiile de reducere a bufeurilor tranzitorii asociate cu niacina pe bază de rețetă și fără prescripție medicală includ administrarea niacinei împreună cu sos de mere sau

premedicația cu aspirină sau alte antiinflamatoare nesteroidiene. Aspirina în doză de 325 mg/zi este mai eficientă în reducerea înroșirii feței decât 80 mg/zi.²⁷

Orez cu drojdie roșie

Drojdia de orez roșie este obținută prin fermentarea orezului de către drojdia *Monascus purpureus*, care produce o serie de monacoline care scad colesterolul. Monacolina cu cea mai mare concentrație în drojdia roșie de orez este monacolina K, cunoscută și sub denumirea de lovastatin. Gradul de scădere a LDL observat la dozele tipice de drojdie roșie de orez (1200 până la 2400 mg/zi) este disproporționat de mare, având în vedere cantitatea relativ mică de lovastatin (de obicei 5 până la 10 mg), probabil din cauza contribuției altor constituenți care scad colesterolul din drojdia roșie de orez.¹⁴

Mărcile de drojdie roșie de orez diferă atât în ceea ce privește potența, cât și puritatea. Concentrația de monacoline totale și monacolina K poate varia de mai multe ori între producători. S-a descoperit că un număr mic de mărci conțin citrinină, o nefrotoxină.²⁸ Analiza chimică a diferitelor formulări de drojdie roșie de orez, inclusiv evaluarea concentrației monacolinei și testarea pentru citrinină, este disponibilă prin intermediul grupului independent Consumer Labs (<http://www.Consumerlabs.com>). Studiile clinice ale unei varietăți de preparate de orez cu drojdie roșie au demonstrat reduceri între 20% și 30% ale LDL-C. Drojdie de orez roșu a fost studiat la pacienții care nu au fost capabili să tolereze statinele prescrise, cel mai adesea din cauza plângerilor legate de mușchi. Studii mici au arătat că până la 86% dintre persoanele care nu tolerau anterior la statine prescrise au fost capabile să ia drojdie de orez roșu fără reacții adverse.¹⁴

Datele privind rezultatele pentru drojdia roșie de orez au fost derivate dintr-un studiu efectuat pe 4870 de pacienți după infarct miocardic. În acest studiu de 5 ani, orezul roșu cu drojdie a dus la o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare, în plus față de o reducere cu 33% a mortalității totale, comparativ cu placebo.²⁹

Drojdie de orez roșu ar putea fi considerată o opțiune terapeutică pentru persoanele cu dislipidemie care refuză sau sunt intoleranți la statine prescrise. Deoarece orezul roșu cu drojdie este o formă de statină, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la măsurile de precauție comune tuturor statinelor și trebuie monitorizați de un profesionist din domeniul sănătății.

Ulei de pește

Uleiul de pește este cea mai frecvent prescrisă formă de acid gras omega-3. Anumite surse de plante, inclusiv semințele de in, uleiul de in, nucile și uleiul de canola, sunt, de asemenea, bogate în acidul alfa-linolenic omega-3. Aceste surse de plante sunt, totuși, mai puțin puternice, deoarece necesită conversie în formele mai active biologic găsite în mod natural în uleiul de pește, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA). O astfel de conversie este extrem de inefficientă la om, doar aproximativ 5% din acidul alfa-linolenic transformat în EPA și mai puțin de 1% în DHA.³⁰

Indicația principală pentru prescrierea uleiului de pește este pentru tratamentul hipertrigliceridemiei severe (vezi capitolul 45). Pentru tratamentul trigliceridelor, uleiul de pește are o relație liniară doză-răspuns, cu reduceri de 30% sau mai mari tipice la pacienții cu hipertrigliceridemie severă tratați cu 4 g/zi de EPA și DHA combinate.³¹

Uleiul de pește a fost, de asemenea, utilizat atât pentru prevenirea primară, cât și pentru cea secundară a bolilor cardiovasculare, deși aceste indicații sunt controversate. O meta-analiză a 20 de studii cu acizi grași omega-3 (17 implicând doar suplimente) care a inclus 68.680 de pacienți nu a arătat niciun beneficiu general în reducerea mortalității de orice cauză, moartea subită, moartea cardiacă sau infarctul miocardic.³² Rezultate similare au fost observate într-o meta-analiză anterioară de 20,3485 de pacienți.

Studiile negative ale uleiului de pește sunt surprinzătoare prin faptul că studiile timpurii ale suplimentelor cu ulei de pește, care vizează prevenția secundară, au arătat beneficii promițătoare. Studiile publicate în ultimii 5 ani, totuși, nu au reușit să demonstreze beneficii convingătoare.³² Motivul scăderii aparente a beneficiului în studiile mai recente este neclar, dar ar putea fi legat de îmbunătățirea terapiei de fond, precum și de aportul crescut de omega-3 în populația generală, inclusiv în grupurile de control din studiile cu ulei de pește.

Uleiul de pește este disponibil pe bază de rețetă sau ca supliment. La dozarea uleiului de pește sub formă de supliment, trebuie avut grijă să se evalueze nu numai cantitatea totală de ulei de pește din fiecare pastilă, ci și conținutul de EPA și DHA enumerat pe eticheta nutrițională. Concentrația acestor ingrediente active variază foarte mult în funcție de marcă, iar un supliment de 1000 mg de ulei de pește ar putea conține numai „A EPA și DHA, fiind astfel necesare trei pastile zilnic dacă se prescriu un total de 1000 mg de EPA și DHA combinate.

Alte suplimente utilizate la pacienții cu risc de boală coronariană

Coenzima Q10

CoQ10 este o componentă a sistemului respirator mitocondrial de transport de electroni necesar pentru a produce adenozin trifosfat (ATP). Statinele reduc producția de mevalonat, un intermediar atât pentru producția de colesterol, cât și pentru sinteza CoQ10. Nivelurile circulante reduse de CoQ10 observate la pacienții tratați cu statine s-au postulat a fi unul dintre mecanismele care stau la baza mialgiei legate de statine.³⁴ După terapia cu statine sunt de așteptat niveluri scăzute de CoQ10 în sânge, deoarece aproximativ 58% din CoQ10 seric este transportat pe LDL-C. evaluarea confuză suplimentară a unei relații cauzale cu mialgia.

Au fost efectuate trei studii randomizate, controlate cu placebo pentru a evalua impactul CoQ10 la pacienții cu mialgie legată de statine. Studiile CoQ10 au inclus de la 32 la 76 de pacienți, iar dozele de CoQ10 au variat între 100 și 200 mg/zi. Două studii nu au arătat nicio îmbunătățire

Suplimente pentru dislipidemie cu eficacitate minimă sau fără eficacitate

Policosanol

Deși studiile inițiale de la un centru au raportat o îmbunătățire semnificativă a dislipidemiei, rezultate similare nu au fost replicate în studiile ulterioare ale policosanolului fie din trestie de zahăr, fie din ceară de albine.¹

Gugulipidele

Guggul gum, sau guggulipid, este un antagonist al receptorilor hormoni nucleari implicați în metabolismul acidului biliar și al colesterolului. Un studiu pe 127 de subiecți care au utilizat doze cuprinse între 50 mg și 6 g/zi a dus la o reducere a LDL-C de 2%.¹

Usturoi

Studiile pe animale au demonstrat că usturoiul reduce absorbția colesterolului și inhibă sinteza colesterolului. Cu toate acestea, o metaanaliză a 13 studii care au inclus 1056 de indivizi nu a reușit să arate o scădere semnificativă a colesterolului cu suplimente cu usturoi.²

Referințe

Sirtori C, Galli C, Anderson J, et al: Alimente funcționale pentru dislipidemie și prevenirea riscului cardiovascular. *Nutr Res Rev* 22:244, 2009.

Khoo YS, Aziz Z: Suplimentarea cu usturoi și colesterolul seric: O meta-analiză. *J Clin Pharm Ther* 34:133, 2009.

Interacțiuni suplimentare cu warfarină

Clinicienii care îngrijesc pacienții care necesită warfarină ar trebui să fie alertați cu privire la suplimentele utilizate în mod obișnuit care ar putea provoca interacțiuni grave. Unele suplimente utilizate în mod obișnuit care pot potența riscul de sângerare atunci când sunt utilizate cu warfarină includ dong quai (utilizat pentru osteoporoză și simptomele menstruale) și clorhidratul de glucozamină (folosit pentru artrită). Suplimentele care pot inhiba acțiunea warfarinei includ ginsengul american (luat pentru rezistența la stresul mediului) și sunătoarea (luat pentru depresie).¹ O listă mai cuprinzătoare a suplimentelor care interacționează cu warfarina și alte medicamente poate fi găsită la www.naturaldatabase.com.

Referință

Baza de date cuprinzătoare a medicamentelor naturiste.
(<http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com>).

Vitamina D

Vitamina D reglează expresia genelor într-o gamă largă de țesuturi legate de sănătatea cardiovasculară, inclusiv celulele musculare netede vasculare, celulele musculare cardiace, sinteza reninei în rinichi și secreția de insulină în pancreas³⁸. Studiul Framingham Offspring³⁹ Studiile de intervenție cu vitamina D au dat rezultate inconsecvente, o revizuire a opt studii randomizate arătând o reducere mică, dar nesemnificativă a riscului cardiovascular (risc cumulat, 0,90).⁴⁰

Deficitul de vitamina D a fost, de asemenea, studiat ca un potențial contributor la intoleranța la statine. Pacienții cu mialgie tratați cu statine s-au dovedit a avea un nivel mai scăzut de vitamina D decât cei fără simptome musculare, 29 față de 34 ng/mL ($P < 0,0001$). Înlocuirea vitaminei D la un nivel mediu de 48 ng/mL a dus la rezoluția mialgiei la 92% (35/38 pacienți).⁴¹

Multivitamine

Physicians' Health Study II a evaluat utilizarea aportului zilnic de multivitamine pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare la 14641 de bărbați într-un studiu randomizat, controlat cu placebo. Nu s-a observat niciun beneficiu cardiovascular după o durată medie de tratament de 11 ani.⁴² Cu toate acestea, a fost observată o reducere mică, dar semnificativă statistic a incidenței cancerelor totale.⁴³

Antioxidanți

Există o rațiune plauzibilă pentru a susține rolul antioxidantilor în prevenirea bolii coronariene (vezi capitolele 41 și 45). Oxidarea LDL crește înclinația acestuia de a se încorpora în placa de ateroscleroză. Rolul potențial al antioxidantilor este în concordanță cu constatarea că legumele și fructele cu concentrații mari de antioxidanți s-au dovedit a fi cardioprotectoare.⁴⁴ Cu toate acestea, rezultatele din studiile clinice cu antioxidanți luați sub formă de supliment au fost inconsecvente, cele mai recente studii arătând rezultate negative.

Vitamina E

Deși studiile inițiale cu vitamina E au fost promițătoare, studiile ulterioare nu au reușit să demonstreze beneficii pentru prevenția primară nici la bărbați, fie la femei.^{45,46} Potențialul de rău a fost, de asemenea, observat în unele studii.⁴⁴

Vitamina E este o moleculă complexă solubilă în grăsimi care există în opt forme diferite: patru tocoferoli și patru tocotrienoli. Alfa-tocoferolul a fost cel mai studiat pe scară largă și este de imaginat că diferite formulări de vitamina E, fiecare cu proprietăți farmacologice unice, ar aduce beneficii mai mari. De exemplu, alfa-tocoferolul reduce absorbția gama-tocoferolului, un antioxidant potențial mai eficient.⁴⁴

În plus, majoritatea studiilor de vitamina E au folosit o formă sintetică de alfa-tocoferol, un compus care crește nivelul de vitamina E cu aproximativ jumătate decât o face preparatul natural și este metabolizat de trei până la patru ori mai repede.⁴⁷ Prin urmare, forma vitaminei E trebuie luată în considerare cu atenție atunci când se evaluează rezultatele studiilor clinice. Vor fi necesare studii viitoare care implică diferite forme de vitamina E naturală pentru a explora mai pe deplin posibilitatea unui rol cardioprotector pentru vitamina E.

Vitamina C

Vitamina C este un antioxidant omniprezent, foarte puternic, solubil în apă. Cu toate acestea, sub formă de pastile, de obicei la doze de 500 mg/zi, puține date susțin o reducere a evenimentelor cardiovasculare.⁴⁴⁻⁴⁶

Beta-caroten

Carotenoizii sunt antioxidanți care se găsesc în sute de pigmenți naturali. Alimentele bogate în carotenoide, cum ar fi morcovii, spanacul și roșiile, sunt asociate cu cardioprotecția. Cu toate acestea, studiile clinice care au implicat suplimente de beta-caroten au fost în mare parte negative, unele dovezi sugerând un risc crescut de angină pectorală, precum și cancer pulmonar la fumători.⁴⁴

Acid folic

Acidul folic scade nivelul de homocisteină circulantă, un marker al riscului crescut de boală coronariană și accident vascular cerebral. Prin urmare, acidul folic, adesea asociat cu vitaminele B6 și B12, a fost un candidat atrăgător pentru prevenirea bolilor cardiovasculare. Din păcate, în ciuda unei reduceri de 19% a homocisteinei plasmatice, suplimentarea cu acid folic nu a reușit să demonstreze protecție cardiovasculară în studiile de prevenție secundară.⁴⁸ Motivele acestei descoperiri contraintuitive sunt neclare, dar posibilitățile includ faptul că homocisteina ar putea fi un marker mai degrabă decât o țintă pentru boală, precum și posibilitatea ca acidul folic să beneficieze de acțiunea adversă a homocisteinei, care ar aduce beneficii adverse asupra homocisteinei. reducerea. Un potențial de risc de la suplimentarea cu doze mari de acid folic a fost crescut odată cu descoperirea unei incidențe crescute asociate a cancerului.⁴⁹

Pe scurt, dovezile susțin în mod clar beneficiile cardiovasculare ale alimentelor bogate în antioxidanți, dar nu și ale antioxidanților sub formă de suplimente. Există o dificultate inerentă în încercarea de a duplica proprietățile protectoare ale alimentelor prin reducerea lor la formă de pastile. Identificarea formei chimice ideale de antioxidant, a dozei adecvate și a combinației de nutrienți necesare pentru a reproduce beneficiile naturale ale alimentelor întregi a rămas o provocare.

Chelație

Terapia de chelare a fost propusă ca metodă de tratare a bolii coronariene, cu mecanisme sugerate, inclusiv sechestrarea calciului din placa aterosclerotică și reducerea stresului oxidativ care duce la îmbunătățirea funcției vasculare. În Trial to Assess Chelation Therapy sponsorizat de Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge și Centrul Național de Medicină Complementară și Alternativă, 1708 de pacienți cu antecedente de infarct miocardic au fost repartizați aleatoriu pentru a primi 40 de perfuzii dintr-o soluție de chelare cu acid etilendiaminotetraacetic sau o perfuzie placebo, cu un al doilea regim de vitamine aleatoriu sau placebo. Rezultatele au demonstrat o îmbunătățire cu 18% a obiectivului primar al evenimentelor cardiace ($P = 0,035$).⁵⁰ Analiza subgrupului a arătat că indivizii diabetici au un beneficiu deosebit, cu o reducere cu 41% a evenimentelor cardiace ($P < 0,001$).⁵¹ Investigatorii au avertizat că sunt necesare dovezi de confirmare înainte ca chelarea să poată fi adoptată în practica clinică.

HIPERTENSIUNEA (Tabelul 48-2;

vezi capitolele 43 și 44)

Nutriție

Dieta DASH

Dieta DASH, care pune accentul pe consumul crescut de legume, fructe și lactate cu conținut scăzut de grăsimi și aportul scăzut de grăsimi saturate, a dus la o scădere a tensiunii arteriale sistolice de aproximativ 10 mm Hg și o reducere a tensiunii arteriale diastolice de 5 mm Hg la pacienții hipertensivi comparativ cu controlul. De interes, un efect de scădere a tensiunii arteriale ceva mai mare a fost observat atunci când dieta DASH inițială a fost modificată prin înlocuirea carbohidraților cu grăsimi mononesaturate, similar cu o dietă în stil mediteranean.⁵²

Interacțiuni minte-inima

Biofeedback

S-a demonstrat că respirația lentă crește activitatea parasimpatică și reduce activarea simpatică. Utilizarea unui dispozitiv ghidat

Programul de biofeedback de respirație lentă a fost studiat ca o posibilă metodă nonfarmacologică de scădere a tensiunii arteriale. Într-o meta-analiză a opt studii care au totalizat 494 de pacienți, a fost observată o scădere medie a tensiunii arteriale de 3,7 mm Hg sistolică și 2,5 mm Hg diastolică ($P = 0,002$). Totuși, s-au găsit variații mari între studii, trei studii neavând niciun beneficiu.⁵³

Coenzima Q10

CoQ10 este un antioxidant puternic care s-a postulat că are o acțiune directă asupra endoteliului vascular în reducerea rezistenței vasculare. Într-o meta-analiză Cochrane recentă a trei studii randomizate controlate cu placebo, cu un total de 96 de pacienți, CoQ10 a fost eficient în scăderea tensiunii arteriale la persoanele hipertensive cu 11 mm Hg sistolic și 7 mm Hg diastolică în comparație cu placebo. Dozele de CoQ10 au variat de la 100 la 120 mg/zi.⁵⁴

acupunctura

Acupunctura a fost studiată la 160 de pacienți hipertensivi repartizați aleatoriu la 22 de tratamente pe o perioadă de 6 săptămâni care au durat 30 de minute fiecare și au constatat în acupunctură activă sau simulată. Punctele de injectare ale grupului de tratament activ au corespuns unui model stabilit de practicienii tradiționali chinezi. Acupunctura simulată a folosit același număr de ace, dar punctele de inserție au fost plasate în afara locațiilor tradiționale. La terminarea tratamentului, tensiunea arterială a scăzut în grupul cu acupunctură activă cu 6 mm Hg sistolic și 4 mm Hg diastolică în comparație cu martorii simulați ($P < 0,001$). La 6 săptămâni după terminarea ședințelor de acupunctură, tensiunea arterială a revenit la nivelurile inițiale.⁶⁰

Suplimente

Acizi grași Omega-3

S-a demonstrat că dozele mari de acizi grași polinesaturați omega-3, în general mai mari de 3 g/zi, au ca rezultat scăderea modestă, dar semnificativă a tensiunii arteriale. Gradul de scădere a tensiunii arteriale cu suplimentarea cu omega-3 variază de obicei între 2 și 6 mm Hg sistolică și 2 și 4 mm Hg diastolică. DHA pare a fi mai eficient decât EPA în scăderea tensiunii arteriale, deși studiile sunt inconsecvente. Acizii grași Omega-3 au o gamă largă de proprietăți biologice care ar putea contribui la scăderea tensiunii arteriale, inclusiv stimularea oxidului nitric endotelial și reducerea secreției de aldosteron.⁵⁶

Cacao

Flavanolii conținuți în cacao sunt eficienți în stimularea eliberării de oxid nitric, mecanism probabil responsabil pentru reducerea asociată a tensiunii arteriale și îmbunătățirea funcției endoteliale. O revizuire Cochrane care a inclus o meta-analiză a 20 de studii care au totalizat 856 de pacienți a concluzionat că aportul de 4 până la 105 g de produse din cacao pe zi reduce tensiunea arterială cu 3 mm Hg sistolică și 2 mm Hg diastolică în comparație cu martorii ($P < 0,01$).⁵⁷

Psyllium

Suplimentarea cu psyllium poate ajuta la gestionarea greutății și s-a speculat că este benefică pentru reducerea tensiunii arteriale prin îmbunătățirea disfuncției endoteliale. Într-un studiu de 6 luni pe 141 de pacienți hipertensivi supraponderali, pulberea de psyllium a dus la o scădere a tensiunii arteriale de 5 mm Hg sistolică și 2 mm Hg diastolică după 6 luni ($P < 0,001$). S-a observat o scădere a indicelui de masă corporală de 1,0 kg/m² față de grupul de control ($P < 0,001$). Doza de psyllium studiată a fost de 3,5 g luată de trei ori pe zi înainte de mese.⁵⁸

Usturoi

Usturoiul conține alicină, un compus care inhibă angiotensina II și induce vasodilatația și reducerea tensiunii arteriale. O meta-analiză a suplimentării cu usturoi la pacienții hipertensivi a constatat o scădere a tensiunii arteriale de 8 mm Hg sistolică și 7 mm Hg diastolică. Doza zilnică de usturoi a fost de 600 până la 900 mg.⁵⁵

Magneziu

Legătura dintre magneziu și hipertensiune arterială a fost studiată pe larg. Există o relație inversă între magneziul seric și tensiunea arterială, iar aportul scăzut de magneziu alimentar este asociat cu hipertensiunea arterială. Pacienții care au primit supliment de magneziu la o doză de 600 mg/zi au prezentat o reducere de 4 mm Hg sistolică și 2 mm Hg diastolică în comparație cu martorii.⁵⁹

INSUFICIENTA CARDIACA CONGESTIVA (Tabelul 48-3;

vezi capitolele 22 până la 25)

Nutriție

Tiparele nutriționale sănătoase sunt benefice pentru prevenirea insuficienței cardiace congestive. Într-un studiu efectuat pe 31.546 de persoane, cei cu aportul nutrițional cel mai dorit (adică mai multe legume și fructe, mai mult pește în comparație cu carne, mai puține prăjeli) au avut un risc cu 28% mai mic de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă decât cei care au consumat cele mai puțin sănătoase diete. fost descris. Există dovezi că înlocuirea nutrițională a acestor deficiențe poate fi benefică.⁶¹

Interacțiuni minte-inima

Meditație

Activarea sistemului nervos autonom stă la baza insuficienței cardiace congestive și este, în general, considerată a fi involuntară. Mai recent, a devenit evident că manevrele conștiente, inclusiv exercițiile de respirație și meditația, pot influența descărcarea autonomă și funcția cardiacă.⁶² În studiul SEARCH (Support, Education, and Research in Chronic Heart Failure), un program de 8 săptămâni de meditație bazată pe mindfulness la 208 pacienți cu New York

Heart Association (NYHA) a redus la o insuficiență cardiacă fracționată de clasa II la 26% anxietate și depresie cu îmbunătățirea continuă a simptomelor insuficienței cardiace care au persistat până la 1 an. „Pacienții noștri au raportat că atenția a fost utilă în tratarea dispneei acute prin reducerea anxietății și gândirea catastrofală sau pesimistă și prin promovarea relaxării.”⁶³ Studiile de șase până la 12 săptămâni de biofeedback și tai chi la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au demonstrat, de asemenea, o toleranță îmbunătățită la efort, măsurată prin distanța de mers pe jos de 6-6 minute.

TABELUL 48-3 Cele mai utile strategii integrative pentru insuficiența cardiacă congestivă

Nutriție Cea mai sănătoasă dietă asociată cu un risc cu 28% mai mic pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive¹⁰

Meditație Un program de meditație de 8 săptămâni a condus la îmbunătățiri simptome de insuficiență cardiacă congestivă la 1 an⁶³

CoQ10 O creștere cu 3,7% a fracției de ejeție cu CoQ10,

=100 mg/zi, când fracția de ejeție inițială a fost >30%⁶⁴

Suplimente

Coenzima Q10

Nivelurile plasmaticice de CoQ10 sunt un predictor independent al mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.⁶⁵ Într-o meta-analiză a 13 studii care totalizează 395 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție sistolică, suplimentarea cu CoQ10 a dus la o creștere semnificativă a fracției de ejeție de 3,7% cu o tendință nesemnificativă de îmbunătățire funcțională a NYHA. Durata studiului a fost scurtă (interval, 2 până la 28 de săptămâni), iar doza de CoQ10 în 8 din cele 13 studii a fost de 100 mg sau mai mică. Îmbunătățirea funcției sistolice a fost cea mai mare la cei cu o fracție de ejeție inițială de 30% sau mai mare.⁶⁴

Păducel

Extractul de păducel este un medicament popular pe bază de plante, propus ca tratament adjuvant la terapia convențională pentru insuficiența cardiacă congestivă. Acțiunile farmacologice includ un efect inotrop pozitiv și creșterea fluxului sanguin coronarian. O revizuire Cochrane din 2008 a 14 studii a concluzionat că păducelul este asociat cu o îmbunătățire semnificativă a toleranței la efort și ameliorarea simptomatică.⁶⁶ Dozele de păducel au variat foarte mult între 160 și 1800 mg/zi. Un studiu randomizat recent cu păducel pe 2681 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă de clasă II sau III NYHA și o fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă la 35% sau mai puțin nu a arătat niciun beneficiu în timpul până la primul eveniment cardiac.⁶⁷

D-riboză

D-Riboza este o pentoză monozaharidă care stimulează sinteza purinelor și este parte integrantă a producției de ATP în inimă. Un studiu pe termen scurt cu D-riboză, 5 g de trei ori pe zi, la pacienții cu boală cardiacă ischemică și insuficiență cardiacă congestivă de gradul II până la III nu a arătat nicio îmbunătățire a funcției sistolice, dar o îmbunătățire semnificativă a parametrilor diastolici și a calității vieții.⁶⁸

ARITMII (vezi capitolele 34 până la 39)

Interacțiuni minte-inima

Există dovezi puternice pentru o legătură între stresul mental și moartea subită cardiacă. O creștere a morții subite cardiace a fost observată la momentul dezastrelor, inclusiv cutremurele și atacurile cu rachete. Persoanele care lucrează au o incidență deosebit de mare a morții subite luni dimineața.⁶⁹ Stimularea simpatică indusă de stres scade pragul pentru fibrilația ventriculară și exacerbează efectele electrofiziologice ale ischemiei.⁶⁹

Yoga

Într-un studiu încrucișat pe 52 de pacienți cu fibrilație atrială paroxistică, un program de yoga de ședințe de 45 de minute de trei ori pe săptămână timp de 3 luni a dus la o reducere cu 45% a numărului de episoade de fibrilație atrială în comparație cu valoarea inițială ($P < 0,001$).⁷⁰

acupunctura

Eficacitatea acupuncturii în prevenirea recurenței fibrilației atriale a fost studiată la 80 de pacienți după restabilirea ritmului sinusal cu cardioversie electrică. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi acupunctură, acupunctură simulată sau niciun tratament suplimentar și au fost comparați cu un grup de referință de pacienți care luau amiodarona. Regimul de acupunctură a inclus 10 tratamente săptămânale. Pe parcursul unei urmăriri de 12 luni, rata de recurență a fibrilației atriale în grupul de control a fost de 54%, care a fost redusă la 35% în grupul de acupunctură ($P = 0,075$), o rată de recurență similară cu cea a pacienților cărora li sa administrat amiodarona (27%).⁷¹

Suplimente

Ulei de pește

Acizii grași Omega-3 au fost evaluați pentru prevenirea fibrilației atriale recurente, dar rezultatele, deși contradictorii, nu au fost încurajatoare. Într-un studiu de 586 de pacienți în ambulatoriu repartizați aleatoriu pentru a primi aproximativ 850 mg combinat de EPA/DHA sau placebo, nu s-a observat nicio reducere semnificativă a ratei de recurență a fibrilației atriale în grupul tratat. studiile de prevenire secundară, nu au demonstrat nicio reducere a riscului de moarte subită.³²

Pentru mai multe despre suplimente, consultați ExpertConsult.com.

CHIRURGIE CARDIACA

Masaj

Într-un studiu randomizat de 152 de pacienți, terapia prin masaj a redus semnificativ durerea și anxietatea în perioada perioperatorie după intervenția chirurgicală cardiacă electivă, în comparație cu un grup de control alocat perioadelor similare de odihnă netulburată. Pacienții din grupul de intervenție au suferit 20 de minute de masaj în zilele 3 sau 4 postoperatorii și din nou în zilele 5 sau 6.⁷³

Atingerea Vindecătoare

Un studiu randomizat al atingerii de vindecare la 237 de pacienți care se recuperează după o intervenție chirurgicală de bypass coronarian a demonstrat o durată de ședere cu 1 zi mai scurtă decât la subgrupul de pacienți cu intervenție chirurgicală electivă (6,2 zile față de 7,2 zile, $P = 0,01$), dar nicio diferență în durata șederii la pacienții programați pentru intervenție chirurgicală în timpul spitalizării. O reducere semnificativă a anxietății a fost înregistrată și în grupul de atingere de vindecare, dar nu a existat o scădere a utilizării medicamentelor pentru durere sau a incidenței fibrilației atriale. Au fost administrate în total trei tratamente de atingere de vindecare, inclusiv două ședințe de 20 până la 60 de minute în ziua anterioară și a doua zi după operație și o ședință de 60 până la 90 de minute chiar înainte de operație.⁷⁴

acupunctura

Acupunctura a fost, de asemenea, utilizată cu succes într-un studiu randomizat pe 90 de pacienți cu operație cardiacă. Un singur tratament preoperator cu acupunctură a redus greața postoperatorie cu 74% la începutul perioadei postoperatorii în comparație cu martorii ($P = 0,01$).⁷⁵

CONCLUZIE

După cum este descris în acest capitol, o gamă largă de modalități pot influența puternic sănătatea inimii, de la intervenția nutrițională la meditație.

O abordare integrativă a cardiologiei încorporează toate modalitățile de vindecare utile în contextul îngrijirii bazate pe ghiduri. Acest capitol a trecut în revistă cele mai recente cercetări care adaugă un sprijin suplimentar unora dintre aceste modalități, în timp ce nega valoarea altora. Valoarea menținerii atât a unui ochi critic, cât și a unei minți deschise nu poate fi subliniată prea mult.

Prin abordarea unui număr extins de factori care influențează sănătatea inimii, o abordare integrativă în cardiologie are potențialul de a împuternici pacienții, de a reduce costurile de îngrijire a sănătății și de a îmbunătăți rezultatele.

Referințe

Prezentare generală

Tachjian A, Maria V, Jahangir A: Utilizarea produselor din plante și potențialele interacțiuni la pacienții cu boli cardiovasculare. *J Am Coll Cardiol* 55:515, 2010.

Johnson PJ, Ward A, Knutson L, Sendelbach S: Utilizarea personală a medicinei complementare și alternative (CAM) de către lucrătorii din domeniul sănătății din SUA. *Health Serv Res* 47:211, 2012.

Prasad K, Sharma V, Lackore K, et al: Utilizarea terapiilor complementare în bolile cardiovasculare. *Am J Cardiol* 111:339, 2013.

Elemente ale unei abordări integrative

McCaffrey A, Pugh G, O'Connor B: Înțelegerea preferinței pacientului pentru îngrijirea medicală integrativă: Rezultatele grupurilor de focus ale pacienților. *J Gen Intern Med* 22:1500, 2007.

Del Canale S, Louis D, Maio V, et al: Relația dintre empatia medicului și complicațiile bolii: Un studiu empiric al medicilor de îngrijire primară și pacienților lor diabetici din Parma, Italia. *Acad Med* 87:1243, 2012.

Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA: Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (UTILIZARE): Un sondaj bazat pe Internet a 10.138 de utilizatori actuali și foști de statine. *J Clin Lipidol* 6:208, 2012.

Kraschnewski JL, Sciamanna CN, Stuckey HL și colab.: Un răspuns tăcut la epidemia de obezitate: Declinul consilierii privind greutatea medicului din SUA. *Med Care* 51:186, 2013.

Consiliul de acreditare pentru educația medicală absolventă: cerințele programului ACGME pentru educația medicală absolventă în bolile cardiovasculare (medicină internă), 2012. (<http://www.acgme.org>).

de Lorgeril M, Salen P: Dieta mediteraneană: justificare și dovezi pentru beneficiul său. *Curr Atheroscler Rep* 10:518, 2008.

Prevenirea bolii coronariene

Dehghan M, Mente A, Teo KK, et al: Relația dintre dieta sănătoasă și riscul de boli cardiovasculare în rândul pacienților cu terapii medicamentoase pentru prevenirea secundară/perspectivă clinică. *Circulație* 126:2705, 2012.

Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al: Doză răspuns între activitatea fizică și riscul de boală coronariană/perspectivă clinică. *Circulație* 124:789, 2011.

Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV și colab: Reducerea stresului în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare: studiu randomizat, controlat de meditație transcendențială și educație pentru sănătate la negri. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:750, 2012.

Frattaroli J, Weidner G, Merritt-Worden TA și colab: Angina pectorală și factorii de risc aterosclerotici în programul de intervenție pentru stilul de viață cardiac cu mai multe locații. *Am J Cardiol* 101:911, 2008.

Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC și colab.: Orez cu drojdie roșie pentru dislipidemie la pacienții cu intoleranță la statine: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 150:830, 2009.

Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC și colab: Modelul alimentar mediteranean și predicția mortalității pentru toate cauzele într-o populație din SUA: Rezultatele studiului NIH-AARP privind dieta și sănătatea. *Arch Intern Med* 167:2461, 2007.

Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML și colab.: Aderarea la o dietă în stil DASH și riscul de boală coronariană și accident vascular cerebral la femei. *Arch Intern Med* 168:713, 2008.

Joshi KJ, Hung HC, Li TY, et al: Aportul de fructe, legume și carbohidrați și riscul de BCV. *Public Health Nutr* 12:115, 2009.

Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J: Circulația acidului folic nemetabolizat și 5-metiltetrahidrofolat în legătură cu anemie, macrocitoză și performanța testelor cognitive la seniorii americani. *Am J Clin Nutr* 91:1733, 2010.

Bhammar DM, Angadi SS, Gaesser GA: Efectele exercițiului fracționat și continuu asupra tensiunii arteriale ambulatorii de 24 de ore. *Med Sci Sports Exerc* 44:2270, 2012.

Ng SM, Wang CW, Tin-Hung Ho R, și colab: Exercițiu de Tai chi pentru pacienții cu boli de inimă: O revizuire sistematică a studiilor clinice controlate. *Altern Ther Health Med* 18:16, 2012.

Newman JD, Davidson KW, Shaffer JA, et al: Ostilitatea observată și riscul de boală cardiacă ischemică incidentă: Un studiu prospectiv asupra populației din 1995 Canadian Nova Scotia Health Survey. *J Am Coll Cardiol* 58:1222, 2011.

Arnold SV, Smolderen KG, Buchanan DM și colab: Stresul perceput în infarctul miocardic: mortalitatea pe termen lung și rezultatele stării de sănătate. *J Am Coll Cardiol* 60:1756, 2012.

Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T: Depresie cu debut precoce, anxietate și risc de boală coronariană ulterioară: urmărirea pe 37 de ani a 49.321 de tineri suedezi. *J Am Coll Cardiol* 56:31, 2010.

Davidson KW, Mostofsky E, Whang W: Nu vă faceți griji, fiți fericiți: Afect pozitiv și boala coronariană incidentă de 10 ani redusă: Sondajul de sănătate al Canadei Nova Scotia. *Eur Heart J* 31:1065, 2010.

Joy T, Hegele R: Revizuire narativă: miopatie legată de statine. *Ann Intern Med* 150:858, 2009.

Sirtori C, Galli C, Anderson J, et al: Alimente funcționale pentru dislipidemie și prevenirea riscului cardiovascular. *Nutr Res Rev* 22:244, 2009.

Davidson MH: Utilizarea niacinei și înroșirea cutanată: mecanisme și strategii de prevenire. *Am J Cardiol* 101(Suppl):S14, 2008.

Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ: Variabilitatea marcată a nivelurilor de monacolină în produsele comerciale de orez cu drojdie roșie: Atenție la cumpărător! *Arch Intern Med* 170:1722, 2010.

Lu Z, Kou W, Du B, et al: Efectul Xuezhikang, un extract din orez chinezesc cu drojdie roșie, asupra evenimentelor coronariene la o populație chineză cu infarct miocardic anterior. *Am J Cardiol* 101:1689, 2008.

Plourde M, Cunnane SC: Sinteza extrem de limitată a polinesaturaților cu lanț lung la adulți: Implicații pentru esențialitatea lor alimentară și utilizarea ca suplimente. *Appl Physiol Nutr Metab* 32:619, 2007.

Mozaffarian D, Wu JH: Acizi grași Omega-3 și boli cardiovasculare: Efecte asupra factorilor de risc, căilor moleculare și evenimentelor clinice. *J Am Coll Cardiol* 58:2047, 2011.

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al: Asocierea între suplimentarea cu acizi grași omega-3 și riscul de evenimente majore ale bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *JAMA* 308:1024, 2012.

Kwak S, Myung SK, Lee Y, Seo H: Studiul coreean de meta-analiză G. Eficacitatea suplimentelor de acizi grași omega-3 (acid eicosapentaenoic și acid docosahexaenoic) în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare: o meta-analiză a studiilor randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. *Arch Intern Med* 172:686, 2012.

Marcoff L, Thompson PD: Rolul coenzimei Q10 în miopatia asociată cu statine: o revizuire sistematică. *J Am Coll Cardiol* 49:2231, 2007.

Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL și colab.: Efectul suplimentării cu coenzima Q(10) asupra mialgiei induse de simvastatină. *Am J Cardiol* 100:1400, 2007.

Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C: Efectul suplimentării cu coenzimă qw asupra mialgiilor induse de statine. *Am J Cardiol* 110:526, 2012.

Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE: Efectul coenzimei qw asupra simptomelor miopatie la pacienții tratați cu statine. *Am J Cardiol* 99:1409, 2007.

Lavie CJ, Lee JH, Milani RV: Vitamina D și bolile cardiovasculare: Va fi la înălțimea hype-ului său? *J Am Coll Cardiol* 58:1547, 2011.

Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL și colab: Deficiență de vitamina D și risc de boli cardiovasculare. *Circulație* 117:503, 2008.

Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD: Revizuire sistematică: Suplimentarea cu vitamina D și calciu în prevenirea evenimentelor cardiovasculare. *Ann Intern Med* 152:315, 2010.

Ahmed W, Khan N, Glueck CJ și colab: Nivelurile scăzute de vitamina D serice 25 (OH) (<32 ng/mL) sunt asociate cu miozită-mialgie reversibilă la pacienții tratați cu statine. *Transl Res* 153:11, 2009.

Sesso HD, Christen WG, Bubes V și colab.: Multivitamine în prevenirea bolilor cardiovasculare la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. *JAMA* 308:1751, 2012.

Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG și colab.: Multivitamine în prevenirea cancerului la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. *JAMA* 308:1871, 2012.

Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL: Antioxidanții în sănătatea și bolile cardiovasculare: lecții cheie din studiile epidemiologice. *Am J Cardiol* 101(10A):75D, 2008.

Cook NR, Albert CM, Gaziano JM și colab.: Un studiu factorial randomizat de vitamine C și E și beta caroten în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare la femei: Rezultatele studiului asupra femeilor antioxidante cardiovasculare. *Arch Intern Med* 167:1610, 2007.

Sesso HD, Buring JE, Christen WG și colab.: Vitaminele E și C în prevenirea bolilor cardiovasculare la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. *JAMA* 300:2123, 2008.

Katsiki N, Manes C: Există un rol pentru antioxidanții suplimentați în prevenirea aterosclerozei? *Clin Nutr* 28:3, 2009.

Albert CM, Cook NR, Gaziano JM și colab.: Efectul acidului folic și al vitaminelor B asupra riscului de evenimente cardiovasculare și a mortalității totale în rândul femeilor cu risc crescut de boli cardiovasculare: un studiu randomizat. *JAMA* 299:2027, 2008.

Ebbing M, Bona KH, Nygard O, et al: Incidența cancerului și mortalitatea după tratamentul cu acid folic și vitamina B12. *JAMA* 302:2119, 2009.

Lamas GA, Goertz C, Boineau R și colab.: pentru anchetatorii TACT: Efectul regimului de chelare EDTA disodic asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic anterior: studiul randomizat TACT. *JAMA* 309:1241, 2013.

Escolar E, Lamas GA, Mark DB și colab.: Efectul unui regim de chelare pe bază de EDTA asupra pacienților cu diabet zaharat și infarct miocardic anterior în Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7:15, 2014.

Hipertensiune arterială

Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L: Componentele unei diete cardioprotective. *Circulație* 123:2870, 2011.

Mahtani K, Nunan D, Heneghan C: Exerciții de respirație ghidate de dispozitiv în controlul tensiunii arteriale umane: revizuire sistematică și meta-analiză. *J Hypertens* 30:852, 2012.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM: Eficacitatea coenzimei Q10 în scăderea tensiunii arteriale pentru hipertensiunea primară. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD007435, 2009.

Ried K, Frank OR, Stocks NP, et al: Efectul usturoiului asupra tensiunii arteriale: o revizuire sistematică și meta-analiză. *BMC Cardiovasc Disord* 8:13, 2008.

Cabo J, Alonso R, Mata P: Acizi grași Omega-3 și tensiunea arterială. *British J Nutr* 107(Suppl 2): 200, 2012.

Ried K, Sullivan TR, Fakler P, et al: Efectul cacaoului asupra tensiunii arteriale. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD008893, 2012.

Cicero AF, Derosa G, Manca M, et al: Efect diferit al suplimentelor alimentare cu psyllium și guar asupra controlului tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi supraponderali: un studiu clinic randomizat de șase luni. *Clin Exp Hypertens* 29:383, 2007.

Hatzistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI și colab: Suplimentarea orală cu magneziu reduce tensiunea arterială ambulatorie la pacienții cu hipertensiune ușoară. *Am J Hypertens* 22:1070, 2009.

Flachskampf FA, Gallasch J, Gefeller O, și colab.: Studiu randomizat de acupunctură pentru scăderea tensiunii arteriale. *Circulație* 115:3121, 2007.

Insuficiență cardiacă congestivă

Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S: Nutriția în insuficiența cardiacă: o actualizare. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:384, 2009.

Emani S, Binkley PF: Medicina minte-corp în insuficiența cardiacă cronică: O provocare științifică translațională. *Circ Heart Fail* 3:715, 2010.

Sullivan M, Wood L, Terry J, et al: The Support, Education, and Research in Chronic Heart Failure Study (CĂUTARE): O intervenție psihoeducațională bazată pe mindfulness

îmbunătățește depresia și simptomele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am Heart J 157:84, 2009.

Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA: Efectul suplimentării cu coenzima Q10 asupra insuficienței cardiace: o meta-analiză. Am J Clin Nutr 97:268, 2013.

Molyneux SL, Florkowski CM, George PM și colab.: Coenzima Q10: un predictor independent al mortalității în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 52:1435, 2008.

Pittler MH, Guo R, Ernst E: Extract de păducel pentru tratarea insuficienței cardiace cronice. Cochrane Database Syst Rev (1): CD005312, 2008.

Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, et al: Eficacitatea și siguranța extractului Crataegus WS 1442 la pacienții cu insuficiență cardiacă: studiul SPICE. Eur J Heart Fail 10:1255, 2008.

Sinatra ST: Cardiologie metabolică: O strategie integrativă în tratamentul insuficienței cardiace congestive. Altern Ther Health Med 15(3):44, 2009.

Aritmie

Taggart P, Critchley H, Lambiase P: Interacțiuni inimă-creier în aritmia cardiacă. Heart 97:698, 2011.

Lakkireddy D, Pillarisetti J, Atkins D, et al: Impactul yoga asupra sarcinii aritmiei și a calității vieții (QOL) la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică simptomatică: Studiul Yoga My Heart. J Am Coll Cardiol 57(14 Suppl S):E129, 2011.

Lomuscio A, Belletti S, Battezzati PM, Lombardi F: Eficacitatea acupuncturii în prevenirea recurențelor fibrilației atriale după cardioversie electrică. J Cardiovasc Electrophysiol 22:241, 2011.

Macchia A, Grancelli H, Varini S și colab.: Acizi grași omega-3 pentru prevenirea fibrilației atriale simptomatice recurente: Rezultatele studiului FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 61:463, 2013.

Braun L, Stanguts C, Casanelia L și colab.: Terapia prin masaj pentru pacienții cu chirurgie cardiacă - un studiu randomizat. J Thor Cardiovasc Surg 144:1453, 2012.

MacIntyre B, Hamilton J, Fricke T și colab.: Eficacitatea atingerii vindecării în recuperarea chirurgiei de bypass coronarian: un studiu clinic randomizat. Altern Ther Health Med 14:24, 2008.

Korinenko Y, Vincent A, Cutshall SM, et al: Eficacitatea acupuncturii în prevenirea greaței postoperatorii la pacienții cu chirurgie cardiacă. Ann Thorac Surg 88:537, 2009.

partea a VII-a

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Fluxul sanguin coronarian și ischemia miocardică

John M. Canty, Jr. și Dirk J. Duncker

Interrelația dintre presiunea coronariană distală, fluxul și severitatea stenozei, 1039

Conceptul de perfuzie maximă și rezervă coronariană, 1039

Stări fiziopatologice care afectează rezerva de flux coronarian microcirculator, 1043

COLATERAL CORONAR

CIRCULARE, 1045

Arteriogeneza și angiogeneza, 1046 Regulament of Colateral Resistance, 1046

CONSECINȚELE METABOLICE ȘI FUNCȚIONALE ALE ISCHEMIEI, 1046

Leziuni ireversibile și moartea miocitelor, 1047

Ischemie și perfuzie reversibile

Potrivirea contracției, 1048

Consecințele funcționale ale reversibilei

Ischemie, 1048

PERSPECTIVE FUTURE, 1055

REFERINȚE, 1055

Circulația coronariană este unică prin faptul că inima este responsabilă pentru generarea presiunii arteriale care este necesară pentru a perfuza circulația sistemică și totuși, în același timp, are propria perfuzie împiedicată în timpul porțiunii sistolice a ciclului cardiac. Deoarece contracția miocardică este strâns legată de fluxul coronarian și de livrarea de oxigen, echilibrul dintre cererea și oferta de oxigen este un determinant critic al funcției normale bătăi-la-bătăi a inimii (Feigl, 1983 [lectura clasică]). Când această relație este perturbată acut de bolile care afectează fluxul sanguin coronarian, dezechilibrul rezultat poate precipita imediat un cerc vicios, prin care disfuncția contractilă indusă de ischemie precipită hipotensiunea și ischemia miocardică în continuare. Astfel, cunoașterea reglării fluxului sanguin coronarian, a factorilor determinanți ai consumului miocardic de oxigen și a relației dintre ischemie și contracție este esențială pentru înțelegerea bazei fiziopatologice și managementul multor tulburări cardiovasculare (Hoffman și Spaan, 1990 [lectura clasică]).

CONTROLUL FLUXULUI DE SANG CORONAR

Există variații pronunțate ale fluxului coronarian sistolic și diastolic de-a lungul ciclului cardiac, cu aflusul arterial coronarian defazat cu fluxul venos (Fig. 49-1) Con tracția sistolică crește presiunea tisulară, redistribuie perfuzia de la straturile subendocardice la cele subepicardice ale inimii și împiedică aflusul arterial coronar, care ajunge la un nadir. În același timp, compresia sistolică reduce diametrul vaselor microcirculatorii intramiocardice (arteriole, capilare și venule) și crește fluxul venos coronarian, care atinge vârful în timpul sistolei. În timpul diastolei, aflusul arterial coronarian crește cu un gradient transmural care favorizează perfuzia la vasele subendocardice. În acest moment, fluxul venos coronarian scade.

Determinanți ai consumului miocardic de oxigen

Spre deosebire de majoritatea celorlalte paturi vasculare, extracția de oxigen miocardic este aproape maximă în repaus, având o medie de 60% până la 80% din conținutul de oxigen arterial.¹ Capacitatea de a crește extracția de oxigen ca mijloc de creștere a eliberării oxigenului este limitată la circumstanțele asociate cu activarea simpatică și ischemia subendocardică acută. Cu toate acestea, tensiunea coronariană a oxigenului venos (PVo₂)

poate scădea doar de la 25 mm Hg la aproximativ 15 mm Hg. Datorită extracției ridicate de oxigen în repaus, creșterile consumului miocardic de oxigen sunt îndeplinite în principal de creșteri proporționale ale fluxului coronarian și ale eliberării de oxigen (Fig. 49-2). Pe lângă fluxul coronarian, livrarea de oxigen este direct determinată de conținutul de oxigen arterial (CaO_2). Aceasta este egală cu produsul dintre concentrația hemoglobinei și saturația arterială în oxigen plus o cantitate mică de oxigen dizolvat în plasmă, care este direct legată de tensiunea arterială de oxigen (PaO_2). Astfel, pentru orice nivel de debit dat, anemia are ca rezultat reduceri proporționale ale livrării de oxigen, în timp ce hipoxia, datorită curbei neliniare de disociere a oxigenului, are ca rezultat reduceri relativ mici ale conținutului de oxigen până când PaO_2 scade în porțiunea abruptă a curbei de disociere a oxigenului (sub 50 mm Hg).

Principalii determinanți ai consumului miocardic de oxigen sunt frecvența cardiacă, presiunea sistolică (sau stresul peretelui miocardic) și contractilitatea ventricularului stâng (VV) (vezi Figurile 21-21 și 54-2). O creștere de două ori a oricăruia dintre acești determinanți individuali ai consumului de oxigen necesită o creștere cu aproximativ 50% a fluxului coronarian. Experimental, aria volumului presiunii sistolice este proporțională cu munca miocardică și liniar legată de consumul de oxigen miocardic. Necesarul bazal de oxigen miocardic necesar pentru menținerea funcției critice a membranei este scăzut (aproximativ 15% din consumul de oxigen în repaus), iar costul activării electrice este banal atunci când contracția mecanică încetează în timpul stopului diastolic (ca și în cazul cardioplegiei) și se diminuează în timpul ischemiei.

Adenozină

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Presiunea aortică

(mm Hg)

presiunea VS

(mm Hg)

Flux de intrare în artera coronariană (ml/min)

Flux venos coronarian (ml/min)

160 -|

160 -i

Odihnă

0

160

0

0

320 -i

I— 1 sec — I

FIGURA 49-1 Influx arterial coronarian fazic și ieșire venoasă în repaus și în timpul vasodilației adenozei. Fluxul arterial are loc în principal în timpul diastolei. În timpul sistolei (linii verticale punctate), fluxul arterial scade pe măsură ce fluxul venos atinge vârfuri, reflectând comprimarea vaselor microcirculatorii în timpul sistolei. După administrarea de adenozină, variațiile fazice ale fluxului venos sunt mai pronunțate. (Modificat din Canty JM Jr, Brooks A: Fascic volumetric coronary venous outflow patterns in conscious dogs. Am J Physiol 258:H1457, 1990.)

Autoreglare coronariană

Fluxul sanguin coronarian regional rămâne constant, deoarece presiunea arterei coronare este redusă sub presiunea aortică într-un interval larg atunci când determinanții consumului de oxigen miocardic sunt menținuți constanți. Acest fenomen este numit autoreglare (Fig. 49-3). Când presiunea scade la limita inferioară a autoreglării, arterele de rezistență coronariană sunt vasodilate maxim la stimuli intrinseci, iar fluxul devine dependent de presiune, ducând la apariția ischemiei subendocardice. Fluxul sanguin coronarian în repaus în condiții hemodinamice normale este în medie de 0,7 până la 1,0 ml/min/g și poate crește între patru și cinci ori în timpul vasodilației (Klocke, 1976 [lectura clasică]). Capacitatea de a crește debitul peste valorile de repaus ca răspuns la vasodilația farmacologică este denumită rezervă de flux coronarian. Fluxul în inima maxim vasodilată depinde de presiunea arterială coronariană. Perfuzia maximă și rezerva de flux coronarian sunt reduse atunci când timpul diastolic disponibil pentru perfuzia subendocardică este redus (tahicardie) sau determinanții compresivi ai perfuziei diastolice (preîncărcare) sunt măriți. Rezerva coronariană este, de asemenea, diminuată de tot ceea ce mărește fluxul de repaus, inclusiv creșterea factorilor hemodinamici determinanți ai consumului de oxigen (tensiunea sistolică, ritmul cardiac și contractilitatea) și reducerea aportului de oxigen arterial (anemie și hipoxie). Astfel se pot dezvolta circumstanțe care precipită ischemia subendocardică în prezența arterelor coronare normale (Hoffman și Spaan, 1990 [lectura clasică]). Deși studiile inițiale au sugerat că limita inferioară a presiunii de autoreglare este de 70 mm Hg, Canty și asociații (Fig. 49-4) au arătat că fluxul coronarian poate fi autoreglat pentru a însemna presiuni coronariene de până la 40 mm Hg (presiuni

diastolice de 30 mm Hg) la câinii conștienți în stare bazală. Aceste niveluri de presiune coronariană sunt similare cu cele înregistrate la oameni fără simptome de ischemie, distal față de ocluziile coronariene cronice, folosind micromanometre cu fir de presiune. Limita inferioară a presiunii de autoreglare crește în timpul tahicardiei din cauza creșterii cerințelor de flux, precum și a unei reduceri a timpului disponibil pentru perfuzie.

Figura 49-4 ilustrează, de asemenea, variații transmurale importante ale limitei inferioare de presiune de autoreglare, care au ca rezultat creșterea vulnerabilității subendocardului la ischemie. Fluxul subendocardic are loc în primul rând în diastolă și începe să scadă sub o presiune coronariană medie de 40 mm Hg. În schimb, fluxul subepicardic are loc pe tot parcursul ciclului cardiac și este menținut până când presiunea coronariană scade sub 25 mm Hg. Această diferență apare din creșterea consumului de oxigen în subendocard, necesitând un consum mai mare

FIGURA 49-2 Ecuația Fick și relația dintre produsul dublu ritm cardiac (HR)-tensiunea arterială sistolică (TAS) și consumul de oxigen miocardic (MX/O₂). A, Creșterile MV O₂ sunt întâmpinate în principal de creșteri ale fluxului coronarian și sunt legate liniar de produsul dublu. O dublare a HR, PAS sau contractilitate are ca rezultat o creștere cu aproximativ 50% a consumului de oxigen miocardic. B, blocarea beta permite ca aceeași sarcină de muncă externă să fie realizată la o sarcină de muncă cardiacă mai mică (MV_{O2}) prin reducerea produsului dublu și a contractilității miocardice. Cao₂ = conținutul de oxigen arterial coronarian; CBF = fluxul sanguin coronarian; Cvo₂ = conținutul de oxigen venos coronarian.

nivelul fluxului de repaus, precum și efectele mai pronunțate ale contracției sistolice asupra rezervei de vasodilatatoare subendocardice. Diferența transmurală în limita inferioară a presiunii de autoreglare are ca rezultat vulnerabilitatea subendocardului la ischemie în prezența unei stenoze coronariene. Deși nu există o rezervă de debit farmacologic recrutabilă în timpul ischemiei în circulația coronariană normală, reduceri ale fluxului coronarian sub limita inferioară a autoreglării pot apărea în prezența unei rezerve de flux coronarian recrutabilă farmacologic în anumite circumstanțe.²

Modularea dependentă de endoteliu a tonusului coronarian. Arterele conductelor epicardice nu contribuie semnificativ la rezistența vasculară coronariană, totuși diametrul arterial este modulată de o mare varietate de factori paracrini care pot fi eliberați din trombocite, precum și de agoniști neurohormonali circulanți, tonus neural și control local prin stresul de forfecare vasculară. Efectul net al multor dintre acești agoniști depinde în mod critic de prezența unui endoteliu funcțional. Furchgott și Zawadzki (1980 [lectura clasică]) au demonstrat inițial că acetilcolina dilată în mod normal arterele printr-un factor de relaxare dependent de endoteliu, care a fost identificat ulterior ca fiind oxidul nitric (NO). Aceasta se leagă de guanilil ciclază și crește guanozin monofosfat ciclic (cGMP), ducând la relaxarea mușchilor netezi vasculari. Când endoteliul este îndepărtat, dilatarea în acetilcolină este transformată în vasoconstricție, reflectând efectul contracției muscarinice vasculare netede. Studiile ulterioare au demonstrat că arterele de rezistență coronariană prezintă, de asemenea, modularea endotelială a diametrului și că răspunsul la forțele fizice,

cum ar fi stresul de forfecare, precum și mediatorii paracrini, variază în funcție de dimensiunea vasului de rezistență.^{3,4} Principalele căi biochimice dependente de endoteliu.

FIGURA e49-1 Controlul dependent de endoteliu al tonusului vascular. În circulația coronariană normală, vasodilatația dependentă de endoteliu apare după creșterea fluxului luminal sau a stresului de forfecare, precum și ca răspuns la agoniști (de exemplu, eliberați din trombocite sau nervi cardiaci) care se leagă de receptorii de pe suprafața endotelială. Acestea stimulează producția de NO, EDHF sau EET (produse de acid eposieicosatrienoic), care difuzează în mușchiul neted vascular și provoacă relaxare. Prostaciclina, sau prostaglandina I₂ (PGI₂), este produsă în endoteliul coronarian al vaselor colaterale și provoacă vasodilatație tonică. Endoteliul produce, de asemenea, endotelină (ET), care activează protein kinaza C în mușchiul neted vascular pentru a produce constricție coronariană și concurează cu factorii de relaxare derivați din endoteliu. Vasodilatația dependentă de endoteliu afectată poate rezulta din lipsa producției de factori de relaxare (de exemplu, endoteliu perturbat) sau prin inactivarea oxidului de azot în stările de boală asociate cu stresul oxidativ și producția de anioni superoxid (de exemplu, combinarea NO și O₂ pentru a produce peroxinitrit). În aceste circumstanțe, efectul autocoizilor asupra tonusului vascular poate fi transformat în vasoconstricție datorită efectelor lor directe asupra mușchiului neted vascular (nu este prezentat). AA = acid arahidonic; ACh =

acetilcolină; Bk = bradikinină; 5-HT = 5-hidroxitriptamina [serotonină]; = canal de potasiu activat de calciu; TGFp = factor de creștere transformant-beta-1; Thr = trombina.

NORMAL

FIGURA 49-3 Relație de autoreglare în condiții bazale și după stres metabolic (de exemplu, tahicardie). Stânga, inima normală menține constant fluxul sanguin coronarian, deoarece presiunea coronariană regională variază într-un interval larg atunci când determinanții globali ai consumului de oxigen sunt menținuți constant (linii roșii). Sub limita inferioară a presiunii de autoreglare (aproximativ 40 mm Hg), vasele subendocardice sunt vasodilate maxim și se dezvoltă ischemia miocardică. În timpul vasodilației (linii albastre), debitul crește de patru până la cinci ori peste valorile de repaus la o presiune arterială normală. Fluxul coronarian încetează la o presiune mai mare decât presiunea atrială dreaptă (Pra), numită presiune de flux zero (Pf=0), care este contrapresiunea efectivă pentru a curge în absența colateralelor coronare. Drept, După stres, tahicardia mărește determinanții compresivi ai rezistenței coronariene prin scăderea timpului disponibil pentru perfuzia diastolică și astfel reduce debitul maxim vasodilatator. Hipertrofia VS și boala microvasculară limitează, de asemenea, fluxul sanguin maxim pe gram de miocard. În plus, creșterea cererii miocardice de oxigen sau reducerea conținutului de oxigen arterial (de exemplu, din anemie sau hipoxemie) măresc fluxul de repaus. Aceste modificări reduc rezerva de flux coronarian, raportul dintre fluxul coronarian dilatat și de repaus și determină dezvoltarea ischemiei la presiuni coronariene mai mari. Hb = hemoglobina; HR = ritmul cardiac; SBP = tensiunea arterială sistolică.

PRESIUNEA CORONARĂ (mm Hg)

FIGURA 49-4 Variații transmurale ale autoreglării coronariene și metabolismului miocardic. Vulnerabilitatea crescută a subendocardului (ENDO; roșu) față de subepicard (EPI; auriu) la ischemie reflectă faptul că autoreglare este epuizată la o presiune coronariană mai mare (40 față de 25 mm Hg). Acesta este rezultatul creșterii fluxului de repaus și al consumului de oxigen în subendocard și o sensibilitate crescută la efectele compresive sistolice, deoarece fluxul subendocardic are loc doar în timpul diastolei. Vasele subendocardice devin vasodilate maxim înaintea celor din subepicard pe măsură ce presiunea arterei coronare este redusă. Aceste diferențe transmurale pot fi crescute în continuare în timpul tahicardiei sau în condițiile cu preîncărcare crescută, care reduc perfuzia subendocardică maximă. (Modificat din Canty JM Jr: Coronary pressure-function and steady-state pressure-

flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. Circ Res 63:821, 1988.)

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

TABELUL 49-1 Efectele directe nete și dependente de endoteliu ale stimulării neuronale, autacoizilor și vasodilatatoarelor asupra tonusului coronarian în conductele izolate și arterele de rezistență coronariană

implicate în reglarea diametrului coronarian epicardic și artera de rezistență sunt următoarele.

Oxid nitric (factor de relaxare derivat din endoteliu). NO este produs în celulele endoteliale prin conversia enzimatică a L-argininei în citrulină prin NO sintaza de tip III (NOS). NO endotelial difuzează abluminal în mușchiul neted vascular, unde se leagă de guanilil ciclază, crescând producția de cGMP și provocând relaxare printr-o reducere a calciului intracelular. Vasodilatația mediată de NO este îmbunătățită de modificări ciclice sau pulsatile ale stresului de forfecare coronarian. Supreglarea cronică a NOS apare ca răspuns la creșterile episodice ale fluxului coronarian, cum ar fi în timpul antrenamentului, care potențează, de asemenea, relaxarea la diferite vasodilatatoare dependente de endoteliu. Vasodilatația mediată de NO este afectată în multe stări de boală și la pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc pentru boala coronariană (CAD). Acest lucru are loc prin inactivarea NO de către anionul superoxid generat ca răspuns la stresul oxidativ. O astfel de inactivare este semnul distinctiv al vasodilatației mediate de NO în ateroscleroză, hipertensiune arterială și diabet.

Factor hiperpolarizant dependent de endoteliu. Hiperpolarizarea dependentă de endoteliu este o dependență suplimentară de endoteliu

mecanism pentru agoniști selectați (de exemplu, bradikinină), precum și vasodilatație indusă de stresul de forfecare, în microcirculația coronariană umană. Factorul hiperpolarizant dependent de endoteliu (EDHF), produs de endoteliu, hiperpolarizează mușchiul neted vascular și dilată arterele prin deschiderea canalelor de potasiu activate de calciu (KCa). Speciile biochimice exacte ale EDHF sunt încă neclare, dar candidații proeminenți sunt peroxidul de hidrogen derivat din endoteliu și acidul epoxieicosatrienoic, un metabolit al metabolismului acidului arahidonic produs de calea epoxigenazei citocrom P-450.5

Prostaciclina. Metabolizarea acidului arahidonic prin ciclooxigenază poate produce, de asemenea, prostaciclina, care este un vasodilatator coronarian atunci când este administrată exogen. Deși unele dovezi indică faptul că prostaciclina contribuie la vasodilatația coronariană tonică, inhibitorii ciclooxigenazei nu reușesc să modifice fluxul în timpul ischemiei distale față de stenoza acută sau să limiteze consumul de oxigen ca răspuns la

creșterea metabolismului. Acest lucru sugerează că este depășită de alte căi vasodilatatoare compensatorii.² Spre deosebire de vascularizația de rezistență coronariană, prostaglandinele vasodilatatoare sunt determinanți foarte importanți ai rezistenței vaselor colaterale coronariene, iar inhibarea ciclooxygenazei reduce perfuzia colaterală la câini.⁶

Endotelina. Endotelinele - ET-1, ET-2 și ET-3 - sunt factori de constrângere dependenți de endoteliu. ET-1 este un constrictor puternic derivat din scindarea enzimatică a unei molecule precursoră mai mari (pre-pro-endotelină) prin intermediul enzimei de conversie a endotelinei. Spre deosebire de relaxarea și recuperarea rapidă a mușchilor netezi vasculare caracteristice vasodilatatoarelor derivate din endoteliu (NO, EDHF și prostaciclina), constricția la endotelină este prelungită. Modificările nivelurilor endotelinei sunt mediate în mare măsură prin controlul transcripțional și produc modificări pe termen mai lung ale tonusului vasomotor coronarian. Efectele endotelinei sunt mediate de legarea atât la receptorii ETA, cât și la receptorii ETB. Constricția mediată de ETA este cauzată de activarea proteinei kinazei C în mușchiul neted vascular. Constricția mediată de ETB este mai puțin pronunțată și contrabalansată de producția de NO dependentă de endoteliu mediată de ETB și vasodilatația. Endotelina este doar marginal implicată în reglarea fluxului sanguin coronarian în inima normală, dar poate modula tonusul vascular atunci când concentrațiile interstițiale și circulante cresc în stări fiziopatologice, cum ar fi insuficiența cardiacă.

rezistența începe să contribuie cu o componentă crescândă la rezistența coronariană totală și, atunci când este îngustată sever (mai mult de 90%), poate reduce fluxul de repaus.

A doua componentă a rezistenței coronariene (R_2) este dinamică și apare în primul rând din arterele și arteriolele de rezistență la microcirculație. Acesta este distribuit în întregul miocard într-o gamă largă de dimensiuni ale vaselor de rezistență la microcirculație (20 până la 400 μm în diametru) și modificări ca răspuns la forțele fizice (presiunea intraluminală și stresul de forfecare), precum și nevoile metabolice ale țesutului. În mod normal, o rezistență redusă este contribuită de venule coronare și capilare, iar rezistența lor rămâne destul de constantă în timpul modificărilor tonusului vasomotor. Chiar și în inima cu vasodilatație maximă, rezistența capilară reprezintă nu mai mult de 20% din rezistența microvasculară.⁴ Astfel, o creștere de două ori a densității capilare ar crește perfuzia miocardică maximă cu doar aproximativ 10%. Rezistența vasculară coronariană minimă a microcirculației este determinată în primul rând de dimensiunea și densitatea vaselor de rezistență arterială și are ca rezultat o rezervă substanțială de flux coronarian în inima normală.

Rezistența la compresiune extravasculară

A treia componentă, rezistența la compresiune extravasculară (R_3), variază în timp pe parcursul ciclului cardiac și este legată de contracția cardiacă și de dezvoltarea presiunii sistolice în ventriculul stâng. În insuficiența cardiacă, efectele compresive ale presiunii diastolice ventriculare crescute împiedică, de asemenea, perfuzia prin compresia pasivă a vaselor microcirculatorii de la presiunea crescută a țesutului extravascular în timpul diastolei. Creșterile preîncărcării cresc efectiv contrapresiunea normală la fluxul coronarian peste nivelurile presiunii venoase coronare (Hoffman și Spaan, 1990 [lectura clasică]). Efectele compresive sunt cele mai proeminente în subendocard și sunt discutate mai detaliat în continuare.

În timpul sistolei, contracția cardiacă crește presiunea țesutului extravascular la valori egale cu presiunea VS la nivelul subendocardului. Aceasta scade la valori apropiate de presiunea pleurală la nivelul subepicardului. Creșterea contrapresiunii efective în timpul sistolei produce o reducere variabilă în timp a presiunii de antrenare a fluxului coronarian care împiedică perfuzia la subendocard. Deși această paradigmă poate explica variațiile fluxului coronarian sistolic, ea nu este capabilă să țină seama de creșterea fluxului sistolic venos coronar. Pentru a explica atât fluxul afectat, cât și fluxul venos accelerat, unii cercetători au propus conceptul de pompă intramiocardică (Hoffman și Spaan, 1990 [lectura clasică]). În acest model, vasele microcirculatorii sunt comprimate în timpul sistolei și produc o descărcare capacitivă a sângelui care accelerează fluxul de la microcirculație către sistemul venos coronar (Fig. 49-6). În același timp, descărcarea capacitivă din amonte împiedică fluxul arterial coronarian sistolic. Deși acest lucru explică variațiile fazice ale fluxului arterial coronarian și ale fluxului venos, precum și distribuția sa transmurală în sistolă, capacitatea vasculară nu poate explica efectele compresive legate de presiunea tisulară crescută în timpul diastolei. Astfel, capacitatea intramiocardică, modificările compresive ale contrapresiunii coronariene efective, creșterile rezistenței coronariene sistolice și o

presiune de conducere care variază în timp contribuie la determinanții compresivi ai fluxului sanguin coronarian sistolic fazic.

Variații transmurale ale rezistenței coronariene minime (R_2) și ale presiunii de conducere diastolică

Vulnerabilitatea subendocardică la determinanții compresivi ai rezistenței vasculare este parțial compensată de o rezistență minimă redusă rezultată din creșterea densității arteriolare și capilare. Datorită acestui gradient vascular, fluxul subendocardic în timpul vasodilației farmacologice maxime a inimii care nu bate este mai mare decât perfuzia subepicardică. Rezistența vasculară coronariană în inima cu vasodilație maximă este, de asemenea, dependentă de presiune, reflectând distensia pasivă a vaselor de rezistență arterială. Astfel, valoarea vasodilată instantanee a rezistenței coronariene obținută la o presiune coronariană normală de dilatare va fi mai mică decât cea la o presiune redusă.

Determinanții precisi ai presiunii efective de conducere pentru perfuzia diastolică continuă să fie controversați. Majoritatea studiilor experimentale demonstrează că contrapresiunea efectivă care curge în inimă este mai mare decât presiunea atrială dreaptă. Aceasta a fost denumită presiune de curgere zero ($P_f=0$) și valoarea sa minimă este de aproximativ 10 mm Hg în inima cu vasodilație maximă. Aceasta crește la valori apropiate de presiunea de umplere diastolică VS atunci când preîncărcarea este ridicată peste 20 mm Hg. Preîncărcare crescută reduce presiunea de conducere coronariană și diminuează perfuzia subendocardică. Este deosebit de important în determinarea debitului atunci când presiunea coronariană este redusă de o stenoză, precum și în inima în deficiență.

Structura și funcția microcirculației coronariene

Schemele din figurile 49-4 și 49-5 sugerează un loc destul de localizat pentru controlul rezistenței vasculare coronariene, care este util pentru conceptualizarea determinanților majori ai rezistenței vasculare coronariene. De fapt, arterele de rezistență coronariană individuale sunt o rețea distribuită longitudinal și studiile in vivo ale microcirculației coronare au demonstrat o eterogenitate spațială considerabilă a mecanismelor specifice de control al vaselor de rezistență^{3,4,6} (Fig. 49-7). Fiecare vas de rezistență trebuie să se dilate într-o manieră orchestrată pentru a satisface nevoile patului vascular din aval, care este adesea îndepărtat de la locul controlului metabolic al rezistenței coronariene. Acest lucru poate fi realizat independent de semnalele metabolice prin sesizarea forțelor fizice, cum ar fi fluxul intraluminal (control mediat de forfecarea) sau modificările presiunii intraluminale (control miogenic). Arterele epicardice (mai mult de 400 μ m în diametru) servesc o funcție de arteră conductă, cu diametrul reglat în principal de stresul de forfecare și contribuie la o scădere redusă a presiunii (mai puțin de 5%) pe o gamă largă de flux coronarian. Vasele de rezistență arterială coronariană pot fi împărțite în artere mici (100 până la 400 μ m), care își reglează tonusul ca răspuns la stresul local de forfecare și modificările presiunii luminale (răspuns miogen) și arteriole (<100 μ m), care sunt sensibile la modificările metabolismului tisular local și controlează direct perfuzia patului capilar coronar cu rezistență scăzută (Fig. e49-2).^{3,4} Densitatea capilară a miocardului este în medie de 3500/mm² (rezultând o

distanță intercapilară medie de 17 pm), care este mai mare în subendocard decât în subepicard.

În condiții de repaus, cea mai mare parte a scăderii de presiune în microcirculație apare în arterele de rezistență între 50 și 200 pm, cu o mică scădere a presiunii în capilare și venule la niveluri normale de debit (Fig. e49-2A).⁴ După vasodilatația farmacologică cu dipiridamol, dilatația arterei de rezistență atenuează scăderea presiunii din vasul de rezistență precapilar. În același timp, există o cădere de presiune crescută și o redistribuire a rezistenței la vasele venulare, în care relaxarea mușchilor netezi este limitată și rezistența deja scăzută este destul de fixată.

O eterogenitate considerabilă a vasodilatației microcirculatorii este evidentă în timpul ajustărilor fiziologice ale fluxului. De exemplu, deoarece presiunea este redusă în timpul autoreglării, dilatarea este realizată în primul rând de arteriolele mai mici de 100 pm, în timp ce arterele de rezistență mai mari tind să se constrângă din cauza reducerii presiunii de perfuzie (Fig. e49-2B).⁴ În schimb, vasodilatația metabolică rezultă dintr-o vasodilatație mai uniformă a vaselor de rezistență de toate dimensiunile în vasele de rezistență similare (Fig. 2C4 e49). apare ca răspuns la agoniștii dependenți de endoteliu, precum și la vasodilatatorii farmacologici.

O componentă unică a vaselor de rezistență coronariană subendocardică o constituie arterele penetrante transmurale care parcurg de la epicard la plexul subendocardic.² Aceste vase nu numai că sunt mai puțin sensibile la semnalele metabolice, dar sunt și îndepărtate de stimulii metabolici care se dezvoltă atunci când ischemia este limitată la subendocard. Ca rezultat, controlul local prin modificarea tensiunii de forfecare și relaxarea miogenă la presiunea locală devin determinanți foarte critici ai diametrului în acest segment de rezistență „în amonte”. Chiar și în timpul vasodilatației maxime, acest segment creează o componentă longitudinală suplimentară a rezistenței vasculare coronariene care trebuie străbătută înainte de a se ajunge la microcirculația arteriolară. Din cauza acestei căderi longitudinale mai mari de presiune, presiunile microcirculatorii în arteriolele coronare subendocardice sunt mai mici decât în arteriolele subepicardice.⁴

Forțele fizice intraluminale care reglează rezistența coronariană. Deoarece o mare parte din vascularizația de rezistență coronariană poate fi în amonte de efectele mediatorilor metabolici de control, mecanismele de control vascular local sunt extrem de importante în orchestrarea perfuziei tisulare regionale adecvate la microcirculația distală. Expresia diferențială a mecanismelor care este evidentă între diferitele dimensiuni și clase de vase de rezistență coronariană coincide cu funcția lor.

Reglarea miogenă. Răspunsul miogen se referă la capacitatea mușchiului neted vascular de a se opune modificărilor diametrului arterial coronarian.³ Astfel, vasele se relaxează când presiunea de dilatare este scăzută și se strâng când presiunea de dilatare este crescută (Fig. 49-9A). Tonul miogen este o proprietate a mușchiului neted vascular și apare într-o gamă largă de artere de rezistență coronariană atât la animale, cât și la oameni. Deși mecanismul celular este incert, este

o

3

QJ

E oo

Q.

• Controlați un dipiridamol

O g

QJ

3

Q. zo

QJ

Q.

ȘȚ izT

n>

3 S'

DIAMETRUL VASA (mm)

FIGURA e49-2 Profilul presiunii microcirculatorii și modificările rezistenței locale la stimulii fiziologici în microvasele subepicardice. A, În condiții de repaus, cea mai mare parte a căderii de presiune a curgerii provine din arterele și arteriolele mici. După vasodilatarea dipiridamolului, se observă o redistribuire a rezistenței microcirculatorii, cu o scădere mai mare a presiunii în arterele mici și venule postcapilare care nu le modifică rezistența. B, Răspuns heterogen al microvaselor

arteriale în timpul autoreglării. O reducere a presiunii la 38 mm Hg a provocat dilatarea arteriolelor mai mici de 100 gm, în timp ce arterele mai mari au avut tendința de a se contracta pasiv din reducerea presiunii de dilatare. C, Vasodilatația omogenă a arterelor de rezistență în timpul creșterii consumului miocardic de oxigen. Dilatarea are loc în toate arterele de rezistență microvasculară, fiind cea mai mare în vasele mai mici de 100 g. (A, Modificat de la Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, et al: Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamol. Am J Physiol 256:H383, 1989; B, modified from Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, et al: Heterogeneous gradient coronaence in stenosis E. the microvascular site for autorregulation Circ Res 66:389, 1990 C, modificat din Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, și colab.: Comparație a efectelor consumului crescut de oxigen miocardic și adenozei asupra rezistenței microvasculare coronare.

Arteriole mici

intermediar f

arterioles Metabolit

CAPILARE

FIGURA 49-8 Reglarea integrativă a fluxului coronarian prin mecanisme ascendente, metabolice, miogenice și induse de stres de forfecare ca răspuns la activarea metabolică. Arteriolele distale mici imediat înainte de capilare sunt sensibile la metabolizii tisulari. Arteriolele intermediare din amonte sunt sensibile la presiune, predominând mecanismele miogenice. Arterele mici de rezistență sunt îndepărtate din mediul metabolic și ajustează în primul rând tonul local ca răspuns la forfecarea și fluxul. Rezistențele capilare și venulare sunt mici și în primul rând considerate a fi fixe. (Modificat din Davis MJ, Hill Ma, Kuo L: Reglarea locală a perfuziei microvasculare. În Tuma RF, Duran WN, Ley K (eds): Handbook of Physiology: Microcirculation. San Diego, Academic Press, 2008, p 161.)

dependent de intrarea calciului în mușchiul neted vascular, poate prin canalele Ca^{2+} de tip L activate prin întindere, determinând activarea punților încrucișate. Modificările de rezistență care decurg din răspunsul miogen tind să readucă fluxul coronarian local la nivelul inițial. Reglarea miogenă a fost postulată a fi unul dintre mecanismele importante ale răspunsului de autoreglare coronariană și, in vivo, pare să apară în principal în arteriolele mai mici de 100 pm (de exemplu, în timpul autoreglării); (vezi Fig. e49-2B).

Controlul arterei de rezistență mediat de flux. Arterele coronare mici și arteriolele își reglează și diametrul ca răspuns la modificările tensiunii locale de forfecare (vezi Fig. 49-9B). Dilatarea indusă de flux în arteriolele coronare izolate este dependentă de endoteliu și mediată de NO, deoarece ar putea fi abolită cu un analog de L-arginine. În schimb, vasele atriale izolate de la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace prezintă vasodilatație mediată de flux, care este mediată de EDHF.^{7,8} Diferența cu studiile pe animale poate reflecta variabilitatea vârstei sau a speciilor în importanța relativă a EDHF față de NO în circulația coronariană. Mecanismele par să varieze, de asemenea, în funcție de dimensiunea vasului, studiile la porci demonstrând că hiperpolarizarea reglează arterele conductelor epicardice⁹ și NO predomină în rezistență.

VASODILAREA MEDIEAZĂ DE DEBUT

GRADIENT DE PRESIUNE (cm H₂O)

B

FIGURA 49-9 Efectele forțelor fizice asupra diametrului coronarian în arterele umane izolate de rezistență coronariană (diametru nominal, 100 g). A, Pe măsură ce presiunea de distensie este redusă de la 100 mm Hg, are loc o vasodilatație progresivă, în concordanță cu reglarea miogenă. Dilatarea miogenă atinge diametrul maxim pasiv al vasului la 20 mm Hg. B, Vasodilatația mediată de flux în arterele de rezistență umane canulate. Pe măsură ce gradientul de presiune de-a lungul vasului izolat este crescut, fluxul intraluminal crește, provocând dilatarea progresivă care este abolită prin îndepărtarea endoteliului. Dilatarea similară mediată de flux are loc în majoritatea vaselor arteriale, inclusiv în arterele conductelor coronare. (A, Modificat de la Miller FJ, Dellsperger KC, Gutterman DD: Myogenic constriction of human coronary arterioles. *Am J Physiol* 273:H257, 1997; B, modificat de la Miura H, Wachtel RE, Liu Y, et al: Flow-induced dilatation of human coronary K₂-activated role of Carioles. 103:1992, 2001.)

vasculatura. În cele din urmă, EDHF poate reprezenta o cale compensatorie care în mod normal este inhibată de NO și devine suprarreglată în stările de boală dobândite în care vasodilatația mediată de NO este afectată.⁷ Studii mai recente au demonstrat că acest factor pare a fi peroxidul de hidrogen. agoniști dependenți de endoteliu și atenuează creșterile de flux în timpul vasodilatației metabolice. Acest lucru demonstrează că vasodilatația mediată de NO joacă un rol în determinarea tonusului vascular fiziologic în unele segmente ale sistemului vascular de rezistență coronariană.

Mediatori metabolici ai controlului vaselor de rezistență coronariană. Deși au apărut cunoștințe tot mai mari cu privire la distribuția rezistenței microvasculare coronariene, încă nu există un consens cu privire la mediatorii specifici ai vasodilației metabolice.¹¹ Rezistența coronariană în orice segment al microcirculației reprezintă integrarea factorilor fizici locali (de exemplu, presiunea și debitul), metabolizii vasodilatatori (de exemplu, adenzina, Po₂ și pH-ul), autocoizii și modularea neurale. Fiecare dintre aceste mecanisme contribuie la tonusul net al mușchilor netezi vasculari coronarian, care poate fi controlat în cele din urmă prin deschiderea și închiderea canalelor K⁺ (KATP) sensibile la adenzin trifosfat (ATP) a mușchiului neted vascular. Există o redundanță considerabilă în mecanismele de control locale disponibile.² Din această cauză, blocarea mecanismelor individuale nu reușește să modifice autoreglementarea coronariană sau reglarea fluxului metabolic la presiuni coronariene normale. Această redundanță poate fi, totuși, demascată prin stresul inimii și evaluarea reglării fluxului la presiuni reduse distal de o stenoză coronariană în repaus sau în timpul efortului². Unii dintre candidații propuși și rolul lor în controlul rezistenței metabolice și vasodilația indusă de ischemie sunt rezumate aici; pentru o discuție mai amplă, vezi referința clasică a lui Feigl (1983).

Adenzină. A existat un interes de lungă durată pentru rolul adenozinei ca mediator metabolic al controlului arterelor de rezistență. Este eliberat din miocitele cardiace atunci când rata hidrolizei ATP depășește sinteza sa în timpul ischemiei. Producția și eliberarea acestuia cresc, de asemenea, odată cu metabolismul miocardic. Adenzina are un timp de înjumătățire extrem de scurt (mai puțin de 10 secunde) cauzat de inactivarea sa rapidă de către adenzin deaminaza. Se leagă de receptorii A₂ de pe mușchiul neted vascular, crește adenzină monofosfat ciclic (cAMP) și deschide Katp6 și canalele intermediare de potasiu activate de calciu.¹² Adenzina are un efect diferențial asupra arterelor de rezistență coronariană, în primul rând dilatând vasele mai mici de 100 g. Vasodilația dependentă de endoteliu din creșterea concomitentă a stresului de forfecare locală pe măsură ce scade rezistența arterioară.³ În ciuda atractivității adenozinei ca mecanism local de control metabolic, există acum date experimentale substanțiale in vivo care demonstrează în mod convingător că nu este necesară pentru ajustarea fluxului coronarian la creșterea metabolismului sau a autoreglării. ischemie miocardică distală de o stenoză.²

Canale K⁺ sensibile la ATP. Canalele Katp ale musculaturii netede vasculare coronariene sunt active din punct de vedere tonic, contribuind la tonusul vascular coronarian în condiții de repaus. Prevenirea deschiderii canalului KATP cu glibenclamidă determină constricția arteriolelor mai mici de 100 gm, reduce fluxul coronarian și accentuează ischemia miocardică distală de stenoza coronariană prin depășirea mecanismelor vasodilatatoare intrinseci.² Canalele Katp pot modula atât răspunsul metabolic coronarian, cât și răspunsul de autoreglare. Este un mecanism potențial atractiv, deoarece mulți dintre ceilalți candidați pentru reglarea fluxului metabolic (de exemplu, adenzina, NO, receptorii beta2-adrenergici, prostaciclina) sunt în cele din urmă afectați de blocarea acestei căi. Este probabil ca deschiderea canalului KATP să fie un efector comun mai degrabă decât un senzor al activității metabolice sau al ajustărilor de autoreglare a fluxului. De asemenea, este posibil ca reducerile fluxului coronarian observate după blocarea vasodilației canalului KATP să fie

farmacologice, cauzate de vasoconstricția microcirculației care depășește stimulii vasodilatatori intrinseci, așa cum se observă atunci când alți vasoconstrictori puternici (de exemplu, endotelină sau vasopresină) sunt administrați în doze farmacologice.

Sensoarea oxigenului. Deși este un stimul vasodilatator coronarian puternic, rolul Po_2 local în reglarea tonusului arteriolar rămâne nerezolvat. Fluxul coronarian crește proporțional cu reducerea conținutului de oxigen arterial (po_2 redusă sau anemie) și există o creștere de două ori a densității capilare perfuzate ca răspuns la hipoxie. Mecanismul de bază poate implica eliberarea de NO și ATP (care stimulează receptorii P_2 endoteliali vasculari pentru a produce NO) din celulele roșii din sânge, atunci când nivelurile intravasculare de Po_2 scad.

Acidoza. Hipercapnia arterială și acidoza (P_{CO_2}) sunt stimuli puternici care s-a demonstrat că produc vasodilatație coronariană independent de hipoxie. În timp ce rolul lor precis în reglarea locală a perfuziei miocardice rămâne neclar,¹ pare rezonabil că o parte din vasodilatația care apare cu metabolismul miocardic crescut ar putea apărea din creșterea producției miocardice de CO_2 și a acidozei tisulare în contextul ischemiei acute.

Controlul neuronal al conductelor coronariene și al arterelor de rezistență

Nervii simpatici și vagali inervează arterele conductelor coronare și segmentele vasculare de rezistență. Stimularea neuronală

afectează tonusul prin mecanisme care modifică mușchiul neted vascular, precum și prin stimularea eliberării de NO din endoteliu. Efecte diametral opuse pot apărea în prezența factorilor de risc care afectează vasodilatația dependentă de endoteliu. Acțiunile lor în stări normale și fiziopatologice sunt rezumate în Tabelul 49-1.

Inervația colinergică

Arterele de rezistență se dilată la acetilcolină, ducând la creșterea fluxului coronarian. În arterele conductelor, acetilcolina provoacă în mod normal o vasodilatație coronariană ușoară. Aceasta reflectă acțiunea netă a unei constricții muscarinice directe a mușchiului neted vascular contrabalansată de o vasodilatație dependentă de endoteliu cauzată de stimularea directă a NOS și o dilatare crescută mediată de flux din vasodilatația concomitentă a vasului de rezistență. Răspunsul la oamenii cu ateroscleroză sau factori de risc pentru CAD este net diferit. Dilatarea vasului de rezistență la acetilcolină este atenuată, iar reducerea producției de NO mediată de flux duce la vasoconstricție netă a arterei conductei epicardice, care este deosebit de proeminentă în segmentele stenotice (Fig. 49-10A).

Inervație simpatică

În condiții bazale, nu există un tonus simpatic de repaus în inimă și, prin urmare, nu există nici un efect al denervației asupra perfuziei în repaus. În timpul activării simpatică, tonusul coronarian este modulat de norepinefrina eliberată de nervii simpatici miocardici, precum și de norepinefrina și epinefrina circulante.¹³ În arterele conducte, stimularea simpatică

duce la constricția alfa1 precum și la vasodilatația betamediată. Efectul net este dilatarea arterelor coronare epicardice. Această dilatare este potențată de vasodilatația concomitentă mediată de flux din vasodilatația metabolică a vaselor de rezistență coronariană. Când vasodilatația mediată de NO este afectată, constricția alfa1 predomină și poate crește dinamic severitatea stenozei în leziunile asimetrice în care stenoza este compliantă. Acesta este unul dintre mecanismele prin care ischemia poate fi provocată în timpul testării presoare la rece (Fig. 49-10B).

Efectele activării simpatice asupra perfuziei miocardice și a tonusului vaselor de rezistență coronariană sunt complexe și depind de acțiunile nete ale creșterilor mediate de beta1 ale consumului de oxigen miocardic (rezultat din creșterea factorilor determinanți ai consumului de oxigen miocardic), vasodilatație coronariană mediată direct de beta2 și constricție coronariană mediată de alfa1. În condiții normale, predomină dilatarea beta2-adrenergică „feed-forward” indusă de efort, rezultând un flux mai mare în raport cu nivelul consumului de oxigen miocardic.⁶ Acest mecanism de control neuronal produce vasodilatație tranzitorie înainte de acumularea de metaboliți locali în timpul efortului și previne dezvoltarea ischemiei subendocardice în timpul schimbărilor bruște ale cererii. După blocarea beta neselectivă, activarea simpatică demască constricția arterei coronare mediată de alfa1. Deși debitul este ușor scăzut, livrarea de oxigen este menținută prin creșterea extracției de oxigen și o reducere a

ACETILCOLINĂ INTRACORONARĂ

TEST PRESOR LA RECE

Po2 venoasă coronară la niveluri similare de încărcare cardiacă. Constricția alfa1-adrenergică intensă poate depăși stimulii intrinseci pentru vasodilatația metabolică pentru a duce la ischemie în prezența rezervei farmacologice de vasodilatator.¹³ Rolul răspunsurilor alfa2 pre- și postsinaptice este controversat. Ele par să aibă un rol mai puțin semnificativ în controlul fluxului. Acest lucru reflectă parțial efectele concurente ale stimulării receptorilor alfa2 presinaptici, ceea ce duce la o vasoconstricție redusă prin inhibarea eliberării norepinefrinei.

Mediatori vasoactivi paracrini și

Vasospasm coronarian

Există un număr mare de factori paracrini care pot afecta tonusul coronarian în stări normale și fiziopatologice care nu au legătură cu controlul circulator coronarian normal. Cele mai importante dintre acestea sunt rezumate în Tabelul 49-1 și Figura 49-7 (vezi și Fig. e49-1).

Factorii paracrini sunt eliberați din trombii arterei epicardice după activarea cascadei trombotice inițiate de ruperea plăcii. Ele pot modula tonusul epicardic în regiunile din

apropierea plăcilor ulcerate excentrice care sunt încă receptive la stimulii care modifică relaxarea și constricția mușchilor netezi, ducând la modificări dinamice ale semnificației fiziologice a unei stenoze. Mediatorii paracrini pot avea, de asemenea, efecte diferențiate asupra vasoconstricției vaselor din aval, care sunt dependente de dimensiunea vasului (arterele conductelor versus arterele de rezistență), precum și de prezența unui endoteliu normal funcțional, deoarece mulți stimulează, de asemenea, eliberarea de NO și EDHF.

Serotonina eliberată din trombocitele activate determină vasoconstricție în arterele conductelor normale și aterosclerotice și poate crește severitatea funcțională a unei stenoze coronariene dinamice prin vasospasm suprapus. Prin contrast, dilată arteriolele coronare și crește fluxul coronarian prin eliberarea de NO dependentă de endoteliu. În ateroscleroză sau în circumstanțe în care producția de NO este afectată, predomină efectele directe asupra mușchiului neted, iar răspunsul microcirculației este transformat în vasoconstricție. Ca rezultat, eliberarea serotoninei exacerbează în general ischemia în CAD.

Tromboxanul A₂ este un vasoconstrictor puternic care este un produs al metabolismului endoperoxidului și eliberat în timpul agregării trombocitelor. Produce vasoconstricție a arterelor conducte, precum și a vaselor izolate de rezistență coronariană și poate accentua ischemia miocardică acută.

Adenozin difosfatul (ADP) este un alt vasodilatator derivat din trombocite care relaxează microvasele coronare, precum și arterele conducte. Este mediată de NO și abolită prin îndepărtarea endoteliului.

Trombina duce în mod normal la vasodilație in vitro care este dependentă de endoteliu și mediată de eliberarea de prostaciclina, precum și de NO. In vivo, eliberează, de asemenea, tromboxan A₂, ducând la vasoconstricție în stenozele epicardice în care vasodilația dependentă de endoteliu este afectată. În sistemul vascular de rezistență coronariană, acesta acționează ca un vasodilatator dependent de endoteliu și crește fluxul coronarian.

Vasospasm coronarian

Spasmul coronarian are ca rezultat ocluzia funcțională tranzitorie a unei artere coronare care este reversibilă cu vasodilație cu nitrați. Cel mai frecvent apare în cadrul unei stenoze coronariene, ducând la un comportament dinamic de stenoză care poate disocia efectele asupra perfuziei de severitatea stenozei anatomice (vezi capitolul 20). În CAD, perturbarea endoteliului joacă probabil un rol în vasospasmul focal. În această situație, vasodilația normală de la autocoizi și stimularea simpatică este transformată într-un răspuns vasoconstrictor din cauza lipsei de vasodilație concurentă dependentă de endoteliu. Cu toate acestea, deși afectarea vasodilației dependente de endoteliu este un factor permisiv pentru vasospasm, nu este cauzală și este necesar un declanșator (de exemplu, formarea de tromb sau activarea simpatică).

Mecanismele responsabile pentru varianta de angină cu artere coronare normale sau angina Prinzmetal sunt mai puțin clare. Datele din modelele animale au indicat sensibilizarea mecanismelor vasoconstrictoare intrinseci.¹⁴ Arterele coronare demonstrează

suprasensibilitate la agoniștii vasoconstrictori in vivo și in vitro, precum și răspunsuri vasodilatatoare reduse. Unele studii au demonstrat că Rho, o proteină care leagă guanozin trifosfat (GTP), poate sensibiliza mușchiul neted vascular la calciu prin inhibarea activității miozinfosfatazei prin proteina efectoră Rho kinaza.

Vasodilatația farmacologică. Efectele vasodilatatoarelor farmacologice asupra fluxului coronarian reflectă acțiuni directe asupra mușchiului neted vascular, precum și ajustări secundare ale tonusului arterei de rezistență. Dilatarea mediată de flux poate amplifica răspunsul vasodilatator, în timp ce ajustările de autoreglare pot depăși vasodilatația într-un segment al microcirculației și pot restabili fluxul la normal. Vasodilatatoarele puternice ale vaselor de rezistență sunt utilizate în mod specific în evaluarea severității stenozei coronariene.¹⁵

Nitroglicerina. Nitroglicerina dilată arterele conductelor epicardice și arterele mici de rezistență coronariană, dar nu crește fluxul sanguin coronarian în inima normală.² Ultima observație reflectă faptul că vasodilatația arteriolară tranzitorie este depășită prin evadare de autoreglare, care readuce rezistența coronariană la niveluri de control. de perfuzie la subendocard atunci când vasodilatația dependentă de NO mediată de flux este afectată.² De asemenea, poate îmbunătăți perfuzia subendocardică prin reducerea presiunii end-diastolice VS prin venodilatație sistemică în insuficiența cardiacă. În mod similar, vasele colaterale coronare se dilată ca răspuns la nitroglicerină, iar reducerea rezistenței colaterale poate îmbunătăți perfuzia regională în unele situații.⁶

Blocante ale canalelor de calciu. Toți blocații canalelor de calciu induc relaxarea mușchilor netezi vasculari și sunt în diferite grade vasodilatatoare coronariene farmacologice. În arterele epicardice, răspunsul vasodilatator este similar cu nitroglicerina și este eficient în prevenirea vasospasmului coronarian suprapus unei stenoze coronariene, precum și în arterele normale ale pacienților cu angină variantă. De asemenea, vasodilata submaximal vasele de rezistență coronariană. În acest sens, derivații de dihidropiridină, cum ar fi nifedipina, sunt deosebit de puternici și uneori pot precipita ischemia subendocardică în prezența unei stenoze critice. Aceasta rezultă dintr-o redistribuire transmurală a fluxului sanguin (furt coronarian), precum și din tahicardia și hipotensiunea arterială care apar tranzitoriu cu formulările cu timp de înjumătățire scurt de nifedipină.

Adenozină și agoniști ai receptorilor A2. Adenozina dilată arterele coronare prin activarea receptorilor A2 de pe mușchiul neted vascular și este independentă de endoteliul din arteriolele coronare izolate de la oamenii cu boli de inimă.¹² Experimental, se observă o sensibilitate diferențială a microcirculației la adenozină, cu efecte directe legate de rezistența mărimii vasului și restricționate în primul rând la rezistența vaselor mai mici în amonte³¹⁴⁰. arterele se dilată printr-un mecanism dependent de NO din cauza creșterii tensiunii de forfecare. Astfel, în stările în care vasodilatația dependentă de endoteliu este afectată, răspunsurile maxime ale fluxului coronarian la adenozina intravenoasă sau intracoronară pot fi reduse în absența unei stenoze⁴ și pot fi crescute prin intervenții care îmbunătățesc vasodilatația mediată de NO, cum ar fi scăderea nivelurilor de lipoproteine cu densitate joasă (LDL). Agoniștii receptorului A2 de adenozină în doză unică (de exemplu, regadenoson) sunt

acum disponibili clinic și sunt la fel de eficienți ca și adenzina. Acești agenți eludează nevoia de perfuzii continue în timpul imagistică de perfuzie miocardică (vezi capitolul 16).¹⁵

Dipiridamol. Dipiridamolul produce vasodilatație prin inhibarea recaptării miocitelor a adenzinei eliberate de miocitele cardiace. Are deci acțiuni și mecanisme asemănătoare cu cele ale adenzinei, cu excepția că vasodilatația este mai prelungită. Poate fi inversată prin administrarea de blocant nespecific al receptorilor de adenzină aminofilină.

Papaverină. Papaverina este un vasodilatator coronarian cu acțiune scurtă, care a fost primul agent utilizat pentru vasodilatația intracoronariană. Determină relaxarea mușchilor netezi vasculari prin inhibarea fosfodiesterazei și creșterea AMPc. După injectarea în bolus, are un debut rapid de acțiune dar vasodilatația este mai prelungită decât după adenzină (aproximativ 2 minute). Acțiunile sale sunt independente de endoteliu.

Fluxul arterei coronare drepte

Deși conceptele generale de reglare a fluxului coronarian dezvoltate pentru ventriculul stâng se aplică ventriculului drept, există diferențe legate de amplitudinea aportului arterei coronare drepte la peretele liber al ventriculului drept. Acest lucru a fost studiat la câini, la care artera coronară dreaptă este un vas nedominant.¹⁶ În ceea ce privește rezerva de flux coronarian, presiunea arterială care alimentează coronarul drept depășește substanțial presiunea ventriculară dreaptă, minimizând determinanții compresivi ai rezervei coronare. Consumul de oxigen din ventriculul drept este mai mic decât cel din ventriculul stâng, iar saturațiile de oxigen din vena coronariană sunt mai mari decât în circulația coronară stângă. Deoarece există o rezervă considerabilă de extracție a oxigenului, fluxul coronarian scade pe măsură ce presiunea este redusă și livrarea de oxigen este menținută printr-o extracție crescută. Aceste diferențe apar specifice peretelui liber ventricular drept. La om, unde artera coronară dreaptă este dominantă (vezi capitolul 20) și furnizează o cantitate mare din ventriculul stâng inferior, sunt probabil să predomine factorii care afectează reglarea fluxului la nivelul miocardului VS.

Evaluarea fiziologică a severității stenozei este o componentă critică a managementului pacienților cu BC epicardică obstructivă (vezi capitolul 54).¹⁷ Stenozele arterei epicardice care decurg din ateroscleroză cresc rezistența coronariană și reduc perfuzia miocardică maximă. Anomaliile în controlul microcirculației coronariene pot contribui, de asemenea, la provocarea ischemiei miocardice la mulți pacienți. Separarea rolului stenozei de vasele de rezistență coronariană poate fi realizată prin evaluarea simultană a fluxului coronarian și a presiunii coronare distale folosind traductoare intracoronariene care sunt disponibile în prezent pentru îngrijirea clinică (vezi capitolul 55).^{18,19}

Stenoza Relația Presiune-Debit

Arterele coronare epicardice vizibile din punct de vedere angiografic sunt în mod normal capabile să găzduiască creșteri mari ale fluxului coronarian fără a produce nicio scădere semnificativă a presiunii și astfel servesc o funcție de conductă pentru vascularizația de rezistență coronariană. Acest lucru se schimbă dramatic în CAD, în care rezistența arterei

epicardice devine dominantă. Această componentă fixă a rezistenței crește odată cu severitatea stenozei și limitează perfuzia miocardică maximă.

Ca punct de plecare, este util să se ia în considerare relația idealizată dintre severitatea stenozei, căderea presiunii și fluxul care a fost validată la animale, precum și la oameni studiate în circumstanțe în care ateroscleroza difuză și factorii de risc care pot afecta controlul vaselor de rezistență microcirculatorii sunt minimizați. Figura 49-11 rezumă determinanții majori ai pierderilor de energie din stenoză. Relația dintre scăderea presiunii într-o stenoză și fluxul coronarian pentru stenoze între 30% și 90% reducerea diametrului poate fi descrisă folosind principiul Bernoulli. Căderea totală de presiune într-o stenoză este guvernată de trei factori hidrodinamici - pierderi de vâscoase, pierderi de separare și turbulență, deși ultimul este de obicei o componentă relativ minoră a pierderii de presiune. Cel mai important determinant al rezistenței la stenoză pentru orice nivel dat de curgere este aria minimă a secțiunii transversale a leziunii din cadrul stenozei (Klocke, 1983 [lectura clasică]). Deoarece rezistența este invers proporțională cu pătratul ariei secțiunii transversale, mici modificări dinamice ale zonei lumenale cauzate de trombi sau vasomișcare în leziunile asimetrice (unde mușchiul neted vascular se poate relaxa sau constrânge într-o porțiune a stenozei) duc la modificări majore în relația presiune-flux din stenoză și reduc perfuzia maximă în timpul vasodilatației. Pierderile de separare determină curbilinariitatea

$$f_2 = P/2 [1/A_s - 1/A_n]^2$$

FIGURA 49-11 Mecanica fluidelor a unei stenoze. Căderea de presiune într-o stenoză poate fi prezisă prin ecuația Bernoulli. Este invers legat de aria secțiunii transversale minime a stenozei și variază cu pătratul debitului pe măsură ce severitatea stenozei crește. A_n = aria segmentului normal; A_s = zona stenozei; f_1 = coeficient de vâscozitate; f_2 = coeficient de separare; L = lungimea stenozei; η = vâscozitatea sângelui; ρ = densitatea sângelui; ΔP = cădere de presiune; Q = debit. sau „abruptitatea” relației stenoză presiune-flux și devin din ce în ce mai importante pe măsură ce severitatea stenozei și/sau debitul crește. Lungimea stenozei și modificările zonei secțiunii transversale distale de stenoză sunt determinanți relativ minori ai rezistenței pentru majoritatea leziunilor coronariene.

Remodelarea abluminală difuză spre exterior cu îngroșarea peretelui arterial este comună în ateroscleroza coronariană, dar nu modifică caracteristicile presiune-flux ale stenozei pentru o anumită geometrie intraluminală. Prin contrast, remodelarea difuză spre interior reduce eficient suprafața minimă a leziunii de-a lungul lungimii vasului și poate duce la subestimarea severității stenozei utilizând măsurătorile diametrului relativ sau a ariei (vezi capitolul 20) și, în același timp, contribuie la o scădere semnificativă a presiunii longitudinale care, de asemenea, reduce perfuzia maximă. 17

Scăderea presiunii și rezistența stenozei cresc exponențial pe măsură ce aria minimă a secțiunii transversale a leziunii scade (Fig. 49-12A, B). Aceasta reflectă faptul că scăderea de presiune devine dependentă de flux și variază cu pătratul debitului sau al vitezei curgerii. Ca urmare, rezistența instantanee la stenoză crește progresiv în timpul vasodilatației. Acest lucru devine deosebit de important în determinarea comportamentului presiune-flux al stenozei pentru arterele sever îngustate și duce la o situație în care mici reduceri ale ariei luminale au ca rezultat reduceri mari ale presiunii coronariene poststenotice care limitează perfuzia coronariană maximă a microcirculației distale.

Interrelația dintre presiunea coronariană distală, fluxul și severitatea stenozei

Deoarece perfuzia miocardică maximă este determinată în cele din urmă de presiunea coronariană distală de o stenoză, este util să se plaseze relația presiune-flux din stenoza epicardică în contextul relațiilor de autoreglare coronariană și vasodilatată presiune-flux coronarian, așa cum este prezentat și în Figura 49-12. Efectele unei stenoze asupra fluxului în repaus și vasodilatație în funcție de reducerea procentuală a diametrului, când îngustarea intraluminală difuză este absentă și rezistența microcirculatorii coronariene este normală, sunt rezumate în Figura 49-12C. Datorită autoreglării coronariene, fluxul rămâne constant pe măsură ce severitatea stenozei crește. Astfel, imagistica perfuziei de repaus nu poate identifica stenoze semnificative hemodinamic (vezi capitolul 16). Prin contrast, relația presiune-debit maxim vasodilatată este mult mai sensibilă pentru a detecta creșteri ale severității stenozei. În mod normal, există o rezervă substanțială de debit coronarian și debitul poate crește de aproximativ cinci ori valorile debitului de repaus. După cum se ilustrează în Figura 49-12D, nu există o scădere semnificativă a presiunii într-o stenoză (AP) sau modificare legată de stenoză în perfuzia miocardică maximă până când severitatea stenozei depășește o reducere a diametrului de 50% (reducerea ariei secțiunii transversale de 75%). Pe măsură ce severitatea stenozei depășește 50%, relația curbilinii a stenozei coronariene presiune-flux se accentuează și creșterile rezistenței la stenoză sunt însoțite de creșteri concomitente ale PA de-a lungul stenozei (vezi Fig. 49-12A). Aceasta reduce presiunea coronariană distală, determinantul major al perfuziei la microcirculație, iar debitul vasodilatator maxim (și rezerva de flux coronarian) scade. O stenoză critică, una în care rezerva de flux subendocardică este complet epuizată în repaus, se dezvoltă de obicei când severitatea stenozei depășește 90%. În aceste circumstanțe, vasodilatația farmacologică a vaselor de rezistență subepicardică are ca rezultat o reducere a presiunii coronare distale care redistribuie de fapt fluxul departe de subendocard, ducând la un fenomen de „furt transmural”⁶.

Conceptul de perfuzie maximă și rezervă coronariană

Gould a propus inițial conceptul de rezervă coronariană.¹⁷ Odată cu progresele tehnologice, a devenit posibil să se caracterizeze acest lucru la oameni utilizând măsurători invazive bazate pe cateter ale presiunii și fluxului intracoronar (vezi Capitolul 55) (Fig. 49-13), precum și cu imagistica neinvazivă a perfuziei miocardice cu emisie de pozitroni și tomografie, tomografie unică (ECTSPPET), tomografie unică (ECTSPPET), tomografie unică

recent, rezonanța magnetică cardiacă (CMR) (vezi capitolele 16 și 17). Cu abordări bazate pe fiziologic pentru a cuantifica perfuzia și presiunea coronariană, a devenit, de asemenea

Boli cardiovasculare aterosclerotice

g 60

E

Q

<

o. 40

O

CC

Q

LJJ

cc 20

90%

— eu r-

1 3 5

A DEBIT (mL/min/g)

C % STENOZA (diametru)

FIGURA 49-12 Interrelația dintre relația presiune-debit a stenozei arterei epicardice (A), rezistența stenozei la repaus autoreglat și debitul maxim vasodilatat (B), rezerva absolută de flux coronarian (C) și relația distală presiune-debit coronarian (D). Cercurile și liniile roșii descriu fluxul de repaus și cercurile albastre și liniile de vasodilatație maximă pentru stenoze de reducere a diametrului cu 50%, 70% și 90%. După cum se arată în A, relația stenoză presiune-flux devine extrem de neliniară pe măsură ce severitatea stenozei crește. Astfel, rezistența instantanee a stenozei crește în timpul vasodilatației (B). Ca urmare a comportamentului neliniar al stenozei presiune-flux, se observă o scădere foarte mică de presiune într-o stenoză de 50%, iar presiunea coronariană distală și fluxul vasodilatator rămân aproape normale. În schimb, o stenoză de 90% afectează în mod critic fluxul și, din cauza abruptului

relației stenoză presiune-flux, determină o reducere marcată a presiunii coronare distale. Consultați textul pentru discuții suplimentare.

Rezervă fracțională de debit derivată din presiune, FFR

$$\text{FFR} = P_d/P_{ao} = 105/133 = 0,78$$

FIGURA 49-13 Urmări ale presiunii coronariene și ale vitezei curgerii la un pacient cu stenoză intermediară. După administrarea intracoronară de adenzină, viteza

fluxului crește tranzitoriu și presiunea coronariană distală medie (Pd) scade. Rezerva absolută de flux coronarian (CFR) este raportul dintre debitul de vârf și debitul de repaus. FFR este raportul Pd/Pao (presiunea coronariană distală împărțită la presiunea aortică medie).

Din ce în ce mai evident că anomaliile în controlul microcirculației coronariene contribuie la semnificația funcțională a stenozelor arterelor epicardice izolate la mulți pacienți cu CAD, precum și ducând la răspunsuri afectate de flux coronarian în prezența arterelor coronare normale. Din cauza acestor complexități, sunt necesare frecvent abordări complementare multiple pentru a defini limitările perfuziei miocardice care apar din severitatea stenozei versus anomalii ale microcirculației coronariene. Cei trei indici majori utilizați în prezent pentru a cuantifica rezerva de flux coronarian sunt rezerva de flux absolută, relativă și fracționată. Acestea sunt comparate în Figura 49-14, iar avantajele și limitările relative ale fiecăruia sunt discutate în continuare.

Rezervă absolută de debit. Abordările inițiale pentru evaluarea severității stenozei funcționale s-au concentrat pe evaluarea creșterii relative a fluxului după vasodilatație ischemică (răspuns hiperemic reactiv după ocluzia tranzitorie a arterei coronare) sau vasodilatația farmacologică a microcirculației cu papaverină intracoronară, adenosină sau dipiridamol intravenos. Rezerva absolută de debit poate fi cuantificată folosind măsurarea vitezei Doppler intracoronar sau a debitului prin termodiluție, precum și prin abordări cantitative pentru imaginea perfuziei tisulare absolute pe baza PET și RMN. Acesta este exprimat ca raportul dintre debitul maxim vasodilatat și valoarea corespunzătoare a fluxului de repaus într-o regiune specifică a inimii și cuantifică capacitatea fluxului de a crește peste valoarea de repaus (vezi Fig. 49-14A). Reducerile importante din punct de vedere clinic ale debitului maxim corelate cu ischemia indusă de stres pe SPECT sunt în general asociate cu valori absolute ale rezervei de debit sub 2 (vezi capitolul 16).¹⁸ Rezerva absolută de debit nu este modificată doar de factorii care afectează debitul coronarian maxim (de exemplu, severitatea stenozei, controlul microcirculatorului afectat, presiunea arterială, ritmul cardiac), ci și de valoarea corespunzătoare a debitului de repaus. După cum sa menționat anterior, fluxul de repaus poate varia în funcție de conținutul de hemoglobină, hemodinamica de bază și extracția de oxigen în repaus. Reducerile rezervei absolute de debit, prin urmare, pot apărea din creșteri neadecvate ale fluxului coronarian în repaus, precum și din reducerea perfuziei maxime.

În absența aterosclerozei difuze sau a hipertrofiei VS, rezerva absolută de flux la oamenii conștienți este similară cu cea măsurată la animale, debitul vasodilatator atingând de patru până la cinci ori valoarea în repaus. Astfel, o reduplicare destul de bună a relației idealizate dintre severitatea stenozei și rezerva absolută de flux are loc la pacienții cu CAD izolat cu unul sau două vase (Fig. 49-15A) cu vasodilatație intracoronară indusă de papaverină. În schimb, anomaliile microcirculației coronariene, precum și incertitudinea în geometria stenozei sau ateroscleroza difuză conduc la o variabilitate considerabil mai mare a relației observate între severitatea stenozei și rezerva absolută de flux la pacienții cu boală mai

extinsă (Fig. 49-15B). O parte din aceasta reflectă faptul că pacienții cu factori de risc pentru CAD, cum ar fi hipercolesterolemia și fără îngustare luminală coronariană semnificativă, au o afectare a microcirculatorii a fluxului sau o receptivitate vasodilatatoare atenuată, rezerva absolută de debit folosind PET fiind mai mică decât la subiecții normali. Astfel, o limitare semnificativă a măsurătorilor rezervei absolute de debit este că importanța unei stenoze epicardice nu poate fi disociată de modificările datorate anomaliilor funcționale ale microcirculației care sunt frecvente la pacienți (de exemplu, hipertrofie și vasodilatație dependentă de endoteliu afectată). De asemenea, studii recente au identificat și anomalii în reglarea fluxului coronarian în sindromul metabolic.²⁰

Rezervă de debit relativă. Măsurătorile rezervei de flux coronarian relativ reprezintă piatra de temelie a identificării neinvazive a stenozelor coronariene importante din punct de vedere hemodinamic folosind imagistica de perfuzie nucleară (vezi capitolul 16). În această abordare, diferențele relative în perfuzia regională (per gram de țesut) sunt evaluate în timpul vasodilatației farmacologice maxime sau stresului de efort și sunt exprimate ca o fracțiune a fluxului către regiunile normale ale inimii (vezi Fig. 49-14B). Această abordare compară stările relative de perfuzie în aceleași condiții hemodinamice și este destul de insensibilă la variațiile presiunii arteriale medii, ritmului cardiac și preîncărcare. O abordare alternativă utilizează măsurători invazive ale rezervei absolute de debit și obține rezerva relativă de debit prin împărțirea rezervei absolute de debit într-un vas stenotic la rezerva absolută de debit într-un teritoriu îndepărtat, în mod normal perfuzat.¹⁸

Deși este utilizat pe scară largă pentru a identifica stenoze semnificative din punct de vedere hemodinamic, apar limitări semnificative în utilizarea imagistică pentru a cuantifica rezerva relativă de flux. În primul rând, imagistica SPECT convențională necesită un segment de referință normal în ventriculul stâng pentru comparație. Din acest motiv, măsurătorile rezervei relative de debit nu pot cuantifica cu acuratețe severitatea stenozei atunci când sunt prezente anomalii difuze ale rezervei de flux legate fie de CAD multivasale echilibrate, fie de vasodilatație microcirculatorie afectată. Diferențele mari în fluxul relativ vasodilatator sunt

$r = -0,25$

LAD

Ramura diagonală

RCA principal

Ramura marginală RCA

0

<

LU
CC

0 20 40 60 80 100
DIAMETRU STENOZA (%)

FIGURA 49-15 Rezervă absolută de flux coronarian în funcție de severitatea stenozei la pacienți. A, Rezerva absolută de debit măsurată după vasodilatația intracoronară a papaverinei în boala monovasală fără hipertrofie demonstrează o corelație bună cu valorile prezise teoretic. B, Rezervă absolută de debit evaluată utilizând măsurători intraoperatorii de flux Doppler epicardic după debutul hiperemiei reactive la o ocluzie de 20 de secunde la pacienții cu boală coronariană difuză multivasală. Pentru toate vasele, există o relație slabă cu severitatea stenozei. Aceasta reflectă variabilitatea severității stenozei cu interpretarea vizuală, precum și răspunsurile microcirculatorii anormale la ischemie și multipli factori de risc pentru afectarea funcției endoteliale. LAD = artera descendentă anterioară stângă; RCA = artera coronară dreaptă. (A, Modificat de la Wilson RF, Marcus ML, White CW: Predicția semnificației fiziologice a leziunilor arteriale coronare prin geometria cantitativă a leziunilor la pacienții cu boală arterială coronariană limitată. *Circulation* 75:723, 1987; B, modificat de la White CW, Wright CB, Doty DB, și colab. stenoza coronariană? *N Engl J Med* 310:819, 1984.).

necesare pentru a detecta diferențele de perfuzie SPECT, deoarece trasorii nucleari devin limitate de difuzie și captarea lor miocardică nu crește proporțional cu creșterea fluxului vasodilatator (vezi capitolul 16). Ca rezultat, diferențele în depunerea trasorului vor subestima în mod variabil diferența relativă reală în perfuzie. Această problemă poate fi depășită prin utilizarea trasoarelor PET de perfuzie și modelarea cinetică adecvată pentru cuantificarea fluxului. În cele din urmă, deși sunt disponibile date de prognostic legate de mărimea deficitului de perfuzie, nu au fost efectuate studii imagistice pentru a evalua severitatea cantitativă a stresului sau reducerea fluxului vasodilatator ca măsură continuă a rezultatului; din punct de vedere conceptual, totuși, aceasta ar trebui să fie similară cu rezerva fracțională de flux.

Rezervă fracționată de flux. O atenție considerabilă s-a îndreptat către abordări invazive la punctul de îngrijire care utilizează măsurătorile presiunii distale de stenoza coronariană ca indice indirect al severității stenozei (vezi Fig. 49-13).¹⁸ Această tehnică, lansată de Pijls și colegii,²¹ se bazează pe principiul că presiunea coronariană distală măsurată în timpul vasodilatației maxime este proporțională direct cu vasodilatația maximă (fig. 49-14C). Rezerva fracționată de flux (FFR) (a se vedea capitolele 54 și 55) este un indice indirect determinat prin măsurarea presiunii de antrenare pentru fluxul microcirculator distal de stenoza

<

s

deci cc

LU LU

CC

— Eu

<

>

> CC z>

</)

FIGURA 49-16 PCI ghidată de evaluarea semnificației fiziologice a unei stenoze coronariene folosind FFR este asociată cu reduceri semnificative ale evenimentelor coronariene. Pacienții repartizați aleatoriu unei strategii ghidate de angiografie bazată pe severitatea stenozei au avut rate mai mari ale obiectivului combinat de deces, infarct miocardic și revascularizare repetată comparativ cu pacienții al căror management a fost ghidat de un FFR (mai puțin de 0,80). Tendințele individuale ale obiectivelor secundare au favorizat, de asemenea, managementul bazat pe FFR (vezi Fig. e49-3). (De la Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, și colab.: Rezerva de flux fracționară versus angiografia pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate. N Engl J Med 360:213, 2009.)

(presiune coronariană distală minus presiunea venoasă coronară) în raport cu presiunea de antrenare coronară disponibilă în absența unei stenoze (presiune aortică medie minus presiunea venoasă coronară). Abordarea presupune liniaritatea relației presiune-debit vasodilatată (care se știe a fi curbilinie la presiune coronariană redusă²²) și de obicei presupune că presiunea venoasă coronariană este zero. Acest lucru are ca rezultat indicele FFR clinic simplificat al presiunii coronariene distale medii/presiunii aortice medii (Pd/Pao). Deși derivate, măsurătorile sunt similare conceptual cu cele ale rezervei relative de flux coronarian, deoarece se bazează doar pe măsurătorile minime ale presiunii coronariene medii în timpul vasodilatației intracoronare și compară regiunile stenotice cu cele normale în condiții hemodinamice similare. Sunt atractive pentru utilizare clinică, deoarece pot evalua imediat semnificația fiziologică a unei stenoze intermediare pentru a ajuta la ghidarea deciziilor privind intervenția coronariană și nu sunt afectate de modificările fluxului de repaus (vezi capitolul 55). În mod similar, deoarece necesită doar determinări de presiune coronariană vasodilată, FFR poate fi utilizată pentru a evalua efectele funcționale ale unei leziuni reziduale după intervenția coronariană percutanată (ICP).

Un avantaj semnificativ al FFR este disponibilitatea informațiilor de prognostic considerabile acum, inclusiv date recente dintr-un studiu prospectiv randomizat amplu care indică faptul că măsurătorile FFR mai mari de 0,75 sunt asociate cu rezultate excelente cu intervenția amânată mai degrabă decât profilactică (vezi capitolele 54 și 55). tratați pacienții cu CAD multivasale. Mai mult, strategia condusă de ischemie, bazată pe evaluarea fiziologică a stenozelor, a fost însoțită de o reducere semnificativă a evenimentelor cardiace adverse majore la 1 an (13,2% folosind FFR versus 18,3% în tratamentul ghidat angiografic) (Fig. 49-16 și Fig. e49-3). Într-un studiu ulterior, aceiași investigatori au arătat că intervenția coronariană ghidată de FFR a oferit un beneficiu suplimentar față de terapia medicală optimă singură.²⁴ Astfel, pacienții cu un FFR sub 0,80, care au suferit o intervenție coronariană pe lângă terapia medicală optimă, au prezentat o reducere a nevoii de revascularizare urgentă declanșată de un infarct miocardic sau dovezi de ischemie optimă la pacienți cu electrocardioterapie (ECG), comparați cu o terapie medicală optimă (ECG). singur. Colectiv, aceste studii susțin importanța ischemiei în determinarea prognosticului și utilizarea unei abordări ghidate fiziologic pentru a determina necesitatea intervenției coronariene percutanate în boala cardiacă ischemică stabilă.

Din păcate, FFR poate evalua doar semnificația funcțională a stenozelor arterei epicardice și nu poate evalua limitările perfuziei miocardice care apar din anomalii ale rezervei de flux microcirculator în vasele de rezistență coronariană. Deși sunt simple, măsurătorile FFR depind, de asemenea, în mod critic de atingerea maximului

O ZILE DE SINCERANDOMIZARE

Fluxul sanguin coronarian și ischemia miocardică

FIGURA e49-3 ICP ghidată de evaluarea semnificației fiziologice a unei stenoze coronariene este asociată cu reduceri semnificative ale evenimentelor coronariene. Pacienții repartizați aleatoriu unei strategii ghidate de angiografie bazată pe severitatea stenozei folosind FFR au avut rate mai mari ale obiectivului combinat de deces, infarct miocardic și revascularizare repetată decât pacienții la care managementul a fost ghidat de un FFR (vezi Fig. 49-16). Tendințele individuale ale obiectivelor nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea (A), dar rate mai mari de supraviețuire fără infarct miocardic (B) și supraviețuire fără revascularizări repetate (C) la pacienții cu strategia ghidată de FFR. (De la Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, și colab.: Rezerva de flux fracționară versus angiografia pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate. N Engl J Med 360:213, 2009.)

vasodilație farmacologică (subestimarea severității stenozei dacă vasodilația este submaximală în momentul măsurării). În plus, ignorarea contrapresiunii la fluxul coronarian presupunând că aceasta este egală cu zero și ignorarea curbiliniarității relației

de flux presiune diastolică va determina FFR să subestimeze semnificația fiziologică a unei stenoze.²² Acest lucru este deosebit de problematic la presiuni coronariene scăzute și în evaluarea semnificației funcționale a colateralelor coronariene, acolo unde trebuie luată în considerare presiunea venoasă. În cele din urmă, inserarea firului de presiune peste o stenoză poate duce la supraestimarea artefactivă a severității stenozei. Această eroare poate fi cauzată de reducerea zonei intralezionale efective în prezența bolii difuze sau a unei stenoze severe, precum și de plasarea care are ca rezultat ocluzia parțială a vaselor mici de ramificație. În ciuda acestor preocupări și a naturii sale invazive, determinarea FFR este în prezent cea mai directă modalitate de a evalua semnificația fiziologică a leziunilor coronariene individuale.

Avantajele și limitele măsurătorilor rezervei de flux coronarian. Evaluarea diferențelor calitative de perfuzie cu imagistica neinvazivă este utilă deoarece dimensiunea relativă a deficitului de perfuzie este un determinant important al prognosticului (vezi capitolul 16). Deși rolul clinic al măsurătorilor invazive care cuantifică severitatea stenozei funcționale continuă să evolueze, s-a demonstrat că măsurarea FFR, disponibilă la punctul de îngrijire intervențională, afectează în mod favorabil rezultatele postprocedurale la costuri reduse. Necesitatea de a utiliza aceste măsurători în mod obișnuit în luarea deciziilor pentru intervențiile coronariene la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă se poate schimba în viitoarele ghiduri de îngrijire clinică.^{18,19}

Presupunerea majoră comună tuturor măsurătorilor rezervei de debit este că vasodilatatorul farmacologic administrat realizează în mod constant o vasodilație maximă a vascularizației de rezistență la subiecții normali, precum și la pacienții cu boală aterosclerotică și funcție endotelială afectată. Reducerile rezervei absolute de flux la oamenii cu boală microvasculară și stenoze angiografice nesemnificative (vezi Fig. 49-15B), precum și variabilitatea măsurătorilor cantitative de perfuzie cu artere epicardice normale și factori de risc coronarian indică faptul că acest lucru poate să nu fie întotdeauna cazul. Măsura în care această variabilitate este legată de anomalii structurale ale microcirculației (de exemplu, cauzate de hipertrofia regională sau remodelare vasculară) față de anomalii funcționale ale microcirculației (răspunsul vasodilatator microcirculator alterat versus vasodilație dependentă de endoteliu afectată) rămâne neclară și este discutată mai detaliat în continuare. O a doua limitare este că abordările disponibile în prezent pot măsura doar rezerva de flux coronarian mediată pe întregul perete al inimii. Acest lucru se datorează faptului că se bazează pe măsurători coronariene epicardice invazive (vezi capitolul 55) sau, în cazul imagisticii (de exemplu, SPECT), au rezoluție spațială insuficientă pentru a evalua variațiile transmurale ale fluxului (vezi capitolul 16). O tehnică imagistică care ar putea evalua semnificația fiziologică a unei stenoze în straturile subendocardice ar fi un progres major, deoarece această regiune este cea mai grav afectată de o stenoză epicardică. Acest lucru este acum fezabil cu CMR (vezi capitolul 17).

Stări fiziopatologice care afectează rezerva de flux coronarian microcirculatorii.
Diverse stări fiziopatologice pot accentua efectele unei stenoze coronariene cu diametru fix și pot precipita ischemia subendocardică în timpul stresului în prezența

arterelor coronare normale.²⁵ Astfel, este important să se ia în considerare măsurătorile severității stenozei în contextul controlului coexistenței rezistenței vaselor arteriale a anomaliilor coronariene. În primul caz, tratamentul va fi îndreptat spre stenoza epicardică, în timp ce în cel din urmă, vor fi necesare terapii medicale menite să amelioreze anomaliile în controlul vaselor de rezistență. Importanța prognostică a anomaliilor în controlul vaselor de rezistență coronariană este evidențiată de datele emergente la femeile evaluate pentru durerea toracică considerată a fi de origine ischemică.²⁶ Anomaliile rezervei de flux coronarian și vasodilatația dependentă de endoteliu sunt frecvente la femeile cu boală coronariană epicardică nesemnificativă, produc dovezi metabolice ale ischemiei miocardice sub aspectul ischemiei magnetice. 17), și afectează negativ prognosticul.²⁷ Factorii comuni care afectează controlul rezistenței microcirculatorii independent de severitatea stenozei coronariene la pacienți sunt hipertrofia VS, boala microvasculară coronariană și vasodilatația vaselor de rezistență mediată de NO, care este rezultatul multor factori de risc pentru CAD.

Hipertrofie ventriculară stângă

Efectele hipertrofiei asupra rezervei de flux coronarian sunt complexe și trebuie gândite în ceea ce privește nivelul de flux absolut (de exemplu, măsurat cu o sondă Doppler intracoronarian), precum și debitul per gram de țesut miocardic (Fig. 49-17A, B).²⁸ La hipertrofia dobândită, debitul de repaus per gram de miocard rămâne constantă, dar necesită creșterea nivelului absolut a debitului de repaus a LV, dar creșterea absolută a masei LV rămâne constantă. (mL/min) prin artera coronară (Bache, 1988 [lectura clasică]). În ceea ce privește perfuzia maximă, hipertrofia patologică nu are ca rezultat o proliferare vasculară apreciabilă (spre deosebire de hipertrofia fiziologică produsă de antrenamentul fizic), iar vasele de rezistență coronariană rămân esențial neschimbate. Astfel, debitul maxim absolut (mL/min) în timpul vasodilatației rămâne neschimbat, dar creșterea masei VS reduce perfuzia maximă per gram de miocard. Efectul net al hipertrofiei VS este că rezerva de flux coronarian la orice presiune arterială coronară dată este redusă într-o manieră care este invers legată de modificarea masei VS. De exemplu, în absența unei modificări a presiunii medii aortice, o creștere de două ori a masei VS, așa cum este asociată cu hipertrofia severă a VS, poate reduce rezerva absolută de flux coronarian într-o arteră nestenotică de la 4 la 2. Acest lucru va crește severitatea funcțională a oricărui grad anatomic de îngustare a arterei coronare și poate chiar precipita arterele coronariene subendocardice normale.

Un anumit grad de hipertrofie VS este frecvent la pacienții cu CAD și contribuie probabil la reduceri ale rezervei de flux coronarian care sunt independente de severitatea stenozei. Rezerva reală de flux coronarian în hipertrofie va depinde în mod critic de cauza de bază a hipertrofiei și de efectele acesteia asupra presiunii coronariene de conducere. Un grad similar de hipertrofie cauzată de hipertensiunea sistemică netratată va fi asociat cu o rezervă de flux coronarian mai mare decât în stenoza aortică, în care presiunea arterială

medie rămâne normală. În mod similar, atunci când hipertrofia rezultă din hipertensiunea sistolică și creșterea presiunii pulsului este cauzată de complianța aortică redusă, reducerea însoțitoare a presiunii diastolice poate scădea rezerva coronariană, deoarece perfuzia miocardică are loc în principal în diastolă.

Boala microvasculară coronariană și disfuncție

Efectele disfuncției microvasculare coronare primare (vezi Fig. 49-17C, D) asupra reducerii rezervei de flux coronarian sunt oarecum similare cu cele ale hipertrofiei VS, dar diferă în ceea ce privește efectul asupra debitului coronarian maxim. Ca și în cazul hipertrofiei, debitul maxim pe gram de miocard va fi normal în repaus și va fi redus în timpul vasodilatației farmacologice. Spre deosebire de hipertrofie, fluxul absolut rămâne normal în repaus în boala microvasculară și debitul absolut vasodilatator este redus. Deoarece fluxul absolut prin stenoză în timpul vasodilatației este determinantul major al scăderii presiunii și, prin urmare, al presiunii coronare distale, o stenoză similară va avea un gradient de presiune mai mic și o presiune distală mai mare la un pacient cu boală microvasculară decât la un pacient cu hipertrofie VS. Anomaliile vasodilatației microvasculare pot fi mai degrabă funcționale decât structurale și, așa cum se discută mai departe, pot apărea din factorii de risc coronarian cumulați care conduc la disfuncția endotelială.

Vasodilatația dependentă de endoteliu afectată în microcirculație

Măsurătorile rezervei de flux coronarian la oameni cu factori de risc pentru ateroscleroză (vezi capitolul 42) sunt sistematic mai mici decât la subiecții normali fără factori de risc coronarian, subliniind importanța anomaliilor funcționale în controlul microvascular în determinarea rezervei de flux coronarian. care rezultă din inactivarea NO asociată cu factori de risc pentru CAD. Kuo și colegii săi au demonstrat că hipercolesterolemia experimentală atenuează semnificativ dilatarea arteriolelor coronare ca răspuns la stresul de forfecare, precum și agoniștii farmacologici care stimulează NOS în absența stenozelor epicardice (Fig. 49-18). Acest lucru a fost inversat

Boli cardiovasculare aterosclerotice

O

BOALA MICROVASCULARĂ CORONARĂ

E

Zj

E, § o _J

Er

< ZO CC OO

FIGURA 49-17 Efectele hipertrofiei și disfuncției microvasculare asupra debitului absolut (mL/min) și a fluxului per gram de țesut (mL/min/g). Odată cu hipertrofia dobândită, masa miocardică crește fără proliferarea arterelor de rezistență microcirculatorii. A, Creșterea masei VS determină o creștere proporțională a debitului absolut în repaus, deși debitul absolut maxim pe minut în timpul vasodilației rămâne neschimbat. B, Când perfuzia tisulară este evaluată folosind debitul per gram de miocard (așa cum se obține folosind PET, de exemplu), debitul maxim pe gram de țesut scade invers cu creșterea masei VS. În schimb, debitul de repaus per gram de miocard rămâne constant, deoarece creșterea debitului de repaus absolut este proporțională cu creșterea masei VS. Indiferent dacă se măsoară debitul absolut sau debitul pe gram, efectul net al acestor acțiuni opuse este de a scădea rezerva de flux coronarian la orice presiune coronariană în hipertrofia VS. Ca urmare a reducerii rezervei microcirculatorii în absența unei stenoze coronariene, semnificația funcțională a unei stenoze de 50% (triunghiuri) în inima hipertrofiată s-ar putea apropia de o stenoză mai severă (în exemplu, 70%, cercuri) în miocardul normal. Acest lucru poate duce chiar la ischemie cu arterele coronare normale în timpul stresului. În schimb, în bolile microvasculare (C și D), fluxul în repaus și masa VS rămân normale. Astfel, în condiții de repaus, fluxul absolut și fluxul per gram de țesut sunt similare la pacienții cu boală microvasculară în comparație cu subiecții normali. Prin contrast, debitul maxim absolut (C) și fluxul per gram de țesut (D) sunt ambele reduse în boala microvasculară, reflectând o anomalie funcțională sau

structurală a vaselor de rezistență coronariană. CMVD = disfuncție microvasculară coronariană; LVH = hipertrofie ventriculară stângă.

cu L-arginina, sugerând că aceasta reflectă sinteza sau disponibilitatea NO afectată.

Aceste anomalii in vitro în vasodilatația mediată de NO pot fi semnificative din punct de vedere funcțional și pot afecta capacitatea inimii de a autoregla fluxul sanguin coronarian. Figura 49-19A prezintă efectele inhibării NO asupra relației de autoreglare coronariană la câini normali. Deși fluxul sanguin în repaus nu este alterat, există o creștere marcată a presiunii coronariene la care ajustările de autoreglare intrinsecă devin epuizate, fluxul începând să scadă la o presiune coronariană distală de 60 față de 45 mm Hg, aproximativ similar cu schimbarea care apare ca răspuns la o creștere de două ori a frecvenței cardiace. Studiile de microcirculație in vivo au demonstrat că inhibarea producției de NO previne dilatarea maximă a arterelor de rezistență ca răspuns la stresul de forfecare.^{3,4} Acest efect limitativ reflectă probabil rezistența excesivă în arterele penetrante transmurale, care sunt în amonte de stimulii metabolici pentru vasodilatație și extrem de dependente de stresul forfecare ca stimul pentru vasodilatația locală. Aceste anomalii funcționale amplifică efectele fiziologice ale unui coronarian

■ Hipercolesterolemie ($d = 59 \pm 4$ pm, $n = 13$)

• L-Arginina ($d = 58 \pm 5$ pm, $n = 8$)

B

FIGURA 49-18 Vasodilatația mediată de flux în arterele de rezistență coronariană este abolită de hipercolesterolemia alimentară la porci. A, În arteriolele normale, fluxul crescut (gradientul de presiune) provoacă vasodilatație care, similar vaselor umane, este abolită prin îndepărtarea endoteliului (denudat). B, La animalele cu hipercolesterolemie alimentară, dar fără stenoză epicardică semnificativă, vasodilatația arteriolelor mediată de flux este abolită. A fost restaurat prin administrarea de L-arginina pentru a crește producția de NO. Diametrele luminale au fost normalizate la diametrul la o presiune luminală de 60 cm H₂O în prezența nitroprusiatului (10^{-4} M). Sunt prezentate numărul de vase (n) și diametrul luminal mediu (d) cu ton spontan în soluție de sare fiziologică-albumină la 60 cm H₂O. Barele verticale denotă medie + SEM. (Modificat din Kuo L, Davis MJ, Cannon MS, et al: Consecințele patofiziologice ale aterosclerozei se extind în microcirculația

coronariană: Restaurarea răspunsurilor dependente de endoteliu de către L-arginina. Circ Res 70:465, 1992.)

stenoză, având ca rezultat dezvoltarea ischemiei subendocardice la un volum de muncă mai mic (Fig. 49-19B).

Aceste observații la animalele normale cu producție afectată de NO par a fi relevante pentru stările fiziopatologice asociate cu vasodilatație dependentă de endoteliu afectată la om. De exemplu, rezerva de flux coronarian este semnificativ redusă în absența unei stenoze coronariene în hipercolesterolemia familială, iar îmbunătățirea funcției endoteliale prin scăderea nivelurilor crescute de LDL cu statine produce o îmbunătățire întârziată a rezervei de flux coronarian în arterele normale și stenotice și, de asemenea, ameliorează semnele clinice de ischemie miocardică afectată, probabil, reglarea vasodilatată a NO-31. perfuzia miocardică în alte stări de boală în care vasodilatația dependentă de endoteliu este afectată.

Impactul anomaliilor microcirculatorii asupra măsurilor fiziologice ale severității stenozei

Dacă disfuncția microcirculatorii este absentă, măsurile cantitative ale severității stenozei în timpul vasodilatației care sunt derivate folosind rezerva absolută de debit, rezerva relativă de debit și FFR ar trebui să fie toate strâns legate. Din păcate, aceasta este mai degrabă excepția decât regula, iar disfuncția microvasculară și/sau variabilitatea răspunsului microcirculator la vasodilatația farmacologică disociază relațiile idealizate dintre diferiți indici ai rezervei de flux coronarian pentru o anumită severitate a stenozei. Figura 49-20 rezumă variabilitatea observată. Panoul din stânga (Fig. 49-20A) arată relația dintre măsurătorile invazive pereche ale rezervei absolute de debit versus FFR derivat din presiunea coronariană distală. Aceste măsurători demonstrează mai multe puncte. După cum se arată în Figura 49-15B, stenozele ne semnificative hemodinamic (adică, $FFR > 0,8$) pot avea o rezervă absolută de debit care variază de la 1 la peste 5. Deși această variabilitate scade atunci când FFR este mai mică de 0,8, este totuși considerabilă până când FFR scade sub 0,5. În mod similar, există o mare variație între indicii rezervei absolute de flux și diferențele relative de perfuzie derivate din măsurători cantitative de perfuzie PET.

Variabilitatea disfuncției microvasculare și a răspunsurilor vasodilatatoare farmacologice submaximale poate avea un impact semnificativ asupra evaluării semnificației fiziologice a unei stenoze coronariene folosind FFR (sau perfuzie relativă cu imagistică). Acest efect este schematizat în Figura 49-21. Cele două linii întrerupte arată relații idealizate între rezerva absolută de flux și FFR (sau rezerva relativă de flux din imagistica de perfuzie). Disfuncția microvasculară în prezența arterelor coronare normale (stenoză 0%) atenuează rezerva de flux coronarian. În schimb, pentru orice stenoză dată, FFR măsurată în prezența bolii microvasculare va fi mai mare decât atunci când răspunsurile vasodilatatoare sunt normale. Astfel, atunci când vasodilatația maximă nu este atinsă, FFR va subestima severitatea fiziologică a stenozei. Acest lucru contribuie probabil la cel puțin o parte din discordanța

CIRCULAȚIA COLATERALĂ CORONARĂ

FIGURA 49-19 Controlul microcirculatorului afectat cu dilatare anormală a arterei de rezistență, mediată de NO, dependentă de endotelium. A, Efectele blocării NOS cu analogul L-argininei LNAME la câinii cu instrumente cronice. Există o creștere a limitei inferioare a presiunii de autoreglare, ducând la debutul ischemiei la o presiune coronariană de 61 mm Hg față de 45 mm Hg în condiții normale, care a avut loc fără modificarea ritmului cardiac. B, Perfuzia transmurală înainte și după blocarea dilatației mediate de NO cu LNNA la câinii în exercițiu supuși unei stenoze coronariene. Deși presiunea coronariană și hemodinamica au fost similare, fluxul sanguin a fost mai mic în fiecare strat al inimii după blocarea NOS și nu a fost depășit de mecanismele dilatatoare metabolice în timpul ischemiei. Colectiv, aceste date experimentale susțin ideea că anomaliile vasodilatației microvasculare dependente de endotelium pot amplifica efectele funcționale ale stenozei coronariene proximale. Endo = endocard; Epi = epicard; LNAME = ester metilic al NG-nitro-L-argininei; LNNA = NG-nitro-L-arginina. (A, Modificat de la Smith TP Jr, Canty JM Jr: Modulation of coronary autorregulatory responses by nitric oxide: Evidence for flow-dependent resistance adjustments in conscious dogs. Circ Res 73:232, 1993; B, modificat de la Duncker DJ, Bache RJ: Inhibition of nitric oxide oxide oxyde in the acardial oxide production in the acardial oxide production of acardial oxide production of acardial oxide production my acardial oxide production in the acardial oxide oxide production in the acardial oxide production of acardial oxide production in the

acardial oxide production of acardial oxide present stenoza arterei coronare Circ Res 74:629, 1994.)

Ischemia nu se dezvoltă în timpul ocluziei cu balon PCI atunci când FFR (bazat pe presiunea coronariană în timpul ocluziei minus presiunea venoasă) este mai mare de 0,25,18. Un studiu observațional transversal amplu a demonstrat că pacienții cu presiune coronariană distală crescută care rezultă din colaterale recrutabile în timpul ocluziei totale tranzitorii cu balon (FFR) au o rată de supraviețuire mai mică (FFR) și au o rată de supraviețuire mai mică. e49-4).32

Arteriogeneza și angiogeneza

Proliferarea colateralelor coronariene (vezi capitolul 20) are loc ca răspuns la ischemia repetitivă indusă de stres, precum și la dezvoltarea gradientilor de presiune interarterial tranzitoriu între vasul sursă și receptor printr-un proces numit arteriogeneza. de 200 pm în diametru. Acest lucru determină mărirea progresivă a colateralelor printr-un proces dependent de forțele fizice și factorii de creștere (în special factorul de creștere a endoteliului vascular, VEGF) care este mediat prin NOS. Astfel, pacienții cu vasodilatație mediată de NO afectată din cauza factorilor de risc coronarian pot avea o capacitate limitată de a dezvolta colaterale coronariene ca răspuns la o stenoză coronariană cronică.

Majoritatea fluxului colateral funcțional provine din arteriogeneza în anastomozele epicardice existente care se măresc în vase mature, care pot ajunge la 1 până la 2 mm în diametru.33 Perfuzia colaterală poate avea, de asemenea, originea din creșterea de novo a vaselor sau angiogeneza, care se referă la încolțirea unor structuri mai mici, asemănătoare capilarelor din vasele de sânge preexistente. Aceste vase pot furniza flux colateral nutritiv atunci când se dezvoltă la granița dintre regiunile ischemice și nonischemice. Angiogeneza capilară poate apărea și în regiunea ischemică și poate reduce distanța intercapilară pentru schimbul de oxigen. Cu toate acestea, deoarece rezistența capilară este deja o componentă mică a rezistenței microcirculatorii, creșterea densității capilare în absența modificărilor rezistenței arteriole nu va crește semnificativ perfuzia miocardică.

Un mare interes este în prezent îndreptat către intervenții experimentale pentru îmbunătățirea fluxului colateral (de exemplu, factori de creștere recombinanți, transfer de gene in vivo, celule progenitoare adulte) (vezi Capitolul 30). Deși s-a demonstrat că multe intervenții provoacă angiogeneza favorabilă a capilarelor și îmbunătățesc funcția miocardică, puține intervenții au crescut arteriogeneza în colateralele mature, iar studiile clinice randomizate pe oameni au fost dezamăgitoare.34,35 O parte din această limitare poate apărea din faptul că nicio intervenție nu a dus la creșteri măsurabile ale indicilor de rezervă maximă vasodilată sau a funcției miocardice neperfuzie sinusoidală coronariană. formarea colaterală. Îmbunătățirile funcției miocardice au fost utilizate ca obiectiv, dar o astfel de îmbunătățire poate apărea independent de creșterea perfuziei și poate apărea din mecanisme care modifică creșterea și repararea miocitelor cardiace mai degrabă decât angiogeneza.36

Reglementarea rezistenței colaterale

Controlul fluxului sanguin către miocardul dependent de colateral este guvernat de o rezistență în serie care decurge din anastomozele colaterale interarteriale, în mare parte epicardice, precum și de microcirculația nativă din aval. Rezistența colaterală este prin urmare determinantul major al perfuziei, iar presiunea coronariană distală față de o ocluzie cronică este deja aproape de limita inferioară a presiunii de autoreglare. În consecință, perfuzia subendocardică depinde în mod critic de presiunea aortică medie și de preîncărcarea VS, ischemia fiind ușor provocată de hipotensiunea sistemică, creșterea presiunii telediastolice VS și tahicardie. La fel ca vasele de rezistență distale, colateralele se strâng atunci când sinteza NO este blocată, ceea ce agravează ischemia miocardică și poate fi depășită de nitroglicerină.^{2,6} Spre deosebire de circulația coronariană nativă, studiile experimentale au demonstrat că colateralele coronariene sunt sub dilatare tonică din cauza prostaglandinelor vasodilatatoare și blocante a miospirocardioxigenază miocardică a miospirocardioxigenază. ischemie la câini.⁶ Rolul prostanoizilor în reglarea rezistenței colaterale coronariene umane este necunoscut.

Vasculatura de rezistență la microcirculație distală în miocardul dependent de colateral pare să fie reglată prin mecanisme similare cu cele prezente în circulația normală, dar se caracterizează prin vasodilatație dependentă de endoteliu afectată în comparație cu vasele normale. regiune. Este necunoscută măsura în care aceste anomalii microcirculatorii modifică răspunsurile autoreglatoare metabolice și coronariene normale în regiunile miocardice îndepărtate și dependente de colateral.⁶

CONSECINȚELE METABOLICE ȘI FUNCȚIONALE ALE ISCHEMIEI

Deoarece livrarea oxigenului către inimă este strâns cuplată cu fluxul sanguin coronarian, o întrerupere bruscă a perfuziei regionale după o ocluzie coronariană trombotică duce rapid la încetarea metabolismului aerob, la epuizarea fosfatului de creatină și la debutul

MOARTE CARDIACĂ, INFARCTUL MIOCARDICII SAU ANGINĂ PECTORASĂ INSTABILĂ

FIGURA e49-4 Efectul favorabil al colateralelor coronariene asupra prognosticului. Pacienții cu indice de flux colateral (CFI) de 0,25 sau mai puțin măsurat în timpul ocluziei totale a unei artere coronare au avut un prognostic mai rău, reflectat de obiectivul combinat de deces sau infarct miocardic. Aceste date susțin conceptul că prevenirea ischemiei cu colaterale funcționale fiziologic protejează inima de leziuni ireversibile și alte evenimente coronariene. (De la Meier P, Gloeker S, Rainer Z, și colab.: Efectul benefic al colateralilor recrutabili: un studiu de urmărire de 10 ani la pacienții cu boală coronariană stabilă supuși măsurărilor colaterale cantitative. Circulation 116:975, 2007.)

0 20 40 60 80 100

APLICARE RELATĂ LA STRESS (% maxim)

FIGURA 49-20 Se observă o variație largă în măsurătorile pereche ale severității stenozei funcționale cu utilizarea diferiților indici ai rezervei de flux la același pacient. A, Măsurătorile simultane pe bază de cateter intracoronarian ale rezervei absolute de flux coronarian (CFR) sunt comparate cu FFR. B, Măsurătorile cantitative ale perfuziei derivate din PET în repaus și în timpul vasodilatației compară CFR absolut cu rezerva relativă de flux (captarea relativă a stresului). Această variabilitate reflectă diferențe în contribuția microcirculației și a stenozei la pacienții individuali. (Modificat din Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL: Discordanța dintre rezerva de flux coronarian și rezerva de flux fracționară se datorează metodologiei sau fiziopatologiei coronariene relevante din punct de vedere clinic? J Am Coll Cardiol Img 5:193, 2012.)

Ct £ o _J

LU I

Z>

— I o </) m

<

REZERVA DE DEBUT FRAȚIONARĂ

FIGURA 49-21 Efectele disfuncției microvasculare asupra relației stenoză presiune-debit și măsurători ale rezervei de debit. Linia întreruptă verde superioară arată relația liniară idealizată dintre rezerva absolută de debit și FFR atunci când microcirculația coronariană este normală și maxim vasodilată. Linia punctată roșie inferioară indică relația dintre rezerva absolută de debit și FFR atunci când există o disfuncție microvasculară. Stenozele individuale sunt ilustrate prin linii albastre continue. Prezența disfuncției microvasculare va limita vasodilatația. Astfel, rezerva absolută de debit va fi redusă și va supraestima severitatea stenozei. Prin contrast, deoarece presiunea coronariană distală este mai mare cu vasodilatație submaximală, FFR (și rezerva relativă de flux) va subestima severitatea stenozei. Este probabil ca aceste interacțiuni să contribuie la variabilitatea demonstrată în Figura 49-20.

glicoliză anaerobă. Aceasta este urmată de acumularea de lactat din țesut, o reducere progresivă a nivelurilor de ATP din țesut și o acumulare de cataboliți, inclusiv cei din grupul

de nucleotide de adenină. Pe măsură ce ischemia continuă, se dezvoltă acidoza tisulară și există un eflux de potasiu în spațiul extracelular. Ulterior, nivelurile de ATP scad sub cele necesare pentru a menține funcția critică a membranei, ducând la debutul morții miocitelor.

Leziuni ireversibile și moartea miocitelor

Evoluția temporală și amploarea leziunii tisulare ireversibile după ocluzia coronariană sunt variabile și depind de localizarea transmurală, fluxul coronarian rezidual și determinanții hemodinamici ai consumului de oxigen. Leziunea miocardică ireversibilă debutează după 20 de minute de ocluzie coronariană în absența unor colaterale semnificative.³⁷ Leziunea ireversibilă începe în subendocard și progresează ca un front de undă în timp, de la straturile subendocardice la straturile subepicardice (Fig. 49-22). Aceasta reflectă consumul mai mare de oxigen în subendocard și redistribuirea fluxului colateral către straturile exterioare ale inimii de către determinanții compresivi ai fluxului la presiune coronariană redusă. În infarctul experimental, întregul subendocard este rănit ireversibil în decurs de 1 oră de la ocluzie, iar progresia transmurală a infarctului este în mare parte finalizată în 4 până la 6 ore după ocluzia coronariană. Factorii care cresc consumul miocardic de oxigen (de exemplu, tahicardia) sau reduc livrarea de oxigen (de exemplu, anemie, hipotensiune arterială) accelerează progresia leziunii ireversibile. În schimb, ischemia reversibilă repetitivă sau angina pectorală care apar înaintea unei ocluzii pot reduce leziunile ireversibile prin preconditionare.³⁸

Mărimea fluxului coronarian rezidual prin colaterale sau printr-o ocluzie coronariană subtotală este cel mai important determinant al evoluției în timp real a leziunii ireversibile la pacienții cu CAD cronică. Relația dintre dimensiunea infarctului și zona cu risc de ischemie în timpul unei ocluzii totale este invers inversă cu fluxul colateral și probabil explică rolul important al funcției vaselor colaterale în determinarea prognosticului.³² Când fluxul colateral subendocardic este mai mare de aproximativ 30% din valorile fluxului de repaus, previne infarctul după perioade de ischemie care durează mai mult de 1 oră. Ischemia subendocardică mai moderată dintr-o ocluzie subtotală (de exemplu, fluxul redus cu nu mai mult de 50%) poate persista cel puțin 5 ore fără a produce leziuni ireversibile semnificative.³⁹ Aceasta explică faptul că semnele și simptomele ischemiei pot fi prezente pe perioade lungi fără a produce necroză miocardică semnificativă. De asemenea, explică observația clinică că reperfuzia coronariană tardivă cu ischemie continuă poate salva miocardul dincolo de limita de timp de 6 ore prevăzută de modelele experimentale de infarct.

Moartea celulară apare din multiple mecanisme în infarctul miocardic (vezi capitolul 51).⁴⁰ Reperfuzia provoacă imediat necroza miocitelor și perturbarea sarcolemului, cu scurgerea conținutului celular în spațiul extracelular. Leziunea este amplificată și mai mult de reintrarea leucocitelor în zona leziunii. La momente ulterioare, miocitele salvate inițial pot suferi moartea celulară programată sau apoptoza, ceea ce poate contribui la întârzierea leziunii miocardice. Apoptoza este o involuție coordonată a miocitelor care ocolește

Ischemie reversibilă și potrivire perfuzie-contracție

Ischemia reversibilă este considerabil mai frecventă decât leziunea ireversibilă. Ischemia indusă de aport poate apărea din ocluzia coronariană tranzitorie rezultată din vasospasm coronarian sau tromboză tranzitorie într-o arteră coronară stenozată critic, producând ischemie transmurală similară cu cea prezentă la debutul infarctului. Ischemia indusă de cerere apare din incapacitatea de a crește fluxul ca răspuns la creșterea consumului miocardic de oxigen, în care ischemia afectează predominant subendocardul (vezi capitolul 54). Acestea au efecte fundamental diferite asupra relaxării diastolice miocardice, ischemia indusă de ofertă crescând complianța VS și ischemia indusă de cerere reducând-o. Există o secvență destul de stereotipă de modificări fiziologice care se dezvoltă în timpul unui episod de ischemie transmurală spontană (Fig. e49-5). Ocluzia coronariană are ca rezultat o scădere imediată a saturației coronariene a oxigenului venos, cu o reducere a producției de ATP. Acest lucru determină o scădere a contracției regionale în câteva bătăi, ajungând la dischinează în decurs de 1 minut. Pe măsură ce contracția regională încetează, modificările concomitente includ o reducere a contractilității globale a VS (dP/dt), o creștere progresivă a presiunii telediastolice VS și o scădere a presiunii sistolice. Amploarea modificărilor hemodinamice sistemice variază în funcție de severitatea ischemiei, precum și de cantitatea de ventricul stâng supus ischemiei. Modificări electrocardiografice semnificative ale segmentului ST se dezvoltă în decurs de 2 minute, pe măsură ce efluxul de potasiu în spațiul extracelular atinge un nivel critic. Simptomele durerii toracice sunt variabile și sunt de obicei ultimul eveniment în evoluția ischemiei. La restabilirea perfuziei, secvența este inversată, cu rezoluția durerii toracice care apare înainte ca modificările hemodinamice să se rezolve, dar contracția regională poate rămâne deprimată, reflectând dezvoltarea miocardului uluit. O secvență temporală similară de evenimente are loc în timpul ischemiei induse de efort, deși intervalul de timp al evoluției poate fi mai prelungit, deoarece ischemia apare în principal în subendocard. Din cauza întârzierii temporale a dezvoltării anginei și a altor factori, multe episoade de depresie a segmentului ST sunt simptomatice silențioase. Este, de asemenea, probabil ca episoade foarte scurte de ischemie, așa cum se reflectă

Consecințele funcționale ale ischemiei reversibile

Au fost documentate diverse consecințe tardive ale ischemiei după restabilirea perfuziei miocardice normale. Acestea reflectă efecte acute și întârziate asupra funcției regionale, precum și protecția inimii de episoadele ischemice ulterioare. În starea cea mai cronică, acestea au ca rezultat miocardul hibernant, caracterizat prin disfuncție contractilă cronică și mecanisme celulare regionale care reglează în jos funcția contractilă și metabolică a inimii, astfel încât să o protejeze de leziuni ireversibile. Interacțiunea complexă dintre aceste entități este rezumată în Figura 49-24. În practica clinică, este dificil să se separe toate diferitele mecanisme implicate în contribuția la miocardul disfuncțional viabil indus de ischemie, deoarece toate pot coexista într-o oarecare măsură în aceeași inimă. Ele pot fi, totuși, separate experimental, iar caracteristicile și mecanismele importante din studiile de bază sunt rezumate în continuare.

Precondiționarea și postcondiționarea miocardică

Ischemia scurtă reversibilă care precedă o ocluzie coronariană prelungită reduce necroza miocitară, un fenomen numit preconditionare acută.^w Deoarece infarctul acut este frecvent precedat de angină, preconditionarea este un mecanism endogen care poate întârzia evoluția leziunii miocardice ireversibile. Preconditionarea acută poate fi indusă farmacologic folosind adenzina A₁ stimularea receptorilor precum și diverși agonști farmacologici care stimulează protein kinaza C sau canalele mitocondriale K_{ATP} deschise. A fost demonstrată la om în timpul angioplastiei cu ischemie subiectivă și obiectivă redusă în timpul ocluziilor coronariene succesive ca punct final. Preconditionarea se dezvoltă, de asemenea, pe o bază cronică (preconditionare întârziată) și, odată indusă, persistă până la 4 zile.⁴³

ECG

50

CSO2S

(%)

20

dP/dt

100

LVP

(mm Hg)

0

49

Fluxul sanguin coronarian și ischemia miocardică

FIGURA e49-5 Modificări fiziologice în timpul a două episoade de ischemie spontană asimptomatică la un pacient cu sindrom coronarian acut. Traseele electrocardiografice de mare viteză descriu ECG de bază (a), pseudonormalizarea undelor T în ischemia precoce (b) și supradenivelarea ST cu ischemie tardivă (c). O reducere primară a fluxului coronarian este reprezentată de scăderea bruscă a saturației coronariene venoase de oxigen (CSO2S). La scurt timp după aceea, dP/dt din ventriculul stâng (LV) scade, reflectând disfuncția contractilă regională (linii verticale continue). În decurs de 1 minut, presiunea diastolică a VS începe să crească (săgeți) și este asociată cu o reducere a presiunii sistolice. Denivelarea semnificativă a ST începe după creșterea presiunii telediastolice VS (c). La rezoluția spontană a ischemiei (creșterea CSO2S), modificările se rezolvă. Fiecare episod a durat 2 minute și nu a fost asociat cu dureri în piept. LVP = presiunea ventriculară stângă. (Modificat din Chierchia S, Brunelli C, Simonetti I, et al: Sequence of events in angina at rest: Primary reduction in coronary flow. Circulation 61:759, 1980.)

ODIHNĂ

20 40 60 80 100

FLUX SUBENDOCARDIAL

(% control)

FLUX SUBENDOCARDIAL

B (% regiune normală)

FIGURA 49-23 Potrivirea perfuzie-contracție în timpul ischemiei acute. Reducerile relative ale funcției (îngroșarea peretelui regional) sunt proporționale cu reducerea relativă a fluxului subendocardic măsurată cu microsfele la câinii conștienți. Această relație este menținută pe o gamă largă de frecvențe cardiace în timpul autoreglării (A), precum și în timpul efortului cu stenoză coronariană fixă (B). În acest din urmă caz, intervențiile medicale care ameliorează ischemia îmbunătățesc atât fluxul subendocardic, cât și îngroșarea peretelui (WT) în timpul efortului. HR = ritmul cardiac. (A, Modificat de la Canty JM Jr: Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autorregulation in the unanesthetized dog. *Circ Res* 63:821, 1988; și Canty JM Jr, Giglia J, Kandath D: Effect of tachycardia on regional function and transmural myocardial pressure perfusions in *Circularis coronary perfusions*. 82:1815, 1990 B, modificat din Matsuzaki M, Guth B, Tajimi T, și colab.: Efectul combinației de diltiazem și atenolol asupra ischemiei miocardice regionale induse de efort la câinii conștienți 72:233, 1985.)

reduce dimensiunea infarctului miocardic și protejează inima de asomarea indusă de ischemie. Mecanismele preconditionării cronice implică sinteza proteinelor, cu reglarea în sus a formei inductibile de NOS (iNOS), ciclooxygenază (COX-2) și deschiderea canalului mitocondrial KATP. Un mecanism de protecție final, postcondiționarea miocardică,¹¹ se referă la capacitatea de a provoca protecție cardiacă prin producerea de ischemie intermitentă sau administrarea de agonști farmacologici în momentul reperfuziei. Are un mare potențial de a afecta leziuni ireversibile, deoarece poate fi indusă după stabilirea ischemiei miocardice, mai degrabă decât să necesite un pretratament³⁸ (Fig. 49-25). Protecția are loc în principal prin activarea căilor kinazei de salvare a leziunilor de reperfuzie, limitând astfel deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale.⁴⁵ Un număr de studii clinice mici, folosind postcondiționare mecanică sau farmacologică, sunt promițătoare.⁴⁵ Cu toate acestea, studiile clinice controlate randomizate mari sunt necesare pentru a dovedi eficacitatea acestor abordări adjuvante în stabilirea reperfuziei. tratamentul infarctului miocardic acut.⁴⁶

Miocard uluit

Funcția miocardică se normalizează rapid după episoade unice de ischemie care durează mai puțin de 2 minute. Pe măsură ce ischemia crește în durată și/sau severitate, apare o întârziere temporală în recuperarea funcției, în ciuda faptului că fluxul sanguin a fost restabilit. Funcția miocardică regională rămâne deprimată până la 6 ore după rezoluția ischemiei după o ocluzie de 15 minute în absența necrozei tisulare, fenomen numit asomare miocardică⁴ (Fig. 49-26). O caracteristică definitorie a asomării miocardice izolate este că funcția rămâne deprimată în timp ce perfuzia miocardică în repaus este normală.⁴¹ Astfel, există o disociere a relației strânse obișnuite între fluxul subendocardic și funcție. Miocardul uluit se dezvoltă și după ischemia indusă de cerere. De exemplu, ischemia indusă de efort

poate duce la o funcție regională deprimată distală față de stenoza coronariană timp de ore după restabilirea perfuziei, iar ischemia repetitivă poate duce la asomare cumulativă. Ischemia subletală prelungită, așa cum se observă în hibernarea pe termen scurt, duce la uimire la restabilirea perfuziei, care poate dura până la o săptămână pentru a se rezolva în absența necrozei și poate fi o cauză importantă a miocardului disfuncțional reversibil în cazul unei reduceri acute a fluxului ca în cazul unui sindrom coronarian acut. Miocardul uluit este, de asemenea, responsabil pentru disfuncția postoperatorie a pompei după bypass cardiopulmonar. În cele din urmă, zonele de miocard uluit pot coexista cu miocardul rănit ireversibil, contribuind la îmbunătățirea funcției dependente de timp după infarctul miocardic.

Miocardul asomat acut este important de recunoscut din punct de vedere clinic, deoarece funcția contractilă se normalizează în timpul stimulării cu diverși agenți inotropi, inclusiv agonști beta-adrenergici. Spre deosebire de alte stări disfuncționale, funcția se va normaliza spontan în decurs de 1 săptămână, cu condiția să nu existe ischemie recurentă. Dacă se dezvoltă episoade repetitive de ischemie reversibilă înainte ca funcția să se normalizeze, ele pot provoca o stare de disfuncție persistentă sau uimire cronică. Mecanismul celular de asomare implică probabil o leziune miocardică mediată de radicali liberi și o sensibilitate redusă la calciu a miofilamentului (Bolli și Marban, 1999 [lectura clasică]).

Miocardul cronic hibernant

Miocardul disfuncțional viabil este definit ca orice regiune miocardică în care funcția contractilă se îmbunătățește după revascularizare coronariană.^{47,48} Această definiție largă a disinerגיעi reversibile include trei categorii distincte cu mecanisme fiziopatologice destul de diverse, care sunt rezumate în Tabelul 49-2. Normalizarea completă a funcției este regula după ischemia acută, dar excepția în miocardul disfuncțional cronic. Ocluziile scurte sau ischemia moderată prelungită (hibernare de scurtă durată) vor duce la asomarea postischemică în absența infarctului, recuperarea funcțională completă având loc rapid (în decurs de 1 săptămână după reperfuzie). Cursul în timp al îmbunătățirii depinde aproximativ de durata și severitatea episodului ischemic. Disinergia reversibilă cu îmbunătățirea funcțională întârziată poate apărea și din remodelarea structurală a inimii care este independentă de ischemie sau de o stenoză coronariană (de exemplu, remodelarea miocardică la distanță în insuficiența cardiacă sau volumul redus al infarctului care apare în primele săptămâni după reperfuzia coronariană). Aceste din urmă condiții pot fi identificate cu ușurință atunci când se iau în considerare cadrul clinic, anatomia coronariană și evaluarea perfuziei miocardice. Multe studii clinice au evaluat prezența rezervei contractile în timpul administrării dobutaminei ca un predictor al recuperării funcționale. Deși acest lucru identifică probabilitatea recuperării funcționale (vezi capitolul 14), nu poate distinge diferitele stări patofiziologice care stau la baza disinerגיעi reversibile. Înțelegerea cauzei poate fi importantă în măsura în care afectează cursul în timp și amplitudinea recuperării funcționale după revascularizare la pacienții supuși revascularizării pentru a trata insuficiența cardiacă ischemică.⁴⁸

Disfuncția segmentară cronică care decurge din episoade repetitive de ischemie (frecvent silențioasă din punct de vedere clinic) este frecventă și prezentă la

CONSECINTELE ISCHEMIEI ACUTE

ITİ

D

CE

Si

Z)

tj HO CC

um 0 cc

X

>20 min

Infarct

>5 ore

<20 min

Ocluzie parțială

Ocluzie totală

<5 ore

Ischemie acută

Infarct petetic

Post-
condiționare

Precondiționare

CONSECINȚELE ICHEMIEI CRONICE REPETITIVE

J Rezervă de debit

FIGURA 49-24 Efectele ischemiei asupra funcției VS și leziuni ireversibile. Ventriculogramele ilustrează disfuncția contractilă (linii întrerupte și săgeți). A, Consecințele ischemiei acute. O scurtă ocluzie totală (dreapta) sau o ocluzie parțială prelungită (cauzată de o stenoză acută de grad înalt, stânga) duce la o disfuncție contractilă acută proporțională cu reducerea fluxului sanguin. Leziunea ireversibilă începe după 20 de minute după o ocluzie totală, dar este întârziată cu până la 5 ore după o ocluzie parțială (sau cu colaterale semnificative) cauzată de hibernarea pe termen scurt. Când reperfuzia este stabilită înainte de debutul leziunii ireversibile, se

dezvoltă miocardul asomat, iar timpul necesar pentru refacerea funcției este proporțional cu durata și severitatea ischemiei. În cazul ischemiei prelungite, asomarea în miocardul viabil coexistă cu infarctul subendocardic și reprezintă o cantitate variabilă de disfuncție ireversibilă. Dimensiunea infarctului experimental poate fi redusă prin mecanisme cardioprotectoare. Ocluzia intermitentă în momentul reperfuziei (postcondiționare) poate limita dimensiunea infarctului. De asemenea, episoadele scurte de ischemie care preced ischemia prelungită provoacă protecție împotriva infarctului de la ischemie prelungită (precondiționare). B, Efectele ischemiei cronice repetitive asupra funcției distale de o stenoză. Pe măsură ce severitatea stenozei crește, rezerva de flux coronarian scade și frecvența ischemiei reversibile crește. Ischemia repetitivă reversibilă duce inițial la preconditionarea cronică împotriva infarctului și a asomării (nu este prezentată). Ulterior, are loc o progresie treptată de la disfuncția contractilă cu flux normal de repaus (miocard uluit cronic) la disfuncție contractilă cu flux de repaus deprimat (miocard hibernant). Această tranziție este legată de semnificația fiziologică a unei stenoze coronariene și poate apărea într-o perioadă de timp de 1 săptămână sau se poate dezvolta cronic în absența unei angine severe. Răspunsul celular în timpul progresiei către miocardul hibernant cronic este variabil, unii pacienți prezentând o adaptare reușită cu moarte celulară redusă și fibroză, iar alții dezvoltând modificări degenerative greu de distins de infarctul subendocardic. Consultați textul pentru discuții suplimentare.

< LU Q

LU

O

Reperfuzia ischemiei

Leziune ischemică

Salvarea reperfuziei

Leziune de reperfuzie

o

3

0)

-s

E

oo

Q.

> TIMP

POSTCONDITIONARE

FIGURA 49-25 Conceptul de leziune de reperfuzie letală. În timpul ischemiei, leziunea celulară ireversibilă care duce la moartea celulei are loc în zona de risc ischemic într-o manieră dependentă de timp. În absența reperfuziei, leziunea ischemică va ucide progresiv tot mai multe celule (linie întreruptă). Reperfuzia oprește procesul de moarte celulară ischemică, dar în stadiile sale incipiente impune leziuni care au ca rezultat moartea ulterioară a celulelor. Aceasta depășește daunele care ar fi produse numai de ischemie și se numesc leziune de reperfuzie letală. Rezultatul net este că țesutul reperfuzat încă susține mai puțină moarte celulară decât ar avea loc în țesutul ischemic fără reperfuzie. Dirijarea morții celulare din cauza leziunii de reperfuzie are potențialul de a maximiza salvarea celulelor. Postcondiționarea aplicată la debutul reperfuziei limitează amploarea leziunii de reperfuzie și poate maximiza salvarea miocardică. (Modificat din Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al: Postconditioning and protection from reperfusion injury: Where do we stand? Poziție de la Grupul de lucru de biologie celulară a inimii Societății Europene de Cardiologie. Cardiovasc Res 87:406, 2010)

O

g

0)

3 Q. z

o

Q.

ŞT i/T

ro

3 S'

TABELUL 49-2 Miocard disfuncțional viabil: modele de rezervă contractilă, perfuzie în repaus și recuperarea temporală a funcției după revascularizare

cel puțin o zonă de distribuție coronariană la peste 60% dintre pacienții cu cardiomiopatie ischemică (fig. 49-27). Când fluxul de repaus relativ la o regiune îndepărtată este normal în miocardul disfuncțional distal de o stenoză, regiunea este stupefiată cronic. În schimb, atunci când fluxul relativ de repaus este redus în absența simptomelor sau semnelor de ischemie, este prezent miocardul hibernant. Deși anterior controversele privind dacă fluxul este normal sau redus în repaus a fost o problemă, ambele entități există la pacienți și reprezintă extreme în spectrul răspunsurilor adaptive și dezadaptative la ischemia cronică reversibilă. Studiile de viabilitate sunt necesare în primul rând pentru a distinge infarctul de miocardul hibernant, deoarece miocardul este întotdeauna viabil atunci când fluxul de repaus este normal.³⁹

Inițial s-a crezut că miocardul hibernant a apărut dintr-o reducere primară a fluxului similar modelelor experimentale de ischemie moderată prelungită și hibernare pe termen scurt. În timp ce acesta este un mecanism plauzibil pentru dezvoltarea miocardului hibernant în asociere cu un sindrom coronarian acut, studiile experimentale au demonstrat ulterior că infarctul subendocardic întârziat este regula mai degrabă decât excepția atunci când reducerile moderate ale fluxului sunt menținute mai mult de 24 de ore. Studii în serie la animale (Fallavollita et al., 1997 [lectura clasică]) au demonstrat acum că reducerile fluxului relativ de repaus sunt o consecință mai degrabă decât o cauză a disfuncției contractile.⁴¹ Această paradigmă, relevantă pentru CAD cronică, a fost propusă după studii experimentale cu o stenoză lent progresivă a arterei descendente anterioare stângi, care a demonstrat că stenoza arterială descendentă anterioară stângă lent progresivă, în concordanță cu stenoza arterială descendentă anterioară stângă, în concordanță cu stenoza normală a stării cronice de repaus dezvoltarea miocardului hibernant după 3 luni^{41,49} (Fig. 49-28). Progresia de la miocardul amețit cronic (cu flux normal de repaus) la miocardul hibernant (cu flux redus) este legată de semnificația funcțională a stenozei cronice care alimentează regiunea și este probabil o reflectare a înclinației acestora de a dezvolta ischemie repetitivă indusă de cerere sau de ofertă. Această progresie poate fi observată în mai puțin de o săptămână după plasarea unei stenoze critice care epuizează rezerva de flux coronarian.⁵⁰ Pe măsură ce disfuncția regională progresează de la miocardul asomat cronic la hibernarea, miocitul capătă caracteristici regionale similare cu cele dintr-o inimă explantată cu insuficiență avansată. În mod normal perfuzată zona la distanță cardiacă

Boli cardiovasculare aterosclerotice

0

10.1

WT

(mm)

6.3

OCCL.

R-1 min

R-15 min

200

LVP

(mm Hg)

0

10.1

WT

(mm)

A 6.3

R-30 min

R-1 oră

R-3 ore

R-24 ore

FIGURA 49-26 Miocard uluit. A, Asomare miocardică după o scurtă ocluzie totală (OCCL.). Îngroșarea peretelui (WT) măsurată prin cristale ultrasonice este diskinetică, cu subțierea sistolică în timpul ocluziei. După reperfuzie (R), funcția este complet normală după 24 de ore. B, Asomare miocardică după o ocluzie parțială prelungită. În timpul ischemiei acute (cercuri roșii), există o hibernare pe termen scurt, reflectând o potrivire acută între fluxul redus, îngroșarea pereților și metabolism. Cu reperfuzie (pătrate albastre), WT rămâne deprimat și revine treptat la normal după 1 săptămână. LVP = presiunea ventriculară stângă. (A, Modificat din Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, et al: Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. Am J Physiol 234:H653, 1978; B, modified from Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS, et al: Sustained coronary steady regionalis, et al. recuperare după reperfuzie Circulation 68:170, 1983.)

miocitele pot fi normale sau pot lua modificări structurale similare regiunii disfuncționale. Unele dintre răspunsurile celulare majore sunt rezumate aici.

Apoptoza, pierderea miocitelor și pierderea miofibrilare. Frecvența morții focale a miocitelor din apoptoză variază în timpul dezvoltării miocardului disfuncțional viabil și, prin urmare, este probabil responsabilă pentru variabilitatea frecvenței apoptozei atunci când se analizează biopsiile de la pacienți. (Fig. 49-29 și Fig. e49-6). Pierderea miocitelor are ca rezultat hipertrofia regională compensatorie a miocitelor pentru a menține grosimea aproximativ normală a peretelui. Caracteristicile microscopice și ultrastructurale ale miocardului hibernant din probele de biopsie transmurală sunt caracterizate prin creșteri mici ale țesutului conjunctiv interstițial, pierderea miofibrilă (mioliza), depunerea crescută de glicogen și mini-mitocondrii. Modelele animale experimentale ale miocardului hibernant dezvoltă, de asemenea, aceste modificări structurale în doar 2 săptămâni, dar ele sunt prezente și în regiuni îndepărtate ale inimii, în mod normal perfuzate. Astfel, deși dediferențierea celulară fusese

ZONA MIOCITARE

MIOCITELE APOPTOTICE

o

3

0)

E oo

Q.

0 g

Q)

□ î_

o

Q)

-: Q.

<7T

Falsă □ Hibernare

Telecomanda * P <0,05 vs. Sham

FIGURA e49-6 Pierderea progresivă a miocitelor și hipertrofia celulară compensatorie în miocardul hibernant. Datele pentru regiunile LAD hibernante sunt comparate cu cele pentru regiunile îndepărtate, precum și cu cele pentru regiunile LAD de la animale normale. Progresia de la miocardul asomit cronic la cel hibernant este însoțită de apoptoza regională a miocitelor. Deși acest lucru are loc în doar 1 din 5000 de miocite în orice moment, este un proces continuu care, de-a lungul mai multor luni, duce la pierderi substanțiale de miocite. Rezultatul este o reducere de aproximativ 30% a numărului nuclear de miocite fără fibroză semnificativă, deoarece zona miocitelor rămâne în esență normală. Acesta din urmă este rezultatul hipertrofiei celulare compensatorii a miocitelor (vezi Fig. 49-29). (De la Lim H, Fallavollita JA, Hard R și colab.: Pierderea miocitelor regionale mediată de apoptoză profundă și hipertrofie compensatoare la porcii cu miocard hibernant. Circulation 100:2380, 1999.)

HIBERNAT CRONIC ULUI

FIGURA 49-28 Progresia de la miocardul asomat cronic la cel hibernant pe măsură ce severitatea stenozei crește la porcii cu miocard disfuncțional viabil de la o stenoză LAD cronică. Sunt prezentate măsurătorile debitului transmural (microsfere) în repaus și vasodilatația adenozei, împreună cu absorbția regională de FDG (în condiții de post). Mai jos sunt prezentate severitatea stenozei angiografice și scorul mișcării peretelui anterior—3, normal; 2, hipokinezie ușoară; 1, hipokinezie severă;

0, akinezie. Pe măsură ce severitatea stenozei crește în timp, există o reducere a fluxului vasodilatator (adenozină) în regiunea LAD. Inițial, există hipokineză anterioară, cu un flux normal de repaus în concordanță cu miocardul asomnit cronic. După 3 luni, stenoza progresează spre ocluzie cu miocard dependent de colateral. Fluxul subendocardic este redus critic și există o reducere a fluxului de repaus către cele două treimi interioare ale miocardului LAD. În acest moment, miocardul hibernant este prezent și nu există dovezi de infarct. Progresia temporală a anomaliilor demonstrează că asomarea cronică precede dezvoltarea miocardului hibernant. Spre deosebire de hibernarea pe termen scurt rezultată din ischemia acută, reducerea fluxului de repaus este o consecință, mai degrabă decât o cauză, a disfuncției contractile. Endo = endocard; Epi = epicard; FDG = 18F-2-fluor-2-deoxiglucroză; LAD = artera descendentă anterioară stângă. (Modificat din Fallavollita JA, Canty JM Jr: Differential 18 F-2-deoxyglucose uptake in viable dysfunctional myocardium with normal resting perfusion: Evidence for chronic asomning in pigs. Circulation 99:2798, 1999.)

74 ± 5% 83 ± 6% 97 ± 2% t

± 0,1 1,5 ± 0,3 0,7 ± 0,2 t

t P <0,05 vs. 1 lună

subliniate ca mecanism de adaptare, modificările ultrastructurale globale probabil nu sunt legate cauzal de răspunsurile regionale la ischemie în miocardul hibernant.^{39,48.}

Supraviețuire celulară și program antiapoptotic ca răspuns la ischemia repetitivă. Variabilitatea în reglarea căilor de supraviețuire celulară ca răspuns la ischemia repetitivă a fost bine documentată. Unele studii au demonstrat o reglare în sus a mecanismelor cardioprotective ca răspuns la ischemia reversibilă repetitivă, care poate fi operativă în reducerea morții celulelor miocitelor și a fibrozei în context cronic. studiile la animale fără insuficiență cardiacă, proteinele antiapoptotice și de stres, cum ar fi HSP-70, s-au dovedit a fi suprarregulate⁵⁶, în timp ce creșterea proteinelor proapoptotice și un profil de moarte celulară progresivă și fibroză au fost raportate în biopsiile umane ale pacienților cu miocard hibernant și insuficiență cardiacă. complexitatea exprimării temporale a răspunsurilor adaptative și dezadaptative în miocardul supus ischemiei cronice repetitive. În acest sens, semnificația fiziologică a unei stenoze (adică, rezerva de flux coronarian) a fost demonstrată a fi un determinant major al adaptărilor miocardice intrinseci la ischemie.⁵⁷

Metabolismul și energia în miocardul hibernat. Odată adaptat, răspunsul metabolic și contractil al miocardului hibernant pare a fi disociat de determinanții externi ai sarcinii de muncă. Ca rezultat, pot apărea creșteri submaximale ale consumului de oxigen fără a duce imediat la ischemie subendocardică.⁵⁸ Experimental, regiunea miocardică hibernantă pare să opereze într-o gamă mai mică a relației normale de aprovizionare-cerere a miocardului într-un mod similar cu cel al inimii cu defecțiune nonischemică. Deși conținutul de glicogen este

crescut, ratele maxime de absorbție a glucozei în timpul stimulării cu insulină nu sunt modificate. Recent, studiile mitocondriilor izolate de la porci cu miocard hibernant au demonstrat modificări ale respirației mitocondriale⁵⁹ cu o reducere a utilizării energiei și a consumului de oxigen.⁶⁰ Acest lucru încetinește utilizarea ATP și menține, probabil, viabilitatea celulară în timpul ischemiei acute suprapuse. Analiza proteomică a demonstrat o reducere a multiplelor proteine implicate în metabolismul oxidativ și transportul de electroni.⁵⁶

Neomogenitate în inervația simpatică, răspunsurile beta-adrenergice și moartea subită. Răspunsul contractil al miocardului hibernant este tocit și parțial legat de o reglare regională în jos a cuplării adenilic ciclazei beta-adrenergice, similar cu cel găsit la nivel global în insuficiența cardiacă avansată. Neomogenitatea rezultată în funcția nervului simpatic miocardic poate fi unul dintre motivele responsabile pentru vulnerabilitatea miocardului hibernant experimental de a dezvolta aritmii ventriculare letale și fibrilație ventriculară.⁶³ Astfel, inversarea instabilității electrice, precum și îmbunătățirea disfuncției contractile pot explica impactul pozitiv al supraviețuirii coronariene, revascularizare⁴⁸. miocardul denervat rămâne un predictor puternic al morții aritmice la pacienții cu cardiomiopatie ischemică.⁶⁴

Adaptare cu succes versus degenerare în miocardul în hibernare. Există o divergență considerabilă între studiile privind patologia miocardului hibernant reversibil disenergic. La o extremă, unii cercetători cred că este destinat să sufere moartea ireversibilă a miocitelor, ceea ce este susținut de date care arată cantități mari de fibroză (mai mult de 30% din țesut) și metabolismul fosforic de energie înaltă marcat anormal și prin analize retrospective care sugerează că gradul de fibroză este legat de durata hibernării, în care miocardul nu este în alte circumstanțe⁵². trăsătură proeminentă cu energia miocardică normală în repaus, sugerând că miocardul în hibernare poate fi susținut pentru perioade lungi de timp fără degenerare progresivă. reduceri ale fluxului coronarian sub pragul necesar pentru menținerea viabilității miocitelor.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Factorii majori care determină perfuzia miocardică și livrarea de oxigen care au fost stabiliți cu mai bine de 30 de ani în urmă au fost încorporați în gestionarea actuală a anginei și au rezistat testului timpului. Înțelegerea de bază a comportamentului mecanic fluid al stenozelor coronariene a fost, de asemenea, tradusă în laboratorul de cateterism cardiac, unde sunt obținute în mod obișnuit măsurători ale presiunii coronare distale de o stenoză și ale fluxului coronarian. Aceste concepte fiziologice facilitează acum luarea deciziilor clinice de rutină într-un mod care afectează în mod favorabil rezultatele.

În ciuda progresului în progresul înțelegerii noastre mecanice a circulației coronariene și a ischemiei miocardice în sănătate și boală, rămân lacune importante în cunoștințele noastre de bază, precum și în traducerea acestor cunoștințe în îngrijirea clinică. De exemplu, de ce unii pacienți dezvoltă colaterale coronariene și/sau adaptări intrinseci la ischemie repetitivă, în timp ce alții suferă degenerescență structurală progresivă, rămâne neclar. Cercetările de bază au identificat importanța factorilor fizici, cum ar fi stresul de forfecare și

presiunea coronariană locală în reglarea vaselor izolate de rezistență coronariană, dar modul în care acestea interacționează într-o rețea vasculară complexă pentru a produce fenomenul de autoreglare și vasodilatație coronariană metabolică rămâne fără răspuns. În cele din urmă, deși anomaliile în controlul microcirculației coronariene pot fi la fel de importante ca severitatea stenozei în determinarea simptomelor ischemiei miocardice, precum și a riscului pentru evenimente coronariene ulterioare, înțelegerea noastră a mecanismelor fiziologice și celulare responsabile de disfuncția microvasculară este limitată. Este necesară continuarea investigației translaționale de la bancă la noptiere în aceste domenii și în alte domenii pentru a avansa cunoștințele noastre fundamentale despre controlul circulator coronarian și pentru a îmbunătăți îngrijirea pacienților cu boală cardiacă ischemică cronică.

Lista clasică de lectură

Bache RJ: Efectele hipertrofiei asupra circulației coronariene. *Prog Cardiovasc Dis* 31:403, 1988.

Bolli R, Marban E: Mecanismele moleculare și celulare ale asomării miocardice. *Physiol Rev* 79:609, 1999.

Fallavollita JA, Perry BJ, Canty JM, Jr: depunerea de 18F-2-deoxiglucroză și fluxul regional la porcii cu miocard disfuncțional cronic: dovezi pentru variațiile transmurale ale miocardului hibernant cronic. *Circulation* 95:1900, 1997.

Feigl EO: Fiziologia coronariană. *Physiol Rev* 63:1, 1983.

Furchgott RF, Zawadzki JV: Rolul obligatoriu al celulelor endoteliale în relaxarea mușchiului neted arterial de către acetilcolină. *Nature* 288:373, 1980.

Heusch G: Miocardul hibernant. *Physiol Rev* 78:1055, 1998.

Hoffman JI, Spaan JA: Relații presiune-flux în circulația coronariană. *Physiol Rev* 70:331, 1990.

Klocke FJ: Fluxul sanguin coronarian la om. *Prog Cardiovasc Dis* XIX:117, 1976.

Klocke FJ: Măsurări ale fluxului sanguin coronarian și gradul de stenoză: implicații clinice actuale și incertitudini continue. *J Am Coll Cardiol* 1:31, 1983.

Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M și colab.: Hibernarea miocardică cronică la om. De la noptieră la bancă. *Circulation* 95:1961, 1997.

Referințe

Controlul fluxului sanguin coronarian

Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH și colab.: Circulația periferică. *Compr Physiol* 2:321, 2012.

Duncker DJ, Bache RJ: Reglarea tonusului vasomotor coronarian în condiții normale și în timpul hipoperfuziei miocardice acute. *Pharmacol Ther* 86:87, 2000.

Davis MJ, Hill MA, Kuo L: Reglarea locală a perfuziei microvasculare. În Tuma RF, Duran WN, Ley K (eds): *Microcirculation*. Boston, Elsevier, 2008, p. 161.

Zhang C, Rogers PA, Merkus D și colab: Reglarea rezistenței microvasculare coronariene în sănătate și boală. În Tuma RF, Duran WN, Ley K (eds): *Microcirculation*. Boston, Elsevier, 2008, p. 521.

Liu Y, Bubolz AH, Mendoza S, et al: H₂O₂ este factorul transferabil care mediază dilatarea indusă de flux în arteriolele coronare umane. *Circ Res* 108:566, 2011.

Duncker DJ, Bache RJ: Reglarea fluxului sanguin coronarian în timpul efortului. *Physiol Rev* 88:1009, 2008.

Liu Y, Gutterman DD: Controlul vascular la om: Focus pe microcirculația coronariană. *Basic Res Cardiol* 104:211, 2009.

Miura H, Wachtel RE, Liu Y și colab.: Dilatarea indusă de flux a arteriolelor coronare umane: Rolul important al canalelor K⁺ activate de Ca²⁺. *Circulation* 103:1992, 2001.

Dube S, Canty JM, Jr: Vasodilatația indusă de forfecare în arterele conductelor coronare porcine este independentă de eliberarea de oxid nitric. *Am J Physiol* 280:H2581, 2001.

Beyer AM, Gutterman DD: Reglarea microcirculației coronariene umane. *J Mol Cell Cardiol* 52:814, 2012.

Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, et al: Mecanisme de reglare a fluxului coronarian metabolic. *J Mol Cell Cardiol* 52:794, 2012.

Sato A, Terata K, Miura H și colab.: Mecanismul vasodilatației la adenozină în arteriolele coronare de la pacienții cu boli de inimă. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1633, 2005.

Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al: vasoconstricție coronariană a-adrenergică și ischemie miocardică la om. *Circulație* 101:689, 2000.

Konidala S, Gutterman DD: Vasospasmul coronarian și reglarea fluxului sanguin coronarian. *Prog Cardiovasc Dis* 46:349, 2004.

Druz RS: Progrese actuale în imagistica de perfuzie de stres farmacologic vasodilatator. *Sem Nucl Med* 39:204, 2009.

Zong P, Tune JD, Downey HF: Mecanisme ale echilibrului cererii/aprovizionării cu oxigen în ventriculul drept. *Exp Biol Med (Maywood)* 230:507, 2005.

Evaluarea fiziologică a stenozei arterei coronare

Gould KL: Fluxul coronar depășește anatomia coronariană? J Am Coll Cardiol Img 2:1009, 2009.

Kern MJ, Lerman A, Bech JW și colab.: Evaluarea fiziologică a bolii coronariene în laboratorul de cateterism cardiac. O declarație științifică a Comitetului Asociației Americane a Inimii pentru Cateterizare Cardiacă de Diagnostic și Intervențional, Consiliul pentru Cardiologie Clinică. Circulație 114:1321, 2006.

Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL: Discordanța dintre rezerva de flux coronarian și rezerva de flux fracționară se datorează metodologiei sau fiziopatologiei coronariene relevante din punct de vedere clinic? J Am Coll Cardiol Img 5:193, 2012.

Berwick ZC, Dick GM, Tune JD: Miezul problemei: disfuncția coronariană în sindromul metabolic. J Mol Cell Cardiol 52:848, 2012.

Pijls NH, Sels JW: Măsurarea funcțională a stenozei coronariene. J Am Coll Cardiol 59:1045, 2012.

Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JJ și colab.: Baza fiziologică a indicilor hemodinamici coronarieni utilizați clinic. Circulație 113:446, 2006.

Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al: Rezerva de flux fracționată versus angiografie pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate. N Engl J Med 360:213, 2009.

De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B și colab: PCI ghidat de rezerve de flux fracțional versus terapia medicală în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 367:991, 2012.

Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al: Ateroscleroza coronariană obstructivă și boala cardiacă ischemică: o legătură evazivă! J Am Coll Cardiol 60:951, 2012.

Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, et al: Alertă roșie pentru inima femeilor: Nevoia urgentă de mai multe cercetări și cunoștințe privind bolile cardiovasculare la femei. Actele atelierului desfășurat la Bruxelles privind diferențele de gen în bolile cardiovasculare, 29 septembrie 2010. Eur Heart J 32:1362, 2011.

Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN și colab.: Spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară anormală a fosforului miocardic-31 la femeile cu durere toracică, dar angiografii coronariene normale. N Engl J Med 342:829, 2000.

Camici PG, Olivotto I, Rimoldi OE: Circulația coronariană și fluxul sanguin în hipertrofia ventriculară stângă. J Mol Cell Cardiol 52:857, 2012.

Lanza GA, Crea F: Disfuncție microvasculară coronariană primară: prezentare clinică, fiziopatologie și management. Circulație 121:2317, 2010.

Herrmann J, Kaski JC, Lerman A: Disfuncția microvasculară coronariană în cadrul clinic: de la mister la realitate. Eur Heart J 33:2771, 2012.

Lardizabal JA, Deedwania PC: Proprietățile anti-ischemice și anti-anginoase ale statinelor. *Curr Atheroscler Rep* 13:43, 2011.

Circulația colaterală coronariană

Meier P, Gloekler S, Zbinden R, și colab.: Efectul benefic al colateralilor recrutabili: un studiu de urmărire de 10 ani la pacienții cu boală coronariană stabilă supuși măsurărilor colaterale cantitative. *Circulație* 16:975, 2007.

Schaper W: Circulația colaterală: trecut și prezent. *Basic Res Cardiol* 104:5, 2009.

Simons M: Angiogeneza: Unde ne aflăm acum? *Circulation* 111:1556, 2005.

Seiler C: Circulația colaterală coronariană umană. *Eur J Clin Invest* 40:465, 2010.

Suzuki G, Iyer V, Lee TC și colab.: Celulele stem mezenchimale autologe mobilizează celulele progenitoare ale măduvei osoase cKit+ și CD133+ și îmbunătățesc funcția regională în miocardul hibernant. *Circ Res* 109:1044, 2011.

Consecințele metabolice și funcționale ale ischemiei

Kloner RA, Jennings RB: Consecințele ischemiei scurte: uimirea, preconditionarea și implicațiile lor clinice: Partea 1. *Circulație* 104:2981, 2001.

Downey JM, Cohen MV: Reducerea dimensiunii infarctului în contextul infarctului miocardic acut. *Prog Cardiovasc Dis* 48:363, 2006.

Heusch G, Schulz R, Rahimtoola SH: Hibernarea miocardică: un echilibru delicat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H984, 2005.

Dorn GW, 2nd, Diwan A: Motivul pentru resuscitarea cardiomiocitelor în salvarea miocardică. *J Mol Med* 86:1085, 2008.

Canty JM, Jr, Suzuki G: Perfuzia și contracția miocardului în ischemia acută și boala cardiacă ischemică cronică. *J Mol Cell Cardiol* 52:822, 2012.

Kloner RA, Jennings RB: Consecințele ischemiei scurte: uimirea, preconditionarea și implicațiile lor clinice: Partea 2. *Circulație* 104:3158, 2001.

Bolli R: Faza târzie a preconditionării. *Circ Res* 87:972, 2000.

Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Jiang R și colab.: Preconditionare și postconditionare: cardioprotecție înnăscută de leziuni de ischemie-reperfuzie. *J Appl Physiol* 103:1441, 2007.

Schwartz Longacre L, Kloner RA, Arai AE și colab.: Noi orizonturi în cardioprotecție: Recomandări din 2010 atelierul National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulație* 124:1172, 2011.

Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F și colab.: Postcondiționare și protecție împotriva leziunilor de reperfuzie: unde stăm? Lucrare de poziție a Grupului de lucru de biologie celulară a inimii Societății Europene de Cardiologie. Cardiovasc Res 87:406, 2010.

Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM și colab.: Disfuncția ventriculară stângă ischemică cronică: de la fiziopatologie la imagistică și integrarea acesteia în practica clinică. J Am Coll Cardiol Img 1:536, 2008.

Canty JM, Jr, Fallavollita JA: Hibernarea miocardului. J Nucl Cardiol 12:104, 2005.

Canty JM, Jr, Fallavollita JA: Hibernarea cronică și uimirea cronică: un continuum. J Nucl Cardiol 7:509, 2000.

Thomas SA, Fallavollita JA, Borgers M, et al: Disociarea adaptărilor regionale la ischemie și mioliza globală într-un model accelerat de porc al miocardului cronic hibernant. Circ Res 91:970, 2002.

Dispersyn GD, Borgers M, Flameng W: Apoptoza în miocardul hibernant cronic: dormit până la moarte? Cardiovasc Res 45:696, 2000.

Elsasser A, Vogt AM, Nef H și colab.: Miocardul uman hibernant este pus în pericol de moartea celulelor apoptotice și autofagice. J Am Coll Cardiol 43:2191, 2004.

Thijssen VL, Borgers M, Lenders MH și colab.: Variații temporale și spațiale ale expresiei proteinelor structurale în timpul progresiei de la miocardul stupefiat la cel hibernant. Circulație 110:3313, 2004.

Depre C, Vatner SF: Mecanisme de supraviețuire celulară în hibernarea miocardică. Trends Cardio-vasc Med 15:101, 2005.

Kim SJ, Peppas A, Hong SK și colab.: Asomarea persistentă induce hibernarea și protecția miocardică: flux/funcție și mecanisme metabolice. Circ Res 92:1233, 2003.

Pagina B, Young R, Iyer V și colab.: Reglarea regională persistentă în enzimele mitocondriale și reglarea în creștere a proteinelor de stres la porcine cu miocard cronic hibernant. Circ Res 102:103, 2008.

Pagina BJ, Young RF, Suzuki G, și colab: Semnificația fiziologică a unei stenoze coronariene afectează diferențial contractilitatea și funcția mitocondrială în miocardul viabil disfuncțional cronic. Basic Res Cardiol 108:354, 2013.

Fallavollita JA, Malm BJ, Canty JM, Jr: Miocardul hibernant păstrează rezerva metabolică și contractilă în ciuda reducerilor regionale ale fluxului, funcției și consumului de oxigen în repaus. Circ Res 92:48, 2003.

McFalls EO, Sluiter W, Schoonderwoerd K și colab: Adaptări mitocondriale în miocardul porcului ischemic cronic. J Mol Cell Cardiol 41:980, 2006.

Hu Q, Suzuki G, Young RF și colab: Reduceri ale consumului de O₂ mitocondrial și conservarea nivelurilor de fosfat cu energie ridicată după ischemia simulată în miocardul cronic hibernant. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297:H223, 2009.

Iyer V, Canty JM, Jr: Desensibilizarea regională a semnalizării receptorilor p-adrenergici la porci cu miocard în hibernare cronică. *Circ Res* 97:789, 2005.

Luisi AJ, Jr, Suzuki G, deKemp R, et al: Regional 11C-hydroxyfedrine retention in hibernating myocardium: Chronic inhomogeneity of sympathetic innervation in the absence of infarct. *J Nucl Med* 46:1368, 2005.

Canty JM, Jr, Suzuki G, Banas MD, et al: Hibernating myocard: Cronic adaptat la ischemie, dar vulnerabil la moarte subită. *Circ Res* 94:1142, 2004.

Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi J și colab.: Denervarea simpatică miocardică regională prezice riscul de stop cardiac brusc în cardiomiopatia ischemică. *J Am Coll Cardiol* 63:141, 2014.

Dispersyn GD, Ramaekers FC, Borgers M: Fiziopatologia clinică a miocardului hibernant. *Coron Artery Dis* 12:381, 2001.

50

CAUZELE DURILOR ACUTE DE PIRAC, 1057

Ischemia sau infarctul miocardic, 1057

Boala pericardică, 1057

Boli vasculare, 1058

Afecțiuni pulmonare, 1058

Afecțiuni gastrointestinale, 1059

Musculo-scheletice și alte cauze, 1059

CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC, 1059

Evaluare clinică, 1059

Evaluare inițială, 1059

Ajutoare de decizie, 1062

MANAGEMENT IMEDIAT, 1062

Protocoale și unități de durere toracică, 1062

Testare neinvazivă timpurie, 1065

REFERINȚE, 1066

Durerea toracică acută este unul dintre cele mai frecvente motive pentru a căuta îngrijire în departamentul de urgență (ED) și reprezintă aproximativ 8 milioane de vizite la urgență anual în Statele Unite. O astfel de durere sugerează sindromul coronarian acut (SCA), dar după evaluarea diagnostică, doar 15% până la 25% dintre pacienții cu durere toracică acută au de fapt SCA.^{1,2} Dificultatea constă în discriminarea pacienților cu SCA sau alte afecțiuni care pun viața în pericol de cei cu dureri toracice noncardiovasculare, care nu pun viața în pericol. Diagnosticul de SCA este ratat la aproximativ 2% dintre pacienți, ceea ce poate duce la consecințe substanțiale - de exemplu, mortalitatea pe termen scurt la pacienții cu infarct miocardic acut (IM) care sunt externați în mod eronat din ED crește de două ori față de cea așteptată pentru pacienții care sunt internați în spital. Pentru pacienții cu un risc mai scăzut de complicații, totuși, aceste preocupări trebuie să fie echilibrate cu costul și inconvenientul internării și cu riscul pentru complicații din teste și proceduri cu o probabilitate scăzută de îmbunătățire a rezultatelor pacientului.

Câteva progrese recente au îmbunătățit acuratețea și eficiența evaluării pacienților cu durere toracică acută, inclusiv markeri de sânge mai buni pentru leziuni miocardice³; ajutoare de decizie pentru stratificarea pacienților în funcție de riscul lor de complicații; testarea precoce la efort⁴; scanarea cu radionuclizi pentru subgrupuri de pacienți cu risc scăzut⁵ (vezi capitolul 16); tomografie computerizată multislice pentru evaluarea anatomică a bolii coronariene (CAD), embolie pulmonară (EP) și disecție aortică⁶ (vezi capitolul 18); și utilizarea unităților de durere toracică⁴ și a căilor critice pentru evaluarea eficientă și rapidă a pacienților cu risc scăzut.⁷

CAUZE ALE DURILOR ACUTE TORICE

Într-o populație tipică de pacienți supuși evaluării pentru durere toracică acută în ED, aproximativ 15% până la 25% au infarct miocardic acut sau angină instabilă.² Un procent mic are alte probleme care pun viața în pericol, cum ar fi EP sau disecția acută de aortă, dar majoritatea părăsesc ED fără un diagnostic sau cu un diagnostic de afecțiune non-cardiacă. Astfel de afecțiuni noncardiace includ sindroame musculo-scheletice, tulburări ale

viscerelor abdominale (inclusiv boala de reflux gastroesofagian) și afecțiuni psihologice (Tabelul 50-1).

Ischemie sau infarct miocardic

Cea mai frecventă cauză gravă a disconfortului toracic acut este ischemia sau infarctul miocardic (vezi capitolele 52 și 53), care apare atunci când aportul de oxigen miocardic este inadecvat pentru cerere. Ischemia miocardică apare de obicei în cadrul aterosclerozei coronariene, dar poate reflecta și componentele dinamice ale rezistenței vasculare coronariene. Spasmul coronarian poate apărea în arterele coronare normale sau, la pacienții cu boală coronariană, în apropierea plăcii aterosclerotice și în arterele coronare mai mici (vezi capitolul 49). Alte cauze mai puțin frecvente de afectare a fluxului sanguin coronarian includ sindroame care compromit orificiile sau lumina arterelor coronare, cum ar fi arterita coronariană, aortita proximală, disecția coronariană spontană, disecția aortică proximală, embolii coronarieni de la endocardita infecțioasă sau neinfecțioasă sau trombul în atrul stâng, sau puntea congenitală a ventrului stâng. arterele coronare (vezi capitolul 20).

Manifestarea clasică a ischemiei este angina, care este de obicei descrisă ca o presiune sau o strângere puternică în piept, o senzație de arsură sau dificultăți de respirație (vezi capitolul 11). Disconfortul radiază adesea către umărul, gâtul sau brațul stâng. De obicei, crește în intensitate pe o perioadă de câteva minute. Durerea poate începe cu exerciții fizice sau stres psihologic, dar SCA apare cel mai frecvent fără factori precipitanți evidenti.

Descrierile atipice ale durerii toracice reduc probabilitatea ca simptomele să reprezinte ischemie sau leziune miocardică. Liniile directoare ale Colegiului American de Cardiologie (ACC) și ale Asociației Americane de Inimă (AHA) menționează următoarele descrieri de durere necaracteristice ischemiei miocardice⁷:

Durere pleuritică (adică durere ascuțită sau asemănătoare cuțitului cauzată de mișcările respiratorii sau tuse)

Localizarea primară sau unică a disconfortului în regiunea abdominală mijlocie sau inferioară

Durere care poate fi localizată de vârful unui deget, în special peste apexul ventricularului stâng

Durerea produsă cu mișcarea sau palparea peretelui toracic sau a brațelor

Durere constantă care persistă multe ore

Episoade foarte scurte de durere care durează câteva secunde sau mai puțin

Durere care iradiază în extremitățile inferioare

Cu toate acestea, datele de la populații mari de pacienți cu durere toracică acută indică faptul că SCA apare la cei cu simptome atipice cu o frecvență suficientă încât niciun factor nu este suficient pentru a exclude diagnosticul de boală cardiacă ischemică acută. Medicii ar trebui să aibă în vedere „echivalentele anginei”, cum ar fi durerea de maxilar sau de umăr, în absența durerii în piept sau a dispneei, a greață sau vărsături și a diaforezei. În special, femeile, persoanele în vârstă și persoanele cu diabet zaharat pot avea mai multe șanse de a raporta simptome atipice de ischemie sau infarct miocardic (vezi capitolul 77). Datele din Registrul Național al Infarctului Miocardic demonstrează că printre pacienții spitalizați cu infarct miocardic, femeile – în special femeile tinere – sunt semnificativ mai puțin probabil decât bărbații să manifeste durere în piept. Nu este surprinzător, pacienții fără dureri toracice au avut o mortalitate mai mare în spital

Boala pericardică

Suprafața viscerală a pericardului este insensibilă la durere, la fel ca cea mai mare parte a suprafeței parietale. Prin urmare, cauzele neinfecțioase ale pericarditei (de exemplu, uremie; vezi capitolul 71) cauzează, de obicei, puțină sau deloc durere. În schimb, pericardita infecțioasă implică aproape întotdeauna pleura înconjurătoare, astfel încât pacienții experimentează de obicei dureri pleuritice cu respirație, tuse și schimbări de poziție. Înghițirea poate induce durere din cauza apropierei esofagului de

Boli cardiovasculare aterosclerotice

porțiunea posterioară a inimii. Deoarece diafragma centrală își primește alimentarea senzorială de la nervul frenic, iar nervul frenic ia naștere din al treilea până la al cincilea segment de col uterin al măduvei spinării, durerea din pericardita infecțioasă este frecvent resimțită în umeri și gât. Implicarea diafragmei mai lateral poate duce la simptome în partea superioară a abdomenului și a spatelui, creând astfel confuzie cu pancreatita sau colecistita. Pericardita cauzează ocazional o durere substernală constantă, zdrobitoare, asemănătoare cu cea a MI acut.⁹

Boala Vasculară

Disecția acută de aortă (vezi capitolul 57) determină de obicei un debut brusc al durerii chinuitoare, a cărei localizare reflectă locul și progresia disecției. Disecția aortică ascendentă tinde să se manifeste ca durere în linia mediană a părții anterioare a toracelui, iar disecția aortică descendentă posterioară tinde să provoace durere în partea din spate a toracelui. Disecțiile de aortă sunt rare, cu o incidență anuală estimată de 3 la 100.000 și apar de obicei în prezența factorilor de risc, inclusiv Marfan și Ehlers-Danlos.

sindroame, valva aortică bicuspidă, sarcină (pentru disecțiile proximale) și hipertensiune arterială (pentru disecțiile distale).

Emboliile pulmonare (vezi capitolul 73) provoacă adesea un debut brusc de dispnee și dureri toracice pleuritice, deși pot fi asimptomatice. Incidența anuală este de aproximativ 1 la 1000, deși acest număr este probabil o subestimare. Emboliile pulmonare masive tind să provoace dureri substernale severe și persistente, care sunt atribuite distenției arterei pulmonare. Emboliile mai mici care duc la infarct pulmonar pot provoca dureri toracice pleuritice laterale. Emboliile pulmonare semnificative din punct de vedere hemodinamic pot provoca hipotensiune arterială, sincopă și semne de insuficiență cardiacă pe partea dreaptă. Hipertensiunea pulmonară (vezi capitolul 74) poate duce la dureri toracice similare cu cea a anginei pectorale, probabil din cauza hipertrofiei inimii drepte și a ischemiei.

Afecțiuni pulmonare

Afecțiunile pulmonare care provoacă dureri în piept produc în general dispnee și simptome pleuritice, a căror localizare reflectă locul bolii pulmonare. Traheobronșita tinde să fie asociată

cu o durere arzătoare pe linia mediană, în timp ce pneumonia poate produce durere peste plămânul implicat. Durerea pneumotoraxului începe brusc și este de obicei asociată cu dispnee. Pneumotoraxul primar apare de obicei la bărbații tineri înalți și subțiri; pneumotoraxul secundar apare în cadrul unei boli pulmonare, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică, astmul sau fibroza chistică. Exacerbările astmului bronșic pot fi însoțite de disconfort toracic, caracterizat de obicei ca apăsare.

Afecțiuni gastrointestinale

Iritarea esofagului prin refluxul acid poate produce un disconfort de arsură care poate fi agravat de alcool, aspirina și unele alimente. Simptomele sunt adesea agravate de o poziție culcat și sunt ameliorate stând în poziție verticală și cu terapii de reducere a acidului. Spasmul esofagian poate produce un disconfort toracic de strângere similar cu cel al anginei. Lacrimile Mallory-Weiss ale esofagului pot apărea la pacienții care au avut episoade prelungite de vărsături. Vărsăturile severe pot duce, de asemenea, la ruptură esofagiană (sindrom Boerhaave) cu mediastinită. Durerea toracică cauzată de boala ulcerului peptic apare de obicei la 60 până la 90 de minute după masă și de obicei răspunde rapid la terapiile de reducere a acidului. Această durere este în general epigastrică, dar poate radia spre piept și umeri. Colecistita produce o gamă largă de sindroame dureroase și, în general, provoacă dureri abdominale în cadranul superior drept, dar durerile în piept și spate cauzate de această tulburare nu sunt neobișnuite. Durerea este frecvent descrisă ca fiind dureroasă sau colică. Pancreatita provoacă de obicei o durere epigastrică intensă, dureroasă, care poate radia spre spate. Ușurarea prin terapii de reducere a acidului este limitată.

Musculo-scheletice și alte cauze

Durerea toracică poate apărea din afecțiuni musculo-scheletice care implică peretele toracic (cum ar fi costocondrita), prin afecțiuni care afectează nervii peretelui toracic (cum ar fi boala discului cervical), prin herpes zoster sau în urma exercițiilor fizice intense. Durerea toracică secundară cauzelor musculo-scheletice este adesea provocată de presiunea directă asupra zonei afectate sau de mișcarea gâtului pacientului. Durerea în sine poate fi trecătoare sau poate fi o durere surdă care durează ore întregi. Sindromul de panică este o cauză majoră a disconfortului toracic la pacienții cu DE. Simptomele includ de obicei senzație de apăsare în piept, adesea însoțită de dificultăți de respirație și un sentiment de anxietate și, în general, durează 30 de minute sau mai mult.

CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Evaluare clinică

Atunci când evaluează pacienții cu durere toracică acută, clinicienii trebuie să abordeze o serie de probleme legate de prognostic și de managementul imediat.¹⁰ Chiar înainte de a încerca să ajungă la un diagnostic cert, întrebările cu prioritate înaltă includ următoarele:

Stabilitate clinică: Are pacientul nevoie de tratament imediat pentru colapsul circulator real sau iminent sau insuficiența respiratorie?

Prognostic imediat: Dacă pacientul este în prezent stabil clinic, care este riscul ca o afecțiune care pune viața în pericol, cum ar fi SCA, PE sau disecția aortică?

Siguranța opțiunilor de triaj: Dacă riscul pentru o afecțiune care pune viața în pericol este scăzut, este sigur să externați pacientul pentru managementul ambulatoriu sau ar trebui efectuate teste sau observații suplimentare pentru a ghida managementul?

Evaluare inițială

Evaluarea unui pacient cu durere toracică acută poate începe înainte ca medicul să vadă pacientul și, prin urmare, eficacitatea poate depinde de acțiunile personalului din cabinet și ale altor personal non-medic. Ghidurile ACC și AHA7 (a se vedea capitolele 52 și 53, secțiunile Ghid) subliniază faptul că pacienții cu simptome în concordanță cu SCA nu ar trebui să fie evaluați doar prin telefon, ci ar trebui să fie îndrumați către unități care permit evaluarea de către un medic și înregistrarea unei electrocardiograme (ECG) cu 12 derivații. pentru pacienții cu suspiciune de SCA care experimentează disconfort toracic în repaus mai mult de 20 de minute, instabilitate hemodinamică sau sincopă recentă sau aproape sincopă. Transportul ca pasager într-un vehicul privat este considerat o alternativă acceptabilă la un vehicul de urgență numai dacă așteptarea ar duce la o întârziere mai mare de 20 până la 30 de minute.

Ghidurile¹¹ recomandă ca pacienții cu următoarele plângeri principale să fie supuși unei evaluări imediate de către asistentele de triaj și să fie îndrumați pentru o evaluare ulterioară:

Durere în piept, presiune, constrângere sau greutate; durere care iradiază spre gât, maxilar, umeri, spate sau unul sau ambele brațe

Indigestie sau arsuri la stomac; greață și/sau vărsături asociate cu disconfort toracic

Dificultăți persistente de respirație

Slăbiciune, amețeli, amețeli, pierderea conștienței

Pentru astfel de pacienți, evaluarea inițială implică efectuarea unui istoric, efectuarea unui examen fizic, obținerea unui ECG și radiografie toracică și măsurarea biomarkerilor leziunii miocardice.

Istorie

Dacă pacientul nu are nevoie de intervenție imediată din cauza colapsului circulator iminent sau real sau a insuficienței respiratorii, evaluarea medicului trebuie să înceapă cu un istoric clinic care să surprindă caracteristicile durerii pacientului, inclusiv calitatea, localizarea și radiația acesteia; timpul și tempo-ul (abrupt sau gradual) de debut; durata simptomelor; activități provocatoare sau de calmare; și orice simptome asociate, în special cele pulmonare sau gastrointestinale. ACS este de obicei descrisă ca o presiune substernală difuză în piept care începe treptat, iradiază către maxilar sau brațe, se agravează odată cu efortul și este atenuată prin repaus sau nitroglicerină. Deoarece angina tinde să se manifeste în același mod la un anumit pacient (cel puțin dacă se datorează ischemiei pe același teritoriu), este util să se compare episodul actual cu orice episoade anterioare

documentate de angină. Studiile au sugerat că răspunsul la nitroglicerină poate să nu discrimineze în mod fiabil durerea toracică cardiacă de durerea toracică non-cardiacă.¹² Spre deosebire de tempo-ul durerii toracice în SCA, PE, disecția aortică și pneumotoraxul sunt toate caracterizate de durere toracică bruscă și severă la debut. Mai mult, durerea de natură pleuritică sau pozițională sugerează PE, pericardită, pneumonie sau o afecțiune musculo-scheletică. O revizuire a literaturii a evidențiat opt factori din istoricul durerii toracice cu un raport de probabilitate pentru SCA semnificativ mai mare de 1 și șase factori cu un raport de probabilitate semnificativ mai mic decât 1 (Tabelul 50-2).¹³

Pe lângă caracteristicile episodului acut, prezența factorilor de risc pentru ateroscleroză (de exemplu, vârstă înaintată, sex masculin, diabet) crește probabilitatea ca durerea toracică să fie rezultată din ischemia miocardică. Antecedentele de infarct miocardic sunt asociate nu numai cu un risc ridicat de CAD obstructivă, ci și cu o probabilitate crescută a bolii multivasale. Pacienții mai tineri au un risc mai scăzut de SCA, dar ar trebui să fie examinați cu mai multă atenție pentru antecedentele de consum recent de cocaină (vezi capitolul 68).¹⁴

Examenul fizic

Examinarea inițială a pacienților cu durere toracică acută trebuie să încerce să identifice cauzele potențiale precipitante ale ischemiei miocardice (de exemplu, hipertensiune arterială necontrolată), afecțiuni comorbide importante (de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică) și dovezi ale complicațiilor hemodinamice (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență mitrală nouă, hipotensiune arterială). care sugerează boală vasculară extracardiacă (vezi capitolul 68).

Pentru pacienții ale căror constatări clinice nu sugerează ischemie miocardică, căutarea cauzelor noncoronare ale durerii toracice ar trebui să se concentreze mai întâi pe probleme care pot pune viața în pericol (de exemplu, disecția aortică, PE) și apoi să se orienteze către posibilitatea altor diagnostice cardiace.

(de exemplu, pericardită) și diagnostice noncardiace (de exemplu, disconfort esofagian). Disecția aortică este sugerată de disparități ale tensiunii arteriale sau ale pulsului sau de un nou suflu de insuficiență aortică însoțit de dureri toracice anterioare de spate sau linie mediană. O frecare poate însoți pericardita. Diferențele de sunete respiratorii în prezența dispneei acute și a durerii pleuritice în piept cresc posibilitatea pneumotoraxului. Tahicardia, tahipneea și o componentă pulmonară accentuată a celui de-al doilea zgomot cardiac (P2) pot fi manifestările majore ale PE la examenul fizic.

Electrocardiografie

Un ECG, o sursă de date decisive, trebuie obținut în 10 minute de la sosire pentru pacienții cu disconfort toracic în curs și cât mai repede posibil pentru pacienții care au un istoric de disconfort toracic în concordanță cu SCA, dar al căror disconfort s-a rezolvat în momentul evaluării, astfel încât pacienții care ar putea beneficia de terapie de reperfuzie imediată (mecanică sau farmacologică) să poată fi identificate¹. ECG prespitalicesc scade timpul de la

ușă până la diagnostic și, pentru IM cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI), timpul de la ușă până la balon. Important este că aceste câștiguri se acumulează fără nicio prelungire a timpilor de scenă sau de transport și, de fapt, cu o reducere a timpilor de scenă și de transport pentru pacienții identificați cu STEMI.¹⁵

ECG ajută atât la diagnostic, cât și la prognostic. Noile anomalii persistente sau tranzitorii ale segmentului ST ($>0,05$ mV) care se dezvoltă în timpul unui episod simptomatic în repaus și se rezolvă atunci când simptomele se rezolvă, sugerează puternic ischemie acută și boală coronariană severă. Anomaliile nespecifice ale segmentului ST și ale undei T sunt de obicei definite ca cantități mai mici de deviație a segmentului ST sau inversarea undei T de 0,2 mV sau mai puțin și nu sunt la fel de utile pentru stratificarea riscului. Rapoartele de probabilitate pentru SCA cu diferite constatări pe ECG sunt prezentate în Tabelul 50-3.16. Constatările complet normale ale unui ECG nu exclud posibilitatea SCA; riscul de IM acut este de aproximativ 4% la pacienții cu antecedente de CAD și de 2% la cei fără astfel de antecedente.¹⁷ Pacienții cu rezultate normale sau aproape normale la un ECG, totuși, au un prognostic mai bun decât cei cu ECG clar anormal la început

evaluare. Mai mult, un ECG normal are o valoare predictivă negativă de 80% până la 90%, indiferent dacă pacientul prezenta durere toracică în momentul obținerii ECG-ului.¹⁸ Denivelarea difuză a segmentului ST și deprimarea segmentului PR sugerează pericardită. Deviația pe axa dreaptă, blocul de ramură dreaptă, inversările undei T în derivațiile V1 la V4 și o undă S în derivația I și unde Q și inversiunile undei T în derivația III sugerează PE.

Disponibilitatea unui ECG anterior îmbunătățește acuratețea diagnosticului și reduce rata de admitere pentru pacienții cu trasări anormale de referință. Urmările electrocardiografice în serie îmbunătățesc capacitatea clinicianului de a diagnostica IM acut, în special dacă sunt combinate cu măsurarea în serie a biomarkerilor cardiaci. Monitorizarea electrocardiografică continuă pentru a detecta deplasările segmentului ST este fezabilă din punct de vedere tehnic, dar aduce o contribuție incertă la managementul pacientului. Derivațiile posterioare pot fi utile pentru identificarea ischemiei în teritoriul furnizat de artera coronară circumflexă, care de altfel este relativ silențioasă pe ECG.

Radiografia toracică

O radiografie toracică este de obicei obținută pentru toți pacienții cu dureri toracice. De obicei, este nedagnostic la pacienții cu SCA, dar poate prezenta edem pulmonar secundar disfuncției diastolice sau sistolice induse de ischemie. Este mai util pentru diagnosticarea sau sugerarea altor tulburări; de exemplu, poate prezenta un mediastin lărgit sau un buton aortic la pacienții cu disecție aortică. Radiografia toracică are în general constatări normale în PE, dar poate evidenția atelectazie, un hemidiafragm crescut, un revărsat pleural sau, mai rar, o cocoasă Hampton sau semn Westermarck. Radiografia toracică poate evidenția pneumonie sau pneumotorax.

Biomarkeri

Pacienții cu disconfort toracic, posibil compatibil cu SCA, trebuie să fie supuși măsurării biomarkerilor leziunii miocardice (vezi capitolele 52 și 53). Biomarkerul preferat este troponina cardiacă (T sau I; cTnT sau cTnI); izoenzima MB creatin kinaza (CK-MB) este mai puțin sensibilă.⁷

Performanța de diagnosticare

Studiile privind performanța de diagnosticare a cTnI, cTnT și CK-MB indică faptul că, atunci când oricare dintre aceste rezultate ale testului este anormală, pacientul este foarte probabil să aibă SCA. Cu toate acestea, este în mod inerent o provocare să se definească performanța de diagnosticare a biomarkerilor pentru IM, deoarece o parte a definiției IM include creșterea și scăderea unui biomarker cardiac al necrozei. Cu toate acestea, aceste teste sunt indispensabile în diagnosticul IM și atunci când totalitatea dovezilor clinice este folosită ca

standard de referință pentru diagnostic, au sensibilitate și specificitate excelente.

TROPONINE. Diferite gene codifică troponinele I și T în mușchiul cardiac, mușchiul scheletic lent și mușchiul scheletic rapid; prin urmare, testele pentru troponine cardiace sunt mai specifice decât testele pentru CK-MB pentru leziunea miocardică, iar troponina cardiacă este biomarkerul de diagnostic preferat.¹⁹ Specificitatea ridicată a troponinelor cardiace pentru miocard face ca creșterile fals pozitive (adică, troponina cardiacă crescută în absența leziunii miocardice) să fie extrem de rare. Mai degrabă, creșterile în absența altor date clinice în concordanță cu SCA reprezintă de obicei leziuni miocardice reale din alte cauze decât CAD aterosclerotic. Astfel de leziuni pot apărea cu alte forme de leziuni miocardice, cum ar fi în cazul miocarditei, contuziei miocardice sau cardioversiei sau defibrilației; tensiune ventriculară stângă din insuficiență cardiacă congestivă²⁰, criză hipertensivă sau exerciții fizice extreme; tulpina ventriculară dreaptă din PE²¹; sau alte cauze de hipertensiune pulmonară acută. Au fost raportate niveluri crescute de troponine cardiace la pacienții cu boală renală.²² Mecanismul exact rămâne neclar, dar la pacienții cu antecedente clinice care sugerează SCA, un nivel crescut de troponină cardiacă transmite un risc similar crescut de complicații ischemice la pacienții dintr-o gamă largă de funcție renală. din nou, mecanismul rămâne neclar.

Cu eșantionare în serie timp de până la 12 ore după sosirea la spital, troponinele cardiace oferă o sensibilitate mai mare de 95% și o specificitate de 90%. Utilizarea unui singur eșantion la evaluarea inițială are ca rezultat o performanță substanțial mai slabă, cu o sensibilitate de doar 70% până la 75%. Cu toate acestea, recent, au devenit disponibile teste mai sensibile care oferă o limită inferioară de detecție și o imprecizie acceptabilă la niveluri scăzute care îndeplinesc recomandările ghidurilor de a avea un coeficient de variație mai mic de 10% la percentila 99 într-o populație normală de referință, îmbunătățind astfel capacitatea de a detecta leziuni miocardice. Atunci când se utilizează astfel de teste, sensibilitatea pentru detectarea IM cu o singură probă la evaluarea inițială este de aproximativ 90%, specificitatea este de aproximativ 90%, iar valoarea predictivă negativă

este de aproximativ 97% până la 99%.^{3,24,25} Specificitatea poate scădea atunci când este aplicată la pacienții cu boală coronariană preexistentă, dar performanța generală este încă superioară celei a pacienților din generația actuală, în decurs de 3 ore inițiale. dureri toracice, astfel de teste sensibile au o performanță și mai izbitoare - o sensibilitate de 80% până la 85% față de aproximativ 55% pentru testele mai vechi. Aria de sub curba caracteristică a operatorului receptorului este de până la 0,98 atunci când se utilizează probe în serie pentru astfel de analize.

Mai mult, anchetatorii au evaluat acum valoarea unei a doua evaluări încă de la 3 ore de la sosire. La evaluarea inițială, 71% dintre pacienți au avut o valoare sub limita de detecție cu o valoare predictivă negativă corespunzătoare de 96%; la 3 ore, 70% dintre pacienți au avut o valoare sub percentila 99, cu o valoare predictivă negativă corespunzătoare mai mare de 99%, sugerând astfel că pacienții fără dovezi biochimice de leziuni miocitelor din probele de sânge obținute la 3 ore după șederea lor au fost în mod efectiv „excluși” deoarece au IM. peste anumite praguri oferind potențialul de mai mare specificitate pentru MI.²⁸

Testele de înaltă sensibilitate, cu limite de detecție chiar mai mici (de exemplu, <0,001 ng/mL sau <1 pg/mL), în prezent în curs de dezvoltare, permit ca cel puțin 50% (unii >95%) dintre indivizii sănătoși sub percentila 99 să aibă un nivel măsurabil de troponină. Nivelurile troponinei la momentul inițial peste percentilei 99 și celelalte 28% au avut niveluri peste limita de detecție. Mai mult, la pacienții cu angină instabilă (definită ca lipsa de creștere a nivelului de troponină cu un test comercial de generație curentă), 44% au avut niveluri de troponine circulante peste percentila 99, iar alți 52% au avut niveluri peste limita de detecție la momentul inițial; 6 până la 8 ore mai târziu, aceste valori au fost de 82% și, respectiv, 18%.³⁰ În mod similar, testele de înaltă sensibilitate pot detecta creșteri ale troponinei circulante proporțional cu cantitatea de ischemie experimentată în timpul testului de efort.³¹ Când astfel de teste sunt utilizate la pacienții care sosesc la SU cu durere toracică, aproximativ un sfert au valori negative nedetectabile, cu valori negative corespunzătoare în 170%. În viitor, troponina poate trece de la un test semicantitativ (negativ la majoritatea indivizilor, cuantificat într-un subset) la cuantificabil la toți pacienții. Implicațiile clinice ale valorilor de nivel foarte scăzut raportate din testele de înaltă sensibilitate vor necesita definiție.

CREATIN-KINAZA MB ISOENZIMA. Până la apariția testelor de troponine cardiace, CK-MB a fost biomarkerul de elecție pentru diagnosticul de IM. Limitarea sa majoră este lipsa relativă de specificitate, deoarece poate fi găsită în mușchii scheletici, limbă, diafragmă, intestinul subțire, uter și prostată. Utilizarea indicelui relativ CK-MB (raportul dintre CK-MB și CK total) abordează parțial această limitare pentru mușchiul scheletic ca sursă. Cantitatea de CK-MB în mușchiul scheletic, totuși, crește la pacienții cu afecțiuni care provoacă distrugerea și regenerarea musculară cronică, cum ar fi distrofia musculară; la pacienții care participă la atletism de înaltă performanță, cum ar fi alergarea la maraton; iar la pacienții cu rabdomioliză.³² Creșterile CK-MB sunt deosebit de frecvente la pacienții cu disfuncționalități, deoarece au rate mai mari de istoric de abuz de alcool sau de traume. Un avantaj al

CK-MB este un timp de înjumătățire mai scurt în circulație, ceea ce îl face util pentru măsurarea timpului unui IM (un CK-MB normal cu un nivel de troponină crescut ar putea reprezenta un IM mic sau un IM care a apărut cu câteva zile în urmă) și pentru diagnosticarea reinfarctului la un pacient care a suferit un IM în ultima săptămână.

ALTE MARKETURI. Mioglobina serică și proteina de legare a acizilor grași de tip inimă sunt molecule mai mici care difuzează prin fluidele interstițiale mai rapid după moartea celulelor decât moleculele mai mari de CK și troponină; devin anormale încă de la 30 de minute după leziunea miocardică. Cu toate acestea, niciunul nu este specific țesutului miocardic. Deși unele date susțin utilitatea acestor biomarkeri la pacienții observați devreme după apariția simptomelor³³, valoarea lor în contextul testelor cu troponine de înaltă sensibilitate rămâne incertă.

Mulți pacienți cu SCA, inclusiv cei fără semne de necroză a miocitelor, au concentrații crescute de biomarkeri inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă³⁴, amiloidul A seric, mieloperoxidaza³⁵ sau interleukina-6. Până în prezent, niciun studiu nu a identificat puncte exacte de reducere a deciziei sau a arătat un beneficiu incremental cu o strategie de admitere sau de tratament bazată pe acești noi markeri, limitând astfel utilitatea clinică a acestor observații.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a aprobat albumina modificată cu ischemie (IMA) pentru uz clinic. Testul de legare a albuminei cobalt pentru detectarea IMA se bazează pe observația că afinitatea capătului N-terminal al albuminei umane pentru cobalt este redusă la pacienții cu ischemie miocardică.³⁶ Ca și în cazul celorlalți markeri, totuși, specificitatea clinică a IMA în populația largă de pacienți cu dureri toracice și suspectate de SCA rămâne o zonă pentru investigații suplimentare.

Testarea D-dimerului este utilă pentru pacienții cu dureri toracice pentru a ajuta la excluderea PE, deoarece un test negativ de imunosorbție legat de enzime are o valoare predictivă negativă mai mare de 99% la pacienții cu o probabilitate clinică scăzută (pacienții cu o probabilitate clinică mai mare ar trebui să fie supuși unui studiu imagistic).

Peptidele natriuretice de tip B (BNP și pro-BNP N-terminal) apar în contextul unui stres crescut al peretelui ventricular. Peptidele natriuretice ajută în mod obișnuit în diagnosticarea insuficienței cardiace.³⁹ Nivelurile BNP pot crește în contextul ischemiei miocardice tranzitorii⁴⁰, iar mărimea creșterii la pacienții cu SCA se corelează cu prognosticul.⁴¹ Deși creșterile nu sunt specifice pentru SCA, adăugarea măsurătorilor peptidei natriuretice la algoritmul de reclasificare a diagnosticului îmbunătățește rezultatele⁴².

IMPLICAȚII PROGNOSTICE ALE REZULTATELOR TESTULUI. Nivelurile anormale de CK-MB, cTnI și cTnT prezic un risc crescut de complicații.⁷ Chiar dacă pacienții nu au creșteri ale CK-MB, cTnI și cTnT sunt utile pentru stratificarea timpurie a riscului la pacienții cu durere toracică acută. Ar trebui abandonată ideea că un pacient cu o ușoară creștere a troponinei

are un „infarctlet” cu semnificație prognostică îndoielnică.⁴³ Valoarea prognostică a cTnI pare să fie comparabilă cu cea a cTnT.

TABELUL 50-4 Recomandări ale Academiei Naționale de Biochimie Clinică pentru utilizarea markerilor biochimici pentru stratificarea riscului în sindromul coronarian acut

Clasa I

Pacienții cu suspiciune de SCA ar trebui să fie supuși unei stratificări precoce a riscului pe baza unei evaluări integrate a simptomelor, a rezultatelor examenului fizic, a rezultatelor electrocardiografice și a biomarkerilor (nivel de evidență: C).

O troponina cardiacă este markerul preferat pentru stratificarea riscului și, dacă este disponibilă, ar trebui măsurată la toți pacienții cu suspiciune de SCA. La pacienții cu un sindrom clinic compatibil cu SCA, o concentrație maximă (de vârf) care depășește percentila 99 a valorilor pentru un grup de control de referință ar trebui considerată un indicator al riscului crescut de deces și evenimente ischemice recurente (nivel de evidență: A).

Sângele trebuie obținut pentru testare la sosirea la spital, urmat de prelevare în serie, cu calendarul prelevării în funcție de circumstanțele clinice. Pentru majoritatea pacienților, sângele trebuie obținut pentru testare la sosirea la spital și 6 până la 9 ore mai târziu (nivel de evidență: B).

Clasa IIa

Măsurarea proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate (hsCRP) poate fi utilă, pe lângă o troponină cardiacă, pentru evaluarea riscului la pacienții cu un sindrom clinic compatibil cu SCA. Beneficiile terapiei bazate pe această strategie rămân incerte (nivel de evidență: A).

Măsurarea peptidei natriuretice de tip B (BNP) sau a pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) poate fi utilă, în plus față de o troponină cardiacă, pentru evaluarea riscului la pacienții cu un sindrom clinic compatibil cu SCA. Beneficiile terapiei bazate pe această strategie rămân incerte (nivel de evidență: A).

Clasa IIb

Măsurarea markerilor de ischemie miocardică, în plus față de troponina cardiacă și ECG, poate ajuta la excluderea SCA la pacienții cu o probabilitate clinică scăzută de ischemie miocardică (nivel de evidență: C).

O strategie multimarker care include măsurarea a doi sau mai mulți biomarkeri diverși din punct de vedere patobiologic, în plus față de o troponină cardiacă, poate ajuta la îmbunătățirea stratificării riscului la pacienții cu un sindrom clinic compatibil cu SCA. BNP

și hsCRP sunt biomarkerii cel mai bine studiați prin această abordare. Beneficiile terapiei bazate pe această strategie rămân incerte (nivel de evidență: C).

Prelevarea precoce repetată de troponină cardiacă (de exemplu, la 2-4 ore după sosire) poate fi adecvată dacă este legată de strategiile terapeutice (nivel de evidență: C).

Clasa III

Biomarkerii necrozei nu trebuie utilizați pentru screening-ul de rutină a pacienților cu o probabilitate clinică scăzută de SCA (nivel de evidență: C).

De la Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL și colab.: Ghid de practică de medicină de laborator al Academiei Naționale de Biochimie Clinică: Caracteristicile clinice și utilizarea markerilor biochimici în sindroamele coronariene acute. Tiraj 115:e356, 2007.

Strategia de testare

Ghidurile de practică ale Academiei Naționale de Biochimie Clinică (NACB) din 2007 recomandă măsurarea biomarkerilor leziunii cardiace la pacienții cu simptome care sugerează SCA (Tabelul 50-4).⁴⁴ În plus, pacienții cu o probabilitate foarte scăzută de SCA nu ar trebui să fie supuși măsurării biomarkerilor deoarece rezultatele fals pozitive ar putea duce la spitalizări, proceduri, teste și complicații inutile.

Orientările ACC, AHA și NACB recomandă cTnI sau cTnT ca markeri de primă linie preferați, dar CK-MB (prin test de masă) este o alternativă acceptabilă. Preferința pentru troponinele cardiace reflectă specificitatea mai mare a acestor markeri decât CK-MB și valoarea prognostică a creșterilor de troponine în prezența unor niveluri normale de CK-MB. Dacă setul inițial de markeri este negativ, o altă probă trebuie extrasă după 3 până la 6 ore.¹⁹

Ajutoare de decizie

Un algoritm pentru evaluarea diagnostică a durerii toracice este prezentat în Figura 50-1. Istoricul, examenul fizic, ECG și biomarkerii leziunii miocardice pot fi integrați pentru a permite clinicianului să evalueze probabilitatea de SCA și riscul de complicații (Tabelele 50-5 și 50-6). În plus, în ceea ce privește prognosticul, algoritmi multivariabili au fost dezvoltati și validați prospectiv, cu scopul de a îmbunătăți stratificarea riscului la pacienții cu durere toracică acută. Acești algoritmi pot fi utilizați pentru a estima probabilitatea de apariție a infarctului miocardic acut, a bolii cardiace ischemice acute sau a riscului de complicații cardiace majore la pacienții individuali.¹⁷ Ei servesc în principal la identificarea pacienților care prezintă un risc scăzut de complicații și care, prin urmare, nu necesită internare în

spital sau în unitatea de îngrijire coronariană. Ajutoare de decizie există și pentru PE acută (vezi capitolul 73) și disecția aortică (vezi capitolul 57).

Un protocol de diagnostic accelerat care utilizează o combinație a Scorului de risc TIMI pentru angina instabilă/NSTEMI, ECG și măsurători seriate de troponina la evaluarea inițială și 2 ore mai târziu a clasificat 20% dintre pacienți ca risc scăzut și potriviți pentru externarea precoce. Rata evenimentelor cardiovasculare adverse majore în acest grup cu risc scăzut a fost de 0,25%, ceea ce a condus la o valoare predictivă negativă de 99,7%.⁴⁵

MANAGEMENT IMMEDIAT

Ghidurile ACC și AHA sugerează o abordare a gestionării imediate a pacienților cu posibil SCA care integrează informații din istoric, examen fizic, ECG cu 12 derivații și teste inițiale ale markerului cardiac pentru a repartiza pacienții în patru categorii - diagnostic necorelat cardiac, angină cronică stabilă, posibil SCA și SCA definitiv (Fig. 50-2). terapia de reperfuzie, în conformitate cu ghidurile ACC și AHA pentru IM acut. Pacienții cu SCA care prezintă modificări ale undei ST sau ale undei T, durere continuă, markeri cardiaci pozitivi sau anomalii hemodinamice trebuie internați în spital pentru gestionarea ischemiei acute. Analizele cost-eficacitate sprijină triajul acestor pacienți către unitatea de îngrijire coronariană pentru îngrijirea lor inițială. Pentru pacienții cu SCA posibil sau cert, care nu au ECG de diagnostic și ai căror markeri cardiaci serici inițiali sunt în limite normale, este adecvată observarea într-o unitate de durere toracică sau altă unitate de terapie non-intensivă, cu teste suplimentare ulterioare (vezi mai târziu).

Protocoale și unități de durere toracică

Elementele principale ale unei căi critice tipice pentru durerea toracică sunt incluse în Figura 50-2 (secțiunea inferioară). Conform recomandărilor ACC și AHA⁷, pacienții cu risc scăzut de SCA sau complicații asociate pot fi observați timp de 6 până la 12 ore în timp ce sunt supuși monitorizării electrocardiografice și măsurării în serie a markerilor cardiaci. Pacienții la care se dezvoltă dovezi de ischemie sau alți indicatori de risc crescut trebuie internați în unitatea de îngrijire coronariană pentru management ulterioară. Pacienții la care durerea recurentă sau alți predictorii de risc crescut nu se dezvoltă pot fi triați pentru testare neinvazivă precoce (vezi mai târziu) înainte sau după externare. Testarea de stres în ambulatoriu este o opțiune rezonabilă dacă pacientul prezintă un risc scăzut de SCA și dacă testarea poate fi realizată în 72 de ore; o astfel de strategie s-a dovedit a fi sigură. La astfel de pacienți este prudent să se prescrie aspirina și eventual agenți beta-blocante (beta-blocante) și să le furnizeze nitroglicerină sublinguală.

Pentru a spori eficiența și fiabilitatea implementării unor astfel de protocoale de durere toracică, multe spitale triază pacienții cu risc scăzut cu dureri toracice în unități speciale pentru durere toracică.⁴ Aceste unități sunt adesea situate în apropierea sau în interiorul ED. Rata de IM sa dovedit a fi de aproximativ 1% până la 2% în majoritatea acestor unități și s-au dovedit a fi locuri de îngrijire sigure și cu economie de costuri pentru pacienții cu risc

scăzut. Unitățile de durere toracică sunt uneori utilizate și pentru pacienții cu risc intermediar, cum ar fi cei cu antecedente de boală coronariană, dar fără alți predictorii cu risc ridicat. Într-un studiu randomizat bazat pe comunitate, pacienții cu angină instabilă și cu un risc general intermediar de complicații au avut rezultate similare și costuri mai mici dacă au fost triați la o unitate de durere toracică comparativ cu managementul spitalicesc convențional.

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

TABELUL 50-5 Probabilitatea ca semnele și simptomele să reprezinte un sindrom coronarian acut

De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile de management al pacienților cu ST-Elevation non-denivelare). Infarct miocardic): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobata de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 116:e148, 2007.

TABELUL 50-6 Risc pe termen scurt de deces sau ischemie miocardică nefatală la pacienții cu angină instabilă

ASA = acid acetilsalicilic; CABG = bypass coronarian; CCS = Canadian Cardiovascular Society; MR = insuficiență mitrală.

De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile pacienților pentru managementul pacienților cu ST-Elevation). Infarct miocardic): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobata de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 116:e148, 2007.

FIGURA 50-2 Algoritm pentru evaluarea și managementul pacienților suspectați de SCA. ACP = Colegiul American al Medicilor; LV = ventricularul stâng. (Din Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines [Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile de management al pacienților cu ST-Elevation/Non-Elevation] Infarct miocardic]: Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobata de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Circulația Academică de Urgență 116:e1048).

Testare neinvazivă timpurie

Electrocardiografie pe bandă de alergare

Un obiectiv major al perioadei scurte inițiale de observare a pacienților cu risc scăzut în unitățile de durere toracică este de a determina dacă efectuarea testelor de efort sau a altor teste neinvazive este sigură. Electrocardiografia pe bandă de alergare este ieftină și disponibilă în multe spitale în fiecare zi, dincolo de orele tradiționale de laborator, iar datele prospective indică faptul că rezultatele timpurii ale testelor de efort oferă informații de prognostic fiabile pentru populațiile de pacienți cu risc scăzut. Cele mai multe studii au folosit protocolul Bruce sau modificat pentru banda de alergare Bruce. Mai multe studii au demonstrat că la pacienții cu risc scăzut, testarea la efort este sigură și are o valoare predictivă negativă de obicei mai mare de 99%, deși valoarea predictivă pozitivă este frecvent mai mică de 50% (în funcție de prevalența SCA în populația testată).⁴

Pacienții cu risc clinic scăzut pentru complicații pot fi supuși în siguranță testelor de efort după 6 până la 8 ore de la o evaluare care nu dezvăluie nicio dovadă de ischemie miocardică.⁴ În general, protocoalele pentru testele de efort precoce sau imediate exclud pacienții cu constatări electrocardiografice în concordanță cu ischemia neînregistrată pe trasările anterioare, dureri toracice în curs sau dovezi de insuficiență cardiacă congestivă. Analizele datelor cumulate au sugerat că prevalența bolii coronariene în populațiile supuse testelor de efort precoce este în medie de aproximativ 5% și că rata evenimentelor adverse este neglijabilă. AHA a emis o declarație științifică cu privire la indicațiile și contraindicațiile pentru efortul de testare electrocardiografică de stres în ED (Tabelul 50-7).^{4,46} Pentru pacienții cu risc scăzut (vezi Tabelul 50-6) fără dovezi de ischemie miocardică după seriale

TABELUL 50-7 Indicații și contraindicații pentru testarea electrocardiografică de efort în secția de urgențe

Cerințe înainte de testarea electrocardiografică de efort care ar trebui luate în considerare în setarea ED:

Două seturi de enzime cardiace la intervale de 4 ore ar trebui să fie normale

ECG la momentul sosirii și ECG cu 12 derivații înainte de efort nu prezintă nicio anomalie semnificativă

Absența anomaliilor electrocardiografice de repaus care ar împiedica evaluarea precisă a ECG de efort

De la internare până la momentul în care sunt disponibile rezultatele din al doilea set de enzime cardiace: pacientul asimptomatic, diminuarea simptomelor durerii toracice sau simptome atipice persistente

Absența durerii toracice ischemice la momentul testării de efort

Contraindicații pentru testarea electrocardiografică de efort în cadrul ED:

Anomalii electrocardiografice noi sau în evoluție pe restul urmăririi

Niveluri anormale ale enzimelor cardiace

Incapacitatea de a efectua exerciții

Agravarea sau persistenta simptomelor durerii toracice ischemice de la internare până la momentul testării de efort

Profilul de risc clinic care indică faptul că este probabilă o angiografie coronariană iminentă

ECG și biomarkeri, testele de stres în ambulatoriu, în mod ideal, în 24 de ore și nu mai târziu de 72 de ore, s-au dovedit sigure.⁴

Teste imagistice

Ecocardiografia de stres și scanările cu radionuclizi sunt modalitățile de testare neinvazive preferate pentru pacienții care nu pot fi supuși

teste electrocardiografice pe banda de alergare din cauza dizabilităților fizice sau care au ECG de repaus care confundă interpretarea. Studiile imagistice sunt mai puțin disponibile și mai costisitoare decât electrocardiografia de efort, dar au o sensibilitate crescută pentru detectarea bolii coronariene și capacitatea de a cuantifica extinderea și localizarea miocardului periclitat. Scanările cu perfuzie de repaus cu risc ridicat sunt asociate cu un risc crescut de complicații cardiace majore, în timp ce pacienții cu scanări cu risc scăzut au rate scăzute de evenimente cardiace la 30 de zile (<2%).^{47-49.}

În plus față de studiile imagistice de stres pentru a detecta ischemia provocabilă, scanările cu radionuclizi în repaus pot ajuta, de asemenea, la determinarea dacă simptomele unui pacient reprezintă ischemie miocardică.⁵⁰ Într-un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, pe 2475 de pacienți adulți cu disfuncționalitate, cu dureri toracice în curs sau recent rezolvate (<3 ore) sau alte simptome sugestive pentru ischemie cardiacă acută sau nedagnostic aleatoriu, pacienți cu rezultate inițiale electrocardiografice sau nondiagnostice aleatorii. desemnat să primească strategia obișnuită de evaluare sau strategia obișnuită suplimentată cu rezultate din imagistica acută de perfuzie miocardică în repaus.

Disponibilitatea rezultatelor scanării nu a influențat gestionarea pacienților cu IM acut sau angină instabilă, dar a redus ratele de spitalizare pentru pacienții fără ischemie cardiacă acută de la 52% la 42%. Imagistica de perfuzie miocardică în repaus este cea mai sensibilă dacă este efectuată atunci când un pacient prezintă simptome ischemice, sensibilitatea acesteia scăzând progresiv ulterior. Imagistica trebuie efectuată în decurs de 2 ore de la rezoluția simptomelor, deși datele susțin utilizarea acesteia timp de până la 4 ore.⁵¹ Trebuie remarcat faptul că defectele de perfuzie observate în repaus pot reprezenta fie ischemie acută, fie infarct anterior, care poate fi diferențiat la imagistica ulterioară de repaus fără durere.

Ecocardiografia poate fi, de asemenea, utilizată, cu și fără stres, pentru a detecta anomalii de mișcare a peretelui în concordanță cu ischemia miocardică. Prezența anomaliilor de mișcare a peretelui regional induse sau de bază se corelează cu un prognostic mai rău. Sensibilitatea ecocardiografiei de stres pare a fi comparabilă cu cea a imagisticii de perfuzie miocardică (85% până la 90%), iar specificitatea acesteia este oarecum mai bună (80% până la 95%

față de 75% până la 90%).⁵² La fel ca în cazul imagisticii de perfuzie miocardică, rezultatele sunt mai puțin interpretabile la pacienții cu infarct miocardic anterior, dacă este dificil de exclus dacă este dificil de exclus anomaliile prealabile. studiul este disponibil.

Ecocardiografia miocardică cu contrast cu ajutorul agenților imagistici cu microbule oferă o concordanță rezonabilă (77%) cu scanarea cu radionuclizi, iar combinația dintre anomalii de mișcare a peretelui regional și perfuzie miocardică redusă are o sensibilitate de 80% până la 90% și o specificitate de 60% până la 90% pentru SCA.⁵³

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (IRM) este, de asemenea, explorată pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de SCA.⁵⁴ Într-un studiu care a folosit RMN cardiac pentru a cuantifica perfuzia miocardică, funcția ventriculară și hiperintensificarea la pacienții cu durere toracică, sensibilitatea pentru SCA a fost de 84% și specificitatea a fost de 85%. Adăugarea imagisticii ponderate T2, care poate detecta edem miocardic și astfel contribuie la diferențierea defectelor de perfuzie acute de cele cronice, îmbunătățește specificitatea la 96% fără a sacrifica sensibilitatea.⁵⁵ Se studiază integrarea angiografiei cu rezonanță magnetică coronariană.⁵⁶ RMN-ul de stres folosind adenzină, deși mai intens în travaliu, arată, de asemenea, o sensibilitate excelentă și o specificitate excelentă.⁵⁷

Spre deosebire de datele imagistice funcționale din testele de stres, angiografia coronariană tomografică computerizată (CTA) oferă date anatomice neinvazive. Folosind tomografia computerizată multidetector, CTA coronariană are o sensibilitate de aproximativ 90% și o specificitate de 65% până la 90% pentru stenoza coronariană mai mare de 50%. CTA coronariană a fost evaluată într-un studiu unic al pacienților cu dureri toracice observate în ED.⁵⁸ Din 368 de pacienți cu ECG nedagnostic și biomarker inițial negativ de necroză, SCA a fost diagnosticat în cele din urmă în 31. Aproximativ jumătate dintre pacienți nu prezentau CAD la CTA coronarian și 0% aveau SCA, pentru o valoare predictivă negativă de 100%. Restul de 50% aveau dovezi de ateroscleroză, 32% având placă minoră și 18% având o stenoză mai mare de 50%. Un diagnostic final de SCA a fost pus la 6% dintre cei cu placă minoră și la 35% dintre cei cu o stenoză semnificativă. Valoarea predictivă negativă a stenozei coronariene prin CTA coronariană pentru SCA a fost de 98%. Astfel, având în vedere datele anatomice mai degrabă decât datele funcționale furnizate, CTA coronariană poate fi cel mai potrivit pentru a exclude mai degrabă decât a reglementa în SCA. Într-un studiu multicentric, 1000 de pacienți cu dureri toracice sugestive pentru SCA, dar fără dovezi clare electrocardiografice sau biomarkeri de SCA au fost randomizați la CTA coronarian versus standard de îngrijire, care a inclus un test funcțional neinvaziv pentru ischemie (electrocardiografie de efort, imagistică nucleară sau ecocardiografie de stres) la trei sferturi dintre pacienți. Aproximativ unul din șase pacienți din brațul CTA coronarian a suferit, de asemenea, un studiu funcțional neinvaziv pentru ischemie. CTA coronariană a dus la un timp mai scurt până la diagnostic (mediană, 5,8 față de 21 de ore), o durată mai scurtă a șederii (8,6 față de 26,7 ore) și o proporție mai mare de pacienți care au putut fi externați din UR (47% față de 12%). Pacienții din brațul CTA coronarian au avut o expunere mai mare la radiații (13,9 față de 4,7 mSv) și mai multe teste în aval, cu o tendință către mai multă angiografie coronariană (6% față de 4%). Costurile spitalicești au fost similare.⁶ Cele

mai recente ghiduri ACC și AHA recunosc CTA coronariană ca o alternativă rezonabilă la testarea de stres la pacienții cu probabilitate scăzută până la intermediară de CAD.

Un alt avantaj al CTA este că este adesea testul de alegere pentru PE și pentru disecția de aortă (vezi capitolele 57 și 73) și, astfel, așa-numita CTA cu triple excludere poate fi efectuată pentru a evalua boala coronariană, PE și disecția aortică. Astfel, ar fi rezonabil să se restricționeze scanările cu triplă excludere la pacienții cu o suspiciune rezonabilă de PE sau disecție aortică.

Referințe

Cauzele durerii toracice acute

Yiadam MY: Prezentări clinice și abordări diagnostice ale sindromului coronarian acut în departamentul de urgență. *Emerg Med Clin North Am* 29:689, 2011.

Lindsell CJ, Anantharaman V, Diercks D, și colab: The Internet Tracking registry of acute coronary syndromes (i*tracs): Un registru multicentric al pacienților cu suspiciune de sindroame coronariene acute raportate folosind ghidurile de raportare standardizate pentru studiile de durere toracică în departamentul de urgență. *Ann Emerg Med* 48:666, 2006.

Morrow DA: Aplicarea clinică a testelor de troponine sensibile. *N Engl J Med* 361:913, 2009.

Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA și colab.: Testarea pacienților cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgență cu dureri în piept: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 122:1756, 2010.

Ekelund U, Forberg JL: Noi metode pentru evaluarea îmbunătățită a pacienților cu suspiciune de sindrom coronarian acut în departamentul de urgență. *Emerg Med J* 24:811, 2007.

Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA și colab: Angiografia CT coronariană versus evaluarea standard în durerea toracică acută. *N Engl J Med* 367:299, 2012.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile pacienților cu managementul pacienților cu ST-Elevation Myocardial). Infarct): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobate de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 116:e148, 2007.

Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al: Asocierea vârstei și sexului cu prezentarea simptomelor de infarct miocardic și mortalitatea în spital. *JAMA* 307:813, 2012.

Considerații de diagnostic

Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW: Boli pericardice. Curr Probl Cardiol 37:75, 2012.

Scirica BM: Sindromul coronarian acut: instrumente emergente pentru diagnostic și evaluarea riscului. J Am Coll Cardiol 55:1403, 2010.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61(4):e78, 2013.

Diercks DB, Boghos E, Guzman H, și colab.: Modificările în scala descriptivă numerică pentru durere după nitroglicerină sublinguală nu prezic etiologia cardiacă a durerii toracice. Ann Emerg Med 45:581, 2005.

Swap CJ, Nagurney JT: Valoarea și limitările istoricului durerii toracice în evaluarea pacienților cu suspectare de sindroame coronariene acute. JAMA 294:2623, 2005.

McCord J, Jneid H, Hollander JE, et al: Managementul durerii toracice asociate cocainei și infarctului miocardic: o declarație științifică a Comitetului pentru îngrijirea cardiacă acută a Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Cardiologie Clinică. Circulation 117:1897, 2008.

Patel M, Dunford JV, Aguilar S, și colab: Electrocardiografie pre-spital de către personalul medical de urgență: Efecte asupra scenei și timpilor de transport pentru durerea toracică și pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. J Am Coll Cardiol 60:806, 2012.

Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL: Acest pacient are un infarct miocardic? JAMA 280:1256, 1998.

Kumar A, Cannon CP: Sindroame coronariene acute: Diagnostic și management, partea I. Mayo Clin Proc 84:917, 2009.

Turnipseed SD, Trythall WS, Diercks DB, et al: Frecvența sindromului coronarian acut la pacienții cu electrocardiogramă normală efectuată în timpul prezenței sau absenței durerii toracice. Acad Emerg Med 16:495, 2009.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. Tiraj 126:2020, 2012.

Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC și colab: Troponina cardiacă și rezultatul în insuficiența cardiacă acută. N Engl J Med 358:2117, 2008.

Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G: Valoarea prognostică a troponinelor în embolia pulmonară acută: O meta-analiză. Circulație 116:427, 2007.

Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M și colab.: Valoarea prognostică a troponinei T și I printre pacienții asimptomatici cu boală renală în stadiu terminal: o meta-analiză. *Circulație* 112:3088, 2005.

Wu AH, Jaffe AS, Apple FS și colab.: Ghid de practică în medicină de laborator al Academiei Naționale de Biochimie Clinică: Utilizarea troponinei cardiace și a peptidei natriuretice de tip B sau a peptidei natriuretice de tip N-terminal proB pentru etiologii, altele decât sindroamele coronariene acute și insuficiența cardiacă. *Clin Chem* 53:2086, 2007.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, și colab: Diagnosticul precoce al infarctului miocardic cu teste de troponine cardiace sensibile. *N Engl J Med* 361:858, 2009.

Keller T, Zeller T, Peetz D și colab.: Testul sensibil al troponinei I în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut. *N Engl J Med* 361:868, 2009.

Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T și colab.: Diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut la pacienții cu boală coronariană preexistentă folosind teste de troponine cardiace mai sensibile. *Eur Heart J* 33:988, 2012.

Keller T, Zeller T, Ojeda F și colab: Modificări în serie în testul de troponină I extrem de sensibil și diagnosticul precoce al infarctului miocardic. *JAMA* 306:2684, 2011.

Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al: Utilitatea modificărilor absolute și relative ale concentrațiilor de troponină cardiacă în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut. *Circulație* 124:136, 2011.

Apple FS: Un nou sezon pentru testele troponinei cardiace: este timpul să păstrați un punctaj. *Clin Chem* 55:1303, 2009.

Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E și colab.: Detectarea leziunilor miocardice la pacienții cu angină instabilă folosind un nou test de troponină cardiacă cu nanoparticule I: Observații din studiul PROTECT-TIMI 30. *Am Heart J* 158:386, 2009.

Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, și colab.: Detectarea modificărilor acute ale troponinei circulante în setarea ischemiei miocardice tranzitorii induse de test de stres folosind un test ultrasensibil: Rezultatele de la TIMI 35. *Eur Heart J* 30:162, 2009.

Lippi G, Schena F, Salvagno GL și colab.: Comparatie între măsurarea troponinei I convenționale și foarte sensibile la alergătorii de ultramaraton. *J Thromb Thrombolysis* 33:338, 2012.

McMahon CG, Lamont JV, Curtin E și colab.: Precizia diagnosticului a proteinei de legare a acizilor grași de tip inimă pentru diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut. *Am J Emerg Med* 30:267, 2012.

Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP și colab: Aplicația clinică a proteinei C reactive în spectrul sindroamelor coronariene acute. *Clin Chem* 53:1800, 2007.

Schindhelm RK, van der Zwan LP, Teerlink T, Scheffer PG: Mieloperoxidaza: un biomarker util pentru stratificarea riscului de boli cardiovasculare? Clin Chem 55:1462, 2009.

Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al: Meta-analiză a albuminei modificate de ischemie pentru a exclude sindroamele coronariene acute în departamentul de urgență. Am Heart J 152:253, 2006.

van Belle A, Buller HR, Huisman MV și colab.: Eficacitatea gestionării embolismului pulmonar suspectat folosind un algoritm care combină probabilitatea clinică, testarea D-dimerului și tomografia computerizată. JAMA 295:172, 2006.

Shimony A, Fillion KB, Mottillo S și colab.: Meta-analiză a utilității D-dimerului pentru a diagnostica disecția aortică acută. Am J Cardiol 107:1227, 2011.

Braunwald E: Biomarkeri în insuficiența cardiacă. N Engl J Med 358:2148, 2008.

Nadir MA, Witham MD, Szejewski BR, Struthers AD: Meta-analiză a capacității peptidei natriuretice de tip B de a identifica ischemia miocardică indusă de stres. Am J Cardiol 107:662, 2011.

Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, et al: Evaluarea biomarkerilor cardiaci multipli în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Observații din studiul MERLIN-TIMI 36. Eur Heart J 32:697, 2011.

Truong QA, Bayley J, Hoffmann U, și colab.: Strategia multi-marker a peptidei natriuretice cu troponină-T convențională sau de înaltă sensibilitate pentru diagnosticul sindromului coronarian acut la pacienții din departamentul de urgență cu durere toracică: din studiul „Rule Out Myocardial Infarct Using Computer Assisted Tomography” (ROMICAT). Am Heart J 163:972, 2012.

Bonaca MP, Morrow DA: Definirea unui rol pentru noi biomarkeri în sindroamele coronariene acute. Clin Chem 54:1424, 2008.

Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, și colab.: Ghid de practică de medicină de laborator al Academiei Naționale de Biochimie Clinică: Caracteristicile clinice și utilizarea markerilor biochimici în sindroamele coronariene acute. Tiraj 115:e356, 2007.

Than M, Cullen L, Aldous S, et al: protocol de diagnostic accelerat de 2 ore pentru a evalua pacienții cu simptome de durere toracică folosind troponinele contemporane ca singur biomarker: studiul ADAPT. J Am Coll Cardiol 59:2091, 2012.

Management Imediat

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea efort: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor de testare la efort din 1997). Circulation 106:1883, 2002.

Kontos MC: Imagistica de perfuzie miocardică în mediul de îngrijire acută: mai are un rol? J Nucl Cardiol 18:342, 2011.

Marcassa C, Bax JJ, Bengel F și colab: Valoarea clinică, rentabilitatea și siguranța scintigrafiei de perfuzie miocardică: o declarație de poziție. Eur Heart J 29:557, 2008.

Wyrick JJ, Kalvaitis S, McConnell KJ, et al: Cost-eficiența ecocardiografiei miocardice de contrast la pacienții care se prezintă la departamentul de urgență cu durere toracică de origine cardiacă suspectată și o electrocardiogramă nedagnostic. Am J Cardiol 102:649, 2008.

Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al: 2009 criteriile de utilizare adecvate pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci: un raport al Grupului operativ de criterii de utilizare adecvate al Fundației Americane de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Colegiul American de Radiologie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Echocardiografie, Societatea pentru Cardiografie și Magnetică, Societatea pentru Cardiovasculară și Magnetică Societatea de Medicină Nucleară. Tiraj 119:e561, 2009.

Schaeffer MW, Brennan TD, Hughes JA, și colab.: Imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi de repaus într-un centru de durere toracică, inclusiv un protocol de achiziție de imagini întârziată peste noapte. J Nucl Med Technol 35:242, 2007.

Conti A, Sammiceli L, Gallini C și colab.: Evaluarea pacienților cu dureri toracice cu risc scăzut în departamentul de urgență: comparație cap la cap a ecocardiografiei de stres la efort și SPECT miocardic de efort. Am Heart J 149:894, 2005.

Kaul S: Ecocardiografie miocardică de contrast: o retrospectivă de 25 de ani. Circulație 118:291, 2008.

Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S: Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică cardiovasculară în sindroamele coronariene acute. Circulație 119:1671, 2009.

Cury RC, Shash K, Nagurney JT, et al: Rezonanța magnetică cardiacă cu imagistica ponderată T2 îmbunătățește detectarea pacienților cu sindrom coronarian acut în departamentul de urgență. Circulație 118:837, 2008.

Yang Q, Li K, Liu X, și colab.: Angiografie prin rezonanță magnetică coronariană îmbunătățită cu contrast la 3,0-T: Un studiu comparativ cu angiografia cu raze X într-un singur centru. J Am Coll Cardiol 54:69, 2009.

Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS și colab.: Prognoza rezonanței magnetice a stresului de adenosină negativă la pacienții care se prezintă la un departament de urgență cu dureri în piept. J Am Coll Cardiol 47:1427, 2006.

Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU și colab.: Angiografie coronariană computerizată pentru triajul precoce al pacienților cu durere toracică acută: studiu ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarct Using Computer Assisted Tomography). J Am Coll Cardiol 53:1642, 2009.

Gruettner J, Fink C, Walter T și colab: Tomografia computerizată coronariană și CT triplu exclude la pacienții cu durere toracică acută și un profil de risc cardiac intermediar. Partea 1: Impactul asupra managementului pacientului. Eur J Radiol 82:100, 2013.

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: patologie, fiziopatologie și caracteristici clinice

Benjamin M. Scirica și David A. Morrow

Fiziopatologie, 1080

Funcția ventriculară stângă, 1080 Remodelarea ventriculară, 1081 Fiziopatologia altora

Sisteme de organe, 1083

CARACTERISTICI CLINICE, 1084

Factori predispozanți, 1084 Istorie, 1084

Examenul fizic, 1085

Constatări de laborator, 1087

REFERINȚE, 1093

Diagnosticul patologic al infarctului miocardic (IM) necesită dovezi ale morții celulelor miocardice cauzate de ischemie. Constatările caracteristice includ necroza de coagulare și necroza de bandă de contracție, adesea cu zone neregulate de miocitoliză la periferia infarctului. În timpul fazei acute a IM, miocitele mor în zona de infarct, cu inflamație ulterioară, curățarea resturilor necrotice și repararea eventuală în formarea cicatricilor.

Diagnosticul clinic al IM necesită un sindrom clinic indicativ de ischemie miocardică cu o combinație de dovezi de necroză miocardică pe modalități biochimice, electrocardiografice sau imagistice. Sensibilitatea și specificitatea instrumentelor clinice pentru diagnosticarea IM variază considerabil în funcție de momentul evaluării după debutul infarctului. Societățile profesionale cardiace au stabilit în comun criterii actualizate pentru diagnosticul

IM (Tabelul 51-1).¹ Definiția universală revizuită a infarctului miocardic clasifică IM în cinci tipuri, în funcție de circumstanțele în care apare IM (Tabelul 51-2).¹ Aceste revizuiți ale definiției IM și o trecere către implicații mai sensibile ale biomarkerilor miocardice nu au doar implicațiile clinice mai sensibile ale injuriei miocardice. pacienți, dar și pentru studii epidemiologice, politici publice și studii clinice.^{2,3}

Abordarea contemporană a pacienților cu disconfort ischemic este de a considera că aceștia se confruntă cu un sindrom coronarian acut (SCA), care cuprinde diagnosticele de angină instabilă, IM fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) și IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI) (Fig. 51-1). Principalul instrument de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de SCA este electrocardiograma (ECG) cu 12 derivații, care îi diferențiază pe cei cu supradenivelare a segmentului ST, subiectul capitolului 51 și 52, și a celor fără supradenivelare a segmentului ST, subiectul capitolului 53.

SCHIMBAREA MODELELOR ÎN INCIDENTĂ

ȘI ÎNGRIJIRE

În ciuda progreselor în diagnostic și management, STEMI rămâne o problemă majoră de sănătate publică în lumea industrializată și este în creștere în țările în curs de dezvoltare (vezi capitolul 1).⁴ În Statele Unite, aproape 600.000 de pacienți sunt internați în spital în fiecare an cu un diagnostic primar de SCA. Numărul depășește 1 milion odată cu includerea SCA ca diagnostic secundar.⁵ Rata IM crește brusc atât la bărbați, cât și la femei odată cu creșterea în vârstă, și există diferențe rasiale, MI apar mai frecvent la bărbații și femeile de culoare, indiferent de vârstă. Proporția pacienților cu evenimente SCA care au STEMI variază în cadrul studiilor observaționale - de la 29% la 47% dintre pacienții internați cu SCA. Această estimare nu include IM „ silențios”, care poate să nu determine spitalizarea. Între 1999 și 2008, proporția pacienților cu SCA și STEMI a scăzut cu aproape 50% (Fig. 51-2A; vezi și Fig. 53-2).⁶

De o preocupare deosebită dintr-o perspectivă globală, povara IM în țările în curs de dezvoltare se poate apropia de cea care afectează acum țările dezvoltate.⁴ Resursele limitate disponibile pentru tratarea STEMI în țările în curs de dezvoltare impun eforturi internaționale majore pentru consolidarea programelor de prevenire primară (vezi și Capitolul 1).

ÎMBUNĂTĂȚĂRI ÎN REZULTAT

Numărul total de decese cauzate de STEMI a scăzut constant în ultimii 30 de ani, dar s-a stabilizat în ultimul deceniu (Fig. 51-2B).⁶⁻⁹ Atât o incidență scăzută a STEMI, cât și o scădere a ratei de letalitate după STEMI au contribuit la această tendință.⁵ Conform estimărilor American Heart Association, rata mortalității mai scurtă a pacienților cu STEMI este de 6%⁵ până la 6%⁵. În timpul spitalizării inițiale și de la 7% la 18% la 1 an.¹⁰ Ratele de mortalitate în populațiile din studiile clinice tind să fie aproximativ jumătate din cele observate în registrele pacienților consecutivi, cel mai probabil din cauza excluderii pacienților cu afecțiuni medicale comorbide mai extinse.

Îmbunătățirile în managementul pacienților cu STEMI au avut loc în mai multe faze.¹¹ „Faza de observare clinică” a îngrijirii coronariene a consumat prima jumătate a secolului XX și sa concentrat pe înregistrarea detaliată a constatărilor fizice și de laborator, cu un tratament puțin activ al infarctului. „Faza unității de îngrijire coronariană” a început la mijlocul anilor 1960 și a pus accent pe depistarea precoce și gestionarea aritmiilor cardiace pe baza dezvoltării capacităților de monitorizare și cardioversie/defibrilare. „Faza de înaltă tehnologie”, anunțată de introducerea cateterului de flotație cu balon al arterei pulmonare, a pregătit scena pentru monitorizarea hemodinamică la pat și managementul hemodinamic dirijat. „Era reperfuziei” modernă a îngrijirii STEMI a început cu fibrinoliză intracoronară și apoi intravenoasă, utilizarea crescută a aspirinei (vezi capitolul 52) și, ulterior, dezvoltarea intervenției coronariene percutanate primare (ICP) (vezi capitolul 55).

Îngrijirea contemporană a pacienților cu STEMI a intrat într-o „fază de îngrijire coronariană bazată pe dovezi”, care este din ce în ce mai influențată de ghiduri și măsuri de performanță pentru practica clinică. a avut ca rezultat stabilirea unor criterii de referință pentru succesul procedural și ratele de mortalitate la pacienții cu IM îngrijiți la diferite spitale (www.hospitalcompare.hhs.gov).

TABELUL 51-1 Definiția universală a infarctului miocardic

Criterii pentru infarctul miocardic acut

Termenul de IM acut trebuie utilizat atunci când există dovezi de necroză miocardică într-un cadru clinic compatibil cu ischemia miocardică acută. În aceste condiții, oricare dintre următoarele criterii îndeplinește diagnosticul de IM:

Detectarea unei creșteri și/sau scăderi a valorilor biomarkerului cardiac (de preferință cTn), cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a URL-ului și cu cel puțin una dintre următoarele:

Simptomele ischemiei

Modificări noi sau presupuse noi semnificative ale undei T ale segmentului ST (ST-T) sau noi LBBB

Dezvoltarea undelor Q patologice pe ECG

Dovezi imagistice ale unei noi pierderi a miocardului viabil sau ale unei noi anomalii regionale de mișcare a peretelui

Identificarea unui tromb intracoronarian prin angiografie sau autopsie

Moartea cardiacă cu simptome care sugerează ischemie miocardică și noi modificări ischemice presupuse la ECG sau noi LBBB, dar moartea a avut loc înainte ca biomarkerii cardiaci să fie determinați sau înainte ca valorile biomarkerului cardiac să fie crescute.

IM legat de PCI este definit în mod arbitrar prin creșterea valorilor cTn (la > 5 x percentila 99 a URL) la pacienții cu valori inițiale normale (< percentila 99 din URL) sau o creștere a valorilor cTn > 20% dacă valorile inițiale sunt crescute și sunt stabile sau în scădere. În plus, fie (1) simptome care sugerează ischemie miocardică, (2) noi modificări ischemice la ECG, (3) constatări angiografice în concordanță cu o complicație procedurală sau

(4) este necesară demonstrarea imagistică a noii pierderi de miocard viabil sau a unei noi anomalii regionale de mișcare a peretelui.

Tromboza stent asociată cu IM atunci când este detectată prin angiografie coronariană sau autopsie în contextul ischemiei miocardice și cu o creștere și/sau scădere a valorilor biomarkerilor cardiaci și cu cel puțin o valoare mai mare decât percentila 99 a URL.

IM legat de CABG este definit în mod arbitrar prin creșterea valorilor biomarkerilor cardiaci (la > 10 x percentila 99 din URL) la pacienții cu valori inițiale normale ale cTn (<99 percentila din URL). În plus, sunt necesare fie (1) unde Q patologice noi sau noi LBBB, (2) grefă nouă documentată angiografică sau o ocluzie nouă a arterei coronare native, fie (3) dovezi imagistice ale unei noi pierderi a miocardului viabil sau ale unei noi anomalii de mișcare a peretelui regional.

Criterii pentru infarct miocardic anterior

Oricare dintre următoarele criterii îndeplinește diagnosticul pentru IM anterior:

Unde Q patologice cu sau fără simptome în absența cauzelor neischemice

Dovezi imagistice ale unei regiuni de pierdere a miocardului viabil care se subțiază și nu se contractă în absența unei cauze nonischemice

Constatări patologice ale IM anterioare

CABG = bypass coronarian; cTn = troponina cardiacă; LBBB = bloc de ramură stângă a fasciculului; URL = limita superioară de referință.

Din Thygesen K, Alpert JS, White HD și colab: Definiția universală a infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 60:1581, 2012.

TABELUL 51-2 Clasificarea tipului de infarct miocardic universal

Tip 1: Infarct miocardic spontan

IM spontan legat de ruptura plăcii aterosclerotice, ulcerare, fisurare, eroziune sau disecție cu tromb intraluminal rezultat într-una sau mai multe artere coronare care duce la scăderea

fluxului sanguin miocardic sau embolii trombocite distale cu necroza miocitară. Pacientul poate avea CAD severă subiacentă, dar uneori neobstructivă sau fără CAD.

Tip 2: Infarct miocardic secundar dezechilibru ischemic

În cazurile de leziuni miocardice cu necroză, în care o altă afecțiune decât CAD contribuie la un dezechilibru între aportul și/sau cererea de oxigen miocardic, de exemplu, disfuncție endotelială coronariană, spasm coronarian, embolie coronariană, tahiaritmii/bradiaritmii, anemie fără hipertensiune arterială, hipertensiune arterială, hipertensiune arterială și insuficiență respiratorie.

Tip 3: Infarct miocardic care duce la deces atunci când valorile biomarkerilor nu sunt disponibile

Moarte cardiacă cu simptome care sugerează ischemie miocardică și presupuse noi modificări ischemice pe ECG sau noi LBBB, dar moartea survine înainte ca probele de sânge să poată fi obținute, înainte ca biomarkerii cardiaci să poată crește sau, în cazuri rare, când biomarkerii cardiaci nu au fost recoltați.

Tip 4a: Infarct miocardic legat de intervenția coronariană percutanată

MI asociat cu PCI este definit în mod arbitrar prin creșterea valorilor cTn la $> 5 \times$ percentila 99 a URL la pacienții cu valori inițiale normale (< 99 percentila din URL) sau o creștere a valorilor cTn $> 20\%$ dacă valorile inițiale sunt crescute și sunt stabile sau în scădere. În plus, fie (1) simptome care sugerează ischemie miocardică, (2) noi modificări ischemice la ECG sau noi LBBB, (3) pierderea angiografică a permeabilității unei artere coronare majore sau a unei ramuri laterale sau flux lent persistent sau lipsă de flux sau embolizare, fie (4) demonstrarea imagistică a noii pierderi a miocardului viabil sau a peretelui regional anormal este nouă.

Tip 4b: Infarct miocardic legat de tromboza de stent

IM asociat cu tromboza de stent este detectat prin angiografie coronariană sau autopsie în contextul ischemiei miocardice și cu o creștere și/sau scădere a valorilor biomarkerilor cardiaci cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a URL-ului.

Tipul 5: Infarctul miocardic legat de grefa de bypass coronarian

IM asociat cu CABG este definit în mod arbitrar prin creșterea valorilor biomarkerului cardiac la $> 10 \times$ percentila 99 a URL-ului la pacienții cu valori inițiale normale ale cTn (< 99 percentila din URL). În plus, sunt necesare fie (1) unde Q patologice noi sau noi LBBB, (2) grefă nouă documentată angiografică sau o ocluzie nouă a arterei coronare native, fie (3) dovezi imagistice ale unei noi pierderi a miocardului viabil sau ale unei noi anomalii de mișcare a peretelui regional.

CABG = bypass coronarian; CAD = boala coronariană; cTn = troponina cardiacă; LBBB = bloc de ramură stângă a fasciculului; URL = limita superioară de referință. Din Thygesen K,

Alpert JS, White HD și colab: Definiția universală a infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 60:1581, 2012.

Limitele terapiei curente

Ratele de inițiere adecvată a terapiei de reperfuzie variază foarte mult, până la 30% dintre pacienții cu STEMI care sunt eligibili să primească terapie de reperfuzie neprimind acest tratament salvator de vieți în unele registre.¹⁶ Prin urmare, inițiativele de creștere a administrării la timp a terapiei de reperfuzie dirijată de ghid sunt importante pentru a obține îmbunătățiri în îngrijire (vezi capitolul 52).

Vârsta înaintată este un factor determinant principal al mortalității la pacienții cu STEMI.^{17,18} Cateterismul cardiac și alte proceduri invazive sunt efectuate mai frecvent în timpul spitalizării la pacienții vârstnici cu STEMI. Cu toate acestea, dovezile sugerează că cele mai mari reduceri ale mortalității la pacienții vârstnici sunt obținute prin strategiile utilizate în primele 24 de ore, un interval de timp în care utilizarea promptă și adecvată a terapiei de reperfuzie salvatoare este

primordial – subliniind astfel necesitatea extinderii progreselor în GDMT pentru STEMI la adulții în vârstă.¹⁹

Managementul și rezultatele pacienților cu STEMI par să varieze substanțial în funcție de volumul de astfel de pacienți îngrijiți în cadrul unui sistem spitalicesc.^{20,21} Ratele de mortalitate la pacienții cu STEMI sunt mai scăzute în spitalele cu un volum clinic ridicat, o rată ridicată de proceduri invazive și o clasare superioară în rapoartele de calitate. În schimb, pacienții cu STEMI neîngrijiți de un specialist cardiovascular au rate mai mari de mortalitate. Există, de asemenea, variații în modelele de tratament ale anumitor subgrupuri de populație cu STEMI, în special femeile și negrii, deși după ajustarea pentru condițiile comorbide și gradul de ateroscleroză, rezultatele par a fi similare.²²

CONSTATĂRI PATOLOGICE

Pe baza cercetărilor începute în anii 1970, recunoaștem acum că aproape toate evenimentele SCA rezultă din ateroscleroza coronariană, în general cu tromboză coronariană suprapusă cauzată de ruptura sau eroziunea unei leziuni aterosclerotice.^{23,24} Formele neaterogene ale bolii coronariene sunt discutate mai târziu în acest capitol și sunt prezentate într-un capitol din MI, fără coronaroză. 51-3.

Boala coronariană, alta decât ateroscleroza

Arterita

Luetic

Granulomatos (boala Takayasu)

Poliarterita nodoasă

Sindromul ganglionilor limfatici mucocutanați (Kawasaki).

Lupus eritematos diseminat

Spondilita reumatoidă

Spondilita anchilozantă

Traumatisme ale arterelor coronare

Lacerarea

Tromboză

iatrogen

Radiații (radioterapia pentru neoplazie)

Îngroșarea murală coronariană cu boală metabolică sau boală proliferativă intimală

Mucopolizaharidoze (boala Hurler)

Homocistinurie

boala Fabry

amiloidoza

Scleroza intimală juvenilă (calcificarea arterială idiopatică a sugarului)

Hiperplazie intimă asociată cu steroizi contraceptivi sau cu perioada postpartum

Pseudoxantom elastic

Fibroza coronariană cauzată de radioterapie

Îngustarea luminală prin alte mecanisme

Spasm al arterelor coronare (angina Prinzmetal cu artere coronare normale)

Spasm după retragerea nitroglicerinei

Disecția aortei

Disecția arterei coronare

Emboli la arterele coronare

Endocardita infecțioasă

Endocardită trombotică nebacteriană

Prolapsul valvei mitrale

Tromb mural din atriul stâng, ventriculul stâng sau venele pulmonare Embolii de valvă protetică

Mixom cardiac

Asociat cu bypass cardiopulmonar și arteriografie coronariană

Embolii paradoxale

Fibroelastomul papilar al valvei aortice („embolus fix”)

Trombi de la catetere intracardiace sau fire de ghidare

Anomalii congenitale ale arterei coronare

Originea anormală a coronarei stângi din artera pulmonară

Artera coronară stângă din sinusul anterior al lui Valsalva

Fistule coronare arteriovenoase și arteriocamerale

Anevrisme ale arterei coronare

Disproporție cerere-ofertă de oxigen miocardic

Stenoză aortică, toate formele

Diferențierea incompletă a valvei aortice

Insuficiență aortică

Intoxicația cu monoxid de carbon

Tireotxicoză

Hipotensiune prelungită

Cardiomiopatia Takotsubo

Hematologic (tromboză in situ)

Policitemia vera

Trombocitoza

Coagulare intravasculară diseminată

Hipercoagulabilitate, tromboză, purpură trombocitopenică

Diverse

Abuzul de cocaina

Contuzie miocardică

Infarct miocardic cu artere coronare normale

Complicația cateterismului cardiac

Modificat de la Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM: Infarct miocardic fără ateroscleroză. JAMA 231:951, 1975. Copyright 1975, American Medical Association.

MORTALITATE DE 30 DE ZILE

DUPĂ MI

2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008

DUPĂ STEMI

2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008

DUPĂ NSTEMI

2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008

B

FIGURA 51-2 A, Rate de incidență ajustate în funcție de vârstă și sex ale IM acut din 1999 până în 2008. Barele I reprezintă intervale de încredere de 95%. B, Ratele de cote ajustate sunt afișate pentru mortalitatea pe 30 de zile în funcție de an după orice IM (B, sus), STEMI (B, mijloc) și NSTEMI (B, jos). Modelele au fost ajustate pentru caracteristicile demografice ale pacientului, boli cardiovasculare anterioare, factori de risc cardiovascular, boli pulmonare cronice și cancer sistemic. Anul de referință este 1999. Vezi și Figura 53-2. (De la Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al: Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarct. N Engl J Med 362:2155, 2010.)

Când apare aterotromboză coronariană acută, trombul intracoronar rezultat poate fi parțial obstructiv, ceea ce duce în general la ischemie miocardică în absența supradenivelării segmentului ST sau poate fi complet ocluziv și poate provoca ischemie miocardică transmurală și STEMI. Înainte de era fibrinolitică, clinicienii au împărțit în mod obișnuit pacienții cu IM în cei la care s-a dezvoltat o undă Q pe ECG și cei cu IM fără undă Q pe baza evoluției modelului ECG pe parcursul mai multor zile. Termenul de infarct cu undă Q a fost adesea considerat a fi practic sinonim cu infarctul transmural, în timp ce infarctele fără undă Q au fost adesea denumite infarcte subendocardice. Studiile contemporane care utilizează rezonanța magnetică cardiacă (CMR) indică faptul că dezvoltarea unei unde Q pe ECG este determinată mai mult de dimensiunea infarctului decât de adâncimea implicării murale. Astfel, utilizarea ACS ca cadru conceptual larg mai adecvat a înlocuit această terminologie, ancorată de patofiziologia unificatoare subiacentă (vezi Fig. 51-1). O clasificare ulterioară a pacienților după prezența supradenivelării segmentului ST (STEMI) sau prin absența acesteia (SCA fără supradenivelare a segmentului ST), mai degrabă decât după evoluția undelor Q, este de preferat deoarece deciziile clinice imediate, cum ar fi fibrinoliza sau PCI primară, depind de identificarea denivelării diagnostice a segmentului ST pe ECG inițial.

Placă (vezi și capitolul 41)

Placa aterosclerotică începe devreme în viață și crește lent de-a lungul deceniilor.²⁵ Dovezile unor ateroscleroze sunt aproape omniprezente în lumea modernă, totuși majoritatea plăcii rămâne asimptomatică de-a lungul vieții. Alte plăci se pot dezvolta lent și pot provoca simptome stabile. Placa care precipită un eveniment SCA prin tranziția abruptă și catastrofală de la o placă vulnerabilă, dar stabilă la una instabilă, caracterizată prin distrugerea plăcii sau eroziune și apoi tromboză subsecventă ulterioară, este rară.^{23,26} Factorii tradiționali de risc și inflamația cronică consecutivă promovează o mare parte a dezvoltării aterosclerozei, deși unii pacienți au predispoziție la o predispoziție sistemică la ateroscleroză. Perturbarea plăcii expune substanțe care promovează activarea și agregarea trombocitelor, generarea trombinei și, în final, formarea trombilor.^{23,26} Trombul rezultat întrerupe fluxul sanguin și duce la un dezechilibru între cererea și oferta de oxigen și, dacă acest dezechilibru este sever și persistent, la necroza miocardică (Fig. 51-3).

Compoziția plăcii

Placa aterosclerotică asociată cu ocluzia trombotică totală a unei artere coronare epicardice, localizată în vasele asociate infarctului, este în general mai complexă și mai neregulată decât placa din vasele care nu este asociată cu STEMI.^{23,26} Studiile histologice ale acestor leziuni relevă adesea ruptura sau eroziunea plăcii (vezi capitolul 41). Compoziția trombilor poate varia la diferite niveluri: trombii albi conțin trombocite, fibrină sau ambele, iar trombii roșii conțin eritrocite, fibrină, trombocite și leucocite (vezi capitolul 82).

Artera coronară descendentă anterioară stângă

Arteră blocată de tromb pe placa aterosclerotică fisurată

Zona de perfuzie (zona de risc)

Infarct finalizat
care implică aproape
întreaga zonă cu risc

Fisurarea și întreruperea plăcii

În studiile de autopsie, ruptura plăcii și eroziunea plăcii sunt cele mai frecvente cauze subiacente de IM și moarte subită cardiacă. Ruptura plăcii este prezentă în aproape trei sferturi din cazuri și este mai răspândită la bărbați. Eroziunea plăcii este mai frecventă la femeile sub 50 de ani, deși prevalența rupturii crește pe măsură ce femeile îmbătrânesc.²³ Placa aterosclerotică considerată predispusă la perturbare sau eroziune este cel mai probabil o placă care a evoluat la o morfologie care include un nucleu necrotic plin de lipide și celule inflamatorii și acoperit de un capac subțire și fibros inflammat. Un studiu prospectiv pe 697 de pacienți cu SCA cărora li s-au efectuat angiografie coronariană cu trei vase și imagistică ultrasonografică intravasculară cu radiofrecvență în scară de gri după PCI a constatat că trei caracteristici ale leziunilor - încărcare lipidică mai mare de 70%, morfologia fibroateromului cu capac subțire și o zonă luminală minimă de 4,0 mm² sau mai mică - un eveniment mai mic, independent de viitorul fig. 51-4).²⁷ Alte caracteristici morfologice asociate cu placa predispusă la ruptură includ remodelarea expansivă care minimizează obstrucția luminală (stenoză ușoară prin angiografie), neovascularizarea (angiogeneza), hemoragia plăcii, inflamația adventială și un model „petat” de calcificare.²³

Inflamația stimulează supraexprimarea enzimelor care degradează componentele matricei extracelulare ale plăcii.^{23,26} Macrofagele și mastocitele activate, abundente la locul rupturii plăcii la pacienții care mor de STEMI, pot elabora aceste proteinaze. În plus față de aceste aspecte structurale ale plăcii vulnerabile sau cu risc ridicat, stresul indus de presiunea intraluminală, tonusul vasomotor coronarian, tahicardia (întinderea și compresia ciclică) și perturbarea microvaselor se combină pentru a produce ruperea plăcii la marginea calotei fibroase în apropierea unui segment adiacent, mai puțin implicat al peretelui arterei coronare (regiunea umărului cheie a plăcii Sever).

20-i

</> </> cc i- LU Z > UJ

15-

9 GBP? 0 < „3 —1

10-

LU 0

5-

Raportul pericolului de leziune (95% CI)

Valoarea P

Prevalență (%)

4.9

TCFA (toate) TCFA+MLA <4 mm² TCFA + PB >70% TCFA + PB >70%

MLA < 4 mm²

3,90 (2,25-6,76)

<0,001

46,7

6,55 (3,43-12,51)

<0,001

15.9

10,83 (5,55-21,10)

< 0,001

10.1

11,05 (4,39-27,82)

<0,001

4.2

FIGURA 51-4 Comparația ratelor evenimentelor cardiovasculare pentru leziunile care au fost și cele care nu au fost fibroateroame cu capac subțire (TCFA). Această figură arată ratele de evenimente asociate cu 595 de leziuni nevinovate care au fost caracterizate ca TCFA și 2114 care nu au fost prin intermediul imagisticii ultrasonografice intravasculare cu radiofrecvență la scară de gri în funcție de zona luminală minimă (MLA) și încărcarea plăcii (PB). Leziunile care au avut o sarcină mai mare de placă, ceea ce semnifică un conținut aterosclerotic mai mare și lumen mai mic au fost la cel mai mare risc pentru a declanșa ulterior un eveniment coronarian acut. Imaginea inserată este un exemplu de TCFA imagine prin ultrasonografie cu radiofrecvență. Roșul indică miezul necrotic, verdele închis indică țesut fibros, albul indică calciu dens confluent și verde deschis indică țesut fibrogras. CI = interval de încredere. (De la Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene. N Engl J Med 364:226, 2011.)

Variabilele fiziologice - cum ar fi tensiunea arterială sistolică, frecvența cardiacă, vâscozitatea sângelui, activitatea activatorului de plasminogen din țesut endogen (t-PA),

nivelurile inhibitorului activator de plasminogen-1 (PAI-1), nivelurile de cortizol în plasmă și nivelurile de epinefrină în plasmă - prezintă variații circadiene și sezoniere și cresc în perioadele de stres. Acești factori acționează în mod concertat pentru a crește tendința de a distruge placa și tromboză coronariană, astfel încât STEMI se adună în primele ore ale dimineții, în special în timpul iernii și după dezastre naturale.²⁸⁻³⁰

Sindroame coronariene acute

Ruptura plăcii expune substanțe trombogenice care pot produce un tromb extins în artera asociată infarctului (vezi Fig. 51-1). O rețea colaterală adecvată care previne apariția necrozei poate duce la episoade clinic silențioase de ocluzie coronariană; în plus, multe rupturi de placă sunt asimptomatice dacă tromboza nu este ocluzivă. În mod caracteristic, trombi complet ocluzivi duc la leziuni transmurale ale peretelui ventricular din patul miocardic subîntins de artera coronară afectată (Fig. 51-5; vezi și Fig. 51-1 și 51-3). Infarctul modifică secvența depolarizării reflectată în cele din urmă ca modificări ale QRS.³¹ Cea mai caracteristică modificare a QRS care se dezvoltă la majoritatea pacienților cu STEMI este evoluția undelor Q în derivațiile care acoperă zona de infarct (vezi Fig. 51-1 și 51-5). cum ar fi scăderea înălțimii undei R și crestarea sau așchierea QRS (vezi capitolul 12). Pacienții care prezintă simptome ischemice fără supradenivelare ST sunt inițial diagnosticați ca suferind fie de angină instabilă, fie, cu semne de necroză miocardică, de NSTEMI (vezi Fig. 51-1).

Pacienții cu supradenivelare persistentă a segmentului ST sunt candidați pentru terapia de reperfuzie (fie farmacologică, fie pe bază de cateter) pentru a restabili fluxul în artera ocluză legată de infarctul epicardic (vezi capitolul 52).¹⁰ Pacienții cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST nu sunt candidați pentru terapie farmacologică, dar ar trebui să primească terapie antiischemică urmată în majoritatea cazurilor de reperfuzie PCI, capitolul 53. Astfel, ECG cu 12 derivații rămâne în centrul căii de decizie pentru managementul pacienților cu SCA pentru a distinge între cei cu supradenivelare ST și cei fără aceasta (vezi Fig. 51-1 și Fig. 55-5).³²

Mușchiul inimii

Efectele celulare ale ischemiei încep în câteva secunde de la debutul hipoxiei cu pierderea producției de adenosin trifosfat (ATP). Relaxarea-contrația miocardului este compromisă, iar leziunea celulară ireversibilă începe în 20 de minute. Necroza este de obicei completă în 6 ore, cu excepția cazului în care apare reperfuzie sau este prezentă o circulație colaterală extinsă (Fig. 51-6).

Constatări patologice brute. La inspecția macroscopică, IM se împarte în două tipuri majore: infarctele transmurale, în care necroza miocardică implică toată grosimea (sau aproape toată grosimea) a peretelui ventricular și infarctele subendocardice (netransmurale), în care necroza implică subendocardul, miocardul intramural sau ambele, fără a se extinde peretele ventricular (fig. 51-7).

Tromboza coronariană ocluzivă pare a fi mult mai frecventă atunci când infarctul este transmural și localizat pe distribuția unei singure artere coronare (vezi Fig. 51-5). Infarctele netransmurale, totuși, apar frecvent în prezența arterelor coronare sever îngustate, dar încă permeabile sau când regiunea infarctată are o circulație colaterală suficientă. Infarctul netransmural neregulat poate apărea secundar fibrinolizei sau PCI a unui tromb inițial ocluziv cu restabilirea fluxului sanguin înainte ca frontul de undă al necrozei să se extindă de la subendocard pe toată grosimea peretelui ventricular (vezi Fig. 51-3).

Constatări histologice și ultrastructurale. Alterările macroscopice ale miocardului sunt greu de identificat până când au trecut cel puțin 6 până la 12 ore după debutul necrozei (Fig. 51-8), dar o varietate de colorații histochemice pot identifica zone de necroză după doar 2 până la 3 ore (Fig. 51-9). vezi, de asemenea, Fig. 51 -8).³⁴ În câteva ore de la deces de la IM, prezența unui infarct poate fi adesea detectată prin scufundarea bucăților de miocard în clorură de trifeniltetrazol, care transformă miocardul neinfarctat într-o culoare roșu cărămiziu, în timp ce zona infarctată rămâne necolorată (vezi Fig. 51-7).

Descoperiri microscopice. Evaluarea histologică a IM relevă diferite etape ale procesului de vindecare (vezi Figurile 51-8 până la 51-10). În infarctul experimental, cele mai timpurii modificări ultrastructurale ale mușchiului cardiac după ligatura unei artere coronare, observate în decurs de 20 de minute, constau într-o reducere a dimensiunii și numărului de granule de glicogen; edem intracelular; și umflarea și deformarea sistemului tubular transversal, reticulului sarcoplasmatic și mitocondriilor (vezi Fig. 51-8).³⁵

51

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: patologie, fiziopatologie și caracteristici clinice

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Localizarea zonelor de necroză după ocluzia arterelor coronare epicardice majore

Derivații corespunzătoare care arată supradenivelarea ST pe ECG

Ramura circumflexă stângă

LAD

Ocluzia

permanentă a

ramului descendent

anterioar stâng

Artera coronară dreaptă

Ramura descendentă anterioară stângă

Ocluzia

permanentă a

ramurii circumflexe stângi

Ocluzia

permanentă a arterei

coronare drepte

(sau ramura sa

descendentă

posterioară

)

FIGURA 51-5 Corelația dintre locurile de ocluzie coronariană, zonele de necroză și anomaliile ECG. În partea de sus este o diagramă schematică a inimii cu localizarea arterelor coronare epicardice majore. Imediat dedesubt, o altă diagramă schematică ilustrează o vedere pe axa scurtă a ventriculilor stângi și drepti și locația aproximativă a arterei coronare drepte (RCA); acesta din urmă dă naștere arterei descendente posterioare (PDA) la majoritatea pacienților. Mijlocul figurii arată locația zonelor de necroză după ocluzia unei artere coronare epicardice majore. Identificarea arterei de infarct din ECG cu 12 derivații este prezentată în partea de jos. Cele 17 segmente miocardice într-un format de hartă polară (A) sunt prezentate cu suprapunerea aportului arterial furnizat de artera LAD (B), RCA (C) și artera LCX (D). E, Poziția derivațiilor ECG standard în raport cu harta polară. Artera de infarct poate fi dedusă prin identificarea derivațiilor care arată supradenivelarea ST și referirea acelei informații la A la D. De exemplu, elevația ST observată cel mai proeminent în derivațiile care acoperă segmentele 1, 2, 7, 8, 13, 14 și 17 indică faptul că LAD este artera de infarct. D1 = prima diagonală; OM = marginal obtuz; PB = posterobazal; PD = descendent posterior; PL = posterolateral; S1 = primul septal. (De la Bayes-de-Luna A, Wagner G, Birnbaum Y, și colab.: O nouă terminologie pentru pereții ventriculilor stângi și locația infarctelor miocardice care prezintă unda Q pe baza standardului imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă. *Circulation* 114:1755, 2006.)

Aceste modificări timpurii sunt reversibile. Modificările după 60 de minute de ocluzie includ umflarea miocitelor, umflarea și perturbarea internă a mitocondriilor, dezvoltarea agregării amorfe, floculente și marginea cromatinei nucleare și relaxarea miofibrilelor. După 20 de minute până la 2 ore de ischemie, modificările din unele celule devin ireversibile și are loc progresia acestor modificări.³⁴

Modele de necroză miocardică

Necroza de coagulare. Necroza de coagulare rezultă din ischemie severă, persistentă și este de obicei prezentă în regiunea centrală a infarctelor; determină oprirea celulelor musculare în starea relaxată și întinderea pasivă a celulelor musculare ischemice. Țesutul prezintă miofibrile întinse, multe celule cu nuclei picnotici, microvase congestionate și fagocitoză a

celulelor musculare necrotice (vezi Fig. 51-8). Apare leziuni mitocondriale cu densități amorfe (floculente) proeminente, dar nu este evidentă nicio calcificare.

Necroză cu benzi de contracție. Această formă de necroză miocardică, denumită și necroză în bandă de contracție sau miocitoliză coagulativă, rezultă în primul rând din ischemie severă urmată de reflux.³⁴ Se caracterizează prin miofibrile hipercontractate cu benzi de contracție și leziuni mitocondriale, frecvent cu calcifiere, congestie vasculară marcată și vindecare prin liza celulelor musculare. Necroza cu benzi de contracție este cauzată de afluxul crescut de Ca^{2+} în celulele muribunde, ceea ce are ca rezultat oprirea celulelor în stare contractată la periferia infarctelor mari și, într-o măsură mai mare, în infarctele netransmurale decât în cele transmurale. Întregul infarct poate prezenta această formă de necroză după reperfuzie (vezi Fig. 51-9).

Miocitoliza. Ischemia fără necroză nu provoacă, în general, modificări acute vizibile la microscopia cu lumină, dar ischemia prelungită severă poate duce la vacuolizarea miocitelor, denumită adesea miocitoliză. Ischemia severă prelungită, care este potențial reversibilă, provoacă umflare tulbură, precum și degenerare hidropică, vasculară și grasă.

Apoptoza. O cale suplimentară de moarte a miocitelor implică apoptoza sau moartea celulară programată. Spre deosebire de necroza de coagulare, miocitele supuse apoptozei prezintă micșorarea celulelor, fragmentarea ADN-ului și fagocitoză, dar fără infiltratul celular obișnuit care indică inflamația.³⁴ Rolul apoptozei în stabilirea IM este mai puțin bine înțeles decât cel al necrozei clasice de coagulare. Apoptoza poate apărea la scurt timp după debutul ischemiei miocardice, dar impactul ei major pare să fie asupra pierderii tardive a miocitelor și remodelării ventriculare după MI.³⁶

Concepte actuale ale evenimentelor celulare în timpul infarctului miocardic și vindecării

Studiile clasice au definit secvența evenimentelor celulare care au loc în timpul IM uman prin studii histologice atente.³⁷ Acumularea de granulocite a caracterizat primele zile după IM. După primele zile, fagocitele mononucleare s-au acumulat în infarct în țesut. În cele din urmă, a urmat țesutul de granulație caracterizat prin neovascularizare și acumulare de matrice extracelulară (fibroză). Lucrări experimentale recente la șoareci au evidențiat o secvență de acumulare a subpopulațiilor de fagocite mononucleare.³⁸ Primul val, care apare în aproximativ zilele 1 până la 3 după ligatura coronariană, constă dintr-un subset proinflamator de monocite caracterizat prin capacitate proteolitică și fagocitară ridicată și elaborarea de citokine proinflamatorii. În timpul unei faze ulterioare (zilele 3 până la 7), predomină monocitele mai puțin inflamatorii și produc mediatorul angiogenic factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere transformator de mediator fibrogen-beta (TGF- β). Această recrutare secvențială extrem de orchestrată a subpopulațiilor de monocite joacă probabil un rol important în vindecarea miocardică. Primul val de celule mononucleare proinflamatorii și fagocitare active constituie o „curățare

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Epuizarea glicogenului electronic: microscopie

Perturbarea sarcolemală:

Umflare mitocondrială Relaxare mitocondrială a miofibrilelor densități amorfe

Histo- " chimie _

Defect de colorare TTC

Aprinde

microscopie

Modificări grosolane

Ondularea fibrelor la margine

Începerea necrozei de coagulare; edem; hemoragie focală; debutul infiltrat neutrofil

Necroza predominantă
a benzii de
construcție

FIGURA 51-8 Secvența temporală a constatărilor precoce biochimice, ultrastructurale, histochemice și histologice după debutul IM. Sus, Scheme ale intervalelor de timp pentru reperfuzia precoce și tardivă a miocardului furnizat de o arteră coronară ocluză. Timp de aproximativ 30 de minute de la debutul chiar și a celei mai severe ischemii, leziunea miocardică este potențial reversibilă; după acest punct, are loc pierderea progresivă a viabilității și este completă în 6 până la 12 ore. Beneficiile reperfuziei sunt cele mai mari atunci când aceasta este realizată devreme, beneficiile progresiv mai mici apar pe măsură ce reperfuzia este întârziată. Observați modificările secvenței temporale în infarctul reperfuzat. Tiparul constatărilor patologice după reperfuzie variază în funcție de momentul reperfuziei, infarctul anterior și fluxul colateral. TTC = clorură de trifeniltetrazoliu. (Din Schoen FJ: The heart. În Kumar V, Abbas AK, Fausto N [eds]: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Ed. a 8-a. Philadelphia, WB Saunders, 2009.)

crew” care curăță resturile necrotice și deschide calea pentru al doilea val de monocite mai puțin inflamatorii, care contribuie la vindecare prin promovarea formării țesutului de granulație.

Modificarea modificărilor patologice prin reperfuzie

Când reperfuzia miocardului care suferă modificări evolutive de la ischemie la infarct are loc suficient de devreme (adică, în decurs de 15 până la 20 de minute), aceasta poate preveni cu succes dezvoltarea necrozei. Dincolo de această etapă incipientă, numărul de

miocite salvate – și, prin urmare, cantitatea de țesut miocardic salvat (zonă de necroză/zonă de risc) – este direct legat de durata de timp a ocluziei totale a arterei coronare, nivelul consumului de oxigen miocardic și fluxul sanguin colateral (Fig. 51-11). Infarctele reperfuzate prezintă de obicei un amestec de necroză, hemoragie în zone

de miocite lezate ireversibil, necroză coagulativă cu benzi de contracție și arhitectură distorsionată a celulelor din zona reperfuzată (Fig. 51-12). Reperfuzia miocardului infarct accelerează eliminarea proteinelor intracelulare scurse, producând astfel o valoare de vârf exagerată și timpurie a unor substanțe precum fracția MB a creatinkinazei (CK-MB) și troponina T și I cardiacă specifică (vezi mai jos).³⁹

Anatomia coronariană și localizarea infarctului

Studiile angiografice efectuate în primele ore ale STEMI au evidențiat o incidență de aproximativ 90% a ocluziei totale a vasului legat de infarct. Recanalizarea ca urmare a trombolizei spontane diminuează ocluzia totală angiografică în perioada de după debutul IM. Fibrinoliza farmacologică și PCI cresc în mod semnificativ proporția de pacienți cu o arteră patentată legată de infarct la timpuriu după STEMI.

Un STEMI cu necroză transmurală apare de obicei distal de o arteră coronară acut total ocluză, cu tromb suprapus unei plăci rupte (vezi Fig. 51-5). Cu toate acestea, ocluzia totală cronică a unei artere coronare nu provoacă întotdeauna IM. Fluxul sanguin colateral și alți factori precum nivelul metabolismului miocardic, prezența și localizarea stenozelor în alte artere coronare, rata de dezvoltare a obstrucției și cantitatea de miocard furnizată de vasul obstrucționat influențează viabilitatea celulelor miocardice distale de ocluzie. În multe serii de pacienți studiați la necropsie sau prin arteriografie coronariană, un număr mic (5%) dintre cei cu STEMI au vase coronariene normale. Un embol care a lizat, un agregat trombocitar tranzitoriu ocluziv sau un episod prelungit de spasm coronarian sever poate provoca infarctul la acești pacienți.

Studiile pacienților la care STEMI se dezvoltă în cele din urmă după ce au fost supuși angiografiei coronariene cu ceva timp înainte de apariția acesteia au ajutat la clarificarea anatomiei coronariene înainte de infarct. Deși stenozele de grad înalt, atunci când sunt prezente, conduc mai frecvent la STEMI decât leziunile mai puțin severe, cele mai multe ocluzii apar în vasele cu o stenoză identificată anterior de mai puțin de 50% la angiografiile efectuate cu luni sau ani mai devreme.²⁷ Această constatare susține conceptul că STEMI rezultă din ocluzie trombotică bruscă a locului anterioară de ruptură lipido-bogată a plăcii neobstructive. Când vasele colaterale perfuzează o zonă a ventriculului, poate apărea un infarct la distanță de o ocluzie coronariană. De exemplu, după obliterarea treptată a lumenului arterei coronare drepte, vasele colaterale care decurg din artera coronară descendentă anterioară stângă

Vindecare proliferativă inflamatorie normală

faza fazei miocardului

FIGURA 51-10 Vindecarea după IM implică trei faze suprapuse: inflamatorie, proliferativă și de vindecare. Fiecare este caracterizat de evenimente și procese specifice (casete roșii) mediate de diferite celule controlate de chemokine specifice. TGF- β și IL-10 semnalează tranziția de la faza inflamatorie la faza proliferativă. Matricea extracelulară (ECM) evoluează spre cicatrice matură (albastru închis în dreapta sus), ceea ce asigură stabilitatea și funcționarea inimii. Monocitele GR-1 high induc inflamația și fagocitoza, în timp ce monocitele GR-1low facilitează vindecarea. EPC = celule progenitoare endoteliale; IL = interleuken; MSC = celula stem mezenchimală; TGF = factor de creștere transformator. (Din Liehn EA, Postea O, Curaj A, Marx N: Repair after myocardial infarct, between fantasy and reality: The role of chemokines. J Am Coll Cardiol 2011;58:2357, 2011.)

poate menține viabil peretele inferior al ventriculului stâng. Ulterior, o ocluzie a arterei descendente anterioare stângi poate provoca infarct al peretelui diafragmatic.

Infarct ventricular drept

Aproximativ 50% dintre pacienții cu infarct inferior prezintă o anumită afectare a ventriculului drept.⁴⁰ Dintre acești pacienți, infarctul ventricular drept (VD) apare exclusiv la cei cu infarct transmural al peretelui inferoposterior și al porțiunii posterioare a septului. Infarctul VD se dezvoltă aproape invariabil în asociere cu infarctul septului adiacent și al pereților ventriculului stâng inferior (LV), dar infarctul izolat al ventriculului drept este observat în doar 3% până la 5% din cazurile de IM dovedite prin autopsie. Infarctul VD apare mai puțin frecvent decât s-ar fi anticipat din frecvența leziunilor aterosclerotice care implică artera coronară dreaptă. Ventriculul drept poate suporta perioade lungi de ischemie, dar totuși demonstrează o recuperare excelentă a funcției contractile după reperfuzie.

Infarctul Atrial

Acest tip de infarct apare la până la 10% dintre pacienții cu STEMI dacă se folosește ca criteriu deplasarea segmentului PR. Deși infarctul atrial izolat se observă la doar 3,5% dintre pacienții cu STEMI la autopsie, el apare adesea în asociere cu infarctul ventricular și poate provoca ruptura peretelui atrial.⁴¹ Acest tip de infarct este mai mult

frecventă pe partea dreaptă decât pe partea stângă, apare mai frecvent în anexele atriale decât în pereții laterali sau posteriori ai atriului și poate duce la formarea de trombi.

Infarctul atrial este însoțit frecvent de aritmii atriale și a fost asociat cu o secreție redusă de peptidă natriuretică atrială și cu un sindrom de debit cardiac scăzut atunci când infarctul VD coexistă.

Circulația colaterală în infarctul miocardic acut (vezi capitolul 49)

Circulația colaterală coronariană este deosebit de bine dezvoltată la pacienții cu boală coronariană ocluzivă, în special cu reducerea ariei secțiunii transversale luminale cu mai mult de 75% în unul sau mai multe vase majore; la pacienții cu hipoxie cronică, așa cum se întâmplă în cazurile de anemie severă, boală pulmonară obstructivă cronică și boală cardiacă congenitală cianotică; iar la pacienții cu hipertrofie VS (vezi Fig. 51-6).⁴²

Amplarea fluxului colateral coronarian este un factor determinant principal al mărimii infarctului. Într-adevăr, pacienții cu vase colaterale abundente au în mod obișnuit artere coronare total ocluse fără dovezi de infarct în distribuția acelei artere; astfel supraviețuirea miocardului distal de astfel de ocluzii depinde în mare măsură de fluxul sanguin colateral. Chiar dacă perfuzia colaterală existentă în momentul ocluziei coronariene nu previne infarctul, ea poate exercita totuși un efect benefic prin prevenirea formării anevrismelor VS. Prezența unei stenoze de grad înalt (90%), posibil cu perioade de ocluzie totală intermitentă, permite probabil dezvoltarea unor vase colaterale care rămân doar ca conducte potențiale până la producerea sau reapariția unei ocluzii totale. Ocluzia totală aduce apoi aceste canale în funcționare completă. Pacienții cu dovezi angiografice de formare colaterală au rezultate angiografice și clinice îmbunătățite după IM.

Cauze nonaterosclerotice ale infarctului miocardic acut

Numeroase procese patologice, altele decât ateroscleroza, pot implica arterele coronare și pot duce la STEMI (vezi Tabelul 51-3). De exemplu, ocluziile arteriale coronare pot rezulta din embolizarea unei artere coronare. Cauzele emboliei coronariene sunt numeroase: endocardita infectioasă și endocardita trombotică ne bacteriană (vezi capitolul 64), trombi murali, valve protetice, neoplasme, aer introdus în momentul intervenției chirurgicale cardiace și depozite de calciu din manipularea valvelor calcificate în timpul intervenției chirurgicale. Tromboza in situ a arterelor coronare poate apărea secundar unui traumatism al peretelui toracic (vezi capitolul 72).

O varietate de procese inflamatorii pot provoca anomalii ale arterelor coronare, dintre care unele imită boala aterosclerotică și pot predispute la ateroscleroză adevărată. Dovezile epidemiologice sugerează că infecțiile virale, în special cu virusul Coxsackie B, pot cauza mai puțin frecvent IM. Bolile virale preced ocazional infarct miocardic la persoanele tinere care mai târziu s-a dovedit a avea artere coronare normale.

Aortita sifilitică poate produce îngustarea sau ocluzia marcată a uneia sau ambelor ostii coronare, în timp ce arterita Takayasu poate duce la obstrucția arterelor coronare. Arterita necrozantă, poliarterita nodoasă, sindromul ganglionilor limfatici mucocutanați (boala Kawasaki), lupusul eritematos sistemic (vezi capitolul 84) și arterita cu celule gigantice pot provoca ocluzie coronariană. Nivelurile terapeutice ale radiațiilor mediastinale pot duce la

arterioscleroză coronariană⁴³ cu infarct ulterior. IM poate rezulta, de asemenea, din afectarea arterei coronariene la pacienții cu amiloidoză (vezi capitolul 65), sindrom Hurler, pseudoxantom elastic și homocistinurie. Cocaina poate provoca infarct miocardic la pacienții cu artere coronare normale, infarct miocardic preexistent, boală coronariană documentată sau spasm coronarian (vezi capitolul 68).

Infarct miocardic cu vase coronariene normale angiografic

Pacienții cu STEMI și artere coronare normale tind să fie tineri, cu relativ puțini factori de risc coronarieni, cu excepția faptului că au adesea antecedente de fumat de țigară (Tabelul 51-4). De obicei, ei nu au antecedente de angină pectorală înainte de infarct. Acești pacienți nu au, în general, un prodrom înainte de infarct, dar caracteristicile clinice, de laborator și electrocardiografice ale STEMI seamănă altfel cu cele prezente la majoritatea covârșitoare a pacienților cu STEMI care au boală arterială coronariană aterosclerotică obstructivă clasică.

Pacienții care se recuperează frecvent au zone de diskineză localizată și hipokineză identificate la angiografia VS. Multe dintre aceste cazuri rezultă din spasm arterelor coronare și/sau tromboză, probabil cu disfuncție endotelială subiacentă sau placă care nu este evidentă pe angiografia coronariană. Sindromul tranzitoriu de balonare apicală VS (cardiomiopatie takotsubo) este caracterizat prin anomalii tranzitorii de mișcare a peretelui care implică apexul VS și ventriculul mijlociu (Fig. 51-13). Acest sindrom apare în absența bolii coronariene epicardice obstructive și poate imita STEMI.^{44,45} De obicei, un episod de stres psihologic precede dezvoltarea cardiomiopatiei takotsubo. ECG-urile inițiale demonstrează creșteri semnificative și adesea difuze ale segmentului ST care, atunci când sunt cuplate cu disconfort toracic tipic (frecvent sever), determină trimiterea imediată adecvată pentru angiografie coronariană. Cauza nu este clară, dar asomarea miocardică mediată de catecolamine și disfuncția microvasculară joacă un rol important⁴⁶.

Cauzele suplimentare sugerate includ (1) embolii coronariene (poate de la un tromb mural mic, o valvă mitrală prolapsată sau un mixom);

Prognoză

Perspectiva pe termen lung pentru pacienții care au supraviețuit STEMI cu vase coronariene normale din punct de vedere angiografic pare a fi mai luminoasă decât pentru cei cu STEMI și boală coronariană obstructivă.⁴⁵ După recuperarea de la infarctul inițial, infarctul recurent, insuficiența cardiacă și decesul sunt neobișnuite la pacienții cu artere coronare normale. Într-adevăr, cei mai mulți dintre acești pacienți au o constatare normală la ECG de efort și foarte puțini dezvoltă angină pectorală.

Flziopatologie

Funcția ventriculară stângă

Funcția sistolică

La întreruperea fluxului antegrad într-o arteră coronară epicardică, zona de miocard furnizată de acel vas își pierde imediat capacitatea de a scurta și de a efectua un lucru contractil (vezi Fig. 51-12). Patru modele de contracție anormale se dezvoltă în secvență: (1) asincronia sau disocierea cursului de timp al contracției segmentelor adiacente; (2) hipokineza sau o reducere a gradului de scurtare; (3) akinezia sau încetarea scurtării; și (4) dischinează, expansiune paradoxală și bombare sistolică. Hiperkineza miocardului normal rămas însoțește inițial disfuncția infarctului. Hiperkineza timpurie a zonelor neinfarctate rezultă probabil din compensarea acută, inclusiv activitatea crescută a sistemului nervos simpatic și mecanismul Frank-Starling. O parte din această hiperkineză compensatorie este un lucru ineficient deoarece contracția segmentelor neinfarctate ale miocardului provoacă diskinezia zonei de infarct. Mișcarea crescută a regiunii neinfarctate dispare în decurs de 2 săptămâni de la infarct, timp în care un anumit grad de recuperare apare adesea și în regiunea infarctului, în special dacă are loc reperfuzia zonei infarctate și asomarea miocardică se diminuează.

Pacienții cu STEMI au adesea funcția contractilă miocardică redusă în zonele neinfarctate. Această constatare poate rezulta din obstrucția anterioară a arterei coronare care alimentează regiunea neinfarctată a ventriculului și pierderea colateralelor din vasul proaspăt oclus legat de infarctul, o afecțiune numită ischemie la distanță.

(2) boala coronariană în vase prea mici pentru a fi vizualizate pe arteriografie coronariană sau tromboză arterială coronariană cu recanalizare ulterioară; (3) o tulburare hematologică (policitemie vera, boală cardiacă cianotică cu policitemie, anemia falciformă, coagulare intravasculară diseminată, trombocitoză și purpură trombocitopenică trombotică) care provoacă tromboză in situ în prezența arterelor coronare normale; (4) cerere crescută de oxigen (de exemplu, tireotoxicoză, consum de amfetamine); (5) hipotensiune arterială secundară sepsisului, pierderii de sânge sau agenților farmacologici; și (6) variații anatomice, cum ar fi originea anormală a unei artere coronare (vezi capitolul 20), fistula coronariană arteriovenoasă sau o punte miocardică.

Dimpotrivă, dezvoltarea colateralelor înainte de apariția STEMI poate permite o mai mare conservare a funcției sistolice regionale într-o zonă de distribuție a arterei ocluzate și îmbunătățirea fracției de ejeție a VS la începutul infarctului (vezi Fig. 51-6).⁴²

Dacă o cantitate suficientă de miocard suferă leziuni ischemice (vezi Fig. 51-12), funcția pompei VS devine deprimată; debitul cardiac, volumul vascular cerebral, tensiunea arterială și scăderea maximă a dP/dt ; iar volumul final-sistolic crește. Gradul de creștere a volumului final-sistolic este poate cel mai puternic predictor hemodinamic al mortalității în urma STEMI.⁴⁷ Expansiunea sistolică paradoxală a unei zone de miocard ventricular scade și mai mult volumul vascular cerebral.⁴⁸ Pe măsură ce miocitele necrotice aluneacă unele pe lângă altele, zona de infarct se subțiază și se alungește, în special la pacienții cu mult anterior, îndeosebi infarct.

TABELUL 51-4 Cauzele leziunii miocardice

Leziuni legate de ischemia miocardică primară

Ruperea plăcii

Formarea de tromb de arteră coronară intraluminală

Leziuni legate de dezechilibrul cerere-ofertă al ischemiei miocardice

Tahiaritmii/bradiaritmii

Disecția aortică sau boala severă a valvei aortice

Cardiomiopatie hipertrofică

Soc cardiogen, hipovolemic sau septic

Insuficiență respiratorie severă

Anemie severă

Hipertensiune arterială cu sau fără hipertrofie VS

Spasm coronarian

Embolie coronariană sau vasculită

Disfuncție endotelială coronariană fără boală coronariană semnificativă

Leziunea nu este legată de ischemia miocardică

Contuzie cardiacă, intervenții chirurgicale, ablație, stimulare sau șocuri cu defibrilator

Rabdomioliză cu afectare cardiacă

Miocardită

Agenți cardiotoxici (de exemplu, antraciline, trastuzumab [Herceptin])

Leziuni miocardice multifactoriale sau nedeterminate

Insuficiență cardiacă

Cardiomiopatie de stres (takotsubo).

Embolie pulmonară severă sau hipertensiune pulmonară

Sepsis și pacienți în stare critică

Insuficiență renală

Boli neurologice acute severe (de exemplu, accident vascular cerebral, hemoragie subarahnoidiană)

Boli infiltrative (de exemplu, amiloidoza, sarcoidoza)

Exercițiu intens

Din Thygesen K, Alpert JS, White HD și colab: Definiția universală a infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 60:1581, 2012.

conducând la extinderea infarctului. La unii pacienți apare un cerc vicios de dilatare care generează o dilatare ulterioară. Gradul de dilatare ventriculară, care depinde îndeaproape de mărimea infarctului, de permeabilitatea arterei asociate infarctului și de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), poate fi modificat favorabil de inhibitorii acestui sistem, chiar și în absența disfuncției VS simptomatice^{49,50}.

Cu timpul, edemul și, în cele din urmă, fibroza cresc rigiditatea miocardului infarctat înapoi la și dincolo de valorile de control. Creșterea rigidității în zona infarctată a miocardului îmbunătățește funcția VS deoarece previne mișcarea paradoxală a peretelui sistolic (dischinezie).

Probabilitatea apariției simptomelor clinice se corelează cu parametrii specifici ai funcției VS. Cea mai precoce anomalie este rigiditatea ventriculară în diastolă (vezi mai târziu), care se observă în cazul infarctelor care implică doar o mică parte a ventriculului stâng la examenul angiografic. Când segmentul care se contractă anormal depășește 15%, fracția de ejeție poate scădea și presiunea și volumul diastolic al VS poate crește. Riscul de apariție a semnelor și simptomelor fizice ale insuficienței VS crește, de asemenea, proporțional cu creșterea zonelor de mișcare anormală a peretelui VS. Insuficiența cardiacă clinică însoțește zonele de contracție anormală care depășesc 25%, iar șocul cardiogen, adesea fatal, este asociat cu pierderea a mai mult de 40% a miocardului VS.

Cu excepția cazului în care apare extinderea infarctului, o oarecare îmbunătățire a mișcării peretelui are loc în timpul fazei de vindecare, recuperarea funcției având loc în miocardul afectat inițial reversibil (așomat) (vezi Figurile 51-11 și 51-12). Indiferent de vârsta infarctului, pacienții care continuă să demonstreze mișcarea anormală a peretelui care implică 20% până la 25% din ventriculul stâng vor manifesta probabil semne hemodinamice de insuficiență VS, cu un prognostic prost pentru supraviețuirea pe termen lung.

Funcția diastolică

Proprietățile diastolice ale ventriculului stâng (vezi capitolele 21, 22 și 27) se modifică în miocardul infarct și ischemic. Aceste modificări sunt asociate cu o scădere a ratei de vârf de scădere a presiunii VS (vârf—dP/dt), o creștere a constantei de timp a scăderii presiunii VS și o creștere inițială a presiunii diastolice VS. Pe o perioadă de câteva săptămâni, volumul diastolic final crește și presiunea diastolică începe să scadă spre normal. Ca și în cazul

afectării funcției sistolice, amplexarea anomaliei diastolice pare să fie legată de dimensiunea infarctului.

Regulament circulator

Pacienții cu STEMI au o anomalie în reglarea circulatorie. Procesul începe cu o obstrucție anatomică sau funcțională în patul vascular coronarian care are ca rezultat ischemie miocardică regională și, dacă ischemia persistă, infarct (fig. 51-14). Dacă infarctul are o dimensiune suficientă, deprimă funcția generală a VS, astfel încât volumul vascular VS scade și presiunea de umplere crește.⁵¹ O scădere marcată a volumului vascular VS scade în cele din urmă presiunea aortică și reduce presiunea de perfuzie coronariană; această afecțiune poate intensifica ischemia miocardică și, prin urmare, poate iniția un cerc vicios (Fig. 51-14) care duce la șoc cardiogen, care apare la 5% până la 8% dintre pacienții cu STEMI.^{52,53} Inflamația sistemică secundară leziunii miocardice duce la eliberarea de citokine care contribuie la scăderea dilatației sistemului vascular stâng și a scăderii rezistenței⁵ sistemului vascular stâng. gol în mod normal crește și preîncărcarea; adică dilată porțiunea bine perfuzată, care funcționează normal, a ventriculului stâng. Acest mecanism compensator tinde să restabilească volumul de cursă la niveluri normale, dar în detrimentul unei fracții de ejeție reduse. Totuși, dilatarea ventriculului stâng crește, de asemenea, postsarcina ventriculară, deoarece legea lui Laplace dictează că la orice presiune arterială dată, ventriculul dilatat trebuie să dezvolte o tensiune mai mare a peretelui. Această postîncărcare crescută nu numai că scade volumul vascular cerebral, dar crește și consumul de oxigen miocardic, care la rândul său intensifică ischemia miocardică. Când disfuncția miocardică regională este limitată și funcția restului ventriculului stâng este normală, mecanismele compensatorii - în special hiperkinezia porțiunii neafectate a ventriculului - susțin funcția generală a VS. Dacă o mare parte a ventriculului stâng nu mai funcționează, are loc o defecțiune a pompei.

Remodelarea ventriculară (vezi și capitolul 22)

Ca o consecință a STEMI, apar modificări ale dimensiunii, formei și grosimii VS care implică atât segmentele infarctate, cât și cele neinfarctate ale ventriculului descrise mai devreme și sunt denumite în mod colectiv remodelare ventriculară - care, la rândul său, poate influența funcția și prognosticul ventricular. După dimensiunea infarctului, alți factori importanți care conduc procesul de dilatare a ventriculului sunt volumul ventricular, condițiile de încărcare și permeabilitatea arterei de infarct.^{48,55} Presiunea ventriculară crescută contribuie la creșterea stresului pe perete și la riscul de expansiune a infarctului, dar o arteră de infarct patentă accelerează formarea cicatricilor miocardice și crește turgența tisulară în zona de infarct, reducând astfel riscul de expansiune intraventriculară.

Expansiunea infarctului

O creștere a dimensiunii segmentului infarctat, cunoscută sub numele de expansiune a infarctului, este definită ca „dilatarea acută și subțierea zonei de infarct care nu se explică prin necroză miocardică suplimentară”. Expansiunea infarctului pare să rezulte dintr-o

combinație de alunecare între fasciculele musculare, care reduce numărul de miocite peste peretele infarctului; perturbarea celulelor miocardice normale; și distrugerea matricei extracelulare în zona necrotică.⁵⁶ Expansiunea infarctului implică subțierea și dilatarea zonei de infarct înainte de formarea unei cicatrici ferme, fibrotice. Gradul de expansiune a infarctului pare să fie legat de grosimea peretelui preinfarctului, hipertrofia existentă protejând posibil împotriva subțierii infarctului. La nivel celular, gradul de expansiune și înrăutățire a remodelării depinde de intensitatea răspunsului inflamator la celulele necrotice. Suprimarea expresiei și stimularea citokinelor poate minimiza gradul de inflamație și, prin urmare, dimensiunea finală a infarctului.⁵⁶ Apexul, cel mai subțire

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Excitarea sistemului limbic,
hipotalamus

Excitația
centrului autonom medular

Reducerea estrogenului după menopauză

Activități crescute în celulele neuronale și celulele cardiace

Scăderea producției de NO

Excitarea neuronului simpatic presinaptic

Medula suprarenală

Excitarea neuronului simpatic postsinaptic

Tensiunea mecanică a peretelui

Creșterea tensiunii arteriale și postsarcina

Hipocontractia apexului VS

Creșterea necesarului de oxigen Toxicitatea catecolaminei <

Contractia arterelor Perturbarea circulației coronariene

Hipercontractia și obstrucția
fluxului VS

> Stresul oxidativ

FIGURA 51-13 Un mecanism propus pentru cardiomiopatia takotsubo sau mediată de stres începe cu stres emoțional brusc și sever, care activează neuronii rețelei autonome centrale care exprimă receptorii de estrogen. Simultan, fluxul hormonal simpatic neuronal și adrenomedular crește dramatic și are ca rezultat eliberarea de epinefrină (Epi) din medula suprarenală combinată cu eliberarea de norepinefrină (NE) din nervii simpatici cardiaci și extracardiaci, care stimulează adrenoceptorii din vasele de sânge ale inimii. Con tracția vaselor de rezistență crește rapid tensiunea arterială sistemică și postsarcina cardiacă. Nivelurile circulante ridicate de NE și Epi pot precipita toxicitatea catecolaminei în cardiomiocite prin ocuparea adrenoceptorilor. Hipercon tracția tipică a secțiunilor bazale ale inimii, care duce la obstrucția funcțională bazală a fluxului VS, exacerbează și mai mult stresul peretelui VS și crește presiunea diastolică. ANP = peptida natriuretică atrială; HSP70 = proteina de soc termic 70; NO = oxid nitric. (Din Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T: Takotsubo cardiomiopatie: O nouă formă de insuficiență cardiacă acută, reversibilă. Circulation 118:2754, 2008.)

regiunea ventriculului stâng, este deosebit de vulnerabilă la expansiunea infarctului. Infarctul apexului secundar ocluziei arterei coronare descendente anterioare stângi

determină creșterea razei de curbura a apexului, expunând astfel această regiune în mod normal subțire la o creștere marcată a tensiunii peretelui.

Expansiunea infarctului este asociată atât cu o mortalitate mai mare, cât și cu o incidență mai mare a complicațiilor nefatale, cum ar fi insuficiența cardiacă și anevrismul ventricular. Expansiunea infarctului este cel mai bine recunoscută ca alungire a regiunii necontractile a ventriculului la ecocardiografie sau CMR. Când expansiunea este suficient de severă pentru a provoca simptome, cele mai caracteristice constatări clinice sunt deteriorarea funcției sistolice, congestie pulmonară nouă sau agravată și dezvoltarea aritmiilor ventriculare.

Dilatarea ventriculară

Deși expansiunea infarctului joacă un rol important în remodelarea ventriculară care apare precoce după IM, remodelarea este cauzată și de dilatarea porțiunii viabile a ventriculului, care începe imediat după STEMI și progresează luni sau ani după aceea. O deplasare a curbei presiune-volum a ventriculului stâng spre dreapta, care are ca rezultat un volum mai mare al VS la orice presiune diastolică dată, poate însoți dilatarea. Această dilatare a zonei neinfarctate poate fi privită ca un mecanism compensator care menține volumul stroke în prezența unui infarct mare. STEMI pune o sarcină suplimentară asupra miocardului funcțional rezidual, o povară care probabil provoacă hipertrofia compensatorie a miocardului neinfarctat. Această hipertrofie ar putea ajuta la compensarea deteriorării funcționale cauzate de infarct și poate fi responsabilă pentru o parte din îmbunătățirea hemodinamică observată la unii pacienți în lunile de după infarct.

Efectele tratamentului

Mai mulți factori pot afecta remodelarea ventriculară după STEMI, în special dimensiunea infarctului (vezi Figurile 51-11 și 51-12). Reperfuzia acută și alte măsuri pentru a restrânge amploarea necrozei miocardice limitează creșterea volumului ventricular după STEMI. Mai mulți agenți farmacologici care vizează limitarea dimensiunii infarctului au fost supuși evaluării în studiile clinice, deși puțini au produs rezultate semnificative în investigațiile de fază III cu putere adecvată (vezi capitolul 52). Al doilea factor este formarea cicatricilor în infarct. Glucocorticosteroizii și agenții antiinflamatori nesteroidieni administrați devreme după infarct miocardic pot provoca subțierea cicatricilor și extinderea mai mare a infarctului, în timp ce inhibitorii RAAS atenuează mărirea ventriculară.⁴⁹ Alte consecințe benefice ale inhibării angiotensinei II care pot contribui la protecția miocardică includ atenuarea disfuncției endoteliale și efectul antiaterogene direct. Inhibarea acțiunii aldosteronului poate limita fibroza excesivă și poate scădea dezvoltarea aritmiilor ventriculare.⁵⁷

Fiziopatologia altor sisteme de organe

Funcția pulmonară

Tensiunea arterială a oxigenului este invers legată de presiunea diastolică a arterei pulmonare, ceea ce sugerează că, dacă pacienții cu STEMI devin hipoxici, creșterea presiunii

hidrostatice capilare pulmonare poate promova edem interstițial și, în consecință, poate duce la compresie arteriolară și bronșioară care în cele din urmă provoacă perfuzia alveolelor slab ventilate cu hipoxemie rezultată (cap.222see). Pe lângă hipoxemie, capacitatea de difuzie scade. Hiperventilația apare adesea la pacienții cu STEMI și poate provoca hipocapnie și alcaloză respiratorie, în special la pacienții neliniștiți, anxioși, cu durere. Conținutul de apă extravascular (interstițial) pulmonar, presiunea de umplere a VS și semnele și simptomele clinice ale insuficienței VS sunt corelate. Creșterea apei extravasculare pulmonare poate provoca modificări ale mecanicii pulmonare observate la pacienții cu STEMI (de exemplu, reducerea conductanței căilor respiratorii, complianța pulmonară, volumul expirator forțat și debitul midespirator și creșterea volumului de închidere, probabil legată de închiderea pe scară largă a căilor respiratorii mici, dependente în primele 3 zile după STEMI). În cele din urmă, creșterile severe ale apei extravasculare pot duce la edem pulmonar. Practic, toți indicii de volum pulmonar - capacitatea pulmonară totală, capacitatea reziduală funcțională și volumul rezidual, precum și capacitatea vitală - scad în timpul STEMI.

Reducerea afinității hemoglobinei pentru oxigen

La pacienții cu IM, în special atunci când este complicat de insuficiență VS sau șoc cardiogen, afinitatea hemoglobinei pentru oxigen scade (adică, P50 crește). Creșterea P50 rezultă din creșterea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerat eritrocitar, care este un mecanism compensator important care este responsabil pentru o creștere estimată cu 18% a eliberării de oxigen din oxihemoglobină la pacienții cu șoc cardiogen.

Funcția endocrină

*Pancreas. Deși pacienții cu STEMI au adesea concentrații absolute de insulină din sânge în intervalul normal, aceste niveluri sunt de obicei inadecvat de scăzute pentru concentrația lor de zahăr din sânge și poate fi prezentă și rezistența relativă la insulină. Pacienții cu șoc cardiogen au frecvent hiperglicemie marcată cu niveluri scăzute de insulină circulantă. Anomaliile secreției de insulină și toleranța la glucoză care rezultă se datorează unei reduceri a fluxului sanguin pancreatic ca o consecință a vasoconstricției splanhnice care însoțește insuficiența severă a VS. În plus, activitatea crescută a sistemului nervos simpatic cu catecolamine circulante crescute inhibă secreția de insulină și crește glicogenoliza, care contribuie, de asemenea, la creșterea zahărului din sânge.*⁵⁸

Glucoza permite generarea de ATP prin glicoliză anaerobă, spre deosebire de acizii grași liberi, care necesită condiții aerobe pentru a furniza ATP.⁵⁹ Deoarece mușchiul hipoxic al inimii obține o proporție considerabilă din energia sa din metabolismul glucozei (vezi capitolul 21) și pentru că absorbția de glucoză de către miocard necesită pierderea insulinei, disponibilitatea de energie poate pune în pericol. Aceste considerații metabolice, combinate cu observațiile epidemiologice conform cărora pacienții cu diabet zaharat au un prognostic semnificativ mai rău, au servit drept bază pentru eforturile de a administra perfuzii de insulină-glucoză la pacienții diabetici cu STEMI. Până în prezent, totuși, niciunul dintre aceste studii nu a demonstrat beneficii clare (vezi capitolul 52).^{60,61}

Medula suprarenală. Nivelurile plasmatice și ale catecolaminei urinare atinge vârful în primele 24 de ore după debutul durerii în piept, cu

cea mai mare creștere a secreției de catecolamine plasmatice are loc în prima oră după debutul STEMI. Aceste niveluri ridicate de catecolamine circulante la pacienții cu STEMI se corelează cu apariția unor aritmii grave și au ca rezultat o creștere a consumului miocardic de oxigen, atât direct, cât și indirect, ca o consecință a creșterii indusă de catecolamine a acizilor grași liberi circulanți. Concentrația de catecolamine circulante se corelează cu amploarea leziunilor miocardice și incidența șocului cardiogen, precum și cu ratele mortalității precoce și tardive.

Catecolaminele circulante sporesc agregarea trombocitelor; când acest lucru are loc în microcirculația coronariană, eliberarea tromboxanului A₂ puternic vasoconstrictor local poate afecta și mai mult perfuzia cardiacă. Creșterea marcată a activității simpatice asociată cu STEMI servește drept bază pentru regimurile de blocare a receptorilor beta-adrenergici (agent betablocant) în faza acută.

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Regiunile neinfarctate ale miocardului par să prezinte activarea țesutului RAAS cu producție crescută de angiotensină II. Atât angiotensina II generată local, cât și sistemic poate stimula producerea diverșilor factori de creștere, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocite și TGF- β , care promovează hipertrofia compensatorie în miocardul neinfarctat, precum și controlează structura și tonusul vaselor coronariene și ale altor vase miocardice legate de infarct. Acțiunile potențiale suplimentare ale angiotensinei II care au un impact mai negativ asupra procesului de infarct includ eliberarea de endoteline, PAI-1 și aldosteron, care pot provoca vasoconstricție, afectarea fibrinolizei și, respectiv, creșterea retenției de sodiu.

Peptide natriuretice. Peptidele factor natriuretic atrial (ANF) și pro-ANF N-terminal sunt eliberate din atrii cardiace ca răspuns la o creștere a presiunii atriale. Peptida natriuretică de tip B (BNP) și precursorul său N-terminal pro-BNP sunt secretate de miocardul atrial și ventricular. Având în vedere masa mai mare a miocardului ventricular decât atrial, cantitatea totală de ARNm pentru BNP este mai mare în ventriculi decât în atrii. Peptidele natriuretice sunt eliberate devreme după STEMI, cu un vârf la aproximativ 16 ore. Dovezile arată că peptidele natriuretice eliberate din ventriculul stâng în timpul STEMI provin atât din miocardul infarctat, cât și din miocardul viabil neinfarctat. Creșterea BNP și a pro-BNP N-terminal după STEMI se corelează cu dimensiunea infarctului și anomaliile regionale ale mișcării peretelui. Măsurarea peptidelor natriuretice poate oferi informații utile atât timpuriu, cât și târziu în cursul STEMI.^{62,63}

Cortexul suprarenal. 17-hidroxicorticosteroizii și cetosteroizii plasmatice și urinari, precum și aldosteronul, cresc semnificativ la pacienții cu STEMI. Concentrațiile lor se corelează direct cu nivelul de vârf al CK seric, implicând astfel o asociere între stresul impus de infarctele mai mari și secreția mai mare de steroizi suprarenale. Mărimea creșterii cortizolului se corelează cu dimensiunea și mortalitatea infarctului. Glucocorticosteroizii contribuie, de asemenea, la scăderea toleranței la glucoză.

Glanda tiroida. Deși pacienții cu STEMI sunt în general eutiroidieni din punct de vedere clinic, nivelurile serice de triiodotironină (T3) pot scădea tranzitoriu, o scădere care este cea mai marcată în aproximativ a treia zi după infarct. O creștere a T3 inversă însoțește, de obicei, această scădere a T3, cu modificări variabile sau fără modificare a nivelurilor de tiroxină (T4) și hormoni care stimulează tiroida. Alterarea metabolismului T4 periferic pare să se coreleze cu dimensiunea infarctului și poate fi mediată de creșterea nivelurilor endogene de cortizol care însoțește STEMI.

Funcția renală. Atât azotemia prerenală cât și insuficiența renală acută pot complica reducerea marcată a debitului cardiac care apare în șocul cardiogen. Pe de altă parte, o creștere a peptidei natriuretice atriale circulante apare în urma STEMI și se corelează cu severitatea insuficienței VS. O creștere a peptidei natriuretice apare și atunci când infarctul VD însoțește infarctul peretelui inferior, sugerând astfel că acest hormon poate contribui la hipotensiunea care însoțește infarctul VD.

Alterări hematologice

Trombocitele. STEMI apare în general în prezența plăcii aterosclerotice coronariene și sistemice extinse, care poate servi drept loc pentru formarea agregatelor plachetare - o secvență sugerată ca pas inițial în procesul de tromboză coronariană, ocluzie coronariană și IM ulterioară. Trombocitele de la pacienții cu STEMI au o tendință crescută de agregare atât sistemică cât și locală în zona plăcii perturbate și eliberează substanțe vasoactive.⁶⁴

Markeri hemostatici. Niveluri crescute de produși de degradare a fibrinogenului seric, un produs final al trombozei, precum și eliberarea de proteine distinctive atunci când trombocitele sunt activate (cum ar fi factorul trombocitar 4 și beta-tromboglobulina), apar la unii pacienți cu STEMI. Fibrinopeptida A (FPA), o proteină eliberată din fibrină de către trombină, este un marker al trombozei în curs și crește în primele ore ale STEMI. Creșterea marcată a markerilor hemostatici cum ar fi FPA, TAT și F1.2 este asociată cu un risc crescut de mortalitate la pacienții cu STEMI. Interpretarea rezultatelor testelor de coagulare la pacienții cu STEMI poate fi complicată de niveluri sanguine crescute de catecolamine, șoc concomitent și/sau embolie pulmonară - condiții care pot modifica diferite teste ale trombocitelor și ale funcției de coagulare. Factorii suplimentari care afectează rezultatele testelor de coagulare la pacienții cu STEMI includ tipul și doza de agent antitrombotic și reperfuzia arterei de infarct.

Leucocite. Leucocitoza însoțește de obicei STEMI proporțional cu amploarea procesului necrotic, niveluri crescute de glucocorticoizi și, posibil, inflamație în arterele coronare. Mărima creșterii numărului de leucocite este asociată cu mortalitatea în spital după STEMI.⁶⁵ Dovezile experimentale sugerează că creșterea catecolaminelor după ocluzia coronariană poate mobiliza progenitorii leucocitelor din măduva osoasă, susținând astfel răspunsul inflamator după infarct.⁶⁶

Vâscozitatea sângelui. Studiile clinice și epidemiologice sugerează că mai mulți factori hemostatici și hemoreologici (de exemplu, fibrinogenul, factorul VII, vâscozitatea plasmatică, hematocritul, agregarea globulelor roșii, numărul total de globule albe) participă la

patofiziologia aterosclerozei și joacă un rol esențial în evenimentele trombotice acute. O creștere a vâscozității sângelui apare și la pacienții cu STEMI și poate fi atribuită hemoconcentrației în primele zile și ulterior concentrațiilor serice crescute de alfa2-globulină și fibrinogen, componente ale răspunsului în faza acută la necroza tisulară care provoacă și viteza de sedimentare crescută caracteristică STEMI.

CARACTERISTICI CLINICE

Factori predispozanți

Până la jumătate dintre pacienții cu STEMI au un factor precipitant identificabil sau simptome prodromale. Exercițiile fizice neobișnuit de grele (în special la pacienții obosiți sau inactivi în mod obișnuit) și stresul emoțional pot precipita STEMI.⁶⁷ Astfel de infarcte ar putea rezulta din creșteri marcate ale consumului de oxigen miocardic în prezența îngustării coronariene severe.

Accelerarea anginei și angina de repaus, două modele de angină instabilă, pot culmina cu STEMI (vezi Fig. 51-1). Procedurile chirurgicale noncardiace pot precede, de asemenea, STEMI. Stratificarea riscului perioperator și măsurile preventive pot limita STEMI și mortalitatea cardiacă (vezi capitolul 80).⁶⁸ Reducerea perfuziei miocardice secundară hipotensiunii arteriale (de exemplu, șoc hemoragic sau septic) și creșterea necesarului miocardic de oxigen cauzat de stenoza aortică, febră, tahicardie și agitație contribuie, de asemenea, la necroza miocardică. Alți factori raportați că predispun la STEMI includ infecțiile respiratorii, hipoxemia de orice cauză, embolia pulmonară, hipoglicemia, administrarea de preparate din ergot, consumul de cocaină, simpatomimeticele, boala serului, alergia și, mai rar, înțepăturile de viespi. La pacienții cu angină Prinzmetal (vezi capitolul 54), STEMI se poate dezvolta pe teritoriul arterei coronare care suferă în mod repetat spasm.

Periodicitatea circadiană

Momentul de debut al STEMI are o periodicitate circadiană pronunțată, cu incidența maximă a evenimentelor care au loc dimineața.²⁸ Ritmurile circadiene afectează multe variabile fiziologice și biochimice; orele dimineții devreme sunt asociate cu creșteri ale catecolaminelor plasmatică și cortizolului și ale agregabilității trombocitelor. În mod interesant, vârful circadian caracteristic este absent la pacienții cărora li se administrează un agent beta-blocant sau aspirină înainte de dezvoltarea STEMI. Conceptul de „declanșare” a STEMI este complex și probabil implică suprapunerea mai multor factori, cum ar fi ora din zi, sezonul și stresul dezastrelor naturale.⁶⁹

Istorie (vezi și capitolele 11, 50 și 53)

Simptome prodromale

Istoricul pacientului rămâne crucial pentru stabilirea diagnosticului de STEMI. Disconfortul toracic asemănător cu angina pectorală clasică caracterizează de obicei prodromul, dar

apare în repaus sau cu activitate mai mică decât de obicei. Cu toate acestea, simptomele nu sunt adesea suficient de deranjante pentru a-i determina pe pacienți să caute imediat asistență medicală și, dacă o fac, este posibil să nu fie spitalizați. Un sentiment de indispoziție generală sau de epuizare sinceră însoțește frecvent alte simptome care preced STEMI.

Natura durerii

Durerea la pacienții cu STEMI variază ca intensitate; la majoritatea pacienților este severă și, în unele cazuri, este intolerabilă. Durerea este prelungită – în general durează mai mult de 30 de minute și frecvent câteva ore. Pacientul descrie de obicei disconfortul ca fiind constrictiv, strivitor, opriment sau compresiv și adesea se plânge de o senzație de greutate mare sau de o strângere în piept. Deși pacienții descriu în mod obișnuit disconfortul ca o durere de sufocare, menhină sau puternică, poate fi caracterizat și ca un disconfort înjunghiat, asemănător cuțitului, plictisitor sau arsător. Disconfortul se localizează de obicei retrosternal și se extinde frecvent pe ambele părți ale părții anterioare a toracelui, cu predilecție pentru partea stângă. Adesea, durerea iradiază în partea cubitală a brațului stâng și produce o senzație de furnicături la încheietura mâinii, la mână și la degete stângi. Unii pacienți notează doar o durere surdă sau amorțeală a încheieturilor, în asociere cu disconfort substernal sau precordial sever. La unii pacienți, durerea cauzată de STEMI poate începe în epigastru și poate simula o varietate de tulburări abdominale, ceea ce face adesea ca STEMI să fie diagnosticat greșit ca „indigestie”. La alți pacienți, disconfortul STEMI iradiază către umeri, extremități superioare, gât, maxilar și regiunea interscapulară, de obicei favorizând partea stângă. La pacienții cu angină pectorală preexistentă, durerea infarctului seamănă, în general, cu cea a anginei în ceea ce privește localizarea, dar în mod normal este mult mai severă, durează mai mult și nu este ameliorată de odihnă și nitroglicerină.

Durerea STEMI poate scădea în momentul în care medicul întâlnește pacientul pentru prima dată (sau pacientul ajunge la spital) sau poate persista multe ore. Opiaceele, în special morfina, ameliorează de obicei durerea (vezi capitolul 52). Atât angina pectorală, cât și durerea STEMI se consideră că apar din terminațiile nervoase ale miocardului ischemic sau lezat, dar nu necrotic. Astfel, în cazurile de STEMI, stimularea fibrelor nervoase într-o zonă ischemică a miocardului care înconjoară zona centrală necrotică a infarctului dă naștere probabil la durere.

Durerea dispare adesea brusc și complet după restabilirea fluxului sanguin pe teritoriul infarctului. La pacienții la care reocluzia apare după fibrinoliză, durerea reapare dacă perfuzia inițială a lăsat miocard viabil. Astfel, ceea ce a fost considerat anterior ca fiind „durerea infarctului”, uneori care durează multe ore, reprezintă probabil durerea cauzată de ischemia continuă. Recunoașterea faptului că durerea implică ischemie și nu infarct sporește importanța căutării unor modalități de ameliorare a ischemiei, pentru care durerea este un marker. Această constatare sugerează că medicii nu ar trebui să fie mulțumiți de durerea cardiacă în curs de desfășurare în nicio circumstanță. La unii pacienți – în special adulții în vârstă, pacienții cu diabet zaharat și primitorii de transplant de inimă –

STEMI se manifestă clinic nu prin durere toracică, ci mai degrabă prin simptome de insuficiență acută a ventriculului ventricul și apăsare toracică sau prin slăbiciune marcată sau sincopă sinceră. Diaforeza, greața și vărsăturile pot însoți aceste simptome.

Alte Simptome

Pot apărea greață și vărsături, probabil din cauza activării reflexului vagal sau stimulării receptorilor VS ca parte a reflexului Bezold-Jarisch. Aceste simptome apar mai frecvent la pacienții cu STEMI inferior decât la cei cu STEMI anterior. În plus, greața și vărsăturile sunt efecte secundare frecvente ale opiaceelor. Când durerea STEMI este epigastrică și este asociată cu greață și vărsături, tabloul clinic poate fi ușor confundat cu cel al colecistitei acute, gastritei sau ulcerului peptic. Ocazional, un pacient se plânge de diaree sau de un impuls violent de a face nevoile în timpul fazei acute a STEMI. Alte simptome includ senzații de slăbiciune profundă, amețeli, palpitații, transpirație rece și un sentiment de moarte iminentă. Uneori, simptomele care decurg dintr-un episod de embolie cerebrală sau alte embolii arteriale sistemice pot anunța STEMI. Disconfortul toracic poate să nu însoțească aceste simptome.

Diagnostic diferențial

Durerea STEMI poate simula cea a pericarditei acute (vezi capitolul 71), care este de obicei asociată cu unele caracteristici pleuritice – este agravată de mișcările respiratorii și tuse și implică adesea umărul, creasta trapezului și gâtul. O caracteristică importantă care distinge durerea pericardică de disconfortul ischemic este că disconfortul ischemic nu iradiază spre creasta trapezului, un loc caracteristic al radiației durerii pericardice. Durerea pleurală este în general ascuțită, asemănătoare cuțitului și agravată în mod ciclic de fiecare respirație, ceea ce o deosebește de durerea profundă, surdă și constantă a STEMI. Embolia pulmonară (vezi capitolul 73) produce de obicei durere laterală în piept, este adesea de natură pleuristică și poate fi asociată cu hemoptizie. Durerea cauzată de disecția acută de aortă (vezi capitolul 57) este de obicei localizată în centrul toracelui, este extrem de severă și descrisă de pacient ca o senzație de „sfârșire” sau „sfârșiere”, este la intensitatea maximă la scurt timp după debut, persistă multe ore și iradiază frecvent spre spate sau extremitățile inferioare. Adesea, unul sau mai multe pulsuri arteriale majore sunt absente. Durerea care decurge din articulațiile costocondrale și condrosternale poate fi asociată cu umflături și roșeață localizate; este în general ascuțită și „darting” și se caracterizează printr-o sensibilitate localizată marcată. Episoadele de disconfort retrosternal induse de peristaltism la pacienții cu rigiditate esofagiană crescută și episoadele de contracție esofagiană susținută pot imita durerea STEMI.

Infarct miocardic silențios cu supradenivelare a ST cu caracteristici atipice

STEMI nonfatal poate trece nerecunoscut de pacient și se poate manifesta numai la examenele electrocardiografice sau postmortem de rutină ulterioare. Dintre aceste infarcte nerecunoscute, aproximativ jumătate sunt cu adevărat tăcute, pacienții nu își pot aminti

niciun simptom. Cealaltă jumătate dintre pacienții cu așa-numit infarct tăcut își pot aminti un eveniment caracterizat prin simptome compatibile cu infarctul acut atunci când se pun întrebări principale după descoperirea anomaliilor electrocardiografice. Infarctul nerecunoscut sau silențios apare mai frecvent la pacienții fără angină pectorală anterioară și la pacienții cu diabet și hipertensiune arterială și sunt de obicei detectate prin identificarea unor noi anomalii de mișcare a peretelui, defecte fixe de perfuzie sau unde Q patologice.⁷⁰ STEMI silențios este adesea urmat de ischemie silențioasă (vezi capitolul 54). Prognosticul pacienților cu manifestări silențioase și simptomatice de STEMI pare a fi destul de similar.^{71,72}

Caracteristicile atipice ale STEMI includ următoarele: (1) insuficiență cardiacă (adică, dispnee fără durere care începe de novo sau agravarea insuficienței stabilite), (2) angină pectorală clasică fără un episod deosebit de sever sau prelungit, (3) localizarea atipică a durerii, (4) manifestări ale sistemului nervos central asemănătoare cu cele ale accidentului vascular cerebral secundare unui pacient cu o reducere a debitului cardiac ascuțit în arterioză⁵ aprehensiune și nervozitate, (6) manie sau psihoză bruscă, (7) sincopă, (8) slăbiciune copleșitoare, (9) indigestie acută și (10) embolizare periferică. Femeile sunt văzute mai frecvent decât bărbații cu trăsături „atipice” și, prin urmare, un „indice de suspiciune” ridicat este necesar de către clinician (vezi capitolul 77).

Examenul fizic (vezi și capitolul 11)

Aspect general

Pacienții care suferă de STEMI par adesea anxioși și într-o suferință considerabilă. O expresie facială angoasă este obișnuită și – spre deosebire de pacienții cu angină pectorală severă, care adesea stau întinși, stau în picioare sau stau nemișcați, deoarece toate formele de activitate cresc disconfortul – unii pacienți care suferă de STEMI pot fi neliniștiți și se pot mișca în efortul de a găsi o poziție confortabilă. Adesea își masează sau își strâng pieptul și își descriu frecvent durerea cu un pumn strâns ținut de stern (semnul Levine, numit după Dr. Samuel A. Levine). La pacienții cu insuficiență VS și stimulare simpatică, transpirația rece și paloarea pielii pot fi evidente; de obicei, stau sau sunt sprijiniți în pat și răsuflă. Între respirații se pot plânge de disconfort în piept sau de o senzație de sufocare. Poate apărea tuse care produce spumă spumoasă, roz sau striată de sânge.

Pacienții aflați în șoc cardiogen mint adesea abătut și fac puține mișcări spontane. Pielea lor este rece și umedă, cu o culoare albastruie sau pestriță peste extremități și există o paloare facială marcată cu cianoză severă a buzelor și a patului unghial. În funcție de gradul de perfuzie cerebrală, un pacient aflat în șoc poate conversa normal sau poate fi confuz.

Ritmul cardiac

Frecvența cardiacă poate varia de la o bradicardie marcată la o tahicardie rapidă, regulată sau neregulată, în funcție de ritmul de bază și de gradul insuficienței VS. Cel mai frecvent pulsul este rapid și regulat inițial (tahicardie sinusală la 100 până la 110 bătăi/minut) și

încetinește pe măsură ce durerea și anxietatea pacientului sunt ameliorate; bătaile ventriculare premature sunt frecvente.

Tensiunea arterială

Majoritatea pacienților cu STEMI necomplicat sunt normotensivi, deși volumul stroke redus care însoțește tahicardia poate determina scăderi ale presiunii sistolice și ale pulsului și creșterea presiunii diastolice. La pacienții anterior normotensivi, un răspuns hipertensiv este observat ocazional în primele ore, probabil ca o consecință a secreției adrenergice secundare durerii, anxietății și agitației. Pacienții anterior hipertensivi devin adesea normotensivi fără tratament după STEMI, deși mulți dintre ei își recapătă în cele din urmă nivelurile crescute ale tensiunii arteriale, în general la 3 până la 6 luni după infarct. La pacienții cu infarct masiv, presiunea arterială scade acută din cauza disfuncției VS și poate fi exacerbata de morfină și/sau nitrați, care determină acumularea venoasă; pe măsură ce are loc recuperarea, presiunea arterială tinde să revină la nivelurile de dinainte de infarct.

Pacienții aflați în șoc cardiogen au, prin definiție, presiunea sistolică sub 90 mm Hg și dovezi de hipoperfuzie de organ terminal. Hipotensiunea arterială singură nu înseamnă însă neapărat șoc cardiogen; unii pacienți cu infarct inferior și activarea reflexului Bezold-Jarisch pot avea, de asemenea, tranzitoriu tensiunea arterială sistolică sub 90 mm Hg.

Hipotensiunea lor se rezolvă în cele din urmă spontan, deși procesul poate fi accelerat prin atropină intravenoasă (0,5 până la 1 mg) și asumarea poziției Trendelenburg. Alți pacienți care sunt inițial puțin hipotensivi pot demonstra scăderea treptată a tensiunii arteriale cu o scădere progresivă a debitului cardiac pe o perioadă de câteva ore sau zile, pe măsură ce se dezvoltă șocul cardiogen din cauza ischemiei crescute și extinderii infarctului (Fig. 51-14). Dovezile de hiperactivitate autonomă sunt frecvente și variază în funcție de localizarea infarctului. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu STEMI inferior au dovezi de exces de stimulare parasimpatică, cu hipotensiune arterială, bradicardie sau ambele evidente în timpul evaluării inițiale, în timp ce aproximativ jumătate dintre pacienții cu STEMI anterior prezintă semne de exces simpatic și au hipertensiune arterială, tahicardie sau ambele.

Temperatura și Respirația

Febra, un răspuns nespecific la necroza tisulară, se dezvoltă la majoritatea pacienților cu STEMI extins în 24 până la 48 de ore de la debutul infarctului. Temperatura corpului începe adesea să crească în decurs de 4 până la 8 ore după debutul infarctului, iar temperatura rectală poate ajunge la 38,3 °C până la 38,9 °C (101 °F la 102 °F). Febra se rezolvă de obicei în a patra sau a cincea zi după infarct.

Frecvența respiratorie poate crește ușor la scurt timp după dezvoltarea STEMI; la pacienții fără insuficiența cardiacă, rezulta din anxietate și durere și revine la normal cu tratamentul disconfortului fizic și psihic. La pacienții cu insuficiență VS, frecvența respiratorie se corelează cu severitatea insuficienței; pacienții cu edem pulmonar pot avea frecvențe respiratorii care depășesc 40 pe minut. Cu toate acestea, frecvența respiratorie nu este neapărat crescută la pacienții cu șoc cardiogen. Respirația Cheyne-Stokes (periodică) poate

apărea la persoanele în vârstă cu șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă, în special după terapia cu opiacee sau în prezența bolii cerebrovasculare.

Puls venos jugular

Pulsul venos jugular este de obicei normal. Valul a poate fi proeminent la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară insuficienței VS sau complianței reduse. Spre deosebire de aceasta, infarctul VD (indiferent dacă însoțește infarctul VD) are adesea ca rezultat distensie venoasă jugulară marcată și, atunci când este complicat de necroză sau ischemie a mușchilor papilari VD, în undele cv înalte ale regurgitației tricuspidiene. Pacienții cu STEMI și șoc cardiogen au, în general, presiune venoasă jugulară crescută. La pacienții cu STEMI, hipotensiune arterială și hipoperfuzie (descoperiri care pot semăna cu cele ale pacienților cu șoc cardiogen) care au vene ale gâtului plat, deprimarea performanței VS este probabil legată, cel puțin parțial, de hipovolemie. Diferențierea se poate face numai prin evaluarea performanței VS cu ecocardiografie sau prin măsurarea presiunii de umplere VS cu un cateter de flotație a arterei pulmonare.

Pulsul carotidian

Palparea pulsului arterial carotidian oferă un indiciu asupra volumului vascular cerebral: un puls mic sugerează o scădere a volumului vascular cerebral, în timp ce o cursă ascendentă ascuțită, scurtă, apare adesea la pacienții cu insuficiență mitrală sau sept ventricular rupt cu sunt stânga-dreapta. Pulsus alternans reflectă o disfuncție severă a VS.

Cufărul

Raluri umede sunt audibile la pacienții la care se dezvoltă insuficiență VS și/sau o reducere a complianței VS la STEMI. Wheezingul difuz poate apărea la pacienții cu insuficiență severă a VS. De asemenea, poate apărea tuse cu hemoptizie, care sugerează o embolie pulmonară cu infarct. În 1967, Thomas Killip a propus o schemă de clasificare prognostică pe baza prezenței și severității ralurilor la pacienții cu STEMI. Pacienții din clasa I nu suferă de raze și de un al treilea zgomot cardiac. Pacienții din clasa II au rale, dar numai într-un grad ușor până la moderat (<50% din câmpurile pulmonare) și pot avea sau nu un S3. Pacienții din clasa a III-a au rale în mai mult de jumătate din fiecare câmp pulmonar și au frecvent edem pulmonar. În sfârșit, pacienții din clasa IV sunt în șoc cardiogen. În ciuda îmbunătățirii globale a ratei mortalității care a fost obținută acum în fiecare clasă, în comparație cu datele observate în timpul dezvoltării inițiale a schemei de clasificare, aceasta rămâne încă utilă și astăzi, așa cum evidențiază datele din studiile mari de IM ale pacienților cu STEMI.^{73,74}

Examenul cardiac

Palpare

Palparea precordului poate da rezultate normale, dar la pacienții cu STEMI transmural, ea devăluie mai frecvent o pulsație presistolă sincronă cu un al patrulea zgomot cardiac audibil, o constatare care reflectă contracția viguroasă a atriului stâng care umple un

ventricul cu complianță redusă. La pacienții cu disfuncție sistolică VS, o mișcare spre exterior a ventriculului stâng poate fi palpată în diastola precoce, care coincide cu un al treilea zgomot cardiac.

Auscultatie

ZONETE INIMII. Zgomotele cardiace, în special primul sunet, sunt frecvent înăbușite și ocazional inaudibile imediat după un infarct, iar intensitatea lor crește în timpul convalescenței. Un prim zgomot moale al inimii poate reflecta, de asemenea, prelungirea intervalului PR. Pacienții cu disfuncție ventriculară marcată și/sau bloc de ramură stângă pot prezenta divizarea paradoxală a celui de-al doilea zgomot cardiac.

Un al patrulea zgomot cardiac este aproape universal prezent la pacienții în ritm sinusal cu STEMI, dar are o valoare diagnostică limitată deoarece este audibil în mod obișnuit la majoritatea pacienților cu boală cardiacă ischemică cronică și este înregistrat, deși nu adesea audibil, la mulți subiecți normali cu vârsta peste 45 de ani.

Un al treilea zgomot cardiac la pacienții cu STEMI reflectă de obicei o disfuncție severă a VS cu presiune de umplere ventriculară crescută. Este cauzată de decelerarea rapidă a fluxului sanguin transmisiv în timpul umplerii protodiastolice a ventriculului stâng și este de obicei auzită la pacienții cu infarcte mari. Acest sunet este detectat cel mai bine la apex cu pacientul în poziția decubit lateral stâng. Un al treilea zgomot cardiac poate fi cauzat nu numai de insuficiența VS, ci și de fluxul crescut în ventriculul stâng, așa cum se întâmplă atunci când regurgitarea mitrală sau un defect septal ventricular complică STEMI. Al treilea și al patrulea zgomot cardiac

care emană din ventriculul stâng se aud cel mai bine la apex; la pacienții cu infarct VD, aceste sunete pot fi auzite de-a lungul marginii sternului stâng și cresc la inspirație.

MURMURIE. Suflule sistolice – tranzitorii sau persistente – sunt frecvent audibile la pacienții cu STEMI și, în general, rezultă din insuficiența mitrală secundară disfuncției aparatului valvei mitrale (disfuncție a mușchilor papilari, dilatarea VS). Un suflu holosistolic nou, proeminent, apical, însoțit de un fior, poate reprezenta ruptura unui cap al unui mușchi papilar (vezi capitolul 52). Constatările în cazurile de ruptură a septului interventricular sunt similare, deși suflul și fiorul sunt de obicei cele mai proeminente de-a lungul marginii sternului stâng și pot fi audibile și la marginea sternului drept. Suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană (cauzat de insuficiența VD din cauza hipertensiunii pulmonare și/sau a infarctului VD sau de infarctul unui mușchi papilar VD) se aude și de-a lungul marginii sternale stângi. Este în mod caracteristic intensificată de inspirație și este însoțită de o undă CV proeminentă în pulsul venos jugular și de un al patrulea sunet RV.

FRICȚIE RUBS. Frecarea pericardică poate fi auzită la pacienții cu STEMI, în special la cei care suferă de infarcte transmurale mari.⁷⁵ Frecvența este cunoscută pentru evanescența lor și, prin urmare, este probabil chiar mai frecventă decât cea

raportată. Deși frecarea poate fi auzită în 24 de ore sau până la 2 săptămâni de la debutul infarctului, acestea apar cel mai frecvent în a doua sau a treia zi. Ocazional, la pacienții cu infarct extins, o frecare puternică poate fi auzită timp de mai multe zile. Pacienții cu STEMI și frecare pericardică pot prezenta un revărsat pericardic la studiul ecocardiografic, dar doar rareori provoacă modificările electrocardiografice clasice ale pericarditei. Debutul întârziat al frecării și disconfortul asociat al pericarditei (până la 3 luni după infarct) sunt caracteristice sindromului post-IM (Dressler) acum rar.

Frecări pericardice sunt cel mai ușor audibile de-a lungul marginii sternului stâng sau chiar în interiorul impulsului apical. Frecări puternice pot fi audibile pe întregul precordiu și chiar pe spate. Ocazional, se aude doar porțiunea sistolică a unei frecări, ceea ce necesită distincție de un suflu sistolic, cum ar putea rezulta din ruptura septului ventricular sau insuficiența mitrală.

Alte Constatări

Fundi

Hipertensiunea arterială, diabetul și ateroscleroza generalizată însoțesc de obicei STEMI și pot produce modificări caracteristice ale fundului de ochi. O examinare funduscopică poate oferi informații referitoare la starea vasculară subiacentă, care poate fi deosebit de utilă la pacienții care nu pot furniza un istoric detaliat.

Abdomen

Pacienții interpretează adesea durerea în abdomen asociată cu greață, vărsături, neliniște și chiar distensie abdominală ca un semn de „indigestie” și are ca rezultat automedicația cu antiacide; de asemenea, poate sugera medicului un proces abdominal acut. Insuficiența cardiacă dreaptă, caracterizată prin hepatomegalie și un reflux abdominogular pozitiv, este neobișnuită la pacienții cu infarct acut VS, dar apare la pacienții cu insuficiență VS severă și prelungită sau infarct ventricular.

Extremități

Ateroscleroza coronariană este adesea asociată cu ateroscleroza sistemică și, prin urmare, pacienții cu STEMI pot avea antecedente de claudicație intermitentă și pot demonstra manifestările fizice ale bolii vasculare periferice (vezi capitolul 58). Astfel, la pacienții cu boală coronariană pot fi observate pulsurile arteriale periferice diminuate, căderea părului și pielea atrofie la extremitățile inferioare. Edemul periferic este o manifestare a insuficienței VD și, la fel ca hepatomegalia congestivă, este neobișnuit la pacienții cu infarct acut VS. Cianoza patului unghial este frecventă la pacienții cu insuficiență severă a VS și este deosebit de izbitoare la pacienții aflați în șoc cardiogen.

Constatări neuropsihiatrice

Cu excepția stării mentale alterate care apare la pacienții cu STEMI care au debit cardiac redus semnificativ și hipoperfuzie cerebrală, constatările la examenul neurologic sunt normale, cu excepția cazului în care pacientul a suferit o embolie cerebrală secundară unui tromb mural. Coincidența dintre aceste două afecțiuni poate fi explicată prin hipotensiune arterială sistemică cauzată de STEMI care precipită un infarct cerebral și invers, precum și prin embolii murale din ventriculul stâng care provoacă embolii cerebrale.

Pacienții cu STEMI prezintă frecvent modificări ale stării lor emoționale, inclusiv anxietate intensă, negare și depresie. Personalul medical care îngrijește pacienții cu STEMI trebuie să fie sensibil la modificările stării emoționale a pacientului; o atmosferă calmă, profesională, cu explicații amănunțite despre echipament și prognostic, poate ajuta la atenuarea suferinței asociate cu STEMI.

Constatări de laborator

Markeri serici ai afectării cardiace

Leziunile miocardice pot fi detectate prin prezența proteinelor circulante eliberate din celulele miocardice deteriorate. Chiar dacă disponibilitatea markerilor cardiaci în ser și plasmă cu sensibilitate semnificativ sporită pentru leziunea miocardică a permis clinicienilor să identifice niveluri mult mai scăzute de leziune, este important să clarificăm faptul că testele biochimice ale leziunii miocardice nu oferă nicio perspectivă directă asupra cauzei leziunii.^{76,77} MI este diagnosticul dat la leziuni miocardice (Fig. insulele nonischemice, cum ar fi miocardita sau toxinele miocardice directe, pot duce la leziuni miocardice, dar nu trebuie etichetate MI. Mai mult decât atât, capacitatea sporită de a detecta leziuni miocardice a crescut numărul de cazuri de leziuni miocardice care rezultă din evenimente clinice nelegate de plăci, necesitând astfel stabilirea de noi criterii pentru IM (vezi Tabelul 51-1, 51-2 și 51-4) care plasează leziunea în context clinic.¹

Deși următoarea secțiune se aplică mai mult pentru luarea deciziilor de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de SCA fără supradenivelare a segmentului ST (vezi capitolul 53), acest capitol conține o discuție generală a biomarkerilor cardiaci din cauza conceptelor și metodologiei fiziopatologice suprapuse atunci când biomarkerii sunt utilizați pentru a evalua pacienții cu STEMI. Trebuie subliniat faptul că medicii nu trebuie să aștepte rezultatele testelor biomarkerilor pentru a iniția tratamentul pacienților cu STEMI. Având în vedere timpul de urgență pentru reperfuzie la pacienții cu STEMI, ECG cu 12 derivații ar trebui să servească la inițierea unor astfel de strategii.

Necroza compromite integritatea membranei sarcolemale; macromoleculele intracelulare (markeri cardiaci serici și plasmatici) încep să difuzeze în interstițiul cardiac și în cele din urmă în microvascularizația și limfaticele din regiunea infarctului (Fig. 51-16; vezi și Tabelul 51-4). Rata de apariție a acestor macromolecule în circulația periferică depinde de mai mulți factori, inclusiv localizarea intracelulară, greutatea moleculară, fluxul sanguin și limfatic local și rata de eliminare din sânge.⁷⁸

Troponinele specifice cardiace

Biomarkerul preferat pentru detectarea leziunilor miocardice este troponina cardiacă, care constă din trei subunități care reglează procesul contractil mediat de calciu al mușchiului striat.¹ Aceste subunități includ troponina C, care leagă Ca^{2+} ; troponina I (TnI), care se leagă de actină și inhibă interacțiunile actină-miozină; și troponina T (TnT), care se leagă de tropomiozină, atașând astfel complexul de troponină la filamentul subțire (Fig. 51-16). Deși majoritatea TnT este încorporată în complexul de troponină, aproximativ 6% până la 8% este dizolvată în citosol; în contrast, aproximativ 2% până la 3% din TnI se găsește într-un pool citosolic. În urma leziunii miocitelor, eliberarea inițială a TnT și TnI cardiace specifice este din pool-ul citosol, urmată ulterior de eliberarea din pool-ul structural (legat de miofilament) (Fig. 51-16).⁷⁸ Diferitele gene codifică TnT și TnI în mușchiul cardiac și scheletic, permițând astfel producerea de anticorpi specifici pentru anticorpi cardiaci, care formează cT și cT cardiac. permite măsurarea cantitativă a acestora (Fig. 51-16).^{78,79} Detectarea creșterii și scăderii cTnT sau cTnI în cadrul clinic adecvat se află acum în centrul noilor criterii de diagnostic pentru MI.¹

TROPONINA CARDIACA DE MARE SENSIBILITATE. Testele mai noi de înaltă sensibilitate care oferă performanțe analitice îmbunătățite permit măsurarea mai precisă a concentrațiilor foarte scăzute de troponină specifică cardiacă. Experții recomandă ca termenul de troponină de înaltă sensibilitate (hsTn) să fie rezervat pentru testele care pot detecta troponina cardiacă la mai mult de 50% dintr-o populație aparent sănătoasă. la pacienții cu durere toracică netraumatică, testele hsTn au îmbunătățit acuratețea diagnosticului general și au permis detectarea mai devreme a leziunii miocardice^{81,82} (vezi Fig. 51-16). Mai mult, chiar și creșteri scăzute ale troponinei cardiace detectate cu teste sensibile sunt asociate cu un prognostic mai rău.⁸³

Creatin Kinaza-MB

Dacă nu este disponibil un test de troponină specific cardiac, CK-MB măsurat cu un test de masă este cea mai bună alternativă. Mușchiul cardiac conține atât izoenzimele MM, cât și MB ale CK. Alte țesuturi pot conține cantități mici de izoenzima MB a CK, inclusiv intestinul subțire, limba, diafragma, uterul și prostata. Exercițiile intense, în special la alergătorii de lungă distanță antrenati sau la sportivii profesioniști, pot provoca o creștere atât a CK totală, cât și a CK-MB.

Atunci când interpretează rezultatele testelor pentru cTnT sau cTnI, clinicienii trebuie să recunoască mai multe probleme analitice.^{77,80} Testele cTnI sunt produse de mai mulți producători folosind diferiți epitopi de troponină pentru detectare, ceea ce a dus la niveluri de referință diferite. Modelul de eliberare a complexelor de troponină, modificările conformaționale și degradarea în diferite fragmente de troponină pot afecta în mod diferențial rezultatele diferitelor teste comerciale. Astfel de modificări post-tranlaționale pot oferi o perspectivă asupra cauzei de bază și a momentului de eliberare (de exemplu, diferențierea ischemiei de miocardită), dar astfel de aplicații rămân investigative.

VALORI LUT-OFF. Variațiile concentrației limită pentru nivelurile anormale de cTnI în imunotestele disponibile clinic rezultă în parte din diferitele specificități ale anticorpilor utilizați pentru detectarea cTnI liberă și complexată. Astfel, clinicienii ar trebui să aplice valori limită bazate pe dovezi pentru testul specific utilizat în laboratorul lor.78,79 Atât pentru cTnT, cât și pentru cTnI, definiția unui nivel crescut anormal este o valoare care depășește cea a 99% a unui grup de control de referință. Testele care au un nivel de imprecizie (adică, coeficient de variație) mai mic de 10% la limita specifică a percentilei 99 sunt optime pentru practica clinică.1

La pacienții cu IM, cTnT și cTnI încep să crească mai întâi la aproximativ 3 ore după debutul durerii toracice. Din cauza eliberării continue dintr-un aparat contractil degenerat în miocitele necrotice, creșterile cTnI pot persista timp de 7 până la 10 zile după IM; creșterile cTnT pot persista până la 10 până la 14 zile. Cursul prelungit în timp al creșterii cTnT și cTnI este avantajos pentru diagnosticarea tardivă a IM (Fig. 51-16). Pacienții cu STEMI care suferă recanalizarea cu succes a arterei legate de infarct au o eliberare rapidă de troponine cardiace, ceea ce poate indica reperfuzia (Fig. 51-17). Deoarece CK-MB poate fi detectat în sângele subiecților sănătoși, valoarea limită pentru creșterea anormală a CK-MB este de obicei stabilită cu câteva unități peste limita superioară de referință pentru un anumit laborator (vezi Fig. 51-16). Ca și troponina specifică cardiacă, diagnosticul de IM necesită o concentrație maximă de CK-MB care depășește percentila 99 de valori pentru nivelurile de referință specifice sexului pe două probe succesive într-un model de creștere și scădere.1 CK-MB este inexact în circumstanțe care implică leziuni ale mușchilor scheletici.

Recomandări pentru măsurarea markerilor serici

Toți pacienții cu suspiciune de IM ar trebui să fie supuși măsurării troponinei specifice cardiace cât mai curând posibil după întâlnirea inițială. La pacienții cu STEMI, rezultatele evaluării biomarkerilor nu ar trebui să întârzie intervențiile pentru a obține reperfuzia imediată. Din punct de vedere al cost-eficacității, măsurarea atât a unei troponine cardiace, cât și a CK-MB este inutilă.1 Diagnosticul de rutină al IM poate fi realizat prin obținerea de măsurători la evaluarea inițială și apoi 3 până la 6 ore mai târziu (vezi Tabelul 50-1).1 Testarea ulterioară este necesară numai atunci când există incertitudine cu privire la debutul simptomelor de bălbăială sau când apar balbai.

Definiția universală a IM recomandă clasificarea infarctului în cinci tipuri (vezi Tabelul 51-2), împreună cu magnitudinea infarctului exprimată ca creșterea pliului în biomarkerii cardiaci peste percentila 99 a limitei superioare de referință. Un exemplu dintr-un studiu clinic care compară prasugrelul cu clopidogrel ca terapie antiplachetă de susținere pentru pacienții cu SCA cu risc moderat până la înalt supuși PCI este prezentat în Figura 51-18.84.

Alți biomarkeri. Alți biomarkeri pot fi utilizați pentru a evalua în mod neinvaziv cauzele potențiale și complicațiile IM. Proteina C reactivă (CRP) crește substanțial în cazul STEMI ca urmare a

k Mioglobina! liber în \ citoplasmă

Miozina

Actină

Complex de troponine
legat de filamentul de actină

Limfatic

Venă

< LU SX CC I- O LL ZO LL </) O LU I—

Z>

ZILE DUPĂ DECEPTUL AMI

NU CAD

răspunsul inflamator la necroza miocitelor și este asociat cu riscul ulterior de deces sau insuficiență cardiacă. BNP și peptidele înrudite reflectă impactul hemodinamic al IM și sunt asociate cu prognosticul. Deși atât BNP cât și CRP îmbunătățesc evaluarea riscului, nu sunt disponibile îndrumări clare cu privire la modul de structurare a manevrelor terapeutice specifice în contextul STEMI ca răspuns la acești biomarkeri.⁸⁵

FIGURA 51-16 Eliberarea biomarkerilor în circulație începe cu ischemie prelungită și necroză ulterioară care duce la pierderea integrității membranelor celulare. După ruperea membranei sarcolemale a cardiomiocitelor, grupul citoplasmatic de biomarkeri este eliberat mai întâi (săgeata cea mai din stânga în partea de jos a figurii). Markerii precum mioglobina și izoformele CK sunt eliberați rapid, iar nivelurile sanguine cresc rapid peste limita limită. Urmează o eliberare mai prelungită a biomarkerilor din miofilamentele care se dezintegrează și poate continua timp de câteva zile (săgeată cu trei capete). Nivelurile de troponină cardiacă cresc la aproximativ 20 până la 50 de ori limita superioară de referință (a 99-a percentila a valorilor într-un grup de control de referință) la pacienții care au IM acut „clasic” și susțin suficientă necroză miocardică care duce la niveluri anormal de crescute de CK-MB. Clinicienii pot diagnostica acum episoadele de microinfarct prin teste mai sensibile care detectează chiar și creșteri mici ale troponinei cardiace peste limita superioară de referință, chiar dacă nivelurile de CK-MB și troponina determinate din generațiile mai vechi de teste pot fi încă sub limita de decizie MI. Alte cauze ale leziunilor miocardice, cum ar fi insuficiența renală sau embolia pulmonară, pot duce la niveluri detectabile de troponină cardiacă chiar și fără nicio boală coronariană (panoul inferior). IMA = IM acut; CAD = boala coronariană; UA = angină instabilă. (Modificat din Antman EM: Decision making with cardiac troponin tests. N Engl J Med 346:2079, 2002; Jaffe AS, Babion L, Apple FS: Biomarkers in acute cardiac

disease: The present and the future. J Am Coll Cardiol 48:1, 2006; Reichlin T, One Rule, Schindler C et al. reglarea infarctului miocardic acut folosind troponina cardiacă de înaltă sensibilitate T. Arch Intern Med 172:1211, 2012.)

Studiile viitoare care evaluează noi biomarkeri ar trebui să se concentreze pe scenarii clinice nerealizate, cum ar fi detectarea mai devreme a IM, diferențierea tipului I de tipul II și stratificarea îmbunătățită a riscului.⁸⁶ Markerii cum ar fi coceptina, proteina A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A), tirozin kinaza asemănătoare fms (Flt-1), proteina de tip BP și factorul de creștere a acidului gras BP5. (GDF-15) poate oferi o perspectivă asupra diferitelor procese fiziopatologice din MI.^{63,87}

Alte măsurători de laborator

Lipidele serice (vezi capitolul 45). În primele 24 până la 48 de ore după internare, colesterolul total și colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL) rămân la sau aproape de valorile inițiale, dar acestea scad în general după aceea. Scăderea colesterolului HDL după STEMI este mai mare decât scăderea colesterolului total; astfel, raportul dintre colesterolul total și colesterolul HDL nu mai este util pentru evaluarea riscului decât dacă este măsurat devreme după IM. Un profil lipidic trebuie obținut la toți pacienții cu STEMI care sunt internați în decurs de 24 de ore de la simptome.⁸⁸ Nivelurile lipidelor pot fi totuși utile din punct de vedere clinic pentru pacienții internați după 24 până la 48 de ore⁸⁹, deși determinări mai precise ale nivelurilor lipidelor serice sunt obținute la aproximativ 8 săptămâni după apariția infarctului.

Constatări hematologice. Creșterea numărului de celule albe din sânge se dezvoltă de obicei în 2 ore de la debutul durerii în piept, atinge un vârf la 2 până la 4 zile după infarct și revine la normal în 1 săptămână; numărul maxim de celule albe din sânge variază în general între 12 și 15 x 10³/ml, dar ocazional crește până la 20 x 10³/ml la pacienții cu STEMI mare. Frecvent există o creștere a procentului de leucocite polimorfonucleare și o schimbare a numărului diferențial către formele de bandă. A fost raportată o asociere epidemiologică, cu un aspect angiografic mai prost al leziunilor vinovate și un risc crescut de rezultate clinice adverse cu cât numărul leucocitelor din sânge este mai mare la evaluarea inițială la pacienții cu SCA.⁹⁰

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este de obicei normală în prima sau două zile după infarct, chiar dacă febra și leucocitoza pot fi prezente. Apoi se ridică la un vârf în a patra sau a cincea zi și poate rămâne crescută timp de câteva săptămâni. Creșterea VSH nu se corelează bine cu dimensiunea infarctului sau cu prognosticul. Hematocritul crește adesea în primele zile după infarct ca o consecință a hemoconcentrației.

Valoarea hemoglobinei la evaluarea inițială a unui pacient cu STEMI prezice puternic și independent evenimentele cardiovasculare majore. De remarcat este o relație în formă de J între valorile inițiale ale hemoglobinei și evenimentele clinice. Mortalitatea cardiovasculară crește progresiv pe măsură ce valoarea inițială a hemoglobinei scade sub 14 până la 15 g/dL; invers, crește și pe măsură ce nivelul hemoglobinei crește peste 17 g/dL. Riscul crescut de anemie este probabil legat de reducerea livrării tisulare de oxigen, în timp ce riscul crescut de policitemie poate fi legat de o creștere a vâscozității sângelui.⁹¹

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: patologie, fiziopatologie și caracteristici clinice

Electrocardiografie (vezi capitolul 12)

La majoritatea pacienților cu STEMI se dezvoltă modificări în serie ale ECG, dar mulți factori limitează utilitatea ECG în diagnosticarea și localizarea IM: amploarea leziunii miocardice, vârsta infarctului,

Boli cardiovasculare aterosclerotice

URL = a 99-a percentila a grupului de control de referință

FIGURA 51-17 Cinetica eliberării CK-MB și troponinei cardiace la pacienții care nu suferă reperfuzie este prezentată în curbele albastre și roșii solide ca multipli ai URL. Când pacienții cu STEMI sunt supuși reperfuziei, așa cum este descris în curbele întrerupte albastre și roșii, biomarkerii cardiaci sunt detectați mai devreme și cresc la o valoare maximă mai mare, dar scad mai rapid, ceea ce are ca rezultat o zonă mai mică sub curbă și limitarea dimensiunii infarctului. IMA = MI acut. (Modificat din Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Comitete to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Circulation of Patients with A Infarction:210]. 2004.)

localizare, prezența defectelor de conducere, prezența infarctelor anterioare sau a pericarditei acute, modificări ale concentrațiilor de electroliți și administrarea de medicamente cardioactive. Anomaliile segmentului ST și undei T sunt destul de nespecifice și pot apărea într-o varietate de afecțiuni, inclusiv angina pectorală stabilă și instabilă, hipertrofie ventriculară, pericardită acută și cronică, miocardită, repolarizare precoce, dezechilibru electrolitic, șoc și tulburări metabolice, precum și după administrarea de digitalice. ECG-urile în serie ajută la diferențierea acestor afecțiuni de STEMI. Modificările tranzitorii favorizează angina pectorală sau tulburările electrolitice, în timp ce modificările persistente pledează pentru infarct dacă alte cauze, cum ar fi șocul, administrarea de digitalice și tulburările metabolice persistente pot fi eliminate. Cu toate acestea, ECG-urile standard în serie cu 12 derivații rămân o metodă extrem de utilă pentru detectarea și localizarea MI.⁹²

Analiza constelației de derivații ECG care arată supradenivelarea ST poate fi, de asemenea, utilă pentru identificarea locului de ocluzie în artera infarctului (vezi Fig. 51-5).³¹ Amploarea deviației ST pe ECG, localizarea infarctului și durata QRS se corelează cu riscul de rezultate adverse. Chiar și atunci când blocul de ramură stângă este prezent pe ECG, IM

poate fi diagnosticat atunci când deviația marcantă a segmentului ST este prezentă dincolo de ceea ce poate fi explicat prin defectul de conducere (Tabelul 51-5). Pe lângă informațiile de diagnostic și prognostic conținute în ECG-ul cu 12 derivații, gradul de rezoluție a segmentului ST oferă informații neinvazive valoroase despre succesul reperfuziei pentru STEMI, indiferent dacă aceasta a fost realizată cu fibrinoliză sau intervenție coronariană primară (vezi capitolul 52).^{93,94}.

Deși există un acord general cu privire la criteriile electrocardiografice și cardiografice vectoriale pentru recunoașterea infarctului pereților miocardici anterior și inferior, există un acord mai mic cu privire la criteriile pentru infarctele laterale și posterioare. Un grup de consens a recomandat eliminarea termenului „posterior” și sugerează utilizarea „lateral” pentru a fi în concordanță cu înțelegerea actuală a anatomiei segmentare a inimii, așa cum se află în torace.³¹ Cea mai recentă definiție universală a MI, totuși, păstrează categoria MI posterior.

FIGURA 51-18 Panoul de sus, Riscul de deces cardiovascular asociat cu infarct miocardic nou sau recurent de tip I stratificat în funcție de mărimea IM. Panoul de jos, ratele efectului prasugrelului față de clopidogrel în raport cu numărul total de IM noi sau recurente; incidența IM (%) este clasificată prin utilizarea categoriilor de biomarkeri recomandate de definiția universală a IM (vezi Tabelul 51-2). Categoriile de biomarkeri sunt grupări de cote de ori peste limita superioară de referință (URL) a normalului. Datele prezentate pentru fiecare bară sunt derivate din estimările Kaplan-Meier pentru incidența IM; reducerile procentuale reprezintă reducerile relative ale raportului de risc pentru dezvoltarea unui IM în grupurile cu prasugrel versus clopidogrel. HRR = reducerea raportului hazardului. (Din Morrow DA, Wiviott SD, White HD, și colab.: Efectul noului thienopyridine prasugrel comparativ cu clopidogrel asupra infarctului miocardic spontan și procedural în Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Tromboliza în aplicarea sistemului de clasificare a miocardiei³⁸ în aplicarea sistemului de clasificare a miocardicului³. Definiția universală a infarctului miocardic Circulation 119:2758, 2009 și Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, și colab.: American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation. în Rezultate terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu tromboliza cu prasugrel în infarctul miocardic 38 Circulation 125:577, 2012.)

iar undele Q inferioare sau laterale au o incidență crescută a ocluziei izolate a unei artere coronare circumflexe stângi dominante fără circulație colaterală; astfel de pacienți au o fracție de ejeție mai mică, volumul sistolic crescut și o rată de complicații mai mare decât cei cu infarct inferior din cauza ocluziei izolate a arterei coronare drepte.

Deși majoritatea pacienților suportă modificările de la un IM pe ECG pentru tot restul vieții, în special dacă undele Q evoluează, într-o minoritate substanțială modificările tipice dispar,

undele Q regresează și constatările pe ECG pot chiar reveni la normal după un număr de ani. În multe circumstanțe, modelele de unde Q simulează MI. Condițiile care pot imita caracteristicile electrocardiografice ale IM prin producerea unui model de „pseudoinfarkt” includ hipertrofie ventriculară, tulburări de conducere, preexcitare, boala miocardică primară, pneumotorax, embolie pulmonară, boală de inimă amiloidă, tumori primare și metastatice ale inimii, boli cardiace traumatice, hemoragie intracraniană și repolarizare cardiacă precoce sarcoidoza.

TABELUL 51-5 Manifestări electrocardiografice ale infarctului miocardic

MANIFESTĂRI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE ISCHEMIEI MIOCARDICE ACUTE (ÎN ABSENȚĂ BLOCULUI DE RAMIFICARE STÂNGĂ)

Cota ST

Nouă elevație ST în punctul J în două derivații adiacente cu următoarele puncte de tăiere:

>0,1 mV în toate derivațiile (cu excepția V2-V3)

În derivațiile V2-V3 se aplică următoarele puncte de tăiere:

>0,2 mV la bărbați >40 de ani

>0,25 mV la bărbați <40 ani

>0,15 mV la femei

Depresiunea ST și modificări ale undei T

Depresiune ST nouă orizontală sau în jos > 0,05 mV în două derivații contigue

Inversarea undei T > 0,1 mV în două derivații contigue cu o undă R proeminentă sau raport R/S > 1

MANIFESTĂRI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE ISCHEMIEI ÎN DEFINIREA BLOCULUI DE RAMIFICARE STÂNGA

Puncte de criteriu electrocardiografic

Denivelarea segmentului ST > 1 mm și concordantă cu complexul QRS 5

Depresiune a segmentului ST > 1 mm în derivația V1, V2 sau V3 3

Denivelarea segmentului ST > 5 mm și discordantă cu complexul QRS 2

Un scor >3 a avut o specificitate de 98% pentru IM acut

**MODIFICĂRI ELECTROCARDIOGRAFICE ASOCIATE
CU INFARCTUL MIOCARDICII ANTERIOARE
(ÎN ABSENȚĂ DE
HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ ȘI DE BLOC DE BLOC DE MIOCARDIC)**

Orice undă Q în derivațiile V2-V3 $> 0,02$ secunde sau un complex QS în derivațiile V2 și V3

Unda Q $> 0,03$ sec și $> 0,1$ mV adâncime sau complex QS în derivațiile I, II, aVL, aVF sau V4-V6 în oricare 2 derivații ale unei grupări de derivații contigue (I, aVL;

V1-V6; II, III, aVF)

Unda R $> 0,04$ sec în V1-V2 și R/S > 1 cu o undă T pozitivă concordantă în absența unui defect de conducere

Pe baza criteriilor de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e78, 2013.

Infarct Q-Wave și non-Q-Wave

Prezența sau absența undelor Q pe ECG de suprafață nu distinge în mod sigur între IM transmural și netransmural (subendocardic). Undele Q de pe ECG semnifică activitate electrică anormală, dar nu sunt sinonime cu leziuni miocardice ireversibile. De asemenea, absența undelor Q poate reflecta pur și simplu insensibilitatea ECG standard cu 12 derivații, în special în zonele ventriculului stâng alimentate de artera circumflexă stângă (vezi Fig. 51-5).³¹

Ischemia la distanță

Pacienții cu unde Q noi și diagnostic de supradenivelare a segmentului ST de STEMI într-un teritoriu au adesea depresie de segment ST în alte teritorii. Aceste modificări suplimentare ale segmentului ST, care implică un prognostic prost, rezultă fie din ischemie dintr-un alt teritoriu decât zona de infarct, numită ischemie la distanță, fie din fenomene electrice reciproce. O mare atenție a fost îndreptată către depresia asociată a segmentului ST în derivațiile anterioare atunci când aceasta apare la pacienții cu STEMI acut inferior. Cu toate acestea, în ciuda importanței clinice a diferențierii între cauzele depresiei anterioare a segmentului ST la astfel de pacienți, incluzând ischemia anterioară, infarctul peretelui inferolateral și adevăratele modificări reciproce, o astfel de diferențiere nu poate fi realizată în mod fiabil prin tehnici electrocardiografice sau chiar cardiografice vectoriale. Deși depresia precordială a segmentului ST este asociată mai frecvent cu infarctul extins al segmentelor septale laterale sau inferioare decât cu ischemia subendocardică a peretelui anterior, tehnici imagistice precum ecocardiografia sunt necesare pentru a stabili dacă este prezentă o anomalie a mișcării peretelui anterior.

Infarct ventricular drept

Denivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale drepte (V1, V3R prin V6R) este un semn relativ sensibil și specific al infarctului VD.³¹ Ocazional, supradenivelarea segmentului ST în derivațiile V2 și V3 rezultă din infarctul acut VD; aceasta pare să apară numai atunci când leziunea peretelui inferior stâng este minimă.⁹⁵ De obicei, leziunea concomitentă a peretelui inferior suprimă această supradenivelare anterioară a segmentului ST rezultată din leziunea VD. În mod similar, infarctul VD pare să reducă depresia anterioară a segmentului ST, adesea observată cu IM peretelui inferior. Un model QS sau QR în derivațiile V3R și/sau V4R sugerează, de asemenea, necroză miocardică a VD, dar are o precizie predictivă mai mică decât supradenivelarea segmentului ST în aceste derivații.

Imagistica

Imagistica neinvazivă oferă informații importante de diagnostic și prognostic la pacienții cu IM. În majoritatea cazurilor de STEMI, cu excepția cazului în care ECG nu este diagnostic sau scenariul clinic este discutabil, imagistica nu este necesară pentru diagnostic - dar imagistica joacă multe roluri după diagnostic, inclusiv determinarea extinderii infarctului, prezența complicațiilor mecanice și funcția generală a ventriculilor drept și stâng.

Roentgenografie (vezi capitolul 15)

Radiografia toracică inițială la pacienții cu STEMI este aproape invariabil o peliculă portabilă obținută în departamentul de urgență sau în unitatea de îngrijire cardiacă. Atunci când sunt prezente, marcasele vasculare pulmonare proeminente de pe radiogramă reflectă presiunea diastolică finală a VS, dar pot apărea discrepanțe temporale semnificative din cauza a ceea ce s-a numit întârzieri de diagnostic și întârzieri post-terapeutice. Pot trece până la 12 ore înainte ca edemul pulmonar să se acumuleze după ce presiunea de umplere ventriculară a crescut. Decalajul de fază post-terapeutic reprezintă un interval de timp mai lung; este nevoie de până la 2 zile pentru ca edemul pulmonar să fie resorbit și semnele radiografice ale congestiei pulmonare să se șteargă după ce presiunea de umplere ventriculară a revenit la normal. Gradul de congestie și dimensiunea părții stângi a inimii pe filmul toracic sunt utile pentru definirea grupelor de pacienți cu STEMI care au un risc crescut de complicații fatale.

Ecocardiografie (vezi capitolul 14)

Portabilitatea relativă a echipamentului ecocardiografic face ca această tehnică să fie ideală pentru evaluarea pacienților cu IM⁹⁶. La pacienții cu dureri toracice compatibile cu IM, dar cu ECG nedagnostic, constatarea pe ecocardiografie a unei regiuni distincte de contracție dezordonată poate susține diagnosticul de ischemie miocardică. Ecocardiografia poate oferi, de asemenea, un oarecare ajutor în evaluarea pacienților cu durere toracică și un ECG nedagnostic care sunt suspectați de disecție aortică. Identificarea unui lambou intimal în concordanță cu disecția aortică este o observație critică, deoarece descoperirea ar conduce la schimbări critice în strategia terapeutică (vezi capitolul 57), dar ecocardiografia

transtoracică are o sensibilitate slabă pentru detectarea disecției aortice în comparație cu alte modalități imagistice, cum ar fi angiografia tomografică computerizată (CT).

Funcția VS estimată din ecocardiograme se corelează bine cu măsurătorile din angiografie și este utilă în stabilirea prognosticului după IM96. În plus, utilizarea precoce a ecocardiografiei poate ajuta la depistarea precoce a miocardului potențial viabil, dar uluit (rezervă contractilă), a ischemiei reziduale provocabile, a pacienților cu risc de apariție a infarctului miocardic, a insuficienței cardiace congestive și a insuficienței cardiace mecanice după IM. Tehnicile mai noi oferă, de asemenea, informații cu privire la succesul reperfuziei la nivel de țesut miocardic.⁹⁷ Deși imagistica transtoracică este adecvată la majoritatea pacienților, unii pacienți au ferestre ecocardiografice slabe, mai ales dacă sunt

în curs de ventilație mecanică. La astfel de pacienți, ecocardiografia transesofagiană poate fi efectuată în siguranță și poate ajuta la evaluarea defectelor septului ventricular și a disfuncției mușchilor papilari.¹⁰

Tehnicile Doppler permit evaluarea fluxului sanguin în camerele cardiace și prin valvele cardiace. Atunci când este utilizat împreună cu ecocardiografia, interogarea Doppler poate ajuta la detectarea și evaluarea severității insuficienței mitrale sau tricuspidiene după STEMI, locul rupturii acute a septului ventricular, cuantificarea fluxului de șunt în defectul rezultat și evaluarea tamponadei cardiace acute.¹⁰

Imagistica prin rezonanță magnetică (vezi capitolul 17)

Pe lângă localizarea și dimensionarea zonei de infarct, tehnicile de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) permit recunoașterea precoce a IM și pot oferi o evaluare a severității insultei ischemice. Această modalitate este atractivă datorită capacității sale de a evalua perfuzia țesutului infarct și neinfarct, precum și a miocardului reperfuzat; pentru a identifica zonele de miocard periclitat, dar nu infarctate; pentru a identifica edem miocardic, fibroza, subțierea peretelui și hipertrofia; pentru a evalua dimensiunea camerei ventriculare și mișcarea peretelui segmentar; și pentru a identifica tranziția temporală între ischemie și infarct (Fig. 51-19).⁹⁸⁻¹⁰¹ RMN-ul are o aplicare limitată în timpul fazei acute din cauza necesității de a transporta pacienții cu IM la unitatea de RMN, dar așa cum se discută mai târziu, este o tehnică imagistică extrem de utilă în fazele subacute și cronice ale IM.

CMR cu contrast cu gadolinu poate defini zonele de necroză miocardică cu precizie. Amploarea transmurală a intensificării tardive cu gadolinu (LGE) în regiunile cu miocard disfuncțional prezice cu exactitate probabilitatea refacerii funcției contractile după restabilirea cu succes a fluxului coronarian prin revascularizare mecanică.¹⁰² Numeroase studii clinice au demonstrat, de asemenea, sensibilitatea ridicată a LGE („cantitate mică întârziată de detectare a hiperprozei CMR”). LGE identifică cu precizie zona de infarct în comparație cu examenul histologic. Cel mai bun predictor al revenirii la îngroșarea normală a peretelui ventricular este transmuralitatea LGE sub 25%. LGE este de asemenea o tehnică sensibilă pentru depistarea infarctelor VD.⁹⁹

La pacienții cu un IM anterior, estimarea dimensiunii zonei periinfarctului prin CMR cu tehnica de amplificare întârziată oferă o valoare prognostică incrementală dincolo de volumul VS și fracția de ejeție. Pe lângă detectarea infarctului, această tehnică imagistică poate caracteriza prezența și dimensiunea obstrucției microvasculare ca urmare a infarctului, care poate fi o constatare de prognostic și mai proastă decât este LGE. Cicatricea miocardică nerecunoscută clinic detectată prin imagistica LGE este asociată cu risc crescut de evenimente cardiace adverse la pacienții cu semne și simptome de boală coronariană, dar fără antecedente de infarct.¹⁰⁰

ELECTROCARDIOGRAFIE. Interesul pentru limitarea dimensiunii infarctului, în mare parte din cauza recunoașterii faptului că cantitatea de miocard infarct are implicații importante de prognostic, a concentrat atenția asupra determinării precise a mărимii MI. Suma denivelărilor segmentului ST măsurate de la multiple derivații precordiale se corelează cu amploarea leziunii miocardice la pacienții cu MI anterior.⁹² Cu toate acestea, există o relație între numărul de derivații ECG care arată supradenivelări ale segmentului ST și rata mortalității: pacienții cu 8 sau 9 din 12 derivații care prezintă denivelări ale segmentului ST au doar de trei până la patru ori mortalitate de 3 până la patru ori mai mare decât 2. Denivelarea segmentului ST.

MARKETORI CARDIACI. Estimarea dimensiunii infarctului prin analiza markerilor cardiaci serici sau plasmatici necesită luarea în considerare a cantității de marker pierdut din miocard, a volumului său de distribuție și a raportului său de eliberare. Măsurătorile în serie ale proteinelor eliberate de miocardul necrotic pot fi utilizate pentru a ajuta la determinarea mărимii MI. Din punct de vedere clinic, nivelul maxim de CK, CK-MB sau troponina oferă o estimare aproximativă a dimensiunii infarctului. Reperfuzia arterei coronare modifică dramatic cinetica de eliminare a markerilor de necroză din miocard, rezultând astfel niveluri de vârf precoce și exagerate (vezi Fig. 51-17). Măsurarea unui nivel de troponină specific cardiac la câteva zile după STEMI, chiar și în cazurile de reperfuzie reușită, poate oferi o estimare fiabilă a dimensiunii infarctului, deoarece astfel de măsurători tardive de troponine reflectă eliberarea întârziată din pool-ul legat de miofilament în miocitele deteriorate.

TEHNICI IMAGINICE NEINVAZIVĂ. Modalitățile imagistice discutate mai sus pot ajuta la evaluarea experimentală și clinică a dimensiunii infarctului. Ecocardiografia rămâne modalitatea cea mai frecvent utilizată pentru evaluarea dimensiunii infarctului și a funcției VS, deși CMR îmbunătățită cu contrast poate detecta grade mai mici de ischemie și poate identifica zonele de leziune care sunt afectate permanent de miocard față de regiunile „asomate”, care se pot recupera. CMR poate discerne, de asemenea, eterogenitatea regională a tiparelor de infarct la pacienții cu artere de infarct ocluse persistent sau cu ocluzie microvasculară severă față de cei cu macrocirculație și microcirculație reperfuzate cu succes.¹⁰⁰

CONFIRMARE

Autorii doresc să recunoască contribuțiile anterioare ale Dr. Elliott M. Antman, care au pus bazele acestui capitol.

Referințe

Schimbarea tiparelor de incidență și îmbunătățiri ale rezultatului

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. *J Am Coll Cardiol* 60:1581, 2012.

Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E și colab.: Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation definiția universală a sistemului de clasificare a infarctului miocardic și a riscului de deces cardiovascular: Observații din studiul TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes with In Therapeutic Outcomes With Optimizing Plateles) Prasugrel-Tromboliza în infarctul miocardic 38). *Circulație* 125:577, 2012.

Costa FM, Ferreira J, Aguiar C și colab: Impactul definiției universale ESC/ACCF/AHA/WHF a infarctului miocardic asupra mortalității la 10 ani. *Eur Heart J* 33:2544, 2012.

Laslett LJ, Alagona P, Jr, Clark BA, 3rd, et al: Mediul mondial al bolilor cardiovasculare: Prevalență, diagnostic, terapie și probleme de politică: Un raport de la Colegiul American de Cardiologie. *J Am Coll Cardiol* 60(Suppl 25):S1, 2012.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Heart Disease and Stroke Statistics—2013 update: Un raport de la American Heart Association. *Tiraj* 127:e6, 2013.

Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al: Tendințele populației în incidența și rezultatele infarctului miocardic acut. *N Engl J Med* 362:2155, 2010.

Roger VL, Weston SA, Gerber Y și colab.: Tendințe în incidența, severitatea și rezultatul infarctului miocardic spitalizat. *Circulație* 121:863, 2010.

Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G și colab.: Tendințe de douăzeci și doi de ani în incidența infarctului miocardic, a mortalității prin boli coronariene și a mortalității în 4 comunități din SUA, 1987-2008. *Circulație* 125:1848, 2012.

Floyd KC, Yarzebski J, Spencer FA, și colab.: O perspectivă de 30 de ani (1975-2005) în peisajul în schimbare al pacienților spitalizați cu infarct miocardic acut inițial: Worcester Heart Attack Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:88, 2009.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Tiraj* 127:e362, 2013.

Walker DM, West NE, Ray SG: De la unitatea de îngrijire coronariană la unitatea de îngrijire cardiacă acută: rolul în evoluție al îngrijirii cardiace specializate. *Heart* 98:350, 2012.

Peterson ED, Roe MT, Chen AY, și colab: The NCDR ACTION Registry-GWTG: Transforming contemporary acute myocardial infarct clinical care. *Heart* 96:1798, 2010.

Steg PG, James SK, Atar D și colab.: linii directoare ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care prezintă supradenivelare de segment ST. *Eur Heart J* 33:2569, 2012.

Bradley EH, Curry LA, Spatz ES și colab.: Strategii spitalicești pentru reducerea ratelor de mortalitate standardizate în funcție de risc în infarctul miocardic acut. *Ann Intern Med* 156:618, 2012.

Jernberg T, Johanson P, Held C și colab: Asociere între adoptarea tratamentului bazat pe dovezi și supraviețuire pentru pacienții cu infarct miocardic cu denivelarea ST. *JAMA* 305:1677, 2011.

Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY, et al: Implicații și motive pentru lipsa utilizării terapiei de reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: Constatări ale inițiativei CRUSADE. *Am Heart* 159:757, 2010.

Forman DE, Chen AY, Wiviott SD și colab.: Comparatie a rezultatelor la pacienții cu vârsta <75, 75 până la 84 și > 85 de ani cu infarct miocardic cu denivelarea ST (din ACTION Registry-GWTG). *Am J Cardiol* 106:1382, 2010.

Shah P, Najafi AH, Panza JA, Cooper HA: Rezultate și calitatea vieții la pacienții cu vârsta > sau = 85 de ani cu infarct miocardic cu supradenivelare. *Am J Cardiol* 103:170, 2009.

Gale CP, Cattle BA, Woolston A, et al: Rezolving inequalities in care? Reducerea mortalității la vârstnici după sindroame coronariene acute. Proiectul National de Audit al Ischemiei Miocardice 2003-2010. *Eur Heart J* 33:630, 2012.

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al: Siguranța și eficacitatea prasugrelului în comparație cu clopidogrel în diferite regiuni ale lumii. *Int J Cardiol* 155:424, 2012.

Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM și colab.: Modele de performanță spitalicească în infarctul miocardic acut și insuficiența cardiacă, mortalitatea și readmisia la 30 de zile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:407, 2009.

Berger JS, Elliott L, Gallup D și colab: Diferențele de sex în mortalitatea după sindroamele coronariene acute. *JAMA* 302:874, 2009.

Constatări patologice

Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al: Actualizare privind sindroamele coronariene acute: punctul de vedere al patologilor. *Eur Heart J* 34:719, 2013.

Nabel EG, Braunwald E: O poveste despre boala coronariană și infarctul miocardic. *N Engl J Med* 366:54, 2012.

Libby P: Inflamație în ateroscleroză. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2045, 2012.

Crea F, Liuzzo G: Patogeneza sindroamelor coronariene acute. *J Am Coll Cardiol* 61:1, 2013.

Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene. *N Engl J Med* 364:226, 2011.

Jia EZ, Xu ZX, Cai HZ, et al: Distribuția în timp a debutului durerii toracice la subiecții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a ST: un studiu de opt ani, unicentric în China. *PloS* 7:e32478, 2012.

Russ TC, Stamatakis E, Hamer M și colab: Asocieri între suferința psihologică și mortalitate: Analiza grupată a participanților individuali a 10 studii de cohortă prospective. *BMJ* 345:e4933, 2012.

Paine NJ, Bosch JA, Van Zanten JJ: Inflamație și răspunsuri vasculare la stresul mental acut: Implicații pentru declanșarea infarctului miocardic. *Curr Pharm Des* 18:1494, 2012.

Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al: Recomandări AHA/ACCF/HRS pentru standardizarea și interpretarea electrocardiogramei: Partea VI: Ischemie acută/infarct: O declarație științifică a Comitetului pentru Electrocardiografie și Aritmii ale Asociației Americane de Inimă, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Fundația Colegiului American de Cardiologie; și Societatea Ritmului Inimii. Aprobate de Societatea Internațională pentru Electrocardiologie Computerizată. *J Am Coll Cardiol* 53:1003, 2009.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST (actualizarea ghidului din 2007 și înlocuirea actualizării concentrate din 2011): Un raport al Fundației Americane de Cardiologie a Ghidurilor de Practică a Colegiului American de Cardiologie/American Force. *J Am Coll Cardiol* 60:645, 2012.

Chua S, Chang LT, Sun CK și colab.: Cursuri de timp ale transducției semnalului subcelular și apoptozei celulare în miocardul viabil la distanță al ventriculilor stângi de șobolan în urma infarctului miocardic acut: Rolul farmacomodulației. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 14:104, 2009.

Schoen FJ: Inima. În Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds): *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. a 7-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009.

Vargas SO, Sampson BA, Schoen FJ: Detectarea patologică a infarctului miocardic precoce: O revizuire critică a evoluției și utilității tehnicilor moderne. *Mod Pathol* 12:635, 1999.

Abbate A, Bussani R, Sinagra G și colab.: Apoptoza cardiomiocitelor ventriculare drepte la pacienții cu infarct miocardic acut al peretelui ventricular stâng. *Am J Cardiol* 102:658, 2008.

Mallory FB, White PD, Salcedo-Salgar J: Viteza de vindecare a infarctului miocardic: Un studiu al anatomiei patologice în 72 de cazuri. *Am Heart J* 18:647, 1939.

Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E și colab.: Miocardul de vindecare mobilizează secvențial două subseturi de monocite cu funcții divergente și complementare. *J Exp Med* 204:3037,

2007.

Noel TE, Kontos MC: Troponina și alți markeri de necroză pentru stratificarea riscului la pacienții cu sindroame coronariene acute. În de Lemos JA (ed.): *Biomarkers in Heart Disease*. Oxford, Blackwell, 2008, pp. 22-39.

Hamon M, Agostini D, Le Page O, Riddell JW: Impactul prognostic al implicării ventriculului drept la pacienții cu infarct miocardic acut: meta-analiză. *Crit Care Med* 36:2023,

2008.

Rose KL, Collins KA: Left atrial infarct: A case report and review of literatura. *Am J Forensic Med Pathol* 31:1, 2010.

Traupe T, Gloekler S, de Marchi SF, et al: Assessment of the human coronary colateral circulation. *Tiraj* 122:1210, 2010.

Darby SC, Ewertz M, McGale P și colab: Risc de boală cardiacă ischemică la femei după radioterapie pentru cancerul de sân. *N Engl J Med* 368:987, 2013.

Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T: Cardiomiopatie Takotsubo: O nouă formă de insuficiență cardiacă acută, reversibilă. *Circulație* 118:2754, 2008.

Brinjkji W, El-Sayed AM, Salka S: Mortalitatea în spital printre pacienții cu cardiomiopatie takotsubo: Un studiu al eșantionului național de spitalizare 2008 până în 2009. *Am Heart J* 164:215, 2012.

Ibrahim T, Nekolla SG, Langwieser N, și colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni simultană/ imagistica prin rezonanță magnetică identifică anomalii regionale susținute în metabolismul cardiac și funcția în sindromul de balonare mediaventriculară tranzitorie indus de stres: O variantă a cardiomiopatiei takotsubo. *Tiraj* 126:e324, 2012.

Fiziopatologia

Funaro S, La Torre G, Madonna M și colab: Incidența, determinanții și valoarea prognostică a remodelării ventriculare stângi inverse după intervenția coronariană percutanată primară:

Rezultatele studiului multicentric AMICI (Acute Myocardial Myocardial Contrast Imaging). Eur Heart J 30:566, 2009.

Mann DL, Bogaev R, Buckberg GD: Remodelarea cardiacă și recuperarea miocardică: Pierdut în traducere? Eur J Heart Fail 12:789, 2010.

Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T: Intervenție farmacologică pentru prevenirea remodelării ventriculare stângi și îmbunătățirea prognosticului în infarctul miocardic. Circulație 118:2710, 2008.

Lang CC, Struthers AD: ținerea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în insuficiența cardiacă. Nat Rev Cardiol 10:125, 2013.

Planer D, Mehran R, Witzenbichler B, et al: Utilitatea prognostică a presiunii end-diastolice ventriculare stângi la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși intervenției coronariene percutanate primare. Am J Cardiol 108:1068, 2011.

Westaby S, Kharbanda R, Banning AP: Socul cardiogen în SCA. Partea 1: Predicție, prezentare și terapie medicală. Nature Rev Cardiol 9:158, 2012.

Shah RV, Holmes D, Anderson M și colab.: Riscul de complicație a insuficienței cardiace în timpul spitalizării pentru infarct miocardic acut într-o populație contemporană: Perspective din Registrul național de ACȚIUNE de date cardiovasculare. Circ Heart Fail 5:693, 2012.

van der Laan AM, Nahrendorf M, Piek JJ: Vindecarea și remodelarea adversă după infarctul miocardic acut: Rolul răspunsului imun celular. Heart 98:1384, 2012.

Ruan W, Lu L, Zhang Q și colab.: Evaluarea în serie a remodelării și funcției ventriculare stângi prin imagistica Doppler eco-țesut după infarctul miocardic în swing diabetic indus de streptozotocină. J Am Soc Echocardiogr 22:530, 2009.

Frangogiannis NG: Reglarea răspunsului inflamator în repararea cardiacă. Circ Res 110:159, 2012.

Konstam MA: Modele de remodelare ventriculară după infarctul miocardic: indicii pentru legătura dintre mecanism și morbiditate. JACC Cardiovasc Imaging 1:592, 2008.

Papak J, Kansagara D: Managementul hiperglicemiei la un pacient spitalizat cu diabet zaharat și boli cardiovasculare. Am J Cardiol 110(Suppl 9):24B, 2012.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Metabolismul cardiac în insuficiența cardiacă: Implicații dincolo de producția de ATP. Circ Res 113:709, 2013.

Zhao YT, Weng CL, Chen ML și colab.: Comparatie între glucoză-insulină-potasiu și insulină-glucoză ca terapie adjuvantă în infarctul miocardic acut: o metaanaliza contemporană a studiilor randomizate controlate. Heart 96:1622, 2010.

Grossman AN, Opie LH, Beshansky JR și colab.: Glucoză-insulină-potasiu reînviat: starea actuală în sindroamele coronariene acute și inima epuizată de energie. *Circulație* 127:1040, 2013.

Lorgis L, Zeller M, Dentan G și colab.: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice N-terminale pro-creier la persoanele în vârstă cu infarct miocardic acut: studiu observațional prospectiv. *BMJ* 338:b1605, 2009.

Waks JW, Scirica BM: Biomarkeri stabiliți și noi în infarctul miocardic cu supradenivelare de ST. *Future Cardiol* 7:523, 2011.

White HD, Chew DP: Infarct miocardic acut. *Lancet* 372:570, 2008.

Smit JJ, Ottervanger JP, Kolkman JJ și colab.: Modificarea numărului de globule albe este mai importantă prognostic decât valorile inițiale după intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare. *Thromb Res* 122:185, 2008.

Dutta P, Courties G, Wei Y, et al: Infarctul miocardic accelerează ateroscleroza. *Nature* 487:325, 2012.

Caracteristici clinice

Bodis J, Boncz I, Kriszbacher I: Stresul permanent poate fi declanșatorul unui infarct miocardic acut în prima zi de lucru a săptămânii. *Int J Cardiol* 144:423, 2009.

Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, et al: 2009 ACCF/AHA axat actualizare pe blocarea beta perioperatorie: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* 120:2123, 2009.

Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E: Suferința psihologică ca factor de risc pentru evenimente cardiovasculare: mecanisme patofiziologice și comportamentale. *J Am Coll Cardiol* 52:2156, 2008.

Scirica BM: Prevalența, incidența și implicațiile infarctului miocardic silențios la pacienții cu diabet zaharat. *Tiraj* 127:965, 2013.

Burgess DC, Hunt D, Li L și colab.: Incidența și predictorii infarctului miocardic tăcut în diabetul de tip 2 și efectul fenofibratului: o analiză a studiului Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD). *Eur Heart J* 31:92, 2010.

Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, și colab: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes studiu randomizat al diferitelor strategii de tratament în diabetul zaharat de tip 2 cu boala cardiacă ischemică stabilă: Impactul strategiei de tratament asupra mortalității cardiace și infarctului miocardic. *Circulație* 120:2529, 2009.

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate pentru infarct miocardic cu

supradenivelare de ST (TRITON-TIMI 38): studiu controlat dublu-orb, randomizat. Lancet 373:723, 2009.

Morrow DA: Predicția riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă. Circulație 121:2681, 2010.

Dorfman TA, Aqel R: Pericardita regională: o revizuire a manifestărilor pericardice ale infarctului miocardic acut. Clin Cardiol Mar 32:115, 2009.

Morrow DA, Antman EM: Evaluarea testelor de înaltă sensibilitate pentru troponina cardiacă. Clin Chem 55:5, 2009.

Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al: ACCF 2012 document de consens de experți privind considerațiile clinice practice în interpretarea creșterilor de troponine: Un raport al Grupului de lucru al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens clinic ale experților. J Am Coll Cardiol 60:2427, 2012.

Apple FS, Collinson PO: Caracteristici analitice ale testelor de troponine cardiace de înaltă sensibilitate. Clin Chem 58:54, 2012.

Apple FS: Un nou sezon pentru testele troponinei cardiace: este timpul să păstrați un punctaj. Clin Chem 55:1303, 2009.

Jaffe AS: Cele 10 porunci ale troponinei, cu referire specială la testele de înaltă sensibilitate. Heart 97:940, 2011.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, și colab: Diagnosticul precoce al infarctului miocardic cu teste de troponine cardiace sensibile. N Engl J Med 361:858, 2009.

Keller T, Zeller T, Peetz D și colab.: Testul sensibil al troponinei I în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut. N Engl J Med 361:868, 2009.

Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al: Evaluarea prospectivă a implicațiilor prognostice ale performanței îmbunătățite a testului cu un test sensibil pentru troponina cardiacă I. J Am Coll Cardiol 55:2118, 2010.

Morrow DA, Wiviott SD, White HD, și colab.: Efectul noului Thienopyridine Prasugrel în comparație cu Clopidogrel asupra infarctului miocardic spontan și procedural în studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-aplicarea sistemului trombocardic în clasificarea miocardică. din definiția universală a infarctului miocardic. Circulație 119:2758, 2009.

Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al: Ghidurile de practică a medicinei de laborator ale Academiei Naționale de Biochimie Clinică: Caracteristicile clinice și utilizarea markerilor biochimici în sindroamele coronariene acute. Tiraj 115:e356, 2007.

Mueller C: Contrapunct: Detectarea infarctului miocardic — Este tot troponină? Rolul noilor markeri. Clin Chem 58:162, 2012.

Scirica BM: Sindromul coronarian acut: instrumente emergente pentru diagnostic și evaluarea riscului. J Am Coll Cardiol 55:1403, 2010.

Barth JH, Jackson BM, Farrin AJ și colab.: Modificarea lipidelor serice după sindroame coronariene acute: analiza secundară a datelor studiului SPACE ROCKET și o revizuire a literaturii comparative. Clin Chem 56:1592, 2010.

Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS: Nivelurile lipidelor după sindroame coronariene acute. J Am Coll Cardiol 51:1440, 2008.

Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR și colab.: Neutrofilia prezice moartea și insuficiența cardiacă după infarctul miocardic: un studiu comunitar. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2:656, 2009.

Giraldez RR, Sabatine MS, Morrow DA, et al: Concentrația de bază a hemoglobinei și indicele compozit de laborator pentru clearance-ul creatininei îmbunătățește stratificarea riscului în infarctul miocardic cu supradenivelare. Am Heart J 157:517, 2009.

Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al: Recomandări AHA/ACCF/HRS pentru standardizarea și interpretarea electrocardiogramei: Partea VI: Ischemie acută/infarct: O declarație științifică a Comitetului pentru Electrocardiografie și Aritmii ale Asociației Americane de Inimă, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Fundația Colegiului American de Cardiologie; și Societatea de ritm cardiac: aprobat de către Societatea Internațională pentru Electrocardiologie Computerizată. Tiraj 119:e262, 2009.

Wong CK, de la Barra SL, Herbison P: Rezoluția ST obținută prin diferite strategii de reperfuzie (fibrinoliză vs intervenție coronariană percutanată) are semnificații prognostice diferite în infarctul miocardic cu supradenivelare de ST? O revizuire sistematică. Am Heart J 160:842, 2010.

Scirica BM, Morrow DA, Sadowski Z, et al: O strategie de utilizare a enoxaparinei ca terapie adjuvantă cu antitrombină reduce decesul și infarctul miocardic recurent la pacienții care obțin rezoluția precoce a segmentului ST după terapia fibrinolitica: studiul ECG ExTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 28:2070, 2007.

Goldstein JA: Infarct ventricular drept acut. Cardiol Clin 30:219, 2012.

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al:
ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică de Îngrijire, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea de Resonanță Magnetică a Colegiului American de Medicină. J Am Coll Cardiol 57:1126, 2011.

Sadauskiene E, Zakarkaite D, Ryliskyte L și colab.: Evaluare non-invazivă a reperfuziei miocardice prin ecocardiografie Doppler transtoracică și tomografie computerizată cu emisie de foton unic la pacienții cu infarct miocardic acut anterior. *Ecografie Cardiovasc* 16, 2011.

Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ: Rezonanța magnetică cardiovasculară la pacienții cu infarct miocardic: aplicații curente și emergente. *J Am Coll Cardiol* 55:1, 2009.

Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al: ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 document de consens de experți privind rezonanța magnetică cardiovasculară: un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți. *J Am Coll Cardiol* 55:2614, 2010.

Flachskampf FA, Schmid M, Rost C și colab.: Imagistica cardiacă după infarct miocardic. *Eur Heart J* 32:272, 2011.

Lpnborg J, Vejstrup N, Kelbaek H, et al: Dimensiunea finală a infarctului măsurată prin rezonanță magnetică cardiovasculară la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST prezice rezultatul clinic pe termen lung: un studiu observațional. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:387, 2013.

Silva C, Cacciavillani L, Corbetti F și colab.: Cursul în timp natural al infarctului miocardic la rezonanța magnetică de îmbunătățire întârziată. *Int J Cardiol* 148:e10, 2011.

Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al: ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 criterii de utilizare adecvate pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci: un raport al Grupului de lucru privind criteriile de utilizare adecvate al Fundației Americane de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Radiografie, Societatea Americană de Radiologie, Colegiul American de Radiologie, Tomografia computerizată cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea de Medicină Nucleară. *J Am Coll Cardiol* 53:2201, 2009.

Schuleri KH, George RT, Lardo AC: Evaluarea fluxului sanguin coronarian cu tomografie computerizată și imagistică prin rezonanță magnetică. *J Nucl Cardiol* 17:582, 2010.

Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al: ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 document de consens de experți privind angiografia tomografică computerizată coronariană: un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți. *J Am Coll Cardiol* 55:2663, 2010.

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: management

Jessica L. Mega și David A. Morrow

MANAGEMENT PRESPITALARE, 1095

MANAGEMENT ÎN URGENȚĂ

DEPARTAMENT, 1097

TERAPIA REPERFUZIEI, 1100

Fibrinoliza, 1101

Strategii de reperfuzie bazate pe cateter, 1106

Selectarea strategiei de reperfuzie, 1106

Terapia anticoagulantă și antiplachetă, 1109

CONDUCEREA SPITALULUI, 1114

Îngrijire coronariană și intermediară

Unități de îngrijire, 1114

Terapie farmacologică, 1115

TULBURĂRI HEMODINAMICE, 1119

Evaluare hemodinamică, 1119

Insuficiență ventriculară stângă, 1121

Șocul cardiogen, 1123

Infarct ventricular drept, 1124

Cauzele mecanice ale insuficienței cardiace, 1127

ARITMIILE, 1131

Aritmii ventriculare, 1131

Bradiaritmii, 1132

Tahiaritmii supraventriculare, 1135

ALTE COMPLICAȚII, 1135

Disconfort toracic recurent, 1135

Efuziune pericardică și

Pericardită, 1136

Tromboza venoasă și pulmonară

Embolism, 1136

Anevrism ventricular stâng, 1136

Îngrijirea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI) s-a transformat odată cu schimbări majore în abordarea terapiei de reperfuzie de la strategii în principal farmacologice la strategii bazate pe cateter.¹⁻⁴ Odată cu progresele simultane în terapia medicală, rata letalității la pacienții cu STEMI a continuat să scadă.⁵ Rămâne critică pentru îngrijirea acestei afecțiuni. O discuție despre managementul STEMI poate urmări cursul clinic al pacientului. Capitolul 42 abordează prevenirea primară și secundară a bolii coronariene (CAD). Acest capitol tratează tratamentul la momentul apariției STEMI (probleme prespitalicești, recunoașterea și managementul inițial în departamentul de urgență și reperfuzie), managementul spitalicesc (medicamente, complicații și pregătirea pentru externare) și prevenția secundară precoce după STEMI. Capitolul 55 discută intervenția coronariană percutanată (ICP) la pacienții cu STEMI. Capitolul 36 descrie utilizarea defibrilatoarelor automate interne și externe pentru prevenirea primară a morții subite cardiace după infarctul miocardic (IM).

MANAGEMENT PRESPITALARE

Având în vedere pierderea progresivă a miocitelor funcționale cu ocluzie persistentă a arterei asociate infarctului în STEMI (vezi capitolul 51), managementul inițial urmărește restabilirea fluxului sanguin în zona de infarct cât mai rapid posibil. PCI primară (vezi capitolul 55) este în general opțiunea preferată, cu condiția ca un operator și o echipă cu experiență să o poată efectua în timp util.^{1,6,7} Oportunitățile ratate de îmbunătățire a îngrijirii STEMI includ eșecul de a furniza orice formă de terapie de reperfuzie la aproximativ 20% dintre pacienți și eșecul de a minimiza întârzierile în reperfuzie din cauza sistemelor ineficiente de îngrijire.^{5,8} Strategie începând cu educarea pacientului despre

simptomele IM (vezi capitolul 50) și contactul timpuriu cu sistemul medical, coordonarea protocoalelor de destinație în sistemele de servicii medicale de urgență (EMS), practici eficiente în departamentele de urgență pentru a scurta timpul de la ușa la reperfuzie și implementarea rapidă a strategiei de reperfuzie de către o echipă instruită, care scurtează timpul ischemic total (Tabelele 52-1 și 52-2), subliniind în același timp calitatea generală a îngrijirii pentru STEMI.^{11,12}

Îngrijire prespitalicească

Îngrijirea prespitalicească a pacienților suspecți de a avea STEMI are legătură directă asupra probabilității de supraviețuire. Majoritatea deceselor asociate cu STEMI apar în prima oră de la debutul acestuia și de obicei rezultă din fibrilația ventriculară (FV) (vezi capitolul 39). Prin urmare, implementarea imediată a eforturilor de resuscitare și transportul rapid al pacientului la spital au o importanță primordială. Componentele majore ale întârzierii de la debutul simptomelor ischemice până la reperfuzie includ următoarele¹: (1) timpul în care pacientul recunoaște gravitatea problemei și solicită asistență medicală; (2) evaluarea prespitalicească, tratamentul și transportul; (3) timpul pentru măsurile de diagnostic și inițierea tratamentului în spital (de exemplu, timpul „de la ușa la ac” pentru pacienții cărora li se administrează un agent fibrinolitic și timpul „de la ușa la balon” pentru pacienții care urmează o strategie de reperfuzie pe bază de cateter); și (4) timpul de la inițierea tratamentului până la restabilirea fluxului.

Factorii legați de pacient care se corelează cu un timp mai îndelungat până la luarea deciziei de a solicita asistență medicală includ vârsta înaintată; sex feminin; rasă neagră; statut socioeconomic scăzut; conștientizare emoțională sau somatică scăzută; istoric de angină, diabet sau ambele; consultarea unui soț sau a unei alte rude; și consultarea unui medic.^{13,14} Profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să sporească nivelul de conștientizare al pacienților cu risc de STEMI (de exemplu, cei cu hipertensiune arterială, diabet, antecedente de angină pectorală).¹ Ei ar trebui să folosească fiecare întâlnire cu pacientul ca un „moment de învățare” pentru a revizui și a întări cu pacienții și familiile lor nevoia de a solicita asistență medicală urgentă pentru un model de simptome care includ oboseală, stare de oboseală și stări de stări extreme în piept, dispnee, mai ales dacă este însoțită de diaforeză sau amețală. Pacienții trebuie, de asemenea, instruiți cu privire la utilizarea corectă a nitroglicerinei sublinguale și să apeleze serviciile de urgență dacă disconfortul de tip ischemic persistă mai mult de 5 minute.¹

Sisteme de servicii medicale de urgență

Sistemele EMS au trei componente majore: trimiterea medicală de urgență, primul răspuns și răspunsul ambulanței EMS. The

capacitatea extinsă de a înregistra o electrocardiogramă (ECG) prespitalicească cu 12 derivații reprezintă un progres major în sistemele EMS (Tabelul 52-2).¹⁵ Capacitatea de a transmite astfel de ECG și de a activa echipa de îngrijire STEMI înainte de sosirea la spital

plasează eforturile EMS în centrul răspunsului precoce la STEMI. prin extinderea acoperirii 911,

TABELUL 52-1 Criterii pentru un sistem de îngrijire pentru infarctul miocardic cu supradenivelare

Sistemul ar trebui să fie înregistrat la Mission: Lifeline.

Ar trebui să aibă loc întâlniri permanente ale echipei multidisciplinare, inclusiv EMS, spitale non-PCI/centre de referință STEMI și spitale PCI/centre care primesc STEMI, pentru a evalua rezultatele și datele de îmbunătățire a calității. Problemele operaționale ar trebui revizuite, problemele identificate și soluțiile implementate.

Fiecare sistem STEMI ar trebui să includă un proces de identificare și activare prespitalicească, protocoale de destinație către centrele primitoare de STEMI și transfer pentru pacienții care ajung la centrele de trimitere STEMI și sunt candidați primari pentru PCI, nu sunt eligibili pentru terapia fibrinolică și/sau sunt în șoc cardiogen.

Fiecare sistem ar trebui să aibă un coordonator de sistem recunoscut, campion medic și director medical EMS.

Fiecare componentă a sistemului (EMS, centre de referință STEMI și centre de primire STEMI) ar trebui să îndeplinească criteriile corespunzătoare (a se vedea www.americanheart.org/missionlifeline).

Modificat de la www.americanheart.org/missionlifeline. furnizarea defibrilatoarelor externe automate pentru primii respondenți, plasarea defibrilatoarelor externe automate în locații publice critice și o mai bună coordonare a răspunsului ambulanței EMS. Ambulanțe bine echipate și elicoptere cu personal instruit în îngrijirea acută a pacienților cu STEMI permit începerea terapiei definitive în timpul transportului la spital (Tabelul 52-3). Sistemele de radiotelemetrie care permit transmiterea semnalului electrocardiografic către un ofițer de control medical sunt foarte de dorit pentru a facilita triajul pacienților cu STEMI și devin din ce în ce mai disponibile în multe comunități (Fig. 52-1).

Pe lângă defibrilarea promptă, eficacitatea îngrijirii prespitalicești pare să depindă de mai mulți factori, inclusiv ameliorarea precoce a durerii cu sechelele sale fiziologice dăunătoare, reducerea

TABELUL 52-2 Intervenții pentru îmbunătățirea timpilor de la ușă la dispozitiv

Un ECG prespital pentru diagnosticarea STEMI este utilizat pentru a activa echipa PCI în timp ce pacientul este în drum spre spital.

Medicii de urgență activează echipa PCI.

Un singur apel către un operator central de pagină activează echipa PCI.

Este stabilit un obiectiv ca echipa PCI să ajungă la laboratorul de cateterism în 20 de minute după ce a fost localizată.

Feedback-ul și analiza datelor în timp util sunt furnizate membrilor echipei de îngrijire a STEMI.

De la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e78, 2013.

TABEL 52-3 Lista de verificare a reperfuziei prespitalicești* pentru evaluarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST

FIGURA 52-1 Obiectivele sistemului și tratamentul inițial de reperfuzie al pacienților cu STEMI. Reperfuzia la pacienții cu STEMI poate fi realizată prin abordări farmacologice (fibrinoliză) sau pe cateter (PCI primară) și poate implica transferul de la un centru care nu are capacitatea de PCI la un centru primar capabil de PCI. A, Pacient transportat de EMS. Scopul sistemelor STEMI este de a menține o rețea de spitale de transport și destinație, astfel încât timpul total de ischemie să fie menținut la mai puțin de 120 de minute. Pe lângă acest obiectiv general, există trei obiective de timp suplimentare. (1) Dacă EMS are capacitate fibrinolică și pacientul se califică pentru terapie, se poate lua în considerare fibrinoliza prespitalicească și, dacă este utilizată, ar trebui începută în 30 de minute de la sosirea EMS la fața locului. (2) Pentru pacienții transportați la un spital care nu este capabil de PCI, unde urmează să fie administrat un fibrinolic, timpul spitalului de la ușa la ac trebuie să fie de 30 de minute sau mai puțin. (3) Dacă pacientul este transportat la un spital compatibil cu PCI, timpul de la primul contact medical (FMC) până la instalarea primului dispozitiv PCI (timpul de la FMC la dispozitiv) ar trebui să fie de 90 de minute sau mai puțin. Autotransportul pacientului este descurajat. Dacă pacientul ajunge la un spital care nu este capabil de PCI și urmează să i se administreze un fibrinolic, timpul de la ușa la ac ar trebui să fie de 30 de minute sau mai puțin. Dacă pacientul ajunge la un spital capabil de PCI, timpul de la ușa la balon ar trebui să fie de 90 de minute sau mai puțin. Opțiunile de tratament și recomandările de timp după sosirea la spital sunt aceleași. Luarea în considerare a transferului de urgență interspital al pacientului într-un spital capabil să utilizeze PCI pentru revascularizare mecanică este, de asemenea, adecvată dacă utilizarea unei fibrinolize este contraindicată sau PCI poate fi inițiată prompt (timpul anticipat de la FMC la dispozitiv <120 minute) sau dacă

fibrinoliza nu are succes (adică „PCI de salvare”). Transferul interspital secundar fără urgență poate fi luat în considerare pentru ischemia recurentă sau evaluarea invazivă de rutină la 3 până la 24 de ore după fibrinoliză. B, Strategii de reperfuzie pentru pacienții cu STEMI, indiferent dacă merg la un spital capabil de PCI sau la un spital care nu este capabil de PCI. Strategia optimă depinde de momentul apariției simptomelor, de eligibilitatea pacientului pentru fibrinoliză și de opțiunile de transfer în timp util la un spital capabil de PCI. Recomandările de clasa I și clasa II indicate sunt din ghidurile ACCF/AHA pentru managementul STEMI. Pentru pacienții cărora li se administrează fibrinoliză, se recomandă stratificarea riscului neinvaziv pentru a ghida deciziile privind revascularizarea coronariană întârziată. (Modificat din Armstrong PW, Collen D, Antman E: Fibrinolysis for acute myocardial infarct: The future is here and now. *Circulation* 107:2533, 2003; and O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline of the American College of myocardial guideline for the treatment of myocardial infarction: de Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 61:e78, 2013.)

activitatea sistemului nervos autonom și tratamentul aritmiilor precum tahicardia ventriculară (TV) — dar aceste eforturi nu trebuie să întârzie transferul rapid la spital (fig. 52-1).

Fibrinoliza prespitalicească

Mai multe studii observaționale și mai multe studii randomizate au evaluat potențialele beneficii ale fibrinolizei prespitalicești comparativ cu cele intraspitalicești.^{1,17} Deși niciunul dintre studiile individuale nu a arătat o reducere semnificativă a mortalității cu terapia fibrinolitice inițiată de prespitalice, tratamentul mai devreme oferă, în general, un beneficiu mai mare: o meta-analiză a tuturor studiilor disponibile a demonstrat o reducere a mortalității primare a CAPTIM (7%). Angioplastie și fibrinoliză prespitalicească În studiul infarctului miocardic acut), de exemplu, a raportat o tendință către o rată mai scăzută a mortalității la pacienții cu STEMI care au primit fibrinoliză prespitalicească decât la cei care au primit ICP primară, mai ales dacă au fost tratați în decurs de 2 ore de la debutul simptomelor. (adică, 60 până la 90 de minute sau mai mult), medicii sunt prezenți în ambulanță sau există un sistem EMS bine organizat cu paramedici cu normă întreagă care pot obține și transmite înregistrări electrocardiografice cu 12 derivații de pe teren către o comandă medicală online capabilă să autorizeze fibrinoliza prespitalicească (Fig. 52-1).¹⁸

MANAGEMENTUL ÎN

DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

Atunci când evaluează pacienții cu dureri toracice în departamentul de urgență, medicii trebuie să se confrunte cu sarcinile dificile de identificare rapidă a pacienților care necesită terapie urgentă de reperfuzie, triaj pacienții cu risc mai scăzut în cadrul adecvat din spital și

nu externarea pacienților în mod necorespunzător evitând în același timp internările inutile. Un istoric de disconfort de tip ischemic și ECG inițial cu 12 derivații sunt instrumentele principale pentru screeningul pacienților cu posibile sindroame coronariene acute (SCA) pentru STEMI (vezi capitolul 50).¹⁹ Deoarece ECG cu 12 derivații se află în centrul căii de decizie pentru inițierea terapiei de reperfuzie, acesta trebuie obținut imediat la pacienții cu dificultăți în spital (<110 minute). Utilizarea mai extinsă a ECG-urilor prespitalicești cu 12 derivații a facilitat, de asemenea, triajul precoce al pacienților cu STEMI.¹⁵ Deoarece aritmiile letale pot apărea brusc la pacienții cu STEMI, toți pacienții ar trebui să aibă monitorizarea ECG la pat și accesul intravenos.

Prezența supradenivelării segmentului ST pe ECG la un pacient cu disconfort ischemic sugerează în mare măsură ocluzia trombotică a unei artere coronare epicardice și ar trebui să declanșeze o secvență bine repetată de evaluare rapidă a pacientului pentru inițierea unei strategii de reperfuzie. bloc de ramură, pacientul trebuie evaluat imediat pentru o strategie de reperfuzie. Factorii critici care cântăresc în selectarea unei strategii de reperfuzie includ timpul scurs de la apariția simptomelor, riscul asociat cu STEMI, riscul legat de administrarea unui fibrinolitic și timpul necesar inițierii unei strategii invazive (Fig. 52-1). În spitalele fără PCI, evaluarea inițială ar trebui să includă evaluarea contraindicațiilor pentru administrarea unui fibrinolitic (Tabelul 52-4). Pacienții cu un ECG inițial care evidențiază depresie nouă sau probabil nouă a segmentului ST și/sau inversarea undei T fără supradenivelare a segmentului ST nu sunt considerați candidați pentru terapia de reperfuzie imediată decât dacă se suspectează un curent de leziune posterior (vezi capitolul 53).

Având în vedere importanța timpului pentru reperfuzie⁷, accentul s-a mutat pe obiectivele generale ale sistemului medical, pornind de la primul punct medical.

TABELUL 52-4 Contraindicații și precauții la utilizarea fibrinoliticele pentru tratarea infarctului miocardic cu supradenivelare de ST

Contraindicații absolute

Orice hemoragie intracraniană anterioară

Leziune vasculară cerebrală structurală cunoscută (de exemplu, malformație arteriovenoasă)

Neoplasm intracranian malign cunoscut (primar sau metastatic)

AVC ischemic în decurs de 3 luni, cu excepția accidentului vascular cerebral ischemic acut în termen

4,5 ore

Disecție aortică suspectată

Sângerare activă sau diateză hemoragică (cu excepția menstruației)

Traumă semnificativă a capului sau a feței închise în decurs de 3 luni

Chirurgie intracraniană sau intraspinală în decurs de 2 luni

Hipertensiune arterială severă necontrolată (nu răspunde la terapia de urgență)

Pentru streptokinază, tratament anterior în ultimele 6 luni

Contraindicații relative

Istoric de hipertensiune arterială cronică, severă, slab controlată

Hipertensiune arterială semnificativă la evaluarea inițială (TAS > 180 mm Hg sau TAD

> 110 mm Hg)f

Antecedente de accident vascular cerebral ischemic > 3 luni

Demență

Patologia intracraniană cunoscută neacoperită în Contraindicații Absolute Resuscitare cardiopulmonară traumatică sau prelungită (>10 minute) Intervenție chirurgicală majoră (<3 săptămâni)

Sângerare internă recentă (în decurs de 2 până la 4 săptămâni).

Puncții vasculare necompresibile

Sarcina

Ulcer peptic activ

Contactul terapiei anticoagulante orale cu pacientul.^{1,20} Criteriile de referință pentru utilizarea sistemelor medicale la evaluarea calității performanței lor sunt un timp ușă la ac de 30 de minute sau mai puțin pentru inițierea terapiei fibrinolitice și un timp de la ușă la dispozitiv de 90 de minute sau mai puțin pentru perfuzia coronariană percutanată (Fig. 54-1).

La pacienții cu antecedente clinice care sugerează STEMI (vezi capitolul 50) și un ECG inițial nedagnostic (adică, fără deviație a segmentului ST sau inversare a undei T), trasările în serie trebuie obținute în timpul evaluării în departamentul de urgență. Personalul departamentului de urgență poate urmări dezvoltarea bruscă a supradenivelării segmentului ST prin inspecția vizuală periodică a monitorului electrocardiografic de lângă pat, prin înregistrarea continuă a segmentului ST sau prin alarme auditive când abaterea segmentului ST depășește limitele programate. Ajutoarele de decizie, cum ar fi algoritmi de

diagnosticare bazați pe computer, identificarea indicatorilor clinici cu risc ridicat, determinarea rapidă a biomarkerilor cardiaci, evaluarea ecocardiografică pentru anomaliile de mișcare a peretelui regional și imagistica de perfuzie miocardică au cea mai mare utilitate clinică atunci când constatările de pe ECG nu sunt diagnostice.

Măsuri generale de tratament

Aspirina (vezi și capitolul 82)

Aspirina este eficientă în întregul spectru SCA și face parte din strategia de management inițială pentru pacienții cu suspiciune de STEMI. Deoarece dozele mici durează câteva zile pentru a obține un efect antiplachetar complet, 162 până la 325 mg trebuie administrate cu prima ocazie după contactul medical inițial.¹ Pentru a atinge rapid nivelurile terapeutice din sânge, pacientul trebuie să mestece comprimatul pentru a promova absorbția bucală, mai degrabă decât absorbția prin mucoasa gastrică.²¹

Controlul durerii cardiace

Managementul inițial al pacienților cu STEMI ar trebui să vizeze ameliorarea durerii și creșterea activității simpatice asociate acesteia. Controlul durerii cardiace se realizează în mod obișnuit cu o combinație de analgezice (de exemplu, morfină) și intervenții pentru a îmbunătăți în mod favorabil echilibrul dintre aprovizionarea și cererea de oxigen miocardic, inclusiv oxigen, nitrați și, la pacienții selectați corespunzător, agenți de blocare a receptorilor beta-adrenergici (beta-blocante).¹

ANALGEZICELE. Deși o mare varietate de agenți analgezici - inclusiv meperidina, pentazocina și morfina - au fost utilizați pentru a trata durerea asociată cu STEMI, morfina rămâne medicamentul de elecție, cu excepția pacienților cu hipersensibilitate la morfină bine documentată. Au fost recomandate doze de 4 până la 8 mg administrate intravenos și doze de 2 până la 8 mg repetate la intervale de 5 până la 15 minute¹ până la ameliorarea durerii sau la apariția efectelor secundare - hipotensiune arterială, deprimare a respirației sau vărsături severe - care împiedică administrarea ulterioară a medicamentului. Dozarea adecvată a sulfatului de morfină va varia, totuși, în funcție de vârsta pacientului, dimensiunea corpului, tensiunea arterială și ritmul cardiac.

Reducerea anxietății cu analgezie reușită diminuează neliniștea pacientului și activitatea sistemului nervos autonom, cu o reducere consecutivă a solicitărilor metabolice ale inimii. Morfina are efecte benefice la pacienții cu edem pulmonar cauzat de dilatarea arterială și venoasă periferică (în special la cei cu activitate simpatoadrenală excesivă); reduce munca de respirație și încetinește ritmul cardiac secundar retragerii combinate a tonusului simpatic și creșterii tonusului vagal. Studiile observaționale au identificat o asociere între administrarea de morfină și rezultatele adverse la pacienții cu SCA; cu toate acestea, este o provocare să dezlegem această observație de confuzie prin indicație.

Menținerea pacientului în decubit dorsal și ridicarea extremităților inferioare dacă tensiunea arterială scade pot minimiza hipotensiunea arterială în urma administrării de nitroglicerină și morfină. O astfel de poziționare este nedorită la pacienții cu edem pulmonar, dar morfina produce rareori hipotensiune arterială în aceste circumstanțe. Administrarea intravenoasă de atropină poate fi utilă în tratarea efectelor vagomimetice excesive ale morfinei.

NITRAȚI. În virtutea capacității lor de a crește fluxul sanguin coronarian prin vasodilatație coronariană și de a scădea preîncărcarea ventriculară prin creșterea capacității venoase, nitrații sublinguali sunt indicați pentru majoritatea pacienților cu SCA. În prezent, singurele grupuri de pacienți cu STEMI la care nu trebuie administrată nitroglicerină sublinguală sunt cele cu suspectare de infarct ventricular drept²² sau hipotensiune arterială marcată (de exemplu, presiune sistolică <90 mm Hg), mai ales dacă este însoțită de bradicardie.

Odată ce hipotensiunea arterială este exclusă, trebuie administrat un comprimat sublingual de nitroglicerină și pacientul observat pentru ameliorarea simptomelor sau modificarea hemodinamicii. Dacă o doză inițială este bine tolerată și pare a fi benefică, trebuie administrați alți nitrați în timp ce se monitorizează semnele vitale. Chiar și dozele mici pot produce hipotensiune arterială bruscă și bradicardie, o reacție care poate fi de obicei inversată cu atropină intravenoasă. Preparatele orale cu nitrați cu acțiune prelungită trebuie evitate în cursul precoce al STEMI, din cauza stării hemodinamice în schimbare frecventă a pacientului. La pacienții cu o perioadă prelungită de epilatură și scădere a durerii toracice, nitroglicerina intravenoasă poate ajuta la controlul simptomelor și la corectarea ischemiei, dar este necesară monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale. Inițierea unei strategii de reperfuzie la pacienții cu STEMI nu trebuie amânată în timp ce se evaluează răspunsul pacientului la nitrații sublinguali sau intravenosi.

AGENȚI DE BLOCARE BETA-ADRENERGICĂ. Aceste medicamente ajută la ameliorarea durerii ischemice, reduc nevoia de analgezice la mulți pacienți și reduc dimensiunea infarctului și aritmiile care pun viața în pericol. Evitarea blocajului intravenos precoce la pacienții cu Killip clasa II sau mai mare este totuși importantă, din cauza riscului de precipitare a șocului cardiogen.¹ Utilizarea de rutină a beta-blocantelor intravenoase nu mai este recomandată la pacienții cu STEMI, dar administrarea unui beta-blocant intravenos la evaluarea inițială a pacienților cu STEMI care sunt hipertensivi și au ischemie rezonabilă¹.

Un protocol practic pentru utilizarea unui beta-blocant în această situație este următorul. (1) Exclueți pacienții cu insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică <90 mm Hg), bradicardie (frecvență cardiacă <60 bătăi/min) sau bloc atrioventricular (AV) semnificativ. (2) Se administrează metoprolol în trei boluri intravenoase de 5 mg. (3) Observați pacientul timp de 2 până la 5 minute după fiecare bolus, iar dacă ritmul cardiac scade sub 60 bătăi/min sau tensiunea arterială sistolică scade sub 100 mm Hg, nu mai administrați niciun medicament. (4) Dacă stabilitatea hemodinamică continuă la 15 minute după ultima doză intravenoasă, se începe

administrarea orală de tartrat de metoprolol, 25 până la 50 mg la fiecare 6 ore, timp de 2 până la 3 zile, după cum este tolerat, apoi se trece la 100 mg de două ori pe zi. dezvoltarea insuficienței cardiace din cauza performanței slabe a ventriculului stâng. Perfuzia unui beta-blocant cu acțiune extrem de scurtă, cum ar fi esmololul, 50 până la 250 mg/kg/min, poate fi utilă la pacienții cu contraindicații relative la administrarea unui beta-blocant și la care încetinirea ritmului cardiac este considerată extrem de dezirabilă.²³

OXIGEN. Hipoxemia poate apărea la pacienții cu STEMI și, în general, rezultă din anomalii de ventilație-perfuzie care sunt sechele ale insuficienței ventriculare stângi; boala pulmonară intrinsecă concomitentă poate fi o cauză suplimentară a hipoxemiei. Tratarea tuturor pacienților spitalizați pentru STEMI cu oxigen timp de cel puțin 24 până la 48 de ore este o practică comună bazată pe presupunerea empirică a hipoxiei și pe dovezi că oxigenul crescut în aerul inspirat poate proteja miocardul ischemic. Cu toate acestea, creșterea fracției de oxigen din aerul inspirat nu crește semnificativ livrarea de oxigen la pacienții care nu sunt hipoxemici. În plus, poate crește rezistența vasculară sistemică și presiunea arterială și, prin urmare, poate scădea ușor debitul cardiac.

Având în vedere aceste considerații, saturația arterială în oxigen poate fi estimată prin pulsoximetrie, iar terapia cu oxigen poate fi omisă dacă constatările oximetrice sunt normale. Pe de altă parte, pacienții cu STEMI și hipoxemie arterială ar trebui să primească oxigen.¹ La pacienții cu edem pulmonar sever, intubația endotraheală și ventilația mecanică pot fi necesare pentru a corecta hipoxemia și a reduce munca respiratorie.

Limitarea dimensiunii infarctului

Mărimea infarctului este un determinant important al prognosticului la pacienții cu STEMI. Pacienții care cedează din cauza șocului cardiogen prezintă, în general, fie un singur infarct masiv, fie un infarct mic până la moderat suprapus peste mai multe infarcte anterioare. importanța prognostică a mărimii infarctului, posibilitatea de a modifica dimensiunea infarctului a atras multă atenție experimentală și clinică (vezi Capitolul 51, Fig. 51-11).^{7,27} Eforturile de limitare a dimensiunii infarctului au fost împărțite în mai multe abordări diferite (uneori suprapuse): (1) precoce, (2) reducerea cererii de energie a miocardiului (3), manipularea surselor de energie și reperfuzie miocardică (3) (4) prevenirea leziunii de reperfuzie.

Natura dinamică a infarctului

STEMI este un proces dinamic care nu are loc instantaneu, ci mai degrabă evoluează pe o perioadă de câteva ore. Soarta țesutului ischemic periclitat poate fi afectată favorabil de intervenții care restabilesc perfuzia miocardică, reduc leziunile microvasculare în zona de infarct, scad necesarul de oxigen miocardic, inhibă acumularea sau facilitează eliminarea metaboliților nocivi, măresc disponibilitatea substratului pentru metabolismul anaerob sau slăbesc efectele mediatorilor leziunilor celulare și ale organelor intracelulare care compromit structura și funcțiile membranelor celulare. Dovezi puternice la animalele de

experiment și dovezi sugestive la pacienți indică faptul că preconditionarea ischemică, o formă de protecție endogenă împotriva STEMI, înainte de ocluzia coronariană susținută, scade dimensiunea infarctului și este asociată cu un rezultat mai favorabil împreună cu risc scăzut de extindere a infarctului și evenimente ischemice recurente. Episoadele scurte de ischemie într-un pat vascular coronarian pot preconditiona miocardul într-o zonă îndepărtată și, prin urmare, pot atenua dimensiunea infarctului în aceasta din urmă atunci când apare o ocluzie coronariană susținută.²⁸

Perfuzia miocardului în zona de infarct pare să fie redusă maxim imediat după ocluzia coronariană. Recanalizarea spontană a unei artere obturate asociate infarctului are loc la până la o treime dintre pacienți începând cu 12 până la 24 de ore. Această reperfuzie spontană întârziată poate îmbunătăți funcția ventriculară stângă, deoarece îmbunătățește vindecarea țesutului infarct, previne remodelarea ventriculară și reperfuză miocardul hibernant. Totuși, strategiile care implică reperfuzia indusă farmacologic și bazată pe cateter a vasului infarctului pot maximiza cantitatea de miocard salvat prin accelerarea procesului de reperfuzie și, de asemenea, implementându-l la pacienții care altfel ar avea o arteră obstrucționată legată de infarctul (Fig. 52-1) (vezi capitolul 55). Un concept general care se aplică tuturor metodelor de reperfuzie este importanța critică a timpului. Reducerea mortalității la pacienții cu STEMI este mai mare cu cât artera infarctului este reperfuzată mai devreme (fig. 52-2).¹

Factorii suplimentari care pot limita dimensiunea infarctului în timpul reperfuziei includ ameliorarea spasmului coronarian, prevenirea leziunilor microvasculare, îmbunătățirea hemodinamicii sistemice (creșterea presiunii de perfuzie coronariană și reducerea presiunii end-diastolice a ventriculului stâng) și circulația colaterală. Implementarea promptă a măsurilor menite să protejeze miocardul ischemic și să susțină perfuzia miocardică poate oferi suficient timp pentru dezvoltarea mecanismelor compensatorii care limitează gradul final al infarctului (vezi capitolul 51). Intervențiile concepute pentru a proteja miocardul ischemic în timpul evenimentului inițial pot reduce, de asemenea, extinderea infarctului sau a reinfarctului precoce.

Măsuri de rutină pentru limitarea dimensiunii infarctului

Deși reperfuzia în timp util a miocardului ischemic este cea mai importantă tehnică pentru limitarea dimensiunii infarctului, mai multe măsuri de rutină pentru realizarea acestui scop se aplică tuturor pacienților cu STEMI, indiferent dacă aceștia primesc terapie de reperfuzie.¹ Strategiile de tratament discutate în această secțiune pot fi inițiate la primul contact medical și pot fi continuate pe tot parcursul fazei spitalicești de îngrijire.

Consumul miocardic de oxigen ar trebui redus la minimum prin menținerea pacientului în repaus atât fizic, cât și emoțional și prin utilizarea sedării ușoare și a unei atmosfere liniștite – pe lângă intervențiile deja discutate. Administrarea de agoniști adrenergici

ar trebui evitate ori de câte ori este posibil. Toate formele de tahiaritmie necesită tratament prompt deoarece cresc nevoile miocardice de oxigen. De asemenea, insuficiența cardiacă

trebuie tratată rapid pentru a minimiza creșterea tonusului adrenergic și hipoxemie (vezi secțiunea Insuficiență ventriculară stângă).

Schimbări potențiale ale rezultatelor cu timp economisit prin diferite strategii de tratament

A la B

A la C

B la C

D la B

D la C

4 8 12 16 20

TIMP DE LA DECEPTUL SIMPTOMULUI LA TERAPIA DE REPERFUZIE (h)

■ Perioada critică dependentă de timp

Scop: Salvare miocardică

□ Perioada independentă de timp

Scop: Artera deschisă legată de infarct

FIGURA 52-2 Reducerea mortalității ca beneficiu al terapiei de reperfuzie este cea mai mare în primele 2 până la 3 ore după debutul simptomelor de IM acut, cel mai probabil o consecință a salvării miocardice. Durata exactă a acestei perioade critice timpurii poate fi modificată de mai mulți factori, inclusiv prezența arterelor coronare colaterale funcționale, preconditionarea ischemică, necesitățile miocardice de oxigen și durata ischemiei susținute. După această perioadă timpurie amploarea beneficiului mortalității este mult redusă și, pe măsură ce curba de reducere a mortalității se aplatizează, timpul până la terapia de reperfuzie este mai puțin critic. Mărimea beneficiului depinde de cât de departe poate fi deplasat pacientul în sus curba. Beneficiul unei deplasări de la punctul A sau B la punctul C ar fi substanțial, dar beneficiul unei deplasări de la punctul A la punctul B ar fi mic. Această schemă ilustrează modul în care o strategie de tratament care întârzie terapia în perioada critică timpurie, cum ar fi transferul unui pacient pentru PCI cu un timp lung de transport, ar putea fi dăunătoare (trecerea de la punctul D la punctul C sau punctul B). (Modificat din Gersh BJ, Stone GW, White HD, Homes DR Jr: Facilitarea farmacologică a intervenției coronariene percutanate primare pentru infarctul miocardic acut: panta curbei este forma viitorului? JAMA 293:979, 2005.)

</> 0

0-30 31-60 61-90 >90

TIMP DE LA UȘĂ LA DROG (min)

Dacă apare ischemie în curs de desfășurare, anemia severă trebuie corectată prin administrarea prudentă de globule roșii compactate, însoțită de un diuretic dacă există vreo dovadă de insuficiență ventriculară stângă. Afecțiunile asociate, în special infecțiile și tahicardia însoțitoare, febra și nevoile crescute de oxigen miocardic, necesită tratament.

TERAPIA REPERFUZIEI

Concepte generale

Deși la unii pacienți apare reperfuzia spontană tardivă, ocluzia trombotică persistă la majoritatea pacienților cu STEMI. Reperfuzia în timp util a miocardului periclitat este modalitatea cea mai eficientă de restabilire a echilibrului dintre oferta și cererea de oxigen miocardic.²⁹ Dependența salvării miocardice de timpul scurs până la tratament se referă la pacienții tratați fie cu fibrinoliză, fie cu PCI^{1,30,31} (Fig. 52-3; vezi și Fig. 52-2). Eficacitatea agenților fibrinolitici scade pe măsură ce trombi coronarieni se maturizează în timp (fig. 52-3). Cu toate acestea, analizele ajustate pentru riscul inițial demonstrează o creștere semnificativă statistic a mortalității în spital și pe termen lung, cu întârzieri progresive între debutul simptomelor și PCI.^{30,32} Fiecare întârziere de 30 de minute de la debutul simptomelor până la PCI crește riscul relativ (RR) pentru mortalitatea la un an cu 8%.¹

La unii pacienți, în special cei cu șoc cardiogen, leziunile tisulare apar într-o manieră „bâlbâită”, mai degrabă decât brusc. Acest concept al procesului de infarct, precum și observația că incidența complicațiilor STEMI atât în perioada precoce, cât și în perioada postinfarctului tardiv depinde de dimensiunea infarctului, subliniază necesitatea unei anamneze atentă pentru a stabili dacă pacientul pare să fi avut cicluri repetitive de reperfuzie spontană și reocluzie. Determinarea momentului precis de debut al procesului de infarct la acești pacienți poate fi însă dificilă și uneori înșelătoare. La astfel de pacienți cu disconfort ischemic în creștere și scădere, un interval de timp rigid de la primul episod de durere nu trebuie utilizat pentru a determina dacă un pacient este „în afara ferestrei” pentru a beneficia de terapia de reperfuzie acută.

Fiziopatologia reperfuziei miocardice

Prevenirea morții celulare prin restabilirea fluxului sanguin depinde de severitatea și durata ischemiei preexistente. Dovezi experimentale și clinice substanțiale indică faptul că, cu cât fluxul sanguin este restabilit mai devreme, cu atât sunt influențate mai favorabil recuperarea funcției sistolice ventriculare stângi, îmbunătățirea funcției diastolice și reducerea mortalității generale.¹ Vasele coronare colaterale par, de asemenea, să influențeze funcția ventriculului stâng după reperfuzie, după ocluzia coronariană. Chiar și după reperfuzia reușită și în ciuda absenței leziunilor miocardice ireversibile, poate apărea o perioadă de disfuncție contractilă postischemică - un fenomen denumit asomare miocardică;³⁴

Leziune de reperfuzie

Procesul de reperfuzie, deși benefic din punct de vedere al salvării miocardice, poate fi însoțit de sechele adverse descrise de termenul de leziune de reperfuzie (vezi capitolul 51).^{35,36} La animalele experimentale apar mai multe tipuri de leziuni de reperfuzie: (1) leziune de reperfuzie letală, care se referă la moartea indusă de reperfuzie a celulelor care erau încă viabile.

restabilirea fluxului sanguin coronarian; (2) leziunea de reperfuzie vasculară, care este lezarea progresivă a microvasculaturii, astfel încât există o zonă în expansiune de nereflux și pierderea rezervei vasodilatatoare coronariene; (3) miocard uluit, în care miocitele salvate prezintă o perioadă prelungită de disfuncție contractilă după restabilirea fluxului sanguin din cauza anomaliilor metabolismului intracelular care conduc la o producție redusă de energie; și (4) aritmii de reperfuzie, care se referă la exploziile TV (și, uneori, FV) care apar în câteva secunde de la reperfuzie.³⁷ Dovezile sugerează că leziunea de reperfuzie vasculară, asomarea și aritmiile de reperfuzie pot apărea toate la pacienții cu STEMI. Conceptul de leziune letală de reperfuzie a miocardului potențial salvabil rămâne controversat, atât la animale, cât și la om.^{36,38,39}

Afectarea microvasculară a miocardului reperfuzat poate duce la un infarct hemoragic (vezi capitolul 51). Terapia fibrinolică pare mai probabilă decât reperfuzia pe bază de cateter să producă infarct hemoragic. Deși s-a exprimat îngrijorarea că această hemoragie poate duce la extinderea infarctului, nu pare să fie cazul. Studiul histologic al pacienților care nu supraviețuiesc în ciuda reperfuziei cu succes a evidențiat infarcte hemoragice, dar această hemoragie nu se extinde de obicei dincolo de zona de necroză.

Protecție împotriva leziunilor de reperfuzie

Au fost propuse o varietate de terapii adjuvante pentru a atenua leziunea care apare după reperfuzie, inclusiv păstrarea integrității microvasculare prin utilizarea agenților antiplachetari și antitrombinelor pentru a minimiza embolizarea resturilor ateroembolice, prevenirea leziunilor inflamatorii și sprijinul metabolic al miocardului ischemic^{36,39}. scad rapid cu cât sunt administrate mai târziu după reperfuzie. La modelele animale, niciun efect benefic nu este detectabil după ce au trecut 45 până la 60 de minute de reperfuzie. În mod intrigant, fenomenul de inducere a ischemiei tranzitorii în alte paturi vasculare a fost, de asemenea, asociat cu o reducere a leziunilor de reperfuzie, un concept numit condiționare la distanță.²

O abordare experimentală alternativă a protecției împotriva leziunilor de reperfuzie se numește postcondiționare, care implică introducerea de episoade scurte, repetitive de ischemie, alternând cu reperfuzie.⁴¹ Aceasta pare să activeze mecanismele de protecție celulară centrate în jurul kinazelor de supraviețuire.⁴² Multe dintre aceste kinaze de protecție sunt activate și în timpul preconditionării ischemice. Studiile clinice la pacienții cu STEMI supuși PCI au furnizat dovezi că postcondiționarea protejează inima umană și este asociată cu dimensiunea redusă a infarctului și îmbunătățirea perfuziei miocardice.⁴³

Aritmii de reperfuzie

Bradycardia sinusală tranzitorie apare la mulți pacienți cu infarcte inferioare în momentul reperfuziei acute, adesea însoțită de un anumit grad de hipotensiune arterială. Această combinație de hipotensiune arterială și bradicardie cu o creștere bruscă a fluxului coronarian poate implica activarea reflexului Bezold-Jarisch.⁴⁴ Conracțiile ventriculare premature, ritmul idioventricular accelerat și TV nesuținută urmează, de obicei, reperfuzie de succes. Deși unii cercetători au postulat că postdepolarizările timpurii participă la geneza aritmiilor ventriculare legate de reperfuzie, ele sunt prezente atât în timpul ischemiei, cât și în timpul reperfuziei și, prin urmare, nu sunt probabil implicate în dezvoltarea TV sau FV asociată reperfuziei.

Când sunt prezente, tulburările de ritm pot indica de fapt restabilirea cu succes a fluxului coronarian, dar specificitatea lor pentru reperfuzia reușită este limitată. În general, caracteristicile clinice sunt markeri inexacti ai reperfuziei, fără nicio constatare clinică unică sau o constelație de constatări care să prezinte în mod fiabil permeabilitatea arterei coronare demonstrată angiografic.¹

Deși aritmiile de reperfuzie pot prezenta o grupare temporală la momentul restabilirii fluxului sanguin coronarian la pacienții după fibrinoliză reușită, această scurtă „furtună electrică” este în general inofensivă și, prin urmare, nu este necesară nicio terapie antiaritmică profilactică și nu este indicat un tratament specific, cu excepția cazurilor rare de aritmie simptomatică sau hemodinamic semnificativă de reperfuzie¹.

Stabilirea tardivă a permeabilității vasului de infarct

Supraviețuirea și funcția ventriculară îmbunătățită după reperfuzia reușită pot să nu rezulte în totalitate din limitarea dimensiunii infarctului.⁴⁵ Miocardul slab contractant sau necontractiv într-o zonă care este furnizată de o arteră legată de infarct stenozat cu perfuzie anterogradă lentă poate conține totuși miocite viabile. Funcția așa-numitului miocard hibernant poate fi îmbunătățită prin PCI pentru a crește fluxul în artera asociată infarctului.^{46,47}

Rezumatul efectelor reperfuziei miocardice Perturbarea plăcii în vasul vinovat și formarea ulterioară a trombului produce ocluzia completă a arterei coronare asociate infarctului. STEMI apare odată cu dezvoltarea ulterioară a dilatației ventriculare stângi și în cele din urmă a morții celulare printr-o combinație de defecțiuni a pompei și instabilitate electrică (vezi capitolul 51). Reperfuzia precoce scurtează durata ocluziei coronariene, minimizează gradul de disfuncție și dilatare ventriculară stângă finală și reduce probabilitatea ca insuficiența pompei sau tahiaritmii ventriculare maligne să se dezvolte la pacienții cu STEMI. Reperfuzia tardivă a arterelor infarctului stenozat poate restabili, de asemenea, funcția contractilă în miocardul hibernant.

Fibrinoliza

Fibrinoliza recanalizează ocluzia trombotică asociată cu STEMI, iar restabilirea fluxului coronarian reduce dimensiunea infarctului și îmbunătățește funcția miocardică și supraviețuirea atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.⁴⁸ Pacienții tratați în primele 1 până la 2 ore de la debutul simptomelor par să aibă cel mai mare potențial de îmbunătățire pe termen lung a supraviețuirii fibrinozei¹.

Evaluarea reperfuziei

TIMI Flow Grade. Pentru a oferi un nivel de standardizare atât pentru comunicarea clinică, cât și pentru studiile care compară diferite regimuri de reperfuzie, majoritatea clinicienilor și investigatorilor descriu fluxul în vasul de infarct conform sistemului de clasificare a studiului TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarct) (Fig. 52-4). cicluri de permeabilitate și reocluzie înainte sau în timpul fibrinolizei.

Când este evaluată la 60 până la 90 de minute după începerea terapiei fibrinolitice^{2,48}, constatarea fluxului TIMI de grad 3 este cu mult superioară gradului 2 în ceea ce privește reducerea dimensiunii infarctului și beneficiul mortalității atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Prin urmare, fluxul TIMI de gradul 3 ar trebui să fie obiectivul atunci când se evaluează fluxul în artera infarctului epicardic (Fig. 52-4).

Numărul de cadre TIMI. Într-un efort de a oferi o declarație mai cantitativă a intensității fluxului sanguin coronarian în artera de infarct și de a lua în considerare diferențele de dimensiune și lungime a vaselor (de exemplu, artera coronară descendentă anterioară stângă versus artera coronară dreaptă) și variabilitatea interobservatori, Gibson și colegii au dezvoltat numărul de cadre TIMI - o simplă numărare a numărului de cadre angiografice de interes până când materialul de contrast de interes a ajuns în vasul distal. Acest indice obiectiv și cantitativ al fluxului sanguin coronarian prezice în mod independent mortalitatea în spital din cauza STEMI și, de asemenea, discriminează pacienții cu flux TIMI de grad 3 în grupuri cu risc scăzut și cu risc ridicat. Numărul de cadre TIMI poate fi, de asemenea, utilizat pentru a cuantifica fluxul sanguin coronarian (mL/sec), calculat prin

$$21 + (\text{Număr de cadre TIMI observat}) \times 1,7$$

(pe baza datelor de viteză Doppler care arată că debitul normal este egal cu 1,7 cm³/sec, care este proporțional cu 21 de cadre). Perfuzia coronariană calculată este legată de mortalitatea la pacienții tratați cu fibrinolitice sau PCI primară și servește la evaluarea diferitelor modalități de reperfuzie la pacienții cu STEMI.

Perfuzie miocardică. În ciuda priorității acordate normalizării fluxului în artera asociată infarctului epicardic, reperfuzia la pacienții cu STEMI are scopul în cele din urmă de a îmbunătăți perfuzia miocardică reală în zona de infarct. Perfuzia miocardică nu poate fi îmbunătățită în mod adecvat fără restabilirea fluxului în artera ocluză legată de infarctul, dar chiar și pacienții cu flux TIMI grad 3 pot să nu obțină o perfuzie miocardică adecvată,

mai ales dacă întârzierea dintre apariția simptomelor și restabilirea fluxului epicardic este lungă. de

o arteră legată de infarctul epicardic.⁵² Cele două impedimente majore în calea normalizării perfuziei miocardice sunt afectarea microvasculară (Fig. 52-5)⁵⁰ și leziunea de reperfuzie. Obstrucția microvasculaturii distale în patul din aval al arterei legate de infarct rezultă din microemboli trombocitari și trombi. Fibrinoliza poate de fapt exacerba microembolizarea agregatelor plachetare din cauza expunerii trombinei legate de cheag, un agonist trombocitar extrem de puternic. Spasmul poate apărea și în microvasculară ca o consecință a eliberării de substanțe din trombocitele activate. Leziunea de reperfuzie are ca rezultat edem celular, formarea de specii reactive de oxigen și supraîncărcare cu calciu. În plus, activarea citokinelor duce la acumularea de neutrofile și mediatori inflamatori care contribuie la leziuni tisulare.⁵²

Se pot folosi mai multe tehnici pentru a evalua caracterul adecvat al perfuziei miocardice.

Electrocardiografie. Rezoluția electrocardiografică a segmentului ST prezice puternic rezultatul la pacienții cu STEMI, dar este un predictor mai bun al unei artere ocluse decât o arteră patentată legată de infarct.^{53,54} Persistența supradenivelării segmentului ST după PCI primară cu succes angiografic identifică pacienții cu un risc mai mare de disfuncție ventriculară stângă, probabil din cauza leziunii microvasculare și de mortalitate în zona microvasculară. Astfel, ECG cu 12 derivații este un marker al integrității biologice a miocitelor din zona de infarct și poate reflecta perfuzia miocardică inadecvată chiar și în prezența fluxului TIMI de grad 3.⁵⁵ Gradul de rezoluție a segmentului ST oferă informații prognostice puternice la începutul tratamentului pacienților cu STEMI. Înregistrări electrocardiografice statice cu 12 derivații.

Imagistica neinvazivă. Defecte ale modelelor de perfuzie observate cu ecocardiografia miocardică cu contrast se corelează cu anomalii de mișcare a peretelui regional și cu lipsa viabilității miocardice la ecocardiografia de stres cu dobutamina (vezi capitolul 14).⁵⁷ Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMN) îmbunătățită cu contrast poate identifica, de asemenea, regiuni de obstrucție microvasculară, care sunt asociate cu un prognostic advers pe termen lung (capitolul 58).

Evaluare invazivă. Studiile Doppler cu fir de flux pot defini, de asemenea, anomalii în perfuzia miocardică. În plus, Gibson și colegii au dezvoltat o metodă angiografică de evaluare a perfuziei miocardice: gradul TIMI de perfuzie miocardică (TMP) (Fig. 52-6).^{50,59} Anomaliile asociate cu creșterea perfuziei miocardice, așa cum sunt evaluate de gradul TIMI, se corelează cu riscul nefavorabil de prezență a TIMI după remodelare ventriculară și ajustarea riscului de mortalitate chiar după remodelare ventriculară. 3 flux sau un număr normal de cadre TIMI.^{50,60}

Efectul terapiei fibrinolitice asupra mortalității

Fibrinoliza intravenoasă precoce îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu STEMI.¹ Beneficiul terapiei fibrinolitice pare să fie cel mai mare atunci când agenții sunt administrați

cât mai devreme posibil, cele mai dramatice rezultate apar atunci când medicamentul este administrat la mai puțin de 1 până la 2 ore după debutul simptomelor.²

Grupul de colaborare Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) a efectuat o prezentare cuprinzătoare a nouă studii de terapie trombolitică, fiecare dintre ele înrolați mai mult de 1000 de pacienți. Ratele absolute de mortalitate pentru grupele de control și fibrinolitice stratificate după caracteristicile inițiale sunt prezentate în Figura 52-7. Rezultatele globale au indicat o reducere cu 18% a mortalității pe termen scurt, dar o reducere cu până la 25% a mortalității la subgrupul de 45.000 de pacienți cu supradenivelare a segmentului ST sau bloc de ramură. Două studii, LATE (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy) și EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur), atunci când sunt analizate împreună, oferă dovezi că o reducere a mortalității poate fi observată în continuare la pacienții tratați cu agenți trombolitici între 6 și 12 ore după debutul simptomelor ischemice. Datele din studiile LATE și EMERAS și prezentarea generală a FTT formează baza pentru extinderea ferestrei de tratament cu fibrinolitice până la 12 ore după apariția simptomelor. Așa cum este menționat în ghidurile Fundației Americane de Cardiologie (ACCF)/AHA pentru managementul IM cu supradenivelarea ST (denumite în continuare ghiduri), Boersma și colegii au reunit studiile în prezentarea generală a FTT, două studii mai mici cu date la timp până la randomizare și 11 studii suplimentare.¹ Pacienții au fost împărțiți în șase categorii aleatorii de simptome. S-a observat o relație neliniară între beneficiul tratamentului și timpul, cel mai mare beneficiu având loc în primele 1 până la 2 ore după apariția simptomelor.¹

Efectul mortalității al terapiei fibrinolitice la pacienții vârstnici este de interes și controversă considerabil. Deși pacienții cu vârstă peste 75 de ani au fost inițial excluși din studiile randomizate de terapie fibrinolică, ei constituie acum aproximativ 15% din cei studiați în studiile de fibrinoliză și aproximativ 35% dintre cei analizați în registrele pacienților cu STEMI. și o incidență mai mare a simptomelor atipice și a bolilor concomitente și o incidență crescută a constatărilor nediagnostice pe ECG.⁶¹ Pacienții mai tineri cu STEMI realizează o reducere relativă puțin mai mare a mortalității decât pacienții vârstnici, dar mortalitatea absolută mai mare la pacienții vârstnici are ca rezultat reduceri absolute similare ale mortalității.⁶²

Mai multe modele au integrat numeroasele variabile clinice care afectează riscul de mortalitate al pacientului înainte de administrarea terapiei fibrinolitice. Un sistem convenabil, simplu, de notare a riscului la pat pentru prezicerea mortalității la 30 de zile la evaluarea inițială a pacienților cu STEMI eligibili pentru fibrinolică a fost dezvoltat de Morrow utilizând baza de date a studiilor InTIME-II (Fig. 52-8).⁶³ Modelarea riscului de mortalitate nu poate acoperi toate scenariile clinice și ar trebui să suplimenteze raționamentul clinic în cazuri individuale. De exemplu, pacienții cu STEMI inferior care altfel ar putea fi considerați a avea un risc scăzut de mortalitate și pentru care mulți medici au pus sub semnul întrebării beneficiile terapiei fibrinolitice ar putea fi într-un subgrup cu risc de mortalitate mai mare dacă infarctul lor inferior este asociat cu infarct ventricular

drept, depresie precordială a segmentului ST sau supradenivelare a segmentului ST în derivațiile laterale precordiale.

Beneficiul de supraviețuire pe termen scurt de care se bucură pacienții care primesc terapie fibrinolitică se menține pe o perioadă de urmărire de 1 până la 10 ani. Rămâne loc de îmbunătățire. Progresele în terapiile adjuvante antiplachetare și antitrombină au condus la scăderea ratei reinfarctului după fibrinoliză pentru STEMI^{2,48}.

Comparația agenților fibrinolitici (vezi capitolul 82)

Caracteristicile comparative ale agenților fibrinolitici aprobați pentru terapia intravenoasă sunt prezentate în Tabelul 52-5. Toți agenții fibrinolitici își exercită efectul prin conversia proenzimei plasminogenului în enzima activă plasmină. Așa-numitele fibrinolitice specifice fibrinei sunt cele care sunt relativ inactive în absența fibrinei, dar în prezența acesteia își măresc substanțial activitatea asupra plasminogenului.

Molecula de activator tisular de plasminogen (t-PA) conține cinci domenii (Fig. 52-9).⁶⁴ În absența fibrinei, t-PA este un activator slab de plasminogen; fibrina asigură o schelă pe care t-PA și plasminogenul sunt ținute în așa fel încât eficiența catalitică a t-PA de activare a plasminogenului este crescută de mai multe ori. Un regim de doză de t-PA administrat pe o perioadă de 90 de minute produce o tromboliza mai rapidă decât o perfuzie cu viteză fixă de 3 ore. Prin urmare, doza recomandată pentru t-PA este regimul „accelerat” de 90 de minute.

Modificările structurii native de t-PA au condus la un grup de agenți fibrinolitici cu clearance plasmatic prelungit, care le permite să fie administrați în bolus (Fig. 52-9 și Tabelul 52-5), mai degrabă decât ca bolus și perfuzie prin care se administrează t-PA în doză accelerată.⁶⁴ bolus) ambele au fost comparate cu t-PA accelerat. Ambii acești agenți mai noi au fost asociați cu rate de mortalitate similare cu cele obținute cu t-PA accelerat, dar cu o dozare mai convenabilă. Într-un studiu amplu, s-a constatat că tenecteplaza are o rată mai mică de sângerare majoră decât t-PA accelerat.

Alți agenți fibrinolitici

Streptokinaza, o proteină secretată de mai multe specii de streptococi, se leagă și activează plasminogenul uman și este un agent fibrinolitic ieftin și eficient care este încă folosit în unele regiuni ale lumii. Urokinaza este utilizată pentru STEMI în rare ocazii ca perfuzie intracoronară.

Efect asupra funcției ventriculare stângi

Ca și în cazul supraviețuirii, îmbunătățirea funcției globale a ventriculului stâng este legată de momentul inițierii tratamentului fibrinolitic, cea mai mare îmbunătățire având loc cu cea mai timpurie terapie.² Deși măsurătorile precise ale măririi infarctului ar fi un punct final ideal pentru studiile clinice de reperfuzie, astfel de măsuri s-au dovedit nepractice. Încercările de a utiliza fracția de ejeție a ventriculului stâng ca surrogat pentru dimensiunea

infarctului nu au fost productive, deoarece se observă o diferență mică în fracția de ejeecție între grupurile de tratament care arată o diferență semnificativă în mortalitate. Metodele de evaluare a funcției ventriculare stângi, cum ar fi volumul telesistolic sau ecocardiografia cantitativă, sunt mai revelatoare, deoarece pacienții cu volume mai mici și formă ventriculară mai bine conservată au îmbunătățit supraviețuirea. Indicele de salvare miocardic, definit ca diferența dintre defectul inițial de perfuzie (de exemplu, prin scintigrafie sestamibi) și defectul final de perfuzie, este un mijloc util pentru compararea eficacității terapiilor de reperfuzie.

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Raportul de cote și CI

**Fibrinolic
mai bine**

1

■Q—T“

-HO-

-□—I

0,5

**Controlează
mai bine**

18% reducere cote SD 2

P<0,00001

1,0 1,5

FIGURA 52-7 Diferențele de mortalitate în zilele 0 până la 35, subdivizate după caracteristicile inițiale, într-o prezentare de ansamblu în colaborare a rezultatelor din nouă studii de terapie trombolitică. Ratele absolute de mortalitate sunt prezentate pentru grupurile fibrinolitice și de control în centrul figurii pentru fiecare dintre caracteristicile clinice la întâlnirea inițială, enumerate în partea stângă a figurii. Raportul dintre șansele de deces din grupul fibrinolic și cel din grupul de control este afișat pentru fiecare subdiviziune (pătrate colorate), împreună cu CI de 99% (linia orizontală). Rezumatul OR din partea de jos a cifrei corespunde unei reduceri proporționale cu 18% a mortalității la 35 de zile și este foarte semnificativ statistic. Aceasta se traduce printr-o reducere de 18 decese la 1000 de pacienți tratați cu agenți trombolitici. BBB, bloc de ramificație fascicul; TA, tensiunea arterială; SD, abatere standard. (Din fibrinolytic Therapy Trialists [FTT] Collaborative Group:

**Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarct:
Collaborative overview of mortality and major morbidity results from all trials
randomized of peste 1000 patients. Lancet 343:311, 1994).**

**FIGURA 52-8 Scorul de risc TIMI pentru STEMI care prezice mortalitatea la 30 de zile.
h/o, istoricul; HTA, hipertensiune arterială; LBBB, bloc de ramură stângă. (De la
Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, și colab.: Scorul de risc TIMI pentru infarct
miocardic cu supradenivelare a ST: un scor clinic convenabil, lângă pat, pentru
evaluarea riscului la prezentare: un substudiu In TIME II. Circulation 102:2031,
2000.)**

Alteplază (t-PA)

117

527

FIGURA 52-9 Structura moleculară a alteplazei (t-PA), reteplazei (r-PA) și tenecteplazei (TN K). Streptokinaza (SK) este agentul trombolitic cel mai puțin specific pentru fibrină în uz clinic; creșterea progresivă a specificității relative a fibrinei pentru diferitele trombolitice este prezentată în partea de jos. (Modificat din Brener SJ, Topol EJ: Third-generation thrombolytic agents for acute myocardial

infarct. În Topol EJ [ed]: Acute Coronary Syndromes. New York, Marcel Dekker, 1998, p 169.)

intensificarea întârziată, precum și ischemia cu perfuzie de stres cu adenozină și RMN cardiac, oferă informații semnificative de prognostic incremental față de alte variabile clinice și reprezintă o strategie emergentă pentru stratificarea riscului după STEMI⁶⁶⁻⁶⁸.

Complicațiile terapiei fibrinolitice

Complicațiile hemoragice sunt cele mai frecvente, iar hemoragia intracraniană este cea mai gravă complicație a terapiei fibrinolitice; frecvența sa este în general mai mică de 1%, dar variază în funcție de clinic

22-4,5 -

4.0 -

-

3.0 -

-

2.0 -

-

1.0 -

0,5

0

NUMĂR DE FACTORI DE RISC (puncte)

FIGURA 52-10 Estimarea riscului de hemoragie intracraniană (ICH) cu fibrinoliză. Numărul factorilor de risc este suma punctelor pe baza criteriilor stabilite în studiile prezentate. Deși factorii de risc exacti au variat între studii, factorii de risc comuni în fiecare dintre studii includ vârsta crescută, greutatea corporală scăzută și hipertensiunea arterială la internare. Consultați referințele pentru discuții suplimentare. (Date de la Brass IM, Lichtman JH, Wang Y și colab.: Hemoragie intracraniană asociată cu terapia trombolitică pentru pacienții vârstnici cu infarct miocardic acut: Rezultatele proiectului Cooperative Cardiovascular. Stroke 31:1802, 2000.)

caracteristicile pacientului și agentul fibrinolitic utilizat (Fig. 52-10).¹ Sângerarea intracraniană în cadrul fibrinolizei pentru STEMI este asociată cu o rată ridicată a letalității.

Sângerarea non-intracraniană poate duce, de asemenea, la creșterea morbidității, dar este incert dacă este cauzată de o mortalitate generală mai mare, după luarea în considerare a caracteristicilor clinice cu risc mai mare care predispun de asemenea pacienții la sângerare în timpul tratamentului STEMI.^{69,70}

Rapoartele au demonstrat un „pericol precoce” cu terapia fibrinolitica – adică un exces de decese în primele 24 de ore la pacienții tratați cu fibrinolic în comparație cu subiecții de control (în special la pacienții vârstnici tratați la mai mult de 12 ore după debutul simptomelor). Cu toate acestea, acest exces de mortalitate precoce este mai mult decât compensat de decesele prevenite după prima zi, cu o reducere medie a mortalității cu 18% (interval, 13% până la 23%) cu 35 de zile, în comparație cu oferirea de terapie de reperfuzie.

Expunerea recentă la streptococi sau streptokinază produce un anumit grad de rezistență mediată de anticorpi la streptokinază (și anistreplază) la majoritatea pacienților. Deși o astfel de rezistență este doar rar

cu consecințe clinice, pacienții nu trebuie să primească streptokinază pentru STEMI dacă au fost tratați cu un produs de streptokinază în ultimele 6 luni.

Recomandări pentru terapia fibrinolitica

După cum este descris în secțiunile precedente, beneficiile terapiei fibrinolitice la pacienții cu STEMI sunt bine stabilite, cu o îmbunătățire dependentă de timp a ratelor de supraviețuire în primele 12 ore de la debutul simptomelor. Când un pacient ajunge într-o unitate compatibilă cu PCI, PCI primară este modalitatea preferată de terapie de reperfuzie (vezi secțiunea Selectarea strategiei de reperfuzie).^{1,4} Cu toate acestea, multe unități de asistență medicală nu au acces facil la PCI în timp util; dacă se anticipează că întârzierea de la primul contact medical până la efectuarea ICP primară va depăși 120 de minute, administrarea unui fibrinolic este indicată pentru tratamentul STEMI în decurs de 12 ore de la debut, în absența contraindicațiilor. risc scăzut de sângerare care sunt văzute inițial foarte devreme în cursul cursului.¹

Alegerea agentului

Alegerea fibrinolicului în sistemele spitalicești este în general condusă de dorința de a stabili protocoale consistente în cadrul sistemului de îngrijire a sănătății, cântărind ușurința dozării, costul și alte preferințe instituționale. La pacienții văzuți precoce cu risc acceptabil de sângerare, un regim de fibrină de intensitate ridicată, cum ar fi t-PA accelerat, reteplază sau tenecteplază, este de obicei de preferat. state. La pacienții care urmează să fie tratați cu un fibrinolic și la care t-PA ar fi fost selectat ca agent de elecție în trecut, considerăm că clinicienii ar trebui să ia în considerare acum utilizarea unui fibrinolic în bolus, cum ar fi reteplaza sau tenecteplaza. Motivul pentru această recomandare este că fibrinoliticele în bolus sunt ușor de administrat, au o șansă mai mică de erori de medicație (și creșterea asociată a mortalității atunci când apar astfel de erori) și sunt asociate cu mai puține sângeri non-cerebrale – precum și oferind potențial pentru tratament prespitalicesc.⁶⁴

Terapie târzie

În studiile LATE și EMERAS nu s-a demonstrat niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea, când fibrinoliticele au fost administrate în mod obișnuit la pacienți între 12 și 24 de ore, deși credem că este încă rezonabil să se ia în considerare terapia fibrinolică atunci când PCI nu este disponibilă pentru pacienții selectați corespunzător, cu dovezi clinice și/sau electrocardiografice de ischemie în curs de desfășurare în decurs de 12 până la 24 de ore de risc hemodinamic sau de risc hemodinamic mare. instabilitate. Durerea toracică persistentă târziu după apariția simptomelor se corelează cu o incidență mai mare a fluxului colateral sau anterograd în zona de infarct și, prin urmare, este un marker al miocardului viabil care ar putea fi salvat. Deoarece pacienții vârstnici tratați cu agenți fibrinolitici la mai mult de 12 ore de la apariția simptomelor au un risc crescut de ruptură cardiacă, considerăm că este de preferat limitarea administrării tardive a unui fibrinolic la pacienții mai tineri de 65 de ani cu ischemie în curs de desfășurare, în special la cei cu infarcte anterioare mari. Un pacient în vârstă cu simptome ischemice în curs de desfășurare, dar inițial văzut târziu (>12 ore) este probabil mai bine gestionat cu PCI decât cu terapia fibrinolică.

Considerații generale

Înainte de instituirea terapiei fibrinolitice, trebuie luată în considerare nevoia pacientului de cateterism intravascular, așa cum ar fi necesar pentru plasarea unei linii de monitorizare a presiunii arteriale, a unui cateter de arteră pulmonară pentru monitorizarea hemodinamică sau a unui stimulator cardiac transvenos temporar. Dacă oricare dintre acestea este necesar, în mod ideal ar trebui să fie plasate cât mai repede posibil înainte de perfuzia agentului fibrinolic. Dacă astfel de proceduri necesită o întârziere suplimentară de mai mult de 30 de minute, acestea trebuie amânate cât mai mult posibil după începerea terapiei fibrinolitice. În primele ore după instituirea terapiei fibrinolitice, o astfel de cateterizare trebuie efectuată numai dacă este crucială pentru supraviețuirea pacientului, iar apoi trebuie alese locuri în care sângerarea excesivă poate fi controlată (de exemplu, cateterizarea venei subclaviei trebuie evitată).

Administrarea anticoagulantelor și a agenților antiplachetari ca adjuvant la tromboliza este discutată în detaliu într-o secțiune ulterioară (vezi Terapia anticoagulantă și antiplachetă).

Fibrinoliza intracoronariană

În practica contemporană, pacienții sunt mai susceptibili de a fi tratați cu PCI. Această evoluție a reînviat conceptul de administrare a agenților fibrinolitici pe cale intracoronară, dar eforturile actuale sunt în mare măsură limitate la utilizarea adjuvantă în timpul procedurilor complicate de PCI.⁷¹

Strategii de reperfuzie bazate pe cateter (vezi și capitolul 55)

Reperfuzia arterei de infarct poate fi realizată și printr-o strategie bazată pe cateter. Această abordare a evoluat de la trecerea unui cateter cu balon peste un ghidaj pentru a include

acum terapie antiplachetă orală puternică, opțiuni multiple pentru anticoagulante, stenturi coronariene și trombectomie.¹ Când PCI este utilizată ca terapie de reperfuzie primară la pacienții cu STEMI, este denumită PCI directă sau primară (vezi Fig. 52-1). După ce fibrinoliza nu a reușit să reperfuzeze vasul de infarct sau este prezentă o stenoză severă în vasul de infarct, poate fi efectuată PCI de salvare (Fig. 52-1). O strategie de angiografie întârziată de rutină și PCI după o terapie fibrinolică reușită poate fi, de asemenea, luată în considerare (Fig. 52-1).^{72,73} În cele din urmă, o abordare conservatoare a PCI elective numai atunci când apare ischemie spontană sau provocată de efort poate fi utilizată pentru a gestiona pacienții cu STEMI, indiferent dacă aceștia au primit un curs anterior de terapie fibrinolică primară sau fără terapie primară reperfuzie (fig.12). ICP și managementul stenozelor semnificative în arterele coronare nevinovate sunt discutate în Capitolul 55. Acest capitol discută luarea deciziilor cu privire la selecția terapiei inițiale de reperfuzie și deciziile privind trimiterea pentru ICP la pacienții care au suferit fibrinoliză inițială (vezi și Capitolul 55).

Reperfuzie chirurgicală

În ciuda îmbunătățirii extinse a conservării intraoperatorii cu cardioplegie și hipotermie și a numeroaselor tehnici chirurgicale, furnizarea reperfuziei chirurgicale în timp util nu este posibilă din punct de vedere logistic. Prin urmare, pacienții cu STEMI care sunt candidați pentru reperfuzie ar trebui să fie supuși fie fibrinolizei, fie ICP. Cu toate acestea, în prezent, pacienții cu STEMI sunt îndrumați pentru bypass coronarian (CABG) pentru una dintre următoarele indicații: ischemie persistentă sau recurentă în ciuda fibrinolizei sau PCI primară cu boală coronariană reziduală care nu poate fi supusă PCI, anatomie coronariană cu risc ridicat (de exemplu, stenoza principală stângă) descoperită la cateterismul inițial sau o complicație severă a STEMI ventriculare sau o complicație severă a septului STEMI. regurgitare cauzată de disfuncția mușchilor papilari. Pacienții cu STEMI cu instabilitate ischemică și hemodinamică severă continuă vor beneficia probabil de revascularizare de urgență.

Pacienții care au fost supuși cu succes fibrinolizei, dar au importante stenoze reziduale și din motive anatomice sunt mai pretați pentru revascularizare chirurgicală decât pentru ICP au fost supuși CABG cu rate destul de scăzute de mortalitate (=4%) și morbiditate, cu condiția ca procedura să fie efectuată la mai mult de 24 de ore după STEMI; pacienții care necesită CABG de urgență sau de urgență în 24 până la 48 de ore de STEMI au rate de mortalitate între 12% și 15%.¹ Când intervenția chirurgicală este efectuată în condiții urgente cu ischemie activă și continuă sau șoc cardiogen, ratele mortalității operatorii sunt mai mari, reflectând în mare parte starea generală a pacientului care a necesitat o intervenție chirurgicală de urgență.

Selectarea strategiei de reperfuzie

Când este efectuată rapid după sosirea la un centru cu experiență, PCI primară este superioară terapiei de reperfuzie farmacologică.^{1,74,75.}

Proba/meta-

intervenție coronariană

intervenție coronariană și abciximab

Moarte

Reinfarct miocardic

Hemoragie intracraniană

52

2D

20

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: management

Experiență mai
bine

Ctrl
mai bine

Experiență mai
bine

Ctrl
mai bine

Experiență mai
bine

Ctrl
mai bine

0,5

1.0

1.5

0.0 0.5 1.0 1.5 0.00.51.0 1.52.02.5

FIGURA 52-11 Efectul relativ al tratamentului asociat cu mai multe modalități de reperfuzie acută la pacienții cu STEMI. Datele sunt RUP și CI 95%. Ctrl = control; EXP = experimental. (Modificat din Boersma E, Mercado N, Poldermans, et al: Acute myocardial infarct. Lancet 361:851, 2003.)

Cu toate acestea, luarea deciziilor pentru pacienții individuali rămâne complexă în ceea ce privește forma optimă de terapie de reperfuzie atunci când se anticipează o întârziere până când poate fi efectuată PCI, cum ar fi în centrele fără disponibilitatea de 24 de ore a PCI primară.¹ Această controversă a fost dificil de rezolvat în contextul unei baze de dovezi dinamice și a absenței unor studii definitive cu putere adecvată de reperfuzie la pacienții cu

o opțiune primară de reperfuzie nu la pacienții cu STEMI primar. Mai mult, agenții fibrinolitici mai noi și combinațiile de tratamente adjuvante au îmbunătățit măsurile medicale pentru restabilirea și menținerea fluxului în artera infarctului (Fig. 52-11). În același timp, îmbunătățirile facilităților de laborator de cateterism, stenturile noi, evoluția terapiei antitrombotice adjuvante, dispozitivele de aspirație a trombilor și dezvoltarea sistemelor colaborative pentru transfer rapid pentru terapia invazivă au îmbunătățit eficacitatea și siguranța PCI primară la pacienții cu STEMI, inclusiv cei transferați pentru PCI primară (vezi capitolul 5 și volume mai bune ale operatorilor). la pacienții cu STEMI.⁷⁷ Selectarea formei optime de terapie de reperfuzie implică așadar judecăți atât cu privire la resursele sistemului, cât și la caracteristicile individuale ale pacientului.

Pentru pacienții care ajung la un centru PCI primar cu experiență, PCI primară ar trebui efectuată la cei cu STEMI care sunt observați în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor și la cei cu sosire ulterioară care au ischemie sau șoc în curs. La pacienții transportați în centre care nu sunt capabile de ICP, trebuie luate în considerare următoarele aspecte în alegerea abordării reperfuziei (vezi Fig. 52-1 și Tabelul 52-4):

Timpul de la debutul simptomelor până la inițierea terapiei de reperfuzie: PCI este de preferat la pacienții cu sosire târzie, în special cei observați inițial la mai mult de 12 ore după debutul simptomelor.

Riscul de deces după STEMI: beneficiul de mortalitate asociat cu PCI este cel mai mare la pacienții cu cel mai mare risc de mortalitate; beneficiul PCI în ceea ce privește mortalitatea scade progresiv pe măsură ce riscul pacientului de deces din cauza STEMI scade astfel încât avantajul PCI în ceea ce privește mortalitatea nu mai este evident la pacienții a căror rată a mortalității la 30 de zile este estimată a fi între 2% și 3% dacă sunt tratați cu terapie fibrinolitică.

Prezența șocului: Pacienții aflați în șoc cardiogen au o supraviețuire îmbunătățită dacă sunt tratați cu o strategie de revascularizare precoce (PCI și/sau CABG după cum este indicat).

Risc de sângerare: La pacienții cu risc crescut de sângerare, în special hemoragie intracraniană, luarea deciziilor terapeutice favorizează puternic o strategie de reperfuzie bazată pe PCI (vezi Fig. 52-10). Dacă PCI nu este disponibilă, beneficiul reperfuziei farmacologice trebuie echilibrat cu riscul de sângerare. O analiză de decizie sugerează că atunci când PCI nu este disponibilă, terapia fibrinolitică ar trebui să fie în continuare favorizată față de tratamentul fără reperfuzie până când riscul de sângerare care pune viața în pericol depășește 4%.

Timpul necesar pentru transportul la un centru PCI calificat: cel mai mare impediment operațional pentru implementarea de rutină a unei strategii de reperfuzie PCI este întârzierea necesară pentru transportul la un centru PCI calificat (Fig. 52-12; vezi, de asemenea, Fig. 52-1 și Tabelul 52-1). să fie superioară fibrinoliza administrată la un spital local.^{78,79} Dacă întârzierea implementării ICP primară este substanțială, totuși, se pierde avantajul de mortalitate față de administrarea unui agent specific fibrinei. Cea mai bună estimare a

întârzierii la care se pierde acest avantaj este de 1 până la 2 ore, dar poate varia în funcție de momentul evaluării inițiale și de gradul de risc al miocardului.⁷⁸

Pe baza considerațiilor menționate mai sus, clinicienii ar trebui să facă o evaluare integrată a timpului de la apariția simptomelor (vezi Fig. 52-1, 52-2 și 52-3), a riscului de deces după STEMI (vezi Fig. 52-8), a riscului de sângerare dacă se administrează un fibrinolitic (a se vedea fig. Centru PCI (vezi Fig. 52-1 și 52-3). Reducerea acestei decizii la a

Abordarea „one-size-fits-all” nu este posibilă. ICP primară este în general preferată, cu excepția cazului în care un pacient cu risc scăzut de sângerare ajunge foarte devreme după apariția simptomelor (1 până la 2 ore) într-un spital care nu este capabil să utilizeze PCI și se anticipează că întârzierea transferului pentru ICP primară va fi lungă (Fig. 52-12). Atunci când fibrinoliza este efectuată precoce, în special în cadrul prespitalicesc, și este urmată de angiografie coronariană și PCI atunci când este cazul, rata de supraviețuire la un an este comparabilă cu cea atinsă cu PCI primară.⁸⁰ Important, atunci când diagnosticul de STEMI este pus la îndoială, o strategie invazivă este în mod clar strategia preferată, deoarece nu numai că furnizează informații cheie de diagnostic fără riscul pacientului, ci și despre simptomele intracrane ale pacientului. hemoragie asociată cu fibrinoliză.

Trimitere pentru angiografie cu intenție de revascularizare după fibrinoliză inițială

Pacienții cu STEMI care sunt tratați inițial prin fibrinoliză într-un centru care nu are capacitatea de ICP pot fi adecvați pentru transferul pentru angiografia coronariană din cauza dezvoltării șocului cardiogen sau a insuficienței cardiace severe, pentru perfuzia eșuată cu un fibrinolitic sau ca parte a unei strategii invazive la pacienții stabili cu intenția de a efectua PCI 3 până la 24 de ore după fibrinoliză (Fig. 52-1). Performanța PCI la pacienții cu STEMI și șoc a fost discutată.

Studiile pacienților supuși angiografiei și ICP după suspectarea eșecului reperfuziei cu fibrinoliză au demonstrat o tendință către o rată mai scăzută a mortalității și rate semnificativ mai scăzute de IM recurent și insuficiență cardiacă la cei tratați cu PCI de salvare față de terapia medicală continuă, inclusiv readministrarea unui agent fibrinolitic. În studiul REACT (Rapid Early Action for Coronary Treatment), pacienții cu reperfuzie suspectată eșuată la 90 de minute după criterii electrocardiografice au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele trei brațe de tratament: PCI de salvare, îngrijire conservatoare sau terapie fibrinolitică repetată. Compoziția decesului, reinfarctului, accidentului vascular cerebral sau insuficienței cardiace severe la 6 luni a fost semnificativ mai mică la pacienții repartizați aleatoriu pentru salvarea PCI decât în celelalte două grupuri de tratament.

Opțiunea de administrare a unui agent fibrinolitic în spitalele care nu sunt capabile de PCI, urmată de transfer de rutină pentru angiografie și PCI, dacă este indicată, a fost avansată ca o strategie atractivă pentru a oferi terapie de reperfuzie în timp util și pentru a aranja un transfer „non-urgență” pentru procedurile ulterioare pentru a reduce riscul de reinfarct ulterior. Această abordare este susținută indirect de analize retrospective ale trialurilor de terapie fibrinolitică care sugerează un risc mai scăzut de IM recurent și o rată mai mică a

mortalității la 2 ani la pacienții care au suferit ulterior ICP precoce. Studiile limitate randomizate care evaluează o strategie de cateterism de rutină după fibrinoliză au oferit rezultate mixte. Cu toate acestea, în general, aceste studii au sugerat îmbunătățiri ale rezultatelor clinice la pacienții transferați pentru cateterism precoce, în special cei cu risc mai mare de deces și ischemie recurentă (Fig. 52-13). transferul pentru angiografie versus îngrijirea conservatoare a redus obiectivul final al decesului, IM recurent, ischemie recurentă, insuficiență cardiacă nouă sau agravată sau șoc la 30 de zile.⁷³ Într-o meta-analiză care a inclus șapte studii randomizate de transfer timpuriu pentru cateterizare, o strategie de cateterizare precoce de rutină după fibrinoliză a fost asociată cu o reducere statistic semnificativă a incidenței decesului la infarct miocardic la 1 an și fără o reducere statistic semnificativă a zilelor decesului¹³ o creștere a riscului de sângerare majoră.⁸¹ În special, studiile clinice care au evaluat evaluarea invazivă de rutină după fibrinoliză inițială au folosit o fereastră de timp de 0 până la 24 de ore pentru strategia „invazivă timpurie”, susținând astfel transferul mai devreme după administrarea terapiei fibrinolitice, chiar și pentru pacienții fără caracteristici cu risc ridicat. Deși credem că, probabil, vor exista beneficii continue chiar și peste 24 de ore la pacienții cu o arteră de infarct patent, dar stenotică după reperfuzia inițială cu succes, ferestrele de timp ulterioare nu au fost examinate direct. Din cauza riscului crescut de sângerare asociat, cateterizarea foarte precoce (<2 până la 3 ore) după administrarea terapiei fibrinolitice cu intenția de a efectua revascularizare ar trebui rezervată pacienților cu dovezi de fibrinoliză eșuată și risc miocardic semnificativ, pentru care PCI de salvare ar fi adecvată. În plus, atunci când se suspectează că STEMI a apărut printr-un mecanism altul decât ocluzia trombotică la locul plăcii aterosclerotice, angiografia coronariană poate oferi informații de diagnostic și terapie specifică directă.

În concluzie, angiografia coronariană întârziată cu PCI a arterei infarctului este indicată la pacienții tratați inițial cu o strategie neinvazivă (adică, cu fibrinoliză sau fără terapie de reperfuzie) care devin instabili după dezvoltarea șocului cardiogen, insuficiență cardiacă acută severă sau angină instabilă postinfarct, cu condiția ca managementul invaziv să nu fie considerat inutil (inutil sau inadecvat).

Întârzierea PCI pare a fi, de asemenea, rezonabilă la pacienții cu fibrinoliză eșuată sau cu reocluzie a arterei infarctului sau la cei care demonstrează ischemie reziduală semnificativă în timpul spitalizării după un tratament inițial neinvaziv. Beneficiile PCI de rutină (non-ischemie) pe o stenoză semnificativă angiografică într-o arteră de infarct patentă la mai mult de 24 de ore după STEMI sunt mai puțin bine stabilite, iar PCI întârziată pe o arteră de infarct total ocluză mai mult de 24 de ore după STEMI nu ar trebui efectuată la pacienții stabili clinic, fără dovezi ale unei stări severe¹.

Pacienți neeligibili pentru terapia de reperfuzie

Terapia cu aspirină și antitrombină poate fi prescrisă pacienților care nu sunt candidați pentru reperfuzie acută din cauza lipsei de disponibilitate a PCI și a contraindicațiilor pentru fibrinoliză. În cazul contraindicațiilor absolute ale fibrinolizei (vezi Tabelul 52-4) și

al lipsei accesului la facilitățile PCI, terapia antitrombotică trebuie inițiată din cauza șanselor mici, dar limitate.

TABELUL 52-6 Indicații pentru angiografia coronariană la pacienții care au fost tratați cu terapie fibrinolică sau care nu au primit terapie de reperfuzie

*Deși circumstanțele individuale variază, stabilitatea clinică este definită ca absența debitului scăzut, hipotensiune arterială, tahicardie persistentă, șoc aparent, tahiaritmii ventriculare sau supraventriculare simptomatice de grad înalt și ischemie recurentă spontană.

COR = clasa de recomandare; IC = insuficiența cardiacă; LOE = nivelul de evidență.

De la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 61:e78, 2013.

(=10%) de restabilire a fluxului TIMI de grad 3 în vasul infarctului și scăderea șanselor de complicații trombotice ale STEMI.

Terapia anticoagulantă și antiplachetă

Terapia anticoagulantă

Motivul administrării acute a terapiei anticoagulante la pacienții cu STEMI include stabilirea și menținerea permeabilității arterei legate de infarct, indiferent dacă pacientul primește terapie fibrinolică (Fig. 52-14) și prevenirea trombozei venoase profunde, embolismului pulmonar, formării de trombus ventricular și cerebral.

Efectul heparinei asupra mortalității

Studiile randomizate ale pacienților cu STEMI efectuate în era prefibrinolică au arătat un risc mai scăzut de reinfarct, embolie pulmonară și accident vascular cerebral la cei cărora li s-a administrat heparină intravenoasă, susținând astfel administrarea de heparină la pacienții cu STEMI netratați cu terapie fibrinolică. Odată cu introducerea erei fibrinolitice și, mai important, după publicarea studiului ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), situația a devenit mai complicată din cauza dovezilor puternice ale unei

reducerea substanțială a mortalității cu aspirina în monoterapie și date confuze și contradictorii cu privire la raportul risc-beneficiu al heparinei utilizate ca adjuvant la aspirina sau în combinație cu aspirină și un agent fibrinolic. 0,03) și apar mai puține trei infarcte recurente ($P = 0,04$), dar în detrimentul a trei episoade de sângerare majore ($P = 0,001$).⁸²

ALTE EFECTE ALE HEPARINEI. Mai multe studii angiografice au examinat rolul terapiei cu heparină în stabilirea și menținerea permeabilității arterei legate de infarct la pacienții cu STEMI. Deși dovezile care favorizează utilizarea heparinei pentru creșterea permeabilității arterei infarctului atunci când este prescris un agent fibrinolitic specific fibrinei nu sunt concludente, sugestia unui beneficiu pentru mortalitate și ameliorarea trombilor ventriculari stângi după STEMI indică faptul că utilizarea heparinei timp de cel puțin 48 de ore după fibrinoliză este prudentă¹.

Cea mai gravă complicație a terapiei anticoagulante este sângerarea (vezi capitolul 82), în special hemoragia intracraniană, când se prescriu agenți fibrinolitici.⁸³ Evenimentele hemoragice majore apar mai frecvent la pacienții cu greutate corporală mică, vârstă înaintată, sex feminin, prelungire marcată a timpului de tromboplastină parțială activată (APTT) și performanță de 10090 secunde până la procedura invazivă. Monitorizarea frecventă a APTT reduce riscul de complicații hemoragice majore la pacienții tratați cu heparină. Trebuie remarcat, totuși, că în primele 12 ore după terapia fibrinolitică, APTT poate fi crescut ca urmare a agentului fibrinolitic în monoterapie (în special dacă se administrează streptokinaza), făcând astfel dificilă interpretarea cu precizie a efectelor unei perfuzii cu heparină asupra stării de coagulare a pacientului.

Agenți antitrombotici mai noi

Dezavantajele potențiale ale heparinei nefracționate includ dependența de antitrombină III pentru inhibarea activității trombinei, sensibilitatea la factorul trombocitar 4, incapacitatea de a inhiba trombina legată de cheag, variabilitatea marcată între pacienți a răspunsului terapeutic și nevoia de monitorizare frecventă a APTT. Chiar și cu nomogramele standardizate de dozare bazate pe greutate, mai puțin de 35% din măsurătorile inițiale APTT se află în intervalul terapeutic⁸⁴. Un efort de a evita aceste dezavantaje ale heparinei nefracționate a stimulat interesul pentru dezvoltarea anticoagulantelor alternative.

HIRUDIN ȘI BIVALIRUDIN. La pacienții supuși fibrinolizei, inhibitorii direcți ai trombinei, cum ar fi hirudina sau bivalirudina, reduc incidența IM recurent cu 25% până la 30% în comparație cu heparina, dar nu au redus mortalitatea. În plus, atât hirudina, cât și bivalirudina provoacă rate mai mari de sângerare majoră decât heparina atunci când sunt utilizate cu agenți fibrinolitici.⁸⁵ În schimb, atunci când sunt administrate pentru o perioadă scurtă de timp ca adjuvant la PCI primară în HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct), trialpen (heparin plus label) inhibitorii glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, au dus la o rată redusă de sângerare majoră la 30 de zile sau evenimente cardiovasculare adverse majore, inclusiv deces, reinfarct, revascularizare a vasului țintă pentru ischemie și accident vascular cerebral (RR, 0,76; interval de încredere [IC] 95%, 0,63 până la = 0,95%, reducere semnificativă cu 0,9%; în sângerări majore. Este important că tratamentul cu bivalirudină a redus semnificativ mortalitatea la 30 de zile și la 1 an (Fig. 52-15).⁸⁶ Bivalirudina a fost asociată cu un risc precoce crescut de tromboză a stentului, demonstrând astfel un compromis precoce între sângerare și eficacitatea antitrombotică. sângerare.^{87a,87b} **HEPARINE CU GREUTATE**

MOLECULARĂ MICĂ. Avantajele heparinelor cu greutate moleculară mică (HBPM) includ un efect anticoagulant stabil, de încredere, o biodisponibilitate ridicată care permite administrarea pe cale subcutanată și un raport ridicat anti-Xa-anti-IIa care produce blocarea cascadei de coagulare într-o locație din amonte și ducând la o scădere marcată a generării de trombine. În comparație cu heparina nefracționată, rata de reperfuzie precoce (60 până la 90 de minute) a arterei infarctului, evaluată fie angiografică, fie prin mijloace neinvazive, nu este îmbunătățită prin administrarea de HBPM. Ratele de reocluzie a arterei de infarct, reinfarctul sau evenimentele ischemice recurente, totuși, par să fie reduse cu HBPM.⁸⁸ Acest efect poate sta la baza reducerii semnificative a IM recurent cu o strategie de anticoagulare extinsă cu HBPM sau un antagonist al factorului Xa față de terapia standard, la pacienții cu STEMI supuși fibrinolizei.

În comparație cu placebo, reviparina HBPM a redus semnificativ incidența decesului, a infarctului miocardic recurent sau a accidentului vascular cerebral la 30 de zile la 15.570 de pacienți cu STEMI, dintre care 73% au primit un fibrinolic (predominant un agent nespecific al fibrinei). parte a unei strategii de reperfuzie farmacologică în era fibrinolică.⁸⁹

Mai multe studii au comparat o HBPM cu heparină nefracționată ca parte a unei strategii de reperfuzie farmacologică și au demonstrat că HBPM este superioară.⁸⁹ În studiul ASSENT (Evaluarea siguranței și eficacității unui nou trombolitic) 3, enoxaparina (bolus intravenos de 30 mg, urmată de 1 mg/kg în injecție la fiecare 1 1 1 1 1 1 de la spital)⁹⁰ a redus mortalitatea la 30 de zile, reinfarctul în spital sau ischemia refractară în spital în comparație cu heparina nefracționată (RR, 0,74; 95% CI, 0,63 până la 0,87). Rata hemoragiei intracraniene a fost similară cu heparina nefracționată și enoxaparina (0,93% față de 0,88%; P = 0,98). Studiul ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarct Treatment-Thrombolysis in Myocardial Infarct [25]) a testat într-un design dublu-orb, dublu-manichin, ipoteza că o strategie a enoxaparinei (ajustată în funcție de vârstă și de indicele renal pentru durata)

SÂNGERARE

P < 0,001 P = 1,0 P = 0,048

UFH + GPIIb/IIIa

Bivalirudin

spitalizarea a fost superioară strategiei antitrombinice convenționale de administrare a heparinei nefracționate timp de 48 de ore după fibrinoliză. 0,001) în reinfarct și o tendință favorabilă nesemnificativă asupra mortalității globale (P = 0,11). Această îmbunătățire a IM recurent a fost echilibrată cu o creștere a incidenței sângerărilor majore (1,4% și 2,1%, P = 0,001). Într-o meta-analiză a studiilor cu HBPM versus heparină nefracționată, HBPM a redus în mod clar IM recurent, dar cu un model de sângerare crescută (Fig. 52-16B).

FACTOR PARENTERAL Xa ANTAGONISTI. Studiul OASIS-6 (Organizația pentru Evaluarea Strategiilor pentru Sindroame Ischemice) a evaluat antagonistul specific al factorului Xa fondaparinux (2,5 mg subcutanat) la 12 092 de pacienți cu STEMI. heparină nefracționată timp de 48 de ore când medicul curant a considerat că este indicată heparina (strat II). Fondaparinux a redus compozitul de deces sau reinfarct în stratul I (hazard ratio [HR], 0,79; 95% CI, 0,68 la 0,92), dar nu și în stratul II (HR, 0,96; 95% CI, 0,81 la 1,13). Astfel fondaparinux a fost superior placebo (stratul I), dar a dat rezultate similare cu cele obținute cu heparina nefracționată (stratul II). Rezultatul pacienților din stratul II cărora li s-a efectuat PCI a avut tendința de a fi mai rău atunci când a fost utilizat fondaparinux decât atunci când a fost utilizată heparină nefracționată, probabil din cauza unui risc crescut de tromboză a cateterului.

FACTORUL ORAL IIA ȘI FACTORUL Xa ANTAGONISTI. Vezi secțiunea Prevenirea secundară a infarctului miocardic acut.

Recomandări pentru Terapia Anticoagulantă ANTICOAGULAREA CU FIBRINOLĂ

SIS. Având în vedere rolul pivot al trombinei în patogeneza STEMI, terapia antitrombotică rămâne o intervenție importantă (vezi Fig. 55-14). Un regim de bolus intravenos de heparină nefracționată de 60 unități/kg până la maximum 4000 unități, urmat de o perfuzie inițială de la 12 unități/kg/h până la maximum 1000 unități/oră timp de 48 de ore, ajustat pentru a menține APTT la un control de 1,5 până la de 2 ori (=50 secunde), terapie eficientă la pacienții cu fibrinoză este de 70 secunde. Cu toate acestea, perfuziile de heparină nefracționată sunt greoaie de administrat și oferă niveluri nesigure de anticoagulare care necesită măsurători frecvente ale APTT pentru a ajusta viteza de perfuzie.

Atât studiile ExTRACT-TIMI 25, cât și OASIS-6 au indicat că administrarea prelungită a unui anticoagulant pe durata spitalizării este benefică în comparație cu practica anterioară de administrare a heparinei nefracționate doar timp de 48 de ore, cu excepția cazului în care au fost prezente indicații clare pentru continuarea anticoagulantei. În consecință, pacienții gestionați cu terapie de reperfuzie farmacologică ar trebui să primească terapie anticoagulantă timp de minim 48 de ore și, de preferință, pe durata spitalizării după STEMI, până la 8 zile. Enoxaparina sau fondaparinuxul sunt de preferat atunci când se planuiește administrarea unui anticoagulant mai mult de 48 de ore la pacienții cu STEMI tratați cu un fibrinolitic.¹ Enoxaparina trebuie administrată în funcție de vârstă, greutate și clearance-ul creatininei și trebuie administrată în bolus intravenos, urmată în 15 minute de spitalizarea sau injectarea subcutanată până la 8 zile. revascularizare. Fondaparinux trebuie administrat ca doză inițială intravenoasă, urmată în 24 de ore de injecții subcutanate zilnice dacă clearance-ul creatininei estimat este mai mare de 30 ml/min. Dacă PCI este efectuată la un pacient tratat cu fondaparinux, este necesară administrarea concomitentă a unui agent antitrombinic suplimentar cu activitate anti-factor Ila.

La pacienții cu antecedente cunoscute de trombocitopenie indusă de heparină, bivalirudina în asociere cu streptokinaza este utilă.

RR (95% CI)

Mortalitatea de 7 zile

Mortalitatea la 30 de zile

Reinfarct de 7 zile —<>—

eu 1

1 1,0 10,0

Favorizează LMWH Favorizează UFH

B RR cu 95% CI

FIGURA 52-16 Comparăția enoxaparinei cu heparina nefracționată (HNF) ca terapie adjuvantă la pacienții cu STEMI care primesc fibrinoliză. A, Rezultatele primare din studiul ExTRACT-TIMI 25 care arată că rata obiectivului primar (deces sau IM nonfatal) la 30 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul cu enoxaparină decât în grupul cu HNF (9,9% față de 12%, $P < 0,001$ prin testul log-rank). Linia verticală întreruptă indică comparația din ziua 2 (comparație farmacologică directă), moment în care a fost observată o tendință în favoarea enoxaparinei. B, Rezultatele unei meta-analize a șapte studii clinice controlate randomizate ale HBPM versus HNF, inclusiv 27.577 de pacienți cu STEMI. Sunt prezentate rezultatele individuale ale decesului de orice cauză, reinfarctului și sângerării majore pe parcursul a 7 zile. (De la Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, și colab.: Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial Infarct. *N Engl J Med* 354:1477, 2006; și Singh S, Bahekar A, Moinar J, și colab.: Adjuvant cu greutate moleculară scăzută în adjuvantul heparitic cu greutate redusă Infarctul miocardic cu supradenivelare a ST: o metaanaliza a studiilor de control randomizate *Clin Cardiol* 32:358, 2009.)

alternativă la heparină.¹ Pentru pacienții care sunt trimiși pentru CABG, heparina nefracționată este antitrombina preferată. Atunci când a fost utilizată o antitrombină alternativă, administrarea acesteia trebuie întreruptă la un interval suficient de lung înainte de intervenția chirurgicală pentru a evita anticoagularea dublă atunci când pacientul intră în sala de operație și primește heparină nefracționată.

ANTICOAGULAȚIE ADJUNCTIVĂ PENTRU INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ PRIMARĂ (Vezi capitolul 55). Fie heparina nefracționată, fie bivalirudina este recomandată ca anticoagulant pentru a susține ICP primară, bivalirudina fiind preferată la pacienții cu risc crescut de sângerare.^{1,86} Fondaparinuxul nu este recomandat ca singur anticoagulant în acest cadru.¹ HBPM nu a avut o evaluare suficientă în ICP primară pentru a formula recomandări de tratament. Unii

investigatori care au utilizat enoxaparina pentru a susține PCI primară pentru STEMI administrează 0,5 mg/kg intravenos în momentul procedurii.

PACIENȚI TRATAȚI FĂRĂ TERAPIE DE REPERFUZIE. Tratamentul cu un anticoagulant este rezonabil, iar agenții care s-au dovedit a fi mai eficienți decât heparina nefracționată în alte grupuri cu STEMI pot fi preferați. De exemplu, la pacienții cu STEMI care nu primesc terapie de reperfuzie, fondaparinux reduce numărul de deces sau IM recurent fără o creștere a sângerării severe în comparație cu placebo sau heparină nefracționată.⁹⁴

Terapia antiagregant plachetar

Trombocitele joacă un rol major în răspunsul la perturbarea plăcii arterelor coronare, în special în faza incipientă a formării trombului. Trombocitele sunt, de asemenea, activate ca răspuns la fibrinoliză, iar trombii bogăți în trombocite sunt mai rezistenți la fibrinoliză decât fibrina și trombii bogăți în eritrocite (vezi Fig. 52-14). Astfel, există o bază științifică solidă pentru inhibarea agregării plachetare la toți pacienții cu STEMI, indiferent de strategia de management al reperfuziei. Agentul cel mai larg testat a fost aspirina, iar tratamentul cu aspirină și un al doilea agent antiagregant plachetar - cum ar fi clopidogrel, prasugrel sau ticagrelor - a devenit standardul de îngrijire pentru pacienții cu STEMI.

Terapia antiagregant plachetar cu fibrinoliza

Studiul ISIS-2 a fost cel mai mare studiu de aspirina la pacienții cu STEMI; a furnizat cea mai puternică dovadă că aspirina reduce mortalitatea la astfel de pacienți.⁹⁵ Spre deosebire de observațiile unui efect de mortalitate dependent de timp al terapiei fibrinolitice, reducerea mortalității cu aspirina a fost similară la pacienții tratați în decurs de 4 ore (reducere de 25% a mortalității), între 5 și 12 ore (reducere de 21% (21% și 2413) și între 2413 și 24%. O reducere totală de 23% a mortalității cu aspirina a avut loc în ISIS-2, care a fost în mare parte suplimentară la reducerea cu 25% a mortalității cauzate de streptokinază, astfel încât pacienții care au primit ambele terapii au experimentat o reducere de 42% a mortalității. Reducerea mortalității a fost de până la 53% la pacienții care au primit atât aspirină, cât și streptokinază în decurs de 6 ore de la simptome.

Trombii arteriali obstructivi bogati in trombocite rezista la fibrinoliza si au o tendinta crescuta de reocluzie dupa reperfuzia initiala cu succes la pacientii cu STEMI. În ciuda inhibării ciclooxygenazei (COX) de către aspirina, activarea trombocitelor care duce la agregarea trombocitelor și formarea crescută a trombinei continuă prin căi independente de tromboxan A₂.²¹ Adăugarea altor agenți antiplachetari la aspirină a adus beneficii pacienților cu STEMI. Inhibitorii receptorului de adenosin difosfat P₂Y₁₂ ajută la prevenirea activării și agregării trombocitelor. În studiul CLARITY-TIMI (Clopidogrel ca terapie adjuvantă de reperfuzie-Tromboliza în infarctul miocardic) ²⁸, adăugarea clopidogrelului inhibitor P₂Y₁₂ la tratamentul de bază cu aspirină la pacienții cu STEMI care au fost mai tineri de 75 de ani și au primit terapie fibrinolică, a redus riscul de fibrinolitic, apariția riscului de apariție a reinfarctului și a reacției clinice. reocluzia unei

artere de infarct reperfuzată cu succes (Fig. 52-17).⁹⁶ Un substudiu electrocardiografic ST Resolution (STRes) de la CLARITY-TIMI 28 a oferit o perspectivă asupra mecanismului beneficiului clopidogrelului în STEMI. Nu s-a observat nicio diferență în rata STR-urilor complete între grupurile tratate cu clopidogrel și placebo la 90 de minute (38,4% față de 36,6%). Atunci când pacienții au fost stratificați pe categorii de STR, tratamentul cu clopidogrel a dus la un beneficiu mai mare la cei cu dovezi de STR precoce, cu șanse mai mari de a avea o arteră deschisă la angiografia târzie la pacienții cu STR parțial (odds ratio [OR], 1,4; P = 0,04) sau complet (OR, 2; P = 0,001) ameliorări evidente la STR 90 minute, dar fără ameliorări evidente la STR. (OR, 0,89; P = 0,48) (P pentru interacțiune = 0,003). Clopidogrelul a fost, de asemenea, asociat cu o reducere semnificativă a șanselor de deces în spital sau de IM la pacienții care au obținut STR parțiale (OR, 0,30; P = 0,003) sau complete la 90 de minute (OR, 0,49; P = 0,056), în timp ce beneficiul clinic nu a fost evident la pacienții care nu au avut STR-uri (OR, 0,98, P = 0,98; P = 0,98; P = 0,056). 0,027). Astfel, se pare că clopidogrelul nu a crescut rata deschiderii complete a arterelor de infarct ocluzate atunci când s-a administrat fibrinoliza, dar a fost foarte eficient în prevenirea reocluziei unei artere de infarct inițial reperfuzate.

În COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), 45.852 de pacienți cu suspectare de infarct miocardic au fost repartizați aleatoriu la clopidogrel, 75 mg/zi (fără doză de încărcare) sau placebo în plus față de aspirină, 162 mg/zi (Fig. 52-17 Pacienții din grupul de pacienți au avut o rată mai mică de clopidogrel). obiectivul final al decesului, reinfarctului sau accidentului vascular cerebral (9,2% față de 10,1%; P = 0,002). Ei au avut, de asemenea, o rată semnificativ mai mică de deces (7,5% față de 8,1%; P = 0,03). În acest studiu nu au apărut sângerări excesive cu clopidogrel.

UN CLOPIDOGREL PLACEBO

FIGURA 52-17 Impactul adăugării clopidogrelului la aspirină (ASA) la pacienții cu STEMI. A, Efectele adăugării de clopidogrel la pacienții cărora li se administrează fibrinoliză pentru STEMI. Pacienții din grupul cu clopidogrel (n = 1752) au avut o reducere cu 36% a șanselor de a muri, de a suferi un infarct recurent sau de a avea o arteră de infarct ocluză în comparație cu grupul placebo (n = 1739) în studiul CLARITY-TIMI 28. B, Efectul adăugării de clopidogrel asupra mortalității în spital după STEMI. Aceste curbe de timp până la eveniment arată o reducere cu 0,6% a mortalității în grupul care a primit clopidogrel plus aspirină (n = 22.961) față de placebo plus aspirină (n = 22.891) în studiul COMMIT. (A, Modificat de la Sabatine MS, Cannon CP, Gibson, CM, și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirină și terapia fibrinolitica pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 352:1179, 2005; B, modificat de la Chen și colab., Chengrelpi LX, ZM: Adding LX, YJP, YJP la aspirină la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo Lancet 366:1607, 2005.)

Reperfuzie farmacologică combinată

Mai multe studii au evaluat combinația de inhibitori trombocitari GP IIb/IIIa și fibrinolitice. Studiile cu inhibitori de GP IIb/IIIa combinați cu doze complete sau reduse de fibrinolitice au arătat îmbunătățiri ale reperfuziei, inclusiv perfuzia miocardică reflectată în rezoluția îmbunătățită a segmentului ST și numărarea mai rapidă a cadrelor angiografice. Cu toate acestea, studiile ulterioare cu rezultate mari nu au evidențiat niciun efect semnificativ asupra supraviețuirii și reduceri ale reinfarctului care au fost depășite de creșterea sângerării.⁹⁰ Combinația dintre un inhibitor GP IIb/IIIa și un fibrinolitic ca regim de reperfuzie farmacologică nu este, prin urmare, recomandată.¹

Terapia antiplachetă pentru intervenția coronariană percutanată în infarctul miocardic cu supradenivelare de ST (vezi capitolul 55)

Toți pacienții cu STEMI trebuie să primească aspirină cât mai curând posibil după întâlnirea inițială, în absența contraindicațiilor. Adăugarea clopidogrelului inhibitor P2Y₁₂ la aspirină pare să ofere beneficii suplimentare la pacienții supuși PCI după STEMI. O analiză a subgrupului de pacienți care au suferit PCI în studiul CLARITY-TIMI 28 a arătat că pretratamentul cu clopidogrel a redus semnificativ incidența deceselor cardiovasculare, a IM sau a accidentului vascular cerebral după PCI (3,6% față de 6,2%; $P = 0,008$). 6,2%; $P = 0,03$). Nu a existat un exces semnificativ în ratele de sângerare majoră sau minoră TIMI (2% față de 1,9%; $P = 0,99$). Ca parte a studiului PCI-CLARITY (PCI-Clopidogrel ca terapie adjuvantă a reperfuziei), anchetatorii au efectuat o meta-analiză a PCI-CLARITY, PCI-CURE (PCI-Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente) și CREDO (Clopidogrel cu evenimentele care au fost observate în timpul observării și a constatat pretratamentul) a redus semnificativ riscul de deces cardiovascular la 30 de zile sau IM. O meta-analiză ulterioară a inclus date din studiile randomizate și registrele de pacienți cu CAD (stabili sau cu SCA) supuși cateterismului pentru revascularizare potențială pentru a evalua asocierea dintre pretratamentul cu clopidogrel și rezultatele după PCI. Pacienții cu STEMI cu risc mai mare au avut un risc mai scăzut de evenimente coronariene majore cu pretratament cu clopidogrel, dar nu o reducere a mortalității sau o creștere a sângerării.⁹⁸ În ceea ce privește doza, în CURRENTOASIS-7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events-Seventh Organization to Ischemic Syndromes), care includea în populația Assess Strategies. 29% au avut STEMI, dublarea dozei standard de clopidogrel (doza de încărcare de 600 mg, doza zilnică de 150 mg) în primele 7 zile nu a îmbunătățit rezultatul în populația globală cu SCA referită pentru o strategie invazivă, dar au existat beneficii la pacienții cu SCA care au suferit de fapt PCI.¹⁰⁰

La pacienții supuși fie PCI primară, fie PCI întârziată după terapia inițială pentru STEMI, prasugrel, inhibitorul P2Y₁₂ mai puternic, a fost superior clopidogrel în reducerea riscului de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral.¹⁰¹ În subgrupul de pacienți cu STEMI înrolați în TRITON-TIMI 38 (Inhibarea cu Prasugrel - Tromboliza în infarctul miocardic) ($N = 3534$), acest obiectiv a fost scăzut cu 32% la 30 de zile cu prasugrel în

comparație cu aspirina (6,5% față de 9,5%; $P = 0,0017$) și cu 21% la 10,2%, $P = 10,2\%$; 0,022) (Fig. 52-18).¹⁰² Prasugrel a redus tromboza stentului certă sau probabilă cu 42% în comparație cu clopidogrel.¹⁰² În mod analog, în studiul PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), în comparație cu clopidogrel, tratamentul cu inhibitor reversibil P2Y₁, la pacienții cu STEMI grego primar, reversibil, PCI ($N = 7544$) a avut tendința de a reduce obiectivul principal de deces cardiovascular, IM recurent sau accident vascular cerebral cu 13%, o magnitudine similară cu cea pentru populația globală din studiu (Fig. 52-18); s-a observat o reducere cu 26% a trombozei stent certă sau probabilă și a avut loc, de asemenea, o reducere cu 18% a mortalității de toate cauzele.¹⁰³ O discuție despre utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa ca parte a terapiei adjuvante pentru pacienții cu STEMI supuși ICP este prezentată în capitolul 55.

Recomandări pentru terapia antiplachetă

Pacienții care nu au luat aspirină înainte de apariția STEMI ar trebui să mestece aspirină fără acoperire enterică, iar doza trebuie să fie de 162 până la 325 mg inițial. În timpul fazei de întreținere a terapiei antiagregante plachetare după STEMI, doza de aspirină este de preferință redusă la 75 până la 162 mg pentru a minimiza riscul de sângerare.¹ Sunt de preferat doze mai mici din cauza riscului crescut de sângerare cu mai mari.

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

■ Prasugrel ■ Clopidogrel

LU

O z LU Q

O z

LU

>

I- < —I z>

S z> o

12 11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

LUNI

3

2.5

2

1.5

1

0,5

0

B

3

2.5

2

1.5

1

0,5

0

D

HR, 1,11 (0,70-1,77) P = 0,65

2.4

SĂNGERARE NON-CABG

■ Ticagrelor ■ Clopidogrel

HR, 1,09

(0,80-1,48)

2,5 P = 0,60

SĂNGERARE NON-CABG

FIGURA 52-18 A, Eficacitatea prasugrelului în subgrupul de pacienți cu STEMI înrolați într-un studiu clinic randomizat de prasugrel versus clopidogrel la pacienții cărora li s-a efectuat PCI după un SCA. Tratamentul cu prasugrel a fost asociat cu o reducere relativă de 21% a riscului de deces cardiovascular (CV), IM sau accident vascular cerebral pe parcursul a 15 luni de urmărire. B, Sângerarea majoră (TIMI non-CABG) a crescut cu prasugrel în general în studiu, dar nu și la pacienții cu STEMI. C, Rezultate de eficacitate pentru ticagrelor (versus clopidogrel) la pacienții cu STEMI înrolați în studiul PLATO. Ticagrelor a redus obiectivul principal (incidența IM, accident vascular cerebral sau deces vascular) față de clopidogrel de la 11,0% la 9,3% (HR, 0,85; 95% CI, 0,74 la 0,97; P = 0,02). D, sunt prezentate ratele de sângerare majoră (TiMi non-CABG). (A, B, De la Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate pentru infarct miocardic cu supradenivelare de ST [TRITON-TIMI38]: trial controlat, dublu-orb, randomizat. Lancet 373: 0, 709, James, C. Harrington RA, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute cu supradenivelare de ST destinate reperfuziei cu intervenție coronariană percutanată primară: o analiză a subgrupului de studiu privind inhibiția trombocitelor și rezultatele pacientului (PLATO) 122:2131, 2010.)

doze raportate în mai multe studii; studiul CURRENT-OASIS 7 nu a găsit diferențe în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța la pacienții cu STEMI repartizați aleatoriu la 81 față de 325 mg de aspirină. Dacă este prezentă o adevărată alergie la aspirină, pot fi înlocuiți alți agenți antiplachetari precum clopidogrelul sau ticlopidina.

Adăugarea unui inhibitor P2Y₁₂ la aspirina este justificată la majoritatea pacienților cu STEMI. Pe baza rezultatelor studiilor COMMIT și CLARITY-TIMI 28, clopidogrelul, 75 mg/zi pe cale orală, este o opțiune pentru toți pacienții cu STEMI, indiferent dacă primesc terapie fibrinolitică, nu primesc ICP primar, reperfuzie sau nu primesc reperfuzie primară. Datele disponibile sugerează că o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel trebuie administrată pacienților cu vârsta sub 75 de ani care primesc terapie fibrinolitică. Datele sunt insuficiente la pacienții vârstnici pentru a recomanda o doză de încărcare la acei 75 de ani sau peste care primesc un fibrinolitic.

Când PCI primară este modalitatea de terapie de reperfuzie, o doză de încărcare orală de 600 mg clopidogrel înainte de implantarea stentului este un tratament stabilit, urmată de 75 mg pe zi. clopidogrelul, care este un promedicament care necesită absorbție și

biotransformare pentru a deveni un compus activ antiplachetar. Enzimele citocromului P-450 (CYP) joacă un rol în metabolism, iar purtătorii anumitor variante genetice în CYP2C19 (=30% din populație) au niveluri mai scăzute de metaboliți activi de clopidogrel, inhibare trombocitară diminuată și rate mai mari de evenimente cardiovasculare adverse decât cei care nu sunt purtători în cazul PCI. caracteristicile clinice ale pacientului, cum ar fi vârsta sau starea diabetică.¹⁰⁴

Prasugrel și ticagrelor ating, în general, grade mai mari de inhibare a trombocitelor decât clopidogrelul și pot fi utilizate pentru tratarea pacienților cu STEMI. Pe baza rezultatelor TRITON-TIMI 38, prasugrelul administrat ca doză de încărcare orală de 60 mg și 10 mg pe zi după aceea a demonstrat beneficii la pacienții cu STEMI, dar nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de boală cerebrovasculară care prezintă un risc mai mare de sângerare care pune viața în pericol. PLATO, ticagrelor a fost administrat ca doză de încărcare orală de 180 mg și 90 mg de două ori pe zi.^{103,108} Când se utilizează ticagrelor, doza de întreținere recomandată de aspirină este de 81 mg pe zi.¹

MANAGEMENTUL SPITALULUI

Unități de îngrijire coronariană și de îngrijire intermediară

Dezvoltarea unității de îngrijire coronariană (UCC) a facilitat monitorizarea continuă a ritmului cardiac de către asistente înalt pregătite, cu abilitățile și autoritatea de a iniția tratamentul imediat al aritmiilor în absența medicilor și cu disponibilitatea de echipamente specializate (defibrilatoare, stimulatori cardiace) și medicamente. Îmbunătățesc rezultatele pacienților.¹⁰⁹ Aceste beneficii ale grupării geografice contribuie la îngrijirea optimă a pacienților cu STEMI, iar în unele spitale, astfel de îngrijiri pot fi furnizate în unități de telemetrie „îngrijire intermediară” cu personal bine pregătit în afara UCC. Astfel de unități de îngrijire intermediară, atunci când sunt echipate cu echipamente de monitorizare electrocardiografică și de resuscitare continuă, pot fi adecvate pentru admiterea inițială a pacienților cu risc scăzut de mortalitate prin STEMI. Această strategie s-a dovedit eficientă din punct de vedere al costurilor și poate reduce utilizarea CCU cu o treime, poate scurta șederea în spital și nu are niciun efect dăunător asupra recuperării pacienților.¹

Odată cu atenția din ce în ce mai îndreptată către limitările resurselor și impactul economic al terapiei intensive, este probabil să crească proporția de pacienți cu STEMI selectați corespunzător, îngrijiți într-o unitate de îngrijire intermediară. Cu toate acestea, un CCU dedicat este mediul cel mai des folosit pentru a oferi îngrijiri pacienților cu STEMI și joacă un rol esențial în managementul pacienților cu complicații majore ale STEMI, care pot necesita tratamentul aritmiilor refractare, utilizarea monitorizării hemodinamice invazive sau suport circulator mecanic. echipa.¹¹¹ Capacitatea de depistare precoce a problemelor în urma STEMI și beneficiile sociale și educaționale ale grupării unor astfel de pacienți pledează cu tărie pentru continuarea utilizării CCU și a unităților de îngrijire intermediară cu personal multidisciplinar cu experiență.

La pacienții cu STEMI gestionați într-o CCU, cei cu un statut necomplicat, cum ar fi pacienții fără insuficiență cardiacă congestivă, hipotensiune arterială, bloc cardiac, aritmii ventriculare care compromit hemodinamic sau disconfort persistent de tip ischemic, pot fi transferați în siguranță din CCU în decurs de 24 până la 36 de ore. La pacienții cu STEMI complicat, durata șederii în CCU ar trebui să fie dictată de necesitatea îngrijirii „intensive”, adică de monitorizare hemodinamică, supraveghere atentă a asistentei, medicamente vasoactive intravenoase și modificări frecvente ale regimului medical.

Măsuri generale

Personalul clinic de conducere ar trebui să fie sensibil la preocupările pacientului cu privire la prognostic și productivitatea viitoare. O atmosferă calmă și liniștită poate ajuta la atenuarea anxietății și la reducerea tonusului simpatic, reducând astfel hipertensiunea, tahicardia și aritmiile. Utilizarea medicamentelor anxiolitice poate fi adecvată în unele cazuri. Pentru a reduce riscul de greață și vărsături devreme după infarct și pentru a scădea riscul de aspirație, pacienții nu trebuie să primească nimic pe cale orală, fie o dietă lichidă limpede în primele 4 până la 12 ore după internare. Ulterior, intervenția alimentară este o componentă importantă a unei strategii generale de prevenire secundară (vezi capitolele 42 și 46).

Rezultatele testelor de laborator trebuie analizate pentru orice tulburări care pot contribui la aritmii, cum ar fi hipoxemie, hipovolemie sau tulburări ale echilibrului acido-bazic sau ale electroliților. Delirul poate fi provocat de medicamentele utilizate frecvent în spital, inclusiv medicamentele antiaritmice, blocantele H₂, narcoticele și beta-blocantele. Utilizarea agenților potențial dăunătoare trebuie întreruptă la pacienții cu o stare mentală anormală. Haloperidolul, o butirofenonă, poate fi utilizat în siguranță la pacienții cu STEMI. Ar trebui să se ia în considerare balsamurile pentru scaun pentru a preveni constipația și efortul.

Activitatea fizică

În absența complicațiilor, pacienții stabiliizați cu STEMI nu trebuie să fie ținuți la pat mai mult de 12 ore și, cu excepția cazului în care sunt compromisi hemodinamic, ei pot folosi o comodă lângă pat la scurt timp după internare. Evoluția activității trebuie individualizată în funcție de starea clinică, vârsta și capacitatea fizică a pacientului. La pacienții fără compromis hemodinamic, mobilizarea precoce – inclusiv stând pe scaun, stând în picioare și plimbându-se în jurul patului – nu provoacă de obicei modificări importante ale frecvenței cardiace, tensiunii arteriale sau presiunii în pană pulmonară. Atâta timp cât tensiunea arterială și ritmul cardiac sunt monitorizate, mobilizarea precoce oferă beneficii psihologice și fizice considerabile fără niciun risc medical clar.

Terapie farmacologică

Blocante beta

Utilizarea beta-blocantelor pentru tratamentul pacienților cu STEMI poate provoca atât efecte imediate (când medicamentul este administrat precoce în cursul infarctului), cât și efecte pe termen lung (prevenție secundară). Administrarea imediată intravenoasă a beta-blocantelor reduce indicele cardiac, frecvența cardiacă și tensiunea arterială.¹¹² Efectul net este o reducere a consumului miocardic de oxigen pe minut și pe bătaie. Efectele favorabile ale administrării acute intravenoase de beta-blocante asupra echilibrului aportului și cererii miocardice de oxigen se reflectă în reducerea durerii toracice, în proporția de pacienți cu amenințare de infarct la care evoluează efectiv STEMI și în dezvoltarea aritmiilor ventriculare. Deoarece blocarea beta-adrenergică diminuează nivelurile circulante ale acizilor grași liberi prin antagonizarea efectelor lipolitice ale catecolaminelor și deoarece nivelurile crescute de acizi grași măresc consumul de oxigen miocardic și probabil cresc incidența aritmiilor, aceste acțiuni metabolice ale beta-blocantelor pot beneficia și de inima ischemică. După cum sa menționat mai devreme, deoarece administrarea precoce a beta-blocantelor intravenoase poate provoca efecte dăunătoare la unii pacienți, ghidurile prezente omit această terapie pentru majoritatea pacienților.¹

Peste 52.000 de pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru tratament în studiile clinice care studiază blocarea beta-adrenergică pentru IM acut. Datele disponibile în epoca pre-reperfuziei au sugerat tendințe favorabile spre reducerea mortalității, reinfarctului și stopului cardiac. În era reperfuziei, adăugarea unui beta-blocant intravenos la terapia fibrinolică nu a fost asociată cu o reducere a mortalității, dar a ajutat la reducerea ratei evenimentelor ischemice recurente. Au apărut îngrijorări cu privire la riscul potențial de a provoca șoc cardiogen dacă administrarea intravenoasă precoce urmată de blocarea beta-adrenergică orală a fost administrată în mod obișnuit tuturor pacienților cu STEMI. Cel mai mare studiu de blocare beta la pacienții cu IM acut a fost COMMIT, care a repartizat aleatoriu 45.852 de pacienți în 24 de ore de la IM la metoprolol administrat sub formă de bolusuri intravenoase secvențiale de 5 mg până la 15 mg, urmat de 200 mg/zi pe cale orală, sau la placebo. (9,4%) nu a fost diferită de cea din grupul placebo (9,9%). S-au produs reduceri semnificative ale reinfarctului și ale episoadelor de FV în grupul tratat cu metoprolol, ceea ce s-a tradus în 5 evenimente mai puține pentru fiecare dintre aceste obiective la 1000 de pacienți tratați; totuși au existat încă 11 episoade de șoc cardiogen în grupul cu metoprolol la 1000 de pacienți tratați. Riscul pentru dezvoltarea șocului cardiogen (care a fost înregistrat ca parte a protocolului COMMIT, spre deosebire de studiile anterioare) a fost cel mai mare la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă moderată până la severă (clasa Killip II sau mai mare).

Rezultatele combinate ale pacienților cu risc scăzut de la COMMIT și datele din studiile anterioare oferă o imagine de ansamblu asupra efectelor terapiei intravenoase timpurii urmate de terapia orală cu beta-blocante (Fig. 52-19). S-a produs o reducere cu 13% a mortalității de orice cauză (7 vieți salvate la 1000 de pacienți tratați), împreună cu o reducere cu 22% a reinfarctului (5 evenimente mai puține la 1000 de pacienți tratați) și o reducere cu 15% a FV sau stop cardiac (5 evenimente mai puține la 1000 de pacienți tratați). Pentru a obține aceste beneficii în siguranță, administrarea precoce a beta-

blocantelor la pacienții cu contraindicații relative trebuie evitată, așa cum este prezentat în Tabelul 52-7.

Recomandări

Având în vedere un beneficiu al administrării precoce a agenților betablocante pentru STEMI, pacienții fără contraindicație, indiferent de administrarea concomitentă de terapie fibrinolitică sau de efectuarea PCI primară, ar trebui să primească betablocante orale în primele 24 de ore (Tabelul 52-7). Administrarea intravenoasă promptă a terapiei betablocante la pacienții cu STEMI este, de asemenea, rezonabilă dacă este prezentă o tahiaritmie sau hipertensiune arterială, în absența semnelor de insuficiență cardiacă/debit scăzut, risc crescut de dezvoltare a

Categorie și proces

Evenimente/pacienți (%)

VII

Controlul blocantului P

Raportul cotelor (CI)

Reducere proporțională

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Moarte (orice cauză)

26 de încercări mici

MIAMI

ISIS-1

COMMIT (doar cu risc scăzut)

117/2901 (4,0%)

123/2877 (4,3%)

317/8037 (3,9%)

708/12.374 (5,7%)

126/2830 (4,5%)

142/2901 (4,9%)

367/7990 (4,6%) 801/12.555 (6,4%)

Total 1265/26.189 (4,8%) 1436/26.276 (5,5%)

Reinfarct

21 de studii mici 75/2341 (3,2%) 99/2331 (4,2%)

MIAMI 85/2877 (3,0%) 111/2901 (3,8%)

ISIS-1 148/5807 (2,5%) 161/5834 (2,8%)

COMMIT (doar cu risc scăzut) 236/12.374 (1,9%) 295/12.555 (2,3%)

Total 544/23.399 (2,3%) 666/23.621 (2,8%)

Fibrilație ventriculară sau alt stop cardiac

25 de încercări mici

MIAMI

ISIS-1

COMMIT (doar cu risc scăzut)

69/2862 (2,4%)

48/2877 (1,7%)

189/8037 (2,4%)

513/12.374 (4,1%)

105/2815 (3,7%)

52/2901 (1,8%)

198/7990 (2,5%)

586/12.555 (4,7%)

Total 819/26.150 (3,1%) 941/26.261 (3,6%)

13% (SE 4)

(P = 0,0006)

22% (SE 6)

(P = 0,0002)

15% (SE 5)

(P = 0,002)

0 0,5 1,0 1,5 2,0

Control beta-blocare

agent mai bine mai bine

FIGURA 52-19 Meta-analiză a efectelor terapiei beta-blocante intravenoase și apoi orale asupra decesului, reinfarctului și stopului cardiac în timpul perioadelor de tratament programate în 26 de studii randomizate mici, MIAMI, ISIS-1 și subgrupul COMMIT cu risc scăzut. Pentru COMMIT, datele sunt incluse numai pentru pacienții cu o tensiune arterială sistolică mai mare de 105 mm Hg, o frecvență cardiacă mai mare de 65 bătăi/minut și clasa Killip I (ca în MIAMI7). Cinci studii mici incluse în raportul ISIS-1 nu au avut date despre reinfarct. În studiul ISIS-1, datele privind reinfarctul din spital au fost disponibile pentru ultimele trei sferturi ale studiului și au implicat 11.641 de pacienți. RUP din fiecare (pătrate albastre cu aria proporțională cu numărul de evenimente) au fost determinate prin compararea rezultatelor la

pacienții alocați terapiei cu beta-blocante cu cele la pacienții alocați controlului, împreună cu IC de 99% (linii orizontale). RUP-urile generale și IC de 95% sunt reprezentate de diamante, cu valoarea și semnificația oferite alături. (De la Chen ZM, Pan HC, Chen YP și colab.: Metoprolol intravenos timpuriu apoi oral la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 366:1622, 2005.)

TABELUL 52-7 Recomandări pentru terapia beta-blocante pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST

*Cu cât numărul factorilor de risc prezenți este mai mare, cu atât este mai mare riscul de dezvoltare a șocului cardiogen.

COR = clasa de recomandare; LOE = nivelul de evidență.

Modificat de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e78, 2013.

șoc, indicatori de risc ridicat pentru dezvoltarea șocului sau alte contraindicații relative la beta-blocante.¹

Beta-blocantele sunt utile în special la pacienții cu STEMI cu CAD reziduală nerevascularizată semnificativă și dovezi de ischemie recurentă sau tahiaritmii timpurii după debutul infarctului.¹¹³ Dacă se dezvoltă efecte adverse ale beta-blocantelor sau dacă pacienții au complicații ale infarctului care sunt contraindicații pentru beta-blocare, cum ar fi insuficiența cardiacă sau blocarea cardiacă, beta-blocantele ar trebui să fie cu beta-blocante. Cu excepția cazului în care există contraindicații (Tabelul 52-7), blocarea beta probabil ar trebui continuată la pacienții la care se dezvoltă STEMI. Mai mult, pacienții care au inițial contraindicații la un beta-blocant, cum ar fi insuficiența cardiacă, ar trebui reevaluați în ceea ce privește candidatura lor pentru o astfel de terapie după 24 de ore.¹

Selectarea blocantelor beta

Au fost raportate efecte favorabile cu metoprolol, atenolol, carvedilol, timolol și alprenolol; aceste beneficii apar probabil cu propranolol și cu esmolol, un agent cu acțiune ultrascurtă, de asemenea. În absența oricăror dovezi favorabile care să susțină beneficiul agenților cu activitate simpatomimetică intrinsecă, cum ar fi pindolol și oxprenolol, și cu unele dovezi nefavorabile pentru acești agenți în prevenția secundară, beta-blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă probabil nu ar trebui aleși pentru tratamentul STEMI. Studiul

CAPRICORN (CARvedilol Post InfaRction Survival ContRol in left ventricular dysfunction) a repartizat aleatoriu 1959 de pacienți cu IM și disfuncție sistolică (fracție de ejeție <40%) la carvedilol sau placebo, în plus față de farmacoterapia contemporană, inclusiv pacienți cu inhibitori ai enzimei-converție a angiotensinei 8% (ECA). Mortalitatea de orice cauză a fost redusă pe o perioadă medie de urmărire de 1,3 ani cu 23% cu carvedilol în comparație cu placebo ($P = 0,031$), cu un model similar observat în primele 30 de zile.¹¹⁴ Astfel, CAPRICORN a confirmat beneficiul administrării unui beta-blocant în plus față de tratamentul cu inhibitor al ECA la pacienții cu infarct miocardic tranzitoriu sau susținut.

Ocazional, clinicienii pot dori să continue terapia cu un beta-blocant chiar și la pacienții cu contraindicații relative, cum ar fi antecedente de astm bronșic ușor, bradicardie ușoară, insuficiență cardiacă ușoară sau bloc cardiac de gradul I. În această situație, un studiu cu esmolol poate ajuta la determinarea dacă pacientul poate tolera blocarea beta-adrenergică. Deoarece efectele hemodinamice ale acestui medicament, care are un timp de înjumătățire de 9 minute, dispar în mai puțin de 30 de minute, acesta oferă un avantaj față de agenții cu acțiune mai lungă atunci când riscul de complicații cu un beta-blocant este relativ mare.

Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Motivul pentru inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) include dovezi experimentale și clinice ale unui impact favorabil asupra remodelării ventriculare, îmbunătățirea hemodinamicii și reducerea incidenței insuficienței cardiace congestive. Dovezi fără echivoc din studiile randomizate, controlate cu placebo au arătat că inhibitorii ECA reduc rata mortalității prin STEMI.¹ Aceste studii pot fi grupate în două categorii. Primul grup a selectat pacienții cu IM pentru randomizare pe baza caracteristicilor care indică o mortalitate crescută, cum ar fi fracția de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 40%, semnele și simptomele clinice ale insuficienței cardiace congestive, localizarea anterioară a infarctului și indicele de mișcare anormală a peretelui (Fig. 52-20). Al doilea grup a constatat din studii neselective care au randomizat toți pacienții cu IM cu condiția ca aceștia să aibă o presiune sistolică minimă de aproximativ 100 mm Hg (ISIS-4, GISSI-3 [Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico], CONSENSUS II [Cooperative New Scandinavian Enalapril, Study the Chinese Survival Study II] (Figtopril), Study the Chinese Survival). 52-21). Cu excepția studiului SMILE (Survival of Myocardial Infarct Long-Term Evaluation), toate studiile selective au inițiat terapia cu inhibitori ai ECA între 3 și 16 zile după infarct miocardic și l-au menținut timp de 1 până la 4 ani, în timp ce studiile neselective au inițiat tratamentul în primele 24 până la 36 de ore și l-au menținut doar timp de 4 până la 6 săptămâni.

Un beneficiu consistent de supraviețuire a fost observat în toate studiile deja notate, cu excepția CONSENSUS II, singurul studiu care a folosit un

Nr. total în

Studiu de probă SAU SAU și 95% CI

FIGURA 52-20 Efectul inhibitorilor ECA asupra mortalității după IM — rezultate din studiile pe termen lung. (Din Gornik H, O'Gara PT: Terapie medicală adjuvantă. În Manson JE, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM [eds]: Clinical Trials in Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Saunders, 2004, p 114.)

Nr. total în

pregătirea intravenoasă precoce în cursul IM. O estimare a beneficiului de mortalitate al inhibitorilor ECA în studiile neselective cu o durată scurtă de terapie a fost de 5 vieți salvate la 1000 de pacienți tratați. Analiza acestor studii neselective pe termen scurt indică faptul că aproximativ o treime din viețile salvate au avut loc în primele 1 până la 2 zile. Anumite subgrupe, cum ar fi pacienții cu infarct anterior, au prezentat beneficii proporțional mai mari cu administrarea precoce (11 vieți salvate la 1000) de inhibitori ai ECA. Nu în mod neașteptat, beneficii mai mari de supraviețuire de 42 până la 76 de vieți salvate la 1000 de pacienți tratați au fost obținute în studiile selective cu o durată lungă de terapie. De notat, o reducere generală cu 20% a riscului de deces atribuit tratamentului cu inhibitori ai ECA a avut loc în studiile selective. Reducerea mortalității cu inhibitori ai ECA a fost însoțită de reduceri semnificative ale dezvoltării insuficienței cardiace, susținând astfel rațiunea fiziopatologică de bază pentru administrarea acestei clase de medicamente la pacienții cu STEMI. În plus, unele date sugerează că administrarea cronică de inhibitori ai ECA după STEMI reduce incidența evenimentelor ischemice, inclusiv infarctul recurent și necesitatea revascularizării coronariene.²⁹

Beneficiile de mortalitate ale inhibitorilor ECA se adaugă celor obținute cu aspirina și beta-blocante. Beneficiile inhibării ECA par a fi un efect de clasă, în măsura în care mai mulți agenți au fost asociați cu mortalitate și morbiditate reduse. Pentru a reproduce aceste beneficii în practica clinică, totuși, medicii ar trebui să selecteze un agent specific și să prescrie medicamentul conform protocoalelor utilizate în studiile clinice de succes raportate până în prezent.¹¹⁵

Contraindicațiile majore ale utilizării inhibitorilor ECA la pacienții cu STEMI includ hipotensiune arterială în preîncărcare adecvată, hipersensibilitate cunoscută și sarcină. Reacțiile adverse includ hipotensiune arterială, mai ales după prima doză, și tuse intolerabilă; mult mai rar, poate apărea angioedem.

O metodă alternativă de inhibare farmacologică a RAAS este administrarea de agenți de blocare a receptorilor de angiotensină II (ARA). Studiul VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarct) a comparat efectele ARB valsartan, valsartan și captopril și captopril în monoterapie asupra mortalității la pacienții cu IM acut complicat de disfuncție sistolică ventriculară stângă și/sau insuficiență cardiacă în decurs de 10 zile de la IM.²⁹ 19,3% cu valsartan plus captopril și 19,5% cu captopril în monoterapie.

Blocarea aldosteronului este o altă strategie farmacologică pentru inhibarea RAAS. Studiul EPHEsus (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival) a repartizat aleatoriu 6642 de pacienți cu IM acut complicat de disfuncție ventriculară stângă și insuficiență

cardiacă la agentul blocant selectiv al aldosteronului eplerenonă sau placebo în combinație cu farmacoterapie postinfarct contemporană. S-a produs o reducere de 15% a RR pentru mortalitate în favoarea eplerenonei (Fig. 52-22). Eplerenona a redus, de asemenea, mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea pentru evenimente cardiovasculare. Hiperkaliemie gravă (concentrație de potasiu seric, 6 mmol/litru) a apărut la 5,5% dintre pacienții din grupul cu eplerenonă, comparativ cu 3,9% din grupul placebo (P = 0,002).

Recomandări

După administrarea aspirinei și inițierea strategiilor de reperfuzie și, după caz, beta-blocante, toți pacienții cu STEMI trebuie luați în considerare pentru inhibarea RAAS. Deși puțini nu sunt de acord cu recomandarea conform căreia pacienții cu STEMI cu risc ridicat (vârstnici, infarct anterior, infarct anterior, clasa Killip II sau mai mare și pacienți asimptomatici cu dovezi de deprimare a funcției ventriculare globale într-un studiu imagistic) ar trebui să primească tratament pe tot parcursul vieții cu inhibitori ai ECA, unii au propus o terapie pe termen scurt (4 până la 6 săptămâni) pentru o grupă mai mare de rezultate pentru un grup de pacienți. studii de mortalitate neselectivă.1.115

Având în vedere toate datele disponibile, favorizăm o strategie a unui studiu inițial cu inhibitori ai ECA orali la toți pacienții cu STEMI și insuficiență cardiacă congestivă, precum și la pacienții stabili hemodinamic cu supradenivelare a segmentului ST sau bloc de ramură stângă, care să înceapă în primele 24 de ore. Terapia cu inhibare a ECA trebuie continuată pe termen nelimitat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, dovezi ale unei reduceri a funcției globale sau o anomalie mare a mișcării peretelui regional. La pacienții fără aceste constatări, tratamentul pe termen lung cu inhibitori ai ECA se bazează pe alte considerații legate de potențialele beneficii asupra prevenției secundare (vezi capitolul 42). ARB-urile sunt a

Nu. în pericol

FIGURA 52-22 Efectul unui agent selectiv de blocare a receptorilor de aldosteron (eplerenonă) după IM. Sunt prezentate estimări Kaplan-Meier ale ratei deceselor din cauze cardiovasculare sau spitalizării pentru evenimente cardiovasculare în studiul EPHEUS. (Din Pitt B, Remme W, Zannad F și colab.: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic [rezumat]. N Engl J Med 348:14, 2003.)

alternativă eficientă clinic la inhibitorii ECA. Alegerea între inhibarea ACE și un BRA după STEMI ar trebui să se bazeze pe experiența medicului cu agenții, tolerabilitatea pacientului, siguranța, comoditatea și costul. În cele din urmă, blocarea aldosteronului pe termen lung

trebuie instituită la pacienții cu risc crescut care urmează STEMI (fracție de ejeție <40%, insuficiență cardiacă clinică, diabet zaharat) care primesc deja un inhibitor ECA și beta-blocant și nu au contraindicații. Având în vedere creșterea mică, dar certă a riscului de hiperkaliemie gravă atunci când este prescrisă blocarea aldosteronului, în special atunci când sunt utilizate concomitent alte măsuri pentru inhibarea RAAS, trebuie efectuată monitorizarea periodică a nivelului de potasiu seric.¹¹⁷

Nitrați

Potențialul de reducere a presiunii de umplere ventriculară, a tensiunii peretelui și a activității cardiace, împreună cu îmbunătățirea fluxului sanguin coronarian, în special în zonele ischemice, și a efectelor antiplachetare, face ca nitrații să fie o intervenție farmacologică logică și atractivă la pacienții cu STEMI. Cu toate acestea, administrarea de rutină a nitraților nu modifică supraviețuirea la pacienții cu STEMI.

Deși o meta-analiză a 10 studii efectuate în era prefibrinolică a arătat că terapia cu nitrați este asociată cu o reducere a mortalității⁸², două megatrialuri ale terapiei cu nitrați efectuate în epoca reperfuziei nu au demonstrat niciun beneficiu asupra rezultatelor cardiovasculare majore.¹ În GISSI-3 și ISIS-4, nu a fost detectat niciun efect independent al nitraților asupra mortalității pe termen scurt.

Nitroglicerina intravenoasă poate fi administrată în siguranță la pacienții cu STEMI în evoluție, atâta timp cât doza este ajustată pentru a evita inducerea tahicardiei reflexe sau a hipotensiunii arteriale sistemice. Pacienții cu infarct de perete inferior pot fi sensibili la o scădere excesivă a preîncărcării, în special cu infarct ventricular drept concomitent.¹ În astfel de cazuri, venodilatația indusă de nitrați ar putea afecta debitul cardiac și poate reduce fluxul sanguin coronarian, agravând astfel mai degrabă decât îmbunătățirea oxigenării miocardice.

Metamoglobinemia semnificativă clinic, deși rară, se poate dezvolta atunci când se administrează doze neobișnuit de mari de nitrați. Această problemă este importantă nu numai pentru potențialul său de a provoca simptome de letargie și dureri de cap, ci și pentru că nivelurile crescute de methemoglobină pot afecta capacitatea de transport a oxigenului a sângelui și pot exacerba ischemia. Dilatarea vasculaturii pulmonare care alimentează segmentele pulmonare slab ventilate poate produce o nepotrivire a ventilației perfuziei. Toleranța la nitroglicerina intravenoasă (manifestată prin creșterea cerințelor de nitrați) se dezvoltă la mulți pacienți, deseori la 12 ore după începerea perfuziei.

Recomandări

Nitroglicerina este indicată pentru ameliorarea durerii persistente și ca vasodilatator la pacienții cu infarct asociat cu insuficiență ventriculară stângă sau hipertensiune arterială. În absența anginei recidivante sau a insuficienței cardiace, nu prescriem de rutină nitrați pentru pacienții cu STEMI. Nitrații pe termen lung nu au beneficii clare la pacienții asimptomatici și, prin urmare, nu îi prescriem peste primele 48 de ore la pacienții fără angină sau insuficiență ventriculară.

Antagoniști ai canalelor de calciu

În ciuda dovezilor experimentale și clinice solide ale unui efect anti-ischemic, antagoniștii de calciu nu au fost de ajutor în faza acută a STEMI și mai multe analize sistematice au ridicat îngrijorări cu privire la un risc crescut de mortalitate atunci când acești agenți - și în special dihidropiridinele cu acțiune scurtă - sunt prescriși de rutină. Agenții de blocare a canalelor de calciu nondihidropiridine (verapamil și diltiazem) pot fi administrați pentru a încetini un răspuns ventricular rapid în fibrilația atrială la pacienții pentru care beta-blocantele sunt ineficiente. Acestea trebuie evitate la pacienții cu Killip clasa II sau rezultate hemodinamice mai mari.

Alte terapii

Magneziu

Un deficit funcțional de magneziu disponibil se poate dezvolta la pacienții cu STEMI. Din cauza riscului de aritmii cardiace atunci când deficitul electrolitic este prezent în faza incipientă a infarctului, pacienților cu STEMI ar trebui să li se măsoare magneziul seric la internare. Susținem completarea deficitelor de magneziu pentru a menține un nivel seric de magneziu de 2 mEq/litru sau mai mare. În prezența hipokaliemiei, nivelul seric de magneziu trebuie re-verificat și completat dacă este necesar, deoarece este adesea dificil de corectat un deficit de potasiu în prezența unui deficit de magneziu concomitent. Nu există nicio indicație pentru administrarea intravenoasă de rutină a magneziului la pacienții cu STEMI.

Controlul glucozei în timpul infarctului miocardic cu supradenivelarea ST (vezi și capitoul 61)

În timpul fazei acute a STEMI, nivelurile de catecolamine cresc atât în sânge, cât și în miocardul ischemic. Nivelurile de insulină rămân scăzute, în timp ce nivelurile de cortizol, glucagon și acizi grași liberi cresc. Acești factori pot contribui la o creștere a nivelului de glucoză din sânge, care ar trebui măsurată în mod obișnuit la internare. Terapia intensivă cu insulină pentru controlul strict al glicemiei nu mai este recomandată în mod obișnuit pentru pacienții cu MI.¹¹⁸ Nivelurile de glucoză din sânge trebuie menținute sub 180 mg/dL dacă este posibil, evitând în același timp hipoglicemia.¹

Administrarea de rutină de perfuzii de glucoză-insulină-potasiu (GIK) la pacienții cu STEMI a fost propusă pentru a reduce mortalitatea. O serie de studii mici au sugerat că perfuziile cu GIK au fost benefice, dar anchetatorii CREATE-ECLA (Clinical Trial of MEtabolic Modulation in Acute Myocardial Infarct Treatment Evaluation-Estudios Cardiológicos Latinoamerica) au repartizat aleatoriu 20.201 de pacienți cu STEMI (83% dintre care nu au primit terapie cu GIK de reperfuzie sau mortalitate placebo³) mortalitate, 9,7% la pacienții de control și 10% la pacienții cu GIK).^{119,120} În plus, administrarea prespitalicească de GIK nu a îmbunătățit obiectivul primar de progresie la IM la pacienții cu SCA.¹²¹ Astfel, în epoca contemporană a managementului STEMI în care alte terapii eficiente (reperfuzie, aspirina, inhibitori de GIK nu au administrat de rutină, nu sunt utilizate de rutină inhibitori de GIK). beneficiu.

Alți agenți

Au fost investigate mai multe farmacoterapii adjuvante pentru a preveni afectarea inflamatorie în zona de infarct, dar nu au prezentat beneficii clinice.¹²² De exemplu, pexelizumab, un anticorp monoclonal împotriva componentei C5 a complementului, nu a avut nici un efect asupra dimensiunii infarctului la pacienții cu STEMI tratați fie cu fibrinolitice, fie cu PCI sau asupra mortalității primare la pacienții tratați intravenos cu ICP¹²³. pentru a reduce leziunea miocardică la pacienții cu STEMI a fost studiat. Deși administrarea de adenzină în doză mare a fost asociată cu o reducere a dimensiunii infarctului, nici adenzina în doză mare, nici în doză mică nu îmbunătățește rezultatele clinice, cum ar fi decesul sau dezvoltarea insuficienței cardiace, în comparație cu placebo.¹²⁴

TULBURĂRI HEMODINAMICE

Evaluarea hemodinamică

Pacienții cu STEMI necomplicat clinic nu necesită monitorizare hemodinamică invazivă, deoarece evaluarea clinică poate fi utilizată pentru a evalua starea circulației. Evaluările de rutină la pacienții cu STEMI ar trebui să includă monitorizarea frecvenței și ritmului cardiac, măsurarea repetată a presiunii arteriale sistemice prin manșetă, auscultarea repetată a câmpurilor pulmonare pentru congestie pulmonară, măsurarea debitului de urină, examinarea pielii pentru dovezi de adecvare a perfuziei și monitorizarea hipoxemiei.

La pacienții cu STEMI care prezintă semne și simptome clinice de insuficiență cardiacă, evaluarea gradului de compromis hemodinamic este importantă. Presiunea venoasă centrală reflectă mai degrabă funcția ventriculară dreaptă decât cea stângă. Funcția ventriculului drept – și, prin urmare, presiunea venoasă sistemică – poate fi normală sau aproape așa la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă semnificativă. În schimb, pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă cauzată de infarct ventricular drept sau de embolie pulmonară pot prezenta o presiune atrială și venoasă centrală crescută în ciuda funcției normale a ventriculului stâng. Valorile scăzute pentru presiunea atrială dreaptă și venoasă centrală implică hipovolemie, în timp ce presiunea atrială dreaptă crescută rezultă de obicei din insuficiența ventriculară dreaptă secundară insuficienței ventriculare stângi, hipertensiunea pulmonară, infarct ventricular drept sau, mai rar, insuficiența tricuspidiană sau tamponada pericardică.

La pacienții cu STEMI complicat poate fi utilă stabilirea monitorizării invazive cu un cateter intra-arterial și un cateter de arteră pulmonară pentru măsurarea arterei pulmonare, ocluzivă a arterei pulmonare (echivalent cu pană pulmonară) și a presiunii atriale drepte, precum și a debitului cardiac. La pacienții cu hipotensiune arterială, un cateter Foley asigură măsurarea precisă și continuă a debitului de urină.

Monitorizarea presiunii arteriale pulmonare

Tabelul 52-8 descrie circumstanțele în care trebuie luată în considerare monitorizarea invazivă. Pacienții cu cea mai mare probabilitate de a beneficia de monitorizarea cateterului arterei pulmonare includ cei a căror STEMI este complicată de (1) hipotensiune arterială care nu este ușor de corectat prin administrarea de lichide, (2) hipotensiune arterială în prezența insuficienței cardiace congestive, (3) compromis hemodinamic suficient de sever pentru a necesita vasopresoare sau vasodilatatoare intravenoase sau balon intra-aortic, cum ar fi leziuni suspectate (4) mecanice severe (4) regurgitare și un sept ventricular rupt și (5) infarct ventricular drept.¹²⁵ Alte posibile indicații pentru monitorizarea hemodinamică includ evaluarea efectelor ventilației mecanice, diferențierea bolii pulmonare de insuficiența ventriculară stângă ca cauză a hipoxemiei și managementul șocului septic (Tabelul 52-8).

Înainte de a introduce un cateter de arteră pulmonară într-un pacient cu STEMI, medicul trebuie să creadă că beneficiul potențial al informațiilor care pot fi obținute depășește orice riscuri potențiale. Dovezile acumulate din alte situații decât STEMI sugerează că monitorizarea hemodinamică invazivă nu îmbunătățește rezultatele.¹²⁶ Complicațiile majore de la cateterele de arteră pulmonară nu sunt frecvente, dar pot apărea probleme severe, inclusiv sepsis, infarct pulmonar și ruptură de arteră pulmonară. Durata minimă a cateterismului și respectarea strictă a tehnicii aseptice pot diminua riscul. Utilizarea pansamentelor impregnate cu antiseptic poate reduce, de asemenea, infecțiile sanguine legate de cateter.¹²⁷ Sunt disponibile și metode neinvazive de determinare a debitului cardiac, cum ar fi analiza conturului pulsului și bioimpedanța electrică toracică.^{128,129.}

TABELUL 52-8 Indicații pentru monitorizarea hemodinamică la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST

Managementul IM acut complicat

Hipovolemie versus șoc cardiogen

Ruptura septului ventricular versus insuficiență mitrală acută

Insuficiență ventriculară stângă severă

Insuficiență ventriculară dreaptă

Tahicardie ventriculară refractară

Dificultatea de a diferenția boala pulmonară severă de insuficiența ventriculară stângă cu datele neinvazive disponibile

Evaluarea tamponadei cardiace

Evaluarea terapiei la indivizi selectați

Reducerea postsarcină la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă severă
Terapia cu agent inotrop

Terapie cu agent beta-blocant
Stimularea temporară (ventriculară versus AV)

Contrapulsatie cu balon intra-aortic

Ventilatie mecanica

De la Gore JM, Zwernett PL: Monitorizarea hemodinamică a infarctului miocardic acut. În Francis GS, Alpert JS (eds): Modern Coronary Care. Boston, Little, Brown, 1990, p. 138.

Determinarea precisă a hemodinamicii prin evaluarea clinică poate fi dificilă la pacienții în stare critică. Utilizarea unui cateter de arteră pulmonară duce adesea la schimbări importante în terapie. De remarcat, unele rapoarte au arătat că ratele de complicații și mortalitate pot fi mai mari la pacienții care sunt supuși cateterizării arterei pulmonare, deși astfel de pacienți sunt adesea expuși inițial un risc mai mare. Aceste observații subliniază importanța selecției pacientului, a tehnicii meticuloase și a interpretării corecte a datelor obținute.¹²⁹

Anomalii hemodinamice

În 1976, Swan, Forrester și asociații au măsurat simultan debitul cardiac și presiunea în pană la o serie mare de pacienți cu IM acut și au identificat patru subgrupuri hemodinamice majore de pacienți (Tabelul 52-9): (1) pacienți cu perfuzie sistemică normală și fără congestie pulmonară (debit cardiac normal și presiune normală în pană), (2) pacienți cu perfuzie normală și debit pulmonar și congestie normală (presiune cardiacă normală și congestie pulmonară crescută).

pacienți cu perfuzie scăzută, dar fără congestie pulmonară (debit cardiac redus și presiune normală în pană) și

pacienți cu scăderea perfuziei și congestie pulmonară (debit cardiac redus și presiune în pană crescută). Această clasificare, care se suprapune cu o clasificare clinică brută

TABELUL 52-9 Clasificări hemodinamice ale pacienților cu infarct miocardic acut

CI = indice cardiac; PCWP = presiunea capilarului pulmonar.

Modificat din Killip T, Kimball J: Tratamentul infarctului miocardic într-o unitate de îngrijire coronariană. O experiență de doi ani cu 250 de pacienți. Am J Cardiol 20:457, 1967;

de la Forrester J, Diamond G, Chatterjee K și colab.: Terapia medicală a infarctului miocardic acut prin aplicarea unor subseturi hemodinamice. N Engl J Med 295:1356, 1976.

propus mai devreme de Killip și Kimball (Tabelul 52-9), s-a dovedit destul de util, dar trebuie remarcat faptul că pacienții trec frecvent de la o categorie la alta cu terapie și uneori aparent chiar spontan.

Subseturi hemodinamice

Starea clinică a unui pacient reflectă de obicei aceste subseturi. Hipoperfuzia devine de obicei evidentă clinic atunci când indicele cardiac scade sub aproximativ 2,2 litri/min/m², în timp ce congestia pulmonară se observă atunci când presiunea în pană depășește aproximativ 18 mm Hg. Cu toate acestea, aproximativ 25% dintre pacienții cu indici cardiaci mai mici de 2,2 litri/min/m² și 15% dintre pacienții cu presiune crescută a capilarului pulmonar nu sunt recunoscuți clinic. Discrepanțele în clasificarea hemodinamică și clinică a pacienților cu STEMI apar dintr-o varietate de motive. Pacienții pot prezenta „decalaje de fază” pe măsură ce congestia pulmonară clinică se dezvoltă sau se rezolvă, simptomele secundare bolii pulmonare obstructive cronice pot fi confundate cu cele rezultate din congestia pulmonară sau disfuncția ventriculară stângă de lungă durată poate masca semnele de hipoperfuzie din cauza vasoconstricției compensatorii.

Constatările hemodinamice prezentate în tabelele 52-9 și 52-10 permit abordări raționale ale terapiei. Obiectivele terapiei hemodinamice includ menținerea performanței ventriculare, susținerea tensiunii arteriale și protecția miocardului periclitat. Deoarece aceste obiective pot avea ocazional scopuri încrucișate, recunoașterea profilului hemodinamic, așa cum este evaluat clinic sau ca disponibil din monitorizarea hemodinamică, poate fi necesară pentru a proiecta o strategie optimă de management terapeutic.

Hipotensiunea arterială în faza prespitalicească

Hipotensiunea arterială asociată cu bradicardie reflectă adesea o vagotonie excesivă. Hipovolemia relativă sau absolută este adesea prezentă atunci când hipotensiunea apare cu o frecvență cardiacă normală sau rapidă. Diaforeza marcată, reducerea aportului de lichide sau vărsăturile în perioada care precedă și însoțește debutul STEMI pot contribui toate la dezvoltarea hipovolemiei. Chiar dacă volumul vascular efectiv este normal, hipovolemia relativă poate fi prezentă deoarece complianța ventriculară este redusă în cazurile de STEMI și poate fi necesară o presiune de umplere a ventriculului stâng de până la 20 mm Hg pentru a asigura preîncărcare optimă.

MANAGEMENT. În absența insuficienței cardiace și a prezenței hipotensiunii arteriale suspectate a fi datorate vagotoniei excesive, pacienții trebuie plasați în poziția Trendelenburg inversă, iar la pacienții cu bradicardie sinusală și hipotensiune arterială trebuie administrată atropină (0,3 până la 0,6 mg intravenos, repetată la intervale de 3 până la 10 minute până la 22 mg). Dacă aceste măsuri nu corectează hipotensiunea arterială, soluția salină normală trebuie administrată intravenos (de exemplu, începând cu un bolus de 100 ml, urmat de creșteri de 50 ml la fiecare 5 minute) în timp ce se monitorizează semnele de insuficiență cardiacă. Din cauza corelației slabe dintre presiunea de umplere a

ventriculului stâng și presiunea medie atrială dreaptă, evaluarea presiunii venoase sistemice (chiar centrală) poate avea o valoare limitată ca ghid pentru terapia cu fluide. Administrarea de agenți inotropi pozitivi este indicată în faza prespitalicească dacă hipotensiunea arterială sistemică persistă în ciuda corectării hipovolemiei.

Starea hiperdinamică

Când infarctul nu este complicat de afectarea hemodinamică, nu este necesară nicio terapie, în afară de măsurile generale de sprijin și tratamentul aritmiilor. Cu toate acestea, dacă profilul hemodinamic implică o stare hiperdinamică - adică creșterea frecvenței sinusale, a presiunii arteriale și a indicelui cardiac, care apar individual sau împreună în prezența unei presiuni de umplere a ventriculului stâng normală sau scăzută - și dacă infecția și alte cauze de tahicardie, cum ar fi febra, pot fi excluse, este indicat tratamentul cu beta-blocante. Probabil, creșterea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale rezultă din activarea necorespunzătoare a sistemului nervos simpatic, posibil din cauza eliberării crescute de catecolamine declanșate de durere și/sau anxietate.

Insuficiență ventriculară stângă

Disfuncția ventriculară stângă este singurul cel mai important predictor al mortalității după STEMI (Fig. 52-23).¹³⁰⁻¹³³ La pacienții cu STEMI, poate apărea fie disfuncția sistolică singură, fie atât disfuncția sistolică, cât și diastolică. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng duce la hipertensiune venoasă pulmonară și congestie pulmonară. Manifestările clinice ale insuficienței ventriculare stângi devin mai frecvente pe măsură ce extinderea leziunii ventriculului stâng crește. Pe lângă dimensiunea infarctului, alți predictori importanți ai dezvoltării disfuncției ventriculare stângi simptomatice includ vârsta înaintată și diabetul.^{132,134} Mortalitatea crește în asocieră cu severitatea deficitului hemodinamic.

Implicații terapeutice

Clasificarea pacienților cu STEMI pe subgrupuri hemodinamice are relevanță terapeutică. După cum sa menționat deja, pacienții cu presiune normală și hipoperfuzie pot beneficia de perfuzia de lichide, deoarece valoarea maximă a volumului vascular nu este de obicei atinsă până când presiunea de umplere a ventriculului stâng ajunge la 18 până la 24 mm Hg. Cu toate acestea, un nivel scăzut al presiunii de umplere a ventriculului stâng nu înseamnă neapărat că afectarea ventriculară stângă este ușoară. Astfel de pacienți pot fi relativ hipovolemici și/sau pot fi suferit un infarct ventricular drept cu sau fără afectare severă a ventriculului stâng.

Relația dintre presiunea de umplere ventriculară și indicele cardiac atunci când preîncărcarea este crescută prin perfuzia de lichid poate oferi informații hemodinamice valoroase în plus față de cele obținute din

FIGURA 52-23 Impactul funcției ventriculare stângi asupra supraviețuirii după IM. Este prezentată relația curbilinie dintre fracția de ejeție a ventriculului stâng (FE) la pacienții tratați în era de reperfuzie. La pacienții cu FE ventriculară stângă sub 40%, rata mortalității crește semnificativ la 6 luni. (Modificat din Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al: Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarct after thrombolysis. Rezultatele bazei de date GISSI-2. Grupul de lucru ad hoc al Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI: Circulation Data Base). 1993.)

măsurători de bază. De exemplu, curba funcției ventriculare crește abrupt (creștere marcată a indicelui cardiac, creștere mică a presiunii de umplere) la pacienții cu funcție ventriculară stângă normală și hipovolemie, în timp ce curba crește treptat sau rămâne plată la pacienții cu o combinație de hipovolemie și funcție cardiacă deprimată. Monitorizarea hemodinamică invazivă poate ajuta la ghidarea terapiei la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă severă (presiune capilară pulmonară în pană >18 mm Hg și indice cardiac <2,2 litri/min/m²). Deși agenții inotropi pozitivi pot fi utili, aceștia nu reprezintă terapia inițială de elecție pentru pacienții cu STEMI. În schimb, insuficiența cardiacă este gestionată cel mai eficient mai întâi prin reducerea preîncărcării ventriculare și apoi, dacă este posibil, prin scăderea postsarcinii. Aritmiile pot contribui la compromisul hemodinamic și trebuie tratate prompt la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă.

Hipoxemie

În STEMI complicat de insuficiență cardiacă, hipoxemie cauzată de o combinație de îngurgitare vasculară pulmonară (și, în unele cazuri, edem interstițial pulmonar), capacitatea vitală diminuată și, la unii pacienți, se dezvoltă caracteristic depresie respiratorie contributivă de la analgezicele narcotice. Hipoxemia poate afecta funcția țesutului ischemic de la marginea infarctului și, prin urmare, poate contribui la stabilirea sau perpetuarea cercului vicios (vezi capitolul 51). Nepotrivirea ventilație-perfuzie care duce la hipoxemie necesită o atenție deosebită suportului ventilator. Creșterea fracțiilor de oxigen inspirat (Fio₂) prin mască facială trebuie utilizată inițial, dar dacă saturația de oxigen nu poate fi menținută peste 85% până la 90% cu 100% Fio₂, ar trebui să se acorde o atenție deosebită intubării endotraheale și ventilației cu presiune pozitivă. Îmbunătățirea oxigenării arteriale și, prin urmare, aportul miocardic de oxigen poate ajuta la restabilirea performanței ventriculare. Presiunea pozitivă la finalul expirației poate diminua întoarcerea venoasă sistemică și poate reduce presiunea efectivă de umplere a ventriculului stâng. Acest efect poate necesita reducerea cantității de presiune finală de expirare pozitivă, perfuzii normale de ser fiziologic pentru a menține presiunea de umplere a ventriculului stâng, ajustarea vitezei de perfuzie a vasodilatatoarelor, cum ar fi nitroglicerina, sau o combinație a acestor factori. Deoarece ischemia miocardică apare frecvent în timpul revenirii la respirația spontană nesuținută, înțărirea trebuie însoțită de observarea semnelor de ischemie și poate beneficia de o perioadă de ventilație susținută înainte de extubare la pacienții care nu sunt deja revascularizați.

Diuretice

Insuficiența cardiacă ușoară la pacienții cu STEMI răspunde frecvent la diuretice precum furosemidul administrat intravenos în doze de 10 mg până la 40 mg, repetate la intervale de 3 până la 4 ore, dacă este necesar. Scăderea rezultată a presiunii capilare pulmonare reduce dispneea, iar scăderea tensiunii peretelui ventricular stâng care însoțește reducerea volumului diastolic al ventriculului stâng diminuează necesarul de oxigen miocardic și poate duce la îmbunătățirea contractilității și la creșterea fracției de ejeție, a volumului sistolic și a debitului cardiac. Reducerea presiunii crescute de umplere a ventriculului stâng poate spori, de asemenea, furnizarea de oxigen miocardic prin diminuarea impedanței la perfuzia coronariană atribuită tensiunii crescute a peretelui ventricular. De asemenea, poate îmbunătăți oxigenarea arterială prin reducerea congestiei vasculare pulmonare.

Administrarea intravenoasă de furosemid reduce congestia vasculară pulmonară și presiunea venoasă pulmonară în decurs de 15 minute, înainte de a avea loc excreția renală de sodiu și apă; probabil că această acțiune rezultă dintr-un efect de dilatare directă al acestui medicament asupra patului arterial sistemic. Presiunea de umplere a ventriculului stâng nu trebuie redusă mult sub 18 mm Hg, intervalul inferior fiind asociat cu performanța optimă a ventriculului stâng la pacienții cu STEMI, deoarece aceasta poate reduce în continuare debitul cardiac și poate provoca hipotensiune arterială. Diureza excesivă poate duce, de asemenea, la hipokaliemie.

Reducerea postsarcină

Necesarul de oxigen miocardic depinde de stresul peretelui ventricular stâng, care, la rândul său, este proporțional cu produsul

vârful a dezvoltat presiunea ventriculară stângă, volumul și grosimea peretelui. Terapia vasodilatatoare intravenoasă trebuie luată în considerare la pacienții cu STEMI complicat de (1) insuficiență cardiacă care nu răspunde la tratamentul cu diuretice, (2) hipertensiune arterială, (3) insuficiență mitrală sau (4) defect septal ventricular. La acești pacienți, tratamentul cu agenți vasodilatatori crește volumul sistolic și poate reduce necesarul de oxigen al miocardului și, prin urmare, poate reduce ischemia. Monitorizarea hemodinamică a presiunii arteriale sistemice și, în multe cazuri, a presiunii capilare pulmonare (sau cel puțin a arterei pulmonare) și a debitului cardiac la pacienții tratați cu acești agenți este în general indicată. Îmbunătățirea performanței cardiace și a energiei necesită trei efecte simultane: (1) reducerea postîncărcării ventriculare stângi, (2) evitarea hipotensiunii arteriale sistemice excesive pentru a menține presiunea eficientă de perfuzie coronariană și (3) evitarea reducerii excesive a presiunii de umplere ventriculară cu diminuarea consecutivă a debitului cardiac. În general, presiunea capilară pulmonară trebuie menținută la aproximativ 18 mm Hg și presiunea arterială mai mare de 90/60 mm Hg la pacienții care erau normotensivi înainte de apariția STEMI.

Terapia vasodilatatoare este deosebit de utilă atunci când STEMI este complicat de insuficiența mitrală sau ruptura septului ventricular. La astfel de pacienți, vasodilatatoarele

singure sau în combinație cu contrapulsarea balonului intra-aortic pot servi uneori ca o „manevră de reținere” și oferă o stabilizare hemodinamică suficientă pentru a permite cateterizarea definitivă și studii angiografice, precum și pentru a pregăti pacientul pentru intervenția precocă. Din cauza stării precare a pacienților cu infarct complicat și a necesității de ajustare meticuloasă a dozei, tratamentul este cel mai bine inițiat cu agenți care pot fi administrați intravenos și au o durată scurtă de acțiune, cum ar fi nitroprusiatul sau nitroglicerina. După stabilizarea inițială, medicamentul de elecție este în general un inhibitor al ECA, dar nitrații cu acțiune prelungită administrați pe cale orală pot fi, de asemenea, utili.

Nitroglicerina

În experimentele pe animale, s-a demonstrat că acest medicament este mai puțin probabil decât nitroprusiatul să producă „furt coronarian” (adică, devierea fluxului sanguin din zona ischemică în zona nonischemică). Prin urmare, pe lângă luarea în considerare a utilizării sale de rutină la pacienții cu STEMI discutată mai devreme, poate fi un vasodilatator deosebit de util la pacienții cu STEMI complicat de insuficiență ventriculară stângă. Se infuzează o doză de 10 până la 15 mg/min, iar doza este crescută cu 10 mg/min la fiecare 5 minute până la obținerea efectului dorit (îmbunătățirea hemodinamicii sau ameliorarea durerii toracice ischemice) sau a avut loc o scădere a presiunii arteriale sistolice la 90 mm Hg sau cu peste 15 mm Hg. Deși atât nitroglicerina, cât și nitroprusiatul scad presiunea arterială sistolică, rezistența vasculară sistemică și produsul ritmului cardiac - tensiunea arterială sistolică, reducerea presiunii de umplere a ventriculului stâng este mai proeminentă cu nitroglicerina datorită efectului său relativ mai mare decât nitroprusiatul asupra vaselor de capacitate venoasă. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă severă, debitul cardiac crește adesea în ciuda reducerii presiunii de umplere a ventriculului stâng produsă de nitroglicerina.

Vasodilatatoare orale

Utilizarea vasodilatatoarelor orale pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice este discutată în capitolul 25. Pacienții cu STEMI și insuficiență cardiacă persistentă ar trebui să primească inhibiție pe termen lung a RAAS.

Digitalis (vezi capitolul 25)

Deși digitala crește contractilitatea și consumul de oxigen al inimii normale, atunci când este prezentă insuficiența cardiacă, scăderea dimensiunii inimii și a tensiunii peretelui duce frecvent la o reducere netă a necesarului de oxigen miocardic. La animale, nu reușește să îmbunătățească performanța ventriculară imediat după ocluzia coronariană experimentală, dar efectele benefice sunt provocate atunci când este administrată câteva zile mai târziu. Absența efectelor benefice timpurii poate fi cauzată de incapacitatea țesutului ischemic de a răspunde la digitalice sau de stimularea deja maximă a contractilității inimii normale de către catecolaminele circulante și eliberate neuronal.

Deși problema este încă controversată, incidența aritmiilor poate fi crescută de glicozidele digitale atunci când acestea sunt administrate pacienților în primele ore după debutul STEMI, în special în prezența hipokaliemiei. Vasoconstricția sistemică și coronariană periferică nedorită poate rezulta și din administrarea rapidă intravenoasă a glicozidelor cu acțiune rapidă, cum ar fi ouabaina.

Administrarea digitalei la pacienții cu STEMI în faza spitalicească ar trebui în general rezervată pentru managementul tahiaritmiilor supraventriculare, cum ar fi flutterul și fibrilația atrială, în contextul unei funcții slabe a ventriculului stâng și al insuficienței cardiace care persistă în ciuda tratamentului cu diuretice sau vasodilatatoare. Nu există nicio indicație pentru utilizarea digitalei ca agent inotrop la pacienții fără dovezi clinice de disfuncție ventriculară stângă și este un agent inotrop prea slab pentru a fi considerat ca principal stimulent cardiac la pacienții cu edem pulmonar evident sau șoc cardiogen.

Agoniști beta-adrenergici

Când insuficiența ventriculară stângă este severă, manifestată printr-o reducere marcată a indicelui cardiac ($<2,2$ litri/min/m²), iar presiunea capilară pulmonară este la niveluri optime (18 până la 24 mm Hg) sau excesive (>24 mm Hg) în ciuda terapiei cu diuretice, agoniștii beta-adrenergici pot fi indicați și utili la pacienții cu STEMI. Scăderea debitului cardiac, creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng, congestie vasculară pulmonară și hipotensiune arterială. Din fericire, efectele vasoconstrictoare alfa-adrenergice potențial dăunătoare exercitate de dopamină apar doar la doze mai mari decât cele necesare pentru creșterea contractilității. Acțiunile vasodilatatoare ale dopaminei asupra vaselor renale și splanhnice și efectele sale inotrope pozitive îmbunătățesc în general hemodinamica și funcția renală. La pacienții cu STEMI și insuficiență ventriculară stângă severă, acest medicament poate fi început la o doză de 3 mg/kg/min și poate fi crescut treptat până la 20 mg/kg/min pentru a reduce presiunea capilară pulmonară la aproximativ 18 mm Hg și a crește indicele cardiac la 2 litri/min/m².

Dobutamina are o acțiune inotropă pozitivă comparabilă cu cea a dopaminei dar un efect cronotrop ceva mai puțin pozitiv și o activitate vasoconstrictoare mai mică.¹³⁷ Poate fi administrată la o doză inițială de 2 mg/kg/min și se mărește treptat până la maximum 30 mg/kg/min. Atât dopamina, cât și dobutamina trebuie administrate cu atenție și cu monitorizare constantă a ECG, a presiunii arteriale sistemice și a presiunii ocluzive în artera pulmonară sau artera pulmonară și, dacă este posibil, cu măsurători frecvente ale debitului cardiac. Doza trebuie redusă dacă se dezvoltă tahicardie semnificativă, dacă apar tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare sau dacă deviațiile segmentului ST cresc.

Noradrenalina crește consumul de oxigen miocardic datorită vasoconstrictorului său periferic și acțiunilor inotrope pozitive și, prin urmare, s-a considerat anterior că este mai bine să nu fie utilizată la pacienții cu IM și șoc. socul cardiogen a crescut deci.

Deși izoproterenolul este un stimulent cardiac puternic care îmbunătățește performanța ventriculară, ar trebui evitat la pacienții cu STEMI. De asemenea, provoacă tahicardie și

crește consumul miocardic de oxigen și producția de lactat; în plus, reduce presiunea de perfuzie coronariană determinând vasodilatație sistemică, iar la animale crește amplitudinea infarctului indus experimental.

Alți agenți inotropi pozitivi

Milrinona este un inhibitor noncatecolamină, nonglicozidă, fosfodiesterazei cu acțiuni inotrope și vasodilatatoare.¹³⁷ Este utilă la pacienții selectați a căror insuficiență cardiacă persistă în ciuda tratamentului cu diuretice, care nu sunt hipotensivi și care sunt susceptibili de a beneficia atât de o creștere a contractilității, cât și de reducerea postsarcină. Milrinona trebuie administrată ca doză de încărcare de 0,5 mg/kg/min, administrată pe o perioadă de 10 minute, urmată de o perfuzie de întreținere cu

0,375 până la 0,75 mg/kg/min. Doza de încărcare poate fi redusă sau omisă dacă pacientul are hipotensiune la limită.

Șocul cardiogen

Șocul cardiogen este cea mai gravă expresie clinică a insuficienței ventriculare stângi și este asociat cu afectarea extinsă a miocardului ventricularului stâng la mai mult de 80% dintre pacienții cu STEMI la care apare; restul au un defect mecanic, cum ar fi ruptura ventriculară a septului sau mușchiului papilar sau infarctul predominant al ventriculului drept.^{130,132} Această stare cu debit scăzut este caracterizată prin presiune de umplere ventriculară crescută, debit cardiac scăzut, hipotensiune sistemică și semne de hipoperfuzie a organelor vitale (de exemplu, senzorial tulbure, extremități reci, oligurie, acidoză). Pacienții cu șoc cardiogen cauzat de STEMI au mai multe șanse să fie mai în vârstă; să aibă antecedente de diabet zaharat, infarct miocardic anterior sau insuficiență cardiacă congestivă; și să fi suferit un infarct anterior în momentul dezvoltării șocului. În trecut, șocul cardiogen a fost raportat la până la 20% dintre pacienții cu STEMI, dar estimările din studii mari recente și baze de date observaționale raportează o rată de incidență în intervalul 5% până la 8%.^{130,132,139} Când apare șoc, prognosticul rămâne prost și puține intervenții, cu excepția revascularizării coronariene prompte, oferă beneficii concludente.¹³¹

Constatări patologice

La autopsie, mai mult de două treimi dintre pacienții cu șoc cardiogen prezintă boală coronariană multivasală, incluzând de obicei artera coronară descendentă anterioară stângă. Aproape toți pacienții cu șoc cardiogen prezintă ocluzie trombotică a arterei care alimentează regiunea majoră a infarctului recent, cu pierdere de 40% sau mai mult din masa ventriculară stângă.¹³⁰ Pacienții care mor în urma șocului cardiogen au adesea necroză „pe bucată” – adică necroza miocardică progresivă de la extinderea marginală a zonei de infarct până la marginea zonei infarctului. Această constatare este în general asociată cu creșterea persistentă a biomarkerilor cardiaci. Astfel de extensii și leziuni focale rezultă probabil în parte din starea de șoc în sine. Deteriorarea precoce a funcției ventriculare stângi secundară extinderii aparente a infarctului poate rezulta în unele cazuri din extinderea zonei necrotice a miocardului fără extinderea reală a procesului necrotic.

Forța hidrodinamică care se dezvoltă în timpul sistolei ventriculare poate perturba fasciculele musculare miocardice necrotice cu expansiune și subțierea zonei acinetice a miocardului, ceea ce, la rândul său, are ca rezultat deteriorarea funcției generale a ventriculului stâng.

Alte cauze ale șocului cardiogen la pacienții cu STEMI includ defecte mecanice precum ruptura septului ventricular, un mușchi papilar sau un perete liber cu tamponare; infarct ventricular drept; sau o reducere marcată a preîncărcării cauzată de afecțiuni precum hipovolemia.^{130,132}

Fiziopatologia

Starea de șoc la pacienții cu STEMI pare a fi rezultatul unui cerc vicios, așa cum este demonstrat în Figura 51-14 (vezi Capitolul 51).

Diagnostic

Șocul cardiogen se caracterizează prin hipotensiune arterială marcată și persistentă (>30 minute) cu presiunea arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg și o scădere a indicelui cardiac (<2,2 litri/min/m²) în prezența presiunii de umplere a ventriculului stâng crescute (presiune în pană capilară pulmonară > 18 mm Hg). La pacienții cu insuficiență mitrală marcată pot apărea estimări false ale presiunii terminale diastolice a ventriculului stâng, bazate pe măsurători ale presiunii în pană în artera pulmonară, la care unda v înaltă din trasarea presiunii atriale stângi (și în zona arterei pulmonare) ridică presiunea medie peste presiunea finală diastolică a ventriculului stâng. În consecință, insuficiența mitrală și alte leziuni mecanice, cum ar fi defectul septului ventricular, anevrismul ventricular și pseudoanevrismul trebuie excluse înainte de a putea fi stabilit diagnosticul de șoc cardiogen cauzat de afectarea funcției ventriculare stângi. Complicațiile mecanice trebuie suspectate la orice pacient cu STEMI la care apare colapsul circulator. Evaluările imediate hemodinamice, angiografice și ecocardiografice sunt necesare la pacienții cu șoc cardiogen. Este important să se excludă complicațiile mecanice, deoarece terapia primară pentru astfel de leziuni necesită de obicei un tratament invaziv imediat, cu susținere intermediară a circulației prin contrapulsare cu balon intra-aortic.

Management medical

Atunci când complicațiile mecanice menționate mai sus nu sunt prezente, șocul cardiogen este cauzat de afectarea funcției ventriculare stângi. Agenții inotropi și vasopresori pot fi utilizați ca suport farmacologic și trebuie administrați în doze cât mai mici posibile. Deși dopamina sau dobutamina îmbunătățesc în general hemodinamica la acești pacienți, din păcate, niciuna nu pare să îmbunătățească în mod semnificativ supraviețuirea în spital. În mod similar, vasodilatatoarele au fost utilizate în efortul de a crește debitul cardiac și de a reduce presiunea de umplere a ventriculului stâng, dar prin scăderea presiunii de perfuzie coronariană deja semnificativ redusă, perfuzia miocardică poate fi compromisă și mai mult și poate accelera ciclul vicios ilustrat în Figura 51-14. Vasodilatatoarele pot fi totuși utilizate în combinație cu contrapulsarea balonului intraaortic (vezi secțiunea Suport mecanic) și

agenți inotropi pentru a crește debitul cardiac în timp ce susțin sau crește presiunea de perfuzie coronariană.

Pacienții cu șoc cardiogen au de obicei rezistență vasculară sistemică crescută, dar ocazional rezistența este normală, iar în câteva cazuri predomină de fapt vasodilatația. Când rezistența vasculară sistemică nu este crescută (adică, $<1800 \text{ dine/sec/cm}^5$) la pacienții cu șoc cardiogen, norepinefrina, care are proprietăți de agonist alfa și beta-adrenergic (în doze cuprinse între 2 și 10 mg/min), poate crește presiunea arterială diastolică, menține perfuzia coronariană și îmbunătățește contractilitatea. Agenții alfa-adrenergici precum fenilefrina sunt contraindicați la pacienții cu șoc cardiogen (cu excepția cazului în care rezistența vasculară sistemică este excesiv de scăzută). Agenții de sensibilizare la calciu, cum ar fi levosimendan, pot avea unele efecte benefice asupra rezultatelor cardiovasculare, dar aceste medicamente au arătat o valoare incrementală mică în studiile randomizate.¹⁴⁰

Suport mecanic (vezi capitolul 29)

La pacienții la care suportul farmacologic eșuează din cauza hipoperfuziei endorganului, inițierea suportului circulator mecanic este rezonabilă (Fig. 52-24), dar nicio dovadă definitivă nu a arătat încă că această strategie îmbunătățește rezultatele.¹⁴¹

Contrapulsatie cu balon intra-aortic

Contrapulsarea cu balon intra-aortic este utilizată pentru tratamentul STEMI la trei grupe de pacienți: (1) cei ale căror afecțiuni sunt instabile hemodinamic și la care este necesară susținerea circulației pentru efectuarea cateterismului cardiac și angiografiei efectuate pentru a evalua leziunile potențial corectabile chirurgical sau prin angioplastie, (2) cele cu șoc medical, rar și care nu răspund cardiogenic. cei cu ischemie refractară care nu răspunde la alte tratamente sau care așteaptă revascularizarea definitivă. La animalele de experiment, contrapulsarea balonului intra-aortic scade preîncărcarea, crește fluxul sanguin coronarian și îmbunătățește performanța cardiacă. Din păcate, ameliorarea este adesea doar temporară la pacienții cu șoc cardiogen. Deși un răspuns la contrapulsarea balonului intra-aortic se corelează cu rezultate mai bune în studiile observaționale și studiile mici randomizate, în cel mai mare studiu randomizat efectuat până în prezent, contrapulsarea singură nu a îmbunătățit supraviețuirea globală la pacienții cu șoc cardiogen secundar IM (fig. 52-25).¹⁴² Nici un beneficiu nu a fost observat în niciun subgrup relevant clinic. Cu toate acestea, contrapulsarea cu balon intra-aortic este rezonabilă la pacienții cu șoc cardiogen a căror stare nu se stabilizează cu alte intervenții și ca punte către recuperare sau terapii mai avansate.¹

Dispozitive de asistență ventriculară stângă percutanată

Suportul mecanic temporar cu dispozitive de asistență ventriculară stângă poate oferi timp pentru recuperarea miocardului uluit sau în hibernare.¹⁴³ Un dispozitiv de asistență ventriculară stângă percutanat poate fi plasat de către

canularea venei femurale stângi și avansarea spre atriul stâng prin puncție transseptală. Sângele din atriul stâng este apoi returnat de un motor nepulsat în artera femurală. Acest sistem poate asigura un debit de până la 5 litri/min. Studiile randomizate mici nu au evidențiat niciun avantaj al mortalității față de contrapulsarea cu balon intra-aortic,^{130'141'143}, dar îmbunătățirea hemodinamică este mai mare cu dispozitivul de asistare percutanată a ventriculului stâng. O altă alternativă percutanată este un dispozitiv motorizat plasat peste valva aortică, care furnizează flux continuu de sânge din ventriculul stâng în aortă și oferă un suport hemodinamic superior celui obținut cu o pompă cu balon intra-aortic la pacienții cu MI.¹⁴⁴ În plus, nivelurile de lactat au fost reduse cu aceste dispozitive, sugerând astfel o îmbunătățire a perfuziei organelor, deși mortalitatea rămâne suprapusă³⁰ în zilele stângi³⁰. dispozitivele ventriculare ca punte către transplant sau ca terapie de destinație sunt discutate în capitolul 29.

Complicații

Complicațiile contrapulsării balonului intra-aortic includ deteriorarea sau perforarea peretelui aortic, ischemia distală de locul de inserare a balonului în artera femurală, trombocitopenia, hemoliză, ateroembolie, infecție și defecțiune mecanică, cum ar fi ruptura balonului, precum și complicațiile necesare anticoagulantului direct. Din cauza potențialului de complicații ale sângerării vasculare, medicii au fost reticenți în a utiliza pompe intra-aortice la pacienții care au fost supuși terapiei fibrinolitice. Cu toate acestea, în ciuda riscului crescut de sângerare, această modalitate ar trebui luată în considerare la pacienții selectați care sunt candidați pentru o abordare agresivă a revascularizării din cauza rezultatului slab la cei cu șoc după trombolize (asociat de obicei cu tromboliza inefficientă). Pe lângă complicațiile vasculare, dispozitivele de asistență ventriculară stângă percutanată sunt asociate cu dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic la unii pacienți.¹⁴⁶

Revascularizare

Dintre cele cinci terapii frecvent utilizate pentru tratarea pacienților cu șoc cardiogen (vasopresoare, suport mecanic, fibrinoliză, PCI și CABG), primele două sunt manevre de temporizare utile. Cu toate acestea, revascularizarea pare să îmbunătățească supraviețuirea.

Studiul ȘOC (SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic Shock?) a evaluat revascularizarea precoce pentru tratamentul pacienților cu IM complicat de șoc cardiogen.¹³⁰ Pacienții cu șoc cauzat de insuficiența ventriculară stângă care complică STEMI au fost repartizați aleatoriu la revascularizare de urgență (n = 152) sau realizată fie printr-o stabilizare medicală (n = 152) fie printr-o stabilizare medicală (n = 152).¹⁵⁰ La 86% dintre pacienții din ambele loturi s-a efectuat contrapulsatie cu balon intraaortic. Obiectivul principal a fost mortalitatea de orice cauză la 30 de zile; un obiectiv secundar a fost mortalitatea la 6 luni. La 30 de zile, rata globală a mortalității a fost de 46,7% în grupul de revascularizare - nu diferită semnificativ de rata de mortalitate de 56% observată în grupul cu terapie medicală (P = 0,11). Subgrupurile de pacienți din studiul SHOCK care au arătat beneficii de pe urma strategiei de revascularizare precoce (adică, mortalitate redusă la 6 luni) au fost cei mai tineri de 75 de ani, cei cu un IM anterior și cei

repartizați aleatoriu la mai puțin de 6 ore de la debutul infarctului. Supraviețuirea pe termen lung s-a îmbunătățit semnificativ la pacienții cu șoc cardiogen care au suferit revascularizare precoce (Fig. 52-26). Un studiu observațional ulterior al pacienților cu IM complicat de șoc a indicat că pacienții vârstnici bine selectați supuși ICP au avut o supraviețuire de 1 an similară cu cea a pacienților mai tineri supuși revascularizării precoce.¹⁴⁷

Recomandări

Recomandăm evaluarea individualizată a pacienților pentru a determina dorința lor de îngrijire agresivă și candidatura generală pentru un tratament suplimentar (de exemplu, vârsta, starea mentală, condițiile comorbide). Pacienții cu șoc care sunt potențiali candidați pentru revascularizare ar trebui revascularizați, ceea ce poate include revascularizarea stenozelor semnificative în arterele nevinovate, cu PCI și/sau CABG. La pacienții cu STEMI și șoc, la care PCI sau CABG nu sunt potrivite, se pot administra agenți fibrinolitici, cu excepția cazului în care au o contraindicație.¹ Contrapulsarea cu balon intraaortic și dispozitivele de asistență ventriculară stângă pot fi luate în considerare la pacienții cu șoc refractar a căror stare nu se stabilizează cu alte terapii.

Infarct ventricular drept

Caracteristicile clinice ale infarctului ventricular drept variază de la o disfuncție ușoară a ventriculului drept până la șoc cardiogen. Manifestări electrocardiografice caracteristice și modele hemodinamice (Fig. 52-27) au fost observate la pacienții cu infarct ventricular drept semnificativ clinic, care însoțește aproximativ o treime din infarctele ventriculare stângi inferioare. Presiunile de umplere a inimii pe partea dreaptă (venoasă centrală, atrială dreaptă și ventriculul drept diastolică) sunt crescute, în timp ce presiunea de umplere a ventriculului stâng este normală sau doar ușor crescută; Presiunile sistolice și ale pulsului din ventricul drept sunt scăzute, iar debitul cardiac este adesea redus semnificativ.

Diagnostic

Mulți pacienți cu combinația dintre o presiune normală de umplere a ventriculului stâng și un indice cardiac scăzut au infarcte ventriculare drepte (cu infarcte ventriculare stângi inferioare însoțitoare). Tabloul hemodinamic poate să semene superficial cu cel observat la pacienții cu boală pericardică (vezi capitolul 71) și include presiune de umplere a ventriculului drept crescut; o coborâre abruptă și atrială dreaptă; și o scădere diastolică precoce și un platou (asemănător cu semnul rădăcinii pătrate) în urmărirea presiunii ventriculare drepte. În plus, pacienții cu infarct ventricular drept pot prezenta semnul Kussmaul (o creștere a

Variabila de referință

Nr pacienti IABP Control

mortalitate la 30 de zile (%)

Risc relativ (95% CI)

Valoarea P pentru interacțiune

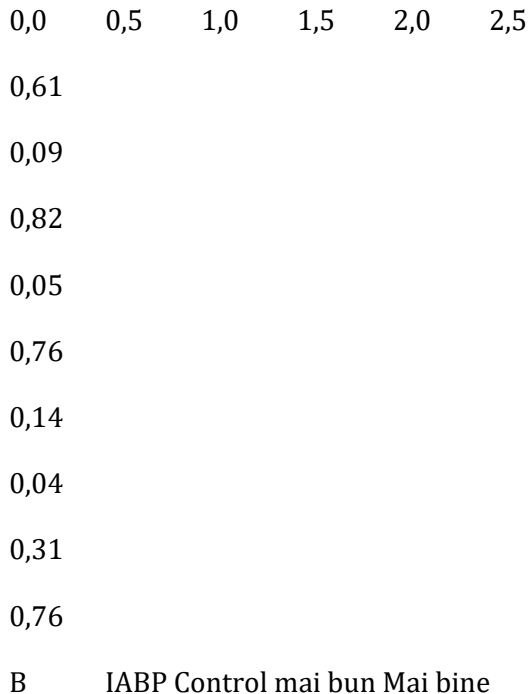


FIGURA 52-25 Rezultatul primar al unui studiu randomizat de inserare de rutină a unei pompe cu balon intra-aortic (IABP) versus îngrijirea standard la pacienții cu IM acut și șoc cardiogen. A, În acest studiu randomizat de 600 de pacienți, obiectivul principal de deces din orice cauză nu a diferit între grupurile de tratament randomizat. B, Nu a existat niciun beneficiu convingător al utilizării de rutină a IABP pentru șoc în niciunul dintre subgrupurile majore examinate. LBBB = bloc de ramură stângă. (De la Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ și colab.: Intraaortic balloon support for myocardial infarct with cardiogenic shock. N Engl J Med 367:1287, 2012.)

presiunea venoasă jugulară cu inspirație) și pulsus paradoxus (o scădere a presiunii sistolice >10 mm Hg la inspirație) (Fig. 52-27). De fapt, semnul Kussmaul în cazul STEMI inferior este foarte predictiv pentru implicarea ventriculului drept.

ECG poate oferi primul indiciu al implicării ventriculului drept la pacienții cu STEMI inferior (fig. 52-27). Majoritatea pacienților cu infarct ventricular drept au supradenivelare a segmentului ST în derivația V4R (dreapta

derivația precordială în poziția V4).1 Denivelarea tranzitorie a segmentului ST în oricare dintre derivațiile precordiale drepte poate apărea cu IM ventricular drept și prezența unei

supradenivelări a segmentului ST de 0,1 mV sau mai mare în oricare sau o combinație de derivații V4R, V5R și V6R la pacienții cu tabloul clinic de IM ventricular acut indică diagnosticul de IM drept. Pe lângă observarea prezenței sau absenței supradenivelării ST convexe în sus în V4R, clinicienii ar trebui să determine

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: management

VII

1,0 GBP -

< 0,8 -

Toți Pacienții

Supraviețuitorii spitalului

Log-rank P = 0,03

Boli cardiovasculare aterosclerotice

zo

eu— cc o

Q_ o cc

Q_

0 2 4 6 8 10

ANI DE LA RANDOMIZARE

Revascularizare precoce

Stabilizare medicală inițială

Revascularizare precoce

Stabilizare medicală inițială

FIGURA 52-26 Impactul revascularizării la pacienții din studiul SHOCK. Dintre toți pacienții, ratele de supraviețuire în grupurile de revascularizare precoce (ERV) și, respectiv, de stabilizare medicală inițială (IMS), au fost de 41,4% și 28,3% la 3 ani și 32,8% și 19,6% la 6 ani. Printre supraviețuitorii spitalului, ratele de supraviețuire în grupurile ERV și IMS, respectiv, au fost de 78,8% și 64,3% la 3 ani și 62,4% și 44,4% la 6 ani. (De la Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarct. JAMA 295:2511, 2006.)

Vi V2

v4r

V3R

Denivelarea segmentului ST >1 mm și undă T pozitivă

Fără supradenivelare a segmentului ST și undă T pozitivă

Depresiunea segmentului ST >1 mm și undă T negativă

Constatări clinice:

Șoc cu plămâni limpezi, semn JVP Kussmaul crescut

Hemodinamica:

Creșterea presiunii RA

Semn rădăcină pătrată în trasarea RV

ECG:

Denivelarea ST în derivațiile din dreapta

Ecou:

Funcția RV deprimată

Management:

Mențineți preîncărcarea RV

Postîncărcare mai scăzută a RV

Restabiliți sincronia AV

Suport inotrop

C Reperfuzie

FIGURA 52-27 Infarctul ventricular drept: diagnostic, caracteristici clinice și management. A, Plasarea derivațiilor pe partea dreaptă pentru evaluarea electrocardiografică a infarctului ventricular drept. B, supradenivelarea ST este observată în derivațiile ECG din partea dreaptă, cu variații în modelul de repolarizare în funcție de artera de infarct și de localizarea ocluziei. C, Pacienții cu infarct ventricular drept semnificativ hemodinamic au șoc, dar plămâni limpezi și presiune venoasă jugulară crescută. Managementul este direcționat spre menținerea preîncărcării ventriculare drepte adecvate și scăderea presiunii în artera pulmonară pentru a descărca ventriculul drept. Terapia inotropă poate fi necesară în unele cazuri. Eco = ecocardiograma; JVP = presiunea venoasă jugulară; RA = atriala dreapta; RV = ventricul drept. (Modificat din Wellens HJ: The value of the right precordial leads of the electrocardiogram. N Engl J Med 340:381, 1999; and Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarct: A reports of Cardiology Association/American College Guidelines on Cardiology [Comitetul de revizuire a Ghidurilor din 1999 pentru managementul pacienților cu infarct miocardic acut 2004;110(9):e82.]

dacă unda T este pozitivă sau negativă — astfel de distincții ajută la distingerea ocluziei proximale față de distale a arterei coronare drepte față de ocluzia arterei circumflexe stângi (Fig. 52-27). Ridicarea segmentelor ST în derivațiile V1 prin V4 cauzată de infarctul ventricular drept poate fi confundată cu supraînălțarea cauzată de infarctul anteroseptal. Deși segmentele ST ridicate sunt orientate anterior în ambele cazuri, planul frontal poate oferi indicii importante — segmentele ST sunt orientate spre dreapta cu infarct ventricular drept (de exemplu, +120 grade), în timp ce sunt orientate spre stânga cu infarct anteroseptal (de exemplu, -30 grade).

Evaluare neinvazivă

Ecocardiografia ajută la diagnosticul diferențial deoarece la pacienții cu infarct ventricular drept, spre deosebire de tamponada pericardică, lichidul pericardic se acumulează puțin sau deloc. Ecocardiograma arată mișcarea anormală a peretelui ventriculului drept, precum și dilatarea ventriculului drept și deprimarea fracției de ejeție a ventriculului drept.¹⁴⁸ RMN-ul poate ajuta, de asemenea, la recunoașterea infarctului ventricular drept.¹⁴⁹ Funcția ventriculară drept afectată delimitată de oricare dintre modalități a fost asociată cu o mortalitate crescută după infarct miocardic.¹⁵⁰ un risc de mortalitate ca șocul ventricular stâng; studiile în serie au arătat, totuși, că un anumit grad de recuperare ventriculară este mai frecventă cu infarctul ventricular drept decât cu infarctul ventricular stâng.¹³⁰

Tratament

Datorită capacității lor de a reduce preîncărcarea, medicamentele prescrise în mod obișnuit pentru infarctul ventricular stâng pot produce hipotensiune arterială profundă la pacienții cu infarct ventricular drept. Mai exact, nitrații și diureticele trebuie evitate. La pacienții cu

hipotensiune arterială cauzată de IM ventricular drept, hemodinamica poate fi îmbunătățită printr-o combinație de expansiune a volumului plasmatic pentru a crește preîncărcarea ventriculului drept și debitul cardiac și, atunci când este prezentă insuficiență ventriculară stângă, vasodilatatoare arteriale.¹ Dacă hipotensiunea arterială nu a răspuns la administrarea rapidă a 1 sau mai multe litri de lichid, totuși, trebuie luată în considerare monitorizarea hemodinamică a volumului arterei pulmonare cu o monitorizare ulterioară a arterei pulmonare. ar putea produce congestie pulmonară. Vasodilatatoarele arteriale reduc impedanța la ieșirea ventriculară stângă și, la rândul lor, presiunea diastolică a ventriculului stâng, atriala stângă și pulmonară (arterială) - reducând astfel impedanța la ieșirea ventriculului drept și sporind debitul ventricular drept.

La pacienții care necesită stimulare, stimularea ventriculară nu poate crește debitul cardiac și poate fi necesară stimularea secvențială AV. Infarctul ventricular drept este frecvent la pacienții cu infarct ventricular stâng inferior. Prin urmare, hipotensiunea arterială sistemică inexplicabilă cu debit cardiac scăzut sau hipotensiune arterială marcată ca răspuns la doze mici de nitroglicerină la pacienții cu infarct inferior ar trebui să conducă la luarea în considerare promptă a acestui diagnostic. Pacienții care necesită stimulare ar trebui să fie supuși stimulării atriale sau AV secvențiale. Reperfuzia cu succes a arterei coronare drepte îmbunătățește semnificativ funcția mecanică a ventriculului drept și scade mortalitatea în spital la pacienții cu infarct ventricular drept. Înlocuirea valvei tricuspidiene și repararea valvei cu inele de anuloplastie au fost efectuate pentru tratamentul regurgitării tricuspidiene severe cauzate de infarctul ventricular drept.

Cauzele mecanice ale insuficienței cardiace

Cele mai dramatice complicații ale STEMI implică ruperea sau ruperea țesutului cu infarct acut (vezi Fig. 52-33). Caracteristicile clinice ale acestor leziuni variază considerabil și depind de locul rupturii, care poate implica peretele liber fie al ventriculului, fie al septului interventricular, fie al mușchilor papilari. Incidența globală a acestor complicații, deși dificil de evaluat deoarece seriile clinice și de autopsie diferă considerabil, pare să fie în scădere odată cu utilizarea tot mai mare a terapiei de reperfuzie.^{151,152} Tabelul 52-11 arată profilul clinic comparativ al acestor complicații, așa cum este adunat din diferite studii.

Rupere gratuită a peretelui

Evoluția clinică a rupturii variază de la catastrofal, cu o ruptură acută care duce la tamponare și moarte imediată, până la subacută, cu greutate, hipotensiune arterială și disconfort pericardic fiind indicii clinice majore ale prezenței sale (Tabelul 52-11). Ruptura este de obicei precedată de un infarct mare cu expansiune ulterioară, uneori cu un hematom disectiv, și apare în apropierea joncțiunii infarctului cu mușchiul normal. Ruptura este mai frecventă în ventriculul stâng (în special, peretele anterior sau lateral) decât în ventriculul drept și apare rar în atri. Alte caracteristici asociate cu ruptura includ reperfuzia cu un agent fibrinolitic versus PCI, vârsta înaintată, sexul feminin, hipertensiunea arterială, absența circulației colaterale și un prim MI.¹⁵² Supraviețuirea depinde de recunoașterea acestei complicații, de stabilizarea hemodinamică a pacientului - de obicei cu agenți inotropi

și/sau cu un balon intra-aortic, repararea chirurgicală promptă, pe pompă1 - și cel mai important.

Pseudoaneurism

Ruptura incompletă a inimii poate apărea atunci când se organizează trombul și hematumul, împreună cu pericardul, sigilează o ruptură a ventriculului stâng și astfel împiedică dezvoltarea hemopericardului (Fig. 52-28). Cu timpul, această zonă de tromb și pericard organizat poate deveni un pseudoaneurism (aneurism fals) care menține comunicarea cu cavitatea ventriculului stâng. Spre deosebire de aneurismele adevărate, care conțin întotdeauna unele elemente miocardice în pereții lor, pereții pseudoaneurismelor sunt alcătuiți din hematom și pericard organizate și lipsesc orice elemente ale peretelui miocardic original. Pseudoaneurismele pot deveni destul de mari, egalând chiar și dimensiunea adevăratei cavități ventriculare și comunică cu cavitatea ventriculară stângă printr-un gât îngust. Frecvent, pseudoaneurismele conțin cantități semnificative de trombi vechi și recent, ale căror porțiuni superficiale pot provoca embolii arteriale. Pseudoaneurismele pot scurge o parte din volumul vascular cerebral, exact așa cum fac aneurismele adevărate. Diagnosticul de pseudoaneurism poate fi pus de obicei prin ecocardiografie și angiografie cu contrast, deși diferențierea dintre un aneurism adevărat și un pseudoaneurism poate fi uneori dificilă cu orice tehnică imagistică.

Diagnostic

Ruptura peretelui miocardic liber este de obicei însoțită de șoc profund brusc, care adesea duce rapid la activitate electrică fără puls cauzată de tamponada pericardică. Pericardiocenteza imediată poate confirma diagnosticul și ameliora tamponada pericardică, cel puțin momentan. Dacă starea pacientului este relativ stabilă, ecocardiografia poate ajuta la stabilirea diagnosticului de tamponada.¹⁵⁰

Tratament

La pacienții cu hemodinamică compromisă critic, stabilirea diagnosticului trebuie urmată imediat de rezecția chirurgicală a miocardului necrozat și rupt cu reconstrucție primară. Când ruptura este subacută și se suspectează sau este prezent un pseudoaneurism, este indicată intervenția chirurgicală electivă promptă deoarece ruptura pseudoaneurismului poate apărea relativ frecvent.¹⁵³

Ruptura septului interventricular

Ca și în cazul rupturii peretelui liber al ventriculului, infarctul transmural stă la baza rupturii septului ventricular. Perforația poate varia în lungime de la unu la câțiva centimetri (Fig. 52-29). Poate fi o deschidere directă sau mai neregulată și serpiginosă. Ruptura septului cu un infarct anterior tinde să fie apicală, în timp ce infarctele inferioare sunt

asociate cu perforarea septului bazal și au un prognostic mai prost decât cele aflate într-o locație anterioară.

Caracteristicile clinice asociate cu risc crescut de ruptură a septului interventricular includ lipsa dezvoltării unei rețele colaterale, vârsta înaintată, sexul feminin și boala cronică de rinichi (Tabelul 52-12). Deoarece ischemia anterioară induce preconditionarea miocardică, scăzând astfel probabilitatea necrozei miocardice transmurale și a rupturii septului, pacienții cu semne de hipertensiune arterială, diabet zaharat, angină cronică sau infarct miocardic anterior sunt mai puțin susceptibili de a prezenta ruptură.¹³²

O ruptură a septului interventricular se caracterizează prin apariția unui nou suflu holosistolic aspru, puternic, care se aude cel mai bine la marginea sternală inferioară stângă și este de obicei însoțit de un fior. Insuficiența biventriculară apare în general în câteva ore până la zile. Defectul poate fi recunoscut și prin ecocardiografie cu flux Doppler color

imagistică (Fig. 52-30) sau prin inserarea unui cateter cu balon de arteră pulmonară pentru a documenta șuntul de la stânga la dreapta. Ruptura septului interventricular după STEMI conferă mortalitate ridicată la 30 de zile.¹⁵² Probabilitatea de supraviețuire depinde de gradul de afectare a funcției ventriculare și de mărimea defectului, dar deoarece locul de ruptură se poate extinde, repararea chirurgicală promptă este necesară chiar și la pacienții stabili hemodinamici.^{1,154.}

Ruptura unui mușchi papilar

Ruptura parțială sau totală a unui mușchi papilar este o complicație rară, dar adesea fatală, a IM transmural (vezi Fig. 52-29).¹⁵⁵ Secțiunea completă a unui mușchi papilar ventricular stâng este incompatibilă cu viața deoarece regurgitarea mitrală masivă bruscă care se dezvoltă nu poate fi tolerată. Ruptura unei porțiuni a mușchiului papilar, de obicei vârful sau capul mușchiului, care are ca rezultat severă, deși

FIGURA 52-31 Probă chirurgicală care arată un mușchi papilar (stânga sus), corde și foiță mitrală anterioară (dreapta jos) de la un pacient care a avut o ruptură parțială a mușchiului papilar și a suferit o înlocuire a valvei mitrale pentru insuficiență mitrală severă după STEMI. (Cu amabilitatea doctorului John Byrne, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

regurgitarea mitrală nu neapărat copleșitoare este mult mai frecventă și nu este imediat fatală (fig. 52-31). Infarctul peretelui inferior poate duce la ruptura mușchiului papilar posteromedial, care din cauza aportului său singular de sânge, apare mai frecvent decât ruptura mușchiului anterolateral, o consecință a IM anterolateral. Spre deosebire de ruptura septului ventricular, care apare la infarctele mari, ruptura mușchilor papilari apare

cu un infarct relativ mic în aproximativ jumătate din cazuri. Acești pacienți pot avea uneori și o extindere modestă a CAD. Ruptura unui mușchi papilar ventricular drept este neobișnuită, dar poate provoca insuficiență tricuspidiană masivă și insuficiență ventriculară dreaptă. La un număr mic de pacienți, ruptura a mai mult de o structură cardiacă este observată clinic sau la examenul post-mortem; pot apărea toate combinațiile posibile de ruptură a peretelui liber ventricular stâng, a septului interventricular și a mușchilor papilari.

Ca și în cazul pacienților care au un defect de sept ventricular rupt, cei cu ruptură de mușchi papilar manifestă un nou suflu holosistolic și au insuficiență cardiacă din ce în ce mai severă.¹⁵⁵ În ambele condiții, suflul poate deveni mai moale sau poate dispărea pe măsură ce presiunea arterială scade. Regurgitarea mitrală secundară rupturii parțiale sau complete a unui mușchi papilar poate fi recunoscută prompt prin ecocardiografie. Imagistica Doppler în flux color este deosebit de utilă pentru a distinge insuficiența mitrală acută de un defect septal ventricular în cazul STEMI (Tabelul 52-11).^{1,154} Prin urmare, trebuie efectuată imediat o ecocardiogramă pentru orice pacient la care se suspectează diagnosticul, deoarece deteriorarea hemodinamică poate apărea rapid. De asemenea, ecocardiografia permite adesea diferențierea rupturii mușchilor papilari de alte forme, în general, mai puțin severe de insuficiență mitrală care apar cu STEMI.

Diferențierea între ruptura septului ventricular și insuficiența mitrală

Distingerea din motive clinice între insuficiența mitrală acută și ruptura septului ventricular la pacienții cu STEMI la care se dezvoltă brusc un suflu sistolic puternic poate fi dificilă.¹⁵⁵ O astfel de diferențiere poate fi realizată cel mai ușor prin ecocardiografia Doppler color flux. În plus, cateterizarea inimii drepte cu un cateter cu vârf de balon poate distinge cu ușurință între aceste două complicații. Pacienții cu ruptură de sept ventricular demonstrează o „creștere” a saturației de oxigen în probele de sânge din ventriculul drept și artera pulmonară în comparație cu cei din atriul drept. Pacienților cu insuficiență mitrală acută le lipsește acest step-up; ele pot prezenta unde CV înalte atât în trasările de presiune a capilarelor pulmonare cât și a presiunii arteriale pulmonare.

management

Monitorizarea invazivă este în general indicată la recunoașterea unei complicații mecanice majore a STEMI. Presiunile de umplere a ventriculului drept și stâng (presiunea atrială dreaptă și presiunea capilară pulmonară) ghidează administrarea lichidelor sau utilizarea diureticelor, în timp ce măsurătorile debitului cardiac și presiunea arterială medie permit calcularea rezistenței vasculare sistemice la terapia vasodilatatoare directă. Pentru insuficiența mitrală acută și defectele septului ventricular, cu excepția cazului în care presiunea sistolică este sub 90 mm Hg, această terapie, care implică în general nitroglicerina sau nitroprusiat, trebuie instituită cât mai curând posibil odată ce monitorizarea hemodinamică este disponibilă. Inotropii pot fi, de asemenea, necesari pentru a susține un debit cardiac adecvat. Aceste intervenții pot fi de o importanță critică pentru stabilizarea stării pacientului în pregătirea pentru studii de diagnostic ulterioare și

Intervenția chirurgicală are cel mai mare succes la pacienții cu STEMI și colaps circulator atunci când o leziune mecanică corectabilă chirurgical, cum ar fi un defect de sept ventricular sau ruptura de mușchi papilar poate fi identificată și abordată. În cele mai multe cazuri, intervenția chirurgicală nu trebuie amânată la pacienții cu o leziune corectabilă care sunt de acord cu o strategie de management agresivă și necesită suport farmacologic și/sau mecanic (contrapulsatie).¹ La astfel de pacienți se dezvoltă frecvent o complicație gravă - infecție, sindrom de detresă respiratorie adultă, prelungirea infarctului sau insuficiență renală - dacă intervenția chirurgicală este întârziată. Supraviețuirea chirurgicală este prezisă prin intervenția chirurgicală precoce, durata scurtă a șocului și grade ușoare de afectare a ventriculului drept și stâng.^{152,156} La un subgrup de pacienți a căror stare hemodinamică rămâne stabilă, operația poate fi amânată cu 2 până la 4 săptămâni pentru a permite o oarecare vindecare a infarctului. Astfel de decizii privind momentul optim al intervenției chirurgicale sunt complicate și necesită integrarea mai multor aspecte ale cursului clinic, precum și anatomia complicației mecanice, de către o echipă multidisciplinară. Reparația chirurgicală implică corectarea insuficienței mitrale, inserarea unei valve mitrale protetice sau închiderea unui defect septal ventricular, de obicei însoțită de revascularizare coronariană (Fig. 52-32 și 52-33).

Opțiunile bazate pe cateter pentru repararea defectelor septului ventricular pot fi adecvate la pacienții care nu sunt candidați pentru o corecție chirurgicală definitivă precoce.

ARITMII (vezi și capitolele 37 până la 39)

Aritmiile care pot complica evoluția pacienților cu STEMI, precum și prevenirea și tratamentul acestora în acest cadru, sunt discutate aici și rezumate în Tabelul 52-12. Multe aritmii grave se dezvoltă înainte de spitalizare, chiar înainte ca pacientul să fie monitorizat. O anumită anomalie a ritmului cardiac apare și la mulți pacienți cu STEMI tratați în spital. Aceste aritmii pot include atât episoade tahicardice, cât și bradicardice, ambele având capacitatea de a provoca consecințe hemodinamice.

Consecințe hemodinamice

Pacienții cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă au un volum stroke relativ fix și depind de modificările ritmului cardiac pentru a modifica debitul cardiac. Cu toate acestea, intervalul de frecvență cardiacă cu debit cardiac maxim este îngust: fie ritmuri mai rapide, fie mai lente pot cauza reduceri ale debitului. Astfel, toate formele de tahicardie și bradicardie pot scădea debitul cardiac la pacienții cu STEMI. Deși debitul cardiac optim poate necesita o frecvență mai mare de 100 bătăi/min, deoarece frecvența cardiacă este unul dintre determinanții majori ai consumului de oxigen miocardic, frecvența cardiacă mai rapidă ridică nevoile de energie miocardică la niveluri care pot afecta negativ miocardul ischemic. Prin urmare, la pacienții cu STEMI, rata optimă este de obicei mai mică - în intervalul 60 până la 80 bătăi/min.

Un al doilea factor de luat în considerare în evaluarea consecințelor hemodinamice ale unei anumite aritmii este pierderea contribuției atriale la preîncărcarea ventriculară. Studiile efectuate asupra pacienților fără STEMI au demonstrat că pierderea transportului atrial scade debitul ventricular stâng cu 15% până la 20%. La pacienții cu complianță diastolică ventriculară stângă redusă de orice cauză (inclusiv STEMI), totuși, sistola atrială este de o importanță mai mare pentru umplerea ventriculului stâng. La pacienții cu STEMI, sistola atrială crește volumul diastolic cu aproximativ 15%, presiunea diastolică cu 30% și volumul stroke cu 35%.

cinci pe minut), se credea că VPC-urile cu o configurație multiformă, cuplarea timpurie (fenomenul „R-on-T”) și modelele repetitive sub formă de cuplete sau salve prevesteau FV. Acum este clar, totuși, că la fel de mulți pacienți la care fibrilația nu se dezvoltă ca și cei la care au astfel de „aritmii de avertizare”. Mai multe rapoarte au arătat că FV primară (vezi mai târziu) apare fără aritmii de avertizare antecedente și se poate dezvolta chiar în ciuda suprimării aritmiilor de avertizare. Atât VF primare, cât și VPC, în special bătaile R-on-T, apar în faza incipientă a STEMI, când este prezentă o eterogenitate considerabilă în activitatea electrică. Deși bătaile R-on-T expun această eterogenitate și pot precipita FV la o mică minoritate de pacienți, natura omniprezentă a VPC la pacienții cu STEMI și natura extrem de rară a FV în era actuală a managementului STEMI produc o sensibilitate și o specificitate inacceptabil de scăzută a tiparelor electrocardiografice observate pe sistemele de monitorizare pentru identificarea pacienților cu risc de FV.

management

Incidența FV la pacienții cu STEMI observată în UCC în ultimele trei decenii pare să fi scăzut. Practica anterioară de suprimare profilactică a bătailor premature ventriculare cu medicamente antiaritmice nu este indicată și poate crește de fapt riscul de evenimente bradicardice și asistolice letale.¹ Prin urmare, urmărim o evoluție conservatoare atunci când VPC sunt observate la pacienții cu STEMI și nu prescriem în mod obișnuit medicamente antiaritmice, altele decât blocurile metabolice sau electro-recurente, ci determină dacă blocurile metabolice sau electrocardiace sunt recidivante sau metabolice. sunt prezente tulburări.¹ Când VPC însoțesc tahicardia sinusală la începutul unui infarct, stimularea simpatoadrenală augmentată contribuie adesea și poate fi tratată prin blocarea beta-adrenergică. De fapt, administrarea precoce a unui beta-blocant intravenos reduce eficient incidența FV în cazurile de evoluție a MI.¹⁵⁸

Ritm idioventricular accelerat

Un ritm idioventricular accelerat apare de obicei în primele 2 zile, cu o frecvență aproximativ egală în infarctele anterioare și inferioare. Majoritatea episoadelor sunt de scurtă durată. Ritmul idioventricular accelerat este adesea observat la scurt timp după ce a fost stabilită cu succes reperfuzia cu terapia fibrinolitică. Cu toate acestea, apariția frecventă a acestui ritm la pacienții fără reperfuzie limitează fiabilitatea acestuia ca marker al restaurării permeabilității arterei coronare legate de infarct și poate avea implicații diferite

în urma PCI primară.¹⁵⁹ Spre deosebire de TV rapidă, se crede că ritmul idioventricular accelerat nu afectează prognosticul și nu tratăm de rutină idioventricul accelerat.

Tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară

O ipoteză principală pentru un mecanism major al aritmiilor ventriculare în faza acută a ocluziei coronariene este reintrarea cauzată de neomogenitatea caracteristicilor electrice ale miocardului ischemic.¹⁶⁰ Mecanismele electrofiziologice celulare pentru aritmiile de reperfuzie par să includă spălarea diferiților ioni cum ar fi lactatul și substanța metabolică acumulată în zona lactatică și potasiică. TV și/sau FV care apar târziu în cursul STEMI este mai frecventă la pacienții cu infarct transmural și disfuncție ventriculară stângă și este mai frecvent asociată cu deteriorarea hemodinamică.

Profilaxie

Deoarece hipopotasemia poate crește riscul de dezvoltare a TV, nivelurile scăzute de potasiu seric trebuie identificate rapid după admiterea pentru STEMI și trebuie tratate prompt.¹⁶¹ În ciuda lipsei unei relații consistente între hipomagnezie și aritmii ventriculare, deficitul de magneziu pot fi încă legate de risc, deoarece pacienții cu STEMI au niveluri reduse de magneziu intracelular, care nu sunt reflectate în mod adecvat de măsurarea serică. După cum sa menționat mai devreme, magneziul trebuie să fie completat pentru a atinge un nivel seric de 2 mEq/litru. Utilizarea precoce a beta-blocantelor a redus FV și poate fi instituită la pacienți fără contraindicații. Nu se mai recomandă profilaxia cu lidocaină pentru prevenirea FV primară.¹

management

Tratamentul TV sau FV instabile constă în cardioversie electrică implementată cât mai rapid posibil. Întreruperea cu succes a aritmiilor ventriculare instabile sau prevenirea episoadelor recurente refractare poate fi facilitată și de administrarea intravenoasă a amiodaronei. De obicei nu administrăm injecții cu bicarbonat pentru a corecta acidoza din cauza încărcăturii osmotice mari pe care o impun și pentru că hiperventilația pacientului este probabil un mijloc mai potrivit de curățare a acidozei. După revenirea la ritmul sinusal, trebuie depus toate eforturile pentru a corecta orice anomalii subiacente, cum ar fi hipoxia, hipotensiunea, tulburările acido-bazice sau electrolitice și excesul de digitalică. Încercările urgente de revascularizare sunt justificate dacă aritmiile ventriculare sunt în curs și sunt cauzate de ischemie. Utilizarea terapiei medicamentoase antiaritmice extinse, cum ar fi amiodarona sau lidocaina, este discutată în capitolul 37. La pacienții cu TV sau FV susținute tratați cu succes la un moment dat după reperfuzie cu succes, în general continuăm terapia medicamentoasă antiaritmică, cel mai adesea amiodarona, până când este plasat un defibrilator.

Eșecul cardioversiei electrice de a restabili un ritm cardiac eficient este aproape întotdeauna cauzat de TV sau FV recurentă rapidă, de disociere electromecanică sau, mai

rar, de asistolă electrică. Când activitatea electrică cardiacă sincronă este restabilită prin contrașoc, dar contracția este inefficientă (adică, activitatea electrică fără puls), cauza de bază este, de obicei, ischemia miocardică extinsă sau necroza sau ruptura peretelui sau septului liber ventricular.

Cele mai mari rate de tratament cu succes al TV/FV apar în cadrul terapiei intensive. Atunci când aritmiile ventriculare apar în afara unei unități de terapie intensivă, eforturile de resuscitare sunt mult mai puțin probabil să aibă succes, în primul rând pentru că intervalul de timp dintre debutul episodului și instituirea terapiei definitive tinde să fie prelungit.

Proгноză

Dintre pacienții care au fost supuși terapiei fibrinolitice în studiul GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), aproximativ 10% au prezentat VT/VF. În studiul APEX-AMI (Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarct), care a inclus pacienți tratați cu PCI primară, VT/VF susținută s-a dezvoltat în 5,7%. Rezultatele clinice au fost mai proaste la pacienții cu TV/FV decât la cei fără TV/FV. În plus, ratele mortalității au fost mai slabe la cei cu TV/FV timpurie față de cele tardive; în special, în comparație cu pacienții fără TV/FV, riscul de mortalitate la 90 de zile a crescut de două ori la pacienții cu TV/FV precoce și, respectiv, tardivă.¹⁵⁸ La pacienții la care TV/FV susținută se dezvoltă mai târziu în cursul STEMI (de exemplu, după mai mult de 48 de ore) fără dovezi ale unei cauze reversibile, cardioterapie implantabilă pentru prevenirea fibrilei secundare ar trebui luată în considerare externare.¹ Această situație diferă de cea la pacienții cu TV/FV înainte de terapia de reperfuzie, la care nu este indicată terapia antiaritmică, alta decât un beta-blocant. Indicațiile pentru inserarea unui ICD pentru prevenirea primară la pacienții cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă după STEMI sunt discutate mai târziu în acest capitol.

Bradiaritmii (vezi capitolele 36 și 37)

Bradicardie sinusală

Bradicardia sinusală apare frecvent în fazele incipiente ale STEMI, în special la pacienții cu infarcte inferioare și posterioare. Pe baza datelor obținute din infarctul experimental și din unele observații clinice, tonusul vagal crescut care produce bradicardie sinusală în faza incipientă a STEMI poate fi de fapt benefic, poate pentru că reduce necesarul miocardic de oxigen. Astfel, rata de mortalitate acută la pacienții cu bradicardie sinusală pare a fi similară cu cea a celor fără această aritmie.¹

management

Bradicardia sinusală izolată, neînsoțită de hipotensiune arterială sau ectopie ventriculară, trebuie observată mai degrabă decât tratată inițial. În primele 4 până la 6 ore după infarct, dacă frecvența sinusală este extrem de scăzută (<40 până la 50 bătăi/min) și asociată cu hipotensiune arterială, intravenos

se poate administra atropină în doze de 0,3 până la 0,6 mg la fiecare 3 până la 10 minute (cu o doză totală care nu depășește 3 mg) pentru a aduce ritmul cardiac până la aproximativ 60 bătăi/min.

Bloc atrioventricular și intraventricular

Leziunea ischemică poate produce blocaj de conducere la orice nivel al sistemului de conducere AV sau intraventricular. Astfel de blocuri pot apărea în nodul AV și fasciculul lui His și produc diferite grade de bloc AV, fie în ramura principală a fasciculului și produc blocuri de ramură dreaptă sau stângă a fasciculului și în diviziunile anterioare și posterioare ale fasciculului stâng și produc blocuri divizionare anterioare stângi sau posterioare stângi (fasciculare). Desigur, tulburările de conducere pot apărea în diferite combinații. Caracteristicile clinice ale tulburărilor de conducere AV proximale și distale la pacienții cu STEMI sunt rezumate în Tabelul 52-13.

Bloc atrioventricular de gradul I

Un bloc AV de gradul I nu necesită, în general, un tratament specific. Beta-blocantele și antagoniștii de calciu (altele decât dihidropiridinele) prelungesc conducerea AV și pot fi responsabile și pentru blocul AV de gradul I, dar întreruperea utilizării acestor medicamente în cazul STEMI ar putea crește ischemia și leziunea ischemică. Prin urmare, nu reducem doza acestor medicamente decât dacă intervalul PR este mai mare de 0,24 secunde. Utilizarea acestor agenți trebuie oprită numai dacă apare un bloc de grad mai mare sau o afectare hemodinamică. Dacă blocul este o manifestare a vagotoniei excesive și este asociat cu bradicardie sinusală și hipotensiune arterială, administrarea de atropină, așa cum s-a subliniat deja, poate fi de ajutor. Monitorizarea electrocardiografică continuă este importantă la astfel de pacienți, având în vedere posibilitatea progresiei către grade mai mari de bloc.

Bloc atrioventricular de gradul II

Blocurile AV de gradul I și de gradul II de tip I nu par să afecteze supraviețuirea, sunt cel mai frecvent asociate cu ocluzia arterei coronare drepte și sunt cauzate de ischemia nodului AV (Tabelul 52-13). Terapia specifică nu este necesară la pacienții cu bloc AV de gradul II de tip I când frecvența ventriculară depășește 50 bătăi/min și lipsesc PVC-urile, insuficiența cardiacă și blocul de ramificație. Dacă se dezvoltă însă aceste complicații sau dacă ritmul cardiac scade sub aproximativ 50 bătăi/min și pacientul este simptomatic, este indicat tratamentul imediat cu atropină (0,3 până la 0,6 mg); sistemele de stimulare temporară nu sunt aproape niciodată necesare în gestionarea acestei aritmii.

Blocul AV de gradul II de tip II în cazul STEMI inferior/posterior este de obicei temporar și se manifestă ca un ritm de evadare îngust-complex/joncțional. Aceste aritmii pot fi de obicei gestionate conservator. Cu STEMI anterior/lateral, un bloc AV de gradul II de tip II provine de obicei dintr-o leziune a sistemului de conducere sub fascicul de His (Tabelul 52-13). Datorită potențialului său de progresie către blocul cardiac complet, blocul AV de gradul II

de tip II în această situație trebuie tratat cu un stimulator cardiac extern sau transvenos temporar.¹

Bloc atrioventricular complet (gradul trei).

Blocul AV complet poate apărea la pacienții cu infarct inferior sau anterior, deși este mai frecvent în zona inferioară decât în zona anterioară. Bloc cardiac complet la pacienții cu inferioare

infarctul se dezvoltă de obicei treptat, progresând adesea de la un bloc de gradul I sau de tip I de gradul II.¹⁶² Ritmul de evadare este de obicei stabil fără asistolă și adesea joncțională, cu o frecvență care depășește 40 bătăi/min și un complex QRS îngust în 70% din cazuri și o frecvență mai lentă și complex QRS larg în celelalte. Această formă de bloc AV complet este adesea tranzitorie, poate răspunde la antagonismul farmacologic al adenozei cu metilxantine și se rezolvă la majoritatea pacienților în câteva zile (Tabelul 52-13).

Pacienții cu infarct inferior au adesea ischemie concomitentă sau infarct al nodului AV secundar hipoperfuziei arterei nodulului AV, dar sistemul His-Purkinje scapă de obicei de leziune la astfel de indivizi. Pacienții cu STEMI inferior și bloc AV au infarcte mai mari și funcții ventriculare drepte și ventriculare stângi mai deprimare decât pacienții cu un infarct inferior și fără bloc AV. După cum sa menționat deja, ritmurile de evadare joncționale cu complexe QRS înguste apar frecvent în acest cadru.

Stimularea nu este în general necesară la pacienții cu infarct de perete inferior și bloc AV complet deoarece este adesea de natură tranzitorie, dar este indicată dacă apar simptome legate de o frecvență ventriculară, dacă sunt prezente aritmii ventriculare sau hipotensiune arterială sau dacă se dezvoltă insuficiența pompei; atropina doar rareori se dovedește adecvată la acești pacienți. Numai atunci când blocul cardiac complet se dezvoltă în mai puțin de 6 ore de la debutul simptomelor, este probabil ca atropina să elimine blocul AV sau să provoace accelerarea ritmului de evadare. În astfel de cazuri, blocul AV este mai probabil să fie tranzitoriu și să fie legat de creșterea tonusului vagal, spre deosebire de blocul mai persistent observat mai târziu în cursul STEMI, care necesită în general stimularea cardiacă.

La pacienții cu infarct anterior, blocul AV de gradul trei poate apărea brusc la 12 până la 24 de ore de la debutul infarctului, deși este de obicei precedat de un bloc intraventricular și adesea de un bloc AV de tip II (nu de gradul I sau de tip I). Astfel de pacienți au de obicei ritmuri de evadare instabile cu complexe QRS largi și viteze mai mici de 40 bătăi/min; asistolia ventriculară poate apărea destul de brusc. La pacienții cu infarct anterior, blocul AV se dezvoltă în general ca urmare a necrozei septale extinse care implică ramurile fasciculului. Rata ridicată a mortalității la acest grup de pacienți cu ritm idioventricular lent și complex QRS larg este consecința necrozei miocardice extinse care rezultă în insuficiență ventriculară stângă severă și frecvent șoc (Tabelul 52-13).

Dacă stimularea transvenoasă temporară în sine îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu STEMI anterior rămâne controversat. Unii medici susțin că stimularea ventriculară este de eficacitate limitată atunci când este utilizată pentru a corecta un bloc AV complet la

pacienții cu infarct anterior, având în vedere prognosticul prost din acest grup, indiferent de terapie. Cu toate acestea, stimularea protejează împotriva asistolei și poate proteja împotriva hipotensiunii tranzitorii, cu riscurile asociate de extindere a infarctului și de precipitare a tahiaritmiilor ventriculare maligne.

Blocul intraventricular

Ramura fasciculului drept și diviziunea posterioară stângă au o dublă aprovizionare cu sânge din arterele coronare descendente anterioare stângi și coronare drepte, în timp ce diviziunea anterioară stângă este furnizată de perforatoare septale care provin din artera coronară descendentă anterioară stângă. Nu toate blocurile de conducere la pacienții cu STEMI sunt complicații ale infarctului deoarece aproape jumătate sunt deja prezente în momentul în care este înregistrat primul ECG și pot reprezenta anomalii de conducere anterioare. În comparație cu pacienții fără defecte de conducere, cei cu STEMI și blocuri de ramificație au niveluri de vârf mai mari ale biomarkerilor, fracții de ejeție mai scăzute și rate crescute de mortalitate în spital și pe termen lung.¹⁶³ În era prefibrinolică, tulburările de conducere intraventriculară (adică blocarea în una sau mai multe dintre cele trei subdiviziuni ale sistemului [fasciculul anterior și posterior] fascicul și fasciculul drept]) au apărut la 5% până la 10% dintre pacienții cu STEMI. Serii mai recente din era reperfuziei sugerează că blocurile intraventriculare apar la aproximativ 2% până la 5% dintre pacienții cu IM.¹⁶³

Blocuri fasciculare izolate

Este puțin probabil ca un bloc divizional anterior stâng izolat să progreseze la un bloc AV complet. Mortalitatea este crescută la acești pacienți, deși nu la fel de mult ca la cei cu alte forme de bloc de conducere. Fasciculul posterior este mai mare decât fasciculul anterior și, în general, este necesar un infarct mai mare pentru a-l bloca. În consecință, mortalitatea este semnificativ crescută. Blocul AV complet nu este o complicație frecventă a niciunei forme de bloc divizional izolat.

Bloc de ramură Bundle dreapta

Acest defect de conducere singur poate duce la bloc AV deoarece este adesea o nouă leziune asociată cu infarctul anteroseptal. Blocul izolat de ramură dreaptă este asociat cu un risc crescut de mortalitate la pacienții cu STEMI anterior, chiar dacă blocul AV complet nu apare, dar acest lucru pare să fie cazul numai dacă este însoțit de insuficiență cardiacă congestivă.

Bloc bifascicular, inclusiv blocul de ramificație din stânga

Combinatia de bloc de ramură drept cu blocul divizional anterior sau posterior stâng sau combinația de blocuri divizionare anterior și posterior stânga (adică blocul de ramură stângă) este cunoscută ca bloc bidivizional sau bifascicular. Dacă apare un nou bloc în două din cele trei diviziuni ale sistemului de conducere, riscul de dezvoltare a unui bloc AV complet este destul de mare. Mortalitatea este, de asemenea, mare din cauza apariției unei

insuficiențe severe ale pompei secundare necrozei miocardice extinse necesare pentru a produce un bloc intraventricular atât de extins.¹⁶⁴

Blocul de ramură preexistent sau blocul divizional este mai rar asociat cu dezvoltarea blocului AV complet la pacienții cu STEMI decât defectele de conducere dobândite în cursul infarctului. Blocul bidivizional în prezența prelungirii intervalului PR (bloc AV de gradul I) poate indica mai degrabă o boală a subdiviziunii a treia decât o boală a nodului AV și este asociat cu un risc mai mare de bloc cardiac complet decât dacă blocul AV de gradul I este absent.

Blocul complet de ramură (stânga sau dreapta), combinația dintre blocul de ramură drept și blocul divizional anterior stâng (fascicular) și oricare dintre diferitele forme de bloc trifascicular sunt toate asociate mai des cu infarctul anterior decât cu inferoposterior. Toate aceste forme sunt mai frecvente cu infarctele mari și la pacienții mai în vârstă și au o incidență mai mare a altor aritmii însoțitoare decât cea observată la pacienții fără bloc de ramură.

Utilizarea stimulatoarelor cardiace la pacienții cu acută

Infarct miocardic (vezi capitolul 36)

Stimulare temporară

Așa cum este cazul blocului AV complet, stimularea ventriculară transvenoasă nu a dus la o îmbunătățire demonstrabilă statistic a prognosticului la pacienții cu STEMI la care se dezvoltă defecte de conducere intraventriculară. Stimularea temporară este recomandată la unii dintre acești pacienți, totuși, din cauza riscului ridicat de dezvoltare a unui bloc AV complet. Această categorie include pacienții cu un nou bloc de ramură bilateral (bifascicular) (adică, bloc de ramură drept cu bloc divizional stâng anterior sau posterior și bloc alternant de ramură dreaptă și stângă); blocul AV de gradul I se adaugă la acest risc. Un nou bloc izolat în doar unul dintre cele trei fascicule, chiar și cu prelungirea PR și bloc bifascicular preexistent și un interval PR normal, prezintă un risc ceva mai mic; acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape, cu inserarea unui stimulator cardiac temporar amânată, cu excepția cazului în care apare un bloc AV de grad mai mare.

Asistolie

Prezența asistolei ventriculare aparente pe afișajele monitorului de ECG înregistrate continuu poate fi înșelătoare, deoarece ritmul poate fi de fapt FV fin. Predominanța FV ca cauză a stopului cardiac în această situație sugerează contrașocul electric ca terapie inițială, chiar dacă documentația electrocardiografică definitivă a acestei aritmii nu este disponibilă.

Stimulare permanentă

Recomandabilitatea inserării permanente a stimulatorului cardiac este complicată deoarece nu toate decesele subite la pacienții cu STEMI și defecte de conducere sunt cauzate de bloc AV de grad înalt. O incidență mare a FV întârziată apare la supraviețuitorii CCU cu STEMI

anterior complicat de bloc de ramură drept sau stâng. Prin urmare, mai degrabă FV decât asistolia cauzată de eșecul conducerii AV și stimulatoarele cardiace infranodale ar putea fi responsabilă pentru moartea subită târzie.

Stimularea pe termen lung este adesea utilă atunci când blocul cardiac complet persistă pe tot parcursul fazei spitalicești la un pacient cu STEMI, când funcția nodului sinusal este afectată semnificativ sau când blocul de gradul II sau de gradul al treilea de tip II apare intermitent.¹⁶⁵ Când blocul AV de grad înalt este asociat cu blocul de ramură nou dobândit sau alte criterii pentru afectarea sistemului de conducere poate fi bine limitată, ca profilactic. Considerațiile suplimentare care determină decizia de a introduce un stimulator cardiac permanent includ dacă pacientul este candidat pentru un ICD sau are insuficiență cardiacă severă care ar putea fi îmbunătățită cu stimularea biventriculară (vezi capitolele 25 și 26).

Tahiaritmii supraventriculare (vezi capitolele 37 și 38)

Tahicardie sinusală

Această aritmie este asociată de obicei cu o activitate simpatică crescută și poate provoca hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială tranzitorie. Cauzele frecvente sunt anxietatea, durerea persistentă, insuficiența ventriculară stângă, febra, pericardita, hipovolemia, embolia pulmonară și administrarea de medicamente precum atropina, epinefrina sau dopamina; rareori, apare la pacienții cu infarct atrial. Tahicardia sinusală este deosebit de frecventă la pacienții cu infarct anterior, în special la cei cu disfuncție semnificativă a ventriculului stâng însoțitor. Este un ritm nedorit la pacienții cu STEMI deoarece are ca rezultat creșterea consumului miocardic de oxigen, precum și o reducere a timpului disponibil pentru perfuzia coronariană, intensificând astfel ischemia miocardică și/sau necroza miocardică externă. Tahicardia sinusală persistentă poate semnifica insuficiență cardiacă persistentă și, în aceste circumstanțe, conotă un prognostic prost și o mortalitate excesivă. Trebuie căutată o cauză de bază și instituit un tratament adecvat, cum ar fi analgezice pentru durere; diuretice pentru insuficiența cardiacă; oxigen, beta-blocante și nitroglicerină pentru ischemie; si aspirina pentru febra sau pericardita. Tratamentul tahicardiei sinusale cauzate de durere, anxietate sau febră cu beta-blocante este rezonabil, dar beta-blocantele sunt contraindicate la pacienții care sunt tahicardici din cauza insuficienței pompei.

Flutter atrial și fibrilație

Flutterul atrial și fibrilația atrială sunt de obicei tranzitorii la pacienții cu STEMI; acestea sunt de obicei o consecință a stimulării simpatice augmentate a atriilor și apar adesea la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă, embolii pulmonare în care aritmia intensifică deteriorarea hemodinamică sau infarct atrial (vezi Tabelul 52-12). Frecvența ventriculară crescută și pierderea contribuției atriale la umplerea ventriculului stâng pot duce la o reducere semnificativă a debitului cardiac. Fibrilația atrială în timpul STEMI este asociată cu o mortalitate crescută și accident vascular cerebral, în special la pacienții cu infarct al

peretelui anterior¹⁶⁶ — dar pentru că este mai frecventă la pacienții cu manifestări clinice și hemodinamice de infarct extins și cu prognostic prost, fibrilația atrială este probabil un marker al unui prognostic prost cu doar o mică contribuție independentă la creșterea mortalității.¹⁶⁶

management

Flutterul atrial și fibrilația la pacienții cu STEMI sunt tratate într-un mod similar cu aceste afecțiuni în alte situații (vezi capitolul 38). Dacă aritmia provoacă hipotensiune arterială continuă, ischemie sau insuficiență cardiacă, trebuie luată în considerare cardioversia. La pacienții stabiliți și în absența contraindicațiilor, după STEMI trebuie administrat un beta-blocant; în plus față de alte câteva beneficii, acești agenți ajută la încetinirea frecvenței ventriculare în cazul în care fibrilația atrială reapare. Digitalis poate ajuta, de asemenea, la încetinirea frecvenței ventriculare atunci când fibrilația atrială se dezvoltă după STEMI în contextul disfuncției ventriculare.¹⁶⁷ În plus, amiodarona poate fi luată în considerare în această situație. Pacienții cu episoade recurente de fibrilație atrială trebuie tratați cu anticoagulante orale (pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral), chiar dacă ritmul sinusal este prezent în momentul externării din spital, deoarece nu se poate baza pe niciun regim antiaritmie pentru a suprima complet fibrilația atrială.

ALTE COMPLICATII

Disconfort toracic recurent

Evaluarea disconfortului toracic postinfarct este uneori complicată de anomalii anterioare ale ECG și de o descriere vagă a disconfortului de către pacient, care fie poate fi extrem de sensibil la disconfort trecător, fie poate nega o potențială recrudescență a simptomelor. Sarcina critică pentru clinicieni este să distingă angina sau infarctul recurent de cauzele neischemice ale disconfortului care ar putea fi cauzate de expansiunea infarctului, pericardită, embolism pulmonar și afecțiuni non-cardiace. Cauzele ischemice care trebuie luate în considerare includ reocluzia acută a unui vas inițial recanalizat sau stentat, ocluzia mecanică sau trombotică a unei ramuri laterale sau a unui vas distal în timpul unei ICP inițiale, ischemie nouă într-o arteră coronară neinfarctă care a fost de asemenea stenozată, dar neoclusă și spasm coronarian. Manevrelor de diagnostic importante includ examenul fizic repetat, ECG repetat și evaluarea răspunsului la nitroglicerina sublinguală, 0,4 mg. (Utilizarea evaluării diagnostice neinvazive pentru ischemia recurentă la pacienții ale căror simptome apar numai cu niveluri moderate sau mai mari de efort este discutată în altă parte în acest capitol.)

Ischemie recurentă și reinfarct

Incidența anginei postinfarctului cu și fără reinfarct este redusă semnificativ la pacienții supuși ICP primar pentru STEMI versus fibrinoliză. În plus, la pacienții cu risc crescut de STEMI care au fost tratați cu fibrinoliză, transferul pentru PCI în decurs de 6 ore după fibrinoliză este, de asemenea, asociat cu mult mai puține complicații ischemice decât

tratamentul cu fibrinoliză în monoterapie. evenimentele la pacienții cu STEMI tratați prin ICP imediat sau întârziat este acum într-un interval mai mic de 5%.

Diagnostic

Extinderea zonei originale de necroză sau reinfarct într-o zonă miocardică separată poate fi un diagnostic dificil, mai ales în primele 24 de ore după evenimentul index. Au fost stabilite criterii de diagnostic¹⁶⁸, dar discriminarea unui nou infarct miocardic discret de STEMI inițial este adesea o provocare deoarece ambii markeri cardiaci pot rămâne crescuți ca urmare a infarctului inițial și diferențierea modificărilor evoluției normale după infarctul index de cele cauzate de infarctul recurent poate să nu fie posibilă pe ECG. Totuși, infarctul recurent trebuie luat în considerare cu tărie atunci când se observă supradenivelarea dinamică recurentă a segmentului ST pe ECG.

La astfel de pacienți trebuie luată în considerare și pericardita. Prezența unei frecări și lipsa de răspuns la nitroglicerină pot fi utile pentru a distinge disconfortul pericardic, dar a face acest lucru din motive clinice este adesea o provocare, iar angiografia coronariană diagnostică poate fi necesară pentru a exclude tromboza acută a vasului nativ sau a stentului. Predictorii angiografici predominanți ai reinfarctului la pacienții supuși ICP primar includ o stenoză coronariană finală mai mare de 30%, disecția coronariană post-PCI și trombul intracoronar post-PCI.¹⁶⁹

Proгноză

Indiferent dacă angina postinfarct este persistentă sau limitată, prezența sa este importantă datorită ratei mai mari de morbiditate pe termen scurt asociate. Reinfarctul este legat de rate mai mari de complicații în spital (insuficiență cardiacă congestivă, bloc AV) și mortalitate precoce și pe termen lung.¹⁷⁰ Probabil, rata mai mare a mortalității este legată de masa mai mare a miocardului, a cărei funcție devine compromisă.

management

Pacienții cu redenenivelare a segmentului ST și cu constatări clinice adecvate trebuie îndrumați pentru cateterism de urgență și PCI (vezi Fig. 52-1), cu excepția cazului în care pericardita sau alte complicații post-IM sunt cauza; fibrinoliza repetată poate fi luată în considerare dacă PCI nu este disponibilă. La pacienții despre care se crede că au ischemie recurentă în absența supradenivelării ST pentru leziuni în curs și care nu prezintă dovezi de compromis hemodinamic, trebuie făcută o încercare de a controla simptomele cu nitroglicerină sublinguală sau intravenoasă și beta-blocare intravenoasă pentru a încetini ritmul cardiac la 60 bătăi/min. Când hipotensiunea, insuficiența cardiacă congestivă sau aritmiile ventriculare se dezvoltă în timpul ischemiei recurente, sunt indicate cateterizarea și revascularizarea urgentă.

Pacienții cu risc ridicat cu STEMI care suferă fibrinoliză pot beneficia de o strategie de referire de rutină pentru cateterizare și revascularizare (3 până la 24 de ore; vezi Fig. 52-13).⁷² Studiile care au comparat PCI primară cu PCI efectuate cât mai curând posibil după

ce a fost administrat un regim farmacologic pregătitor, cu toate acestea, o abordare PCI mai eficientă și primară nu au demonstrat că o astfel de abordare PCI nu este mai eficientă decât PCI. poate chiar să crească din cauza sângerării excesive în grupul PCI facilitat.¹

În cele din urmă, odată cu utilizarea din ce în ce mai mare a PCI pentru gestionarea pacienților cu STEMI, clinicienii ar trebui să fie atenți la problema trombozei stent ca cauză a ischemiei recurente. Tromboza stentului poate apărea în mod acut (la câteva ore până la zile după desfășurarea unui stent) sau într-un mod mai subacut (la multe luni după desfășurarea unui stent) (vezi capitolul 55).

Efuziune pericardică și pericardită

(Vezi capitolul 71)

Efuziune pericardică

Efuziunile sunt în general detectate ecocardiografic, iar incidența lor variază în funcție de tehnică, criterii și expertiză de laborator.¹⁷¹ Efuziunile sunt mai frecvente la pacienții cu STEMI anterior și cu infarcte mai mari și când este prezentă insuficiența congestivă. Majoritatea revărsăturilor pericardice care apar după STEMI nu provoacă compromis hemodinamic. Rata de reabsorbție a unui revărsat pericardic postinfarct este lentă, rezoluția durând adesea câteva luni. Prezența unui revărsat nu indică faptul că este prezentă pericardită; deși pot apărea împreună, majoritatea efuziunilor se dezvoltă fără alte dovezi de pericardită. Când apare tamponada, aceasta este de obicei cauzată de ruptură ventriculară sau pericardită hemoragică.

Pericardită

Pericardita poate produce durere încă din prima zi și până la 8 săptămâni după STEMI. Durerea de pericardită poate fi confundată cu cea care rezultă din angina postinfarct, infarct recurent sau ambele. O trăsătură distinctivă importantă este iradierea durerii la oricare dintre creastele trapezului, o constatare care este aproape patognomonică a pericarditei și rar întâlnită cu disconfort ischemic. În plus, disconfortul pericarditei se agravează de obicei în timpul unei inspirații profunde, dar poate fi ușurat sau diminuat atunci când pacientul se ridică și se aplecă înainte.

IM transmural, prin definiție, se extinde până la suprafața epicardică și poate provoca inflamație pericardică locală. O pericardită fibrinoasă acută (pericardită epistenocardică) apare frecvent după infarctul transmural, dar majoritatea pacienților nu raportează niciun simptom din acest proces. Deși frecarea pericardică tranzitorie este relativ frecventă în primele 48 de ore la pacienții cu infarct transmural, durerea sau modificările electrocardiografice apar mult mai rar. Cu toate acestea, dezvoltarea unei frecări pericardice pare să se coreleze cu un infarct mai mare și un compromis hemodinamic mai mare.

Deși anticoagularea crește în mod clar riscul de pericardită hemoragică precoce după STEMI, această complicație nu apare cu o frecvență suficientă în timpul heparinizării sau după terapia fibrinolitica pentru a justifica interzicerea absolută a unor astfel de agenți atunci când este prezentă o frecare. Cu toate acestea, detectarea unui revărsat pericardic pe ecocardiografie este de obicei o indicație pentru întreruperea anticoagulării. La pacienții la care este puternic indicată continuarea sau inițierea terapiei anticoagulante (de exemplu, în timpul cateterismului cardiac), este necesară monitorizarea sporită a parametrilor de coagulare și observarea semnelor clinice de posibilă tamponare. S-a raportat constricție pericardică tardivă cauzată de hemopericardul indus de anticoagulant.

Tratamentul disconfortului pericardic constă în aspirină, dar de obicei în doze mai mari decât cele prescrise în mod obișnuit după infarct - pot fi necesare doze de 650 mg pe cale orală, cât de des la fiecare 4 ore. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și steroizii trebuie evitate deoarece pot interfera cu formarea cicatricilor miocardice.¹⁷²

Sindromul Dressler

Cunoscut și sub denumirea de sindrom post-infarct miocardic, sindromul Dressler apare de obicei la 1 până la 8 săptămâni după infarct. Dressler a citat o incidență de 3% până la 4% din toți pacienții cu IM în 1957, dar incidența a scăzut dramatic de atunci. Din punct de vedere clinic, pacienții cu sindrom Dressler prezintă stare generală de rău, febră, disconfort pericardic, leucocitoză, o viteză de sedimentare crescută și un revărsat pericardic. La autopsie, persoanele cu acest sindrom demonstrează de obicei pericardită fibrinoasă localizată care conține leucocite polimorfonucleare. Cauza acestui sindrom nu este clar stabilită, deși detectarea anticorpilor la țesutul cardiac a ridicat noțiunea de proces imunopatologic. Tratamentul este cu aspirină, 650 mg la fiecare 4 ore, iar în doze mari este eficient.¹⁷² Glucocorticosteroizii și AINS sunt cel mai bine evitate la pacienții cu sindrom Dressler în decurs de 4 săptămâni de STEMI datorită potențialului lor de a afecta vindecarea infarctului, de a provoca ruptură ventriculară și de a crește rezistența vasculară coronariană.

Tromboza venoasă și embolia pulmonară

Aproape toate emboliile pulmonare peri-IM provin din trombi din venele extremităților inferioare; mult mai rar, acestea provin din trombi murali care acoperă o zonă de infarct ventricular drept. Repausul la pat și insuficiența cardiacă predispun la tromboză venoasă și ulterior la embolie pulmonară, iar ambele aceste afecțiuni apar frecvent la pacienții cu STEMI, în special la cei cu infarcte mari. Într-un moment în care pacienții cu STEMI erau supuși în mod obișnuit la perioade prelungite de repaus la pat, embolie pulmonară semnificativă a fost găsită la mai mult de 20% dintre persoanele cu STEMI examinate la autopsie, iar embolia pulmonară masivă a reprezentat 10% din decesele cauzate de IM. În practica contemporană, odată cu mobilizarea precoce și utilizarea pe scară largă a profilaxiei anticoagulante în doze mici, în special cu HBPM, embolia pulmonară a devenit o cauză mai puțin frecventă de deces la pacienții cu STEMI. Atunci când embolia pulmonară

apare la pacienții cu STEMI, tratamentul este în general conform liniilor descrise pentru pacienții fără infarct (vezi capitolul 73).

Anevrism ventricular stâng

Termenul de anevrism ventricular stâng (denumit adesea anevrism adevărat) este în general rezervat unei zone discrete, diskinetice a peretelui ventricularului stâng cu un gât larg (pentru a-l diferenția de un pseudoanevrism cauzat de o ruptură miocardică limitată). Zonele diskinetice sau akinetice ale ventriculului stâng sunt mult mai frecvente decât anevrismele adevărate după STEMI. Adevăratele anevrisme ventriculare stângi se dezvoltă probabil la mai puțin de 5% din toți pacienții cu STEMI.¹⁷³ Peretele unui anevrism adevărat este mai subțire decât peretele restului ventriculului stâng (vezi Fig. 52-29) și este de obicei compus din țesut fibros, precum și mușchi necrotic ocazional amestecat cu miocard viabil.

Patogeneza

Formarea anevrismului are loc probabil atunci când tensiunea intraventriculară întinde mușchiul cardiac infarct necontractant și astfel produce expansiunea infarctului, un strat relativ slab, subțire de mușchi necrotic și țesut fibros care se umflă cu fiecare contracție cardiacă. Odată cu trecerea timpului, peretele anevrismului devine mai dens fibrozat, dar continuă să se umfle cu sistolă și face ca o parte din volumul vascular cerebral din ventricul stâng în timpul fiecărei sistole să fie inefficientă.

Ocluzia totală a unei artere coronare descendente anterioare stângi slab colateralizate este în general asociată cu formarea anevrismului după STEMI anterior. Un anevrism apare rar în cazul bolii multivasale când este prezentă fie colaterale extinse, fie o arteră descendentă anterioară stângă neoclusată. Anevrismele variază de obicei între 1 și 8 cm în diametru. Ele apar de aproximativ patru ori mai des la apex și în peretele anterior decât în peretele inferoposterior. Pericardul de deasupra aderă în general dens la peretele anevrismului, care poate deveni chiar parțial calcificat după câțiva ani. Adevăratele anevrisme ventriculare stângi (spre deosebire de pseudoanevrismele) rareori se rup imediat după dezvoltare. Ruptura târzie, când adevăratul anevrism s-a stabilizat prin formarea de țesut fibros dens în peretele său, nu are loc aproape niciodată.

Diagnostic

Prezența supradenivelării persistente a segmentului ST într-o zonă electrocardiografică de infarct, considerată în mod clasic că sugerează formarea anevrismului, indică un infarct mare cu o anomalie de mișcare regională a peretelui, dar nu implică neapărat un anevrism. Diagnosticul de anevrism se face cel mai bine în mod neinvaziv printr-un studiu ecocardiografic, prin RMN sau prin ventriculografie stângă în momentul cateterismului cardiac.

Prognostic și tratament

Un anevrism ventricular stâng crește riscul de mortalitate, chiar și în comparație cu cel la pacienții cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng comparabilă. Moartea la acești pacienți este frecvent bruscă și probabil legată de incidența relativ mare a tahiaritmiilor ventriculare care apar cu anevrisme.¹⁷⁴ Odată cu pierderea scurtării din zona anevrismului, restul ventriculului poate deveni hipercinetic pentru a compensa, dar cu anevrisme relativ mari, compensarea completă este imposibilă. Volumul vascular scade sau, dacă se menține, se face în detrimentul creșterii volumului diastolic, care, la rândul său, duce la creșterea tensiunii peretelui și a cererii miocardice de oxigen. Poate apărea insuficiență cardiacă și poate apărea sau agrava angina.

Managementul agresiv al STEMI, inclusiv reperfuția promptă, poate diminua incidența anevrismelor ventriculare. Aneurismectomia chirurgicală reușește în general numai dacă performanța contractilă în porțiunea neaneurismală a ventriculului stâng este relativ păstrată. În astfel de circumstanțe, atunci când operația este efectuată pentru agravarea insuficienței cardiace sau a anginei, mortalitatea operatorie este relativ scăzută și se poate aștepta o îmbunătățire clinică. Au fost dezvoltate mai multe tehnici chirurgicale de reconstrucție ventriculară pentru a menține o formă cât mai normală a ventriculului stâng.¹⁷⁵ Datorită riscului de tromboză murală și embolizare sistemică, anticoagularea orală pe termen lung cu warfarină poate fi luată în considerare la pacienții cu anevrism ventricular stâng rezidual după STEMI.

Tromb ventricular stâng și embolie arterială

Inflamația endocardică și staza relativă a sângelui în timpul fazei acute a infarctului oferă probabil o suprafață trombogenă pentru formarea cheagurilor în ventriculul stâng. În cazul infarctului transmural extins al septului, totuși, trombi murali pot suprapune miocardului infarctat în ambii ventriculi. Incidența formării trombului ventricular stâng după STEMI pare să fi scăzut de la aproximativ 20% la 5% cu utilizarea mai agresivă a strategiilor antitrombotice, dar diferitele tehnici imagistice vor influența ratele de detecție.¹⁷⁶ Studiile prospective au sugerat că pacienții la care un tromb mural se dezvoltă precoce (în interval de 48 până la 72 de ore) au o rată de prognostic extrem de ridicată la 72 de ore. mortalitatea prin complicațiile unui infarct mare (șoc, reinfarct, ruptură și tahiaritmie ventriculară), mai degrabă decât embolii din trombul ventricular stâng.

Chiar dacă un tromb mural aderă la endocardul care se află deasupra miocardului infarctat, porțiunile superficiale ale acestuia se pot desprinde și pot produce embolii arteriale sistemice. Deși estimările variază din cauza selecției pacientului, aproximativ 10% dintre trombi murali duc la embolizare sistemică. Caracteristicile detectabile ecocardiografic care sugerează că un anumit tromb este mai probabil să se embolizeze includ o mobilitate crescută și proeminență în camera ventriculară, vizualizarea pe vederi multiple și zonele contigue de akineză și hiperkineză. Tehnicile RMN pot fi, de asemenea, utilizate pentru a caracteriza trombi ventriculari stângi și pentru a ajuta la predicția riscului de embolie.¹⁷⁶

management

Datele din studiile anterioare cu dimensiuni limitate ale eșantionului au sugerat că anticoagularea (heparină intravenoasă sau heparină subcutanată în doză mare) reduce dezvoltarea trombilor ventriculari stânga cu 50%, dar din cauza ratei scăzute a evenimentelor, demonstrarea unei reduceri a incidenței emboliei sistemice nu a fost posibilă. Fibrinoliza reduce rata de formare a trombilor și caracterul trombilor astfel încât aceștia să fie mai puțin protuberanți. De remarcat, totuși, datele din studiile fibrinolitice sunt dificil de interpretat din cauza efectului confuz al terapiei antitrombotice cu heparină. Recomandările pentru anticoagulare variază considerabil, iar fibrinoliza a precipitat embolizarea fatală. Mai mult, puține date din era terapiei antiplachetare duale după PCI primară sunt disponibile pentru a lua decizii. Cu toate acestea, anticoagularea timp de 3 până la 6 luni cu warfarină este rezonabilă pentru mulți pacienți cu trombi murali demonstrabili. Pentru pacienții cu STEMI și akineză apicală anterioară sau diskineză severă, poate fi luată în considerare, de asemenea, un curs limitat de terapie anticoagulantă.¹

ÎNGRIJIRI PENTRU CONVALESCĂ, EXTERIARE ȘI POST-INFARCT MIOCARDIAL

Tranziția la îngrijirea în ambulatoriu după STEMI este una critică. Sistemele de îngrijire postspitalicească concepute pentru a reduce reinternările în spitale ar trebui utilizate pentru a facilita îngrijirea în ambulatoriu coordonată, bazată pe dovezi, pentru toți pacienții cu STEMI.^{1,177}.

Momentul externării din spital

În practică, momentul externării din spital este variabil. Pacienții cu STEMI sunt expuși riscului de mortalitate tardivă în spital prin ischemie sau infarct recurent, aritmii ventriculare semnificative hemodinamice și insuficiență cardiacă congestivă severă. Indicatorii de risc pentru mortalitate în spital includ insuficiență cardiacă congestivă semnificativă, evidențiată prin tahicardie sinusală persistentă și congestie pulmonară, TV și FV recurente, fibrilație sau flutter atrial nou, întârzieri ale conducerii intraventriculare sau bloc cardiac, localizarea anterioară a infarctului și episoade recurente de angină pectorală cu anomalii marcate ale segmentului ST la niveluri scăzute de activitate ale secțiunilor ST infarct).

Protocoalele agresive de reperfuzie cu PCI sau fibrinolitice pot reduce durata spitalizării fără a compromite mortalitatea după externare.^{178,179} La pacienții despre care se crede că au suferit cu succes reperfuzie, absența tahiaritmiilor ventriculare susținute precoce, a hipotensiunii sau a insuficienței cardiace, cuplată cu o bună conservare a ventriculului stâng, prezice un risc scăzut de ejeție a ventriculului stâng în spital. Astfel de pacienți par a fi candidați potriviți pentru externarea din spital în mai puțin de 5 zile de la debutul simptomelor.¹⁷⁹ Majoritatea complicațiilor care ar împiedica externarea precoce apar în primele 3 zile de la internare; prin urmare, pacienții potriviți pentru externarea precoce pot fi identificați precoce în timpul spitalizării. Mai multe studii controlate și multe studii necontrolate privind externarea precoce după STEMI nu au reușit să arate nicio creștere a riscului la pacienții selectați în mod corespunzător pentru externarea precoce.^{178,179}.

În urma STEMI, pacienții sunt adesea dornici de informații, anxioși, au nevoie de reasigurare, confuzi de informații greșite și impresii anterioare și capabili de negare contraproductivă. Spitalizarea după STEMI oferă oportunități ample de a începe procesul de reabilitare. Decizia privind momentul externării în

pacienții cu STEMI necomplicat ar trebui să țină cont de starea psihologică a pacientului după STEMI, de adecvarea titrării dozei pentru medicamentele esențiale, cum ar fi beta-blocantele și inhibitorii RAAS, precum și de disponibilitatea și momentul urmăririi cu asistentele medicale care vizitează și medicul primar al pacientului. La pacienții care au avut o complicație, externarea este amânată până când starea lor este stabilă timp de câteva zile și este clar că au răspuns corespunzător la orice intervenție.

Consiliere

Înainte de externare, toți pacienții trebuie să primească instrucțiuni detaliate cu privire la activitatea fizică. Inițial, aceasta ar trebui să includă mersul pe jos acasă, dar evitarea exercițiilor izometrice, cum ar fi ridicarea. În plus, pacientului trebuie să i se administreze comprimate proaspete de nitroglicerină și să fie instruit cu privire la utilizarea acestora (vezi capitolul 54) și trebuie să primească instrucțiuni pentru orice alte medicamente prescrise. Reluarea graduală a activității ar trebui încurajată, în mod ideal, ca parte a unui program de reabilitare cardiacă monitorizat (vezi capitolele 47 și 79). Au fost utilizate multe abordări, variind de la ghiduri rigide formale până la sfaturi generale care susțin moderarea și evitarea oricărei activități care evocă simptome. Consilierea sexuală, adesea trecută cu vederea în timpul recuperării după STEMI, ar trebui inclusă în procesul educațional.¹⁸⁰ În plus, medicii ar trebui să discute în mod explicit riscul asociat cu continuarea fumatului și să ofere asistență pentru renunțarea la fumat, împreună cu terapia de substituție cu nicotină la pacienții corespunzători.^{1,181}

Unele dovezi indică faptul că modificarea comportamentului este posibilă după recuperarea după STEMI și că acest lucru poate îmbunătăți prognosticul. Pacienții cu STEMI ar trebui să fie îndrumați către un program de reabilitare cardiacă după externare cu exerciții fizice supravegheate și o componentă educațională.¹⁸² Având în vedere relația dintre depresie și STEMI, programele de intervenție psihosocială pot reduce simptomele depresiei și sunt un adjuvant util la programele standard de reabilitare cardiacă după STEMI¹⁸³ (vezi capitolele 47 și 86).

Stratificarea riscului după infarct miocardic cu supradenivelare

Procesul de stratificare a riscului în urma STEMI are loc în mai multe etape: constatări inițiale, curs în spital (UCC, unitate de îngrijire intermediară) și la momentul externării spitalului. Instrumentele utilizate pentru a forma o evaluare integrată și dinamică a pacientului constau în informații demografice de bază; ECG-uri în serie și măsurători ale biomarkerilor cardiaci din ser și plasmă; date de monitorizare hemodinamică; o varietate de teste neinvazive; iar dacă se efectuează, constatările la cateterismul cardiac. Aceste

constatări, integrate cu apariția complicațiilor în spital, pot oferi informații cu privire la supraviețuire.

Constatări inițiale

Anumiți factori demografici și istorici prevăd un prognostic mai rău la pacienții cu STEMI, inclusiv vârsta mai mare de 65 de ani, antecedente de diabet zaharat, angină pectorală anterioară și IM anterior (vezi Fig. 52-8). Diabetul zaharat, în special, pare să confere o creștere cu peste 40% a riscului ajustat de deces cu 30 de zile (vezi capitolul 61).¹⁸⁴ Pacienții diabetici supraviețuitori se confruntă, de asemenea, cu o evoluție mai complicată post-IM, incluzând o incidență mai mare a anginei postinfarctului, a prelungirii infarctului și a insuficienței cardiace. Aceste rate mai mari de complicații sunt probabil legate de ateroscleroza accelerată extinsă și de riscul mai mare de tromboză și insuficiență cardiacă asociate cu diabetul zaharat.

Pe lângă faptul că joacă un rol central în calea de decizie pentru managementul pacienților cu SCA pe baza prezenței sau absenței supradenivelării segmentului ST, ECG-ul cu 12 derivații poartă informații importante de prognostic.⁶³ Mortalitatea este mai mare la pacienții care suferă de STEMI de perete anterior decât la cei cu STEMI inferior, chiar și atunci când este corectat pentru dimensiunea infarctului. Pacienții cu infarct ventricular drept care complică infarctul inferior, așa cum sugerează supradenivelarea segmentului ST în V4R, au o rată de mortalitate mai mare decât pacienții care suferă un infarct inferior fără implicare a ventriculului drept. Pacienții cu derivații multiple care prezintă supradenivelare ST și o sumă mare de supradenivelare a segmentului ST au o rată de mortalitate crescută, mai ales dacă infarctul lor este anterior în localizare. Pacienții ale căror ECG demonstrează bloc cardiac avansat persistent (de exemplu, bloc AV de gradul II sau de gradul III de tip II) sau noi anomalii de conducere intraventriculară (bifasciculare sau trifasciculare) în cursul STEMI au un prognostic mai rău decât pacienții fără aceste anomalii. Influența gradelor înalte de bloc cardiac are o importanță deosebită la pacienții cu infarct ventricular drept, deoarece astfel de pacienți au un risc de mortalitate semnificativ crescut. aritmii (în special fibrilație atrială).

Mai multe instrumente validate de stratificare a riscului clinic pot fi utilizate la evaluarea inițială pentru a evalua riscul pe termen scurt și lung de deces după MI.⁶³ Pe lângă vârsta pacientului și factorii istorici, cum ar fi diabetul și infarct miocardic anterior, semnele clinice ale insuficienței cardiace, inclusiv tahicardia și hipotensiunea, sunt comune în multe dintre aceste scoruri de evaluare a riscului clinic.

Cursul Spitalului

Mortalitatea spitalicească din cauza STEMI depinde direct de severitatea disfuncției ventriculare stângi. Stratificarea riscului prin constatări fizice, estimarea dimensiunii infarctului și, la pacienții corespunzători, monitorizarea hemodinamică invazivă oferă o evaluare a probabilității unui curs complicat în spital și poate identifica, de asemenea, anomalii importante, cum ar fi regurgitarea mitrală semnificativă hemodinamic, care

transmite un prognostic advers pe termen lung (vezi Tabelul 52-9). În special, dezvoltarea insuficienței cardiace după IM implică un risc mai mare de moarte subită cardiacă.¹⁸⁵ Infarctul recurent și noul accident vascular cerebral în timpul spitalizării pentru STEMI, de asemenea, nu este surprinzător, conferă un risc mai mare de deces.

Evaluare la externarea din spital

Atât supraviețuirea pe termen scurt, cât și pe termen lung după STEMI depind de trei factori majori: funcția ventriculară stângă în repaus, miocardul rezidual potențial ischemic și susceptibilitatea la aritmii ventriculare grave. Cel mai important dintre acești factori este starea funcției ventriculare stângi (vezi Fig. 52-23).⁶³ Al doilea cel mai important factor este modul în care severitatea și amploarea leziunilor obstructive din patul vascular coronarian perfuzând miocardul rezidual viabil afectează riscul de recidivă a infarctului, leziuni miocardice suplimentare și aritmii ventriculare grave. Astfel, supraviețuirea este legată de cantitatea de miocard care a devenit necrozată și de cantitatea cu risc de a deveni necrozată. La un capăt al spectrului, prognosticul este cel mai bun pentru pacienții cu vase coronariene intrinseci normale al căror infarct complet constituie o mică fracțiune (5%) din ventriculul stâng ca urmare a unei embole coronariene și care nu au miocardul pus în pericol. La cealaltă extremă se află pacienții cu infarct masiv și insuficiență ventriculară stângă al căror miocard rezidual viabil este perfuzat de vase marcat obstrucționate. Progresia aterosclerozei sau scăderea presiunii de perfuzie în aceste vase afectează funcția și viabilitatea miocardului rezidual de care depinde funcția ventriculară stângă. Revascularizarea poate reduce amenințarea la adresa miocardului periclitat chiar și la astfel de pacienți. Cel de-al treilea factor de risc, susceptibilitatea la aritmii grave, se reflectă în activitatea ectopică ventriculară și în alți indicatori de instabilitate electrică, cum ar fi variabilitatea redusă a frecvenței cardiace sau sensibilitatea baroreflexă și constatările anormale la un ECG cu o medie a semnalului.⁶³ Toți acești factori identifică pacienții cu risc crescut de deces.

Evaluarea funcției ventriculare stângi

Fracția de ejeție a ventriculului stâng poate fi cea mai ușor de evaluat măsurarea funcției ventriculare stângi și este extrem de utilă pentru stratificarea riscului (vezi Fig. 52-23). Cu toate acestea, imagistica ventriculului stâng în repaus poate să nu distingă în mod adecvat între miocardul infarct, deteriorat ireversibil și uluit sau hibernant. Pentru a evita această dificultate, au fost investigate diferite tehnici pentru a evalua nivelul miocardului viabil rezidual, inclusiv ecocardiografia de stres farmacologic și de efort, angiografia ventriculară cu radionuclizi de stres, imagistica de perfuzie în combinație cu stresul farmacologic, tomografia cu emisie de pozitroni și RMN-ul îmbunătățit cu gadoliniu. Deoarece niciun studiu nu a arătat în mod clar că o modalitate de imagistică este superioară celorlalte, clinicienii ar trebui să fie ghidați în alegerea tehnicii de imagistică ventriculară de disponibilitatea și nivelul de expertiză cu o anumită modalitate la instituția lor locală.¹⁸⁸

Evaluarea ischemiei miocardice

Din cauza consecințelor adverse ale IM recurent după STEMI, este importantă evaluarea riscului pacientului pentru ischemie și infarct viitoare. Testarea neinvazivă înainte de externare pentru ischemie oferă informații valoroase despre prezența ischemiei reziduale la pacienții care nu au suferit angiografie coronariană în timpul tratamentului inițial al STEMI și poate fi, de asemenea, utilă în evaluarea semnificației funcționale a oricăror stenoze coronariene semnificative angiografic identificate la angiografie, dar nerevascularizate (vezi Tabelul 52-6). În acest din urmă caz, imagistica de stres pentru a localiza ischemia poate fi utilă.

PROBA DE EXERCITII. Un test de efort oferă, de asemenea, o oportunitate de a formula o prescripție de exerciții mai precisă și ajută la creșterea încrederii pacienților în capacitatea lor de a-și desfășura activitățile zilnice după externare. Pacienții care nu pot face efort pot fi evaluați printr-un protocol de stres farmacologic cu ecocardiografie sau imagistică de perfuzie. Testarea de efort pe banda de alergare după ce STEMI a folosit în mod tradițional un protocol submaximal care cere pacientului să facă exerciții fizice până când apar simptomele de angină pectorală, se observă dovezi electrocardiografice de ischemie sau a fost atins un volum de lucru țintă (5 echivalenți metabolici), oricare dintre acestea survine primul (vezi capitolul 47). Testele de efort cu simptome limitate pot fi efectuate în siguranță înainte de externare la pacienții cu o evoluție necomplicată după infarct. Variabilele derivate din testele de efort după STEMI care au fost evaluate pentru capacitatea lor de a prezice apariția decesului sau a infarctului nefatal recurent includ dezvoltarea și amploarea depresiei segmentului ST, dezvoltarea anginei, capacitatea de efort și răspunsul tensiunii arteriale sistolice în timpul efortului⁶³.

Evaluare pentru instabilitate electrică

După STEMI, pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție a morții subite cardiace cauzate de aritmii ventriculare maligne în primii 1 până la 2 ani.⁶³ Au fost propuse mai multe tehnici pentru a stratifica pacienții în cei care prezintă un risc crescut de moarte subită în urma STEMI: măsurarea dispersiei QT (variabilitatea intervalelor QT între derivațiile ECG), pentru arhia ambulatorie a ECG-ului ventricular monitorizare), testare electrofiziologică invazivă, înregistrarea unui ECG cu o medie a semnalului (o măsură a conducerii întârziate, fragmentate în zona de infarct) și măsurarea variabilității ritmului cardiac (variabilitatea bătăi la bătăi în intervalele RR) sau a sensibilității baroreflex (panta unei linii care raportează schimbarea bătăi la bătăi în schimbarea bătăi la bătăi a presiunii sanguine), se dovedesc util pentru modificarea frecvenței sinusale a presiunii sanguine ca răspuns la o abordare necorespunzătoare practica.⁶³

În ciuda riscului crescut de evenimente aritmice în urma STEMI la pacienții care au rezultate anormale la unul sau mai multe dintre testele neinvazive descrise mai devreme, trebuie subliniate câteva puncte. Valoarea predictivă pozitivă scăzută (<30%) a testelor de screening neinvazive limitează utilitatea lor atunci când sunt privite izolat. Deși valoarea predictivă a testelor de screening poate fi îmbunătățită prin combinarea mai multor dintre ele împreună, implicațiile terapeutice ale unui profil de risc crescut pentru evenimentele

aritmice nu au fost stabilite. Reducerile mortalității care pot fi realizate prin utilizarea generală a beta-blocantelor, inhibitorilor ECA, aspirinei și revascularizare atunci când este cazul după infarct, împreună cu preocupările legate de eficacitatea și siguranța medicamentelor antiaritmice și de costul defibrilatoarelor implantate, lasă o incertitudine considerabilă cu privire la implicațiile terapeutice ale unui test anormal de instabilitate electrică neinvazivă ca rezultat al pacientului neinvaziv. Acțiunea medicilor cu privire la rezultatele unei constatări anormale la pacienții asimptomatici ar trebui să aștepte date suplimentare despre rezultatele pacientului. Managementul pacienților cu aritmii susținute, compromițătoare hemodinamic este discutat în capitolele 35 până la 38.

Terapia profilactică antiaritmică

Deși terapia antiaritmică poate controla eficient aritmiile atriale și ventriculare la mulți pacienți, utilizarea de rutină a terapiei profilactice cu medicamente antiaritmice, cu excepția beta-blocantelor, nu îmbunătățește rezultatul și, cu unii agenți, crește riscul de deces. flecainida sau moricizina pentru suprimarea aritmiilor ventriculare detectate la monitorizarea electrocardiografică ambulatorie ar reduce riscul de stop cardiac și deces; cu toate acestea, CAST a fost oprit prematur din cauza mortalității crescute în grupurile de tratament activ. Studiul SWORD (Survival With ORal D-sotalol) a fost, în mod similar, oprit prematur din cauza mortalității crescute în grupul de tratament activ. În schimb, CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) a arătat că amiodarona reduce frecvența depolarizării premature ventriculare la pacienții cu IM recent și că această reducere s-a corelat cu scăderea decesului aritmic sau cu resuscitarea din FV. Cu toate acestea, 42% dintre pacienți au întrerupt utilizarea amiodaronei în timpul tratamentului de întreținere în CAMIAT din cauza reacțiilor adverse intolerabile. EMIAT (European Amiodarone Myocardial Infarction Trial) a arătat o reducere a decesului aritmic după IM la pacienții cu funcția ventriculară stângă deprimată, dar mortalitatea totală și alte mortalități asociate cardiovasculare nu au scăzut.

Prin urmare, utilizarea de rutină a agenților antiaritmici (inclusiv amiodarona) nu poate fi recomandată. Deși studiile care au inclus pacienți post-STEMI în populația studiată au arătat reduceri semnificative ale mortalității la cei repartizați aleatoriu la implantarea ICD față de terapia medicală convențională (vezi capitolul 36), implantarea precoce a unui ICD în primele câteva săptămâni după IM nu a arătat beneficii. reevaluarea funcției ventriculare stângi la 40 de zile sau mai mult după STEMI poate fi utilizată pentru a ghida luarea în considerare a unui ICD pentru prevenirea primară a morții subite cardiace (fig. 52-34).189,190. Studiile de strategii pentru prevenirea și tratamentul aritmiilor, inclusiv utilizarea defibrilatoarelor externe portabile, în timpul perioadei precoce de STEMI sunt în curs de desfășurare.

Prevenirea secundară a infarctului miocardic acut (vezi capitolele 42 și 45)

Pacienții care supraviețuiesc cursului inițial de STEMI au încă un risc considerabil pentru evenimente recurente, făcând astfel eforturi imperative pentru a reduce acest risc.

Reabilitare cardiacă

Reabilitarea cardiacă contemporană bazată pe exerciții după STEMI are ca scop creșterea capacității funcționale, reducerea dizabilității, îmbunătățirea calității vieții, modificarea factorilor de risc coronarian și reducerea ratelor de morbiditate și mortalitate.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Componentele cheie ale reabilitării cardiace includ evaluarea pacientului; supraveghere medicală continuă; consiliere nutrițională; managementul hipertensiunii, lipidelor și diabetului zaharat; renunțarea la fumat; consiliere psihosocială; consiliere privind activitatea fizică; antrenament cu exerciții fizice; și tratament farmacologic, după caz.¹⁹⁵ În comparație cu îngrijirea obișnuită, reabilitarea cardiacă este asociată cu o mortalitate totală și cardiacă mai scăzută, dar în ciuda acestor rezultate, serviciile de reabilitare cardiacă rămân cu mult subutilizate.¹

Modificarea stilului de viață

Eforturile de îmbunătățire a supraviețuirii și a calității vieții după IM care se referă la modificarea stilului de viață a factorilor de risc cunoscuți sunt luate în considerare în Capitolul 42. Dintre aceștia, renunțarea la fumat și controlul hipertensiunii arteriale sunt probabil cele mai importante. Utilizarea programelor de renunțare la fumat din spitale și trimiterea către programe de reabilitare cardiacă au condus la renunțarea la fumat cu succes.¹⁹⁶

Medicii care îngrijesc pacienții cu STEMI trebuie să fie sensibili la prevalența depresiei majore după infarct.¹⁹⁷ Această problemă este asociată în mod independent cu un risc mai mare de deces. În plus, lipsa unei rețele de sprijin emoțional în mediul pacientului după externare este asociată cu un risc crescut de evenimente cardiace recurente. Mecanismele precise care leagă depresia și lipsa de sprijin social cu un prognostic mai rău după STEMI nu sunt clare, dar o posibilitate este lipsa aderării la tratamentele prescrise, un comportament care a fost asociat cu risc crescut de mortalitate după infarct. Prin urmare, un program cuprinzător de reabilitare cardiacă care include personal de asistență medicală primară care consiliază pacienții și efectuează vizite la domiciliu poate reduce rata de reinterne pentru ischemie recurentă și infarct.¹⁹⁸

LA LUNI DUPĂ RANDOMIZARE

**Implantarea ICD după STEMI:
Cel puțin 40 de zile după STEMI;**

Fără TV sau FV spontană >48 ore după STEMI

Evaluati starea funcțională a FEVS și NYHA

FEVS <35%
clasa NYHA II-III

FIGURA 52-34 A, Studiul DINAMIT și algoritm pentru implantarea unui ICD la pacienții cu STEMI, dar fără FV sau TV susținută la mai mult de 48 de ore după STEMI. DINAMIT a fost

un studiu randomizat, deschis, care a comparat ICD cu nicio terapie cu ICD la 6 până la 40 de zile după un IM la 674 de pacienți care aveau, de asemenea, o fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) de 35% sau mai puțin și afectarea funcției autonome cardiace. Studiul a concluzionat că terapia ICD a fost asociată cu o reducere a ratei de deces din cauza aritmiilor, dar că acest avantaj a fost compensat de o creștere a deceselor din alte cauze. B. Calea de management adecvată se bazează pe măsurarea FEVS; măsurătorile obținute la 3 zile sau mai puțin după STEMI trebuie repetate înainte de a continua cu algoritmul. Pacienții cu o FEVS mai mică de 30% până la 40% la cel puțin 40 de zile după STEMI sunt îndrumați pentru inserarea unui ICD dacă sunt în clasa II sau III de New York Heart Association (NYHA). Pacienții cu o FEVS mai deprimată de mai puțin de 30% până la 35% sunt îndrumați pentru implantarea ICD chiar dacă sunt clasa I NYHA din cauza riscului crescut de moarte subită cardiacă. Pacienții cu funcție ventriculară stângă conservată (FEVS > 40%) nu primesc un ICD și sunt tratați cu terapie medicală după STEMI. (A, De la Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P și colab.: Utilizarea profilactică a unui defibrilator cardioverter implantabil după infarct miocardic acut. N Engl J Med 351:2481, 2004; B, modificat din Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, și colab. aritmiile ventriculare și prevenirea morții subite cardiace: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii și al Comitetului pentru Practică al Societății Europene de Cardiologie [Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace, în colaborare cu Asociația Europeană de Rhythm 114:e385, 2006.]

Un nivel țintă de colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă de mai puțin de 100 mg/dL cu o țintă optimă de mai puțin de 70 mg/dL a fost recomandat la pacienții cu CAD evidentă clinic.¹⁹⁹ Terapia cu statine de mare intensitate trebuie inițiată sau continuată la toți pacienții cu STEMI și fără contraindicații pentru utilizarea acestuia.¹ Obținerea unui profil lipidic la internare este rezonabilă la toți pacienții internați. Nivelul total de colesterol poate scădea la 24 până la 48 de ore după infarct.

Agente antiplachetari (vezi și capitolul 82)

Pe baza datelor convingătoare din Colaborarea Antiplachetelor Trialists privind o reducere cu 22% a riscului de infarct recurent, accident vascular cerebral sau deces vascular la pacienții vasculari cu risc ridicat care primesc terapie antiplachetă prelungită, în absența unei alergii adevărate la aspirină, toți pacienții cu STEMI ar trebui să primească 75 până la 328 mg de aspirină, preferând să primească 75 până la 328 mg zilnic de aspirină. doza.¹¹⁵⁴ Beneficiile suplimentare ale terapiei pe termen lung cu aspirină care se pot acumula la pacienții cu STEMI includ o probabilitate crescută de permeabilitate a arterei infarctului și infarcte mai mici dacă infarct miocardic recidivează. Pacienții cu alergii reale la aspirină pot fi tratați cu clopidogrel (75 mg o dată pe zi) pe baza experienței la pacienții cu angină instabilă/IM fără supradenivelare a segmentului ST. În absența contraindicațiilor, toți pacienții după STEMI trebuie să primească un inhibitor de trombocite în plus față de aspirină timp de 12 luni conform uneia dintre următoarele scheme: clopidogrel (75 mg/zi)

la pacienții cu STEMI tratați cu sau fără PCI, prasugrel (10 mg/zi) la pacienții tratați cu PCI sau ticagrelor (90 mg/zi la pacienții tratați cu PCI de două ori pe zi). PCI, prasugrel și ticagrelor s-au dovedit a fi superioare clopidogrelului și sunt recomandate ca preferate în unele ghiduri profesionale.⁴ Cu toate acestea, în unele medii de practică, barierele economice sau de formulare pot îngreuna accesul la prasugrel sau ticagrelor pentru unii pacienți. Având în vedere importanța critică a terapiei antiplachetare duale la pacienții cărora li s-au administrat stenturi cu eluție medicamentoasă, trebuie asigurat accesul la un inhibitor P2Y₁₂. Regimul de dozare de două ori pe zi pentru ticagrelor trebuie luat în considerare pentru pacienții cu îngrijorare cu privire la respectarea acestui regim. Durata optimă a tratamentului cu dublă terapie antiplachetă rămâne incertă. Cu toate acestea, beneficiul său a continuat după 30 de zile și, deocamdată, un inhibitor P2Y₁₂ împreună cu aspirină ar trebui să fie administrat la majoritatea pacienților timp de cel puțin 1 an după STEMI, tratamentul cu aspirina fiind menținut pe termen nelimitat.¹

Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron Vezi Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în secțiunea Terapie farmacologică. Pentru a preveni remodelarea tardivă a ventriculului stâng și pentru a scădea probabilitatea evenimentelor ischemice recurente, susținem terapia nedefinită cu un inhibitor ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă, o scădere moderată a fracției de ejeecție globală sau o anomalie mare a mișcării peretelui regional, chiar și în prezența unei fracții de ejeecție globală normală. Alți candidați pentru managementul pe termen lung cu inhibitori ai ECA sau BRA sunt discutați în capitolul 54.

Agenți de blocare beta-adrenergici

Meta-analizele studiilor din epoca pretrombolitică care au implicat mai mult de 24.000 de pacienți cărora li s-au administrat beta-blocante în faza de convalescență a STEMI au arătat o reducere cu 23% a mortalității pe termen lung. La majoritatea pacienților cărora li s-a inițiat blocada beta în timpul fazei de convalescență a STEMI, reducerea mortalității pe termen lung este probabil cauzată de combinația dintre efectul antiaritmie (prevenirea morții subite) și prevenirea reinfarctului.

Având în vedere beneficiile bine documentate ale terapiei cu un beta-blocant, este îngrijorător faptul că această formă de tratament continuă să fie subutilizată, în special în grupurile cu risc ridicat, cum ar fi adulții în vârstă. Pacienții cu o contraindicație relativă la beta-blocante (de exemplu, bradiaritmii) trebuie să fie supuși unui studiu monitorizat de terapie în spital. Doza ar trebui să fie suficientă pentru a reduce răspunsul ritmului cardiac la stres sau efort. O mare parte din impactul beta-blocantelor în prevenirea mortalității are loc în primele săptămâni; în consecință, tratamentul ar trebui să înceapă cât mai curând posibil. Ar trebui utilizate programe care oferă feedback medicului pentru a îmbunătăți respectarea ghidurilor.

Există unele controverse cu privire la cât timp trebuie tratați pacienții. Datele colective din cinci studii care au furnizat informații cu privire la urmărirea pe termen lung a pacienților tratați cu beta-blocante după infarct sugerează că terapia trebuie continuată timp de cel

puțin 2 până la 3 ani. În acel moment, dacă beta-blocantele sunt bine tolerate și nu există niciun motiv pentru a întrerupe terapia, probabil că o astfel de terapie ar trebui continuată la majoritatea pacienților (vezi capitolul 54).

Nitrați

Deși acești agenți sunt potriviți pentru gestionarea afecțiunilor specifice după STEMI (cum ar fi angina pectorală recurentă) sau ca parte a unui regim de tratament pentru insuficiența cardiacă congestivă, puține dovezi indică faptul că reduc mortalitatea pe termen lung atunci când sunt prescrise de rutină tuturor pacienților cu infarct.

Anticoagulante

După câteva decenii de evaluare, ponderea dovezilor sugerează acum că anticoagulantele au un efect favorabil asupra mortalității tardive, accidentului vascular cerebral și reinfarctului la pacienții internați cu STEMI (Fig. 52-35). Având în vedere complexitatea combinării terapiei pe termen lung cu warfarină cu terapia antiplachetă, clinicienii trebuie să cântărească nevoia de warfarină pe baza indicațiilor stabilite pentru anticoagulare, utilizarea altor terapii antitrombotice și riscul de sângerare.⁸³

Există cel puțin trei motive teoretice pentru a anticipa că anticoagulantele ar putea fi benefice în managementul pe termen lung al pacienților după STEMI. (1) Deoarece ocluzia coronariană responsabilă de STEMI este adesea cauzată de un tromb, se poate aștepta ca anticoagulantele să oprească progresia, să încetinească progresia sau să prevină dezvoltarea de noi trombi în altă parte a arborelui arterial coronarian; (2) se poate aștepta ca anticoagulantele să diminueze formarea de trombi murali și embolizarea sistemică rezultată; și (3) se poate aștepta ca anticoagulantele să reducă incidența trombozei venoase și a embolizării pulmonare.

Anticoagulantele orale alternative care au avantajul unei anticoagulări mai previzibile cu o doză orală stabilă, cum ar fi inhibitorii orali ai factorului Xa, au fost supuse evaluării la pacienții cu SCA, inclusiv la pacienții cu STEMI tratați cu terapii antiplachetare de fond. ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Terapia anti-Xa pentru a reduce evenimentele cardiovasculare în plus față de terapia standard la subiecții cu sindrom coronarian acut-tromboliza în infarct miocardic) a testat două doze mici de rivaroxaban, inhibitor oral al factorului Xa, comparativ cu placebo. Rivaroxaban la doze de 2,5 și 5 mg de două ori pe zi a redus semnificativ decesul cardiovascular, IM sau accidentul vascular cerebral în comparație cu placebo (8,9% față de 10,7%; $P = 0,008$; Fig. 52-35).²⁰⁰ Ambele doze au redus, de asemenea, tromboza stentului. Grupul care a primit doza de 2,5 mg a demonstrat o reducere semnificativă a mortalității cardiovasculare

(2,7% față de 4,1%; $P = 0,002$) în comparație cu placebo, care nu a fost observat la 5 mg. Rivaroxaban a dus la o creștere a sângerărilor majore (2,1% față de 0,6%; $P < 0,001$) fără o creștere semnificativă a sângerării fatale.

În ciuda constatărilor similare din studiile de fază II ACS cu rivaroxaban (ATLAS ACS-TIMI 46)²⁰¹ și cu un alt inhibitor oral al factorului Xa, apixaban (APPRAISE [Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events]),²⁰² studiul de fază III APPRAISE-2, care a testat apixaban versus placebo, a fost întreruptă în urma unei creșteri semnificative, deoarece îmbunătățirea eficacității.²⁰³ Rezultatele divergente ale studiilor ATLAS ACS 2-TIMI 51 și APPRAISE-2 pot fi legate de riscul inițial al pacienților în care APPRAISE-2 a înrolat pacienți mai în vârstă cu mai multe afecțiuni comorbide decât au făcut-o celelalte trei studii. În consecință, acești pacienți ar putea să fi experimentat riscuri concurente și boli care nu au fost neapărat modificate de terapia anticoagulantă. În plus, APPRAISE-2 a inclus și pacienți cu un accident vascular cerebral anterior sau un atac ischemic tranzitoriu, iar studii recente au ilustrat că acest grup de pacienți ar putea să nu beneficieze de o intensificare suplimentară a terapiei antitrombotice. În cele din urmă, APPRAISE-2 a studiat grade mai mari de anticoagulare decât ATLAS ACS 2-TIMI 51.

Antagoniști ai canalelor de calciu

În prezent, nu recomandăm utilizarea de rutină a antagoniștilor de calciu pentru prevenirea secundară a infarctului. O posibilă excepție este un pacient care nu poate tolera un beta-blocant din cauza efectelor adverse asupra bolii pulmonare bronhospastice, dar care are o stare bine conservată.

Terapia hormonală (vezi și capitolele 42 și 77)

Decizia de a prescrie terapie hormonală este adesea una complexă care implică dorința de a suprima simptomele postmenopauzei față de riscul de cancer de sân și endometrial și evenimente vasculare. În prezent recomandăm ca terapia hormonală cu estrogen plus progestativ să nu fie începută după STEMI și să fie întreruptă la femeile aflate în postmenopauză după STEMI.

Antioxidanți (vezi capitolul 46)

Suplimentarea alimentară cu acizi grași polinesaturați omega-3 a fost asociată cu o reducere a deceselor din cauza bolii coronariene și a reinfarctului nonfatal la pacienții în decurs de 3 luni de la IM. Cu toate acestea, studiile randomizate contemporane nu au arătat niciun beneficiu convingător în contextul terapiei medicale bazate pe ghiduri.^{204,205} Datele disponibile în prezent nu susțin, prin urmare, utilizarea terapiei antioxidante pentru prevenirea secundară după STEMI.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Au apărut dovezi că medicamentele selective pentru COX-2 și AINS care au rapoarte variabile de inhibiție a COX-1/COX-2 promovează o stare protrombotică și că utilizarea lor este asociată cu un risc crescut de evenimente aterotrombotice. Doze mici de aspirină după STEMI și raportări de mortalitate crescută și reinfarct atunci când sunt utilizate după IM, clinicienii ar trebui să evite să prescrie AINS la pacienții care se recuperează din STEMI.¹

Dacă AINS trebuie prescrise pentru ameliorarea durerii, cea mai mică doză necesară pentru controlul simptomelor trebuie administrată pentru cel mai scurt timp necesar.²⁰⁸

DIRECȚII VITORIALE ȘI TERAPII EMERGENȚE

Deși mortalitatea pacienților cu STEMI a scăzut substanțial, rămân oportunități considerabile de îmbunătățire. Dintre acestea, subliniem patru direcții majore: (1) dezvoltarea bazată pe dovezi a sistemelor de îngrijire a pacienților cu STEMI, (2) atenuarea leziunii de reperfuzie și perfuzia afectată a țesutului miocardic, (3) managementul șocului cardiogen după STEMI și (4) ameliorarea remodelării adverse.

Adoptarea pe scară largă a sistemelor regionale de îngrijire pentru pacienți la nivelul zonei de infarct din cauza fluxului microvascular afectat (Fig. 52-36; vezi și Fig. 52-5).⁵² În ciuda restabilirii eficiente a

Leziuni legate de reperfuzie

Număr de neutrofile

Niveluri ET-1 Niveluri

TXA2

Volumul sau reactivitatea medie a trombocitelor

Durata ischemiei Extinderea
ischemiei

Surse endogene

Surse exogene

Replicarea cardiomiocitelor

Nișe de celule stem sau progenitoare cardiace

Celule stem sau progenitoare cardiace
derivate din măduva osoasă

Celulele stem embrionare

Celule stem pluripotente induse

52

Cardiomiocite derivate epicardic

Celulele progenitoare mezenchimale

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: management

FIGURA 52-37 Demonstrarea că unele cardiomiocite sunt regenerate după naștere evidențiază promisiunile și provocările viitoarelor terapii cardiace regenerative. Sursele autologe și alogene de celule care pot da naștere la cardiomiocite sunt în curs de investigare. (Din Parmacek MS, Epstein JA: Cardiomyocyte renewal. N Engl J Med 361:86, 2009.)

fluxul în artera epicardică vinovată, pacienții cu reperfuzie microvasculară afectată au supraviețuire afectată.⁵⁰ Identificarea terapiilor care îmbunătățesc în mod fiabil perfuzia microvasculară în cadrul ICP primar și reperfuzie farmacologică s-a dovedit o provocare. Beneficiile aspirației de tromb înainte de stentarea la pacienții supuși ICP primar par să fie

atenuate parțial prin îmbunătățirea perfuziei microvasculare; cu toate acestea, proporția de pacienți cu flux microvascular afectat din cauza embolizării distale și a reglării vasomotorii anormale în vasele distale rămâne substanțială. Aceste anomalii ale funcției vasomotorii sunt derivate parțial din eliberarea intensă de specii oxidative și citokine inflamatorii care apare în timpul reperfuziei zonei necrotice. Această consecință a reperfuziei de succes, care stă la baza fenomenului de leziune de reperfuzie, poate duce și la extinderea leziunii miocardice dincolo de zona ischemică inițială. Până în prezent, mai multe intervenții candidate pentru a reduce leziunea de reperfuzie, care au părut promițătoare în studiile inițiale, au eșuat în studiile randomizate definitive.³⁶ Ameliorarea leziunii de reperfuzie care contribuie la disfuncția miocardică pe termen lung rămâne o nevoie clinică nesatisfăcută. ancheta.

Chiar dacă reperfuzia este realizată în timp util și obstrucția microvasculară este redusă la minimum, pacienții cu STEMI pierd inevitabil unele miocite. Când rezultă o insuficiență ventriculară sau o întrerupere mecanică severă, poate apărea șoc cardiogen. Mortalitatea prin șoc cardiogen rămâne peste 40%. Îmbunătățirea rezultatelor pacienților la care șocul se dezvoltă după STEMI rămâne o provocare clinică dezamăgitoare.¹³¹ Rezultatele dezamăgitoare ale studiilor recente de suport mecanic percutanat au contestat ipotezele clinice comune.^{142,211,212} Terapiile și strategiile noi pentru managementul șocului reprezintă o investiție critică în cercetarea¹³².

Pe lângă riscul precoce de insuficiență ventriculară din cauza leziunii miocardice acute, leziunile secundare ale ventriculului stâng pot apărea pe termen lung, ca urmare a remodelării ventriculare după STEMI. intensificarea sintezei de oxid nitric sintaza endotelială, modularea semnalizării beta-adrenergice și minimizarea proceselor care duc la apoptoza cardiacă.^{123,213} Abordări noi care utilizează intervenții biologice și mecanice pentru îmbunătățirea structurii ventriculare sunt în curs de investigare.²¹⁴⁻²¹⁶ Mai mult, miocitele sunt capabile să intre în ciclul celular și să intre în diviziunea³⁰ în ciclul celular. domeniul medicinei regenerative cardiace promite să sprijine ameliorarea remodelării ventriculare adverse prin utilizarea atât a surselor endogene, cât și exogene de celule care dau naștere la miocite (Fig. 52-37).²¹⁸

CONFIRMARE

Autorii doresc să recunoască contribuțiile anterioare ale Dr. Elliott M. Antman, care au pus bazele acestui capitol.

Referințe

Considerații privind sistemele și orientări pentru îngrijirea

Infarct miocardic cu denivelare ST

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru managementul infarctului miocardic cu supradenivelare ST: Un raport al Fundației Colegiului American de

Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e78, 2013.

White HD, Chew DP: Infarct miocardic acut. Lancet 372:570, 2008.

Krumholz HM, Wang Y, Chen J și colab.: Reducerea mortalității prin infarct miocardic acut în Statele Unite: ratele de mortalitate standardizate în funcție de risc din 1995-2006. JAMA 302:767, 2009.

Steg PG, James SK, Atar D și colab.: linii directoare ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care prezintă supradenivelare de segment ST. Eur Heart J 33:25699, 2012.

Puymirat E, Simon T, Steg PG și colab: Asocierea modificărilor caracteristicilor clinice și managementului cu îmbunătățirea supraviețuirii în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST. JAMA 308:998, 2012.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată: Rezumat: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulație 124:2574, 2011.

Antman EM: Timpul este mușchi: traducere în practică. J Am Coll Cardiol 52:1216, 2008.

Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY și colab.: Implicații și motive pentru lipsa utilizării terapiei de reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: Constatări ale inițiativei CRUSaDe. Am Heart J 159:757, 2010.

Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, et al: Reperfusion strategy in Europe: Temporal trends in performance measurements for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarct. Eur Heart J 31:2614, 2010.

Henry TD: De la concept la realitate: Un deceniu de progres în sistemele regionale de infarct miocardic cu supradenivelare a ST. Circulație 126:166, 2012.

Jollis JG, Granger CB, Henry TD și colab.: Sisteme de îngrijire pentru infarctul miocardic cu denivelarea segmentului ST: un raport de la Misiunea Asociației Americane a Inimii: programul Lifeline. 5:423,

doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964668 Circ CV Quality and Outcomes.

Alexander KP, Wang TY, Li S și colab.: Trial randomizat de feedback de performanță vizat pentru a facilita îmbunătățirea calității în îngrijirea infarctului miocardic acut. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 4:129, 2011.

Conducerea prespitalicească și a secției de urgență a

Infarct miocardic cu denivelare ST

Dracup K, McKinley S, Riegel B și colab.: Un studiu clinic randomizat pentru a reduce întârzierea pacientului înainte de spitalizare a tratamentului în sindromul coronarian acut. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:524, 2009.

Mathews R, Peterson ED, Li S, et al: Utilizarea transportului de servicii medicale de urgență în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST: Constatări din Registrul național de date cardiovasculare Registrul de rețea privind rezultatele intervenției coronariene acute - Obțineți ghiduri. *Circulație* 124:154, 2011.

Patel M, Dunford JV, Aguilar S, și colab: Electrocardiografie pre-spital de către personalul medical de urgență: Efecte asupra scenei și timpilor de transport pentru durerea toracică și pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. *J Am Coll Cardiol* 60:806, 2012.

Granger CB: Accelerarea supradenivelării segmentului ST de îngrijire a infarctului miocardic: Serviciile medicale de urgență sunt în centrul atenției. *JACC Cardiovasc Interv* 2:347, 2009.

Postma S, Bergmeijer T, ten Berg J, et al: Diagnostic pre-spital, triaj și tratament la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST. *Heart* 98:1674, 2012.

Goldstein P, Lapostolle F, Steg G și colab.: Scăderea mortalității în infarctul miocardic cu supradenivelarea ST și infarctul miocardic fără supradenivelare ST: strategii cheie de tratament prespitalicesc și de urgență. *Eur J Emerg Med* 16:244, 2009.

Atzema CL, Austin PC, Tu JV și colab.: Triajul departamentului de urgență al pacienților cu infarct miocardic acut și efectul asupra rezultatelor. *Ann Emerg Med* 53:736, 2009.

Asociația Americană a Inimii:

(www.heart.org/HEARTORG/HealthcareProfessional/Mission-Lifeline-Home-Page_UCM_305495_SubHomePage.jsp).

Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V: „rezistența” la medicamente antiplachetare. Partea 1: Mecanisme și măsurători clinice. *Nat Rev Cardiol* 6:273, 2009.

Goldstein JA: Infarct ventricular drept acut. *Cardiol Clin* 30:219, 2012.

Wiest DB, Haney JS: Farmacocinetica clinică și eficacitatea terapeutică a esmololului. *Clin Pharmacokinet* 51:347, 2012.

Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, et al: Tendințe de treizeci de ani (1975 până în 2005) în magnitudinea, gestionarea și ratele de deces în spital asociate cu șoc cardiogen la pacienții cu infarct miocardic acut: o perspectivă bazată pe populație. *Circulație* 119:1211, 2009.

Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X și colab.: Rezultatul îmbunătățit al șocului cardiogen în stadiul acut al infarctului miocardic: un raport din registrele naționale franceze USIK 1995, USIC 2000 și FAST-MI. Eur Heart J 33:2535, 2012.

Roik M, Opolski G: Rezultatul pe termen lung în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST complicat de șoc. J Am Coll Cardiol 52:315, răspunsul autorului 316, 2008.

Lonborg J, Schoos MM, Kelbaek H și colab.: Impactul întârzierii sistemului asupra mărimii infarctului, indicelui de salvare miocardic și funcției ventriculare stângi la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. Am Heart J 164:538, 2012.

Hausenloy DJ, Candilio L, Laing C și colab.: Efectul preconditionării ischemice la distanță asupra rezultatelor clinice la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (ERICCA): Rațiune și design de studiu al unui studiu clinic controlat, randomizat, dublu-orb, multicentric. Clinical Res Cardiol 101:339, 2012.

Welch TD, Yang EH, Reeder GS și colab.: Managementul modern al infarctului miocardic acut. Current Problem Cardiol 37:237, 2012.

Rathore SS, Curtis JP, Chen J și colab.: Asocierea timpului ușă la balon și a mortalității la pacienții internați în spital cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST: studiu de cohortă național. BMJ 338:b1807, 2009.

Krumholz HM, Herrin J, Miller LE, et al: Improvements in door-to-balloon time in the United States, 2005 to 2010. Circulation 124:1038, 2011.

Conti CR: Infarct miocardic de la ușă la balon și cu supradenivelare de segment ST. JACC Cardiovasc Interv 4:1051, răspunsul autorului 1051, 2011.

Park HJ, Chang K, Park CS și colab.: Colaterale coronariene: Rolul MCP-1 în timpul fazei incipiente a infarctului miocardic acut. Int J Cardiol 130:409, 2008.

Gerbaud E, Montaudon M, Coste P: Detectarea precoce a asomării miocardice folosind imagistica prin rezonanță magnetică cu doze mici de dobutamina. Arch Cardiovasc Dis 104:134, 2011.

Terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic cu supradenivelare

Wu KC: Combaterea „focului” leziunii de reperfuzie miocardică: Cum se definește succesul? J Am Coll Cardiol 53:730, 2009.

Sharma V, Bell RM, Yellon DM: Țintirea leziunii de reperfuzie în infarctul miocardic acut: o revizuire a farmacoterapiei leziunilor de reperfuzie. Expert Opin Pharmacother 13:1153, 2012.

Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM și colab.: „explozi” ale aritmiei ventriculare de reperfuzie în restabilirea fluxului TIMI 3 cu angioplastie primară pentru infarctul miocardic

cu supradenivelare ST anterior: o definiție mai precisă a aritmiilor de reperfuzie. *Europace* 10:988, 2008.

Garcia-Dorado D, Ruiz-Meana M, Piper HM: Leziunea letală de reperfuzie în infarctul miocardic acut: fapte și probleme nerezolvate. *Cardiovasc Res* 83:165, 2009.

Hausenloy DJ, Yellon DM: Leziunea miocardică de ischemie-reperfuzie: O țintă terapeutică neglijată. *J Clin Invest* 123:92, 2013.

Schwartz Longacre L, Kloner RA, Arai AE și colab.: Noi orizonturi în cardioprotecție: Recomandări din 2010 Atelierul National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulație* 124:1172, 2011.

Opie LH, Lecour S: Postcondiționare întârziată: Cardioprotecție la limită? *Circulație* 124:1315, 2011.

Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J: Ischemie protectoare la pacienți: Preconditionare și postconditionare. *Cardiovasc Res* 83:234, 2009.

Thibault H, Piot C, Staat P și colab.: Beneficiul pe termen lung al postcondiționării. *Circulație* 117:1037, 2008.

Kawasaki T, Akakabe Y, Yamano M și colab.: Amplificarea vagală ca dovadă a ischemiei reziduale după infarctul miocardic inferior. *Pacing Clin Electrophysiol* 32:52, 2009.

Takemura G, Nakagawa M, Kanamori H și colab.: Beneficiile reperfuziei dincolo de limitarea dimensiunii infarctului. *Cardiovasc Res* 83:269, 2009.

Krichavsky MZ, Losordo DW: Prevenirea și recuperarea miocardului hibernant prin repararea microvasculară. *Tiraj* 124:998, 2011.

Mielniczuk LM, Beanlands RS: Selecția ghidată de imagistică a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică pentru revascularizare cu risc ridicat îmbunătățește identificarea celor cu cel mai mare beneficiu clinic? *Circ Cardiovasc Imaging* 5:262, discuția 270, 2012.

Van de Werf FJ, Topol EJ, Sobel BE: Impactul terapiei fibrinolitice pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. *J Thromb Haemost* 7:14, 2009.

Grupul de studiu TIMI: Studiul TIMI (Tromboliza în infarctul miocardic). Constatările fazei I. *N Engl J Med* 312:932, 1985.

Appelbaum E, Kirtane AJ, Clark A, et al: Asocierea gradului de perfuzie miocardică TIMI și rezoluției segmentului ST cu măsurile de rezonanță magnetică cardiovasculară a obstrucției microvasculare și a dimensiunii infarctului după infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. *J Thromb Thrombolysis* 27:123, 2009.

Brener SJ, Cristea E, Mehran R, et al: Relația între evaluarea angiografică dinamică și densitometrică a reperfuziei miocardice și supraviețuirea la pacienții cu infarct miocardic

acut tratați cu intervenție coronariană percutanată primară: studiul Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI (HORIZONS-AMI). *Am Heart J* 162:1044, 2011.

Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al: Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 54:281, 2009.

Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, et al: Rezoluția segmentului ST evaluată imediat după intervenția coronariană percutanată primară se corelează cu dimensiunea infarctului și cu funcția ventriculară stângă în rezonanța magnetică cardiacă la o urmărire de 1 an. *J Electrocardiol* 42:152, 2009.

Rekik S, Mnif S, Sahnoun M, et al: Absența totală a rezoluției segmentului ST după tromboliza eșuată este corelată cu rezultate nefavorabile pe termen scurt și lung, în ciuda angioplastiei de salvare reușite. *J Electrocardiol* 42:73, 2009.

Weaver JC, Ramsay DD, Rees D și colab.: Modificări dinamice în rezoluția segmentului ST după infarctul miocardic și asocierea cu leziuni microvasculare la imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă. *Heart Lung Circ* 20:111, 2011.

Sherwood MW, Morrow DA, Scirica BM și colab.: Stratificarea timpurie a riscului dinamic cu niveluri inițiale de troponine și rezoluție de 90 de minute a segmentului ST pentru a prezice mortalitatea cardiovasculară la 30 de zile în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: Analiză din CLOpidogrel ca terapie adjuvantă de reperfuzie (CLARITY) în infarct miocardic (CLARITY) 28. *Am Heart J* 159:964, 2010.

Sadauskiene E, Zakarkaite D, Ryliskyte L și colab.: Evaluare non-invazivă a reperfuziei miocardice prin ecocardiografie Doppler transtoracică și tomografie computerizată cu emisie de foton unic la pacienții cu infarct miocardic acut anterior. *Ecografia Cardiovasc* 9:16, 2011.

Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al: ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 document de consens de experți privind rezonanța magnetică cardiovasculară: un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți. *Circulație* 121:2462, 2010.

Niccoli G, Cosentino N, Lombardo A și colab.: Modele angiografice de reperfuzie miocardică după angioplastia primară și remodelarea ventriculară. *Coron Artery Dis* 22:507, 2011.

Gu YL, Haeck JD, Vogelzang M, și colab.: Cuantificarea asistată de computer a reperfuziei miocardice după intervenția coronariană percutanată primară prezice rezultate funcționale și îmbunătățite cu contrastul rezonanței magnetice cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. *Catheter Cardiovasc Interv* 77:174, 2011.

Gershlick AH: Gestionarea infarctului miocardic la vârstnici: este timpul să îngropăm preocupările nepotrivite. *Eur Heart J* 30:887, 2009.

Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al: Modificări în managementul pacienților vârstnici cu infarct miocardic. Eur Heart J 30:987, 2009.

Morrow DA: Predicția riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă. Circulație 121:2681, 2010.

Halvorsen S, Huber K: Rolul fibrinolizei în era intervenției coronariene percutanate primare. Thromb Haemost 105:390, 2011.

Acikel S, Akdemir R, Cagirci G, et al: The treatment of clopidogrel resistance: Triple antiplatelet therapy and future directions. Int J Cardiol 144:79, 2010.

Beek AM, van Rossum AC: Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică cardiovasculară în evaluarea funcției ventriculare stângi, a cicatricii și a viabilității la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și infarct miocardic cronic. Heart 96:1494, 2010.

Beek AM, van Rossum AC: Imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară la pacienții cu infarct miocardic acut. Inima 96:237, 2010.

Bingham SE, Hachamovitch R: Semnificația prognostică sporită a imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă combinată, perfuzie de stres cu adenozină, îmbunătățire întârziată și funcție ventriculară stângă față de informațiile preimagistice pentru predicția evenimentelor adverse. Tiraj 123:1509, 2011.

Giugliano RP, Giraldez RR, Morrow DA, et al: Relații între sângerare și rezultate la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST în studiul ExTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 31:2103, 2010.

Suh JW, Mehran R, Claessen BE, et al: Impactul sângerării majore în spital asupra rezultatelor clinice tardive după intervenția coronariană percutanată primară în infarctul miocardic acut, studiul HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct). J Am Coll Cardiol 58:1750, 2011.

Gallagher S, Jain AK, Archbold RA: Terapia trombolitică intracoronariană: O opțiune de tratament pentru trombectomia mecanică eșuată. Catheter Cardiovasc Interv 80:835, 2012.

Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B și colab.: Angioplastie precoce de rutină după fibrinoliză pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 360:2705, 2009.

Bhan V, Cantor WJ, Yan RT și colab.: Eficacitatea managementului invaziv precoce post-fibrinoliză la bărbați versus femei cu infarct miocardic cu supradenivelare ST: o analiză de subgrup din Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarct (TRANSFER-IMA). Am Heart J 164:343, 2012.

Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, și colab: Comparatie între intervenția coronariană percutanată primară și terapia fibrinolitica în infarctul miocardic cu supradenivelare a

segmentului ST: meta-analize ierarhice bayesiene ale trialurilor controlate randomizate și ale studiilor observaționale. *Circulație* 119:3101, 2009.

Claeys MJ, de Meester A, Convens C, et al: Contemporary mortality differences between primary percutaneous coronary intervention and thrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarct. *Arch Intern Med* 171:544, 2011.

Stone GW: Strategii de angioplastie în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: Partea I: Intervenția coronariană percutanată primară. *Circulație* 118:538, 2008.

Srinivas VS, Hailpern SM, Koss E și colab.: Efectul volumului medicului asupra relației dintre volumul spitalului și mortalitatea în timpul angioplastiei primare. *J Am Coll Cardiol* 53:574, 2009.

Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK și colab.: Beneficiul transferului pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST pentru intervenția coronariană percutanată în comparație cu administrarea de declin fibrinolitic la fața locului pe măsură ce întârzierile cresc. *Circulație* 124:2512, 2011.

Busk M, Maeng M, Rasmussen K și colab.: Studiul danez multicentric randomizat al terapiei fibrinolitice vs. angioplastie primară în infarctul miocardic acut (procesul DANAMI-2): Rezultat după 3 ani de urmărire. *Eur Heart J* 29:1259, 2008.

Huber K, Goldstein P, Danchin N și colab.: Creșterea eficacității furnizării terapiei de reperfuzie: o experiență europeană și nord-americană cu rețelele de infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. *Am Heart J* 165:1232, 2013.

Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al: intervenția coronariană percutanată de rutină timpurie după fibrinoliză vs terapia standard în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: o meta-analiză. *Eur Heart J* 31:2156, 2010.

Kushner FG, Bates ER: infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. În Antman EM, Sabatine MS, (eds): *Cardiovascular Therapeutics*. a 4-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 178-213.

Holmes DR, Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al: Combinarea terapiilor antiplachetare și anticoagulante. *J Am Coll Cardiol* 54:95, 2009.

Cheng S, Morrow DA, Sloan S, și colab.: Predictorii anticoagulării inițiale nonterapeutice cu heparină nefracționată în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. *Circulație* 119:1195, 2009.

Coppens M, Eikelboom JW, Gustafsson D și colab.: Povești de succes translațional: Dezvoltarea inhibitorilor direct de trombină. *Circ Res* 111:920, 2012.

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G și colab.: Bivalirudin în timpul PCI primar în infarctul miocardic acut. *N Engl J Med* 358:2218, 2008.

Morrow DA: Terapie antitrombotică pentru sprijinirea PCI primară. N Engl J Med 358:2280, 2008. 87a. Steg PG, van 't Hof A, Hamm Cw, et al: EuRoMaX Investigators. Bivalirudin a început

în timpul transportului de urgență pentru ICP primar. N Engl J Med 369:2207, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1311096. [Epub 2013 Oct 30].

87b. Shahzad A, Kemp I, Mars C, pentru anchetatorii HEAT-PPCI: heparină nefracționată versus bivalirudină în intervenția coronariană percutanată primară: un studiu controlat randomizat unic cu înscriere consecutivă a pacienților neselectați [Rezumat]. J Am Coll Cardiol 2014.

Singh S, Bahekar A, Molnar J și colab.: Heparină adjuvantă cu greutate moleculară mică în timpul terapiei fibrinolitice în infarctul miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză a studiilor de control randomizate. Clin Cardiol 32:358, 2009.

Rubboli A: Eficacitatea și siguranța heparinelor cu greutate moleculară mică ca adjuvant al trombolizei în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST. Curr Cardiol Rev 4:63, 2008.

Armstrong PW, Westerhout CM, Van de Werf F, și colab.: Rafinarea rezultatelor compozite ale studiului clinic: O aplicație la evaluarea siguranței și eficacității unui nou studiu trombolitic-3 (ASSENT-3). Am Heart J 161:848, 2011.

Welsh RC, Armstrong PW: Reperfuzia farmacologică contemporană în infarctul miocardic cu supradenivelare de ST. Curr Opin Cardiol 27:340, 2012.

Terapii anticoagulante și antiplachetare

pentru infarctul miocardic cu supradenivelare

Showkathali R, Natarajan A: Strategii antiplachetare și antitrombină în sindromul coronarian acut: revizuire de ultimă generație. Curr Cardiol Rev 8:239, 2012.

Eikelboom JW, Weitz JI: Anticoagularea pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. Circulație 119:1186, 2009.

Oldgren J, Wallentin L, Afzal R și colab.: Efectele fondaparinux la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST care nu primesc tratament de reperfuzie. Eur Heart J 29:315, 2008.

Coller BS: Perspectivă istorică și direcții viitoare în cercetarea trombocitelor. J Thromb Haemost 9(Suppl 1):374, 2011.

Patrono C, Andreotti F, Arnesen H și colab.: Agenți antiplachetari pentru tratamentul și prevenirea aterotrombozei. Eur Heart J 32:2922, 2011.

Godschalk TC, Hackeng CM, Ten Berg JM: Către o medicină personalizată bazată pe testarea funcției trombocitelor pentru pacienții cu tromboză stent. *Tromboză* 2012:617098, 2012.

Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al: Asocierea pretratementului cu clopidogrel cu mortalitatea, evenimentele cardiovasculare și sângerările majore în rândul pacienților supuși intervenției coronariene percutanate: o revizuire sistematică și meta-analiză. *JAMA* 308:2507, 2012.

Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, și colab: Comparații de doze de clopidogrel și aspirină în sindroamele coronariene acute. *N Engl J Med* 363:930, 2010.

Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW și colab.: Clopidogrel cu doză dublă versus doză standard și aspirină cu doză mare versus doză mică la persoanele supuse intervenției coronariene percutanate pentru sindroame coronariene acute (CURRENT-OASIS 7): Un studiu factorial randomizat. *Lancet* 376:1233, 2010.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. *N Engl J Med* 357:2001, 2007.

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate pentru infarct miocardic cu supradenivelare de ST (TRITON-TIMI 38): studiu controlat dublu-orb, randomizat. *Lancet* 373:723, 2009.

Steg PG, James S, Harrington RA și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute cu supradenivelare ST destinate reperfuziei cu intervenție coronariană percutanată primară: o analiză de subgrup de studiu privind inhibarea trombocitelor și rezultatele pacientului (PLATO). *Circulație* 122:2131, 2010.

Bonello L, Tantry US, Marcucci R și colab.: Consens și direcții viitoare privind definirea reactivității trombocitelor ridicate la adenozin difosfat la tratament. *J Am Coll Cardiol* 56:919, 2010.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab: Polimorfismele citocromului p-450 și răspunsul la clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354, 2009.

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, și colab.: determinanți genetici ai răspunsului la clopidogrel și evenimente cardiovasculare. *N Engl J Med* 360:363, 2009.

Collet JP, Hulot JS, Pena A și colab.: Polimorfismul citocromului P450 2C19 la pacienții tineri tratați cu clopidogrel după infarct miocardic: un studiu de cohortă. *Lancet* 373:309, 2009.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045, 2009.

Fye WB: Resuscitating a Circulation abstract pentru a sărbători cea de-a 50-a aniversare a conceptului de unitate de îngrijire coronariană. *Circulație* 124:1886, 2011.

Îngrijire spitalicească pentru infarct miocardic cu supradenivelare

Morrow DA, Fang JC, Fintel DJ, et al: Evoluția cardiologiei de îngrijire critică: Transformarea unității de terapie intensivă cardiovasculară și nevoia emergentă de noi modele de personal medical și de formare: o declarație științifică de la American Heart Association. *Circulație* 126:1408, 2012.

Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP și colab.: Dezvoltarea sistemelor de îngrijire pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST: rezumat. *Circulație* 116:217, 2007.

Bates ER: Rolul beta-blocantelor intravenoase în tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea ST: al șoarecilor (câini, porci) și bărbaților. *Circulație* 115:2904, 2007.

Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, et al: Relația dintre mortalitate și eșecul prescrierii beta-blocantelor în mod acut la pacienții cu tahicardie ventriculară susținută și fibrilație ventriculară după infarct miocardic acut (din registrul VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT]). *Am J Cardiol* 102:1427, 2008.

Fonarow GC, Lukas MA, Robertson M, și colab: Efectele carvedilolului timpuriu după infarctul miocardic: Analiza primelor 30 de zile în controlul supraviețuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncția ventriculară stângă (CAPRICORN). *Am Heart J* 154:637, 2007.

Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al: Prevenirea insuficienței cardiace: O declarație științifică de la Consiliile American Heart Association privind Epidemiologie și Prevenire, Cardiologie clinică, Asistență medicală cardiovasculară și Cercetare a presiunii arteriale ridicate; Grupul de lucru interdisciplinar de cercetare privind calitatea îngrijirii și rezultatele; și Genomica funcțională și Biologie translațională Grupul de lucru interdisciplinar. *Circulație* 117:2544, 2008.

Lang CC, Struthers AD: Țintirea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în insuficiența cardiacă. *Nat Rev Cardiol* 10:125, 2013.

Rassi AN, Cavender MA, Fonarow GC și colab: Tendințe temporale și predictorii în utilizarea antagoniștilor de aldosteron post-infarct miocardic acut. *J Am Coll Cardiol* 61:35, 2013.

Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al: Utilizarea terapiei intensive cu insulină pentru gestionarea controlului glicemic la pacienții spitalizați: un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor. *Ann Intern Med* 154:260, 2011.

Califf RM: O nouă privire asupra unei terapii vechi. *JAMA* 307:1972, 2012.

van der Horst IC: Sindroame coronariene acute: modulare metabolică precoce - o soluție pentru IM? *Nat Rev Cardiol* 9:377, 2012.

Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR și colab.: Administrarea în afara spitalului de glucoză-insulină-potasiu intravenos la pacienții cu suspectare de sindroame coronariene acute: studiu controlat randomizat IMEDIAT. *JAMA* 307:1925, 2012.

Hausenloy DJ, Erik Bptker H, Condorelli G, et al: Traducerea cardioprotecției pentru beneficiul pacientului: document de poziție de la Grupul de lucru de biologie celulară a inimii Societății Europene de Cardiologie. Cardiovasc Res 98:7, 2013.

van der Laan AM, Nahrendorf M, Piek JJ: Vindecarea și remodelarea adversă după infarctul miocardic acut: Rolul răspunsului imun celular. Heart 98:1384, 2012.

Gerczuk PZ, Kloner RA: O actualizare privind cardioprotecția: o revizuire a celor mai recente terapii adjuvante pentru a limita dimensiunea infarctului miocardic în studiile clinice. J Am Coll Cardiol 59:969, 2012.

Chatterjee K: Cateterele Swan-Ganz: trecut, prezent și viitor. Un punct de vedere. Circulație 119:147, 2009.

Stewart RM, Park PK, Hunt JP și colab: Less is more: Îmbunătățirea rezultatelor la pacienții operați cu administrare conservatoare de lichid și monitorizare a cateterului venos central. J Am Coll Surg 208:725, discuția 735, 2009.

Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L și colab.: Bureți impregnați cu clorhexidină și schimbări mai puțin frecvente de pansament pentru prevenirea infecțiilor legate de cateter la adulții în stare critică: un studiu controlat randomizat. JAMA 301:1231, 2009.

Funk DJ, Moretti EW, Gan TJ: Monitorizarea minim invazivă a debitului cardiac în cadrul perioperator. Anesth Analg 108:887, 2009.

Marik PE: Monitoare noninvazive de debit cardiac: O revizuire de ultimă generație. J Cardiothor Vasc Anesth 27:121, 2013.

Suport hemodinamic în infarctul miocardic cu supradenivelare

Reynolds HR, Hochman JS: Șocul cardiogen: concepte actuale și îmbunătățirea rezultatelor. Circulație 117:686, 2008.

Stegman BM, Newby LK, Hochman JS și colab.: șocul cardiogen post-infarct miocardic este o boală sistemică care necesită tratament sistemic: este hipotermia terapeutică o posibilitate? J Am Coll Cardiol 59:644, 2012.

Westaby S, Kharbanda R, Banning AP: Șocul cardiogen în SCA. Partea 1: Predicție, prezentare și terapie medicală. Nat Rev Cardiol 9:158, 2012.

Daneault B, Genereux P, Kirtane AJ și colab.: Comparatie a rezultatelor pe trei ani după intervenția coronariană percutanată primară la pacienții cu fracțiune de ejeție a ventriculului stâng <40% față de $\geq 40\%$ (din studiul HORIZONS-AMI). Am J Cardiol 111:12, 2013.

Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD și colab.: Predictorii primei spitalizări cu insuficiență cardiacă la pacienții care sunt supraviețuitori stabili ai infarctului miocardic complicat de

congestie pulmonară și/sau disfuncție ventriculară stângă: un studiu VALIANT. Eur Heart J 29:748, 2008.

Flaherty JD, Udelson JE, Gheorghiade M, et al: Evaluare și obiective cheie pentru terapie la pacientul post-infarct miocardic cu disfuncție ventriculară stângă. Am J Cardiol 102:5G, 2008.

Ishii H, Amano T, Matsubara T și colab: Intervenție farmacologică pentru prevenirea remodelării ventriculare stângi și îmbunătățirea prognosticului în infarctul miocardic. Circulație 118:2710, 2008.

Overgaard CB, Dzavik V: Inotropi și vasopresori: Revizuirea fiziologiei și a utilizării clinice în bolile cardiovasculare. Circulație 118:1047, 2008.

De Backer D, Biston P, Devriendt J, și colab: Comparăția dopaminei și norepinefrinei în tratamentul șocului. N Engl J Med 362:779, 2010.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Rezumat executiv: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: Un raport de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 127:143,

2013.

Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al: Efectele levosimendanului asupra mortalității și spitalizării. O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Crit Care Med 40:634,

2012.

Westaby S, Anastasiadis K, Wieselthaler GM: Socul cardiogen în SCA. Partea 2: Rolul suportului circulator mecanic. Nat Rev Cardiol 9:195, 2012.

Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ și colab.: Suport cu balon intraaortic pentru infarctul miocardic cu șoc cardiogen. N Engl J Med 367:1287, 2012.

Naidu SS: Dispozitive noi de asistență cardiacă percutanată: știința și indicațiile suportului hemodinamic. Circulație 123:533, 2011.

Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, și colab.: Un studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea unui dispozitiv de asistență ventriculară stângă percutanată față de pomparea cu balon intra-aortic pentru tratamentul șocului cardiogen cauzat de infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 52:1584, 2008.

Lauten A, Engstrom AE, Jung C și colab.: Suport ventricular stâng percutanat cu dispozitivul de asistență Impella-2.5 în șoc cardiogen acut: Rezultatele Registrului Impella-EUROSHOCK. Circ Heart Fail 6:23, 2013.

Thiele H, Smalling RW, Schuler GC: Dispozitive de asistență ventriculară stângă percutanată în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen. Eur Heart J 28:2057, 2007.

Lim HS, Farouque O, Andrianopoulos N, et al: Supraviețuirea pacienților vârstnici supuși intervenției coronariene percutanate pentru infarct miocardic acut complicat de șoc cardiogen. JACC Cardiovasc Interv 2:146, 2009.

Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, și colab.: Utilitatea modificării zonei fracționale a ventriculului drept pentru a prezice moartea, insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral după infarct miocardic (din studiul VALIANT ECHO). Am J Cardiol 101:607, 2008.

Larose E, Ganz P, Reynolds HG și colab: Disfuncția ventriculară dreaptă evaluată prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară prezice un prognostic prost după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 49:855, 2007.

Flachskampf FA, Schmid M, Rost C și colab.: Imagistica cardiacă după infarct miocardic. Eur Heart J 32:272, 2011.

Figueras J, Alcalde O, Barrabes JA, et al: Modificări ale ratelor de mortalitate spitalicească la 425 de pacienți cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a ST și ruptură cardiacă pe o perioadă de 30 de ani. Circulație 118:2783, 2008.

Poulsen SH, Praestholm M, Munk K și colab.: Ruptura septală ventriculară care complică infarctul miocardic acut: caracteristici clinice și rezultat contemporan. Ann Thorac Surg 85:1591, 2008.

Atik FA, Navia JL, Vega PR și colab.: Tratamentul chirurgical al pseudoanevrismului ventricular stâng postinfarct. Ann Thorac Surg 83:526, 2007.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulație 127:529, 2013.

Stout KK, Verrier ED: Regurgitare valvulară acută. Circulație 119:3232, 2009.

Russo A, Suri RM, Grigioni F, et al: Rezultatul clinic după corectarea chirurgicală a insuficienței mitrale din cauza rupturii mușchiului papilar. Circulație 118:1528, 2008.

Maltais S, Ibrahim R, Basmadjian AJ, et al: Postinfarction ventricular septal defects: Towards a new treatment algorithm? Ann Thorac Surg 87:687, 2009.

Tulburări de ritm în infarctul miocardic cu supradenivelare

Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD și colab.: Incidența și rezultatele asociate cu tahicardia sau fibrilația ventriculară la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate primare. JAMA 301:1779, 2009.

Terkelsen CJ, Sorensen JT, Kaltoft AK și colab: Prevalența și semnificația ritmului idioventricular accelerat la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST tratați cu intervenție coronariană percutanată primară. Am J Cardiol 104:1641, 2009.

Tang L, Deng C, Long M și colab: Receptor de trombină și aritmii ventriculare după infarct miocardic acut. *Mol Med* 14:131, 2008.

Scirica BM, Morrow DA: Concentrația și repleția de potasiu la pacienții cu infarct miocardic acut. *JAMA* 307:195, 2012.

Hreybe H, Saba S: Localizarea infarctului miocardic acut și aritmiile asociate și rezultatul. *Clin Cardiol* 32:274, 2009.

Kleemann T, Juenger C, Gitt AK și colab.: Incidența și impactul clinic al blocului de ramură dreaptă la pacienții cu infarct miocardic acut: infarct miocardic cu supradenivelare ST versus infarct miocardic fără supradenivelare. *Am Heart J* 156:256, 2008.

Bogale N, Orn S, James M, și colab.: Utilitatea unuia sau ambelor blocuri de ramură stângă și dreaptă la momentul inițial sau în timpul urmăririi pentru prezicerea morții la pacienții după infarct miocardic acut. *Am J Cardiol* 99:647, 2007.

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, și colab.: ACC/AHA/HRS 2008 ghiduri pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea ACC/AHA/NASPE Guideline and Update for Implantation 20 Cardiac) Dispozitive antiaritmie): Dezvoltat în colaborare cu Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj 117:e350, 2008.

Saczynski JS, McManus D, Zhou Z și colab.: Tendințe în fibrilația atrială care complică infarctul miocardic acut. *Am J Cardiol* 104:169, 2009.

Armstrong PW, Granger CB, Adams PX și colab.: Pexelizumab pentru infarctul miocardic acut cu denivelarea ST la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate primare: un studiu controlat randomizat. *JAMA* 297:43, 2007.

Stratificarea riscului și prevenirea secundară după infarct miocardic cu supradenivelare

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. Tiraj 126:2020, 2012.

Kruk M, Kadziela J, Reynolds HR și colab.: Predictorii de rezultat și lipsa efectului intervenției coronariene percutanate în straturile de risc la pacienții cu ocluzie totală persistentă după infarctul miocardic: Rezultatele studiului OAT (Occluded Artery Trial). *JACC Cardiovasc Interv* 1:511, 2008.

Fokkema ML, van der Vleuten PA, Vlaar PJ și colab: Incidența, predictorii și rezultatul reinfarctului și trombozei stent într-un an de la intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare. *Catheter Cardiovasc Interv* 73:627, 2009.

Gueret P, Khalife K, Jobic Y, et al: Evaluarea ecocardiografică a incidenței complicațiilor mecanice în timpul fazei incipiente a infarctului miocardic în era reperfuziei: un registru prospectiv multicentric francez. *Arch Cardiovasc Dis* 101:41, 2008.

Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al: Probleme controversate în managementul bolilor pericardice. *Circulație* 121:916, 2010.

Napodano M, Tarantini G, Ramondo A și colab.: Anomalii miocardice subiacente supradenivelării persistente a segmentului ST după infarctul miocardic anterior. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 10:44, 2009.

Wissner E, Stevenson WG, Kuck KH: Ablația cu cateter a tahicardiei ventriculare în cardiomiopatia ischemică și non-ischemică: Unde suntem astăzi? O revizuire clinică. *Eur Heart J* 33:1440, 2012.

Glower DD, Lowe JE: Anevrism ventricular stâng. În Cohn LH (ed.): *Cardiac Surgery in the Adult*. New York, McGraw-Hill, 2008, pp. 803-822.

Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ și colab.: Detectarea trombului ventricular stâng prin creșterea întârziată a prevalenței rezonanței magnetice cardiovasculare și a markerilor la pacienții cu disfuncție sistolică. *J Am Coll Cardiol* 52:148, 2008.

Jack BW, Chetty VK, Anthony D și colab.: Un program de externare reproiectat pentru a reduce respitalizarea: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 150:178, 2009.

Saczynski JS, Lessard D, Spencer FA, et al: Scăderea duratei de ședere pentru pacienții spitalizați cu IAM: Impactul asupra mortalității și reinternărilor. *Am J Med* 123:1007, 2010.

Jones DA, Rathod KS, Howard JP și colab.: Siguranța și fezabilitatea externării spitalului la 2 zile după intervenția percutanată primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. *Heart* 98:1722, 2012.

Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG și colab: Activitate sexuală și boli cardiovasculare: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Tiraj* 125:1058, 2012.

Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, et al: Efectul terapiei de înlocuire a nicotinei asupra rezultatelor cardiovasculare după sindroamele coronariene acute. *Am J Cardiol* 110:968, 2012.

Parashar S, Spertus JA, Tang F, et al: Predictorii de înscriere precoce și târzie în reabilitarea cardiacă, printre cei referiți, după infarct miocardic acut. *Circulație* 126:1587, 2012.

Oranta O, Luutonen S, Salokangas RK și colab: Consiliere interpersonală centrată pe depresie și utilizarea serviciilor de asistență medicală după infarctul miocardic. *Perspect Psychiatr Care* 48:47, 2012.

Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH și colab.: Diabet și mortalitate în urma sindroamelor coronariene acute. *JAMA* 298:765, 2007.

Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ și colab.: Moarte subită după infarct miocardic. JAMA 300:2022, 2008.

Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D și colab.: Evaluarea infarctului miocardic acut: starea curentă și recomandările societății nord-americane pentru imagistica cardiovasculară și ale Societății Europene de radiologie cardiacă. Int J Cardiovasc Imaging 27:7, 2011.

Flachskampf FA, Schmid M, Rost C și colab.: Imagistica cardiacă după infarct miocardic. Eur Heart J 32:272, 2011.

Di Carli MF, Hachamovitch R: Noua tehnologie pentru evaluarea neinvazivă a bolii coronariene. Circulație 115:1464, 2007.

Sjoblom J, Ljung L, Frick M și colab.: Prevenirea primară a implantării defibrilatorului după infarctul miocardic: Practică clinică și respectarea ghidurilor. Europace 14:490, 2012.

Estes NA, 3rd: Provocarea de a prezice și preveni moartea subită cardiacă imediat după infarctul miocardic. Circulație 120:185, 2009.

Adler A, Halkin A, Viskin S: cardioverter-defibrilatoare portabile. Circulație 127:854, 2013.

Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, et al: Relația dintre reabilitarea cardiacă și riscurile pe termen lung de deces și infarct miocardic în rândul beneficiarilor vârstnici de Medicare. Circulație 121:63, 2010.

Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ: Eficacitatea reabilitării cardiace bazate pe exerciții post-infarct miocardic: O revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am Heart J 162:571, 2011.

West RR, Jones DA, Henderson AH: Rehabilitation after myocardial infarct trial (RAMIT): Trial multicentric randomizat controlat de reabilitare cardiacă cuprinzătoare la pacienții după infarct miocardic acut. Heart 98:637, 2012.

Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție secundară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Comitetul pentru exerciții, reabilitare cardiacă și prevenire a Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliile pentru Asistența Cardiovasculară, Epidemiologie și Prevenire și Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Circulation 115:2675, 2007.

Dawood N, Vaccarino V, Reid KJ și colab.: Predictorii renunțării la fumat după un infarct miocardic: rolul programelor instituționale de renunțare la fumat în îmbunătățirea succesului. Arch Intern Med 168:1961, 2008.

Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC și colab: Screeningul depresiei și rezultatele pacientului în îngrijirea cardiovasculară: o revizuire sistematică. JAMA 300:2161, 2008.

Milani RV, Lavie CJ: Impactul reabilitării cardiace asupra depresiei și a mortalității asociate acesteia. *Am J Med* 120:799, 2007.

Smith SC, Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. *Circulație* 124:2458, 2011.

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD și colab: Rivaroxaban la pacienții cu sindrom coronarian acut recent. *N Engl J Med* 366:9, 2012.

Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S și colab.: Rivaroxaban versus placebo la pacienții cu sindroame coronariene acute (ATLAS ACS-TIMI 46): Un studiu randomizat, dublu-orb, de fază II. *Lancet* 374:29, 2009.

Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL și colab: Apixaban, un inhibitor oral, direct, selectiv al factorului Xa, în combinație cu terapia antiplachetă după sindromul coronarian acut: Rezultatele studiului Apixaban pentru prevenirea evenimentelor ischemice acute și de siguranță (APPRAISE). *Circulație* 119:2877, 2009.

Alexander JH, Lopes RD, James S și colab.: Apixaban cu terapie antiplachetă după sindromul coronarian acut. *N Engl J Med* 365:699, 2011.

Rauch B, Schiele R, Schneider S, și colab.: OMEGA, un studiu randomizat, controlat cu placebo pentru a testa efectul acizilor grași omega-3 foarte purificați pe lângă terapia modernă ajustată după infarctul miocardic. *Circulație* 122:2152, 2010.

Harris WS: Mai sunt acizii grași n-3 cardioprotectori? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16:141, 2013.

Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al: Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene: O actualizare pentru clinicieni: O declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 115:1634, 2007.

Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al: Asocierea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene cu rezultate la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST tratați cu terapie fibrinolică: o analiză ExTRACT-TIMI 25. *J Thromb Thrombolysis* 27:11, 2009.

Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P: Rolul potenței dozei în predicția riscului de infarct miocardic asociat cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene în populația generală. *J Am Coll Cardiol* 52:1628, 2008.

Fosbol EL, Granger CB, Jollis JG, et al: Impactul unei strategii STEMI pre-spital la nivel de stat pentru a ocoli spitalele fără capacitatea de intervenție coronariană percutanată asupra timpilor de tratament. *Circulație* 127:604, 2013.

Mangiacapra F, Peace AJ, Di Serafino L, et al: Enalaprilat intracoronar pentru a reduce leziunile microvasculare în timpul studiului de intervenție coronariană percutanată (ProMicro). *J Am Coll Cardiol* 61:615, 2013.

Kern KB: infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, stop cardiac și șoc cardiogen: un triumvirat intervențional de oportunitate. *JACC Cardiovasc Interv* 6:126, 2013.

Mehran R: Suntem „șocați”, „înghețați” și „eliberați” de date noi. *Nat Rev Cardiol* 10:68, 2013.

Dorn GW, al 2-lea: Farmacoterapii noi pentru a abroga remodelarea ventriculară postinfarct. *Nat Rev Cardiol* 6:283, 2009.

Johnson TD, Christman KL: Terapii cu hidrogel injectabil și strategiile lor de livrare pentru tratarea infarctului miocardic. *Expert Opin Drug Deliv* 10:59, 2013.

Singelyn JM, Sundaramurthy P, Johnson TD și colab.: Hidrogelul eliberat prin cateter derivat din matricea extracelulară ventriculară decelularizată crește cardiomiocitele endogene și păstrează funcția cardiacă post-infarct miocardic. *J Am Coll Cardiol* 59:751, 2012.

Mazzaferri EL, Jr, Gradinac S, Sagic D și colab.: Partiționarea ventriculară stângă percutanată la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și un infarct miocardic anterior anterior: Rezultatele studiului de restaurare ventriculară percutanată în studiul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. *Am Heart J* 163:812, 2012.

Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al: Dovezi pentru reînnoirea cardiomiocitelor la om. *Science* 324:98, 2009.

Leistner DM, Zeiher AM: Căi noi pentru terapia celulară în infarctul miocardic acut. *Circ Res* 110:195, 2012.

@ GHIDURI

Managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare

Stephen D. Wiviott

Fundația American College of Cardiology/American Heart Association (ACCF/AHA) a actualizat liniile directe pentru diagnosticul și managementul pacienților cu infarct miocardic cu denivelarea ST (STEMI) în 2013.1 Ca și în cazul altor ghiduri ACCF/AHA, indicațiile pentru intervenții sunt clasificate în următoarele patru grupuri:

Clasa I—Pentru indicații general acceptate

Clasa IIa - Când indicațiile sunt controversate, dar greutatea dovezilor este susținătoare

Clasa IIb - Când utilitatea sau eficacitatea este mai puțin bine stabilită

Clasa a III-a—Când există un consens împotriva utilității intervenției

Orientările utilizează o convenție pentru evaluarea nivelului de evidență (LOE) pe care s-au bazat recomandările, după cum urmează: Nivelul A - Derivat din date din mai multe studii clinice randomizate Nivel B - Derivat dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate

Nivelul C – Pe baza opiniei consensuale a experților sau a standardului de îngrijire

DEFINIȚIE ȘI DIAGNOSTIC

STEMI este definit de simptomele ischemiei miocardice asociate cu dovezi electrocardiografice persistente de supradenivelare a ST și creșterea ulterioară a markerilor biologici ai necrozei miocardice. Conform definiției universale a infarctului miocardic (IM), supradenivelarea ST în absența fie a blocului de ramură stângă (BBB) fie a hipertrofiei ventriculare stângi (LV) este definită ca o nouă supradenivelare a ST de cel puțin 2 mm la bărbați sau 1,5 mm la femei în cel puțin două derivații adiacente. Interpretarea electrocardiogramei (ECG) poate fi ascunsă de LBBB anterioară, ritm stimulat, hipertrofie VS sau sindrom Brugada.

DECEPTUL INFARCTULUI MIOCARDICII

Timpul până la tratament este primordial în gestionarea STEMI, iar recunoașterea precoce, transportul și tratamentul pot îmbunătăți rezultatele la pacienții cu acest sindrom.

Întârzieri legate de pacient și tratament inițial

Întârzierile în căutarea îngrijirii tind să fie mai lungi la femei, negri și adulții în vârstă. Motivele pentru întârzieri pot include nerecunoașterea simptomelor, incertitudinea severității simptomelor și lipsa de înțelegere a importanței tratamentului rapid. Ghidurile STEMI subliniază importanța furnizorilor de servicii medicale să facă planuri anticipative, inclusiv necesitatea de a activa sistemul de servicii medicale de urgență (EMS) și instituția utilizării timpurii a aspirinei. Pacienții ar trebui să învețe sisteme de avertizare, să dezvolte un plan de supraviețuire și să discute despre reducerea riscului cu medicii lor pentru a îmbunătăți rezultatele potențiale.

Mod de transport la spital

Pacienții cu simptome ischemice trebuie transportați la spital cu ambulanța, mai degrabă decât de prieteni sau familie. Transportul în ambulanță este asociat cu recunoașterea mai devreme a STEMI, timpi mai rapizi până la reperfuzie și mortalitate mai scăzută. Beneficiile transportului în ambulanță sunt sporite prin comunicarea prespitalicească a diagnosticului

de STEMI și prin preferința transferului în spitale capabile să efectueze intervenție coronariană percutanată (ICP).

Pregătirea comunității și obiectivele sistemelor pentru terapia de reperfuzie

Timpul până la terapia de reperfuzie adecvată este o cheie pentru tratamentul STEMI. Obiectivele realizării reperfuziei rapide ar trebui să fie facilitate de sisteme comunitare concepute pentru gestionarea rapidă a pacienților cu STEMI. Figura 52G-1 prezintă strategiile majore și punctele de decizie pentru managementul pacienților cu STEMI.

Recomandările de clasa I includ următoarele:

Comunitățile ar trebui să creeze și să mențină sisteme regionale de îngrijire a STEMI care să includă evaluarea și îmbunătățirea calității EMS și a activităților din spital (Nivel de evidență: B).

Un ECG cu 12 derivații trebuie efectuat de către personalul EMS la locul primului contact medical (FMC) la pacienții cu simptome compatibile cu STEMI (Nivel de evidență: B).

Terapia de reperfuzie trebuie administrată tuturor pacienților eligibili cu STEMI la care debutul simptomelor a început în ultimele 12 ore (Nivel de evidență: A).

PCI primară este metoda recomandată de reperfuzie atunci când operatorii cu experiență o pot efectua în timp util (Nivel de evidență: A).

Transportul EMS direct la un spital capabil de PCI pentru PCI primară este strategia de triaj recomandată pentru pacienții cu STEMI, cu un obiectiv ideal de timp FMC la dispozitiv de 90 de minute sau mai puțin (Nivel de evidență: B).

Transferul imediat la un spital capabil de PCI pentru PCI primară este strategia de triaj recomandată pentru pacienții cu STEMI care ajung inițial la sau sunt transportați la un spital care nu este capabil de PCI, cu un obiectiv de timp FMC la dispozitiv de 12 minute sau mai puțin (Nivel de evidență: B).

Fără contraindicații, terapia fibrinolică ar trebui administrată la pacienții cu STEMI în spitale care nu sunt capabile să utilizeze PCI, atunci când timpul anticipat între FMC și dispozitiv într-un spital compatibil cu PCI depășește 120 de minute din cauza întârzierilor inevitabile (Nivel de evidență: B).

Atunci când terapia fibrinolică este indicată sau aleasă ca strategie de reperfuzie primară, aceasta trebuie administrată în 30 de minute de la sosirea la spital (Nivel de evidență: B).

Atunci când selectează terapia de reperfuzie, furnizorul trebuie să ia în considerare mai multe caracteristici în legătură cu aceste recomandări, inclusiv timpul de la debutul simptomelor, riscul de complicații legate de STEMI, riscul de sângerare, prezența insuficienței cardiace sau șoc și timpul necesar pentru administrarea de fibrinolitice față de timpul necesar pentru transferul la un spital compatibil cu PCI. Pacienții cei mai potriviți

pentru transferul la spitale capabile de PCI includ cei cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) sau șoc, risc crescut de sângerare, mai mult de 3 până la 4 ore de la debutul simptomelor și timpi scurți de transfer la spitalele capabile de PCI. Cele mai potrivite pentru terapia fibrinolică inițială includ pacienții cu risc scăzut de sângerare, foarte devreme după apariția simptomelor și întârzieri mai lungi până la efectuarea PCI.

Relația dintre moartea subită cardiacă și infarctul miocardic cu supradenivelare

STEMI este inexorabil legat de moartea subită cardiacă. Într-adevăr, aproximativ 70% dintre decesele atribuite bolilor coronariene apar cu stop în afara spitalului. Managementul cuprinzător al stopului în afara spitalului se extinde dincolo de scopul acestui capitol, dar ghidurile STEMI oferă recomandări cheie pentru evaluarea și gestionarea pacienților cu STEMI și stop cardiac în afara spitalului, inclusiv următoarele recomandări de clasa I:

- Hipotermia terapeutică trebuie începută cât mai curând posibil la pacienții în comat cu STEMI și stop cardiac în afara spitalului cauzat de fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară fără puls, inclusiv la pacienții care suferă ICP primar (Nivel de evidență: B).
- Angiografia imediată și ICP, atunci când sunt indicate, trebuie efectuate la pacienții resuscitați cu stop cardiac în afara spitalului al căror ECG inițial arată STEMI (Nivel de evidență: B).

REPERFUZIA LA UN SPITAL CAPABIL DE A Efectua INTERVENȚII CORONARIE PERCUTANE

Ghidurile STEMI din 2013 sunt împărțite în secțiuni care descriu îngrijirea adecvată în spitalele capabile de PCI față de spitalele care nu sunt capabile să utilizeze PCI.1

Intervenție coronariană percutanată primară

ICP primară este, în general, de preferat terapiei fibrinolitice atunci când timpul până la tratament este scurt și pacientul ajunge la un centru de volum mare, bine echipat, cu operatori experimentați și personal de sprijin. În comparație cu fibrinoliza, PCI primară produce rate mai mari de flux TIMI (Tromboliza în infarctul miocardic) de grad 3 și artere patentate legate de infarct și rate mai scăzute de ischemie recurentă, revascularizare urgentă, IM recurent și deces. ICP primar, atunci când are succes, are ca rezultat, de asemenea, externarea precoce din spital și revenirea la activități. Astfel de îmbunătățiri sunt mai puține sau absente în centrele cu volum redus sau cu operatori cu volum redus. Efectele adverse potențiale ale PCI primară includ complicații ale locului de acces arterial și complicații legate de agent de contrast și antitrombotice. Un rezumat al recomandărilor este încapsulat în Tabelul 52G-1.

Considerații procedurale

Ghidurile STEMI din 2013 oferă o recomandare de clasa IIa pentru trombectomia prin aspirație manuală la pacienții supuși ICP primară, deși datele din studiile ulterioare nu arată că această procedură reduce mortalitatea la 30 de zile la pacienții cu STEMI.3 Indicațiile de

clasa I sunt date pentru utilizarea stenturilor intracoronare la momentul PCI primară (Nivel de evidență: A). Se pot utiliza fie stenturi cu eluție de medicament (DES), fie stenturi metalice goale (BMS), dar atunci când se anticipează că pacienții prezintă un risc crescut de sângerare sau probabil că nu sunt conforme cu terapia duală antiplachetă (DAPT) din alte motive, se oferă o indicație de clasa I pentru utilizarea BMS și o indicație de clasa III pentru DES - din cauza riscului de tromboză prematură a DES întârziat. Întreruperea DAPT. Tabelul 52G-2 rezumă terapia antitrombotică adjuvantă pentru PCI primară, inclusiv terapia antiplachetă și terapia anticoagulantă.

Pentru terapia antiplachetare, recomandările de clasa I includ aspirina și antagoniștii receptorilor P2Y₁₂.

Aspirină

- Aspirina (162 până la 325 mg) trebuie administrată înaintea PCI primară (Nivel de evidență: B).

COR = clasa de recomandare; IC = insuficiența cardiacă. 2

Modificat din O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: A report of the American "5 College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 127:e362, - 20132 .

Boli cardiovasculare aterosclerotice

*Doza de întreținere recomandată de aspirină care trebuie utilizată cu ticagrelor este de 81 mg pe zi.

Angioplastia valonă fără plasarea stentului poate fi utilizată la pacienți selectați. Ar putea fi rezonabil să se ofere terapie cu inhibitor P2Y12 la pacienții cu STEMI care suferă numai angioplastie cu balon, conform recomandărilor enumerate pentru BMS (Nivel de evidență: C).

*ACT recomandat cu un tratament planificat cu antagonist al receptorilor GP IIb/IIIa este de 200 până la 250 de secunde.

§ ACT recomandat fără tratament planificat cu antagonist al receptorilor GP IIb/IIIa este de 250 până la 300 de secunde (dispozitiv HemoTec) sau 300 până la 350 de secunde (dispozitiv Hemochron). ACT = timpul de coagulare activat; rCl = clearance-ul creatininei; COR = clasa de recomandare; GP = glicoproteină; IV = intravenos.

Modificat de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

După PCI, aspirina trebuie continuată pe termen nelimitat (Nivel de evidență: B). Notă: Se recomandă o doză de 81 mg de aspirină pentru întreținere (clasa IIa; Nivel de evidență: B) în loc de doze mai mari.

Antagoniști P2Y12

O doză de încărcare a unui inhibitor al receptorului P2Y12 trebuie administrată cât mai devreme posibil sau în momentul PCI primară la pacienții cu STEMI (Nivel de evidență: B), cu opțiuni care includ clopidogrel, 600 mg (Nivel de evidență: B); prasugrel, 60 mg (Nivel de evidență: B); sau ticagrelor, 180 mg (Nivel de evidență: B).

Un antagonist P2Y12 trebuie prescris timp de 1 an pacienților cu STEMI după PCI primară atunci când primesc un stent. Opțiunile includ clopidogrel, 75 mg pe zi (Nivel de evidență: B); prasugrel, 10 mg pe zi (Nivel de evidență: B); sau ticagrelor, 90 mg de două ori pe zi (Nivel de evidență: B). Notă: Prasugrel nu trebuie utilizat (clasa III, Nivel de evidență: B) la pacienții cu antecedente de atac ischemic tranzitoriu (AIT) sau accident vascular cerebral.

Pentru terapia anticoagulantă, recomandările cheie includ anticoagularea de susținere cu heparină nefracționată (HNF), dozarea fiind bazată pe timpul de coagulare activat (clasa I, Nivel de evidență: C) sau cu bivalirudină la pacienții care nu au fost tratați anterior cu HNF (clasa I; Nivel de evidență: B). La pacienții cu risc crescut de sângerare, bivalirudina este, în general, recomandată în locul heparinei plus un antagonist al receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa (clasa IIa; Nivel de evidență: B), iar fondaparinux nu trebuie utilizat ca unic anticoagulant (clasa III; Nivel de evidență: B).

REPERFUZIA LA UN SPITAL NU CAPABIL DE Efectuare INTERVENȚII CORONARIE PERCUTANĂ

Liniile directe clasifică managementul pacienților dintr-un spital care nu este capabil de PCI în trei faze: terapia fibrinolitică, evaluarea permeabilității și transferul la un spital capabil de PCI.

Terapia fibrinolitică Când întârzierea

Anticipat este în 120 de minute

Recomandările cheie pentru indicațiile pentru terapia fibrinolitică cu o întârziere mai mare de 120 de minute de la FMC la PCI primară sunt rezumate în Tabelul 52G-3.

COR = clasa de recomandare.

Modificat de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

Ghidurile STEMI din 2013 recomandă agenți specifici pentru fibrină în detrimentul agenților nespecfici pentru fibrină, atunci când sunt disponibile.¹ Regimurile specifice pentru fibrină includ tenecteplază cu un singur bolus (activator de plasminogen tisular TNK [t-PA]), reteplază dublu bolus (r-PA) sau perfuzia de alteplază (t-PA). Streptokinaza administrată pe o perioadă de 30 până la 60 de minute este singurul agent nespecific recomandat. Alegerea agentului fibrinolitik depinde de o analiză risc-beneficiu care integrează timpul de la debutul simptomelor, caracteristicile clinice, stările comorbide, întârzierea până la efectuarea PCI și potențialele contraindicații (Tabelul 52G-4). Tabelul 52G-5 rezumă terapia antitrombotică pentru STEMI tratată cu terapie fibrinolitikă.

Terapia antiagregant plachetar

O doză de încărcare de aspirină (162 până la 325 mg) și clopidogrel (300 mg la pacienții cu vârsta <75 ani; 75 mg la pacienții cu vârsta > 75 ani) trebuie administrată împreună cu terapia fibrinolitikă (clasa I; Nivel de evidență: A).

Aspirina trebuie continuată pe termen nelimitat, iar clopidogrelul trebuie continuat timp de cel puțin 14 zile și până la 1 an (clasa I; Nivel de evidență: A). Notă: Se preferă o doză de 81 mg de aspirină în locul unei doze de întreținere mai mari (clasa IIa; Nivel de evidență: B).

Pacienții cu STEMI tratați cu terapie fibrinolitikă pentru reperfuzie trebuie să primească terapie anticoagulantă timp de minim 48 de ore și de preferință pe durata spitalizării, până la 8 zile sau până la efectuarea revascularizării (clasa I, Nivel de evidență: A). Regimurile acceptabile includ HNF timp de până la 48 de ore (Nivel de evidență: C), enoxaparină pentru până la 8 zile (Nivel de evidență: A) sau fondaparinux pentru până la 8 zile (Nivel de evidență: B).

Evaluarea reperfuziei după fibrinoliză

Ameliorarea bruscă și completă a durerii toracice, cuplată cu o rezoluție ST mai mare de 70%, este foarte corelată cu fluxul sanguin normal al arterei coronare în artera asociată infarctului și sugerează reperfuzia.

TABELUL 52G-4 Contraindicații ale terapiei fibrinolitice pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST

Contraindicații absolute

Orice hemoragie intracraniană anterioară

Leziune vasculară cerebrală structurală cunoscută

Neoplasm intracranian malign cunoscut

AVC ischemic în decurs de 3 luni (cu excepția accidentului vascular cerebral ischemic în decurs de 4,5 ore) Disecție aortică suspectată

Sângerare activă sau diateză hemoragică

Traumă semnificativă a capului sau a feței închise în decurs de 3 luni

Chirurgie intracraniană sau intraspinală în decurs de 2 luni

Hipertensiune arterială severă necontrolată (nu răspunde la terapia de urgență)

Pentru streptokinază, tratament anterior în decurs de 6 luni

Contraindicații relative

Istoric de hipertensiune arterială cronică, severă, slab controlată

Hipertensiune arterială semnificativă la evaluarea inițială (tensiune arterială sistolică

>180 mm Hg, tensiune arterială diastolică >110 mm Hg)

Antecedente de accident vascular cerebral ischemic > 3 luni

Demență

Patologia intracraniană cunoscută neacoperită în Contraindicații Absolute Resuscitare cardiopulmonară traumatică sau prelungită (>10 minute) Intervenție chirurgicală majoră în 3 săptămâni

Sângerare internă recentă (în decurs de 2-4 săptămâni)

Puncție vasculară necompresibilă

Sarcina

Ulcer peptic activ

Terapia anticoagulantă orală

Transfer la un spital capabil să efectueze intervenții coronariene percutanate după terapia fibrinolică

Recomandările cheie pentru transferul la un spital capabil de PCI pentru angiografie sunt rezumate în Tabelul 52G-6. Singura indicație de clasa I pentru transfer imediat din ghidurile STEMI din 2013 este pentru pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau șoc cardiogen, dar recomandarea generală este ca toți pacienții care au eșuat reperfuzia sau au suferit reocluzie (clasa IIa; Nivel de evidență: B) să fie transferați de urgență și pentru pacienții stabili să fie transferați de rutină (clasa IIa; Nivel de evidență: B).

MANAGEMENT INVAZIV ÎNTÂRZIAT □

0) Angiografia coronariană și intervenția coronariană percutanată la pacienții inițial o gestionați cu terapie fibrinolică sau la cei fără reperfuzie

Recomandările cheie pentru indicațiile pentru angiografia coronariană și PCI sunt rezumate în Tabelul 52G-7. ICP trebuie efectuată atunci când angiografia identifică stenoză semnificativă în arterele legate de infarct. Indicațiile de clasa I se referă la caracteristici clinice cu risc ridicat (șoc cardiogen, ICC severă), ischemie recurentă spontană sau provocată sau caracteristici cu risc ridicat la testele neinvazive. ICP pe arterele non-infarct ar trebui să se bazeze pe simptome spontane (clasa I; Nivel de evidență: C) sau caracteristici cu risc ridicat la testarea neinvazivă (clasa IIa; Nivel de evidență: B) sugestive de ischemie pe teritoriul arterei non-infarct. Un studiu publicat după ghiduri a sugerat un beneficiu al PCI asupra arterelor care nu sunt legate de infarct.⁴

Agenți antitrombotici adjuvanți pentru a sprijini intervenția coronariană percutanată întârziată

Terapia adjuvantă antiplachetă și terapia anticoagulantă pentru sprijinirea PCI întârziată sunt rezumate în Tabelul 52G-8. Terapiile antiplachetare și anticoagulante la pacienții la care PCI este întârziată sunt similare cu cele la pacienții cărora li se efectuează PCI precoce, dar momentul și dozarea antagoniștilor P2Y₁₂ diferă în funcție de intervalul de timp și tipul de agent fibrinolic administrat. În special, o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel trebuie administrată (dacă nu este deja administrată cu fibrinoliză) în 24 de ore de la PCI și o doză de încărcare de 600 mg.

TABELUL 52G-5 Terapia antitrombotică adjuvantă pentru a sprijini reperfuzia cu terapia fibrinolică

NIVELUL DOVENTELOR

Terapia antiagregant plachetar

Aspirină

Doza de încărcare de la 162 la 325 mg

Doză zilnică de întreținere de la 81 la 325 mg (nedefinită)

81 mg pe zi este doza de întreținere preferată

Inhibitori ai receptorilor P2Y₁₂

- Clopidogrel:

UFH: I C

Bolus IV și perfuzie în funcție de greutate ajustate pentru a obține un APTT de 1,5-2,0 ori controlul timp de 48 de ore sau până la revascularizare. Bolus IV de 60 unități/kg (maxim, 4000 unități) urmat de o perfuzie de 12 unități/kg/h (maxim, 1000 unități) inițial, ajustat pentru a menține APTT la 1,5-2,0 ori controlul (=50-70 sec) timp de 48 ore sau până la revascularizare

Enoxaparina: I A

Dacă vârsta < 75 de ani: bolus IV de 30 mg, urmat în 15 min de 1 mg/kg subcutanat la fiecare 12 ore (maximum,

100 mg pentru primele 2 doze)

Dacă vârsta > 75 de ani: fără bolus, 0,75 mg/kg subcutanat la fiecare 12 ore (maximum, 75 mg pentru primele 2 doze)

Indiferent de vârstă, dacă CrCl < 30 ml/min, 1 mg/kg subcutanat la fiecare 24 de ore

Durata: Pentru spitalizarea index, până la 8 zile sau până la revascularizare

Fondaparinux: I B

Doza inițială de 2,5 mg IV, apoi 2,5 mg subcutanat zilnic începând cu ziua următoare, pentru spitalizarea index până la 8 zile sau până la revascularizare

Contraindicat dacă CrCl < 30 ml/min

APTT = timpul de tromboplastină parțială activată; COR = clasa de recomandare; CrCl = clearance-ul creatininei.

Modificat de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

TABELUL 52G-6 Indicații pentru transferul pentru angiografie după terapie fibrinolitica

*Deși circumstanțele individuale variază, stabilitatea clinică este definită de absența debitului scăzut, hipotensiune arterială, tahicardie persistentă, șoc aparent, tahiaritmii

ventriculare sau supraventriculare simptomatice de grad înalt și ischemie recurentă spontană.

COR = clasa de recomandare.

Modificat de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

TABELUL 52G-7 Indicații pentru intervenția coronariană percutanată pe o arteră de infarct la pacienții care au fost tratați cu terapie fibrinolitică sau care nu au primit terapie de reperfuzie

NIVELUL DE

*Deși circumstanțele individuale variază, stabilitatea clinică este definită de absența debitului scăzut, hipotensiune arterială, tahicardie persistentă, șoc aparent, tahiaritmii ventriculare sau supraventriculare simptomatice de grad înalt și ischemie recurentă spontană.

COR = clasa de recomandare.

Modificat de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

TABELUL 52G-8 Terapie antitrombotică adjuvantă pentru a sprijini intervenția percutanată după terapia fibrinolitică

COR NIVELUL DE DOVĂ

Terapie antiagregant plachetar

Aspirină

Doza de încărcare de 162 până la 325 mg administrată cu un agent fibrinolitic
(înainte de PCI) I A

Doză zilnică de întreținere de 81 până la 325 mg după PCI (nedefinită) I A

81 mg zilnic este doza zilnică preferată de întreținere IIa B

Inhibitori ai receptorilor P2Y12

Doze de încărcare

Pentru pacienții care au primit o doză de încărcare de clopidogrel cu terapie fibrinolitică:

Continuați clopidogrel, 75 mg pe zi, fără o doză de încărcare suplimentară I

Pentru pacienții care nu au primit o doză de încărcare de clopidogrel:

Dacă PCI se efectuează <24 ore după terapia fibrinolitică: clopidogrel, doză de încărcare de 300 mg înainte de I

sau la momentul PCI

Dacă PCI este efectuată > 24 ore după terapia fibrinolitică: clopidogrel, doză de încărcare de 600 mg înainte de I

sau la momentul PCI

Dacă PCI este efectuată > 24 ore după tratamentul cu un agent specific fibrinei sau > 48 ore după un IIa

agent non-fibrin-specific: prasugrel, 60 mg la momentul PCI

Pentru pacienții cu accident vascular cerebral anterior/AIT: prasugrel III: Daune

Doze de întreținere și durata terapiei

DES plasat: Continuați terapia timp de cel puțin 1 an cu

Clopidogrel: 75 mg pe zi I

Prasugrel: 10 mg pe zi IIa

BMS plasat: Continuați terapia timp de cel puțin 30 de zile și până la 1 an cu

Clopidogrel: 75 mg pe zi I

Prasugrel: 10 mg pe zi IIa

Terapia anticoagulantă

Continuați HNF pe tot parcursul PCI în timp ce administrați bolusuri IV suplimentare după cum este necesar pentru a menține un ACT terapeutic, în funcție de utilizarea unui antagonist al receptorului GP IIb/IIIa”

Continuați enoxaparina pe tot parcursul PCI:

Niciun medicament suplimentar dacă ultima doză a fost administrată în ultimele 8 ore

Bolus IV de 0,3 mg/kg dacă ultima doză a fost administrată cu 8-12 ore mai devreme

Fondaparinux:

Ca unic anticoagulant pentru PCI

după aceea. Prasugrel trebuie utilizat la doza standard, dar nu în decurs de 48 de ore de la terapia fibrinolitică. Terapia anticoagulantă poate consta în HNF (clasa I; Nivel de evidență: C) sau enoxaparină (clasa I; Nivel de evidență: B), dar fondaparinux nu trebuie utilizat ca anticoagulant de sine stătător (clasa III; Nivel de evidență: B).

ARTERIA CORONARĂ

CHIRURGIE DE GRIFĂ BYPASS

Ghidurile STEMI din 2013 acordă bypass-ului coronarian (CABG) un rol relativ limitat în gestionarea pacienților cu STEMI. Singurele indicații de clasa I pentru CABG la pacienții cu STEMI includ managementul celor a căror anatomie coronariană nu este supusă PCI; cei care au ischemie continuă sau recurentă, șoc, insuficiență cardiacă severă sau alte caracteristici cu risc ridicat (Nivel de evidență: B); și pacienții în momentul reparării operative a defectelor mecanice, cum ar fi un defect de sept ventricular (Nivel de evidență: B).

În general, aspirina trebuie continuată pe tot parcursul perioadelor pre-CABG și peri-CABG. Înțelegând că CABG este adesea urgent în cazul STEMI, clopidogrelul sau ticagrelorul trebuie întrerupt timp de cel puțin 24 de ore, atunci când este posibil. În condiții stabile, clopidogrelul și ticagrelorul trebuie oprite timp de 5 zile, iar prasugrelul cu 7 zile înainte de CABG, dar poate fi luată în considerare o intervenție chirurgicală mai devreme dacă beneficiile depășesc riscurile (clasa IIb).

TERAPIILE MEDICALE DE RUTINĂ

Managementul farmacologic al STEMI este tratat în capitolul care însoțește aceste ghiduri. Tabelul 52G-9 rezumă indicațiile și precauțiile pentru terapiile medicale de rutină la pacienții care urmează STEMI, conform ghidurilor din 2013.

EVALUAREA RISCURILOR DUPĂ INFARCTUL MIOCARDICII ST-ELEVATARE

PLAN DE ÎNGRIJIRI POSTSPITALIZARE

Tranziția de la spital la îngrijirea ambulatorie necesită o externare atentă și un plan de urmărire. Indicațiile de clasa I pentru planificarea îngrijirii postspitale includ următoarele:

Sistemele de îngrijire postspitalicească concepute pentru a preveni readmisia în spital ar trebui să fie utilizate pentru a facilita tranziția către o îngrijire ambulatorie eficientă și coordonată pentru toți pacienții cu STEMI. (Nivel de evidență: B.)

Programele de reabilitare cardiacă/prevenție secundară bazate pe exerciții sunt recomandate pacienților cu STEMI. (Nivel de evidență: B.)

Un plan de îngrijire clar, detaliat, bazat pe dovezi, care promovează aderarea la medicamente, urmărirea în timp util cu echipa de îngrijire a sănătății, activitățile dietetice și fizice adecvate și respectarea intervențiilor pentru prevenirea secundară ar trebui furnizate pacienților cu STEMI. (Nivel de evidență: C.)

Pacienții cu STEMI trebuie încurajați și sfătuiți pentru a renunța la fumat și pentru a evita fumatul pasiv. (Nivelul dovezilor: A.)

Componentele cheie ale planului de îngrijire ar trebui să includă medicamente, activitate fizică/reabilitare, modificarea factorilor de risc, intervenții în stilul de viață, atenție la gestionarea stărilor comorbide și a factorilor psihosociali, urmărirea furnizorului, educația pacientului și a familiei și factorii socioeconomi.

Referințe

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. Tiraj 126:2020, 2012.

Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK și colab.: Aspirația trombilor în timpul infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 369:1587, 2013.

Wald DS, Morris JK, Wald NJ și colab., pentru anchetatorii PRAMI: studiu randomizat de angioplastie preventivă în infarctul miocardic. N Engl J Med 369:1115, 2013.

Sindroame coronariene acute fără denivelări ST

Robert P Giugliano, Christopher P Cannon și Eugene Braunwald

MANAGEMENT, 1161

General, 1161

Terapia anti-ischemică, 1161

Terapia antiplachetă, 1162

Terapia anticoagulantă, 1167

Sângerare - evaluarea riscului, prevenire,

și Tratament, 1168

Invaziv versus conservator

Management, 1169

Terapie hipolipemiantă, 1170 Externare și îngrijire postspitală, 1170

SUBGRUPURI DE INTERES SPECIAL, 1171

Adulți în vârstă, 1171

FUNDAL

Definiții

Boala cardiacă ischemică se poate manifesta clinic fie ca angină pectorală cronică stabilă (vezi capitolul 54), fie ca un sindrom coronarian acut (SCA). Acesta din urmă, la rândul său, poate fi subdivizat în infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI), infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) sau angină instabilă (UA) (Fig. 53-1). Capitolele 51 și 52 discută STEMI în detaliu. Deoarece NSTEMI și UA nu se pot distinge la evaluarea inițială și entitatea UA se retrage pe măsură ce sensibilitatea biomarkerilor leziunii miocardice crește, ele sunt adesea descrise împreună ca NSTEMI-ACS și sunt discutate împreună în acest capitol.

Caracteristicile care ajută la diferențierea SCA de angina stabilă sunt (1) debutul simptomelor în repaus (sau cu efort minim) și care durează mai mult de 10 minute, dacă nu sunt tratate prompt; (2) presiune severă, opresivă sau disconfort toracic; și (3) un model accelerat de simptome care se dezvoltă mai frecvent, apar cu o severitate mai mare sau trezesc pacientul din somn. Simptomele singure nu sunt suficiente pentru a distinge cele trei tipuri de SCA unul de altul. Pacienții fără supradenivelare persistentă (>20 de minute) a segmentului ST în două sau mai multe derivații contigue, dar cu semne de biomarker de necroză miocardică sunt clasificați ca având NSTEMI, în timp ce la pacienții fără astfel de dovezi de necroză miocardică, UA este diagnosticată - o afecțiune care prezintă în general un prognostic mai bun.

Epidemiologie

La nivel global, cardiopatia ischemică rămâne cauza numărul unu de mortalitate; a fost responsabil pentru 7 milioane din cele 53 de milioane de decese raportate în 2010.1 ACS, manifestarea acută a bolii cardiace ischemice, a reprezentat aproximativ 1,1 milioane de eliberări în Statele Unite în 20092, cu aproximativ dublul acestui număr în Europa. Numărul

anual de ieșiri din spitale pentru SCA în țările dezvoltate a scăzut lent în ultimele două decenii, însoțit de o creștere a țărilor cu economii în curs de dezvoltare (vezi capitolul 1).³ În Statele Unite, trei tendințe recente au schimbat distribuția frecvenței tipurilor de SCA: (1) utilizarea mai largă a terapiilor preventive primare (aspirina, cazurile de cesare ale statinei) au rezultat în puține cazuri de cesare a fumatului STEMI⁴; (2) îmbătrânirea populației din SUA, cu rate mai mari de diabet și boli renale cronice (CKD), au crescut incidența NSTEMI-ACS⁵; și (3) utilizarea unor teste mai sensibile pentru necroza miocardică (adică, troponina cardiacă specifică [cTn]) a mutat clasificarea NSTEMI-ACS de la UA către NSTEMI⁵ (Fig. 53-2; vezi, de asemenea, Fig. 51-2A). În general, ratele de incidență a NSTEMI ajustate în funcție de vârstă și sex au crescut lent din 1999.⁴

Flziopatologie

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

FIGURA 53-1 Spectrul ACS-urilor. ECG = electrocardiograma. (Modificat de la Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al: ESC ghiduri pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (JES 3:29). 2011.)

TENDINȚELE STEMI ȘI NSTEMI ÎN REGISTRUL NRMI (1990-2006)

FIGURA 53-2 Tendințe ale STEMI și NSTEMI în Registrul Național al Infarctului Miocardic (NRMI) din 1990 până în 2006. Sunt prezentate proporția de pacienți cu STEMI sau NSTEMI și proporția de pacienți la care a fost utilizat un test de troponine pentru a diagnostica IMA. (De la Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, și colab.: Tendințe în prezentarea caracteristicilor și mortalității spitalicești în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare și fără supradenivelare ST în Registrul național al infarctului miocardic din 1990 până în 2006. Am Heart J 156:1026, 2002.) Figura 51- vezi.

Colagen

FIGURA 53-3 Mecanismele de activare a trombocitelor și locurile de blocare a terapiilor antiplachetare. Activarea trombocitelor este inițiată de agoniști solubili precum trombina, TxA₂, 5-HT (hidroxitriptamina), ADP (prin P₂Y₁ și P₂Y₁₂) și ATP și de liganzi adezivi cum ar fi colagenul și factorul von Willebrand. În consecință, secreția de granule dense a agoniștilor plachetari și secreția de TxA₂ conduc la amplificarea activării trombocitelor, ceea ce determină o modificare conformațională a receptorului GP IIb/IIIa care îl determină să se lege de fibrinogen și are ca rezultat agregarea trombocitară. Receptorul P₂Y₁₂ joacă un rol major în amplificarea activării trombocitelor. ASA = acid acetilsalicilic; ATP = adenozină 5'-trifosfat; cAMP = adenozin monofosfat ciclic; COX-1 = ciclooxygenaza-1; PAR = proteina receptorului de protează; TP = receptorul A₂ al tromboxanului uman; TRA = antagonist al receptorului de trombină; X = locurile de acțiune ale agenților antiplachetari. (Din Braunwald E: Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarct. Am J Respir Crit Care Med 185:924, 2012. Modified from Storey RF: Biology and pharmacology of the platelet P₂Y₁₂ receptor. Curr Pharm Des 12:1255, 2002 Inhibitori L: P₂Y₁₂, 2002: inhibitori ai diferenților P₂Y₁₂:. și mecanisme de acțiune și consecințe potențiale pentru utilizarea clinică Eur Heart J 30:1964, 2009.)

(ADP) și tromboxanul A₂ (TxA₂) - care, la rândul său, determină activarea trombocitară și exprimarea glicoproteinei plachetare GP IIb/IIIa.

În paralel, factorul tisular exprimat în miezul bogat în lipide al plăcii aterosclerotice, atunci când este expus la sângele circulant, activează cascada de coagulare. Un complex de factor tisular și factori de coagulare VIIa și Va duce la formarea factorului X activat (factor Xa), care, la rândul său, amplifică producția de factor IIa activat (trombină). Cascada continuă cu conversia indusă de trombină a fibrinogenului în fibrină. Sistemele trombocitelor și de coagulare converg în sensul că trombina este, de asemenea, un activator trombocitar puternic. trombocite

Rolul central al trombozei arterei coronare în patogeneza NSTEMI-ACS este susținut de (1) descoperirile de autopsie ale trombilor în arterele coronare localizate de obicei pe o placă aterosclerotică ruptă sau erodată; (2) o incidență mare a leziunilor trombotice în speciile de aterectomie coronariană la pacienții cu NSTEMI-ACS în comparație cu cei cu angină stabilă; (3) observații ale ulcerărilor plăcii și/sau neregularităților în capacul fibros al plăcii aterosclerotice în concordanță cu ruperea plăcii și formarea trombului, așa cum sunt vizualizate prin angiografie coronariană, ecografie intravasculară (IVUS), tomografie cu coerență optimă (OCT) sau angiografie tomografică computerizată (CTA); (4) creșterea markerilor serici ai activității trombocitelor, generării de trombine și formării de fibrină; și (5) îmbunătățirea rezultatului clinic cu tratament antiplachetar și anticoagulant.

EVALUARE CLINICĂ

Istoric și examen fizic

NSTEMI-ACS care rezultă din ateroscleroză este relativ neobișnuită la bărbații sub 40 de ani și la femeile mai tinere de 50 de ani, dar incidența crește constant după aceea. Deși NSTEMI-ACS poate fi manifestarea inițială a bolii coronariene (CHD), majoritatea pacienților au antecedente de angină stabilă sau infarct miocardic (IM). Pacienții cu SCA au mai frecvent factori de risc tradiționali pentru CHD (vezi capitolul 42) decât subiecții normali sau cei cu durere toracică neischemică. Deși factorii de risc coronarian pot fi utilizați pentru a evalua riscul în populație, ei sunt mai puțin utili în evaluarea pacienților individuali.

Simptomul inițial este de obicei descris ca presiune, greutate sau durere deschisă sub stern (vezi capitolul 50) și seamănă cu angina de efort stabilă – dar este de obicei mai intens și durează mai mult (>20 de minute). Radiația asociată cu aspectul ulnar al părții proximale a brațului stâng, fie umăr, gât sau maxilar poate apărea, dar simptomele pot fi prezente oriunde între ureche și epigastru.6 Simptome precum diaforeza, greața, durerea abdominală, dispneea și sincopa pot însoți durerea. Caracteristicile care susțin diagnosticul includ exacerbaria simptomelor prin efort fizic; precipitare prin anemie severă, infecție, inflamație, febră sau tulburări metabolice sau endocrinologice (de exemplu, tiroida); și, important, ameliorarea cu odihnă sau nitroglicerină. Manifestările atipice, cum ar fi dispneea fără disconfort toracic, durerea limitată la epigastru sau indigestia, reprezintă „echivalente anginoase”. Aceste constatări atipice sunt mai răspândite la femei, adulții în

vârstă și la pacienții cu diabet, CKD sau demență și pot duce la subrecunoaștere, subtratament și rezultate mai proaste. Durerea toracică care este pleuritică sau descrisă ca fiind înjunghiată este, în general, de origine noncardică.

Manifestările clinice pot fi bruște, cu simptome severe, de nou debut, care apar în timpul efortului minim (Canadian Cardiovascular Society class7 [CCSC] III) sau în repaus (CCSC IV), un model accelerat de angină (mai frecventă, mai intensă, mai durabilă) sau angină care apare la scurt timp după un IM încheiat.⁸

Examenul fizic

Constatările la examenul fizic pot fi normale, deși pacienții cu teritorii mari de ischemie miocardică pot avea zgomote audibile ale trei și/sau al patrulea inimii. Rareori pot apărea hipotensiune arterială, piele palidă rece, tahicardie sinusală sau șoc cardiogen sincer; aceste constatări sunt mult mai frecvente cu STEMI decât cu NSTEMI-ACS. Examinarea poate fi, de asemenea, importantă prin faptul că pot fi identificate cauze potențiale precipitante ale SCA, cum ar fi febră, hipertensiune arterială rezistentă, tahicardie, bradicardie profundă, boli tiroidiene sau sângerări gastro-intestinale. În cele din urmă, constatările la examenul fizic, cum ar fi deficitul de puls, tahipneea și tahicardia în prezența câmpurilor pulmonare clare și a pulsului paradoxului cu distensie venoasă jugulară pot duce la diagnostice alternative care pun viața în pericol, cum ar fi disecția aortică, embolia pulmonară sau tamponada cardiacă.

Electrocardiografie

Cele mai frecvente anomalii ale electrocardiogramei (ECG) cu 12 derivații sunt deprimarea segmentului ST și inversarea undei T; este mai probabil să fie prezente în timp ce pacientul este simptomatic. Compararea cu un ECG recent este importantă deoarece depresiunile dinamice ale segmentului ST de până la 0,05 mV sunt un marker sensibil (deși nu foarte specific) pentru NSTEMI-ACS. Grade mai mari de depresie a segmentului ST prezic totuși rezultate mai slabe, chiar și atunci când sunt ajustate pentru alți factori de prognostic.^{9,10} Denivelarea tranzitorie a segmentului ST care durează mai puțin de 20 de minute apare la până la 10% dintre pacienți și sugerează fie vasospasm coronarian, fie un infarct avortat. Inversiunile de undă T profunde (> 0,2 mV) sunt compatibile cu, dar nu neapărat diagnostice ale NSTEMI-ACS, în timp ce inversiunile de undă T izolate de o magnitudine mai mică nu sunt deosebit de utile, având în vedere specificitatea lor scăzută. La pacienții cu NSTEMI-ACS clar, rezultatele la ECG pot fi normale sau nediatectice la mai mult de jumătate dintre pacienți. Deoarece ischemia poate apărea într-un teritoriu care nu este bine reprezentat pe ECG standard cu 12 derivații (vezi mai jos) sau pentru că pacientul poate avea ischemie episodică care este omisă pe ECG inițial, trasările trebuie repetate la fiecare 20 până la 30 de minute până când simptomele se rezolvă, se stabilește sau se exclude diagnosticul de IM sau se pune un diagnostic alternativ.

Angiografia coronariană identifică o leziune vinovată în artera coronară circumflexă la o treime dintre pacienții cu NSTEMI-ACS cu risc ridicat.¹¹ Deoarece ECG standard cu 12 derivații nu reprezintă bine acest teritoriu, evaluarea derivațiilor posterioare V7 până la V9 trebuie luată în considerare la pacienții cu antecedente sugestive de SCA și un ECG inițial nedagnostic. În mod similar, SCA cauzată de implicarea izolată a unei ramuri marginale acute a arterei coronare drepte nu este adesea evidentă pe ECG standard cu 12 derivații, dar poate fi suspectată de la derivațiile V3R și V4R.¹² Prin urmare, este util să se obțină aceste derivații suplimentare la pacienții suspecți de SCA, dar cu constatări normale pe un ECG cu 12 derivații.

Monitorizarea continuă a ECG în zilele următoare NSTEMI-ACS poate identifica pacienții cu risc mai mare de evenimente recurente. Depresiile de segment ST observate la o astfel de monitorizare în prima săptămână după NSTEMI-ACS sunt asociate cu un risc crescut de reinfarct și deces.¹³

Laborator

Biomarkerii care reflectă patogeneza NSTEMI-ACS ajută la diagnostic și prognostic. Acestea includ markeri de necroză a miocitelor, perturbări hemodinamice, leziuni vasculare, ateroscleroză accelerată și inflamație (Fig. 53-4). În ultimul deceniu, troponinele specifice cardiace (cTnI și cTnT) au devenit biomarkerii de elecție pentru a identifica necroza miocardică și, prin urmare, pentru a distinge NSTEMI de UA. Mai multe mecanisme patobiologice pot duce la eliberarea de niveluri detectabile de cTn în sânge (Tabelul 53-1). Din cauza diferențelor dintre teste, există un consens că diagnosticul de IM acut necesită o creștere a cTnI sau cTnT peste percentila 99 din intervalul normal pentru testul specific utilizat¹⁴, o creștere și o scădere temporală tipică atunci când sunt testate probe în serie și un tablou clinic compatibil cu SCA.

Deși cTn crescut reflectă de obicei necroza miocardică, nu reflectă întotdeauna MI. Au fost observate creșteri anormale cu o serie de afecțiuni, inclusiv insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, miocardită, pericardită, respingere a transplantului, chimioterapie și traumatisme cardiace directe sau indirecte. Mai mult, cTnI poate fi crescută cronic la un nivel scăzut la pacienții cu BRC severă (stadiile IV și V), iar toate cTn-ul este eliminată mai lent la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, interpretarea semnificației clinice a cTn crescut la astfel de pacienți necesită îngrijire. De fapt, se estimează că 60% până la 70% dintre persoanele cu disconfort toracic observate într-un departament de urgență vor avea concentrații măsurabile de cTn,¹⁵ dar doar o minoritate dintre ei se confruntă cu IM acut.

Pacienții cu constatări clinice care sugerează NSTEMI-ACS ar trebui să aibă măsurători în serie ale cTn începând cu evaluarea inițială. Testele mai noi de înaltă sensibilitate disponibile în Europa (dar nu în Statele Unite din 2012) pot exclude necroza miocardică dacă două valori măsurate la 3 ore unul de celălalt sunt ambele normale.¹⁶ Cu toate acestea, specificitatea testelor cTn de înaltă sensibilitate în diagnosticul NSTEMI-ACS poate fi la fel de

TABELUL 53-1 Mecanisme de eliberare a troponinei

scăzut de 60%, chiar și la pacienții cu CHD stabilită.¹⁷ Testele cTn de a patra generație utilizate în prezent în Statele Unite sunt mai puțin sensibile decât așa-numitele teste de înaltă sensibilitate și sunt necesare două teste de cTn negative la cel puțin 6 până la 9 ore distanță pentru a exclude IM. Modificarea cTn între măsurători pare a fi mai importantă decât concentrația reală și poate ajuta la distingerea MI de alte procese care provoacă cTn crescut.¹⁸ În plus, nivelurile normale precoce de cTn sunt utile în identificarea pacienților cu risc foarte scăzut de evenimente cardiovasculare în următoarele 6 luni¹⁹; sunt utile și în prognosticul pe termen lung (fig. 53-5).

FIGURA 53-5 Supraviețuirea pacienților cu IM conform troponinei inițiale. A, Mortalitatea. B, MI și insuficiență cardiacă congestivă. Persoanele cu un posibil IM și niveluri scăzute de cTnI (0,02 până la 0,04 ng/mL), care sunt sub percentila 99 pentru acest test, au avut mai multe evenimente ulterioare decât cei cu valori nedetectabile. (Din Kavsak PA, Newman AM, Lustig V și colab.: Rezultate de sănătate pe termen lung asociate cu concentrații detectabile de troponină I. Clin Chem 53:220, 2007.)

După cum sa menționat deja, o consecință importantă a utilizării testelor cTn din ce în ce mai sensibile este că fracția de pacienți cu NSTEMI-ACS cu UA a scăzut în favoarea NSTEMI-MI. Această reclasificare este importantă deoarece chiar și creșteri minore ale cTn sunt asociate cu rezultate mai slabe decât la pacienții fără dovezi de mionecroză. Reclasificarea de la UA la NSTEMI poate duce la un tratament mai agresiv al pacienților cu un test cTn „pozitiv” de nivel scăzut.²⁰

Alți biomarkeri cresc, de asemenea, în zilele până la săptămânile de după NSTEMI-ACS. Peptidele natriuretice (adică peptida natriuretică a creierului [BNP] și pro-BNP N-terminal) cresc proporțional cu gradul de distensie ventriculară și se corelează cu riscul de evenimente adverse.^{21,22} La pacienții cu SCA-NSTEMI, un BNP inițial a fost măsurat în medie la 40 de ore după apariția unei insuficiențe cardiace puternice, corelat cu un risc de insuficiență cardiacă puternică de luni și luni, cu insuficiență cardiacă puternică¹⁰. Nivelurile inițiale ale peptidei natriuretice ajută, de asemenea, la identificarea pacienților cu șanse mai mari de a beneficia de tratamente mai agresive, inclusiv regimuri anti-ischemice intensive,²² terapie agresivă cu statine²³ și revascularizare coronariană precoce.²⁴

Proteina C reactivă (CRP) este un marker al inflamației care este crescut după SCA, iar nivelurile crescute persistent după descărcare sunt asociate cu risc cardiovascular crescut pe termen lung. Nivelurile crescute ale glicemiei a jeun și ale hemoglobinei glicozilate indică prezența diabetului zaharat sau a sindromului metabolic și prefigurează o ateroscleroză accelerată și un risc crescut de evenimente cardiovasculare atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.²⁵ Disfuncția renală, reflectată de nivelurile crescute de cistatina C și

creatinina, este asociată cu o creștere a mortalității cardiovasculare la pacienții cu STE, inclusiv cu o creștere a mortalității cardiovasculare.

Mai mulți biomarkeri noi pot ajuta la îmbunătățirea prognosticului la pacienții cu NSTE-ACS (Tabelul 53-2). Acești biomarkeri tind să scadă

în două categorii generale: (1) markeri care prezic moartea și/sau evenimentele ischemice²⁶⁻³³ și (2) markeri care prezic insuficiența cardiacă.³⁴⁻³⁶

Abordările multimarkeri care implică biomarkeri care sunt predictorii independenți ai rezultatului sunt din ce în ce mai utilizate.³⁷ O astfel de abordare folosește trei biomarkeri comuni (cTn, CRP și BNP), cu un număr tot mai mare de markeri anormali corelând cu un risc tratat mai mare pentru complicații ischemice ulterioare.³⁸

Măsurarea lipidelor serice, inclusiv a colesterolului și a trigliceridelor lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) și lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), este utilă în identificarea factorilor de risc importanți, tratabili, pentru aterotromboza coronariană (vezi capitolul 45). Prima probă disponibilă trebuie utilizată pentru a ghida terapia. Evaluarea pentru alte cauze secundare de SCA-SNS³⁹ poate fi, de asemenea, adecvată la pacienții selectați (de exemplu, determinarea prezenței hipoxemiei, anemiei și tulburării funcției tiroidiene), deoarece astfel de SCA-SSTE „secundar” pot fi adesea tratate și recidivele prevenite.

Testare neinvazivă

Obiectivele testării neinvazive la pacienții cu suspiciune de NSTE-ACS includ (1) determinarea prezenței sau absenței bolii coronariene (CAD); (2) stabilirea CAD ca cauza a cTn crescut la pacienții cu alte explicații posibile; (3) evaluarea gradului de ischemie reziduală după inițierea terapiei medicale, ghidând astfel terapia ulterioară; (4) localizarea ischemiei înaintea unei intervenții coronariene percutanate planificate (PCI) la pacienții cu boală multivasală; și (5) evaluarea funcției ventriculare stângi.

Siguranța testării de stres timpurie la pacienții cu SCA-NSTE a fost dezbătută, dar testele de stres farmacologice sau limitate de simptome par a fi sigure după o perioadă de cel puțin 24 de ore de stabilizare fără simptome de ischemie activă⁴⁰; contraindicațiile includ ischemia activă sau alte semne de instabilitate hemodinamică sau electrică.

Au fost comparate meritele diferitelor modalități de testare a stresului (a se vedea capitolul 13). Imagistica de perfuzie miocardică la stres la efort cu sestamibi (Capitolul 16) și ecocardiografia la stres cu dobutamina au o sensibilitate puțin mai mare decât testul de efort electrocardiografic la efort singur. O abordare utilă este individualizarea alegerii în funcție de caracteristicile pacientului, disponibilitatea locală și expertiza în interpretare. Pentru majoritatea pacienților, teste electrocardiografice de efort este recomandată dacă ECG-ul în repaus nu prezintă anomalii ale segmentului ST. Dacă există anomalii ST în repaus sau dacă pacientul nu poate face efort sau nu poate realiza o sarcină de muncă semnificativă în timpul efortului, se recomandă perfuzia de stres farmacologic sau imagistica ecocardiografică. Constatările în concordanță cu risc ridicat (de exemplu, ischemie severă

reflectată de deprimarea segmentului ST > 0,2 mV, hipotensiune arterială, tahiaritmie ventriculară, disfuncție ventriculară stângă nouă sau agravată) sunt indicații pentru a proceda rapid cu angiografia coronariană cu intenția de a efectua revascularizare dacă anatomia coronariană este adecvată.

Ecocardiografia este utilă în evaluarea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng și poate fi utilizată și pentru a identifica dilatarea atriului stâng, insuficiența mitrală funcțională⁴², excursia sistolică a planului inelar tricuspidian,⁴³ disfuncția diastolică,⁴⁴ asincronia mecanică ventriculară⁴⁵ și ultrasunetele comete pulmonare extravase⁴⁵ (scanare cu ultrasunete) - fiecare dintre acestea a fost asociată cu un prognostic advers la pacienții cu NSTEMI-ACS.

CTA coronarian cu contrast (CCTA) la pacienții cu sau suspectați de a avea NSTEMI-ACS poate ajuta la stabilirea diagnosticului de CAD epicardică la pacienții cu semne și simptome echivoce și la identificarea plăcii instabile cu risc crescut de ruptură. Analiza detaliată a morfologiei plăcii a identificat două caracteristici — remodelarea pozitivă a vaselor și placa cu atenuare scăzută a leziunilor bogate în lipide (Fig. 53-6) — care au fost asociate cu ruptura plăcii și SCA la 1059 de pacienți observați pentru evenimente clinice timp de o medie de 27 de luni după imagistică.⁴⁶

CCTA poate fi utilizat pentru a exclude rapid SCA în secțiile de urgență ale spitalelor la pacienții cu suspiciune de SCA. Trei studii randomizate⁴⁷⁻⁴⁹ (vezi capitolul 18) au examinat valoarea CCTA precoce în evaluarea pacienților din departamentul de urgență. Rămâne de stabilit dacă o abordare CCTA a pacienților suspectați de a avea SCA va fi superioară urmăririi clinice judicioase în ambulatoriu a pacienților cu risc scăzut, cu niveluri normale de cTn.

Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) folosind un protocol de scanare rapidă poate oferi măsurători precise ale funcției și volumelor ventriculare, poate evalua edemul peretelui ventricular, identifica zonele de infarct versus miocardul hibernant, poate stabili prezența perfuziei miocardice, cuantifica mișcarea peretelui și fracția de ejeție și poate identifica miocardul expus riscului la pacienții cu NSTEMI-ACS. Leziunea vinovată este incertă, cum ar fi la pacienții cu boală multivasală sau cu stenoze limită.

Imagistica invazivă

Angiografia coronariană invazivă a fost tehnica de referință pentru imagistica arborelui coronarian de mai bine de cinci decenii. Leziunea vinovată din NSTEMI-ACS prezintă, de obicei, o stenoză excentrică cu margini festonate sau proeminente și un gât îngust (vezi capitolul 20). Aceste constatări angiografice pot reprezenta plăci aterosclerotice perturbate și/sau trombi. Caracteristicile care sugerează trombul includ mase globulare intraluminală cu o formă rotunjită sau polipoidă. „Nebulozitatea” unei leziuni sugerează prezența unui tromb, dar această constatare nu este specifică.

Aproximativ 85% dintre pacienții cu diagnostic clinic de NSTEMI-ACS au obstrucție coronariană semnificativă (adică >50% stenoză a diametrului luminal) în cel puțin o arteră

coronară majoră. Majoritatea au boală obstructivă care implică artere epicardice multiple (=10% cu artera coronariană principală stângă, =35% cu boală cu trei vase, =20% cu boală cu două vase), în timp ce doar aproximativ 20% au boală izolată cu un singur vas.⁵¹ Restul de 15% nu au nicio dovadă de obstrucție coronariană semnificativă la angiografie; această constatare apare mai frecvent la femei și la indivizii non-albi. La astfel de pacienți, NSTEMI-ACS, dacă este prezent, poate fi legat de obstrucția coronariană microvasculară, disfuncția endotelială sau spasmul arterei coronare și este în general asociat cu un prognostic mai favorabil. Cu toate acestea, absența obstrucției coronariene la angiografie ar trebui să determine căutarea cauzelor simptomelor, altele decât ateroscleroza coronariană.

Două tehnici de imagistică în secțiune transversală invazive - IVUS și OCT - pot oferi detalii suplimentare cu privire la morfologia plăcii și sunt uneori utilizate clinic pentru a vizualiza desfășurarea stenturilor intracoronare. Un miez necrotic mare vizualizat prin IVUS în leziunile vinovate supuse stentului intracoronar poate prezice fenomenul de nereflux după stentare.⁵² OCT a plăcii la pacienții cu SCA și-a demonstrat conținutul lipidic, calcificarea și trombul.⁵³ Placa cu capac fibros subțire este asociată cu un risc ridicat de ruptură a hemoglobinei A10. mai înalt.⁵³

Chiar dacă au fost dezvoltate mai multe alte tehnici invazive, inclusiv angioscopia, imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară (IRM), spectroscopie în infraroșu apropiat, palpografia, termosopia și imagistica de forfecare, este necesară evaluarea prospectivă la scară largă a acestor tehnici de diagnostic pentru a evalua și compara utilitatea clinică și rentabilitatea lor.

Evaluare a riscurilor

Risc rezidual

Riscul de evenimente ischemice recurente în urma unui episod de SCA depinde atât de prezența și stabilitatea leziunilor multifocale, cât și de leziunea vinovată responsabilă de evenimentul inițial.⁵⁴ Astfel, deoarece abordările intervenționale agresive au tot mai mult succes în tratamentul leziunilor vinovate, este necesar un management medical agresiv al restului de leziuni pentru a preveni evenimentele recidivante cu placa activă.⁵⁴ Nivel de CRP de înaltă sensibilitate (hsCRP).⁵⁵ Aceste constatări oferă o legătură patofiziologică importantă între inflamație, CAD activ mai difuz și evenimente cardiace recurente în lunile până la ani de la un eveniment clinic de SCA.

Istorie naturală

Pacienții cu AU, definit ca NSTEMI-SCA fără creștere anormală a cTn, au o mortalitate pe termen scurt mai scăzută (<2,0% la 30 de zile) decât cei cu NSTEMI sau STEMI⁵⁶. Riscul de mortalitate precoce cu NSTEMI este legat de amploarea leziunii miocardice și compromisul hemodinamic care rezultă și este mai scăzut decât la pacienții cu STEMI mai mare, în contrast⁴⁶, de obicei. Rezultatele pe termen lung atât în ceea ce privește mortalitatea, cât și

evenimentele non-fatale sunt mai rele la pacienții cu SCA-NSTE decât la cei cu STEMI.⁵⁷ Această constatare rezultă probabil din vârsta mai mare, gradul de BC, infarct miocardic anterior, condițiile comorbide (cum ar fi diabetul și insuficiența funcției renale) și probabilitatea de reapariție a SCA la pacienții cu SCA-SSTEM decât la cei cu STEMI.

Scoruri combinate de evaluare a riscurilor

Mai multe scoruri de risc care integrează variabile clinice și constatări pe ECG și/sau din markerii cardiaci serici au fost dezvoltate pentru pacienții cu NSTEMI-ACS.⁵⁸⁻⁶⁰ Scorul de risc TIMI (Thrombolysis In Myocardial Ischemia) (Fig. 53-7) identifică șapte factori de risc independenți; suma lor se corelează direct cu decesul sau evenimentele ischemice recurente.⁵⁸ Această evaluare simplă și rapidă a riscului la evaluarea inițială identifică pacienții cu risc ridicat care pot beneficia de o strategie invazivă precoce și de terapie antitrombotică mai intensivă. Acest scor de risc prezice, de asemenea, severitatea constatărilor angiografice, inclusiv

SCOR DE RISC (Nr. factori de risc TIMI)

FIGURA 53-7 Scorul de risc TIMI pentru NSTEMI-ACS. Se numără numărul de factori de risc prezenți. (De la Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 284:835, 2000.)

amplizarea CAD61, încărcarea trombilor și afectarea fluxului.⁶² Un scor și mai simplu, indicele de risc TIMI (vârsta în decenii x frecvența cardiacă/tensiunea arterială sistolică), prezice mortalitatea la pacienții cu NSTEMI.⁶³ Scorul de risc GRACE (Registrul global al evenimentelor coronariene acute)⁶⁰ a identificat, de asemenea, factori de risc care sunt asociați independent cu creșterea mortalității. Deși poate mai precis, este mai complex decât scorul de risc TIMI și nu este ușor de calculat manual.

MANAGEMENT

Tratamentul NSTEMI-ACS constă în două faze: managementul acut îndreptat către simptomele clinice și stabilizarea leziunii sau leziunilor vinovate și terapie pe termen mai lung care vizează prevenirea progresiei bolii de bază și viitoarea ruptură/eroziune a plăcii. Într-un studiu prospectiv de istorie naturală a pacienților cu NSTEMI-ACS care au suferit cu succes ICP a leziunii vinovate, 20% au avut un al doilea eveniment de SCA pe o medie de 3,4 ani, jumătate dintre aceste evenimente fiind atribuite leziunii inițiale vinovate, iar cealaltă jumătate unei noi leziuni.⁵⁴

General

Pacienții cu disconfort toracic nou sau care se agravează sau un simptom echivalent anginos care sugerează SCA ar trebui transportați rapid la departamentul de urgență al unui spital cu o ambulanță, dacă este posibil, și evaluați imediat (fig. 53-8).⁶⁴ Evaluarea inițială trebuie să includă o anamneză direcționată și un examen fizic și un ECG efectuat în 10 minute de la sosire.⁶⁵ Dispozitiv la punctul de îngrijire sau măsurători de laborator care pot oferi rezultate în 60 de minute. Studii suplimentare de laborator, cum ar fi hemoleucograma completă, electroliții serici, creatinina și glucoza, pot ajuta la ghidarea tratamentelor și a strategiei de gestionare timpurie.

Pacienții cu cTn crescut sau noi anomalii ale segmentului ST sau considerați a fi cu risc moderat sau ridicat pe baza unui scor de risc validat ar trebui internați într-o unitate cardiovasculară sau de terapie intensivă specializată. Pacienții cu UA dar fără cTn crescut și modificări electrocardiografice ischemice ar trebui, în general, să fie internați într-un pat monitorizat, de preferință într-o unitate cardiovasculară step-down.⁶ În aceste situații, monitorizarea electrocardiografică continuă cu telemetrie detectează tahiaritmii, modificări ale conducerii atrioventriculare și intraventriculare și modificări ale deviației ST-eg. Pacienții trebuie plasați în repaus la pat, saturația arterială de O₂ trebuie evaluată în mod continuu prin oximetrie, iar O₂ suplimentară este recomandabilă la pacienții cu saturație arterială redusă de O₂ (<90%) și/sau la cei cu insuficiență cardiacă și rale pulmonare. Ambulația, așa cum este tolerată, este permisă dacă pacientul a fost stabil fără disconfort toracic recurent sau modificări ale ECG timp de cel puțin 12 până la 24 de ore. Pacienții cu simptome atipice și risc scăzut sau cei care au simptome mai consecvente cu o altă cauză noncardică pot fi observați în departamentul de urgență sau într-o unitate de scurtă ședere. Un al doilea test cTn trebuie efectuat la 3 până la 6 ore după primul și/sau o evaluare ulterioară cu imagistică neinvazivă sau teste de stres poate fi luată în considerare pentru a permite excluderea rapidă a SCA.

Terapie anti-ischemică

Un obiectiv principal în managementul NSTEMI-ACS este ameliorarea simptomelor ischemice și prevenirea sechelelor severe pe termen scurt și lung, inclusiv IM recurent, insuficiență cardiacă și deces.

Nitrați

Nitrații sunt vasodilatatori independenți de endoteliu, care atât cresc fluxul sanguin miocardic prin vasodilatație coronariană, cât și reduc cererea miocardică de oxigen prin scăderea preîncărcării cardiace prin venodilatație și reduc postsarcina cardiacă prin inducerea dilatației arteriale și, prin urmare, diminuând stresul peretelui ventricular.

Nitroglicerina sublinguală (sau bucală) (0,3 până la 0,6 mg de până la trei ori la intervale de 5 minute) trebuie administrată la pacienții fără hipotensiune arterială, începând chiar înainte de sosirea la spital, ori de câte ori este posibil. Dacă simptomele ischemice persistă și/sau pacientul este hipertensiv sau cu insuficiență cardiacă, trebuie inițiat administrarea intravenoasă de nitroglicerină (5 până la 10 pg/min, cu doza crescută treptat la 200 pg/min,

după caz) atâta timp cât tensiunea arterială sistolică rămâne mai mare de 100 mm Hg. Nitrații orali topici sau cu acțiune prelungită pot fi utilizați dacă pacientul nu are durere timp de 12 până la 24 de ore. Toleranța la efectele anti-ischemice ale nitraților se poate dezvolta în decurs de 12 până la 24 de ore și poate fi ameliorată prin intervale fără nitrați. Dacă simptomele nu permit intervale fără nitrați, creșterea dozei poate fi eficientă. Întreruperea dozelor mari de nitrați, în special atunci când sunt administrate intravenos, trebuie efectuată într-o manieră graduală pentru a preveni ischemia recurentă.

Contraindicațiile pentru utilizarea nitraților sunt hipotensiunea arterială sau utilizarea inhibitorilor fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5) (de exemplu, sildenafil, tadalafil, vardenafil) în ultimele 24 până la 48 de ore. Inhibitorii PDE-5 reduc descompunerea guanozin monofosfatului ciclic (cGMP) și, prin urmare, provoacă o exagerare și prelungire a efectelor vasodilatatoare ale nitraților, ceea ce poate duce la hipotensiune arterială severă, ischemie miocardică sau chiar moarte. Nitrații trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu stenoză severă a valvei aortice, cardiomiopatie hipertrofică cu obstrucție a fluxului ventricular stâng în repaus, infarct ventricular drept sau embolie pulmonară semnificativă hemodinamic.

Agenți de blocare a receptorilor beta-adrenergici

O mare parte din dovezile care susțin utilizarea blocaților receptorilor beta-adrenergici (beta-blocante) pentru NSTEMI-ACS au fost extrapolate din studiile clinice, predominant la pacienții cu STEMI, în care s-a demonstrat că beta-blocantele reduc reinfarctul, fibrilația ventriculară și decesul (vezi capitolul 52). O revizuire sistematică care adună date privind pacienții cu AU din studiile efectuate cu mai bine de 25 de ani în urmă (în era pre-cTn) a sugerat că beta-blocantele reduc riscul de progresie la MI.⁶⁶ Nu este clar dacă beta-blocantele au o eficacitate similară în epoca modernă a managementului farmacologic intensiv și a revascularizării precoce.

Beta-blocantele orale în doze utilizate pentru angina pectorală cronică stabilă (vezi capitolul 54) trebuie inițiate în primele 24 de ore^{6,66} cu următoarele excepții: (1) semne de insuficiență cardiacă decompensată; (2) dovezi ale unei stări de debit cardiac scăzut; (3) a crescut

Evaluare clinică

Calitatea durerii toracice

Examen fizic orientat spre simptome

Scurt istoric pentru probabilitatea de CAD

Heart J 32:369, 2011.)

risc de șoc cardiogen; sau (4) bloc atrioventricular, astm sau boală reactivă a căilor respiratorii. Beta-blocantele pot fi administrate pacienților cu insuficiență cardiacă odată ce starea lor s-a stabilizat. Dacă ischemia și/sau durerea toracică persistă în ciuda terapiei intravenoase cu nitrați, beta-blocantele intravenoase pot fi utilizate cu prudență, urmate de

administrare orală. Beta-blocantele intravenoase trebuie evitate la pacienții cu IM acut și insuficiență cardiacă la evaluarea inițială.⁶⁷ Alegerea beta-blocantelor poate fi individualizată luând în considerare farmacocinetica medicamentului, familiaritatea medicului și costul, dar beta-blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă, cum ar fi pindololul, trebuie în general evitate.

Morfină

La pacienții cu durere persistentă, în ciuda terapiei cu nitrați și beta-blocante (vezi mai jos), bolusuri intravenoase de sulfat de morfină în doze de 2 până la 5 mg pot fi administrate la fiecare 10 minute de până la trei ori în timp ce se monitorizează atent tensiunea arterială, respirația și starea psihică. Ultima acțiune este utilă în special la pacienții cu congestie pulmonară. Cu toate acestea, morfina poate provoca, de asemenea, hipotensiune arterială și, dacă apare, poziționarea în decubit dorsal și soluția salină intravenoasă ar trebui folosite pentru a restabili tensiunea arterială; presorii sunt rareori necesari. Dacă se dezvoltă depresie respiratorie, se poate administra naloxonă (0,4 până la 2,0 mg). Contraindicațiile includ hipotensiunea arterială și alergiile la morfină, pentru care meperidina poate fi înlocuită.

Blocante ale canalelor de calciu

Acești agenți au efecte vasodilatatoare și reduc presiunea arterială. Unele, cum ar fi verapamilul și diltiazem, încetinesc, de asemenea, ritmul cardiac, reduc contractilitatea miocardică și, prin urmare, reduc necesarul de O₂. Studiile timpurii au sugerat că diltiazem poate reduce incidența IM recurent.⁶⁸ Blocanții canalelor de calciu au fost eficienți în reducerea ischemiei la pacienții cu NSTEMI-ACS și ischemie persistentă, în ciuda tratamentului cu nitrați în doză completă și beta-blocante, precum și la pacienții cu contraindicații la beta-blocante (vezi mai sus) și la cei cu hipertensiune arterială, care ar trebui să li se administreze calciu nonhidric⁶⁹. agenți de blocare a canalelor care scad ritmul cardiac. Formularea cu acțiune scurtă a dihidropiridinei nifedipinei, care accelerează ritmul cardiac, poate provoca daune la pacienții cu SCA atunci când nu este administrată concomitent cu un beta-blocant. Nu s-a observat niciun rău în cazul tratamentului pe termen lung cu dihidropiridinele cu acțiune lungă — amlodipină sau felodipină — la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă documentată și CAD,⁷⁰ indicând astfel că acești agenți pot fi siguri la pacienții cu NSTEMI-ACS și disfuncție ventriculară stângă.⁷¹

Ranolazină

Acest nou agent antianginos își exercită efectele fără a modifica ritmul cardiac sau tensiunea arterială. Mecanismul său predominant de acțiune este inhibarea curentului tardiv de sodiu în celulele miocardice, reducând astfel unele dintre efectele nocive atribuite supraîncărcării intracelulare de sodiu și calciu în timpul ischemiei (vezi capitolul 21). Ranolazina reduce episoadele ischemice și nevoia de nitroglicerină la pacienții cu angină cronică stabilă, atât în monoterapie, cât și în asociere cu blocante ale canalelor de calciu sau beta-blocante. Ranolazina a fost supusă unei evaluări într-un studiu controlat cu placebo de 6560 de

pacienți cu SCA-NSTE care au fost monitorizați în medie timp de aproape 1 an.⁷² În populația totală a studiului, ranolazina nu a redus rezultatul compozit primar al morții cardiovasculare, IM sau ischemie recurentă, dar a scăzut incidența ischemiei recurente. Rezultatul primar, totuși, a fost redus semnificativ la subgrupele de pacienți cu peptide natriuretice crescute (cu 21%) și la cei cu angină stabilă anterioară (cu 14%).⁷³

Terapia antiagregant plachetar

Având în vedere rolul central al activării și agregării trombocitelor în patogeneza SCA, nu este surprinzător faptul că terapia antiplachetă reprezintă o componentă cheie a tratamentului la pacienții cu NSTE-ACS (Tabelul 53-3; vezi și Fig. 53-3).

Aspirina (acid acetilsalicilic)

Acidul acetilsalicilic (ASA) acetilează ciclooxygenaza-1 trombocitară (COX-1), care blochează sinteza și eliberarea de TxA₂, un activator de trombocite,

scăzând astfel agregarea trombocitară și formarea de trombus arterial. Deoarece inhibarea COX-1 de către aspirină este ireversibilă, efectele antiplachetare durează pe durata de viață a trombocitelor - aproximativ 7 până la 10 zile. Mai multe studii controlate cu placebo au demonstrat beneficiul aspirinei la pacienții cu SCA-NSTE.⁷⁴ Pe lângă reducerea evenimentelor clinice adverse la începutul cursului tratamentului, aspirina reduce, de asemenea, frecvența evenimentelor ischemice în prevenția secundară. Este o piatră de temelie a terapiei antiplachetare la pacienții cu toate formele de SCA.⁷⁵

Chiar dacă dozele de AAS în studiile randomizate au variat între 50 și 1300 mg/zi, nu pare să existe un efect doză-răspuns asupra eficacității, dar sângerarea gastrointestinală este crescută la doze mai mari. Simptome) Studiul 76 a repartizat aleatoriu 25.086 de pacienți cu SCA să primească AAS în doze mari (300 până la 325 mg/zi) sau în doze mici (75 până la 100 mg/zi) timp de 30 de zile (și la doze mari față de doze obișnuite de clopidogrel; vezi mai jos). Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește riscul de deces cardiovascular, infarct miocardic sau accident vascular cerebral între cele două doze, dar sângerarea gastrointestinală a crescut cu doza mai mare. Ghidurile recomandă ca la pacienții cu NSTE-ACS la care nu a fost prescrisă terapia continuă cu AAS, doza de încărcare inițială să fie de 162 până la 325 mg, urmată de o doză de întreținere de 75 până la 100 mg pe zi. Receptorul P2Y₁₂, oferă un alt motiv pentru a favoriza ASA în doză mică.⁷⁷

Așa-numita rezistență la ASA poate să apară în timpul terapiei cronice⁷⁸, cu 2% până la 8% dintre pacienți prezentând un efect antiagregant plachetar limitat (adică, modificare minimă a inhibării agregării plachetare). Acești pacienți tind să aibă un risc mai mare de evenimente cardiace recurente.⁷⁹ Cauzele rezistenței la ASA sunt variate și includ complianță slabă (pseudorezistență), absorbție redusă, interacțiune cu ibuprofen, supraexprimare a ARNm COX-2 și utilizarea formelor de dozare acoperite enteric. Rareori, este prezent un motiv genetic sau alt motiv intrinsec pentru răspunsul minim la ASA. Cu toate acestea, nu există dovezi că monitorizarea de rutină a efectelor antiplachetare cu ajustarea dozei este o strategie eficientă clinic.

Contraindicațiile pentru AAS includ alergie documentată (de exemplu, astm indus de ASA), polipi nazali, sângerare activă sau o tulburare cunoscută a trombocitelor. Dispepsia sau alte simptome gastrointestinale asociate cu terapia ASA pe termen lung (adică, intoleranța la ASA) nu exclude de obicei terapia pe termen scurt. La pacienții care au o alergie sau care nu pot tolera AAS, se recomandă desensibilizarea sau înlocuirea clopidogrelului, prasugrelului sau ticagrelorului.⁷⁵

Inhibitori ai P2Y₁₂ (adenozin difosfat).

Managementul SCA include acum în mod obișnuit terapia antiplachetă duală (DAPT), care constă din AAS și un inhibitor P2Y₁₂ (vezi Fig. 53-3). Acesta din urmă se împarte în două grupe: tienopiridine (ticlopidină,

Boli cardiovasculare aterosclerotice

clopidogrel și prasugrel) și o ciclopentil-triazolopirimidină (ticagrelor). Tienopiridinele acționează prin blocarea ireversibilă a legării ADP la receptorul P2Y₁₂ de suprafață plachetar, interferând astfel atât cu activarea trombocitelor, cât și cu agregarea de către ADP. Sunt promedicamente care necesită oxidare de către sistemul hepatic citocrom P-450 (CYP) pentru a forma metaboliți activi.⁸⁰ Tienopiridinele reduc, de asemenea, fibrinogenul, vâscozitatea sângelui și deformabilitatea și agregabilitatea eritrocitelor prin mecanisme care par a fi independente de ADP. În schimb, ticagrelor acționează direct ca un blocant reversibil al receptorului P2Y₁₂. Medicamentele care inhibă sistemul CYP nu afectează ticagrelor.

Clopidogrel

Acest medicament evită în mare măsură complicațiile hematologice (neutropenie și, rar, purpură trombotică trombocitopenică) asociate cu ticlopidina, prima tienopiridină utilizată pe scară largă. Când clopidogrelul este absorbit, aproximativ 85% este hidrolizat de esteraza circulantă și astfel devine inactiv. Clopidogrelul rămas trebuie oxidat de sistemul hepatic CYP pentru a genera metaboliții activi care inhibă receptorul P2Y₁₂.

Adăugarea clopidogrelului la AAS a fost studiată în studiul CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) pe 12.562 de pacienți cu NSTEMI-ACS, în care pacienții au fost tratați cu AAS, heparină nefracționată (HNF) sau heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) și au fost repartizați aleatoriu în mod aleatoriu. doza de încărcare de clopidogrel urmată de 75 mg pe zi sau placebo.⁸¹ Adăugarea de clopidogrel la ASA a redus decesul cardiovascular, IM sau accidentul vascular cerebral cu 20% atât la pacienții cu risc scăzut, cât și la pacienții cu SCA-STEMI, indiferent dacă aceștia au fost tratați cu terapie medicală, PCI sau bypass coronarian (fig. 53G)-9 (CAB). Beneficiul a fost observat încă de la 24 de ore, curbele Kaplan-Meier începând să diverge după doar 2 ore.⁸² Mai mult, beneficiul a continuat pe parcursul perioadei de tratament de 1 an a studiului. S-a observat, de asemenea, beneficiul tratamentului înainte de PCI, cu o reducere de 31% a

evenimentelor cardiace la 30 de zile și 1 an la pacienții cu NSTE-ACS repartizați aleatoriu la DAPT comparativ cu ASA în monoterapie.⁸³

Acestea și constatările similare din alte studii au condus la o recomandare de clasă IA în Colegiul American de Cardiologie/American Heart

Ghidurile Asociației (ACC/AHA) pentru tratamentul cu clopidogrel înainte de PCI.⁸⁴ La pacienții cărora li s-a efectuat CABG, cei care au primit clopidogrel în decurs de 5 zile de la intervenție chirurgicală au avut un risc crescut de sângerare majoră și necesitatea reintervenției, ceea ce a condus la recomandarea ca utilizarea clopidogrelului să fie întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte de operație⁶, dacă este posibil.

În NSTE-ACS, doza de încărcare inițială de 300 până la 600 mg clopidogrel este urmată de o doză de întreținere de 75 mg pe zi. Utilizarea unei doze de încărcare de 600 mg atinge un nivel de inhibare a trombocitelor la starea de echilibru după doar 2 ore, mai rapid decât doza de 300 mg. În studiul CURRENT OASIS 7, clopidogrelul în doză mare (doză de încărcare de 600 mg, doză de întreținere de 150 mg timp de 7 zile, apoi 75 mg după aceea) nu a redus numărul de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral la pacienții cu SCA-NSTE, deși a crescut sângerarea majoră și nevoia de transfuzie la pacienți în subgrupuri.⁷⁶ CURRENT OASIS-7 care a suferit PCI⁸⁵ și o meta-analiză a mai mult de 25.000 de pacienți supuși PCI⁸⁶ au demonstrat că o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel reduce evenimentele cardiovasculare după PCI în comparație cu 300 mg. Astfel, 600 mg clopidogrel este doza de încărcare preferată pentru pacienții cu NSTE-ACS supuși ICP^{75,84}.

Au evoluat două strategii de inițiere a terapiei cu clopidogrel la pacienții cu SCA-NSTE: (1) începerea clopidogrel la momentul sosirii sau internarea în spital sau (2) amânarea tratamentului cu clopidogrel până după angiografia coronariană și apoi administrarea medicamentului pe masa de cateterism dacă se efectuează ICP. Strategia de tratament precoce este preferată deoarece oferă beneficiile reducerii evenimentelor ischemice precoce, deși cu prețul unei creșteri a sângerării la minoritatea pacienților cărora li se efectuează CABG în loc de sau imediat după PCI.⁸⁷

LU

</> LU

cc

Q

cc

<

N

0,14

0,12

0,10

0,08

0,06

0,04

0,02

0,00

3 6 9

LUNI DE URMAR

12

LU

</) LU

0,20

0,15

LU

</) LU

0,20 -

CC

Q

CC

<

N

0,10

0,05

0,00

grupul PCI

Placebo

Clopidogrel

RR: 0,72 (0,57-0,90)

0,15 -

0 100 200 300

ZILE DE URMAR

CC

Q

CC

<

N

0,10

0,05

Ca și în cazul AAS, au fost identificați hiporesponderi la clopidogrel⁸⁸ și au rate mai mari de evenimente cardiace recurente, inclusiv tromboza stent, IM și deces.⁸⁹ Incidența pacienților care nu obțin răspunsul farmacologic așteptat la clopidogrel variază de la 5% la 30%, în funcție de populație, iar definiția utilizată pentru a evalua răspunsul cu hipodogrel este mai frecventă⁸⁹. diabet zaharat, precum și la cei cu obezitate, de vârstă înaintată și cu un polimorfism genetic al sistemului CYP.⁹⁰ Pacienții cu un răspuns antiplachetar minim la clopidogrel au concentrații mai mici de metabolit activ, indicând astfel eșecul acestei conversii necesare.

Mai multe polimorfisme ale genei care codifică enzima CYP2C19 au fost asociate cu producția redusă a metabolitului activ al clopidogrelului (vezi și capitolele 7, 52 și 82).⁶⁹ Aceste polimorfisme (în special alela *C2 cu funcție redusă) apar la aproximativ o treime dintre pacienții albi și au fost asociate cu efecte adverse crescute și până la jumătate din pacienții asiatici. tratate cu clopidogrel.⁹¹ În alte studii, alelele cu funcție redusă au fost asociate cu creșterea trombozei stentului.⁹² Testarea acestor polimorfisme la pacienții care sunt candidați pentru tratamentul cu tienopiridină îi poate identifica pe cei care sunt probabil să nu răspundă sau să nu răspundă la doza standard de clopidogrel și sunt candidați pentru regimul alternativ de antiplachetă⁵ (fig. 10). Trei studii randomizate care au evaluat regimuri antiplachetare mai agresive la pacienții cu reactivitate plachetară mare după doze standard de aspirină și clopidogrel, totuși, nu au arătat o reducere semnificativă

a evenimentelor cardiovasculare clinice cu doze mai mari de medicamente antiagregante plachetare comparativ cu dozele standard.⁹³⁻⁹⁵ Date dintr-un studiu de

100 200 300

ZILE DE URMAR

grupul CABG

Placebo

Clopidogrel

RR: 0,89 (0,71-1,11)

0,00

0 100 200 300

ZILE DE URMAR

FIGURA 53-9 Clopidogrel pentru NSTE-ACS. Este demonstrat beneficiul clopidogrelului în reducerea decesului cardiovascular, a infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral la pacienții cu NSTE-ACS în studiul CU RE și la pacienții tratați medical sau cu PCI sau CABG. RR = risc relativ; Rx = medicament. (Din Yusuf S, Zhao F, Mehta SR și colab.: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 345:494, 2001; și Fox KA, Mehta SR, Peters R, și colab.: Beneficii și riscuri ale pacienților cu aspirina în combinație și sub aspirina. revascularizare chirurgicală pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare: studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele ischemice recurente [CURE] Circulation 110:1202, 2004.)

* Transportatori ~30% din populație

FIGURA 53-10 CYP2C19 și rezultatele clinice. Asocierea dintre statutul de purtător al unei alele cu funcție redusă CYP2C19 și rezultatul principal de eficacitate sau tromboza stentului este demonstrată la subiecții cărora li s-a administrat clopidogrel în studiul TRITON-TIMI 38. Printre 1459 de subiecți care au fost tratați cu clopidogrel și care ar putea fi clasificați ca purtători sau non-purtători ai CYP2C19, rata rezultatului primar de eficacitate (un compus de deces din cauze cardiovasculare [CV], IM sau accident vascular cerebral) a fost semnificativ mai mare la purtători decât la purtători. (Din Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 360:354, 2009.)

pacienții cu UA supuși PCI au arătat că o doză zilnică de întreținere de 225 mg sau mai mult de clopidogrel (de cel puțin trei ori doza standard) este necesară la purtătorii heterozigoți ai alelei CYP2C19*2 pentru a obține același nivel de inhibare a trombocitelor ca și la nepurtătorii care primesc 75 mg zilnic. pacienții cu reactivitate mare a trombocitelor se pot datora parțial unor doze insuficient de mari de terapie antiplachetă.

Inhibitorii pompei de protoni (IPP) reduc în mod modest efectul antiplachetar al clopidogrelului atunci când sunt evaluați prin testele funcției plachetare⁹⁷, din cauza competiției pentru metabolizare a enzimei CYP3A4. Studiile observaționale au ridicat îngrijorarea că acest efect poate duce la complicații ischemice la pacienții cărora li se administrează un astfel de inhibitor, în special omeprazol, spre deosebire de clopidogrel fără IPP. Cu toate acestea, un studiu randomizat, dublu-orb⁹⁸ și o analiză a ticagrelor (care nu este metabolizat prin sistemul CYP) versus clopidogrel⁹⁹ au indicat că este puțin probabilă o interacțiune semnificativă clinic între clopidogrel și IPP.

Prasugrel

Această tienopiridină este un promedicament precum clopidogrelul, iar metabolitul său activ este un inhibitor ireversibil al receptorului P2Y₁₂ plachetar și, prin urmare, un inhibitor al agregării plachetare. Cu toate acestea, spre deosebire de clopidogrel, prasugrelul se oxidează rapid într-o singură etapă la metabolitul său activ și devine activ în 30 de minute de la ingestie. Deși metaboliții activi ai clopidogrelului și prasugrelului exercită efecte antiplachetare egale atunci când sunt studiați in vitro, generarea

metabolitului prasugrelului este de aproximativ 10 ori mai mare decât generarea metabolitului clopidogrelului, ceea ce are ca rezultat o potență de aproximativ 10 ori mai mare.

TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarct)¹⁰⁰ a repartizat aleatoriu 13.608 de pacienti cu SCA (10.074 cu NSTEMI-ACS) la care a fost administrat prasugrel (încărcarea PCI) doza de întreținere zilnică de 10 mg) sau ceea ce a fost atunci doza de clopidogrel aprobată de Food and Drug Administration (FDA) (doză de încărcare de 300 mg, doză de întreținere zilnică de 75 mg) - care s-a dovedit în studiul CURE a fi benefică la pacienții cu NSTEMI-ACS care au suferit PCI. Toți pacienții au primit, de asemenea, ASA.⁸³ Obiectivul principal de eficacitate (decesul cardiovascular, IM și accidentul vascular cerebral) a fost redus semnificativ cu 19% cu prasugrel (Fig. 53-11A). Beneficiul a fost deosebit de izbitor (30%) la pacienții cu diabet zaharat.¹⁰¹ La cei 12 844 de pacienți cărora li s-a administrat stenturi coronariene în momentul PCI, prasugrelul a redus incidența trombozelor de stent la jumătate în comparație cu clopidogrel. Această reducere relativă a trombozei stentului a fost similară în cazul stenturilor fără metal și cu eliberare de medicamente.¹⁰²

Aceste constatări ale superiorității prasugrelului față de clopidogrel sunt de acord cu conceptul menționat mai sus că eficacitatea limitată a clopidogrelului față de prasugrel este legată de generarea mai lentă și mai puțin eficientă a metabolitului activ al clopidogrelului. doza de prasugrel a dus la o mai mare inhibare a trombocitelor decât o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel.¹⁰⁴ Același lucru a fost observat în timpul terapiei de întreținere, pentru care s-a făcut comparația între 10 mg prasugrel și 150 mg clopidogrel pe zi.

Nu în mod neașteptat, efectul mai mare inhibitor al trombocitelor al prasugrelului a fost asociat cu creșterea sângerării. În TRITON-TIMI 38, a existat o incidență absolută cu 0,6% (32% relativă) mai mare a sângerărilor majore (inclusiv fatale). Riscul de sângerare a fost deosebit de mare la adulții în vârstă (>75 de ani), la care utilizarea prasugrelului trebuie limitată la cei cu risc crescut și la cei cu greutate corporală redusă (<60 kg, 132 lb). Este recomandabil să se evite tratarea acestor pacienți cu prasugrel, cu excepția cazului în care aceștia prezintă un risc ridicat de tromboză, iar dacă se utilizează prasugrel, aceștia trebuie tratați cu o doză de întreținere de 5 mg în loc de 10 mg. Pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (AIT) au o incidență prohibitivă a hemoragiei intracraniene. Prin urmare, prasugrel este indicat la pacienții cu NSTEMI-ACS imediat înainte de PCI, dar este contraindicat la cei cu antecedente de accident vascular cerebral sau AIT.¹⁰⁰ La pacienții cu vârsta mai mică de 75 de ani, cântărit cel puțin 60 kg și nu au avut antecedente de accident vascular cerebral sau AIT (adică, grupul „de bază” de pacienți pentru care FDA a aprobat administrarea primară a medicamentului 26%), o reducere robustă a medicamentului 26% punct final. Utilizarea prasugrelului trebuie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de efectuarea intervenției chirurgicale, ori de câte ori este posibil.⁷⁵ DAPT cu AAS și un inhibitor al receptorului P2Y₁₂ trebuie continuat timp de 1 an după PCI.

Prasugrel (10 mg pe zi) a fost comparat cu clopidogrel (75 mg pe zi) la 7243 de pacienți cu vârsta mai mică de 75 de ani care au fost tratați medical după NSTEMI-ACS în TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes). moarte, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, nici în sângerări severe.

Ticagrelor

Spre deosebire de tienopiridine, ai căror metaboliți activi sunt inhibitori plachetari ireversibili, ticagrelor este un blocant reversibil al receptorului plachetar P2Y₁₂ care acționează direct asupra trombocitelor și are un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore.¹⁰⁶ Deși are un metabolit activ, potența acestuia din urmă este similară cu cea a medicamentului părinte; ambele sunt excretate în bilă. La fel ca prasugrel, ticagrelor poate inhiba aproape complet agregarea plachetară mediată de P2Y₁₂.

Un studiu pivot de fază III (PLATO) a comparat ticagrelor (doză de încărcare de 180 mg, urmată de 90 mg de două ori pe zi) cu clopidogrel (doză de încărcare de 300 sau 600 mg, urmată de o doză de întreținere zilnică de 75 mg); ambele grupuri au primit, de asemenea, ASA. Studiul PLATO a înrolat 18.624 de pacienți, dintre care 11.067 (59%) aveau NSTEMI-ACS.¹⁰⁶ Obiectivul principal, un compus de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral, a scăzut semnificativ cu 16% (Fig. 53-11B). De asemenea, a avut loc o reducere semnificativă cu 16% a IM, o reducere cu 21% a deceselor cardiovasculare și o reducere relativă de 22% (1,4% absolută) a mortalității totale. Rata trombozei stentului a fost redusă semnificativ, de la 1,9% la 1,3%. O gamă largă de subgrupuri au arătat o eficacitate clinică mai mare a ticagrelor decât clopidogrel, inclusiv cei care au primit anterior clopidogrel, la pacienții tratați cu o strategie neinvazivă, precum și la pacienții cu STEMI.

PLATO nu a evidențiat niciun beneficiu al ticagrelorului în subgrupul de pacienți înrolați în Statele Unite, la care doza de aspirină a fost în medie mai mare decât în alte țări.

alt aspect al îngrijirii în Statele Unite rămâne incert. FDA a recomandat ca ASA în doză mică (75 până la 100 mg) să fie utilizată pentru întreținerea cu ticagrelor. Indiferent de care inhibitor P2Y₁₂ este selectat ca al doilea agent antiagregant plachetar, doza de aspirină trebuie redusă la 75 până la 100 mg după doza de încărcare inițială, iar pacienții trebuie monitorizați pentru sângerare în timp ce primesc DAPT timp de 1 an după NSTEMI-ACS.⁷⁵ sângerare (P = 0,03) cu ticagrelor decât cu clopidogrel. Episoadele de dispnee moderată sau minoră și pauze ventriculare care depășesc 5 secunde au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ticagrelor decât la cei tratați cu clopidogrel.

Anchetatorii PLATO au calculat că, dacă 1000 de pacienți spitalizați cu SCA ar fi tratați cu ticagrelor și AAS și, în comparație cu un grup similar tratat cu clopidogrel și AAS, ar exista 14 mai puține decese, 11 mai puține IM, cu 6 până la 8 mai puține cazuri de tromboză cu stent și încă 7 pacienți cu pacienți care trec la CAB major, fără CAB9. tienopiridină din cauza dispneei. Deoarece ticagrelor este un agent reversibil, acesta poate fi început în momentul sosirii la serviciul de urgență și poate fi continuat

KM ESTIMARE A TIMPULUI PENTRU PRIMUL EVENIMENT PRINCIPAL DE EFICACITATE (COMPUT DIN DECES CV,

timp de 1 an la pacienții tratați medical sau la cei supuși ICP.⁷⁵ Deși ticagrelor atinge un nivel mai mare de inhibare a trombocitelor decât clopidogrelul, are un timp de înjumătățire eficient mai scurt și trebuie întrerupt cu 5 zile înainte de CABG.⁷⁵ Cu toate acestea, timpul de înjumătățire mai scurt impune administrarea de două ori pe zi a acestui medicament și, prin urmare, poate reduce complianța.

Antagoniști ai receptorului 1 activat de protează

Antagonistul receptorului 1 activat de protează orală (PAR-1) vorapaxar, un medicament experimental care inhibă activarea trombocitelor mediată de trombină, a fost studiat la pacienții cu SCA. Nu a redus semnificativ obiectivul primar de eficacitate, dar sângerarea majoră a fost crescută, inclusiv hemoragia intracraniană.¹⁰⁷ Astfel, vorapaxarul nu pare să aibă un rol la timpuriu după SCA. În studiul TRA-2P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-Thrombolysis in Myocardial Infarct) pe 26.449 de pacienți stabili cu antecedente de IM, accident vascular cerebral ischemic sau boala vasculară periferică reduce, în timp ce adaosul standard de apariție a vorapieselor vasculare reduce evenimentul de vorarapies standard. sângerare în com- placebo.¹⁰⁸ Pacienții la 2 săptămâni până la 1 an după IM care au fost înrolați în TRA-2P au avut o reducere cu 20% a deceselor cardiovasculare, IM sau accidentului vascular cerebral. Medicamentul poate juca astfel un rol în prevenirea secundară la pacienții cu NSTEMI.

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

Aceste medicamente blochează calea comună finală a agregării trombocitelor, reticulare mediată de fibrinogen a trombocitelor, cauzată de o varietate de stimuli (de exemplu, trombină, ADP, collagen, serotonină) (vezi Fig. 53-3). Sunt disponibili trei agenți din această clasă: abciximab, un anticorp monoclonal aprobat numai la pacienții supuși ICP; eptifibatidă; și tirofiban (ultimii doi sunt inhibitori reversibili de molecule mici). Fiecare dintre acești agenți este administrat sub formă de bolus intravenos urmat de perfuzie continuă. Activitatea blocaților receptorilor cu molecule mici și riscul de sângerare însoțitor scad imediat după întreruperea perfuziei. Tirofibanul și eptifibatida au timpi de înjumătățire scurt (=2 ore), cu restabilirea funcției trombocitelor în aproximativ 4 ore; astfel încât acestea trebuie întrerupte cu 2 până la 4 ore înainte de intervenția chirurgicală majoră. Abciximabul are acțiune prelungită (=12 ore) și nu poate fi inversat rapid, așa că intervenția chirurgicală majoră trebuie amânată până la cel puțin 24 de ore după administrare.

Mai multe studii au arătat beneficiile inhibării GP IIb/IIIa în managementul pacienților cu NSTEMI-ACS, cu o reducere relativă semnificativă de 9% a decesului sau IM la 30 de zile într-o meta-analiză mare.¹⁰⁹ Tirofiban plus heparină și aspirină au redus semnificativ rata

decesului, IM sau ischemie refractară la 7 zile când a fost comparat cu ASA plus heparină cu 110 zile. 10.948 de pacienți, eptifibatida a redus, de asemenea, în mod semnificativ rata decesului sau IM la 30 de zile.¹¹¹ Cu toate acestea, nu s-au găsit beneficii și o mortalitate precoce mai mare cu utilizarea abciximab la pacienții cu SCA-NSTE la care a fost planificată o strategie conservatoare timpurie.¹¹²

Beneficiul inhibării GP IIb/IIIa pare a fi mai mare atunci când este utilizat la pacienții cu risc crescut cu NSTEMI-ACS, cum ar fi cei cu modificări ale segmentului ST și/sau concentrație crescută de troponină sau diabet.^{109,113} Aceste subgrupe au mai mult trombus la coronarografia și astfel au un risc mai mare de embolizare microvasculară. Beneficiul inhibării GP IIb/IIIa a fost confirmat chiar și la pacienții cu un fundal de pretratament cu clopidogrel.^{113,114}

Într-o meta-analiză a studiilor controlate cu placebo, ratele de hemoragie majoră au fost semnificativ mai mari la pacienții tratați cu inhibitori ai GP IIb/IIIa – apar la 2,4% față de 1,4% dintre cei cărora li s-a administrat placebo.¹⁰⁹ Rata trombocitopeniei severe (<50.000/mm³) a fost de aproximativ GP IIb/mm³ la pacienții tratați cu IIb/IIIa.

inhibitor și heparină față de 0,3% la cei cărora li se administrează numai heparină. Trombocitopenia este asociată cu sângerare crescută și evenimente trombotice recurente, indicând astfel necesitatea monitorizării zilnice a numărului de trombocite în timpul perfuziei cu GP IIb/IIIa.

Două studii mari au examinat momentul inițierii inhibitorilor GP IIb/IIIa: administrarea precoce de rutină la evaluarea inițială versus utilizarea provizorie întârziată chiar înainte de ICP. O meta-analiză a 12 studii clinice care au implicat 46 374 de pacienți cu SCA-NSTEMI tratați cu un inhibitor GP IIb/IIIa la întâlnirea inițială și înainte de angiografie a demonstrat o reducere semnificativă cu 11% a decesului sau a IM la 30 de zile comparativ cu pacienții de control (fie nici un inhibitor GP IIb/IIIa, deși utilizarea amânată pare a fi un beneficiu modest înainte de utilizarea de rutină precoce a PCI). strategie de utilizare amânată înainte de PCI.¹¹⁷ În plus, nu a existat o reducere a mortalității și o creștere relativă de 23% a sângerărilor majore cu utilizarea precoce de rutină a inhibitorilor GP IIb/IIIa.

Pe baza totalității dovezilor, nu este recomandată o strategie de administrare de rutină a inhibitorilor GP IIb/IIIa la pacienții cu NSTEMI-ACS cărora li se administrează DAPT cu AAS și un inhibitor P2Y₁₂ (adică, triplă terapie antiplachetă). Cu toate acestea, utilizarea selectivă la pacienții cu risc crescut de complicații ischemice (cum ar fi pacienții cu diabet zaharat sau semne angiografice de tromb) și cu risc scăzut de sângerare care urmează să fie supuși PCI pare a fi mai prudentă. Inhibitorii GP IIb/IIIa sunt, de asemenea, utili în gestionarea complicațiilor trombotice în timpul PCI.

Terapia anticoagulantă

În plus față de terapia antiplachetă, așa cum este descris mai sus, un anticoagulant trebuie administrat la pacienții cu NSTEMI-ACS cât mai curând posibil. Sunt disponibile mai multe anticoagulante (vezi capitolul 82).

heparină

UFH este un amestec de lanțuri de polizaharide de diferite lungimi care previne coagularea prin blocarea trombinei (factorul IIa) și a factorului Xa. De asemenea, se leagă de proteinele plasmaticice circulante, reactanții de fază acută și celulele endoteliale și, prin urmare, are un efect anticoagulant imprevizibil. Datorită timpului său de înjumătățire scurt, UFH trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pentru a asigura un nivel stabil de anticoagulare la pacienții cu SCA.

În ciuda acestor limitări, tratamentul cu HNF intravenoasă a fost o componentă importantă a terapiei pentru pacienții cu NSTEMI-SCA.¹¹⁸ O meta-analiză a arătat o reducere cu 33% a decesului sau a IM cu HNF plus aspirină comparativ cu aspirina singură.¹¹⁹ Variabilitatea efectelor anticoagulante ale HNF, care este destul de frecventă, este considerată ca rezultat din heterogenul heterogenului și ca rezultat al neutralizării UFH. Factorii plasmatici circulanți și de proteinele eliberate de trombocitele activate.¹²⁰ Se recomandă monitorizarea zilnică a răspunsului anticoagulant prin timpul parțial de tromboplastină activat (APTT), titrarile fiind efectuate conform unei nomograme standardizate pentru a obține un APTT de 50 până la 70 de secunde sau de 1,5 până la 2,5 ori controlul⁶⁵. HNF (bolus de 60 unități/kg și perfuzie de 12 unități/kg/h), precum și monitorizarea frecventă a APTT (la fiecare 6 ore până la atingerea intervalului țintă și la fiecare 12 până la 24 de ore după aceea) și ajustarea dozei dacă este necesar.⁷⁵ Efectele adverse includ sângerare, în special când APTT este crescut. Trombocitopenia imunogenă indusă de heparină (HIT) este o complicație rară, dar gravă, care poate provoca tromboză și sângerare și poate fi chiar fatală.

Inversarea heparinei

Sulfatul de protamină leagă heparina pentru a forma o sare stabilă, inversând astfel rapid efectul anticoagulant al UFH. Este necesar aproximativ 1 mg de protamina pentru a neutraliza 100 de unități de UFH. Deoarece timpul de înjumătățire al HNF este de aproximativ 1 până la 1,5 ore, doza de protamina necesară pentru a inversa o perfuzie cu HNF trebuie să se bazeze pe doza totală de HNF administrată în ultimele 2 până la 3 ore. După administrarea de protamină, APTT poate fi utilizat pentru a evalua eficacitatea inversării efectului anticoagulant al HNF. Se recomandă o injecție intravenoasă lentă pentru a evita hipotensiunea sau bradicardia. Alte reacții adverse frecvente, dar tranzitorii includ înroșirea feței, senzația de căldură și dispneea. Protamina inversează aproximativ 60% din efectul anticoagulant al HBPM (vezi mai jos), dar nu neutralizează complet activitatea sa anti-Xa.

Heparină cu greutate moleculară mică

Aceste forme de heparină sunt îmbogățite cu lanțuri polizaharide mai scurte, ceea ce are ca rezultat un efect anticoagulant mai previzibil decât cel al UFH. HBPM are mai multe avantaje potențiale față de HNF: (1) activitatea sa mai mare anti-factor Xa (față de factorul IIa) inhibă generarea trombinei mai eficient; (2) HBPM induce o eliberare mai mare de inhibitor al căii

factorului tisular decât o face HNF și nu este neutralizată de factorul plachetar 4; (3) HBPM cauzează mai rar HIT¹²¹; (4) biodisponibilitatea ridicată și consistentă a HBPM permite administrarea subcutanată; (5) monitorizarea nivelului de anticoagulare nu este necesară; și (6) HBPM se leagă mai puțin avid de proteinele plasmatice decât o face UFH și, prin urmare, are un efect anticoagulant mai consistent.

Deoarece disfuncția renală afectează HBPM mai mult decât HNF, doza de HBPM trebuie redusă la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min. Doza standard de enoxaparină este de 1 mg/kg subcutanat la fiecare 12 ore, cu doza doar o dată pe zi pentru pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min. Administrarea de enoxaparină timp de până la 8 zile (sau până la externarea spitalului) s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu SCA, în timp ce prelungirea terapiei la 6 săptămâni nu a redus în continuare evenimentele ischemice la pacienții cu SCA-NSTE. administrarea concomitentă de HNF poate duce la niveluri supratereutice de anti-Xa și anti-IIa și poate provoca sângerare în exces.¹²³ În cazul sângerării, efectul anticoagulant al HBPM poate fi inversat cu protamina, dar mai puțin eficient decât inversarea HNF (vezi mai sus).

La pacienții cu NSTEMI-ACS tratați cu AAS, HBPM a redus șansele de deces sau IM cu 66% în comparație cu placebo.¹¹⁹ Deși au fost aprobate mai multe HBPM, ponderea dovezilor susține alegerea enoxaparinei.^{6,65} Într-o meta-analiză a 21.945 de pacienți din șase studii de pacienți cu SCS-ACS, totuși, în comparație cu NSTEMI enoxaparină IM nou sau recurent a apărut mai rar cu enoxaparina, în timp ce rata sângerărilor majore a fost similară între medicamente.¹²⁴

Inhibitori direcți de trombină

Aceste medicamente au un avantaj potențial față de inhibitorii indirecti ai trombinei, cum ar fi HNF sau HBPM, prin faptul că nu necesită antitrombină și pot inhiba trombina legată de cheag. Nu interacționează cu proteinele plasmatice, oferă un nivel foarte stabil de anticoagulare și nu provoacă trombocitopenie - făcându-le astfel o alegere excelentă pentru anticoagulare la pacienții cu antecedente de HIT.

Bivalirudin, cel mai utilizat inhibitor direct al trombinei la pacienții cu SCA sau care suferă de PCI, se leagă reversibil de trombină și are un timp de înjumătățire de aproximativ 25 de minute. În studiul ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), 125 de pacienți cu NSTEMI-ACS gestionați cu o strategie invazivă timpurie au fost repartizați aleatoriu într-o manieră deschisă la unul dintre cele trei tratamente: (1) HNF sau enoxaparină cu sau fără un inhibitor GP IIb/IIIa, (2) inhibitor GP IIb/IIIa (2) inhibitor GP IIb/IIIa și (2) bivalirudină/IIIa bivalirudin singur. Constatările cheie au fost că bivalirudina în monoterapie a redus sângerarea în comparație cu oricare dintre strategiile care au inclus un inhibitor GP IIb/IIIa, nu au existat diferențe în sângerarea majoră între anticoagulante (HNF sau enoxaparină față de bivalirudină) la pacienții care au luat un inhibitor GP IIb/IIIa și nu au existat diferențe între cele trei brațe de tratament cu Bivalirudină cu evenimente ischemice¹²⁵. monoterapia (cu AAS și un inhibitor P2Y₁₂, dar fără un inhibitor GP IIb/IIIa) este acum considerată o alternativă acceptabilă la pacienții cu NSTEMI-ACS gestionați printr-o

strategie invazivă precoce și poate fi preferată la pacienții cu risc crescut de sângerare care sunt supuși PCI.^{6,65,75}

La pacienții cu NSTE-ACS înainte de angiografie, doza recomandată de bivalirudină este un bolus intravenos de 0,1 mg/kg urmat de o perfuzie la 0,25 mg/kg/oră. Dacă este începută în timpul procedurii, trebuie administrată o doză în bolus de 0,75 mg/kg de bivalirudină, urmată de o perfuzie la 1,75 mg/kg/h în timpul PCI. Poate fi întreruptă la scurt timp după PCI pentru a permite îndepărtarea tecilor de acces arterial. La pacienții cu disfuncție renală, perfuzia trebuie modificată după cum urmează: (1) dacă clearance-ul creatininei este mai mic de 30 ml/min și pacientul nu este tratat cu hemodializă, viteza de perfuzie trebuie redusă la 1 mg/kg/oră, iar (2) la pacienții aflați în hemodializă, viteza de perfuzie trebuie redusă la 25 mg/kg/h.

Inhibitori ai factorului Xa

Fondaparinux

Această pentazaharidă sintetică este un inhibitor indirect al Xa și necesită prezența antitrombinei pentru acțiunea sa. Studiul OASIS-5 a comparat fondaparinux subcutanat zilnic (2,5 mg) cu enoxaparină în doză standard la 20.078 de pacienți cu SCA-SSTE cu risc ridicat.¹²⁶ Nu a fost găsită nicio diferență în compozitul ischemic primar timp de 9 zile, deși fondaparinux a redus sângerarea majoră cu aproape jumătate, iar mortalitatea fondaparinux a avut tendința să fie mai mică la 30 de zile. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a efectuat PCI, fondaparinux a fost asociat cu un risc crescut de peste trei ori pentru trombi asociați cateterului. HNF suplimentară în momentul cateterizării (85 unități/kg dacă nu s-a utilizat inhibitor GP IIb/IIIa; 60 unități/kg cu un inhibitor GP IIb/IIIa concomitent) pare să minimizeze riscul pentru această problemă cu fondaparinux.¹²⁷ Astfel, fondaparinux este o alternativă pentru pacienții cu NSTE-ACS, în special pentru pacienții cu risc mai mare pentru NSTE-ACS, gestionati în mod non-vaziv, în special. sângerare.^{6,65}

Otamixaban

La perfuzii de 0,105 și 0,140 mg/kg/h, inhibitorul direct de investigație al factorului Xa otamixaban este asociat cu mai puține complicații ischemice și cu o siguranță similară cu HNF plus eptifibatidă la pacienții cu SCA.¹²⁸ Este în curs de desfășurare un studiu mare de fază III cu otamixaban.¹²⁹

Anticoagulare orală

Mai multe studii au examinat anticoagularea orală cu warfarină după SCA din cauza rațiunii că tratamentul prelungit ar putea extinde beneficiul anticoagulării precoce cu un agent antitrombinic parenteral. Deși combinația de AAS plus warfarină a fost mai eficientă decât aspirina în monoterapie pentru prevenirea secundară pe termen lung a IM, această combinație este asociată cu sângerare gravă crescută.¹³⁰ La pacienții fără stent coronarian, dar cu o altă indicație pentru warfarină, cum ar fi fibrilația atrială cronică sau disfuncția

ventriculară stângă severă, care prezintă un risc ridicat de embolizare sistemică de lungă durată, combinația de embolizare sistemică poate fi utilă. managementul antitrombotic.

Terapia triplă (adică, combinația de aspirină, un inhibitor P2Y12 și warfarină) este uneori necesară la pacienții cu NSTEMI-ACS după stenting care au fibrilație atrială sau o altă indicație puternică pentru warfarină. Poate fi asociat cu un risc crescut de sângerare, în special cu administrarea pe termen lung,¹³¹ dar nu a fost testat prospectiv până în prezent împotriva DAPT într-un studiu randomizat amplu. Atunci când o astfel de terapie triplă este considerată esențială, este recomandată combinația de aspirină în doză mică (75 până la 81 mg pe zi), warfarină (titrată meticulos la un raport internațional normalizat [INR] de 2,0 până la 2,5) și utilizarea clopidogrelului pentru o perioadă cât de scurtă este necesar. Este necesară terapia P2Y12. Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2010 pentru gestionarea pacienților cu fibrilație atrială la care NSTEMI-ACS a fost tratat cu un stent recomandă cursuri scurte de terapie triplă (aspirina, clopidogrel, un antagonist al vitaminei K [AVK]), urmate de terapie antiplachetă unică pe termen lung și o terapie antiplachetă unică.¹³²

Doi inhibitori orali puternici ai factorului Xa direct (rivaroxaban și apixaban) au fost studiați în studiile de fază III pe pacienți cu SCA. În studiul ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Terapia anti-Xa pentru a reduce evenimentele cardiovasculare în plus față de terapia standard la subiecții cu sindrom coronarian acut-tromboliza în infarctul miocardic),

FIGURA 53-12 Rivaroxaban și mortalitatea cardiovasculară după SCA. Incidența cumulativă a decesului cardiovascular este arătată la pacienții după SCA care au primit aspirină și o tienopiridină și au fost repartizați aleatoriu la placebo (n = 5114) față de rivaroxaban, 2,5 mg de două ori pe zi (n = 5113). (Modificat din Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD și colab.: Rivaroxaban la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent. N Engl J Med 366:9, 2012.)

rivaroxaban în doză mică (5 mg de două ori pe zi) și rivaroxaban în doză foarte mică (2,5 mg de două ori pe zi) - care reprezintă 50% și, respectiv, 25% din doza aprobată de acest medicament la pacienții cu fibrilație atrială - au fost comparate cu placebo ca supliment la terapia standard DAPT (ASA) și la pacienții tratați cu clopidogrel 92%, 92% din pacienții cu fibrilație atrială. SCA recent.¹³³ Rivaroxaban (doze combinate) a redus semnificativ compozitul primar de deces, IM sau accident vascular cerebral cu 16% în comparație cu terapia antiplachetă fără anticoagulant. În plus, rivaroxaban a redus substanțial mortalitatea globală și tromboza stentului, deși au fost observate sângerări excesive, inclusiv rate mai mari de hemoragie intracerebrală. Doza de 2,5 mg de două ori pe zi de rivaroxaban a avut un profil mai favorabil prin faptul că a redus mortalitatea cardiovasculară (Fig. 53-12) cu 34% și mortalitatea totală cu 32% și a dus la mai puține sângerări decât doza de 5 mg de două ori pe zi de rivaroxaban.

În studiul APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2), 134 apixaban, 5 mg de două ori pe zi (o doză completă de inhibitor Xa cu proprietăți similare cu cele ale rivaroxaban), a fost comparat cu placebo la 7392 de pacienți cu SCA recent (60% aveau NSTEMI-ACS) care erau tratați cu aspirina și tratați cu aspirina. Studiul a fost oprit prematur din cauza sângerării majore în exces, fără o reducere aparentă a evenimentelor ischemice recurente la pacienții repartizați aleatoriu la apixaban. Diferența de rezultat între APPRAISE-2 și ATLAS-2-TIMI 51 ar putea fi legată de doza mai mare de inhibitor Xa din APPRAISE-2; spre deosebire de ATLAS-2-TIMI 51, a inclus pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral.

Sângerare - Evaluarea riscurilor, prevenirea și tratamentul

Sângerarea severă este cea mai frecventă complicație nonischemică a terapiei antitrombotice și este asociată cu rezultate mai slabe la pacienții cu SCA,¹³⁵ dar controversele au înconjurat contribuția independentă a sângerării la mortalitate.^{136,137} Dacă creșterea mortalității și a altor evenimente adverse observate la pacienții care au avut sângerare gravă sau riscul mai mare de apariție a sângerării grave este un risc mai mare de rezultat advers al hemoragiei. ACS la pacienții care au șanse mai mari de a prezenta sângerări nu este clar. Ambele mecanisme contribuie probabil.

Oricum, trebuie depus un efort puternic pentru a minimiza sângerarea. Ghidurile europene⁶⁵ recomandă evaluarea riscului de sângerare (precum și a riscului de ischemie) la toți pacienții cu NSTEMI-ACS printr-un scor de risc stabilit (Tabelul 53-4).¹³⁸ Pașii practici pentru reducerea riscului de sângerare la pacienții cu NSTEMI-ACS includ utilizarea (1) a dozelor de anticoagulate ajustate în funcție de greutate (în loc de fixe); (2) modificarea dozării de antitrombotice la pacienții cu disfuncție renală; (3) selecția

anticoagulate cu profil de sângerare cu risc scăzut (de exemplu, fondaparinux la pacienții tratați conservator, bivalirudină cu o strategie invazivă precoce) la pacienții cu risc mai mare de sângerare; (4) aspirină în doză mică (75 până la 100 mg pe zi) după doza de încărcare inițială⁷⁶; (5) agenți de protecție gastrointestinală la pacienții cu risc crescut de sângerare gastrointestinală⁹⁸; (6) reducerea la minimum a terapiei concomitente (cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene) care cresc riscul de sângerare gastrointestinală; (7) acces arterial radial, dimensiuni mai mici ale tecii și îndepărtarea în timp util a tecilor pentru angiografia coronariană și PCI¹³⁹; și (8) utilizarea de stenturi de metal goale (în loc de eliberare de medicament), care permite un curs mai scurt de DAPT (1 lună în loc de 6 până la 12 luni).

Printre recomandările cheie incluse în Grupul de lucru pentru tromboză al ESC¹⁴⁰ se numără (1) întreruperea și/sau neutralizarea terapiei antitrombotice în cazul sângerării majore, cu excepția cazului în care se realizează hemostaza adecvată prin alte măsuri specifice; (2) suspendarea transfuziilor la pacienții stabili cu un nivel al hemoglobinei mai mare de 8 g/dL dacă sângerarea a încetat; și (3) continuarea terapiei antitrombotice fără întrerupere în caz de sângerare minoră.

Management invaziv versus conservator

Două abordări generale ale utilizării cateterismului și revascularizării cardiace pot fi adoptate la pacienții cu SCA-NSTE: (1) o strategie invazivă precoce care implică cateterizarea cardiacă precoce de rutină (în decurs de 48 de ore de la evaluarea inițială), urmată de PCI, CABG sau terapie medicală continuă, în funcție de anatomia coronariană și (2) o abordare medicală mai conservatoare și rezervată la pacienții cu caterizare inițială, cu rezervare recurentă. ischemie fie în repaus sau la un test de stres neinvaziv, urmată de revascularizare dacă anatomia este adecvată.

O metaanaliză a șapte studii recente a confirmat o reducere generală semnificativă cu 25% a mortalității și o reducere cu 17% a IM nonfatal după 2 ani de urmărire la pacienții tratați cu o strategie invazivă timpurie. CKD,144 și femei,145, deși o analiză la femei nu a arătat beneficii.146 Rezultatele aparent contradictorii la femei pot fi reconciliate prin luarea în considerare a riscului femeilor care au fost incluse în studii, în măsura în care o meta-analiză colaborativă specifică sexului147 a demonstrat beneficiul unei strategii invazive la toți bărbații și la femeile cu risc ridicat, dar nu la femeile cu risc scăzut.

Astfel, o strategie invazivă precoce este recomandată la pacienții cu NSTEMI-ACS care prezintă modificări ale segmentului ST și/sau troponină pozitivă la internare sau la care aceste caracteristici cu risc ridicat se dezvoltă în următoarele 24 de ore. Alți indicatori cu risc ridicat, cum ar fi ischemia recurentă sau dovezi de insuficiență cardiacă congestivă, sunt indicații pentru o strategie invazivă precoce.

Strategia conservatoare include pacienții cu afecțiuni comorbide care pun viața în pericol sau la care riscurile depășesc beneficiile, pacienții care nu doresc să fie supuși unei proceduri invazive și pacienți cu risc scăzut, fără simptome recurente65,75.

Momentul unei abordări invazive

O meta-analiză a patru studii care au implicat 4013 pacienți cu SCA-NSTEMI a comparat o strategie invazivă timpurie (timp mediu până la angiografie variind de la 1,2 până la 14 ore) cu o strategie invazivă întârziată (timp mediu până la angiografie de 21 până la 86 de ore). Ratele de mortalitate și IM în cele două strategii nu au fost diferite,148 dar abordarea invazivă precoce a fost asociată cu reduceri semnificative ale ischemiei recurente (41%) și ale duratei spitalizării (28%) și cu tendințe favorabile în ceea ce privește sângerarea și combinația de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral. Această analiză oferă sprijin unei strategii invazive timpurii, în special la pacienții cu risc ridicat, cum ar fi cei cu ischemie continuă, în ciuda terapiei medicale intensive, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și tahiaritmii ventriculare.

Intervenție coronariană percutanată (vezi capitolul 55)

Succesul angiografic (fluxul epicardic TIMI de gradul 2 sau 3) poate fi atins la marea majoritate (95%) a pacienților cu SCA-NSTEMI care sunt supuși PCI, chiar și la cei considerați a fi cu risc crescut.149 Cu toate acestea, dezvoltarea complicațiilor intraprocedurale, cum ar

fi pierderea tranzitorie sau susținută a unei ramuri laterale, închiderea bruscă, dezvoltarea embolizării distale sau a debitului distal a fost asociată cu fenomenul de embolizare, debitul distal sau de embolizare. creșterea de patru ori până la cinci ori a riscului de complicații ischemice și deces în următoarele 30 de zile.^{149,150} Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa îmbunătățește rezultatele acute după PCI. Deși utilizarea unui stent cu eluție de medicament reduce riscul de restenoză, există un risc de tromboză tardivă a stentului după implantarea unui stent cu eluție de medicament, în special atunci când DAPT (adică, ASA și un inhibitor P2Y12) este întrerupt. Această complicație gravă poate fi redusă pe termen lung (cel puțin 6 până la 12 luni) la pacienții tratați cu stenturi cu eliberare de medicament.

Stenturile din a treia generație acoperite cu everolimus au demonstrat beneficii consistente în comparație cu stenturile din generația anterioară acoperite cu sirolimus sau paclitaxel^{151,152} și în comparație cu stenturile metalice nu. clare și durate mai scurte ale DAPT pot fi posibile.¹⁵⁴

Intervenție coronariană percutanată versus bypass coronarian

Mai multe studii au comparat PCI și CABG la pacienții cu boală cardiacă ischemică, mulți dintre aceștia având NSTEMI-ACS. Pe baza rezultatelor, CABG este recomandată pacienților cu boală a arterei coronare principale stângi, precum și celor cu boală multivasală (care implică toate cele trei vase epicardice majore sau artera descendentă anterioară stângă proximală plus o a doua arteră) și o fracțiune de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 40% și/sau diabet zaharat. Într-un studiu recent pe 1900 de pacienți cu diabet zaharat și CAD multivasale (dintre care 27% aveau NSTEMI-ACS), CABG a redus semnificativ criteriul final compozit de deces, IM sau accident vascular cerebral în comparație cu PCI.¹⁵⁵ Cu toate acestea, pe măsură ce experiența cu PCI multivasală și principală stângă crește, un număr tot mai mare de pacienți nondiabetici cu această anatomie coronariană mai complexă poate fi, de asemenea, potrivit pentru PCI. Pentru alți pacienți cu CAD mai puțin severă, PCI este de obicei efectuată dacă anatomia coronariană este adecvată. PCI este asociată cu o morbiditate și mortalitate inițială ușor mai scăzută și cu rate mai scăzute de accident vascular cerebral¹⁵⁵ decât este CABG, dar cu o nevoie mai mare de PCI¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ repetate și o ameliorare ceva mai mică a anginei.¹⁵⁸

Terapia de scădere a lipidelor

Tratamentul de lungă durată cu terapie hipolipemiantă, în special cu statine, a arătat beneficii la pacienții care au urmat infarct miocardic acut și NSTEMI-ACS (vezi, de asemenea, capitolele 42 și 45).¹⁵⁹ Într-un subgrup prespecificat de peste 3200 de pacienți cu AU în LIPID (Intervenție pe termen lung cu pravastatina în terapie trischemică cu pravastatina, tratată cu ischemică, 26% și 45). reducerea mortalității totale.¹⁶⁰ Inițierea de

ZILE URMEARE RANDOMIZĂRII

FIGURA 53-13 Efectul terapiei intensive cu statine după NSTEMI-ACS. Beneficiile terapiei intensive cu statine inițiate devreme după SCA sunt demonstrate în studiul PROVE IT—TIMI 22. O reducere semnificativă a evenimentelor a avut loc în primele 30 de zile. (Din Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al: Timing of benefits of intensive statin therapy in ACS: A PROVE IT-TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol 46:1405, 2005.)

statinele din spital la momentul unui SCA au fost asociate cu beneficii pe termen lung în ceea ce privește rezultatul în comparație cu placebo.¹⁶¹

În studiul PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarct 22), efectuat la 4162 de pacienți care au fost înrolați în medie 7 zile după un SCA, terapie intensivă hipolipemiantă cu atorvastatina, terapie cu 80 mg lipide mai scăzut, comparativ cu terapie moderată cu 80 mg pravastatina, 40 mg (Fig. 53-13), a dus la o reducere de 16% (nivelurile mediane de LDL atinse în cele două brațe au fost de 62 și, respectiv, 95 mg/dL) în obiectivul primar (un compus de deces cardiovascular, IM, accident vascular cerebral, revascularizare sau angină instabilă care duce la spitalizare sau reducere de urgență²²5% în deces vascular, MI⁵%,¹⁶ reducere în decese cardiovasculare, infarct miocardic). Beneficiile au început să apară la numai 2 săptămâni după repartizarea aleatorie¹⁶³, evidențiind astfel importanța inițierii precoce a terapiei intensive cu statine după SCA. Pe baza parțial pe aceste rezultate, Programul Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) a recomandat un obiectiv terapeutic opțional de LDL de mai puțin de 70 mg/dL la pacienții cu risc ridicat cu CHD, cum ar fi cei cu antecedente de SCA.¹⁶⁴ Regresia CAD după SCA a fost observată cu terapie intensivă de scădere a lipidelor la pacienții diabetici cu LDL/ACS mai scăzute⁶⁷⁰.

Patru studii suplimentare de terapie intensivă versus moderată (standard) cu statine au urmat PROVE IT-TIMI 22, unul care a implicat pacienți post-SCA și trei care au implicat pacienți cu CAD stabil. O meta-analiză a celor cinci studii publicate, inclusiv 39.612 de pacienți monitorizați pentru o perioadă mediană de 5,1 ani, a arătat reduceri foarte semnificative de 15% a evenimentelor vasculare majore și o reducere cu 13% a decesului coronarian sau a IM cu terapia intensivă comparativ cu terapia standard cu statine. și, prin urmare, dozele de statine nu trebuie reduse în mod obișnuit la pacienții asimptomatici care tolerează doze mari de statine după SCA.

Terapia intensivă cu statine pentru pacienții cu SCA ar trebui să înceapă cel mai târziu în momentul externării din spital⁶, dar beneficiul terapiei intensive cu statine înainte de PCI, cu o reducere de 44% atât a IM peri-PCI, cât și a altor evenimente adverse pe parcursul a 30 de zile, a fost demonstrat într-o meta-analiză a 13 studii randomizate¹⁶⁸ — astfel încât terapia este începută cu un beneficiu ridicat la 30 de zile. admiterea. Deși studiile epidemiologice au arătat că pacienții cu niveluri mai ridicate de colesterol HDL au o incidență mai scăzută a CHD, nicio terapie farmacologică îndreptată spre creșterea HDL nu a demonstrat încă o îmbunătățire a rezultatelor clinice la pacienții cu sau după SCA în era statine (vezi și capitolele 42 și 45).

Externare și îngrijire postspitală

Momentul de externare după SCA oferă pacientului un „moment de învățare”¹⁶⁹, când medicul și personalul pot revizui și optimiza regimul medical pentru tratamentul pe termen lung. Pacienții cu NSTE-ACS și cei cu STEMI ar trebui să primească abordări de prevenire secundară, așa cum este descris în capitolele 42, 47 și 52.

SUBGRUPURI DE INTERES SPECIAL

Adulții în vârstă

Incidența SCA crește odată cu vârsta și, având în vedere tendințele demografice actuale, pacienții vârstnici (>75 de ani) vor reprezenta o proporție din ce în ce mai mare dintre cei cu SCA. Cu toate acestea, terapiile bazate pe dovezi sunt subutilizate la pacienții în vârstă, spre deosebire de pacienții mai tineri,¹⁷⁰ chiar și atunci când se iau în considerare condițiile comorbide și contraindicațiile.¹⁷¹

Pacienții vârstnici cu NSTE-ACS prezintă provocări pentru diagnostic și management, inclusiv o probabilitate mai mare de simptome atipice (de exemplu, dispnee, confuzie); cauza noncoronară a SCA, cum ar fi hipertensiunea arterială, hipertrofia miocardică și disfuncția diastolică; disfuncție hepatică și renală care are ca rezultat metabolismul afectat și clearance-ul scăzut al medicamentelor; și afecțiuni comorbide care predispun la reacții adverse, cum ar fi sângerarea și insuficiența renală și risc mai mare de complicații ischemice.¹⁷² Combinația acestor afecțiuni comorbide și o tendință mai mare de a utiliza polifarmacia la adulții în vârstă crește riscul de interacțiuni medicament-medicament și efecte secundare.

În general, tratamentul farmacologic al NSTE-ACS la adulții în vârstă ar trebui să fie paralel cu terapiile recomandate pentru pacienții mai tineri, deși cu o mai mare anticipare și supraveghere a evenimentelor adverse ale medicamentelor.¹⁷³ Prevalența ridicată a funcției renale reduse la persoanele vârstnice, în ciuda unui nivel aparent „normal” al creatininei serice, poate duce la dozarea în exces a antitromboticelor/inhibitorilor GP IIb/3a, cum ar fi Ghidul IIb. evaluarea funcției renale (prin estimarea fie a clearance-ului creatininei, fie a ratei de filtrare glomerulară) la toți pacienții cu SCA pentru a permite dozarea și selectarea adecvată a medicamentelor.^{65,75,175.}

Pacienții vârstnici sunt mai susceptibili decât cei mai tineri de a avea CAD severă, care ar putea beneficia de un management invaziv care duce la revascularizare. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici au adesea afecțiuni comorbide care cresc riscul de rezultate adverse și pentru că pacienții și medicii sunt mai precauți în ceea ce privește procedurile invazive, pacienții vârstnici au rate mai scăzute de proceduri invazive. Analizele care compară managementul invaziv și conservator oferă sprijin pentru utilizarea unei strategii invazive precoce la pacienții vârstnici care nu au contraindicații pentru angiografie¹⁷⁶, în special dacă nivelul troponinei este crescut la evaluarea inițială, în timp ce o strategie conservatoare precoce poate fi preferată la pacienții vârstnici fără creșterea troponinei. de NSTE-ACS.

Femei (vezi și capitolul 77)

Femeile reprezintă o proporție din ce în ce mai mare de pacienți cu SCA, apropiindu-se acum de 50%.¹⁷⁷ În medie, femeile cu SCA-NSTE tind să fie cu un deceniu mai în vârstă decât bărbații, dar gestionarea SCA-NSTE ar trebui să fie similară, indiferent de sex.¹⁷⁸ Ceea ce este considerat a fi manifestarea „tipică” a SCA se bazează pe studiile anterioare care au fost efectuate, care au fost efectuate în mod predominant de manifestări diferite la bărbați. la care disconfortul toracic asociat cu SCA este mai frecvent atipic. Cauzele non-aterosclerotice ale anginei, cum ar fi disfuncția microvasculară¹⁷⁹ în circulația coronariană fără boală obstructivă epicardică asociată și tromboza suprapusă, sunt mai frecvente la femei.

Femeile cu SCA au, de asemenea, mai multe șanse decât bărbații să aibă niveluri anormale de BNP și hsCRP,¹⁸⁰ reactivitate vasculară,¹⁸¹ și capacitate funcțională¹⁸², probabil din cauza fiziopatologiei mai complexe și mai variate care stă la baza SCA la femei.¹⁸³ Cu toate acestea, femeile cu troponina circulantă crescută sau cu risc crescut de apariție a testelor coronariene ar trebui să fie trimise la angiografie. complicații hemoragice. Deoarece femeile cu SCA sunt, în medie, mai în vârstă decât bărbații, au greutate corporală mai mică și sunt mai predispuse să aibă insuficiență renală, ele prezintă un risc deosebit de supradozaj cu medicamente, cum ar fi HBPM sau inhibitorii GP IIb/IIIa.¹⁸⁴

Studiile care investighează utilitatea DAPT intensiv,¹⁸⁵ o strategie invazivă precoce,¹⁴⁷ și utilizarea statinelor de mare intensitate¹⁸⁶ la pacienții cu NSTEMI-ACS au contestat conceptul că femeile se descurcă mai puțin bine decât bărbații cu utilizarea terapiilor intensive standard. Aceste constatări subliniază opinia conform căreia femeile și bărbații cu NSTEMI-ACS ca urmare a CAD obstructive ar trebui să primească un tratament similar.

Diabet zaharat și intoleranță la glucoză (vezi și capitolul 61)

Diabetul zaharat și intoleranța la glucoză sunt epidemice în Statele Unite. Se estimează că 25,6 milioane (11,3%) adulți din SUA (>20 de ani) au diabet zaharat,¹⁸⁷ și nu este diagnosticat la aproximativ 7 milioane dintre ei. Incidența anuală a noilor cazuri de diabet în 2010 a fost de 1,9 milioane – dublul ratei de acum 30 de ani. Se estimează că aproximativ 35% (79 milioane) dintre adulții din SUA, precum și jumătate dintre adulții cu vârsta de 65 de ani sau peste, au prediabet (pe baza nivelurilor crescute de glucoză a jeun sau de hemoglobină A1c). În ciuda progreselor în management din ultimele trei decenii, pacienții cu diabet zaharat continuă să experimenteze un risc de trei ori mai mare de mortalitate cardiovasculară ajustată în funcție de vârstă în comparație cu cei fără diabet și aproape cinci din șase pacienți cu vârsta peste 65 de ani cu diabet mor din cauza unei forme de boală a inimii sau a vaselor de sânge.¹⁷⁷ Astfel, pacienții cu diabet la care se dezvoltă NSTEMI-ACS merită o atenție specială.

În GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), mai mult de o pătrime dintre pacienții cu NSTEMI-ACS au avut diabet.¹⁸⁸ Chiar și după ajustarea multivariată pentru afecțiuni comorbide mai mari, diabetul însuși conferă o creștere cu 65% a șanselor de deces

după NSTEMI-ACS.¹⁸⁹ Chiar și formele mai ușoare de afectare a metabolismului glucozei implică un risc cardiovascular crescut. Sindromul metabolic a fost prezent la 25% dintre pacienții internați în spital cu SCA într-un studiu național israelian, iar acești pacienți au avut o dublare a mortalității ajustate.¹⁹⁰

Pacienții cu diabet ar trebui să primească terapii medicale stabilite pentru NSTEMI-ACS, la fel ca și pacienții non-diabetici, cu o atenție suplimentară îndreptată către controlul glicemiei și prevenirea leziunii renale acute. Patru recomandări cheie dintr-o declarație științifică AHA privind managementul hiperglicemiei la pacienții cu ACS¹⁹¹ sunt că (1) glicemia trebuie măsurată la toți pacienții cu SCA; (2) la pacienții aflați într-o unitate de terapie intensivă sau de terapie coronariană, glicemia trebuie monitorizată îndeaproape și insulina intravenoasă trebuie luată în considerare la pacienții cu niveluri de glucoză din sânge mai mari de 180 mg/dL; (3) în afara unității, glicemia trebuie menținută la niveluri mai mici de 180 mg/dL cu insulină subcutanată; și (4) metabolismul glucozei ar trebui reevaluat după externare la pacienții fără diabet zaharat cunoscut anterior, care au demonstrat hiperglicemie în timpul spitalizării.

Deoarece pacienții cu diabet obțin beneficii similare cu o strategie invazivă precoce ca și pacienții non-diabetici, diabetul este inclus printre caracteristicile care ar trebui să determine adoptarea unei strategii invazive precoce. Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa pare să aibă un beneficiu special la pacienții diabetici care suferă de stenting coronarian.¹⁹³ În special, pacienții diabetici cu niveluri inițiale crescute de glucoză pot merita utilizarea unor inhibitori plachetari mai puternici, cum ar fi prasugrel¹⁰¹ (Fig. 53-14), deoarece acești pacienți au disfuncție plachetară mai severă.¹⁹⁴

Boală cronică de rinichi (vezi și capitolul 88)

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor au estimat că, începând cu 2010, prevalența CKD a crescut la 14% la adulții americani mai în vârstă de 20 de ani.¹⁹⁵ Pacienții cu CKD (inclusiv cei cu reduceri chiar minore ale funcției renale¹⁹⁶) reprezintă un grup de interes special deoarece riscul de evenimente ischemice recurente este mai mare în urma tratamentului cu SCA.¹⁹⁷

Din păcate, majoritatea studiilor clinice cardiovasculare majore exclud pacienții cu IRC severă și, prin urmare, baza de dovezi pentru recomandările de tratament la pacienții cu IRC este limitată. O meta-analiză a cinci studii efectuate pe pacienți cu SCA-STEMI și BRC (trei dintre studii au exclus pacienții cu disfuncție renală severă) a demonstrat tendințe către rezultate mai favorabile cu o strategie invazivă timpurie decât cu managementul conservator.¹⁴⁴ Astfel, angiografia coronariană ar trebui luată în considerare la pacienții cu BRC, iar beneficiile revascularizării prompte și a riscului de revascularizare indusă și de contrast ar trebui să fie luate în considerare. nefropatie.

Pacienții cu BRC au un risc mai mare de sângerare din cauza funcției trombocitelor afectate¹⁹⁸ și din cauza supradozajului cu terapia antitrombotică¹⁹⁹ (Tabelul 53-5; vezi și Tabelul 88-1). În plus, pacienții cu CKD au un risc crescut de nefropatie indusă de contrast și

de leziune renală acută. Ghidurile actuale recomandă ca riscul de nefropatie indusă de contrast să fie evaluat prin măsurarea raportului dintre volumul de contrast și clearance-ul creatininei¹⁷⁵ și ca acest raport să nu depășească 3,7,75 Hidratarea adecvată în perioada periprocedurală este esențială,¹⁷⁵ dar dovezile că agenții izomolari sunt superiori agenților cu osmolar scăzut la toți pacienții cu osmolaritate scăzută nu ar trebui să reducă funcționarea renală⁷⁵. NSTE-ACS.^{6,75} La pacienții cu BRC, doza de medicamente care sunt eliminate renal trebuie ajustată; astfel de medicamente includ enoxaparină, bivalirudină, eptifibatidă și tirofiban.

Prinzmetal Varianta Angina

În 1959, Prinzmetal și colegii au descris un sindrom de durere ischemică care a apărut în repaus, însoțit de supradenivelarea segmentului ST.²⁰⁰ Angina variantă Prinzmetal (PVA) poate fi asociată cu IM acut, tahicardie sau fibrilație ventriculară și moarte subită cardiacă. Spasmul unei artere coronare proximale cu ischemie transmurală rezultată și anomalii ale funcției ventriculare stângi sunt semnele distinctive de diagnostic ale PVA. Mecanismele precise responsabile pentru spasm nu au fost stabilite, dar poate contribui o reducere a producției de oxid nitric de către endoteliul arterial coronarian sau un dezechilibru între factorii de relaxare și contractanți derivați din endoteliu. receptorii beta₂ postsinaptici pot fi de asemenea asociați cu PVA.²⁰³

Pacienții cu PVA tind să fie mai tineri decât cei cu NSTE-ACS atribuit aterosclerozei coronariene și mulți nu prezintă factorii de risc coronarian clasici, cu excepția faptului că sunt adesea fumători mari de țigări. Durerea anginoasă este adesea extrem de severă și poate fi însoțită de sincopă legată de blocul atrioventricular, asistolă sau tahiaritmia ventriculară.²⁰⁴ Atacurile de PVA tind să se aglomereze între miezul nopții și 8:00 AM.²⁰⁵

Aproximativ o treime dintre pacienții cu PVA prezintă, de asemenea, obstrucție coronariană fixă severă și pot avea o combinație de angină indusă de efort cu deprimare a segmentului ST și episoade de angină în repaus cu supradenivelare a segmentului ST. Rareori, PVA pare a fi o manifestare a unei tulburări vasospastice generalizate asociate cu migrenă și/sau fenomen Raynaud. PVA se poate dezvolta, de asemenea, în asociere cu astmul indus de aspirină și administrarea de 5-fluorouracil și ciclofosfamidă. Derivații de ergot utilizați pentru a trata migrenele și antagoniștii serotoninei (de exemplu, inhibitorii recaptării serotoninei utilizați pentru a trata depresia) pot

Cheia diagnosticului PVA constă în detectarea supradenivelării episodice a segmentului ST, adesea însoțită de dureri toracice severe, care apar de obicei în repaus (Fig. 53-15A). La mulți pacienți apar multiple episoade asimptomatice de supradenivelare (silențioasă) a segmentului ST. Deviațiile de segment ST pot fi prezente în orice derivație, în funcție de artera implicată. Uneori pot apărea aritmii ventriculare grave²⁰⁸ sau tulburări tranzitorii de conducere²⁰⁹ în perioadele de supradenivelare a segmentului ST și duc la sincopă. Pacienții cu obstrucție coronariană fixă sau fără obstrucție coronariană ușoară au tendința de a prezenta un curs mai benign decât pacienții cu PVA și leziuni obstructive severe asociate.²¹⁰

Testare provocatoare

Trei teste provocatoare pentru spasmul coronarian pot fi efectuate în momentul angiografiei coronariene - hiperventilația (Fig. 53-15B), acetilcolina intracoronariană și ergonovina intracoronariană - deși al treilea test nu mai este disponibil în Statele Unite. Aceste manevre provocatoare trebuie efectuate numai la pacienții fără CAD obstructivă și la care PVA este suspectată, dar neconfirmată încă. Utilizarea lor a scăzut în ultimele două până la trei decenii, în parte legată de inducerea de rare, dar uneori

Plumb II

8:03:18

8:03:48

8:04:18

8:04:48

8:05:18 aritmii fatale. Hiperventilația poate fi efectuată și cu monitorizare electrocardiografică în afara laboratorului de cateterism, dar sensibilitatea acesteia este scăzută, cu excepția cazului în care atacurile sunt foarte frecvente (mai mult de cinci ori pe săptămână).

management

Pacienții cu PVA trebuie să fie îndemnați cu tărie să renunțe la fumat. Pilonul terapiei este un antagonist de calciu, singur sau de obicei în combinație cu un nitrat cu acțiune prelungită. Nitroglicerina sublinguală sau intravenoasă elimină adesea atacurile de PVA cu promptitudine, iar nitrații cu acțiune prelungită sunt utili în prevenirea atacurilor. Răspunsul la blocarea beta la pacienții cu PVA este variabil.²¹¹ Unii pacienți, în special cei cu obstrucții fixe asociate, prezintă o reducere a frecvenței anginei induse de efort cauzată în primul rând de creșterea necesarului de oxigen miocardic. În alții, totuși, agenții beta-blocante neselectivi pot fi de fapt dăunători, deoarece blocarea receptorilor beta₂, care mediază dilatarea coronariană, permite să apară vasoconstricție coronariană mediată de receptori alfa neopoziiți.

PCI și ocazional CABG pot fi de ajutor la pacienții cu PVA și leziuni obstructive fixe, discrete, proximale, dar revascularizarea este contraindicată la pacienții cu spasm coronarian izolat fără boală obstructivă fixă însoțită. Pacienții care au prezentat fibrilație ventriculară asociată ischemiei și continuă să manifeste episoade ischemice în ciuda tratamentului medical maxim ar trebui să primească un cardioverter-defibrilator implantabil.^{212,213}

Mulți pacienți cu PVA trec printr-o fază acută, activă, cu episoade frecvente de angină și evenimente cardiace care apar în primele 6 luni de la diagnostic. Amploarea și severitatea CAD subiacentă și tempo-ul sindromului au un efect major asupra incidenței mortalității tardive și a IM. Remisiunea apare mai frecvent la pacienții fără stenoze semnificative ale

arterei coronare fixe și la cei care au renunțat la fumat.²¹⁴ Din motive care nu sunt clare, unii pacienți, după o perioadă relativ de repaus de luni sau chiar ani, experimentează o recrudescență a activității vasospastice cu episoade frecvente și severe de ischemie. Din fericire, acești pacienți răspund în general la retratamentul cu antagoniști de calciu și nitrați. Rezultatele clinice sunt excelente la pacienții cu spasm coronarian izolat și fără BC subiacentă, fără deces cardiac sau IM care au apărut la 76 de pacienți monitorizați timp de 3 ani în studiul CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome), deși aproximativ jumătate dintre pacienți au prezentat frecvent angină²¹⁵.

Sindromul cardiac X Aproximativ 15% dintre pacienții cu NSTEMI-ACS nu au boală epicardică obstructivă, deși pot avea dovezi electrocardiografice de ischemie miocardică. Această afecțiune, denumită în mod obișnuit sindromul cardiac X, este descrisă în capitolul 77. Trebuie distinsă de sindromul metabolic X, discutat în capitolul 42.

Cocaină și amfetamine

(Vezi și capitolul 68)

Consumul de cocaină determină o creștere marcată a tonusului simpatic prin blocarea recaptării norepinefrinei din sinapse de către neuronii preganglionari, rezultând astfel o cerere crescută de oxigen miocardic și o scădere a ofertei.²¹⁶ Aceasta poate provoca ischemie miocardică acută și se poate manifesta ca un SCA. Această afecțiune, care are constatări similare cu abuzul de amfetamine, apare mai frecvent la persoanele mai tinere și ar trebui luată în considerare în special la bărbații cu vârsta sub 30 de ani.²¹⁷ Utilizarea de droguri „de stradă” psihoactive cunoscute sub numele de „săruri de baie” care conțin catinone sintetice cu acțiuni asemănătoare cocainei poate provoca, de asemenea, complicații cardiovasculare, inclusiv SCA.²¹⁸

PERSPECTIVE DE VIITOR

Câteva aspecte ale diagnosticului și managementului SCA-NSTEMI vor continua să avanseze rapid și vor afecta probabil numeroase aspecte ale îngrijirii pacientului, inclusiv clasificarea, evaluarea riscului, prognosticul și managementul pacienților cu SCA-SSTE. Odată cu dezvoltarea viitoare și utilizarea mai pe scară largă a testelor mai sensibile ale cTn, este probabil ca o anumită necroză miocardică să fie detectată la o mare majoritate a pacienților cu SCA-SSTE. Prin urmare, frecvența diagnosticului de UA va continua să scadă și mai mulți dintre acești pacienți vor îndeplini criteriile pentru NSTEMI. Biomarkerii mai noi care apar din tehnicile proteomice vor permite identificarea cauzelor specifice ale NSTEMI-ACS, care, la rândul lor, va avea ca rezultat un tratament mai specific și individualizat (vezi capitolul 10). Îmbunătățirile în imagistica plăcilor neinvazive vor duce la excluderea rapidă a SCA atunci când diagnosticul este incert și la o evaluare mai rapidă și mai precisă a obstrucției coronariene și la detectarea plăcii vulnerabile.

Pe măsură ce sunt dezvoltați noi agenți farmacologici care vizează diferite aspecte ale cascadei de coagulare și ale funcției trombocitelor, vor deveni disponibile opțiuni terapeutice suplimentare și vor permite clinicienilor să aleagă combinații mai eficiente și

mai sigure, îndreptate către nevoile individuale ale pacienților. Noile generații de stenturi intracoronare aflate în curs de dezvoltare, inclusiv stenturile total resorbabile, pot reduce și mai mult riscul de restenoză și tromboză a stentului - conducând astfel la perioade mai scurte de terapie antitrombotică, ceea ce va reduce incidența sângerării.

Mai multe terapii noi sunt acum în curs de studii de fază III. Acestea includ medicamente noi, puternice pentru a reduce colesterolul LDL și a crește profund concentrația de colesterol HDL (vezi capitolele 42 și 45). În mod similar, noi intervenții sunt în curs de evaluare pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente (vezi capitolul 44). Utilizarea judicioasă a acestor noi tratamente va reduce probabil și mai mult dezvoltarea episoadelor inițiale și recurente de NSTEMI-ACS.

Au fost identificate populații specifice cu cel mai mare risc pentru NSTEMI-ACS. În mod paradoxal, aceste grupuri tind să fie subtratate cu terapiile existente dovedite. Anticipăm că se vor depune eforturi deosebite pentru a identifica acești pacienți și pentru a intensifica atât prevenția primară, cât și cea secundară.

Pe măsură ce planurile de tratament devin mai diverse, sistemele electronice de informații mai sofisticate vor ajuta la ghidarea îngrijirii. Pentru a asigura un management optim și personalizat al pacienților cu NSTEMI-ACS, utilizarea și analiza adecvată a dosarelor medicale electronice va permite, la rândul său, o evaluare mai precisă a rezultatelor și va îmbunătăți calitatea îngrijirii.

Referințe

Fundal

Lozano R, Naghavi M, Foreman K și colab.: Mortalitatea globală și regională din 235 de cauze de deces pentru 20 de grupe de vârstă în 1990 și 2010: O analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. *Lancet* 380:2095, 2012.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013. Un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Tiraj* 127:e6, 2013.

Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G și colab.: Tendințe de douăzeci și doi de ani în incidența infarctului miocardic, a mortalității prin boli coronariene și a mortalității în 4 comunități din SUA, 1987-2008. *Circulație* 125:1848, 2012.

Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al: Tendințele populației în incidența și rezultatele infarctului miocardic acut. *N Engl J Med* 362:2155, 2010.

Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E și colab.: Tendințe în prezentarea caracteristicilor și a mortalității spitalicești în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare și fără supradenivelare ST

în Registrul Național al Infarctului Miocardic din 1990 până în 2006. *Am Heart J* 156:1026,

2008.

Evaluare clinică

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile pacienților pentru managementul meu de cardiopatii non-elevabile cu ST-Elevation). Infarct): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgicalilor Toracici: Aprobate de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 116:e148, 2007.

Campeau L: Letter: Grading of angina pectoris. Circulation 54:522, 1976.

Braunwald E: angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare. Am J Respir Crit Care Med 185:924, 2012.

Huynh T, Nasmith J, Luong TM, și colab.: Valori prognostice complementare ale deviației segmentului ST și ale trombolizei în infarctul miocardic (TIMI) riscul scorului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: Perspective din inhibarea receptorului plachetar în managementul sindromului ischemic la pacienții studiul cu semne nelimitate și SMmps (PRISM). Can J Cardiol 25:e417, 2009.

Cannon CP, McCabe CH, Stone PH și colab.: Electrocardiograma prezice rezultatul pe un an al pacienților cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului auxiliar TIMI III Registry ECG. Tromboliza în ischemia miocardică. J Am Coll Cardiol 30:133, 1997.

Zeymer U, Clare R, Schweiger MJ și colab.: Frecvența, caracteristicile clinice și angiografice și rezultatele sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST cu risc ridicat la pacienții cu leziuni vinovate de circulator stâng. J Am Coll Cardiol 59:E405, 2012.

Thygesen K, Alpert JS, White HD și colab: Definiția universală a infarctului miocardic. Circulație 116:2634, 2007.

Biomarkeri

Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, et al: Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: Observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 53:1411, 2009.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. Tiraj 126:2020, 2012.

de Lemos JA, Morrow DA, deFilippi CR: Testele de troponine foarte sensibile și comunitatea de cardiologie: O relație de dragoste/ura? Clin Chem 57:826, 2011.

Keller T, Zeller T, Ojeda F și colab: Modificări în serie în testul de troponină I extrem de sensibil și diagnosticul precoce al infarctului miocardic. JAMA 306:2684, 2011.

Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T și colab.: Diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut la pacienții cu boală coronariană preexistentă folosind teste de troponine cardiace mai sensibile. Eur Heart J 33:988, 2012.

Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al: Utilitatea modificărilor absolute și relative ale concentrațiilor de troponină cardiacă în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut. Circulație 124:136, 2011.

Body R, Carley S, McDowell G și colab: Excluderea rapidă a infarctului miocardic acut la pacienții cu troponină nedetectabilă folosind un test de înaltă sensibilitate. J Am Coll Cardiol 58:1332, 2011.

Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK și colab.: Implementarea unui test sensibil al troponinei I și riscul de infarct miocardic recurent și deces la pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian acut. JAMA 305:1210, 2011.

de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 345:1014, 2001.

Morrow DA, Scirica BM, Sabatine MS, și colab.: Peptida natriuretică de tip B și efectul ranolazinei la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Observații din MERLIN-TIMI 36 (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în infarctul miocardic miocardic acut cu elevație non-ST). 36) proces. J Am Coll Cardiol 55:1189, 2010.

Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al: Terapia intensivă cu statine și riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă după un sindrom coronarian acut în studiul PROVE IT-TIMI 22. J Am Coll Cardiol 47:2326, 2006.

James SK, Lindback J, Tilly J și colab.: Troponina-T și peptida natriuretică de tip N-terminal pro-B prezic beneficiul mortalității din revascularizarea coronariană în sindroamele coronariene acute: un substudiu GUSTO-IV. J Am Coll Cardiol 48:1146, 2006.

Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC și colab: Asocierea între glicemia și mortalitatea pe termen lung la pacienții cu sindroame coronariene acute în studiul OPUS-TIMI 16. Am J Cardiol 97:1573, 2006.

Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B, et al: factor de diferențiere de creștere-15 pentru predicția riscului pe termen lung la pacienții stabiliizați după un episod de sindrom coronarian acut fără denivelare a segmentului ST. Circ Cardiovasc Genet 3:88, 2010.

Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C și colab: Proteina de legare a acizilor grași de tip inimă prezice mortalitatea pe termen lung și reinfarctul la pacienții consecutivi cu sindrom coronarian acut suspectat care sunt troponine negative. J Am Coll Cardiol 55:2590, 2010.

Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML și colab.: Evaluarea concomitentă a biomarkerilor cardiaci noi în sindromul coronarian acut: mieloperoxidază și ligand CD40 solubil și riscul de evenimente ischemice recurente în TaCtICS-TIMI 18. Eur Heart J 29:1096, 2008.

Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW și colab: Nivelurile proteinei plasmatice A asociate sarcinii la pacienții cu sindroame coronariene acute: comparație cu markerii inflamației sistemice, activării trombocitelor și necrozei miocardice. J Am Coll Cardiol 45:229, 2005.

Lenderink T, Heeschen C, Fichtlscherer S, et al: Nivelurile crescute ale factorului de creștere placentară sunt asociate cu rezultate adverse la o urmărire de patru ani la pacienții cu sindroame coronariene acute. J Am Coll Cardiol 47:307, 2006.

Mallat Z, Steg PG, Benessiano J și colab.: Activitatea fosfolipazei secretoare circulante A2 prezice evenimente recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute severe. J Am Coll Cardiol 46:1249, 2005.

Beygui F, Silvain J, Pena A și colab: Utilitatea strategiei biomarkerilor pentru a îmbunătăți performanța de predicție a scorului GRACE la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST și rate scăzute de evenimente. Am J Cardiol 106:650, 2010.

Kraaijeveld AO, de Jager SC, de Jager WJ, et al: CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) și CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) sunt markeri specifici ai anginei pectorale instabile refractare și sunt crescute tranzitoriu în timpul simptomelor ischemice severe. Circulație 116:1931, 2007.

Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK și colab.: Valoarea prognostică a nivelurilor proadrenomedullinei medii regionale luate la internare și externare în infarctul miocardic fără supradenivelare ST: Studiul LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II. J Am Coll Cardiol 56:125, 2010.

Nazer B, Ray KK, Sloan S, et al: Utilitatea prognostică a neopterinei și riscul de spitalizare cu insuficiență cardiacă după un sindrom coronarian acut. Eur Heart J 32:1390, 2011.

Omland T, Ueland T, Jansson AM și colab: Nivelurile circulante de osteoprotegerină și prognosticul pe termen lung la pacienții cu sindroame coronariene acute. J Am Coll Cardiol 51:627, 2008.

Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P și colab.: Evaluarea biomarkerilor cardiaci multipli în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Observații din studiul MERLIN-TIMI 36. Eur Heart J 32:697, 2011.

Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Abordarea multimarker a stratificării riscului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: evaluarea simultană a troponinei I, proteinei C-reactive și peptidei natriuretice de tip B. *Circulation* 105:1760, 2002.

Braunwald E: Angina instabilă. O clasificare. *Circulation* 80:410, 1989.

Testare neinvazivă

Karha J, Gibson CM, Murphy SA și colab.: Siguranța testării de stres în timpul evoluției anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără supradenivelare. *Am J Cardiol* 94:1537, 2004.

Ariyarajah V, Malinski M, Zieroth S și colab: Stratificarea riscului pentru insuficiența cardiacă recurentă la pacienții post-infarct miocardic cu anomalie electrocardiografică și ecocardiografică atrială stângă. *Am J Cardiol* 101:1373, 2008.

Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M și colab.: Insuficiență mitrală funcțională după un prim sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: Contribuție la insuficiența cardiacă congestivă. *Eur Heart J* 28:2866, 2007.

Bedetti G, Gargani L, Sicari R și colab.: Comparatie a valorii prognostice a scorului de risc ecografic [corectat] cu scorurile de risc Thrombolysis in Myocardial Infarct (TIMI) și Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) în sindromul coronarian acut. *Am J Cardiol* 106:1709, 2010.

Bennett KM, Hernandez AF, Chen AY și colab.: Insuficiență cardiacă cu funcție sistolică a ventriculului stâng conservată printre pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. *Am J Cardiol* 99:1351, 2007.

Lee AP, Zhang Q, Yip G și colab.: Dissincronia mecanică LV în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată care complică sindromul coronarian acut. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:348,

2011.

Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, și colab.: Caracteristicile angiografiei tomografice computerizate ale plăcilor aterosclerotice care duc ulterior la sindromul coronarian acut. *J Am Coll Cardiol* 54:49, 2009.

Litt HI, Gatsonis C, Snyder B și colab.: Angiografia CT pentru evacuarea în siguranță a pacienților cu posibile sindroame coronariene acute. *N Engl J Med* 366:1393, 2012.

Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A și colab.: Studiul CT-STAT (Angiografie coronariană computerizată pentru triajul sistematic al pacienților cu durere toracică acută la tratament). *J Am Coll Cardiol* 58:1414, 2011.

Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA și colab: Angiografia CT coronariană versus evaluarea standard în durerea toracică acută. N Engl J Med 367:2375, 2012.

Raman SV, Simonetti OP, Winner MW 3rd, et al: Rezonanța magnetică cardiacă cu imagistica edem identifică miocardul la risc și prezice un rezultat mai rău la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. J Am Coll Cardiol 55:2480, 2010.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, și colab.: Comparatie a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban. N Engl J Med 344:1879, 2001.

Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, și colab.: Impactul componentelor plăcii asupra fenomenului de nereflux după desfășurarea stentului la pacienții cu sindrom coronarian acut: O histologie virtuală - analiză cu ultrasunete intravasculare. Eur Heart J 32:2059, 2011.

Kato K, Yonetsu T, Kim SJ și colab.: Comparatie a caracteristicilor plăcii coronariene nonculprit între pacienții cu și fără diabet: un studiu de tomografie cu coerență optică cu 3 vase. JACC Cardiovasc Interv 5:1150, 2012.

Evaluare a riscurilor

Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene. N Engl J Med 364:226, 2011.

Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ și colab.: proteină C reactivă și plăci de artere coronare complexe multiple la pacienții cu angină instabilă primară. Ateroscleroza 164:355, 2002.

Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al: Al doilea Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 27:2285, 2006.

Goldberg RJ, Currie K, White K și colab.: Rezultate de șase luni într-un registru multinațional al pacienților spitalizați cu un sindrom coronarian acut (Registrul global al evenimentelor coronariene acute [GRACE]). Am J Cardiol 93:288, 2004.

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 284:835, 2000.

Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW și colab.: Predictorii de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. Anchetatorii PURSUIT. Circulation 101:2557, 2000.

Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, și colab.: Predicția riscului de deces și infarct miocardic în cele șase luni după prezentarea cu sindrom coronarian acut: studiu observațional multinațional prospectiv (GRACE). *BMJ* 333:1091, 2006.

Garcia S, Canoniero M, Peter A și colab.: Corelația scorului de risc TIMI cu severitatea angiografică și amploarea bolii coronariene la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare. *Am J Cardiol* 93:813, 2004.

Mega JL, Morrow DA, Sabatine MS și colab.: Corelația dintre scorul de risc TIMI și constatările angiografice cu risc ridicat în sindroamele coronariene acute fără denivelări ST. *Am Heart J* 149:846, 2005.

Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD și colab.: Aplicarea indicelui de risc de tromboliza în infarctul miocardic în infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST: evaluarea pacienților în Registrul național al infarctului miocardic. *J Am Coll Cardiol* 47:1553, 2006.

Conducerea generală

Mathews R, Peterson ED, Li S și colab.: Utilizarea transportului de servicii medicale de urgență printre pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST: Constatări din Registrul național de date cardiovasculare privind rezultatele intervenției tratamentului coronarian acut Registrul de rețea-Get With the Guidelines. *Circulație* 124:154, 2011.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al: Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:2999, 2011.

Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Prezentare generală a rezultatelor studiilor clinice randomizate în bolile de inimă. II. Angina instabilă, insuficiența cardiacă, prevenirea primară cu aspirină și modificarea factorilor de risc. *JAMA* 260:2259, 1988.

Chen ZM, Pan HC, Chen YP și colab.: Metoprolol intravenos timpuriu apoi oral la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. *Lancet* 1622, 2005.

Grupul de cercetare multicentric cu diltiazem postinfarct: efectul diltiazem asupra mortalității și reinfarctului după infarctul miocardic. *N Engl J Med* 319:385, 1988.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 2011 ACCF/AHA actualizat concentrat încorporat în ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 123:e426, 2011.

Cohn JN, Ziesche S, Smith R și colab.: Efectul antagonistului de calciu felodipină ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu enalapril: V-HeFT III. Grupul de studiu Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT). *Circulation* 96:856, 1997.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL și colab.: Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc ridicat. *N Engl J Med* 359:2417, 2008.

Morrow DA, Scirica BM, Karwadowska-Prokopczuk E, și colab: Efectele ranolazinei asupra evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST: studiul randomizat MERLIN-TIMI 36. *JAMA* 297:1775, 2007.

Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, și colab: Eficacitatea ranolazinei la pacienții cu observații de angină cronică din MERLIN-TIMI randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Eficiență metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în tridromurile coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST). *J Am Coll Cardiol* 53:1510, 2009.

Terapie antiplachetare și anticoagulante

Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. *BMJ* 324:71, 2002.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST (actualizarea ghidului din 2007 și înlocuirea actualizării concentrate din 2011): Un raport al Fundației Americane de Cardiologie a Ghidurilor de Practică a Colegiului American de Cardiologie/American Force. Tiraj 126:875, 2012. 2012.

Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, și colab: Comparații de doze de clopidogrel și aspirină în sindroamele coronariene acute. *N Engl J Med* 363:930, 2010.

Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al: Ticagrelor în comparație cu clopidogrel în funcție de regiune geografică în studiul PLATO (Plelet Inhibition and Patient Outcomes). *Circulație* 544:2011.

Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD și colab.: Activarea trombocitelor indusă de acid arahidonic rezidual printr-o cale dependentă de adenzin difosfat, dar independentă de ciclooxigenază-1 și ciclooxigenază-2: un studiu de 700 de pacienți a rezistenței la aspirină. *Circulation* 113:2888, 2006.

Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI și colab.: Biosinteza tromboxanului rezistent la aspirina și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. *Circulation* 105:1650, 2002.

Cattaneo M: noi blocante P2Y12. *J Thromb Haemost* 7 (Suppl 1):262, 2009.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR și colab: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 345:494, 2001.

Yusuf S, Mehta SR, Zhao F și colab: Efecte precoce și târzie ale clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. Circulation 107:966, 2003.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Efectele pretratamentului cu clopidogrel și aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: studiul PCI-CURE. Lancet 358:527, 2001.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Tiraj 124:e574, 2011.

Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW și colab.: Clopidogrel cu doză dublă versus doză standard și aspirină cu doză mare versus doză mică la persoanele supuse intervenției coronariene percutanate pentru sindroame coronariene acute (CURRENT-OASIS 7): Un studiu factorial randomizat. Lancet 376:1233, 2010.

Siller-Matula JM, Huber K, Christ G și colab.: Impactul dozei de încărcare a clopidogrelului asupra rezultatului clinic la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: o revizuire sistematică și meta-analiză. Inima 97:98, 2011.

Berger JS, Frye CB, Harshaw Q și colab.: Impactul clopidogrelului la pacienții cu sindroame coronariene acute care necesită intervenție chirurgicală de bypass coronarian: O analiză multicentrică. J Am Coll Cardiol 52:1693, 2008.

Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, et al: Pacienții cu răspuns slab la tratamentul cu tienopiridină sau cu diabet zaharat au niveluri mai scăzute de metabolit activ circulant, dar trombocitele lor răspund normal la metabolitul activ adăugat ex vivo. J Am Coll Cardiol 52:1968,

2008.

Bonello L, Tantry US, Marcucci R și colab.: Consens și direcții viitoare privind definirea reactivității trombocitelor ridicate la adenozin difosfat la tratament. J Am Coll Cardiol 56:919,

2010.

Cuisset T, Frere C, Quilici J și colab.: Valori predictive ale agregării induse de adenozin difosfat post-tratament și indicele fosfoproteinelor stimulate de vasodilatator pentru tromboza stentului după sindromul coronarian acut la pacienții tratați cu clopidogrel. Am J Cardiol 104:1078, 2009.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab: Polimorfismele citocromului p-450 și răspunsul la clopidogrel. N Engl J Med 360:354, 2009.

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, și colab.: determinanți genetici ai răspunsului la clopidogrel și evenimente cardiovasculare. N Engl J Med 363:2009.

Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al: Reactivitatea trombocitelor și rezultatele cardiovasculare după intervenția coronariană percutanată: O analiză dependentă de timp a răspunsului de măsurare cu un test VerifyNow P2Y12: Impactul asupra trombozei și siguranței (GRAVITAS). Circulație 124:1132, 2011.

Parodi G, Marcucci R, Valenti R și colab: Reactivitate trombocitară reziduală ridicată după încărcarea cu clopidogrel și evenimente cardiovasculare pe termen lung în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute supuse PCI. JAMA 306:1215, 2011.

Collet JP, Cuisset T, Range G și colab.: Monitorizare la pat pentru ajustarea terapiei antiplachetare pentru stentarea coronariană. N Engl J Med 367:2100, 2012.

Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL al treilea și colab.: Dozarea clopidogrelului pe baza genotipului CYP2C19 și efectul asupra reactivității trombocitelor la pacienții cu boală cardiovasculară stabilă. JAMA 306:2221, 2011.

Zuern CS, Geisler T, Lutinsky N și colab.: Efectul comedicației cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) asupra agregării trombocitelor reziduale post-intervenționale la pacienții supuși stentului coronarian tratați prin terapie antiplachetă dublă. Tromb Res 125:e51, 2010.

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF și colab.: Clopidogrel cu sau fără omeprazol în boala coronariană. N Engl J Med 363:1909, 2010.

Goodman SG, Clare R, Pieper KS și colab: Asocierea utilizării inhibitorului pompei de protoni asupra rezultatelor cardiovasculare cu clopidogrel și ticagrelor: Perspective din studiul privind inhibiția trombocitară și rezultatele pacientului. Tiraj 125:978, 2012.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 357:2001, 2007.

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ și colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei antiplachetare orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel - Tromboliza în infarctul miocardic 318, 21.

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate pentru infarct miocardic cu supradenivelare de ST (TRITON-TIMI 38): studiu controlat dublu-orb, randomizat. Lancet 373:723, 2009.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab.: Polimorfisme genetice ale citocromului P450 și răspunsul la prasugrel: relație cu rezultatele farmacocinetice, farmacodinamice și clinice. *Circulație* 119:2553, 2009.

Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel cu doze mari de încărcare și de întreținere la pacienții cu intervenție coronariană percutanată planificată: Prasugrel în comparație cu Clopidogrel pentru inhibarea activării și agregării trombocitelor - Tromboliza în infarctul miocardic. *Circulație* 116:2923, 2007.

Roe MT, Armstrong PW, Fox KA și colab: Prasugrel versus clopidogrel pentru sindroame coronariene acute fără revascularizare. *N Engl J Med* 367:1297, 2012.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045, 2009.

Tricoci P, Huang Z, Held C și colab: antagonist al receptorilor de trombină vorapaxar în sindroamele coronariene acute. *N Engl J Med* 366:20, 2012.

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 366:1404, 2012.

Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. *Lancet* 359:189, 2002.

Investigatorii studiului privind inhibarea receptorilor plachetar în gestionarea sindromului ischemic la pacienții limitați de semne și simptome instabile (PRISM-PLUS): o comparație a aspirinei plus tirofiban cu aspirină plus heparină pentru angina instabilă. *N Engl J Med* 338:1498, 1998.

Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia Integrilin: inhibarea glicoproteinei trombocitelor IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii procesului PURSUIT. *N Engl J Med* 339:436, 1998.

Simons ML: Efectul abciximabului blocantului receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa asupra evoluției la pacienții cu sindroame coronariene acute fără revascularizare coronariană precoce: studiul randomizat GUSTO IV-ACS. *Lancet* 357:1915, 2001.

Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ și colab.: Abciximab la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel: studiul randomizat ISAR-REACT 2. *JAMA* 295:1531, 2006.

Wang TY, White JA, Tricoci P, și colab: Utilizarea în amonte a clopidogrelului și eficacitatea și siguranța tratamentului precoce cu eptifibatidă la pacienții cu sindrom coronarian acut: o analiză din inhibarea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST (ACS trial precoce). *Circulație* 123:722, 2011.

Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, și colab.: Inițierea de rutină în amonte vs utilizarea selectivă amânată a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: Studiul ACUITY Timing. JAMA 297:591, 2007.

Giugliano RP, White JA, Bode C și colab.: eptifibatidă provizorie precoce versus întârziată în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 360:2176, 2009.

Tricoci P, Newby LK, Hasselblad V și colab.: Utilizarea în amonte a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa cu molecule mici la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: O prezentare sistematică a studiilor clinice randomizate. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 4:448,

2011.

Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al: Aspirina, heparina sau ambele pentru a trata angina acuta instabila. N Engl J Med 319:1105, 1988.

Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K și colab.: Heparină nefracționată și heparină cu greutate moleculară mică în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: O meta-analiză. Lancet 355:1936, 2000.

Rich JD, Maraganore JM, Young E, et al: Heparin resistance in acute coronary syndromes. J Thromb Thrombolysis 23:93, 2007.

Warkentin TE, Kelton JG: Aspecte temporale ale trombocitopeniei induse de heparină. N Engl J Med 344:1286, 2001.

Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP și colab: Enoxaparina previne moartea și evenimentele ischemice cardiace în angina instabilă/infarctul miocardic fără undă Q. Rezultatele studiului 11B privind tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). Circulation 100:1593, 1999.

Drouet L, Bal dit Sollier C, Martin J: Adăugarea intravenoasă de heparină nefracționată la enoxaparina standard determină o anticoagulare excesivă nedetectată de timpul de coagulare activat: Rezultatele studiului STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX). Am Heart J 158:177,

2009.

Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, și colab.: Eficacitatea și siguranța heparinei enoxaparinei cu greutate moleculară mică în comparație cu heparina nefracționată în spectrul sindromului coronarian acut: o meta-analiză. Eur Heart J 28:2077, 2007.

Stone GW, McLaurin BT, Cox DA și colab: Bivalirudin pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 355:2203, 2006.

Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S și colab.: Efectele fondaparinuxului asupra mortalității și reinfarctului la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiu randomizat OASIS-6. JAMA 295:1519, 2006.

Steg PG, Jolly SS, Mehta SR și colab.: Heparină nefracționată cu doză mică față de doză standard pentru intervenția coronariană percutanată în sindroamele coronariene acute tratate cu fondaparinux: studiul randomizat FUTURA/OASIS-8. JAMA 304:1339, 2010.

Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P și colab.: Otamixaban pentru tratamentul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST (SEPIA-ACS1 TIMI 42): un studiu de fază 2 randomizat, dublu-orb, controlat activ. Lancet 374:787, 2009.

Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr, și colab.: Design și justificare a tratamentului sindroamelor coronariene acute cu otamixaban: un studiu dublu-orb, triplu-manichin, randomizat, în 2 etape, care compară otamixaban cu heparina nefracționată și eptifibatidă în non-segmentul ST, cu o strategie coronariană precoce cu supradenivelare a segmentului ST. Am Heart J 164:817, 2012.

Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarină, aspirină sau ambele după infarct miocardic. N Engl J Med 347:969, 2002.

Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT și colab: Risc de sângerare cu terapie unică, duală sau triplă cu warfarină, aspirină și clopidogrel la pacienții cu fibrilație atrială. Arch Intern Med 170:1433, 2010.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY și colab.: Linii directoare pentru managementul fibrilației atriale: Grupul de lucru pentru managementul fibrilației atriale al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Eur Heart J 31:2369, 2010.

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD și colab: Rivaroxaban la pacienții cu sindrom coronarian acut recent. N Engl J Med 366:9, 2012.

Alexander JH, Lopes RD, James S și colab.: Apixaban cu terapie antiplachetă după sindromul coronarian acut. N Engl J Med 365:699, 2011.

Risc de sângerare

Mehran R, Pocock S, Nikolsky E și colab.: Impactul sângerării asupra mortalității după intervenția coronariană percutanată rezultă dintr-o analiză grupată la nivel de pacient a REPLACE-2 (Evaluarea randomizată a PCI care leagă Angiomax la evenimentele clinice reduce), ACUITY (Cateterizare acută și intervenție urgentă Triage Strategie de armonizare și rearmonizare cu AMI), Stenturi în infarctul miocardic acut). JACC Cardiovasc Interv 4:654, 2011.

Giugliano RP, Giraldez RR, Morrow DA, et al: Relații între sângerare și rezultate la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST în studiul ExTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 31:2103, 2010.

Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, și colab.: Predictorii sângerării și dependența de timp a asocierii sângerării cu mortalitatea: Perspective din studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu Prasugrel-Tromboliza în infarctul miocardic (TRITON-TI38). *Circulație* 123:2681, 2011.

Subherwal S, Bach RG, Chen AY și colab.: Riscul de bază de sângerare majoră în infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST: scorul de sângerare CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines). *Circulație* 119:1873, 2009.

Jolly SS, Amlani S, Hamon M și colab.: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană sau intervenția și impactul asupra sângerării majore și evenimentelor ischemice: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor randomizate. *Am Heart J* 157:132, 2009.

Steg PG, Huber K, Andreotti F și colab.: Sângerare în sindroame coronariene acute și intervenții coronare percutanate: document de poziție a Grupului de lucru pentru tromboză al Societății Europene de Cardiologie. *Eur Heart J* 32:1854, 2011.

Management invaziv

Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN și colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane. *J Am Coll Cardiol* 48:1319, 2006.

Bauer T, Koeth O, Junger C și colab.: Efectul unei strategii invazive asupra rezultatului în spital la pacienții vârstnici cu infarct miocardic fără denivelare ST. *Eur Heart J* 28:2873, 2007.

Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS și colab.: Tratatamentul agresiv precoce versus tratamentul inițial conservator la pacienții vârstnici cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: un studiu controlat randomizat. *JACC Cardiovasc Interv* 5:906, 2012.

Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B și colab.: Angiografia precoce la pacienții cu boală renală cronică: o revizuire sistematică colaborativă. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1032, 2009.

Alfredsson J, Lindback J, Wallentin L, Swahn E: Rezultat similar cu o strategie invazivă la bărbați și femei cu sindroame coronariene acute fără elevație ST: Din sistemul web suedez pentru îmbunătățirea și dezvoltarea îngrijirii bazate pe dovezi în bolile cardiace evaluate conform terapiilor recomandate (SWEDEHEART). *Eur Heart J* 32:3128, 2011.

Swahn E, Alfredsson J, Afzal R, et al: invaziv timpuriu în comparație cu o strategie invazivă selectivă la femeile cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un substudiu al studiului OASIS 5 și o meta-analiză a studiilor randomizate anterioare. *Eur Heart J* 33:51, 2012.

O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, și colab.: Strategii de tratament invazive timpurii vs conservatoare la femei și bărbați cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: O meta-analiză. JAMA 300:71, 2008.

Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A și colab.: Timing optim al angiografiei coronariene și intervenția potențială în sindroamele coronariene acute fără denivelări ST. Eur Heart J 32:32,

2011.

Pride YB, Mohanavelu S, Zorkun C și colab.: Asociere între complicațiile angiografice și rezultatele clinice în rândul pacienților cu sindrom coronarian acut supuși intervenției coronariene percutanate: An EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) angiographic Substudy. JACC Cardiovasc Interv 5:927, 2012.

McEntegart MB, Kirtane AJ, Cristea E, et al: Evenimentele trombotice intraprocedurale în timpul intervenției coronariene percutanate la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST sunt asociate cu rezultate adverse: Analiza din trialul ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy). J Am Coll Cardiol 59:1745,

2012.

Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS și colab.: Comparatie randomizată a stenturilor cu eluție de everolimus și sirolimus la pacienții tratați cu intervenție coronariană percutanată: Organizația scandinavă pentru studii randomizate cu rezultat clinic IV (SORT OUT IV). Circulație 125:1246, 2012.

Raber L, Magro M, Stefanini GG și colab.: Tromboza stentului coronarian foarte târziu a unui stent cu eluție de everolimus de generație mai nouă în comparație cu stenturile cu eluție de droguri de generație timpurie: un studiu de cohortă prospectiv. Tiraj 125:1110, 2012.

Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D și colab.: Tromboza stent cu stenturi cu eluție de droguri și stenturi metalice goale: Dovezi dintr-o meta-analiză cuprinzătoare a rețelei. Lancet 379:1393,

2012.

Gwon HC, Hahn JY, Park KW, și colab.: Terapie antiplachetă dublă de șase luni versus 12 luni după implantarea de stenturi cu eluție medicamentoasă: Eficacitatea Xience/Promus versus Cypher pentru a reduce pierderea tardivă după stenting (EXCELENT) studiu multicentric, randomizat. Tiraj 125:505, 2012.

Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet. N Engl J Med 367:2375, 2012.

Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP și colab: Rezultate la pacienții cu boală principală stângă de novo tratați fie cu intervenție coronariană percutanată folosind stenturi cu eluție de paclitaxel, fie tratament cu bypass coronarian în studiul Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX). *Circulație* 121:2645, 2010.

Boudriot E, Thiele H, Walther T, și colab: Comparatie randomizată a intervenției coronariene percutanate cu stenturi cu eluție de sirolimus versus bypass de artere coronare în stenoza tulpină principală stângă neprotejată. *J Am Coll Cardiol* 57:538, 2011.

Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW și colab.: Calitatea vieții după PCI cu stenturi cu eliberare de medicamente sau chirurgie de bypass coronarian. *N Engl J Med* 364:1016, 2011.

Managementul lipidelor

MRC/BHF Heart Protection Studiu privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20.536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. *Lancet* 360:7, 2002.

Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J și colab.: Efectele pravastatinei la 3260 de pacienți cu angină instabilă: rezultate din studiul LIPID. *Lancet* 356:1871, 2000.

Hulten E, Jackson JL, Douglas K și colab.: Efectul terapiei precoce, intensive cu statine asupra sindromului coronarian acut: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Arch Intern Med* 166:1814, 2006.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH și colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. *N Engl J Med* 350:1495, 2004.

Ray KK, Cannon CP, Cairns R, și colab.: Timpul beneficiilor terapiei intensive cu statine în SCA: Un substudiu PROVE IT-TIMI 22. *J Am Coll Cardiol* 46:1405, 2005.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN și colab.: Implicații ale studiilor clinice recente pentru liniile directe ale grupului III de tratament pentru adulți din Programul național de educație pentru colesterol. *Circulație* 110:227, 2004.

Arai H, Hiro T, Kimura T și colab.: Scăderea mai intensă a lipidelor este asociată cu regresia aterosclerozei coronariene la pacienții diabetici cu sindrom coronarian acut - subanaliză a studiului JAPAN-ACS. *J Atheroscler Thromb* 17:1096, 2010.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J și colab.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intense a colesterolului LDL: O meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate. *Lancet* 376:1670, 2010.

Wiviott SD, Mohanavelu S, Raichlen JS, et al: Siguranța și eficacitatea atingerii nivelurilor foarte scăzute ale colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută cu rosuvastatină 40 mg pe zi (din studiul ASTEROID). Am J Cardiol 104:29, 2009.

Patti G, Cannon CP, Murphy SA și colab.: Beneficiul clinic al pretratamentului cu statine la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: o metaanaliză colaborativă la nivel de pacient a 13 studii randomizate. Circulație 123:1622, 2011.

Fonarow GC: Inițierea în spital a statinelor: profitând de „momentul de predare”. Clin J Med 70:502, 2003.

Infarctul miocardic fără supradenivelare de ST la adulții în vârstă

Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC și colab: Diferențele legate de vârstă în utilizarea terapiilor medicale și intervenționale recomandate de ghid pentru sindroamele coronariene acute: un studiu de cohortă. J Am Geriatr Soc 56:510, 2008.

Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM, et al: Pacienții vârstnici primesc un management medical și invaziv mai puțin agresiv al anginei instabile: impactul potențial al ghidurilor de practică. Arch Intern Med 158:1113, 1998.

Lopes RD, White JA, Tricoci P, și colab: Vârsta, tratament și rezultate la pacienții cu risc crescut cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: Perspective din studiul EARLY ACS. Int J Cardiol 167:2580, 2013.

Patel MR, Roe MT: Tratamentul farmacologic al pacienților vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Drugs Aging 19:633, 2002.

Alexander KP, Chen AY, Roe MT și colab.: Excesul de dozare a agenților antiplachetari și antitrombină în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. JAMA 294:3108,

2005.

Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al: 2011 ACCF/AHA axat actualizarea ghidurilor pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără denivelare ST (actualizarea ghidului din 2007): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 123:2022, 2011.

Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al: Efectul managementului invaziv precoce de rutină asupra rezultatului pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Ann Intern Med 141:186, 2004.

Infarctul miocardic fără supradenivelare a ST la femei

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:e2, 2012.

Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al: Ghidurile bazate pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei: actualizare 2007. J Am Coll Cardiol 49:1230, 2007.

Pepine CJ: Boala cardiacă ischemică la femei. J Am Coll Cardiol 47:S1, 2006.

Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, și colab.: Expresia diferențială a biomarkerilor cardiaci în funcție de gen la pacienții cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: A TACTICS-TIMI 18 (Tratați angina pectorală cu Aggrastat și determinați costul terapiei cu o strategie invazivă sau conservatoare de infarct miocardic)-Infarct miocardic 18. Circulație 109:580, 2004.

Handberg E, Johnson BD, Arant CB și colab: Insuficiența reactivității vasculare coronariene și a capacității funcționale la femei: Rezultatele studiului de evaluare a sindromului ischemic al femeilor NHLBI (WISE). J Am Coll Cardiol 47:S44, 2006.

Shaw LJ, Olson MB, Kip K și colab.: Valoarea capacității funcționale estimate în estimarea rezultatului: Rezultatele studiului de evaluare a sindromului ischemiei la femei (WISE) sponsorizat de NHBLI. J Am Coll Cardiol 47:S36, 2006.

Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE și colab.: Perspective din studiul de evaluare a sindromului ischemiei la femei (WISE) sponsorizat de NHLBI: Partea a II-a: Diferențele de gen în prezentare, diagnostic și rezultat în ceea ce privește patofiziologia bazată pe gen a aterosclerozei și a bolii coronariene macrovasculare și microvasculare. J Am Coll Cardiol 47:S21,

2006.

Alexander KP, Chen AY, Newby LK și colab.: Diferențe de sex în sângerarea majoră cu inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa: Rezultatele inițiativei CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines). Circulație 114:1380, 2006.

Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP și colab.: Eficacitatea și siguranța relativă a clopidogrel la femei și bărbați: o meta-analiză colaborativă specifică sexului. J Am Coll Cardiol 54:1935, 2009.

Truong QA, Murphy SA, McCabe CH, et al: Beneficiul terapiei intensive cu statine la femei: Rezultate de la PROVE IT-TIMI 22. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 4:328, 2011.

Infarctul miocardic fără supradenivelare de ST la pacienții cu diabet zaharat

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011.

Atlanta, Ga, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centers for Disease Control and Prevention, 2011. (http://www.cdc.gov/diabetes/1pubs_20pdf/1pubs_2011).

Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F și colab: Implicații ale diabetului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Registrul global al evenimentelor coronariene acute. Arch Intern Med 164:1457, 2004.

Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH și colab.: Diabet și mortalitate în urma sindroamelor coronariene acute. JAMA 298:765, 2007.

Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D și colab.: Impactul sindromului metabolic asupra rezultatelor clinice ale pacienților diabetici non-diagnosticați clinic cu sindrom coronarian acut. Am J Cardiol 99:667, 2007.

Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al: Hiperglicemia și sindromul coronarian acut: o declarație științifică a Comitetului pentru Diabet al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism. Circulație 117:1610, 2008.

Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al: Coronary angioplasty in diabetic patients. Registrul de angioplastie coronariană transluminală percutanată a Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge. Circulation 94:1818, 1996.

Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ și colab.: Beneficii clinice complementare ale stentului coronarian și blocarea receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa plachetare. Evaluarea inhibării trombocitelor IIb/IIIa la investigații stenting. N Engl J Med 341:319, 1999.

Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B și colab.: Comparatie randomizată a unei doze mari de întreținere de clopidogrel la pacienții cu diabet zaharat și boală coronariană: Rezultatele studiului Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS). Circulație 115:708, 2007.

Infarctul miocardic fără supradenivelare și insuficiență renală

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010. Atlanta, Ga, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, 2010. (<http://www.cdc>).

Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K și colab.: Implicațiile prognostice ale anomaliilor funcției renale la pacienții cu sindroame coronariene acute. Circulation 106:974, 2002.

Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al: Utilizarea terapiei bazate pe dovezi în rezultatele pe termen scurt ale infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST și infarctului miocardic fără denivelare a segmentului ST la pacienții cu boală renală cronică: un raport de la National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment Network and Intervention Outcomes Network. Circulație 121:357, 2010.

Kaw D, Malhotra D: Disfuncția trombocitară și boală renală în stadiu terminal. *Semin Dial* 19:317, 2006.

Capodanno D, Angiolillo DJ: Terapia antitrombotică la pacienții cu boală cronică de rinichi. *Circulație* 125:2649, 2012.

Varianta angină și spasm coronarian

Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al: Angina pectoris. I. O formă variantă de angină pectorală; raport preliminar. *Am J Med* 27:375, 1959.

Mayer S, Hillis LD: Varianta de angină Prinzmetal. *Clin Cardiol* 21:243, 1998.

Hung MJ, Cherg WJ, Yang NI și colab: Relația nivelului de proteină C reactivă de înaltă sensibilitate cu angina pectorală vasospastică coronariană la pacienții fără boală coronariană semnificativă hemodinamic. *Am J Cardiol* 96:1484, 2005.

Park JS, Zhang SY, Jo SH și colab: Polimorfisme comune ale receptorilor adrenergici ca noi factori de risc pentru angina vasospastică. *Am Heart J* 151:864, 2006.

Sakata K, Miura F, Sugino H și colab.: Evaluarea activității nervoase simpatice regionale în angina vasospastică: Analiza scintigrafiei metaiodobenzilguanidinei marcate cu iod 123. *Am Heart J* 133:484, 1997.

Kawano H, Motoyama T, Yasue H, et al: Funcția endotelială fluctuează cu variația diurnă a frecvenței episoadelor ischemice la pacienții cu angină variantă. *J Am Coll Cardiol* 40:266, 2002.

Acikel S, Dogan M, Sari M, Kilic H, Akdemir R: Prinzmetal-variant angina in a patient using zolmitriptan and citalopram. *Am J Emerg Med* 28:257, 2010.

Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Uraoka T: Utilizarea pe scară largă a antagoniștilor de calciu cu acțiune prelungită a scăzut apariția anginei variante? *Cufă* 124:2074, 2003.

Kusniec J, Iakobishvili Z, Haim M, și colab.: Prinzmetal angina in the differenceal diagnostic of syncope. *Acute Card Care* 14:45, 2012.

Akhtar MM, Akhtar R, Akhtar A, Akhtar J: O cauză neobișnuită de întrerupere cu pierderea tranzitorie a conștienței: angina Prinzmetal. *BMJ Case Rep* 2012, 2012.

Crea F: Varianta de angină pectorală la pacienții fără ateroscleroză coronariană obstructivă: o formă benignă de spasm. *Eur Heart J* 17:980, 1996.

Petrov D, Sardowski S, Gesheva M: Creșterea ST prinmetal silențioasă legată de supradozajul cu atenolol. *J Emerg Med* 33:123, 2007.

Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, și colab.: Utilitatea cardioverter-defibrilatoare implantabile în varianta refractară a anginei pectorale complicate de fibrilație ventriculară la pacienții cu artere coronare normale angiografice. Am J Cardiol 89:1114, 2002.

Al-Sayegh A, Shukkur AM, Akbar M: Defibrilator cardioverter automat implantabil pentru tratamentul fibrilației ventriculare în urma spasmului arterei coronare: Raport de caz. Angiologie 58:122, 2007.

Bory M, Pierron F, Panagides D și colab.: Spasm al arterei coronare la pacienții cu artere coronare normale sau aproape normale. Urmărire pe termen lung a 277 de pacienți. Eur Heart J 17:1015, 1996.

Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G și colab.: Urmărirea la 3 ani a pacienților cu spasm coronarian ca cauză a sindromului coronarian acut: Urmărirea studiului CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome). J Am Coll Cardiol 57:147, 2011.

Cocaină și infarct miocardic fără supradenivelare

Lange RA, Hillis LD: Complicațiile cardiovasculare ale consumului de cocaină. N Engl J Med 345:351, 2001. 2001.

Carrillo X, Curos A, Muga R și colab: Sindromul coronarian acut și consumul de cocaină: prevalență pe 8 ani și rezultate în spital. Eur Heart J 32:1244, 2011.

Slomski A: O călătorie cu „săruri de baie” este mai ieftină decât metanfetamina sau cocaina, dar mai periculoasă. Lancet 308:2445, 2012.

@ GHIDURI

Angina instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare Robert P. Giugliano și Eugene Braunwald

În 2012, Fundația Colegiului American de Cardiologie (ACCF) și Asociația Americană a Inimii (AHA) au publicat o actualizare axată asupra ghidurilor de practică pentru managementul pacienților cu angină instabilă (UA) și infarct miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI),^{1,2} denumit și sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST (NSTEMI-ACS). Actualizarea din 2012, care a înlocuit actualizarea focalizată³ din anul precedent la ghidurile complete din 2007,⁴ reflectă acumularea rapidă de noi informații legate de terapia antitrombotică, momentul managementului invaziv, prevenirea secundară și tratamentul subgrupurilor speciale (în special la pacienții cu diabet și boală renală cronică [CKD]). Acest rezumat al ghidului evidențiază actualizările majore

conform ghidurilor, sistemul standard de clasificare ACCF/AHA fiind utilizat pentru indicații (clasele I la III) și nivelul de evidență (A la C).²

EVALUARE ȘI MANAGEMENT INIȚIAL

Pacienții care prezintă simptome care sugerează SCA nu trebuie evaluați prin telefon, ci trebuie îndrumați către o unitate medicală care permite examinarea de către un medic, evaluarea unei electrocardiograme (ECG) cu 12 derivații și testarea de laborator pentru biomarkeri cardiaci ai necrozei (clasa I; nivel de evidență: C). Figura 53G-1 prezintă un algoritm detaliat actualizat pentru evaluarea inițială, triajul și managementul pacienților cu suspiciune de SCA.

STRATIFICAREA RISCURILOR PRECOCE

Recomandări clasa I

Determinarea clinică rapidă a riscului de boală coronariană obstructivă (adică, mare, intermediară sau scăzută) ar trebui făcută la toți pacienții cu disconfort toracic sau alte simptome care sugerează un SCA și luate în considerare în managementul pacientului. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu disconfort toracic sau alte simptome ischemice trebuie să fie supuși unei stratificări precoce a riscului pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, deces sau infarct miocardic repetat [IM]), care se concentrează pe istoric, inclusiv simptome anginoase, constatări la examenul fizic, constatări la ECG și biomarkeri ai leziunii cardiace, iar rezultatele trebuie luate în considerare în managementul pacientului. (Nivel de evidență: C.)

Un ECG cu 12 derivații trebuie obținut și prezentat unui medic de urgență cu experiență cât mai curând posibil după sosirea la departamentul de urgență (UR), cu un obiectiv de 10 minute până la sosirea la ED pentru toți pacienții cu disconfort toracic (sau echivalent anginos) sau alte simptome care sugerează SCA. (Nivel de evidență: B.)

Dacă ECG inițial nu este diagnostic, dar pacientul rămâne simptomatic și SCA este foarte suspectată clinic, trebuie obținute ECG-uri în serie, inițial la intervale de 15 până la 30 de minute, pentru a detecta potențialul de dezvoltare a supradenivelării sau depresiei segmentului ST. (Nivel de evidență: B.)

Biomarkerii cardiaci trebuie măsurați la toți pacienții cu disconfort toracic compatibil cu un SCA. (Nivel de evidență: B.)

O troponină specifică cardiacă este markerul preferat și, dacă este disponibil, ar trebui măsurată la toți pacienții cu disconfort toracic compatibil cu un SCA. (Nivel de evidență: B.)

Pacienților cu biomarkeri cardiaci negativi în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor compatibile cu un SCA ar trebui să li se remăsoare biomarkerii în intervalul de timp de 8 până la 12 ore după debutul simptomelor. (Nivel de evidență: B.)

Evaluarea inițială a unui pacient cu un SCA suspectat ar trebui să includă luarea în considerare a cauzelor noncoronare ale dezvoltării simptomelor inexplicabile. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

Utilizarea modelelor de stratificare a riscului, cum ar fi scorul de risc TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarct) sau GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) sau modelul de risc PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), poate fi utilă pentru a asista pacienții în luarea deciziilor. (Nivel de evidență: B.)

Este rezonabil să se remăsoare biomarkerii pozitivi la intervale de 6 până la 8 ore de două până la trei ori sau până când nivelurile au atins vârful ca indice al mărimii infarctului și dinamicii necrozei. (Nivel de dovezi: B)

Este rezonabil să se obțină derivații ECG suplimentare V7 până la V9 la pacienții al căror ECG inițial este nedagnostic pentru a exclude IM secundar ocluziei arterei circumflexe stângi. (Nivel de dovezi: B)

Monitorizarea continuă a ECG cu 12 derivații este o alternativă rezonabilă la înregistrările în serie cu 12 derivații la pacienții al căror ECG inițial este nedagnostic. (Nivel de dovezi: B)

Clasa IIb

Pentru pacienții observați în decurs de 6 ore de la simptomele care sugerează un SCA, poate fi luată în considerare o modificare de 2 ore a fracției MB a creatinkinazei în combinație cu o modificare de 2 ore a troponinei. (Nivel de dovezi: B)

Măsurarea peptidei natriuretice de tip B (BNP) sau NT-pro-BNP poate fi luată în considerare pentru a suplimenta evaluarea riscului global la pacienții cu suspiciune de SCA. (Nivel de evidență: B.)

ÎNGRIJIRI SPITALARE PRECOCE

Recomandările de clasa I pentru terapia anti-ischemică din actualizarea ghidului din 2012 sunt similare cu cele din ghidurile anterioare și includ monitorizarea continuă a ECG, oxigen suplimentar la pacienții selectați cu hipoxemie sau detresă respiratorie, nitrați, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor de angiotensină. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, altele decât aspirina, nu trebuie utilizate deoarece cresc riscul de mortalitate, reinfarct, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și ruptură miocardică.

Au fost aduse trei modificări importante în recomandările privind terapia antiplachetă orală în actualizarea ghidului, și anume (1) adăugarea de prasugrel ca opțiune la pacienții tratați prin intervenție coronariană percutanată (ICP), (2) adăugarea de ticagrelor la pacienții gestionați medical sau cu o strategie invazivă și (3) modificarea duratei P2Y12 până la

terapia cu inhibitor N-12S până la luni. În schimb, recomandările privind terapia anticoagulante nu s-au schimbat substanțial în actualizarea din 2012.

CONSERVATOR INITIAL VERSUS

STRATEGII INVAZIVE

Clasa I

O strategie invazivă precocă este indicată la pacienții cu UA/NSTEMI care prezintă angină refractară sau instabilitate hemodinamică sau electrică (fără afecțiuni comorbide grave sau contraindicații la astfel de proceduri). (Nivel de evidență: B.)

O strategie invazivă precocă (adică angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) este indicată la pacienții stabiliți inițial cu UA/NSTEMI (fără afecțiuni comorbide grave sau contraindicații la astfel de proceduri) care au risc crescut de evenimente clinice (nivel de evidență: A). Pentru a evalua riscul clinic, ghidurile susțin utilizarea unui model de stratificare a riscului, cum ar fi scorul de risc TIMI5 sau GRACE6 sau modelul de risc PRUSUIT.7 (Clasa IIa, nivel de evidență: B.)

Clasa IIa

Este rezonabil să se aleagă o strategie invazivă precocă (în decurs de 12 până la 24 de ore de la internare) pentru pacienții stabiliți inițial cu risc ridicat cu UA/NSTEMI. Pentru pacienții care nu prezintă un risc ridicat, o abordare invazivă întârziată este, de asemenea, rezonabilă. (Nivel de dovezi: B)

Clasa IIb

La pacienții stabiliți inițial, o strategie inițial conservatoare (adică o strategie invazivă selectivă) poate fi considerată ca strategie de tratament pentru pacienții cu UA/NSTEMI (fără afecțiuni comorbide grave sau contraindicații pentru astfel de proceduri) care au risc crescut de evenimente clinice, inclusiv cei care sunt pozitivi la troponină. (Nivel de evidență: B.)

Clasa III: Niciun beneficiu

O strategie invazivă precocă (adică, angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) nu este recomandată la pacienții cu afecțiuni comorbide extinse (de exemplu, insuficiență hepatică sau pulmonară, cancer) la care riscurile asociate revascularizării și afecțiunilor comorbide sunt probabil să depășească beneficiile revascularizării. (Nivel de evidență: C.)

O strategie invazivă precocă (adică, angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) nu este recomandată la pacienții cu durere toracică acută și probabilitate scăzută de SCA. (Nivel de evidență: C.)

O strategie invazivă precoce (adică, angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) nu trebuie efectuată la pacienții care nu vor consimți la revascularizare, indiferent de constatări. (Nivel de evidență: C.)

ÎNGRIJIRI SPITALARE Târzie, EXTRARARE ȘI EXTRARARE POSTSPITALIALĂ

Tabelele 53G-1 și 53G-2 revizuiesc recomandările privind revascularizarea coronariană chirurgicală și percutanată.

TERAPIA MEDICALĂ PE TERMEN LUNG

SI PREVENIRE SECUNDARA

Terapia antiagregant plachetar

Pentru pacienții cu UA/NSTEMI tratați medical fără stentare, aspirina (sau o tienopiridină la pacienții cu alergii la aspirină) trebuie prescrisă pe termen nelimitat. (Nivel de evidență: A.) Clopidogrel (75 mg/zi) sau ticagrelor (90 mg de două ori pe zi, doza de aspirină nu trebuie să depășească 100 mg pe zi) trebuie prescrise până la 12 luni. (Nivel de evidență: B.)

Pentru pacienții cu UA/NSTEMI tratați cu un stent (stent bare-metal BMS] sau stent cu eluție de medicament [DES]), aspirina trebuie continuată pe termen nelimitat (nivel de evidență: A). Durata și doza de întreținere a terapiei cu inhibitori ai receptorului P2Y12 trebuie să fie după cum urmează:

Clopidogrel, 75 mg pe zi, prasugrel, 10 mg pe zi (luați în considerare 5 mg la pacienții cu greutatea <60 kg) sau ticagrelor, 90 mg de două ori pe zi, trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni la pacienții care primesc DES și până la 12 luni pentru cei cărora li se administrează BMS. (Nivel de evidență: B.)

Dacă riscul de morbiditate din cauza sângerării depășește beneficiile anticipate oferite de terapia cu inhibitori ai receptorului P2Y12, trebuie luată în considerare întreruperea mai devreme. (Nivel de evidență: C.)

Clopidogrel, 75 mg pe zi (nivel de evidență: B), prasugrel, 10 mg pe zi (la pacienții tratați cu PCI) (nivel de evidență: C) sau ticagrelor, 90 mg de două ori pe zi (nivel de evidență: C), trebuie administrate la pacienții care se recuperează de UA/NSTEMI atunci când aspirina este contraindicată sau nu este tolerată la hipersensibilitate gastrointestinală sau la administrarea gastro-intestinală (hipersensibilitate sau toleranță gastrointestinală). agenți precum inhibitorii pompei de protoni).

Clasa IIa

1. După PCI este rezonabil să se utilizeze 81 mg/zi de aspirină, de preferință față de doze mai mari de întreținere. (Nivel de dovezi: B)

Clasa IIb

1. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI care au indicație pentru anticoagulare, adăugarea de warfarină poate fi rezonabilă pentru a menține un

BPOC severă, invaliditate din cauza unui accident vascular cerebral anterior, intervenție chirurgicală cardiacă anterioară; Risc estimat de STS pentru mortalitate operatorie >2%)

III: Daune — Pentru SIHD la pacienții (față de efectuarea CABG) cu anatomie nefavorabilă pentru PCI și care B

sunt candidați buni pentru CABG

Boala a trei vase cu sau fără boala arterială descendentă anterioară stângă proximală

CABG I B

Ila—Este rezonabil să alegeți CABG în locul PCI la pacienții cu CAD complex cu 3 vase (de exemplu, SINTAXA B

scor >22) care sunt candidați buni pentru CABG

PCI IIb - De beneficiu incert B

Boala a două vase cu boală arterială descendentă anterioară stângă proximală*

CABG I B

PCI IIb - De beneficiu incert B

Boala a două vase fără boală arterială descendentă anterioară stângă proximală*

CABG Ila - Cu ischemie extinsă B

IIb - De beneficiu incert fără ischemie extinsă C

PCI IIb - De beneficiu incert B

Boala arterială descendentă anterioară stângă proximală cu un singur vas

CABG Ila - Cu LIMA pentru beneficii pe termen lung B

PCI IIb - De beneficiu incert B

Boala cu un singur vas fără boală arterială descendentă anterioară stângă proximală

CABG III: Daune B

PCI III: Daune B

Disfuncție ventriculară stângă

CABG IIa - EF de 35% până la 50% B

B principal stâng semnificativ

PCI Date insuficiente

Supraviețuitorii morții subite cardiace cu presupusă tahicardie ventriculară mediată de ischemie

CABG I B

PCI I C

Fără criterii anatomice sau fiziologice pentru revascularizare

CABG III: Daune B

PCI III: Daune B

Orientări. J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Sindroame coronariene acute fără denivelări ST

raportul internațional normalizat [INR] de 2,0 la 3,0. (Nivel de evidență: B.) Este de preferat un INR țintă de 2,0 până la 2,5 în timp ce se administrează terapie antiplachetă duală, în special la pacienții în vârstă și cei cu risc crescut de sângerare.

Warfarină

Clasa I

1. Utilizarea warfarinei în asociere cu terapia cu aspirină și/sau cu inhibitori ai receptorului P2Y₁₂ este asociată cu un risc crescut de sângerare, iar pacienții și clinicienii trebuie să urmărească sângerarea, în special sângerare gastrointestinală, și să solicite evaluare medicală pentru dovezi de sângerare. (Nivelul dovezilor: A!)

GRUPURI SPECIALE

Diabet zaharat

Clasa I

1. Tratamentul medical în faza acută a UA/NSTEMI și deciziile cu privire la efectuarea testelor de stres, angiografie și revascularizare ar trebui să fie similare la pacienții cu și fără diabet zaharat. (Nivelul dovezilor: A.)

Clasa IIa

Pentru pacienții cu UA/NSTEMI și boală multivasală, bypass-ul coronarian (CABG) cu utilizarea arterelor mamare interne poate fi mai benefică decât PCI la pacienții tratați pentru diabet zaharat. (Nivel de dovezi: B)

PCI este rezonabilă pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu diabet zaharat, boală cu un singur vas și ischemie inductibilă. (Nivel de evidență: B.)

Boală cronică de rinichi

Clasa I

1. Clearance-ul creatininei trebuie estimat la pacienții cu AU/NSTEMI, iar dozele de medicamente eliminate renal trebuie ajustate în funcție de datele farmacocinetice pentru anumite medicamente. (Nivel de evidență: B.)

Pacienții supuși cateterismului cardiac cu substanțe de contrast trebuie să primească o hidratare pregătitoare adecvată. (Nivel de evidență: B.)

Calcularea raportului volum de contrast-clearance-ul creatininei este utilă pentru a prezice volumul maxim de substanțe de contrast care poate fi administrat fără a crește semnificativ riscul de nefropatie indusă de contrast. (Nivel de evidență: B.)

Clasa IIa

1. O strategie invazivă este rezonabilă pentru pacienții cu IRC ușoară (stadiul 2) și moderat (stadiul 3). (Nivel de evidență: B.) (Nu există date suficiente privind beneficiul sau riscul asociat cu o strategie invazivă la pacienții cu UA/NSTEMI și CKD avansată [stadiile 4 și 5].)

Referințe

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 Actualizare concentrată ACCF/AHA încorporată în ghidurile ACCF/AHA 2007 pentru gestionarea pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără elevație ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/Task Force on Practice Guidelines al Asociației Americane de Inimă. J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST (actualizarea ghidului din 2007 și înlocuirea actualizării concentrate din 2011): Un raport al Fundației American College of Cardiology Guidelines/American Force Association on Heart Guidelines. Circulație 126:875, 2012.

Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al: 2011 ACCF/AHA axat actualizare a ghidurilor pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST (actualizarea ghidului din 2007): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force, dezvoltat în colaborare cu Emergency Society Guidelines of the Medical Colleges Angiografie și intervenții cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 57:1920, 2011.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile pacienților pentru managementul meu de cardiopatii non-elevabile cu ST-Elevation). Infarct): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobata de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 116:e148, 2007.

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 284:835, 2000.

Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al: Un model de predicție validat pentru toate formele de sindrom coronarian acut: Estimarea riscului de deces după externare la 6 luni într-un registru internațional. JAMA 291:2727, 2004.

Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW și colab.: Predictori de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. Anchetatorii PURSUIT. Circulation 101:2557, 2000.

Boala cardiacă ischemică stabilă

David A. Morrow și William E. Boden

MĂRÂREA PROBLEMEI, 1182

ANGINA PECTOR STABILĂ, 1182

Manifestări clinice, 1182

Diagnosticul diferențial al durerii toracice, 1183 Fiziopatologie, 1184

EVALUARE ȘI MANAGEMENT, 1185

Testare noninvazivă, 1185

Cateterizare, angiografie și arteriografie coronariană, 1189

Istoria naturală și stratificarea riscurilor, 1189 Management medical, 1191

Managementul farmacologic al anginei, 1196 Abordări de revascularizare în stabil

Boala cardiacă ischemică, 1206

Intervenție coronariană percutanată, 1208 Bypass coronarian, 1212

ALTE MANIFESTĂRI ALE BOLII CORONARIANE, 1222

Durere toracică cu o coronariană normală

Arteriograma, 1222

Ischemia miocardică tăcută, 1223

Insuficiența cardiacă în boala cardiacă ischemică, 1225

PERSPECTIVE FUTURE, 1227

REFERINȚE, 1227

GHIDURI, 1231

Boala cardiacă ischemică stabilă (SIHD) este cel mai frecvent cauzată de placa ateromatoasă care obstrucționează sau îngustează treptat una sau mai multe artere coronare epicardice. Patogenia aterosclerozei este descrisă în capitolul 41. Cu toate acestea, alți contributory, cum ar fi disfuncția endotelială, boala microvasculară și vasospasmul, pot exista, de asemenea, singuri sau în combinație cu ateroscleroza coronariană și pot fi cauza dominantă a ischemiei miocardice la unii pacienți (fig. 54-1).^{1, 2} Ateroscleroza coronariană reprezintă o vedere prea simplificată.^{1,2}

Factorii care predispun la ateroscleroza coronariană sunt discutați în capitolul 42, controlul fluxului sanguin coronarian în capitolul 49, infarctul miocardic (IM) cu supradenivelare a segmentului ST în capitolele 51 și 52, sindroamele coronariene acute (SCA) fără supradenivelare a segmentului ST în capitolul 53 și boala coronariană subită (BCV) 39.

Constatările clinice la pacienții cu IHD sunt foarte variabile. Disconfortul toracic este de obicei simptomul predominant în angina cronică (stabilă), angina instabilă, angina Prinzmetal (variantă), angina microvasculară și IM acut. Cu toate acestea, apar și manifestări ale IHD în care disconfortul toracic este absent sau nu este proeminent, cum ar fi ischemia miocardică asimptomatică (silențioasă), insuficiența cardiacă, aritmiile cardiace și moartea subită. În special, pot exista caracteristici ale anginei atipice sau echivalentelor anginoase care caracterizează IHD, cum ar fi disconfortul midepigastric, intoleranța la efort, dispneea și oboseala excesivă, care sunt observate mai frecvent la femei, adulții în vârstă și persoanele cu diabet. CAD obstructivă are, de asemenea, cauze nonaterosclerotice, inclusiv anomalii congenitale ale vaselor coronare, puntea miocardică, arterita coronariană în asociere cu vasculitide sistemice și CAD indusă de radiații. Ischemia miocardică și angina pectorală pot apărea și în cazul unei cereri miocardice extreme de O₂ cu sau fără CAD obstructivă subiacentă, ca în cazul bolii valvei aortice (vezi capitolul 63), cardiomiopatiei hipertrofice (vezi capitolul 66) și cardiomiopatiei dilatate idiopatice (vezi capitolul 65).

AMPLITUDINEA PROBLEMEI

Importanța IHD în societatea contemporană este atestată de numărul aproape epidemic de persoane afectate (vezi capitolul 1). Se estimează că 15.400.000 de americani au IHD, dintre care 7.800.000 au angină pectorală și 7.600.000 au avut MI.³ Pe baza datelor de la Framingham Heart Study, riscul pe viață pentru dezvoltarea CAD simptomatică după vârsta de 40 de ani este de 49% pentru bărbați și de 32% pentru femei. În 2010, IHD a reprezentat

48% din toate decesele cauzate de boli cardiovasculare și a fost cea mai frecventă cauză de deces la bărbații și femeile americani; a dus la mai mult de unul din șase decese în Statele Unite.³ Costul economic al IHD este formidabil, iar în Statele Unite, în 2010, a fost estimat la 204,4 miliarde de dolari.³ În ciuda scăderii constante a mortalității specifice vârstei cauzate de CAD în ultimele decenii, IHD este acum principala cauză de deces la nivel mondial, iar rata de CAD este de așteptat să accelereze doar atât de mult. transferarea progresivă a sarcinii către grupurile socioeconomice inferioare; Factorii contributivi includ îmbătrânirea populației, creșterea prevalenței la nivel mondial a obezității și a diabetului de tip 2 și o creștere a factorilor de risc cardiovascular la generațiile mai tinere. Organizația Mondială a Sănătății a estimat că până în 2020, numărul global de decese din cauza CAD va fi crescut de la 7,6 milioane în 2005 la 11,1 milioane (a se vedea capitolul 1).⁴

ANGINA PECTORAS STABILĂ

Manifestări clinice

Caracteristicile anginei pectorale (vezi capitolul 11)

Angina pectorală este un disconfort în piept sau în zonele adiacente cauzat de ischemia miocardică. De obicei este precipitată de efort și este asociată cu o tulburare a funcției miocardice. Infarctul miocardic acut, care este în general asociat cu durere prelungită, severă, care apare în repaus (vezi capitolul 51) și angina instabilă, care este caracterizată printr-un model accelerat de creștere a frecvenței și a tempo-ului anginei sau anginei în repaus (vezi capitolul 53), sunt discutate separat. Descrierea inițială de către Heberden a anginei ca transmitând un sentiment de „sugrumare și anxietate” este încă remarcabil de pertinentă. Alte adjective folosite frecvent pentru a descrie această suferință includ constrângerea, sufocarea, zdrobirea, grea și strângerea. La alți pacienți, calitatea senzației este mai vagă și descrisă ca un disconfort ușor asemănător presiunii, senzație de strângere, o amorțeală inconfortabilă sau o senzație de arsură. Sediul disconfortului este de obicei retrosternal, dar radiațiile sunt frecvente și apar în general pe suprafața cubitală a brațului stâng; brațul drept și suprafețele exterioare ale ambelor brațe pot fi de asemenea implicate (Fig. e54-1). Disconfortul epigastric singur sau în asociere cu presiunea în piept poate să apară și poate devesti ca indigestie. Disconfortul anginos deasupra mandibulei sau sub epigastru este rar. Echivalentele anginoase (adică, simptome de ischemie miocardică, altele decât angina), cum ar fi dispneea, leșinul, oboseala și eructațiile, sunt frecvente, în special la femei și adulții în vârstă. Un istoric de dispnee de efort anormală poate fi un indicator al IHD chiar și atunci când angina pectorală este absentă sau nu poate fi găsită nicio dovadă de CAD pe electrocardiogramă (ECG). Angina nocturnă poate fi o manifestare a anginei instabile, dar ar trebui să ridice și suspiciunea de apnee în somn (vezi capitolul 75). Angina postprandială, probabil cauzată de redistribuirea fluxului sanguin coronarian, poate fi un marker al CAD severă.

Conținut suplimentar este disponibil online la ExpertConsult.

Durere pericardică Durere esofagiană Disecția aortică Leziuni mediastinale Embolie pulmonară

Interscapular

Dureri ischemice miocardice Dureri musculo-scheletice Dureri ale vezicii biliare

Dureri pancreatice

Piept anterior inferior drept

Dureri ale vezicii biliare Distensie a ficatului Abces subdiafragmatic Pneumonie/pleurezie
Ulcer penetrant gastric sau duodenal

Embolie pulmonară Miozită acută Leziuni

Dureri ale vezicii biliare Distensie a ficatului

Arme

Durere ischemică miocardică Pericardită

Abces subdiafragmatic Pleurezie diafragmatică Boala coloanei cervicale Durere musculo-scheletică acută Sindromul de evacuare toracică

Arme

Durere ischemică miocardică Durere cervicală/coloană dorsală Sindromul de evacuare toracică

Piept anterior inferior stâng

Nevralgie intercostală Embolie pulmonară Miozită Pneumonie/pleurezie Infarct splenic
Sindrom de flexie splenică Abces subdiafragmatic Sindrom de captură precordială Leziuni

0)

3

x

0)

Q)

oi/5'

0) Q) în

0)

Pleurezie diafragmatică Pneumonie

FIGURA e54-1 Localizarea disconfortului și cauza simptomelor toracice. Localizarea anginei este de obicei retrosternală, dar radiațiile sunt frecvente. De asemenea, poate apărea o localizare epigastrică a anginei. (Modificat din Braunwald E: The history. În Zipes D, Libby P, Bonow RO, Braunwald E [eds]: Braunwald's Heart Disease. Ed. a 7-a. Philadelphia, WB Saunders, 2005.)

FIGURA 54-1 Fiziopatologia cardiopatiei ischemice. Noțiunea că boala cardiacă ischemică este sinonimă cu stenoze critice ale arterelor coronare epicardice este prea simplificată. Potențialii contributivi la boala cardiacă ischemică sunt multipli. (Modificat din Marzilli M, Bairey Merz CN, Boden WE, et al: Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: An elusive link. J Am Coll Cardiol 60:951, 2012.)

Episodul tipic de angina pectorală începe de obicei treptat și atinge intensitatea maximă într-o perioadă de câteva minute înainte de a se disipa. Este neobișnuit ca angina pectorală să atingă severitatea maximă în câteva secunde și este caracteristic faptul că pacienții cu angină pectorală preferă în general să se odihnească, să stea sau să se oprească de mers în timpul episoadelor. Disconfortul toracic în timpul mersului în frig sau în deal sugerează angina pectorală. Caracteristicile care sugerează absența anginei pectorale includ durere pleuritică, durere toracică localizată cu vârful unui deget, durere reprodusă prin mișcarea sau palparea peretelui toracic sau a brațelor și durerea constantă care durează multe ore sau, alternativ, episoade foarte scurte de durere de câteva secunde. Durerea care iradiază în extremitățile inferioare este, de asemenea, o manifestare extrem de neobișnuită a anginei pectorale.

Angina pectorală tipică este ameliorată în câteva minute prin odihnă sau prin utilizarea nitroglicerinei cu acțiune scurtă. Răspunsul la acesta din urmă este adesea un instrument de diagnostic util, deși trebuie amintit că durerea esofagiană și alte sindroame pot răspunde și la nitroglicerină. O întârziere cu mai mult de 5 până la 10 minute înainte de obținerea ameliorării cu odihnă și nitroglicerină sugerează că simptomele fie nu sunt cauzate de ischemie, fie sunt cauzate de ischemie severă, ca în cazul IM acut sau angina instabilă. Fenomenul de angină de prim efort sau de încălzire este folosit pentru a descrie capacitatea unor pacienți la care se dezvoltă angina pectorală cu efort de a continua ulterior la același nivel sau chiar mai mare de efort fără simptome după o perioadă de repaus intermediară. S-a postulat că această atenuare a ischemiei miocardice observată la efort repetat este cauzată de preconditionarea ischemică (vezi capitolul 49) și pare să necesite ischemie anterioară de intensitate cel puțin moderată pentru a induce fenomenul de angină de încălzire.

Gradarea anginei pectorale

Un sistem de gradare a severității anginei pectorale propus de Canadian Cardiovascular Society (CCS) a câștigat o acceptare pe scară largă (vezi Tabelul 11-1).⁵ Sistemul este o modificare a clasificării funcționale a New York Heart Association (NYHA), dar permite ca pacienții să fie clasificați în termeni mai specifici. Alte sisteme de notare includ o scară de activitate specifică dezvoltată de Goldman și asociații și un scor anginos dezvoltat de Califf și colegii.⁶ Scala Goldman se bazează pe costul metabolic al activităților specifice și pare a fi valabilă atunci când este utilizată atât de medici, cât și de non-medici. Scorul anginos al lui Califf și al colegilor integrează caracteristicile clinice și tempo-ul anginei împreună cu modificările undelor ST și T pe ECG și oferă informații de prognostic independente, dincolo

de cele furnizate de vârstă, sex, funcția ventriculară stângă (LV) și anatomia angiografică coronariană. O limitare a tuturor acestor sisteme de clasificare este dependența lor de observarea precisă a pacientului și toleranța foarte variată a simptomelor. Estimările funcționale bazate pe criteriile CCS au arătat o reproductibilitate de doar 73% și nu se corelează bine cu măsurile obiective ale performanței la efort.

Mecanisme. Mecanismele durerii cardiace și căile neuronale implicate sunt puțin înțelese. Se presupune că angina pectorală rezultă din episoade ischemice care excită receptorii chimiosensibili și mecanosensibili din inimă.⁷ Stimularea acestor receptori are ca rezultat eliberarea de adenzină, bradikinină și alte substanțe care excită capetele senzoriale ale fibrelor aferente simpatice și vagale.⁸ și cele cinci rădăcini toracice distale superioare ale măduvei spinării. Impulsurile sunt transmise de măduva spinării către talamus și, prin urmare, către neocortex. Datele din studiile pe animale au identificat receptorul vaniloid-1 (VR1), un senzor important pentru nocicepția somatică, să fie prezent pe terminațiile nervoase senzoriale din inimă și au sugerat că VR1 funcționează ca un traductor al ischemiei țesutului miocardic și poate juca un rol în preconditionarea ischemică.

În măduva spinării, impulsurile aferente simpatice cardiace pot converge cu impulsurile din structurile toracice somatice, care pot fi baza pentru durerea cardiacă referită - de exemplu, spre piept. În comparație, fibrele aferente vagale cardiace fac sinapse în nucleul tractului solitar al medulului și apoi coboară pentru a excita celulele tractului spinotalamic cervical superior, ceea ce poate contribui la durerea anginoasă experimentată la nivelul gâtului și maxilarului. Mai mult decât atât, intrarea vagală în nucleul tractus solitarius poate duce la stimularea impulsurilor eferente în sistemul autonom care contribuie la greață și vărsături.⁹ Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) a creierului la subiecții cu ischemie silențioasă a sugerat că transmiterea eșuată a semnalelor de la talamus la cortexul frontal poate contribui la acest fenomen cauzat de afectarea aferentă a semnalului. neuropatie autonomă. S-a propus ca ischemia silențioasă la pacienții diabetici, de exemplu, să fie legată de dezvoltarea eșuată a sistemului senzorial cardiac din cauza reducerii factorului de creștere a nervilor.⁹

Diagnosticul diferențial al durerii toracice

Tulburări esofagiene

Tulburările frecvente care pot simula sau coexista cu angina pectorală sunt refluxul gastroesofagian și tulburările de motilitate esofagiană, inclusiv spasmul difuz și esofagul spargând nuci. Pentru a agrava dificultatea de a face distincția între angina pectorală și durerea esofagiană, ambele pot fi ameliorate de nitroglicerină. Cu toate acestea, durerea esofagiană este adesea ameliorată de lapte, antiacide, alimente sau, ocazional, lichide calde.

Tulburări de motilitate esofagiană

Tulburările de motilitate esofagiană nu sunt neobișnuite la pacienții cu durere toracică retrosternală de cauză neclară și trebuie excluse sau confirmate în mod specific, dacă este posibil. Pe lângă durerile în piept, majoritatea acestor pacienți au disfagie. Atât IHD, cât și

boala esofagiană sunt entități clinice comune care pot coexista. Evaluarea diagnostică pentru o tulburare esofagiană poate fi indicată la pacienții cu IHD care au un răspuns simptomatic slab la terapia antianginoasă în absența ischemiei severe documentate.

Colica biliară

Deși simptomele viscerale sunt frecvent asociate cu ischemia miocardică (în special MI acut inferior; vezi capitolul 51), colecistita și tulburările hepatobiliare asociate pot imita, de asemenea, ischemia și trebuie întotdeauna luate în considerare la pacienții cu disconfort toracic atipic, în special la cei cu diabet. Durerea este constantă, durează de obicei 2 până la 4 ore și cedează spontan, fără simptome între atacuri. Este, în general, cel mai intens în zona abdominală superioară dreaptă, dar poate fi simțit și în epigastriu sau precordiu. Acest disconfort se referă adesea la scapula, poate radia în jurul marginii costale spre spate sau, în cazuri rare, poate fi simțit la nivelul umărului și sugerează iritație diafragmatică.

Costocondrita

În 1921, Tietze a descris pentru prima dată un sindrom de durere și sensibilitate locală, în general limitat la peretele toracic anterior și asociat cu umflarea cartilajului costal. Sindromul Tietze în toată regula (adică durerea

asociată cu umflarea sensibilă a joncțiunilor costocondrale) este mai puțin frecventă, în timp ce costocondrita care provoacă sensibilitate a joncțiunilor costocondrale (fără umflături) este relativ frecventă. Durerea la palparea acestor articulații este de obicei bine localizată și este un semn clinic util, deși palparea profundă poate provoca durere în absența costocondritei. Presiunea locală trebuie aplicată în mod obișnuit pe peretele toracic anterior în timpul examinării unui pacient cu suspiciune de angină pectorală. Deși palparea peretelui toracic reproduce adesea durerea la pacienții cu diferite afecțiuni musculo-scheletice, trebuie apreciat că sensibilitatea peretelui toracic poate fi, de asemenea, asociată și nu exclude CAD simptomatică.

Alte tulburări musculo-scheletale

Radiculita cervicală poate fi confundată cu angina pectorală. Această afecțiune poate apărea ca o durere constantă și uneori duce la un deficit senzorial. Durerea poate fi legată de mișcarea gâtului, la fel cum mișcarea umărului declanșează atacuri de durere din bursită. Ocazional, durerea care imită angina pectorală poate fi cauzată de compresia plexului brahial de către coastele cervicale, iar tendinita sau bursita care implică umărul stâng poate provoca, de asemenea, durere asemănătoare anginei. Examenul fizic poate detecta, de asemenea, durerea cauzată de mișcarea unui umăr artritic sau a unui tendon calcificat al umărului.

Alte cauze ale durerii asemănătoare anginei

Hipertensiunea pulmonară severă poate fi asociată cu durerea toracică la efort, cu caracteristicile anginei pectorale și, într-adevăr, se crede că această durere este cauzată de

ischemia ventriculară dreaptă care se dezvoltă în timpul efortului (vezi capitolul 74). Alte simptome asociate includ dispneea de efort, amețelile și sincopa. Constatările înrudite la examenul fizic, cum ar fi o ridicare parasternală, o componentă pulmonară palpabilă și puternică a celui de-al doilea sunet și hipertrofia ventriculară dreaptă pe ECG, sunt de obicei ușor de recunoscut.

Embolia pulmonară este inițial caracterizată prin dispnee ca simptom cardinal, dar poate fi prezentă și durerea toracică (vezi capitolul 73). Durerea pleuritică sugerează infarct pulmonar, iar antecedentele de exacerbare a durerii cu inspirație, împreună cu frecarea pleurală, dacă este prezentă, ajută la distingerea acesteia de angina pectorală.

Durerea pericarditei acute (vezi capitolul 71) poate fi uneori dificil de distins de angina pectorală. Cu toate acestea, pericardita tinde să apară la pacienții mai tineri, iar diagnosticul depinde de combinația de durere toracică neameliorată prin repaus sau nitroglicerină, exacerbare prin mișcare sau inspirație profundă și culcat plat; o frecare pericardică, care poate fi evanescentă; și modificări ale ECG (în special deprimarea segmentului PR și/sau anomalii difuze ale undei ST-T).

Simptomul clasic al disecției de aortă este o durere severă, adesea ascuțită, care iradiază spre spate (vezi capitolul 57).

Examenul fizic

Mulți pacienți cu SIHD au constatări normale la examenul fizic și, prin urmare, cel mai bun indiciu pentru diagnosticul de angină pectorală este istoricul clinic. Cu toate acestea, o examinare atentă poate evidenția prezența sau dovezile unor factori de risc pentru ateroscleroza coronariană sau consecințele ischemiei miocardice (vezi capitolul 11).

Fiziopatologia

Angina pectorală rezultă din ischemia miocardică, care este cauzată de un dezechilibru între necesarul miocardic de O₂ și aportul miocardic de O₂. Primul poate fi crescut de creșterea frecvenței cardiace, a stresului peretelui VS și a contractilității (vezi capitolul 49); acesta din urmă este determinat de fluxul sanguin coronarian și conținutul de O₂ arterial coronarian (Fig. 54-2). Precipitanții clinici și manifestările dezechilibrelor dintre cerere și ofertă sunt discutate în această secțiune. Patobiologia aterosclerozei este discutată în capitolul 41. Vezi Durerea toracică cu o arteriogramă coronariană normală în acest capitol și capitolul 49 pentru discuții despre alte anomalii ale funcției coronariene și despre factorii care contribuie la ischemia miocardică în absența obstrucției coronariene critice.

Angina pectorală cauzată de creșterea cerințelor miocardice de O₂

În această afecțiune, denumită uneori angină la cerere, necesarul miocardic de O₂ crește în prezența unui aport constant și de obicei limitat de O₂. Nevoia crescută provine de obicei din eliberarea de norepinefrină de către terminațiile nervoase adrenergice din inimă și patul vascular, un răspuns fiziologic la efort, emoție sau stres mental. De o mare importanță

pentru necesarul de O₂ miocardic este rata la care este efectuată orice sarcină. Grabita este deosebit de probabil să precipite angina, la fel ca și eforturile care implică mișcarea mainilor peste cap. Stresul mental și emoțional poate, de asemenea, precipita angina, probabil prin creșterea răspunsurilor hemodinamice și catecolamine la stres, creșterea tonusului adrenergic și reducerea activității vagale. Combinația de efort fizic și emoție în asociere cu activitatea sexuală poate precipita angina pectorală.

Furia poate produce constricția arterelor coronare cu îngustare preexistentă, fără a afecta neapărat cererea de O₂. Alți factori precipitanți ai anginei includ efortul fizic după o masă grea și solicitările metabolice excesive impuse de frisoane, febră, tireotoxicoză, tahicardie de orice cauză, expunerea la frig și hipoglicemie.

Angina pectorală cauzată de o scădere tranzitorie a aportului de O₂

Dovezile au sugerat că nu numai angina instabilă, ci și angina cronică stabilă pot fi cauzate de reduceri tranzitorii ale aportului de O₂, o afecțiune numită uneori angina de aport, ca o consecință a vasoconstricției coronariene care are ca rezultat stenoză dinamică. În prezența stenozelor organice, trombii trombocitari și leucocitele pot elabora substanțe vasoconstrictoare precum serotonină și tromboxanul A₂. În plus, afectarea endotelială a arterelor coronare aterosclerotice scade producția de substanțe vasodilatatoare, ceea ce poate duce la un răspuns vasoconstrictor anormal la efort și alți stimuli. Un prag variabil al ischemiei miocardice la pacienții cu angină cronică stabilă poate fi cauzat de modificările dinamice ale tonusului mușchilor netezi peristenotici și, de asemenea, de constricția arterelor distale de stenoză. Pacienții cu „angină cu prag variabil” care rezultă pot avea zile bune, când sunt capabili de activitate fizică substanțială, precum și zile proaste, când chiar și activitatea minimă poate determina evidență clinică și/sau electrocardiografică de ischemie miocardică sau angină în repaus. Ei se plâng adesea de o variație circadiană a anginei care este mai frecventă dimineața. Angina pectorală la efort și uneori chiar în repaus poate fi precipitată de temperatură rece, emoție și stres mental.

În cazuri rare, obstrucția dinamică severă se poate dezvolta singură la pacienții fără leziuni obstructive organice și poate provoca ischemie miocardică și angină în repaus (vezi [Varianta] Angina Prinzmetal; vezi și capitolele 49 și 53). Pe de altă parte, la pacienții cu obstrucție fixă severă în una sau mai multe artere coronare epicardice, este necesară doar o creștere minoră a obstrucției dinamice pentru ca fluxul sanguin coronarian să scadă sub un nivel critic și să provoace ischemie miocardică.

Importanța considerațiilor fiziopatologice în configurarea terapiei

Corelațiile patofiziologice și clinice ale ischemiei la pacienții cu SIHD pot avea implicații importante pentru selecția agenților anti-ischemici, precum și pentru momentul acestora. Cu cât contribuția creșterii cererii miocardice de O₂ asociată cu tahicardie sau contractilitate crescută este mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea ca agenții beta-blocante să fie eficienți; nitrații și agenții de blocare a canalelor de calciu, cel puțin ipotetic, sunt mai probabil să fie eficienți în episoadele cauzate în primul rând de vasoconstricție

coronariană. Constatarea că o creștere a necesarului miocardic de O₂ precede episoadele de ischemie la majoritatea pacienților cu angină cronică stabilă - adică că au angină la cerere - pledează în favoarea controlului frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale ca abordare terapeutică primară.

EVALUARE ȘI MANAGEMENT

Testare neinvazivă

Teste biochimice

La pacienții cu SIHD, sunt detectate frecvent anomalii metabolice care sunt factori de risc pentru dezvoltarea CAD. Astfel de anomalii includ hipercolesterolemia și alte dislipidemii (vezi capitolul 45), intoleranța la carbohidrați și rezistența la insulină. Mai mult, boala cronică de rinichi este puternic asociată cu riscul de boală vasculară aterosclerotică (vezi capitolul 88). Toți pacienții cu CAD stabilită sau suspectată necesită evaluarea biochimică a colesterolului total, colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL), colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare (HDL), trigliceridelor, creatininei serice (rata estimată de filtrare glomerulară [eGFR]) și a glicemiei a jeun.

S-a demonstrat, de asemenea, că alți markeri biochimici sunt asociați cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare viitoare (vezi capitolul 42). Măsurarea lipoproteinei (a) și a altor elemente lipidice care sunt deosebit de aterogene, cum ar fi apolipoproteina B și LDL cu densitate mică, pare să adauge informații de prognostic la măsurarea colesterolului total și a LDL și poate fi considerată o țintă secundară pentru terapie la pacienții care au atins ținte terapeutice pentru LDL. Colesterolul non-HDL (în special la pacienții cu niveluri de trigliceride > 200 mg/ dL) poate capta informații importante legate de prezența resturilor aterogene de lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) reziduale.¹¹ În mod similar, fosfolipaza A2 asociată lipoproteinelor (Lp-PLA2) este asociată cu riscul de boală cardiacă tradițională, precum și riscul de apariție a coronarienilor tradiționale (CHD). Un test pentru Lp-PLA2 este disponibil pentru uz clinic, dar nu a fost încorporat în ghidurile pentru evaluarea riscului de rutină.¹³ Inhibitorii Lp-PLA2 sunt investigați pentru tratamentul IHD.^{14,15} Deși homocisteina a fost, de asemenea, legată de aterogeneză și se corelează cu riscul de CAD, studiile prospective au susținut, în majoritatea cazurilor, o creștere modestă a riscului asociat, cu o creștere modestă, ridicată în majoritatea cazurilor. nivelurile de homocisteină și nu au demonstrat în mod constant o relație independentă de factorii de risc tradiționali sau de alți markeri biochimici.¹⁶ Mai mult, studiile controlate cu placebo nu au reușit să demonstreze beneficiul clinic asociat cu terapia de substituție cu folat ca intervenție pentru a atenua efectele adverse ale nivelurilor crescute de homocisteină.¹⁷ Prin urmare, screening-ul general pentru niveluri crescute de homocisteină nu este recomandat.

Progresele în înțelegerea cu privire la patobiologia aterotrombozei (vezi capitolul 41) au generat interes pentru biomarkerii inflamatori ca indicatori neinvazivi ai aterosclerozei subiacente și a riscului cardiovascular. Măsurarea proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate

(hsCRP) a arătat o relație consistentă cu riscul de evenimente cardiovasculare incidente, precum și cu constatările imagistice ale aterosclerozei vulnerabile.¹⁸ Valoarea prognostică a hsCRP se adaugă la factorii de risc tradiționali, inclusiv lipide¹⁹; cu toate acestea, valoarea sa clinică incrementală pentru screening continuă să fie dezbătută.²⁰ Măsurarea hsCRP la pacienții considerați a fi expuși unui risc intermediar prin evaluarea globală a riscului (risc de 10 ani pentru CHD de 10% până la 20%) poate ajuta la direcționarea evaluării și a terapiei ulterioare pentru prevenirea primară a CHD (vezi capitolul 42) și poate fi utilă ca marker independent de CAD la pacienții cu prognostic randomizat¹⁹. studiu dublu-orb care a implicat pacienți fără ateroscleroză cunoscută cu un nivel de LDL mai mic de 130 mg/dL, care au fost identificați a fi cu risc vascular mai mare în virtutea HsCRP crescută (> 2 mg/L), tratamentul cu o 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) a redus riscul de reducere semnificativă a locului de deces cardiovascular și a inhibitorului reductazei cardiovasculare (statina) evenimente vasculare aterosclerotice.²¹ Pe baza acestei constatări, unele ghiduri ale societății profesionale recomandă utilizarea hsCRP ca indicator de risc pentru a sprijini terapia cu statine pentru prevenirea primară la persoanele cu risc global moderat.²² Alți biomarkeri ai inflamației, cum ar fi interleukina-6, mieloperoxidaza, factorii de creștere și factorii de creștere și potențialele potențiale markeri ai genoproteinazei sunt sub studiu. testarea, inclusiv expresia multigenelor din celulele sanguine periferice,²³ este, de asemenea, în curs de investigare. De exemplu, un scor de exprimare a genei din sângele periferic bazat pe valorile de expresie pentru 23 de gene din celulele din sângele periferic a fost dezvoltat și validat pentru a evalua riscul de CAD obstructiv; o valoare predictivă negativă ridicată cu o rată foarte scăzută de evenimente cardiace adverse majore pe o perioadă de 1 an a fost demonstrată la pacienții cu un scor scăzut al expresiei genice.²³

Biomarkeri ai leziunilor miocitelor, ischemiei și stresului hemodinamic

Nivelurile sanguine ale markerilor cardiaci ai necrozei miocardice sunt de obicei utilizate pentru a diferenția pacienții cu IM acut de cei cu SIHD. Cu toate acestea, cu teste mai sensibile pentru troponina cardiacă, biomarkerii circulanți ai leziunii miocitelor au fost acum detectați la pacienții cu SIHD și s-au dovedit a avea o relație gradată cu

FIGURA 54-3 Incidența morții cardiovasculare în funcție de concentrația troponinei T (hs-TnT) (A) și a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B de înaltă sensibilitate (NT-proBNP) (B) la pacienții cu CAD stabilă subgrupăți pe quartile concentrației biomarkerului. A, Troponina cardiacă circulantă a fost detectată la 97,7% dintre indivizi printr-un test sensibil, 11,1% având o concentrație care a depășit limita de referință a percentilei 99. În timpul unei urmăriri mediane de 5,2 ani, incidența decesului cardiovascular a fost asociată cu concentrația inițială a hs-TnT. Această relație a fost evidentă la concentrații de hs-TnT sub limita de referință a percentilei 99 (0,013 μg/L). B, Concentrația NT-proBNP a fost, de asemenea, puternic asociată cu riscul de mortalitate cardiovasculară; acuratețea prognosticului s-a îmbunătățit atunci când NTproBNP a fost luat în considerare alături de indicatorii tradiționali de

risc clinic. (A, De la Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, și colab.: A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med 361:2538, 2009; B, de la Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, și colab: Valoarea prognostică a bolii coronariene de tip B. Cardiol 50:201, 2007.)

riscul ulterior de mortalitate cardiovasculară și insuficiență cardiacă (Fig. 54-3A).²⁴ Deși astfel de dovezi pot conduce la noi aplicații ale troponinei la pacienții cu SIHD, utilizarea clinică la această populație nu este în prezent recomandată.²⁵ Biomarkerii ischemiei miocardice sunt, de asemenea, în studiu. De exemplu, concentrația plasmatică a peptidei natriuretice cerebrale (BNP) crește ca răspuns la ischemia spontană sau provocată. Deși BNP și pro-BNP N-terminal ar putea să nu aibă suficientă specificitate pentru a ajuta la diagnosticarea SIHD, concentrația lor este asociată cu riscul de evenimente cardiovasculare la cei cu risc pentru și cu boala coronariană stabilită (Fig. 54-3B).²⁶ Alți biomarkeri noi ai stresului hemodinamic, cum ar fi pro-adrenomedullina midregională (MR-proADM) și peptida midregională (MR-proADM) și peptida natriuretică mediană (MR-proADM) apar, de asemenea, pro-propeptida regională (MR-regională). furnizează informații incrementale cu privire la riscul de deces cardiovascular la pacienții cu SIHD și pot fi utile pentru ghidarea deciziilor cu privire la terapie.²⁷ Factorul de diferențiere de creștere-15,²⁸ ST2 și galectina-3²⁹ sunt alți biomarkeri care pot reflecta ischemia miocardică sau consecința acesteia și au fost asociați cu rezultatele în studiile clinice ale pacienților cu SIHD.

Electrocardiograma de repaus

Constatările ECG de repaus (vezi capitolul 12) sunt normale la aproximativ jumătate dintre pacienții cu SIHD și chiar și pacienții cu BC severă pot avea un traseu normal în repaus. Un ECG normal în repaus sugerează prezența unei funcții normale a VS în repaus și este o constatare neobișnuită la un pacient cu un IM anterior extins. Cele mai frecvente anomalii ale ECG la pacienții cu CAD cronică sunt modificările nespecifice ale undei ST-T cu sau fără unde Q anormale. La pacienții cu CAD cunoscută, totuși, apariția anomaliilor undei ST-T pe ECG de repaus (în special dacă este obținută în timpul unui episod de angină) se poate corela cu severitatea bolii cardiace subiacente. Această corelație explică asocierea adversă a modificărilor undei ST-T cu prognosticul la acești pacienți. Spre deosebire de aceasta, un ECG normal de repaus este un semn de prognostic pe termen lung mai favorabil la pacienții cu BAC suspectată sau sigură.

ECG-urile cu intervale pot dezvălui dezvoltarea MI-urilor undei Q care au rămas nerecunoscute clinic. Diverse tulburări de conducere, cel mai frecvent bloc de ramură stângă și bloc fascicular anterior stâng, pot apărea la pacienții cu SIHD. Ele sunt adesea asociate cu afectarea funcției VS, reflectă CAD multivasale și sunt un indicator al unui prognostic relativ prost. Pe ECG pot fi prezente diverse aritmii, în special bătăi premature ventriculare, dar și ele au sensibilitate și specificitate scăzute pentru detectarea cu acuratețe

a CAD. Hipertrofia VS pe ECG sugerează un prognostic prost la pacienții cu angină cronică stabilă. Această constatare implică prezența hipertensiunii subiacente, a stenozei aortice, a cardiomiopatiei hipertrofice sau a IM anterioară cu remodelare și necesită o evaluare suplimentară, cum ar fi ecocardiografia pentru a evalua dimensiunea VS, grosimea peretelui și funcția.

În timpul unui episod de angină pectorală, constatările la ECG devin anormale la 50% sau mai mult dintre pacienții cu ECG de repaus normal. Cea mai frecventă constatare este deprimarea segmentului ST, deși se poate dezvolta supradenivelarea segmentului ST și normalizarea depresiunii sau inversării undei ST-T în repaus anterioară (pseudonormalizare). Monitorizarea ECG ambulatorie (vezi Ischemia miocardică silențioasă) oferă o estimare cantitativă a frecvenței și duratei episoadelor ischemice în timpul activităților de rutină; cu toate acestea, sensibilitatea sa pentru detectarea CAD este mai mică decât cea a electrocardiografiei de efort.

Testarea neinvazivă de stres (vezi capitolele 13, 14 și 16). Testarea de stres neinvazivă poate oferi informații utile și adesea indispensabile pentru stabilirea diagnosticului și estimarea prognosticului la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă.⁶ Cu toate acestea, utilizarea fără discernământ a unor astfel de teste oferă informații limitate incrementale, dincolo de cele oferite de evaluarea clinică detaliată și atentă a medicului. Aplicarea adecvată a testelor neinvazive necesită luarea în considerare a principiilor bayesiene, care afirmă că fiabilitatea și acuratețea predictivă a oricărui test sunt definite nu numai de sensibilitatea și specificitatea acestuia, ci și de prevalența bolii (sau probabilitatea pretest) în populația studiată. O estimare rezonabilă a probabilității pretest de CAD poate fi făcută din motive clinice (Tabelul 54-1).

Testarea neinvazivă ar trebui efectuată numai dacă informațiile incrementale furnizate de un test sunt susceptibile de a modifica strategia de management planificată. Valoarea testării de stres neinvazive este cea mai mare atunci când probabilitatea pretest este intermediară, deoarece rezultatul testului este probabil să aibă cel mai mare efect asupra probabilității post-test de CAD și, prin urmare, asupra luării deciziilor clinice.

Electrocardiografie de efort (vezi capitolul 13)

Diagnosticul bolii coronariene. ECG de efort este deosebit de util la pacienții cu sindroame dureroase toracice care sunt considerați a avea o probabilitate moderată de CAD și la care ECG de repaus este normal, cu condiția ca aceștia să fie capabili să realizeze o sarcină de lucru adecvată. ischemie și prognostic la pacienții cu o probabilitate mare pretest de CAD. Interpretarea testului de efort ar trebui să includă luarea în considerare a capacității de efort a pacientului (durată și echivalente metabolice) și a răspunsurilor clinice, hemodinamice și electrocardiografice.

Influența terapiei antianginoase. Terapia farmacologică antianginoasă poate reduce sensibilitatea testelor de efort ca screening

TABELUL 54-2 Sensibilitatea și specificitatea testelor de stres*

*Fără corecție pentru părtinirea de trimitere.

Media ponderată reunită în studii individuale.

Date de la Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă - Articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Comitete on the Management of Patients With Chronic Stable Cardiol) 94, J.

instrument, iar dacă scopul testului de efort este de a diagnostica ischemia, acesta trebuie efectuat, dacă este posibil, în absența medicamentelor antianginoase, în special a agenților beta-blocante cu acțiune prelungită, care ar trebui să fie omise cu 2 până la 3 zile înainte de testare. Pentru nitrații cu acțiune prelungită, antagoniștii de calciu și beta-blocantele cu acțiune scurtă, întreruperea utilizării medicamentelor cu o zi înainte de testare este de obicei suficientă.

Tehnici de cardiologie nucleară (vezi capitolul 16)

Imagistica de perfuzie miocardică de stres. Imagistica de perfuzie miocardică de efort (MPI) cu înregistrare ECG simultană este, în general, considerată a fi superioară unui ECG de efort singur în detectarea CAD, în identificarea CAD multivasale, în localizarea vaselor bolnave și în determinarea măririi miocardului ischemic și infarctat. 31 72%, respectiv (interval, 71% până la 98% și respectiv 36% până la 92%), spre deosebire de 68% sensibilitate și 77% specificitate doar pentru electrocardiografia de efort (Tabelul 54-2). Imagistica de perfuzie este, de asemenea, valoroasă pentru detectarea viabilității miocardice la pacienții cu disfuncție VS regională sau globală, cu sau fără unde Q și oferă informații importante în ceea ce privește prognosticul la toți pacienții.

Stresul MPI este deosebit de util în diagnosticul CAD la pacienții cu ECG anormale de repaus și la cei la care răspunsurile la segmentul ST nu pot fi interpretate cu acuratețe, cum ar fi pacienții cu anomalii de repolarizare cauzate de hipertrofia VS, cei cu bloc de ramură stângă și cei care primesc digitalică. Deoarece MPI de stres este un test relativ costisitor (de trei până la patru ori costul unui ECG de efort), MPI de stres nu trebuie utilizat ca test de screening la pacienții la care prevalența CAD este scăzută, deoarece majoritatea rezultatelor anormale ale testelor vor da rezultate fals pozitive, iar un ECG de efort regulat trebuie întotdeauna luat în considerare mai întâi la pacienții cu durere toracică și un ECG normal de repaus pentru screening-ul CAD³².

Imagistica de perfuzie miocardică cu stres farmacologic vasodilatator. Pentru pacienții care nu pot face mișcare adecvat, mai ales cei vârstnici

54

adulți și cei cu boală vasculară periferică, boli pulmonare, artrită, probleme ortopedice, obezitate severă sau un accident vascular cerebral anterior, pot fi utilizate stres

vasodilatator farmacologic cu dipiridamol sau derivați de adenosină.³³ În majoritatea laboratoarelor de cardiologie nucleară, astfel de pacienți reprezintă aproximativ 40% până la 50% dintre cei trimiși pentru imagistica de perfuzie. Deși acuratețea diagnosticului imagistic de perfuzie de stres vasodilatator farmacologic este comparabilă cu cea obținută cu imagistica de perfuzie la efort (Tabelul 54-2), testarea pe banda de alergare este preferată pentru pacienții care sunt capabili să facă efort, deoarece componenta de efort a testului oferă informații suplimentare de diagnostic și prognostic, inclusiv modificări ale segmentului ST, toleranță la efort și răspuns simptomatic al ritmului cardiac și răspunsului la ritm cardiac. Agenții de stres vasodilatatori sunt utilizați și cu PET pentru a diagnostica CAD și a determina severitatea acestuia (vezi capitolul 16).

Ecocardiografia de stres (vezi capitolul 14). Ecocardiografia bidimensională este utilă pentru evaluarea pacienților cu CAD cronică deoarece poate fi utilizată pentru a evalua funcția globală și regională a VS în condiții bazale și în timpul ischemiei, precum și pentru a detecta hipertrofia VS și boala valvulară asociată.³⁴ Ecocardiografia de stres poate fi efectuată cu efort sau stres farmacologic și permite detectarea ischemiei regionale prin identificarea unor noi zone ale peretelui. Imaginile adecvate pot fi obținute la mai mult de 85% dintre pacienți, iar testul este foarte reproductibil. Numeroase studii au arătat că ecocardiografia la efort poate detecta prezența CAD cu o acuratețe similară cu cea a MPI de stres și este superioară numai electrocardiografiei la efort (Tabelul 54-2). Ecocardiografia de stres este, de asemenea, valoroasă în localizarea și cuantificarea miocardului ischemic. Ca și în cazul imagisticii de perfuzie, ecocardiografia de stres oferă, de asemenea, informații importante de prognostic despre pacienții cu CAD cunoscută sau suspectată. Stresul farmacologic, cum ar fi cu dobutamina, trebuie utilizat la pacienții care nu pot face mișcare, cei care nu pot atinge frecvența cardiacă adecvată cu efort și cei la care calitatea imaginilor ecocardiografice în timpul sau imediat după efort este slabă.

Ecocardiografia de stres este o alternativă excelentă la procedurile de cardiologie nucleară.³⁴ Limitările impuse de vizualizarea slabă a granițelor endocardice la un subgrup considerabil de pacienți au fost reduse prin tehnici mai noi, inclusiv imagistica de perfuzie miocardică de contrast, imagistica tridimensională și ecocardiografia cu frecvență de deformare (vezi capitolul 14). la fel de larg disponibil ca electrocardiografia de efort.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă de stres și tomografie computerizată (vezi capitolele 17 și 18). Imagistica de perfuzie de stres farmacologic cu rezonanță magnetică cardiacă (CMR) se compară, de asemenea, în mod favorabil cu alte metode și este utilizată clinic în unele centre, în special pentru persoanele cu limitări în utilizarea altor modalități de imagistică. similar cu cel al imagisticii de perfuzie nucleară.³⁷

Aplicarea clinică a testării neinvazive

Diferențele de sex în diagnosticul bolii coronariene (vezi capitolul 77). Pe baza unor studii anterioare care au indicat o frecvență mult mai mare a rezultatelor fals pozitive ale testelor de stres la femei decât la bărbați, este în general acceptat că testele electrocardiografice de stres nu sunt la fel de fiabile la femei.³⁸ Cu toate acestea, prevalența CAD la femei în

populațiile de pacienți studiate a fost scăzută, iar valoarea predictivă pozitivă mai scăzută a unui ECG de efort la femei poate fi explicată în mare parte, în principiu, în mare parte.

Tabelul 54-1). Odată ce bărbații și femeile sunt stratificați corespunzător în funcție de prevalența bolii pretest, rezultatele testelor de stres sunt similare, deși specificitatea este probabil puțin mai mică la femei. Modalitățile imagistice de efort au o acuratețe diagnostică mai mare decât electrocardiografia de efort la bărbați și femei. Cu toate acestea, testul de efort standard este recomandat de către societățile profesionale cardiace ca test de stres inițial de elecție la majoritatea pacienților care pot face exerciții fizice, inclusiv femei.³⁸ Un studiu de femei simptomatice repartizate aleatoriu pentru imagistica de perfuzie ECG de efort sau SPECT nu a demonstrat nicio diferență în rata de 2 ani a evenimentelor cardiace adverse, dar costuri semnificativ mai mici cu strategia ECG de efort³⁹.

Identificarea pacienților cu risc ridicat. Atunci când se aplică teste neinvazive pentru diagnosticul și managementul CAD, este util să se noteze rezultatele ca negative; nedeterminat; pozitiv, nu risc ridicat; sau pozitiv, risc ridicat. Criteriile pentru constatările cu risc ridicat la electrocardiografia de stres, MPI și ecocardiografia de stres sunt enumerate în Tabelul 54-3.

Indiferent de severitatea simptomelor, pacienții cu rezultate ale testelor neinvazive cu risc crescut au o probabilitate mare de apariție a bolii coronariene și, dacă nu au contraindicații evidente pentru revascularizare, ar trebui să fie supuși arteriografiei coronariene.⁴⁰ Acești pacienți, chiar dacă sunt asimptomatici, sunt expuși riscului de apariție a bolii coronariene principale sau triplu-vasului stâng și mulți au afectarea funcției VS. În schimb, pacienții cu rezultate net negative ale testelor de efort, indiferent de simptome, au un prognostic excelent, care de obicei nu poate fi îmbunătățit prin revascularizare. Dacă nu prezintă alte caracteristici cu risc ridicat sau simptome refractare, arteriografia coronariană nu este în general indicată. În mod similar, pacienții la care se dezvoltă dovezi obiective de ischemie ușoară (de exemplu, deprimarea segmentului ST de 1 mm) la un volum mare de muncă (de exemplu, > 9 până la 10 minute pe un protocol Bruce) nu trebuie neapărat să justifice arteriografia coronariană înainte de a fi administrat pentru prima dată un proces adecvat de terapie medicală.

Persoane asimptomatice. Testarea de efort la indivizi asimptomatici fără CAD cunoscută nu este de obicei recomandată. Testarea de efort poate fi adecvată pentru persoanele asimptomatice cu diabet zaharat care intenționează să înceapă exerciții fizice viguroase, pentru cei cu profesii cu risc ridicat (cum ar fi piloții de linii aeriene) și pentru cei cu dovezi de ischemie miocardică la alte teste neinvazive, cum ar fi calcificări coronariene severe la CT cardiac (vezi capitolul 18).

Roentgenografia toracică (vezi capitolul 15)

Radiografia toracică este, în general, în limitele normale la pacienții cu SIHD, în special dacă aceștia au constatări normale pe ECG de repaus și nu au prezentat IM. Dacă este prezentă cardiomegalie, aceasta indică CAD severă cu infarct miocardic anterior, hipertensiune

arterială preexistentă sau o afecțiune neischemică asociată, cum ar fi boala cardiacă valvulară concomitentă sau cardiomiopatia.

Tomografia computerizată (vezi capitolul 18)

CT cardiac a făcut progrese substanțiale ca abordare neinvazivă a aterosclerozei imagistice și a consecințelor acesteia.⁴¹ Pe lângă faptul că este o metodă extrem de sensibilă pentru detectarea calcificării coronariene, care este un bun marker al poverii aterosclerotice coronariene totale, CT cardiac poate oferi, de asemenea, angiografia arborelui coronarian, evaluarea, funcționarea miocardică și perfuzia arterială și cuantificarea perfuziei miocardice și vicardiocardiale. aplicare emergentă.^{41,42}

Deși calcificarea coronariană este o constatare foarte sensibilă (=90%) la pacienții cu CAD, specificitatea sa pentru identificarea pacienților cu BC obstructivă este scăzută (=50%). Având în vedere această limită, CT nu este recomandată în prezent ca o abordare de rutină a screening-ului pentru CAD obstructivă la persoanele cu risc scăzut de IHD (<10% risc estimat la 10 ani pentru evenimente coronariene).⁴³ Cu toate acestea, screening-ul selectiv al indivizilor cu risc intermediar pentru evenimente CAD poate fi rezonabil de luat în considerare deoarece un scor ridicat de calciu poate reclasifica un individ ca fiind un factor de risc mai mare⁴ și poate duce la o modificare mai intensă³. CAD, testarea la efort este de preferat CT în deciziile de ghidare pentru angiografia coronariană.

Tehnologia CT a progresat astfel încât la indivizi selectați pot fi obținute imagini de înaltă calitate ale arterelor coronare. În consecință, angiografia CT poate fi rezonabilă la pacienții simptomatici cu risc intermediar de CAD după evaluarea inițială, în special la cei cu rezultate nedeterminate ale testelor de stres.^{44,45} În centrele cu experiență și tehnologie avansată, CT a fost, de asemenea, utilizat pentru a

TABELUL 54-3 Stratificarea riscului pe baza testelor neinvazive

Risc ridicat (>3% Risc anual de deces sau infarct miocardic)

Disfuncția ventriculară stângă severă în repaus (FEVS <35%) nu este ușor explicată de cauze noncoronare

Anomalii de perfuzie în repaus care implică > 10% din miocard fără IM cunoscut anterior

Constatări de stres cu risc ridicat la ECG, inclusiv

Depresie > 2 mm a segmentului ST la un volum de muncă scăzut sau care persistă în recuperare

Denivelarea segmentului ST indusă de efort

TV/FV indusă de efort

Disfuncție severă a VS indusă de stres (vârful FEVS la efort <45% sau scădere a LVEF cu stres >10%)

Anomalii de perfuzie induse de stres care îngreunează > 10% din miocard sau scoruri segmentare de stres indicând mai multe teritorii vasculare cu anomalii

Dilatarea VS indusă de stres

Anomalii inductibile de mișcare a peretelui (care implică >2 segmente sau 2 paturi coronare)

Anomalii de mișcare a peretelui care se dezvoltă la o doză mică de dobutamina (<10 mg/kg/min) sau la o frecvență cardiacă scăzută (<120 bătăi/min)

Scorul CAC >400 unități Agatston

CAD obstructivă multivasală (>70% stenoză) sau stenoză principală stângă (>50% stenoză) pe CCTA

Risc intermediar (1-3% Risc anual de deces sau infarct miocardic)

Disfuncție LV în repaus ușoară până la moderată (FEVS de la 35% la 49%), care nu este ușor explicată de cauze noncoronare

Anomalii de perfuzie în repaus care implică 5-9,9% din miocard la pacienții fără antecedente sau dovezi anterioare de IM

Depresia segmentului ST > 1 mm care apare cu simptome de efort

Anomalii de perfuzie induse de stres care îngreunează 5-9,9% din scorurile miocardului sau segmentele de stres (în mai multe segmente) indicând 1 teritoriu vascular cu anomalii, dar fără dilatare VS

Anomalii mici de mișcare a peretelui care implică 1-2 segmente și doar 1 pat coronarian

Scorul CAC de 100-399 unități Agatston

CAD cu 1 vas cu >70% stenoză sau stenoză CAD moderată (50-69% stenoză) în >2 artere pe CCTA

Risc scăzut (<1% Risc anual de deces sau infarct miocardic)

Scor pe bandă de alergare cu risc scăzut (scor > 5) sau fără noi modificări ale segmentului ST sau simptome de durere toracică induse de efort atunci când atingeți niveluri maxime de efort

Defect normal sau mic de perfuzie miocardică în repaus sau cu stres care îngreunează >5% din miocard

Stres normal sau nicio modificare a anomaliilor limitate de mișcare a peretelui de repaus în timpul stresului

Scorul CAC <100 unități Agatston

Fără stenoză coronariană >50% pe CCTA

Prin urmare, în prezent, puterea clinică a angiografiei CT rămâne capacitatea sa de a exclude CAD semnificativă cu o valoare predictivă negativă ridicată.⁴¹ Rezultatele investigațiilor în curs și ale noilor inovații tehnologice vor ghida evoluția rolului CT cardiac în evaluarea și managementul viitor al SIHD.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (vezi capitolul 17)

CMR este stabilit ca un instrument clinic valoros pentru imagistica aortei și a vascularizației arteriale cerebrale și periferice și evoluează ca o modalitate versatilă de imagistică cardiacă neinvazivă, care are multiple aplicații la pacienții cu IHD.^{44,48} Utilizarea clinică a CMR pentru evaluarea viabilității miocardice a crescut datorită dovezilor care demonstrează capacitatea sa de a prezice recuperarea funcțională chirurgicală foarte bună sau de a prezice recuperarea funcțională percutană foarte bună. corelație cu PET. Imagistica de perfuzie de stres farmacologic cu CMR se compară favorabil cu SPECT și oferă, de asemenea, caracterizarea precisă a funcției VS, precum și delimitarea tiparelor de boală miocardică care sunt adesea utile în discriminarea disfuncției miocardice ischemice de neischemice.⁴⁹

Datorită capacității sale de a vizualiza arterele în trei dimensiuni și de a diferenția constituenții țesutului, CMR a primit interes ca metodă de a caracteriza ateromul arterial și de a evalua vulnerabilitatea la ruptură pe baza analizei compoziționale. Caracterizarea plăcii arteriale a fost realizată în aortă și arterele carotide la om și s-a dovedit a fi predictivă pentru evenimentele vasculare ulterioare.^{44,50} Mai mult, angiografia coronariană CMR la om este stabilită ca modalitate de caracterizare a anomaliilor coronariene congenitale (vezi capitolele 20 și 62) și s-a arătat promițătoare în detectarea anomaliilor episcopale majore ale stele proximale medii. vase sau grefe by-pass chirurgicale. În consecință, CMR continuă să se dezvolte ca o abordare unică pentru evaluarea funcției cardiace, structurii, fluxului sanguin și viabilității fără a expune pacientul la radiații ionizante.

Cateterizare, angiografie și arteriografie coronariană

Examenul clinic și tehnicile neinvazive descrise mai devreme sunt extrem de valoroase în stabilirea diagnosticului de CAD și sunt indispensabile evaluării de ansamblu a pacienților cu această afecțiune. În prezent, totuși, diagnosticul definitiv al CAD și evaluarea precisă a severității anatomice a acesteia necesită încă cateterism cardiac și arteriografie coronariană (vezi capitolele 19 și 20). Cu toate acestea, nu trebuie uitat că ischemia miocardică poate apărea în absența CAD epicardică (vezi Durere toracică cu o arteriogramă coronariană normală).^{1,2} La pacienții cu angină cronică stabilă trimiși pentru arteriografie coronariană, aproximativ 25% au fiecare CAD cu un singur, dublu sau triplu vas anatomic semnificativ (adică >70% săgeată luminos). Cinci la sută până la 10% au obstrucție a arterei coronare

principale stângi și în cel puțin 15% și până la 30% în unele serii, nu este detectabilă nicio obstrucție critică. Tehnicile avansate de imagistică invazivă, cum ar fi ultrasonografia intravasculară (IVUS) oferă o vedere în secțiune transversală a arterei coronare și au îmbunătățit substanțial detectarea și cuantificarea aterosclerozei coronariene, precum și potențialul de a caracteriza vulnerabilitatea ateromului coronarian (vezi capitolul 20). Tomografia intravasculară cu coerență optică, angioscopia și termografia evoluează ca instrumente suplimentare pentru o caracterizare mai completă a ateromului coronarian.⁵²⁻⁵⁴ Mai mult, studiile rezervei de flux coronarian (debitul maxim împărțit la fluxul de repaus) și ale funcției endoteliale produc frecvent rezultate anormale la pacienții cu CAD și pot juca un rol important în determinarea funcției microvasculare sau semnificația apariției stenozelor. disfuncție la cei fără boală epicardică obstructivă.^{55,56} Aceste tehnici sunt discutate în capitolele 49 și 55 (vezi și Selectarea pacientului pentru revascularizare).

Constatările angiografice coronariene diferă între pacienții cu IM acut și cei cu SIHD. Pacienții cu infarct miocardic neprevăzut au mai puține vase bolnave, mai puține stenoze și ocluzii cronice și o boală mai puțin difuză decât pacienții cu angină pectorală cronică stabilă, sugerând astfel că substratul patofiziologic și tendința pentru tromboză diferă între aceste două grupuri de pacienți. La pacienții cu SIHD care au antecedente de IM, ocluzia totală a cel puțin unei artere coronare majore este mai frecventă decât la cei fără un astfel de istoric.

Ectazie și anevrisme ale arterei coronare. Dilatarea anevrismală patuloasă care implică cea mai mare parte a lungimii unei artere coronare epicardice majore este prezentă la aproximativ 1% până la 3% dintre pacienții cu CAD obstructivă la autopsie sau angiografie. Această leziune angiografică nu pare să afecteze simptomele, supraviețuirea sau incidența IM. Majoritatea ectaziei și/sau anevrismelor coronariene sunt cauzate de ateroscleroza coronariană (50%), iar restul sunt cauzate de anomalii congenitale și afecțiuni inflamatorii, cum ar fi boala Kawasaki.⁵⁷ În ciuda absenței obstrucției vizibile, 70% dintre pacienții cu ectazie coronariană multivasală se bazează pe o dovadă de ectazie a arterei coronare multivasale sau dovezi de lactazie cardiacă. niveluri în timpul ergometriei și stimularea atrială.

Ectazia coronariană ar trebui să fie distinsă de anevrismele arterelor coronare discrete, care nu se găsesc aproape niciodată în arterele fără stenoză severă, sunt cele mai frecvente în artera coronară descendentă anterioară stângă (LAD) și sunt de obicei asociate cu CAD extinsă. Aceste anevrisme de artere coronare aterosclerotice discrete nu par să se rupă și nu justifică rezecția.

Vasele colaterale coronariene (vezi capitolul 20). Cu condiția ca acestea să fie de dimensiuni adecvate, vasele colaterale pot proteja împotriva IM atunci când apare ocluzia totală. La pacienții cu vase colaterale abundente, dimensiunea IM este mai mică decât la pacienții fără colaterale, iar ocluzia totală a unei artere epicardice majore poate să nu conducă la disfuncția VS. La pacienții cu ocluzie cronică a unei artere coronare majore, dar fără IM, segmentele miocardice dependente de colateral prezintă un flux sanguin inițial aproape normal și un consum de O₂, dar o rezervă de flux sever limitată. Această descoperire ajută la

explicarea capacității vaselor colaterale de a proteja împotriva ischemiei în repaus, dar nu și împotriva anginei induse de efort.

Puntea miocardică. Punerea arterelor coronare (vezi capitolul 20) este observată în timpul angiografiei coronariene cu o rată mai mică de 5% în arterele coronare normale din punct de vedere angiografic și, de obicei, nu reprezintă un pericol. Ocazional, compresia unei porțiuni a unei artere coronare de către o punte miocardică poate fi asociată cu manifestări clinice ale ischemiei miocardice în timpul activității fizice intense și poate chiar duce la IM sau poate iniția aritmii ventriculare maligne. Într-un studiu de autopsie, creșterea grosimii și lungimii punții miocardice, precum și localizarea proximală a vasului, corelată cu risc crescut de IM, s-a propus să se datoreze promovării aterosclerozei proximale.⁵⁸ Consecințele funcționale ale punții miocardice pot fi caracterizate prin măsurători Doppler intracoronar. Unii au considerat că MPI este de asemenea util.⁵⁹

Funcția ventriculară stângă. Funcția VS poate fi evaluată prin intermediul ventriculografiei biplane cu contrast (vezi capitolul 20). Anomaliile globale ale funcției sistolice ale VS sunt reflectate de creșterea volumului diastolic și sistolic al VS și de deprimarea fracției de ejeție. Aceste modificări sunt, totuși, nespecifice și pot apărea în multe forme de boli de inimă. Anomaliile în mișcarea peretelui regional (de exemplu, hipokineza, akinezia, diskinezia) sunt mai caracteristice CAD. Relaxarea VS poate fi afectată în repaus la pacienții cu SIHD, iar frecvența presiunii terminale diastolice crescute a VS și a debitului cardiac redus în repaus, atribuite în general dinamicii anormale ale VS, crește odată cu numărul de vase care prezintă o îngustare critică și cu numărul de IM anterioare. Presiunea diastolică a VS poate fi crescută ca urmare a reducerii complianței VS, insuficienței sistolice VS sau o combinație a acestor două procese.

Metabolismul miocardic. Cateterismul cardiac poate fi folosit și pentru a documenta metabolismul miocardic anormal la pacienții cu SIHD. Cu un cateter în sinusul coronar, măsurătorile lactatului venos arterial și coronarian sunt obținute în repaus și după stres adecvat, cum ar fi perfuzia de izoproterenol sau tahicardia indusă de stimulare. Deoarece lactatul este un produs secundar al glicolizei anaerobe, producerea lui de către inimă, cu apariția ulterioară în sângele sinusului coronar, este un semn sigur al ischemiei miocardice.

Istoria naturală și stratificarea riscurilor

Într-un registru de pacienți cu antecedente de angină stabilă gestionat în practicile generale, 29% au prezentat angină pe săptămână o dată sau de mai multe ori pe săptămână, împreună cu o limitare fizică mai mare și mai gravă asociată.

calitatea vieții. Frecvența anginei raportate a variat substanțial între clinici, sugerând astfel o eterogenitate semnificativă în succesul identificării și gestionării anginei.⁶⁰ Femeile au o incidență similară a anginei stabile ca și bărbații, iar angina pectorală la ambele sexe este asociată cu un risc mai mare de mortalitate decât în populația generală. Datele din Studiul Framingham, obținute înainte de utilizarea pe scară largă a aspirinei, a agenților beta-blocante și a modificării agresive a factorilor de risc, au relevat o rată medie anuală a

mortalității de 4% la pacienții cu SIHD. Combinația acestor tratamente a îmbunătățit prognosticul, cu o rată anuală a mortalității de 1% până la 3% și o rată a evenimentelor ischemice majore de 1% până la 2%. De exemplu, printre 38.602 de pacienți ambulatori cu SIHD înrolați în 2003 până în 2004, rata de deces cardiovascular la un an a fost de 1,9% (interval de încredere [IC] de 95%, 1,7% până la 2,1%), cea a mortalității de toate cauzele a fost de 2,9% (IC 95% și deces cardiovascular, 2,26%, deces cardiovascular sau 2,26%). a fost de 4,5% (IC 95%, 4,2% până la 4,8%).⁶¹ Instrumentele clinice, neinvazive și invazive sunt utile pentru rafinarea riscului estimat la pacienții individuali cu SIHD. Mai mult, informațiile obținute în mod neinvaziv sunt valoroase în identificarea pacienților care sunt candidați pentru evaluarea invazivă cu cateterism cardiac.

Criterii clinice

Caracteristicile clinice, inclusiv vârsta, sexul masculin, diabetul zaharat, infarct miocardic anterior și prezența simptomelor tipice anginei, sunt predictive pentru prezența CAD.⁶² O serie de studii au atestat implicațiile prognostice adverse ale insuficienței cardiace la pacienții cu SIHD. Severitatea anginei, în special ritmul de intensificare, și prezența dispneei sunt, de asemenea, predictorii importanți ai rezultatului.⁶²

Testare neinvazivă (vezi capitolele 13, 14 și 16)

Electrocardiografie de efort

Importanța prognostică a testului de efort pe banda de alergare a fost determinată de studii observaționale din anii 1980 și începutul anilor 1990. Unul dintre cei mai importanți și consecvenți predictorii este capacitatea maximă de efort, indiferent dacă este măsurată în funcție de durata efortului sau de volumul de muncă realizat sau dacă testul a fost întrerupt din cauza dispneei, oboselii sau anginei.⁶ După ajustarea în funcție de vârstă, capacitatea maximă de efort măsurată în echivalente metabolice este printre cei mai puternici predictorii ai mortalității la bărbații cu boală cardiovasculară la pacienții cu boală cardiovasculară.⁶³ 54-3.

Imagistica de perfuzie miocardică nucleară de stres (vezi capitolul 16)

Valoarea prognostică a stresului MPI este acum bine stabilită. În special, capacitatea SPECT de perfuzie miocardică de a identifica pacienții cu risc scăzut (<1% cu un studiu MPI normal), intermediar (1% până la 5%) sau ridicat (>5%) pentru evenimente cardiace viitoare este valoroasă în deciziile de gestionare a pacientului. Datele de prognostic obținute din SPECT de perfuzie miocardică sunt incrementale față de datele clinice și ale exercițiilor pe banda de alergare în prezicerea evenimentelor cardiace viitoare.⁶⁴

Ecocardiografie

Evaluarea funcției VS este unul dintre cele mai valoroase aspecte ale ecocardiografiei. O astfel de testare nu este necesară pentru toți pacienții cu angină pectorală, iar la pacienții cu ECG normale și fără antecedente de IM, probabilitatea păstrării funcției sistolice VS este

mare. În schimb, la pacienții cu antecedente de IM, modificări ale undei ST-T sau defecte de conducere sau unde Q pe ECG, funcția VS trebuie măsurată prin ecocardiografie sau printr-o tehnică echivalentă. Prezența sau absența anomaliilor inductibile de mișcare a peretelui regional și răspunsul fracției de ejeție la efort sau stresul farmacologic par să ofere informații prognostice incrementale față de cele furnizate de ECG de repaus. Mai mult, un rezultat negativ ecocardiografic de stres prefigurează un risc scăzut pentru evenimente viitoare (<1% pe persoană-an).

Criterii angiografice. Impactul independent al CAD multivasale și disfuncția VS și interacțiunea lor asupra prognosticului

FIGURA 54-4 Grafice care arată supraviețuirea pacienților tratați medical în CASS stratificat după fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) normală, moderată sau sever redusă. A, Pacienți cu boală coronariană cu un singur vas. B, Pacienți cu boală coronariană dublă. C, Pacienți cu boală coronariană triplă. (De la Emond M, Mock MB, Davis KB și colab: Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry. Circulation 90:2651, 1994.)

pacienții cu CAD este bine stabilit (Fig. 54-4). Cu toate acestea, manifestările CAD în absența aterosclerozei obstructive sunt acum recunoscute și au fost asociate cu un prognostic advers.^{1,2}

Extinderea bolii coronariene. Deși au fost folosiți mai mulți indici pentru a cuantifica extinderea sau severitatea CAD, simpla clasificare a bolii în CAD cu un singur, dublu sau triplu vas sau CAD principal stâng este cea mai utilizată și eficientă. Informații suplimentare de prognostic sunt furnizate de severitatea obstrucției și de localizarea acesteia, fie proximală sau distală. Conceptul de gradient de risc este ilustrat în Figura 54-5. Importanța pentru supraviețuire a cantității de miocard care este periclitată se reflectă în observația că o leziune obstructivă proximală de prima ramură perforantă septală a arterei coronare LAD a fost asociată cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 90%, spre deosebire de 98% la pacienții cu leziuni mai distale. Au fost dezvoltate și validate sisteme de scor pentru a surprinde o evaluare mai detaliată a extinderii și severității CAD epicardice, cum ar fi scorul SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery).⁶⁵

Leziunile de grad înalt ale arterei coronare principale stângi sau echivalentul acesteia, așa cum sunt definite de LAD proximală severă și CAD circumflexă proximală stângă, pun în special viața în pericol. Mortalitatea la pacienții tratați medical a fost raportată a fi de 29%

la 18 luni și de 43% la 5 ani. Supraviețuirea este mai bună la pacienții cu stenoză de 50% până la 70% (rate de supraviețuire la 1 și 3 ani de 91% și, respectiv, 66%) decât la pacienții cu stenoză a arterei coronare principale stângi mai mare de 70% (rate de supraviețuire la 1 și 3 ani de 72% și, respectiv, 41%), în special la cei cu funcție sistolică conservată.

Limitele angiografiei. Angiografia coronariană oferă informații în principal despre gradul de stenoză luminală a arterelor coronare. Semnificația patofiziologică a stenozelor coronariene constă atât în impactul lor asupra fluxului sanguin în repaus și indus de efort, cât și în potențialul lor de ruptură a plăcii cu ocluzie trombotică suprapusă. Este în general acceptat că o stenoză care implică mai mult de 60% din diametrul luminal este semnificativă din punct de vedere hemodinamic prin faptul că poate fi responsabilă pentru o reducere a fluxului sanguin miocardic indus de efort care provoacă ischemie. Semnificația funcțională imediată a obstrucției de severitate intermediară (-50% stenoză cu diametru) este mai puțin bine stabilită. Angiografia coronariană nu este un indicator de încredere al semnificației funcționale a stenozei. Mai mult, determinanții angiografici coronarieni ai severității stenozei se bazează pe o scădere a calibrului lumenului la locul leziunii în raport cu segmentele de referință adiacente, care sunt considerate, adesea în mod eronat, a fi relativ lipsite de boală. Această abordare poate duce la o subestimare semnificativă a severității și extinderii aterosclerozei.

Cea mai serioasă limitare a utilizării de rutină a angiografiei coronariene pentru prognostic la pacienții cu SIHD este incapacitatea acestora de a identifica care leziuni coronariene pot fi considerate a fi cu risc crescut sau vulnerabile pentru evenimente viitoare, cum ar fi IM sau moartea subită. Deși este larg acceptat că IM este rezultatul ocluziei trombotice la locul rupturii sau eroziunii plăcii (vezi capitolele 41 și 51), este clar că nu placa care provoacă cea mai severă stenoză se rupe ulterior. Leziunile care provoacă o obstrucție ușoară se pot rupe, tromboza și oclude, ducând astfel la IM și moarte subită. De fapt, două treimi până la trei sferturi din toate IM acute provin din stenoze coronariene antercedente care implică mai puțin de 50% din diametrul luminal. Abordările pentru cuantificarea extinderii CAD, inclusiv leziunile neobstructive, par să ofere informații suplimentare de prognostic.⁶⁵

Pe scurt, documentarea angiografică a extinderii CAD oferă informații utile pentru evaluarea riscului pacientului de deces și evenimente ischemice viitoare și este un pas indispensabil în selecția pacienților pentru revascularizare coronariană, mai ales dacă se ia în considerare interacțiunea dintre extinderea anatomică a bolii, funcția VS și severitatea ischemiei. Cu toate acestea, angiografia nu este utilă în prezicerea locurilor ulterioare de ruptură sau eroziune a plăcii care pot precipita IM sau moarte subită cardiacă. Instrumente suplimentare care îmbunătățesc imagistica ateromului coronarian, cum ar fi IVUS (vezi capitolul 20) sau evaluarea funcțională a unei stenoze, cum ar fi determinarea rezervei fracționale de flux (FFR) (vezi Selectarea pacientului pentru revascularizare; vezi și capitolele 49 și 55), pot fi utile pentru a decide asupra semnificației de limitare a fluxului a unei anumite leziuni coronariene și a nevoii de caracterizare⁵⁶ a unei leziuni coronariene și a revascularizării⁵⁶. ateromul și, de asemenea, rezerva de flux coronarian cu CT sau CMR rămâne în curs de evaluare, dar nu este încă un instrument clinic de rutină.

Management medical

Managementul cuprinzător al SIHD are cinci aspecte: (1) identificarea și tratamentul bolilor asociate care pot precipita sau agrava angina și ischemia; (2) reducerea factorilor de risc coronarian; (3) aplicarea intervențiilor farmacologice și nonfarmacologice pentru prevenirea secundară, cu o atenție deosebită îndreptată către ajustări ale stilului de viață; (4) managementul farmacologic al anginei; și (5) revascularizare prin intervenție coronariană percutanată (ICP) pe bază de cateter (vezi capitolul 55) sau prin bypass coronarian (CABG), când este indicat. Deși discutate individual în acest capitol, toate aceste cinci abordări trebuie luate în considerare, adesea simultan, la fiecare pacient. Dintre terapiile medicale, trei (aspirina, inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei [ECA] și scăderea eficientă a lipidelor) s-a dovedit că reduc mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu SIHD și funcție conservată a VS. S-a demonstrat că alte terapii, cum ar fi nitrații, beta-blocantele, antagoniștii de calciu și ranolazina îmbunătățesc simptomatologia și performanța la efort, dar efectul lor, dacă este cazul, asupra supraviețuirii la pacienții cu SIHD nu a fost demonstrat.

La pacienții stabili cu disfuncție VS după IM, dovezile au indicat în mod constant că inhibitorii ECA și agenții beta-blocante reduc atât mortalitatea, cât și riscul de repetare a IM, iar acești agenți sunt recomandați la toți astfel de pacienți, cu sau fără angină cronică, împreună cu aspirina și medicamentele hipolipemiante.

mortalitatea sunt bine stabilite. Pentru persoanele cu vârstă cuprinsă între 40 și 70 de ani, riscul de IHD se dublează pentru fiecare creștere de 20 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice în întregul interval de 115 până la 185 mm Hg.⁶⁶ Hipertensiunea predispune la leziuni vasculare, accelerează dezvoltarea aterosclerozei, crește cererea miocardică de O₂, intensifică pacienții cu chemie preexistentă și predispune la CAD. fibrilație atrială. Deși relația dintre hipertensiune arterială și CAD este liniară, hipertrofia VS este un predictor mai puternic al IM și al decesului CAD decât gradul real de creștere a tensiunii arteriale.⁶⁶ O metaanaliză a studiilor clinice de tratament al hipertensiunii ușoare până la moderate a arătat o reducere semnificativă statistic cu 16% a evenimentelor CAD și a mortalității la pacienții care primesc terapie antihipertensivă. Acest efect de tratament este aproape de două ori mai mare la persoanele în vârstă decât la persoanele mai tinere. Este logic să extindem aceste observații cu privire la beneficiile terapiei antihipertensive la pacienții cu CAD stabilită. Mai mult, numărul de indivizi tratați pentru a evita un deces este mai mic la subiecții cu boală cardiovasculară stabilită. Prin urmare, controlul tensiunii arteriale este o componentă esențială a managementului pacienților cu SIHD, cu un obiectiv mai mic de 140/90 mm Hg.^{67,68} În plus, pacienții cu hipertensiune arterială refractară ar trebui să primească două sau mai multe medicamente pentru un control optim al tensiunii arteriale.⁶⁶ Opțiuni mai noi și emergente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sunt discutate în capitolul 44. și diabet și convingerea că o scădere mai intensă a tensiunii arteriale ar reduce evenimentele clinice, studiul ACCORD-BP nu a evidențiat un beneficiu suplimentar al scăderii tensiunii arteriale sistolice sub 120 mm Hg la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, în comparație cu scăderea tensiunii arteriale la mai puțin de 140 mm Hg.⁷⁰

Fumatul de țigară

Fumatul rămâne unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru dezvoltarea CAD la toate grupele de vârstă (vezi capitolul 42). La pacienții cu CAD documentat angiografic, fumătorii de țigări au un risc mai mare de 5 ani de moarte subită, IM și mortalitate de toate cauzele decât cei care au renunțat la fumat. Fumatul de țigară poate fi responsabil pentru agravarea anginei, altfel decât prin progresia aterosclerozei. Poate crește cererea miocardică de O₂ și poate reduce fluxul sanguin coronarian prin intermediul unei creșteri mediate alfa-adrenergic a tonusului arterei coronare și, prin urmare, poate provoca ischemie acută. În plus, expunerea pasivă la fumul de țigară are efecte cardiovasculare adverse aproape la fel de mari ca cele ale fumatului activ. Renunțarea la fumat diminuează riscul de evenimente coronariene adverse la pacienții cu CAD stabilită și este una dintre cele mai eficiente și mai economice abordări pentru prevenirea progresiei bolii în vasele native și grefele de bypass.^{67,71} Strategiile pentru renunțarea la fumat sunt discutate în capitolul 47.

Managementul dislipidemiei (vezi capitolul 45)

Studiile clinice la pacienții cu boală vasculară aterosclerotică stabilită au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare ulterioare la pacienții cu o gamă largă de niveluri serice de colesterol și LDL colesterol tratați cu statine. În ansamblu, studiile angiografice de scădere a colesterolului la pacienții cu CAD cronică au arătat că efectele sale asupra obstrucției coronariene sunt modeste în comparație cu reducerea substanțială a evenimentelor cardiovasculare, sugerând astfel că regresia aterosclerozei nu este mecanismul principal de beneficiu. Cu toate acestea, în studiile angiografice care utilizează IVUS, terapia intensivă cu statine a condus la regresia sarcinii aterosclerotice coronariene la pacienții cu CAD angiografică. Mai mult, mai multe studii, dar nu toate, au arătat că statinele îmbunătățesc semnificativ răspunsurile mediate de endoteliu în arterele coronare și sistemice ale pacienților cu hipercolesterolemie sau ateroscleroză cunoscută.

S-a demonstrat că scăderea lipidelor pentru a reduce nivelurile crescute de LDL cu statine reduce nivelurile circulante de hsCRP, scade trombogenitatea și modifică favorabil collagenul și componentele inflamatorii ale ateromului arterial; aceste efecte nu par să se coreleze bine cu modificarea nivelului seric al colesterolului LDL și sugerează proprietăți antiaterotrombotice ale statinelor. Aceste proprietăți pleiotrope pot contribui la stabilizarea plăcii, la îmbunătățirea fluxului sanguin, la reducerea ischemiei miocardice inductibile și la scăderea evenimentelor coronariene la pacienții tratați cu statine.

Rezultatele din studiile de prevenire secundară la pacienții cu antecedente de SIHD, angină instabilă sau infarct miocardic anterior au furnizat dovezi convingătoare că terapia eficientă pentru scăderea lipidelor îmbunătățește semnificativ supraviețuirea globală și reduce mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu CAD, indiferent de nivelul inițial al colesterolului. Mai mult, rezultatele studiilor de terapie cu statine în doză intensivă versus moderată la pacienții cu IHD stabilită au furnizat dovezi ale unei reduceri a evenimentelor cardiovasculare majore cu o terapie mai agresivă de scădere a lipidelor cu concentrații LDL

atinse mai mici de 100 mg/dL (Fig. 54-6). Ghidurile Programului Național de Educație pentru Colesterol (vezi capitolul 45) au susținut terapia de scădere a colesterolului la toți pacienții cu CAD sau ateroscleroză extracardiacă la niveluri LDL sub 100 mg/dL, iar aceste linii directe au fost adoptate în recomandările anterioare ale Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA).⁶⁷ terapie la toți pacienții cu IHD stabilită care au vârsta sub 75 de ani, în absența contraindicațiilor, cu mai puțin accent pe obiectivele țintă a LDL.^{72,73}

COLESTEROL LIPOPROTEIN CU DENSITATE MICĂ. Pacienții cu CAD stabilit și niveluri scăzute de colesterol HDL reprezintă un subgrup cu risc considerabil pentru evenimente coronariene viitoare, chiar și atunci când colesterolul LDL este scăzut.⁷⁴ Nivelurile scăzute de HDL sunt adesea asociate cu obezitate, hipertrigliceridemie și rezistență la insulină. Constelația acestor constatări – denumită adesea sindrom metabolic – semnifică în mod obișnuit prezența micilor resturi de lipoproteine și a particulelor mici, dense, LDL, despre care se crede că sunt deosebit de aterogene (vezi capitolul 45). Terapia sa concentrat pe dietă și exerciții fizice, precum și pe reducerea colesterolului LDL împreună cu creșterea concomitentă a nivelului de colesterol HDL. Grupul de studiu VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) a demonstrat eficacitatea tratamentului cu gemfibrozil la pacienții cu colesterol HDL scăzut (<40 mg/dL) fără creșteri ale colesterolului LDL (<140 mg/dL) sau ale trigliceridelor (în medie, care nu au fost tratați cu 160 mg/dL). Gemfibrozil a dus la o creștere cu 6% a colesterolului HDL și o scădere cu 31% a nivelului de trigliceride, iar aceste modificări au fost asociate cu o reducere cu 24% a decesului, a infarctului miocardic nefatal și a accidentului vascular cerebral. Cu toate acestea, un studiu randomizat ulterior de niacină cu eliberare prelungită versus placebo la 3414 pacienți cu boală vasculară aterosclerotică, care aveau niveluri inițiale scăzute de HDL (<40 mg/dl pentru bărbați; <50 mg/dl pentru femei) și valori bine controlate ale colesterolului LDL (<70 mg/dl), fără a lua nici un beneficiu de la clinica ezetimică. În plus, un studiu de prevenție secundară care a implicat 25.673 de pacienți cu IHD (Heart Protection Study 2 — Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) nu a raportat nicio reducere semnificativă a unui compozit de evenimente vasculare majore în timpul unui tratament combinat cu simvastatină medie și ani prelungi cu niacina prelungită și tratamentul cu statine. Iaropiprant, un antagonist al receptorului 1 al prostaglandinei D2, utilizat pentru a întârzia înroșirea cutanată în timpul terapiei cu niacină, în comparație cu terapia pe bază de statine în monoterapie. torcetrapib, un inhibitor al proteinei de transfer al esterului de colesteril (CETP), a crescut colesterolul HDL cu 61% și a redus colesterolul LDL cu 20%, dar nu a scăzut progresia aterosclerozei și a fost asociat cu o creștere a evenimentelor ischemice, care poate fi explicată printr-o creștere a tensiunii arteriale cu torcetrapib.⁷⁸ de o lipsă raportată de eficacitate semnificativă clinic.⁷⁸ Chiar dacă inhibitorii CETP pot crește semnificativ nivelurile plasmatice de HDL, acești agenți pot produce particule mari de HDL disfuncționale calitativ, care nu pot fi

asociate cu o reducere a evenimentelor cardiace. Aceste studii au ridicat întrebări cu privire la tratamentul colesterolului HDL ca țintă pentru prevenirea secundară.⁷⁸

Managementul diabetului zaharat (vezi capitolul 61). Pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc semnificativ mai mare de boală vasculară aterosclerotică. Deși a fost stabilit un impact favorabil al controlului glicemiei asupra complicațiilor microvasculare ale diabetului, efectul asupra complicațiilor macrovasculare (inclusiv CAD) este neclar. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 17 ani la participanții la Studiul pentru Controlul și Complicațiile Diabetului, pacienții cu diabet zaharat de tip 1 alocați terapiei glicemice intensive au prezentat un risc mai mic de complicații cardiovasculare. Cu toate acestea, rezultatele studiilor de terapie glicemică cu o durată mai scurtă de urmărire, în principal la subiecții cu diabet zaharat de tip 2, sunt mixte.⁷⁹ Mai multe studii mari care evaluează efectele agenților hipoglicemianți orali asupra rezultatelor cardiovasculare nu au arătat nicio reducere a evenimentelor cardiovasculare majore.^{79a,79b} Gestionarea greutății, activitatea fizică, controlul tensiunii arteriale și managementul lipidic sunt recomandate pacienților cu diabet zaharat și HDL.⁶⁷

Înlocuirea estrogenului. Având în vedere datele colective din studiile clinice randomizate, nu se recomandă inițierea sau continuarea terapiei de substituție hormonală pentru prevenirea secundară cardiovasculară la femeile cu BC (vezi capitolul 77).⁶⁷

Exercițiu (vezi capitolul 47)

Efectul de condiționare al exercițiului asupra mușchilor scheletici permite o sarcină de lucru mai mare la orice nivel de consum total de O₂ al corpului. Prin scăderea frecvenței cardiace la orice nivel de efort, se poate obține un debit cardiac mai mare la orice nivel al consumului miocardic de O₂. Combinația dintre aceste două efecte ale condiționării efortului le permite pacienților cu angină cronică stabilă să crească performanța fizică substanțial după instituirea unui program de exerciții fizice continue.⁸⁰

Majoritatea informațiilor despre efectele fiziologice ale exercițiilor fizice și efectul lor asupra prognosticului la pacienții cu CAD provin din studiile efectuate pe pacienții care au intrat în programe de reabilitare cardiacă, dintre care mulți au suferit anterior un IM. Sunt disponibile mai puține informații despre beneficiile exercițiilor fizice la pacienții cu SIHD fără un IM anterior. În mod colectiv, studiile mici randomizate care evaluează antrenamentul la pacienții cu SIHD indică o toleranță îmbunătățită la efort, consumul de O₂ și calitatea vieții și o dovadă redusă de ischemie pe MPI.⁸⁰ Studiile mici randomizate despre antrenamentul fizic au arătat mai puține spitalizări și proceduri de revascularizare la cei alocați exercițiilor regulate, precum și modificări favorabile ale riscului inflamator și hemostatic al exercițiului cardiovascular, proporțional cu mediatorii de intensitate a exercițiului cardiovascular.⁸¹ dezvoltarea vaselor colaterale la pacienții cu CAD cronică este neclară.

Exercițiile fizice sunt sigure dacă sunt începute sub supraveghere și sunt crescute treptat,⁸² și dacă supraviețuitorii de IM pot fi utilizați ca criteriu, este probabil rentabil. Beneficiile psihologice ale exercițiilor fizice sunt greu de evaluat.

Farmacoterapia pentru prevenirea secundară

Aspirina (Vezi capitolele 42, 52 și 82). O meta-analiză a 140.000 de pacienți în 300 de studii a confirmat beneficiul profilactic al aspirinei la bărbați și femei cu angină pectorală, cu infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior și după CABG. Într-un studiu suedez pe bărbați și femei cu angină cronică stabilă, 75 mg de aspirină în combinație cu agentul beta-blocant sotalol a conferit o reducere cu 34% a IM acut și a morții subite. Într-un studiu mai mic, limitat la bărbați cu angină cronică stabilă, dar fără antecedente de IM, 325 mg de aspirină în zile alternative au redus riscul de IM cu 87% pe parcursul a 5 ani de urmărire. Prin urmare, administrarea zilnică de aspirină este recomandabilă la pacienții cu SIHD și nu există contraindicații pentru acest medicament. Dozele de 75 până la 162 mg pe zi pare să aibă efecte comparabile asupra prevenției secundare ca dozele de 160 până la 325 mg pe zi și pare să fie asociată cu un risc mai scăzut de sângerare. Astfel, aspirina, 75 până la 162 mg pe zi, este preferată pentru prevenirea secundară în absența stentului intracoronar recent.⁶⁷ Deși anticoagulantele orale par a fi benefice la pacienții după IM, nicio dovadă nu susține utilizarea anticoagularii cronice la pacienții cu angină stabilă.

Alți inhibitori trombocitari orali. Alți agenți antiplachetari cu acțiune orală au fost studiați la pacienții cu SIHD. Clopidogrel, un derivat de tienopiridină, poate fi înlocuit cu aspirina la pacienții cu hipersensibilitate la aspirină sau la cei care nu pot tolera aspirina (vezi capitolul 82). studiul), tratamentul cu clopidogrel a dus la o reducere relativă modestă de 8,7% a riscului de deces vascular, accident vascular cerebral ischemic sau IM ($P = 0,043$) pe o perioadă de 2 ani. Studiile care evaluează adăugarea de clopidogrel la aspirină la pacienții cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST sau după PCI au demonstrat reduceri puternice ale riscului. Cu toate acestea, studiul CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance) nu a evidențiat niciun beneficiu general al adăugării clopidogrelului la aspirină în ceea ce privește obiectivul principal de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral pe o medie de 28 de luni la pacienții cu boală cardiovasculară evidentă clinic ($n = 31$) subiecți cu risc cardiovascular multipli ($n = 31$)², cu factori de risc cardiovascular multipli ($n = 31$). ($n = 3284$). În subgrupul mare al celor cu boală vasculară stabilită, adăugarea de clopidogrel a fost asociată cu un risc mai mic cu un punct procentual pentru aceste evenimente (6,9% față de 7,9%; $P = 0,046$), susținând astfel ipoteza unui beneficiu potențial al clopidogrel la pacienții cu SIHD care iau aspirină. Doar aspirina este utilă pentru pacienții cu SIHD. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu vorapaxar, un antagonist al acțiunii trombinei de activare a trombocitelor, comparativ cu placebo adăugat la terapia standard, vorapaxar a redus riscul de evenimente cardiovasculare majore recurente la pacienții cu IM anterior monitorizați în medie de 2,5 ani^{89,90}. riscurile concurente pentru evenimente trombotice crescute față de sângerare crescută. Studiile cu alți inhibitori trombocitari orali la pacienții cu SIHD sunt în curs de desfășurare, precum și studii axate pe pacienții cu CAD care au suferit stenting coronarian.⁹¹

Agenți de blocare beta. Valoarea medicamentelor beta-blocante (agenți beta-blocante) în reducerea decesului și a infarctului miocardic recurent la pacienții care au prezentat infarct miocardic este bine stabilită (vezi capitolele 52 și 53), la fel și utilitatea lor în tratamentul anginei pectorale. Dacă aceste medicamente sunt, de asemenea, valoroase în prevenirea IM și a morții subite la pacienții cu SIHD fără IM anterior, este mai puțin sigur și nu au existat studii controlate prospective care să implice placebo. Constatările din studiile observaționale sunt mixte, unul dintre cele mai mari studii raportând nicio reducere a mortalității la pacienții cu SIHD care primesc agenți betablocante (Fig. 54-7).⁹² Cu toate acestea, nu există niciun motiv să presupunem că efectele favorabile ale betablocantelor asupra ischemiei și, probabil, asupra aritmiilor nu ar trebui să se aplice pacienților cu SIHD. În plus, datele observaționale au evidențiat posibilitatea ca beta-blocantele să reducă progresia aterosclerozei coronariene, în parte prin reducerea turbulenței și a stresului intramural al peretelui arterial. Prin urmare, deși utilizarea beta-blocantelor ca terapie de primă linie pentru hipertensiunea arterială necomplicată a fost pusă sub semnul întrebării, este rezonabil să se utilizeze aceste medicamente atunci când angina, hipertensiunea sau ambele sunt prezente la pacienții cu SIHD și când aceste medicamente sunt bine tolerate.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei. Deși inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron nu sunt indicați pentru tratamentul anginei, aceste medicamente par să aibă beneficii importante în reducerea riscului de evenimente ischemice viitoare la unii pacienți cu boli cardiovasculare. pe relațiile dintre cererea și oferta de O₂ miocardică, hemodinamica cardiacă, activitatea simpatică și funcția vasomotorie a endoteliului coronarian. Mai mult, experimentele in vitro au arătat că angiotensina II induce modificări inflamatorii în celulele musculare netede vasculare umane și că tratamentul cu inhibitori ai ECA poate reduce semnele de inflamație la modelele animale de ateroscleroză.

Două studii au furnizat dovezi puternice care susțin beneficiul terapeutic al inhibitorilor ECA la pacienții cu funcție normală a VS și absența insuficienței cardiace (Fig. 54-8). În studiul HOPE (Heart Outcomes Protection Evaluation), ramiprilul a scăzut semnificativ riscul de evenimente vasculare majore cu o relativă 22% la 9297 de pacienți cu boală vasculară aterosclerotică sau diabet zaharat. EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable CAD) a arătat, în mod similar, o reducere relativă de 20% a riscului de deces cardiovascular, IM sau stop cardiac la 13.655 de pacienți cu BC stabil în absența insuficienței cardiace. În schimb, în studiul PEACE (Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei), trandolaprilul nu a evidențiat niciun efect asupra riscului de deces cardiovascular, IM sau revascularizare coronariană la 8290 de pacienți cu CAD stabilă și funcție conservată a VS care au primit terapie preventivă intensivă (Fig. 54-8). hipertensiune arterială, diabet sau boală cronică de rinichi.⁶⁷ Inhibitorii ECA pot fi luați în considerare pentru utilizare opțională la toți ceilalți pacienți cu SIHD, o fracție normală de ejeție a VS și factori de risc cardiovascular bine controlați la care a fost efectuată revascularizare.⁶⁷ Investigația care vizează identificarea unor indicatori fiabili a căror pacienți cu SIHD vor beneficia în mod deosebit de pe urma tratamentului este în curs de desfășurare; astfel de indicatori includ disfuncție renală,

biomarkeri ai stresului miocardic și polimorfisme genetice.^{27,96} La pacienții cu boală vasculară stabilită sau diabet cu risc crescut, telmisartanul, un blocant al receptorilor de angiotensină (BRA), a fost echivalent cu ramipril în ceea ce privește prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții toleranți la inhibitorii ECA, dar nu a fost superior la pacienții cu inhibitori ai ECA, dar nu a fost superior inhibitorilor ECA. Combinația de telmisartan și ramipril nu a oferit niciun beneficiu suplimentar față de ramipril în monoterapie și a dus la o rată crescută de complicații.⁹⁷

Antioxidanți (vezi capitolul 41). Particulele LDL oxidate sunt strâns legate de patofiziologia aterogenezei, iar studiile observaționale au sugerat că aportul alimentar ridicat de vitamine antioxidante (A, C și beta-caroten) și flavonoide (antioxidanți polifenolici), prezente în mod natural în legume, fructe, ceai și vin, este asociat cu o scădere a CAD. Cu toate acestea, în mai multe studii randomizate mari de suplimente cu antioxidanți, inclusiv vitamina E, vitamina C, betacaroten, acid folic și vitaminele B6 și B12, riscul de evenimente cardiovasculare majore nu a fost redus.⁹⁸ Astfel, conform dovezilor actuale, nu există nicio bază pentru recomandarea persoanelor cu IHD să ia supliment de folat, vitamina E, vitamina C sau beta-caroten pentru ameliorarea altor scopuri cardiovasculare. la terapia antioxidantă este în curs de desfășurare.⁹⁹

Consiliere și schimbări în stilul de viață

Problemele psihosociale cu care se confruntă pacienții la care se dezvoltă angina pectorală stabilă sunt similare, deși de obicei mai puțin intense decât cele experimentate de pacienții cu IM acut. Simptomele depresive sunt puternic asociate cu starea de sănătate, așa cum este raportată de pacient, incluzând povara simptomelor și calitatea generală a vieții, independent de funcția VS și prezența ischemiei provocabile. Împreună cu consilierea, tratamentul cu un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei pare a fi sigur și eficient în gestionarea depresiei la pacienții cu IHD.¹⁰¹ Astfel, efortul de a evalua și trata depresia la pacienții cu IHD.

CAD este un element important al managementului general al acestor pacienți.^{103,104} Mai mult, stresul psihosocial la locul de muncă, acasă sau ambele este asociat cu un risc crescut de IM și poate fi o țintă pentru intervenții preventive.¹⁰⁵ Într-un studiu mic randomizat controlat cu placebo, exercițiul fizic a completat farmacoterapia antidepresivă în reducerea simptomelor depresive.¹⁰⁶

Un aspect important al rolului medicului este acela de a consilia pacienții cu privire la obiceiurile alimentare, obiectivele activității fizice, tipurile de muncă pe care le pot face și activitățile lor de petrecere a timpului liber.¹⁰⁷ Anumite schimbări în stilul de viață pot fi de ajutor, cum ar fi modificarea activităților oboseitoare dacă produc angină în mod constant și repetat. Un istoric de CAD și angină stabilă nu este în contradicție cu capacitatea de a face efort fizic, care este importantă nu numai în ceea ce privește activitățile recreative și stilul de viață, ci și pentru pacienții la care este necesar un anumit efort fizic în angajarea lor. Totuși, activitățile izometrice precum ridicarea greutăților și alte activități precum lopatarea zăpezii, care implică o cheltuială de energie între 60% și 65% din consumul

maxim de O₂, și schiul fond sau schi alpin sunt nedorite. În plus, aceste din urmă activități expun individul la efectele negative ale frigului asupra relației cerere-ofertă de O₂ și astfel de activități ar trebui, de asemenea, evitate ori de câte ori este posibil.

Eliminarea sau reducerea factorilor care precipită episoadele anginoase este de o importanță evidentă. Pacienții își învață pragul obișnuit prin încercare și eroare. Pacienții trebuie să evite exploziile bruște de activitate, în special după perioade lungi de odihnă sau inactivitate, după mese și pe vreme rece. Atât angina cronică, cât și angina instabilă prezintă un ritm circadian caracterizat printr-un prag mai scăzut al anginei la scurt timp după apariție. Prin urmare, activitățile de dimineață, cum ar fi dușul, bărbierit și îmbrăcare, ar trebui să fie făcute într-un ritm mai lent și, dacă este necesar, cu utilizarea nitroglicerinei profilactice. Stresul actului sexual este aproximativ egal cu cel al urcării unui etaj de scări într-un ritm normal sau cu orice activitate care induce o frecvență cardiacă de aproximativ 120 de bătăi/min. O dimensiune importantă a controlului eficient al anginei se referă la beneficiile utilizării profilactice a nitratilor cu acțiune scurtă (fie nitroglicerina sublinguală, fie spray cu pompă nitrolinguală). Dacă există un model clar de angină pectorală de efort, utilizarea profilactică a nitratilor cu acțiune scurtă cu câteva minute înainte de a se angaja în activitatea ofensatoare poate oferi suficientă vasodilatație pentru a preveni un episod anginos. În plus, cu măsurile de precauție adecvate (adică, începerea cu mai mult de 2 ore postprandial și administrarea unei doze suplimentare de agent betablocant cu acțiune scurtă cu 1 oră înainte și nitroglicerina cu 15 minute înainte), majoritatea pacienților cu angină stabilă pot continua activitatea sexuală satisfăcătoare. Deși este de dorit să se minimizeze numărul de accese de angină, nu trebuie să ne temem de un episod ocazional. Într-adevăr, cu excepția cazului în care pacienții ating ocazional pragul de angină pectorală, ei s-ar putea să nu aprecieze amplexarea capacității lor de efort. Pacienții cu SIHD pot folosi sildenafilul, dar nu în asociere cu nitrați.¹⁰⁸

Managementul farmacologic al anginei

Agenți de blocare a receptorilor adrenergici beta

Agenții beta-blocanți constituie o piatră de temelie a terapiei pentru angina pectorală.¹⁰⁹ Pe lângă proprietățile lor anti-ischemice, agenții beta-blocanți sunt antihipertensive (vezi capitolul 44) și antiaritmice (vezi capitolul 35). De asemenea, s-a demonstrat că reduc mortalitatea și reinfarctul la pacienții după IM (vezi capitolul 52) și reduc mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi capitolul 25). Această combinație de acțiuni le face extrem de utile în managementul SIHD. O serie de studii au arătat că beta-blocantele, în doze care sunt în general bine tolerate, reduc frecvența episoadelor anginoase și ridică pragul anginos, atât atunci când sunt administrate singure, cât și când sunt adăugate la alți agenți antianginosi.

Acțiunile benefice ale acestor medicamente depind de capacitatea lor de a provoca inhibarea competitivă a efectelor catecolaminelor eliberate neuronal și circulante asupra receptorilor beta (Tabelele 54-4 și 54-5). Blocarea beta reduce necesarul miocardic de O₂, în primul rând prin încetinirea ritmului cardiac; ritmul cardiac mai lent mărește la rândul

său fracțiunea ciclului cardiac ocupată de diastolă, cu o creștere corespunzătoare a timpului disponibil pentru perfuzia coronariană (Fig. 54-9; vezi și Tabelul 54-4). În plus, aceste medicamente reduc creșterile tensiunii arteriale induse de efort și limitează creșterile contractilității induse de efort. Astfel, agenții beta-blocante reduc cererea miocardică de O₂ în primul rând în timpul activității sau excitației, când apar creșteri ale activității simpatice crescute. În prezența perfuziei miocardice afectate, efectele beta-blocantelor asupra cererii miocardice de O₂ pot modifica în mod critic și favorabil dezechilibrul dintre cerere și ofertă și, prin urmare, duce la eliminarea ischemiei.

Agenții beta-blocante pot reduce fluxul sanguin către majoritatea organelor prin combinația de alfa-adrenergici neopozitivi.

TABELUL 54-5 Acțiuni fiziologice ale receptorilor beta-adrenergici

De la Abrams J: Terapia medicală a anginei pectorale stabile. În Beller G, Braunwald E (eds): Chronic Ischemic Heart Disease. Atlasul bolilor cardiace. Vol 5. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 7.19.

EFECTELE BLOCATULUI BETA ASUPRA INIMA ISCHEMICĂ

O₂ deficitii
metabolismului anaerob

FIGURA 54-9 Efectele beta-blocadei asupra unei inimi ischemice. Blocarea beta are un efect benefic asupra miocardului ischemic cu excepția cazului în care (1) preîncărcarea crește substanțial, ca în insuficiența cardiacă stângă, sau (2) este prezentă angina vasospastică, caz în care spasmul poate fi promovat la unii pacienți. Rețineți sugestia că blocarea beta diminuează vasoconstricția indusă de efort. (Modificat din Opie LH: Drugs for the Heart. Ed. a 4-a. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p. 6.)

vasoconstricție și blocarea receptorilor beta₂ (Tabelul 54-5). Complicațiile sunt relativ minore, dar la pacienții cu boală vasculară periferică, reducerea fluxului sanguin către mușchii scheletici cu utilizarea agenților beta-blocanti neselectivi poate scădea capacitatea maximă de efort. La pacienții cu disfuncție preexistentă a VS, beta-blocarea poate crește volumul VS și, prin urmare, crește cererea de O₂.

Caracteristicile diferiților agenți beta-blocant

Selectivitate. Două subtipuri majore de receptori beta, denumite beta₁ și beta₂, sunt prezente în proporții diferite în diferite țesuturi. Receptorii beta₁ predomină în inimă, iar stimularea acestor receptori duce la o creștere a frecvenței cardiace, a conducerii atrioventriculare (AV) și a contractilității; eliberarea reninei din celulele juxtaglomerulare în rinichi; și lipoliza în adipocite. Stimularea beta₂ determină bronhodilatație, vasodilatație și glicogenoliza. Medicamentele beta-blocante neselective (de exemplu, propranolol, nadolol, penbutolol,

pindolol, sotalol, timolol, carteolol) blochează atât receptorii beta1, cât și beta2, în timp ce agenții beta-blocanți cardioselectivi (de exemplu, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, în timp ce blochează receptorii beta, ne metoprolol, esmolol, nemetoprolol) efect mai mic asupra receptorilor beta2. Astfel, beta-blocantele cardioselective reduc necesarul miocardic de O₂, tinzând în același timp să nu blocheze bronhodilatația, vasodilatația sau glicogenoliza. Cu toate acestea, pe măsură ce dozele acestor medicamente sunt crescute, această cardioselectivitate se diminuează. Deoarece cardioselectivitatea este doar relativă, utilizarea beta-blocanților cardioselectivi în doze suficiente pentru a controla angina pectorală poate provoca totuși bronhoconstricție la unii pacienți susceptibili. Cu toate acestea, beta-blocantele sunt relativ bine tolerate de majoritatea pacienților cu boală pulmonară obstructivă.

Unii agenți beta-blocanți provoacă și vasodilatație. Astfel de medicamente includ labetalolul (un agent de blocare alfa-adrenergică și beta2-agonist; vezi capitolul 44), carvedilolul (cu activitate de blocare alfa și beta1), bucindololul (un beta-blocant neselectiv care provoacă vasodilatație directă [non-mediată de alfa-adrenergică]) și nebivololul (efect de stimulare cardio-a-adrenergică directă) oxid nitric sintază [eNOS]).¹¹⁰

Acțiuni antiaritmice (vezi capitolul 35). Agenții beta-blocanți au proprietăți antiaritmice ca efect direct al capacității lor de a bloca stimularea miocardică simpatoadrenală, care în anumite situații poate fi aritmogenă.

Activitate simpatomimetică intrinsecă. Agenții beta-blocanți cu activitate simpatomimetică intrinsecă (ISA), cum ar fi acebutololul, bucindololul, carteololul, celiprololul, penbutololul și pindololul, sunt betaagoniști parțiali care produc, de asemenea, blocare prin protejarea receptorilor beta de beta-agoniști mai puternici. Pindololul și acebutololul produc o stimulare beta de grad scăzut atunci când activitatea simpatică este scăzută (în repaus), în timp ce acești agonști parțiali se comportă mai mult ca beta-blocantele convenționale când activitatea simpatică este ridicată. Agenții cu ISA pot să nu fie la fel de eficienți ca cei fără această proprietate în reducerea frecvenței cardiace sau a frecvenței, duratei și amplitudinii modificărilor ambulatorii ale segmentului ST sau în creșterea duratei exercițiului la pacienții cu angină severă.

Potență. Potența poate fi măsurată prin capacitatea beta-blocanților de a inhiba tahicardia produsă de izoproterenol. Toate medicamentele sunt luate în considerare cu referire la propranolol, căruia i se dă o valoare de 1,0 (Tabelul 54-6). Timololul și pindololul sunt cei mai puternici agenți, iar acebutololul și labetalolul sunt cei mai puțin puternici.

Solubilitate în lipide. Hidrofilia sau liposolubilitatea agenților betablocanți este un determinant major al absorbției și metabolizării acestora (Tabelul 54-6). Beta-blocantele lipofile (lipofile) propranololul, metoprololul și pindololul sunt absorbiți ușor din tractul gastrointestinal și metabolizați predominant de ficat. Beta-blocantele solubile în apă, cum ar fi atenololul, sunt de obicei eliminate nemodificate de către rinichi. Agenții liposolubili sunt adesea preferați la pacienții cu disfuncție renală semnificativă, pentru care clearance-ul agenților solubili în apă este redus. Liposolubilitatea mai mare este asociată cu o mai mare

penetrare în sistemul nervos central și poate contribui la efectele secundare (de exemplu, letargie, depresie, halucinații) care nu sunt în mod clar legate de activitatea beta-blocante.

Activitatea de blocare a adrenoceptorilor alfa. Potența de alfa-blocare a labetalolului (-10% cea a fentolaminei) este de aproximativ 20% din potența sa de beta-blocare (Tabelul 54-6). Efectele combinate alfa și beta-blocante ale labetalolului îl fac un agent antihipertensiv deosebit de util (vezi capitolul 44) și este mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială și angină pectorală. Efectele secundare majore ale labetalolului sunt hipotensiunea posturală și ejacularea retrogradă. Carvedilolul posedă, de asemenea, activitate de blocare alfa-adrenergică cu un raport alfa1-beta-blocant de aproximativ 1:10.

Polimorfisme genetice. Metabolismul metoprololului, carvedilolului și propranololului poate fi influențat de polimorfisme genetice sau de alte medicamente care influențează metabolismul hepatic. Metabolismul oxidativ al metoprololului are loc în principal prin enzima CYP2D6 citocrom P-450 și prezintă polimorfismul genetic de tip debrisoquin; hidroxiatorii sau metabolizatorii săraci (<10% dintre indivizii albi) au o prelungire semnificativă a timpului de înjumătățire prin eliminare a medicamentului în comparație cu hidroxiatorii sau metabolizatorii extinși.

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

TABELUL 54-6 Farmacocinetica și farmacologia unor agenți de blocare a receptorilor beta-adrenergici

„Determinat de raportul de distribuție dintre octanol și apă.

Timpul de înjumătățire al metabolitului activ diacetolol este de 12 până la 15 ore.

*Acebutololul este eliminat în principal de ficat, dar metabolitul său principal, diacetolol, este excretat prin rinichi. §Metabolism rapid de către esterazele din citosolul eritrocitelor.

„Beta, selectivitatea este menținută la doze mai mici, dar receptorii beta2 sunt inhibați la doze mai mari.

FDA = US Food and Drug Administration; HM = metabolismul hepatic; ND = fără date; RE = excreție renală.

Astfel, angina pectorală poate fi controlată printr-o singură doză zilnică de metoprolol la metabolizatorii lenți, în timp ce metabolizatorii mari necesită aceeași doză de două sau trei ori pe zi. Dacă un pacient prezintă un răspuns clinic exagerat (de exemplu, bradicardie extremă) după administrarea de metoprolol, propranolol sau alte beta-blocante liposolubile, acesta poate fi rezultatul prelungirii timpului de înjumătățire prin eliminare din cauza metabolismului oxidativ lent. Metabolismul metoprololului poate fi modificat și

de medicamentele care interacționează cu CYP2D6. Dovezile preliminare au evidențiat posibilitatea unor diferențe de supraviețuire la pacienții cu IHD instabilă și ischemie provocată la cei cu SIHD tratați cu agenți betablocante pe baza polimorfismelor receptorului beta2-adrenergic (ADRB1 și ADRB2).^{94,111}.

Efecte asupra nivelului lipidelor serice. Terapia cu beta-blocante (cei lipsiți de ISA) de obicei nu provoacă modificări semnificative ale nivelului de colesterol total sau LDL, dar crește trigliceridele și reduce nivelul de colesterol HDL. Medicamentul cel mai frecvent studiat a fost propranololul, care poate crește concentrațiile plasmatice de trigliceride cu 20% până la 50% și poate reduce nivelul de colesterol HDL cu 10% până la 20%. Creșterea selectivității beta1 este asociată cu efecte mai mici asupra nivelului lipidelor. Efectele adverse asupra profilului lipidic pot fi mai frecvente cu agenții neselectivi decât cu agenții beta1-selectivi.

Efecte adverse și contraindicații

Cele mai multe dintre efectele adverse ale agenților beta-blocante apar ca o consecință a proprietăților cunoscute ale acestor medicamente și includ efecte cardiace (de exemplu, bradicardie sinusală severă, stop sinusal, bloc AV, contractilitate redusă a VS), bronhoconstricție, oboseală, depresie psihică, coșmaruri, tulburări gastro-intestinale, disfuncție sexuală, intensificarea reacției hipoglicemie induse și intensificarea hipoglicemiei. 54-7; vezi și Tabelul 54-5). Letargia, slăbiciunea și oboseala pot fi cauzate de reducerea debitului cardiac sau pot apărea dintr-un efect direct asupra sistemului nervos central. La pacienții care au deja afectată funcția VS, insuficiența cardiacă poate fi intensificată (vezi capitolul 25). Pindololul, datorită activității sale ISA, poate fi de preferat la pacienții cu disfuncție a nodului sinusal. S-a demonstrat că carvedilolul prezintă proprietăți modeste de sensibilizare la insulină și poate ameliora unele manifestări ale sindromului metabolic, dar s-a demonstrat că nu are efecte diferențiate asupra funcției endoteliale în comparație cu metoprolol. fara opozitie,

Boala cardiacă ischemică stabilă

TABELUL 54-7 Candidați pentru utilizarea agenților beta-blocant pentru angină

Modificat de la Abrams JA: Terapia medicală a anginei pectorale stabile. În Beller G, Braunwald E (eds): Chronic Ischemic Heart Disease. Atlasul bolilor cardiace. Vol 5. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 7.22.

sporind astfel vasoconstricția. Beta-blocantele noncardioselective pot precipita episoade de fenomen Raynaud la pacienții cu această afecțiune și pot provoca răceală inconfortabilă la extremitățile distale. Fluxul redus la nivelul membrelor poate apărea la pacienții cu boală vasculară periferică.

Retragerea bruscă a beta-blocantelor după administrarea prelungită poate duce la creșterea activității ischemice totale la pacienții cu angină cronică stabilă. Terapia cronică cu beta-blocante poate fi întreruptă în siguranță prin retragerea treptată a medicamentului, în mod treptat, pe parcursul a 2 până la 3 săptămâni. Dacă retragerea bruscă a beta-blocantelor

este necesar, pacienții trebuie instruiți să reducă efortul și să gestioneze episoadele de angină cu nitroglicerină sublinguală și/sau să înlocuiască un antagonist de calciu.

Antagoniști de calciu

Rolul critic al ionilor de calciu în contracția normală a mușchilor netezi cardiaci și vasculari este discutat în capitolele 21 și 49. Antagoniștii de calciu (vezi capitolul 44) sunt un grup eterogen de compuși care inhibă mișcarea ionilor de calciu prin canale lente din membranele cardiace și ale mușchilor netezi prin blocarea necompetitivă a canalelor de calciu de tip L-14 majore sensibile la voltaj. Antagoniștii sunt dihidropiridinele (nifedipina este prototipul), fenilalchilaminele (verapamilul este prototipul) și benzotiazepinele modificate (diltiazem este prototipul). Amlodipina și felodipina sunt dihidropiridine suplimentare care sunt printre cei mai des utilizați antagoniști de calciu în Statele Unite. Cele două efecte predominante ale antagoniștilor de calciu rezultă din blocarea intrării ionilor de calciu și încetinirea recuperării canalului. Fenilalchilaminele au un efect marcat asupra recuperării canalului și, prin urmare, exercită efecte deprimante asupra stimulatoarelor cardiace și asupra conducerii, în timp ce dihidropiridinele, care nu afectează recuperarea canalului, au un efect redus asupra sistemului de conducere.

Mecanismul de acțiune. Eficacitatea antagoniștilor de calciu la pacienții cu angină pectorală este legată de reducerea cererii miocardice de O₂ și de creșterea aportului de O₂ pe care o induc (vezi Tabelul 54-4). Ultimul efect este deosebit de important la pacienții cu afecțiuni în care poate fi prezentă o componentă vasospastică sau vasoconstrictoare proeminentă, cum ar fi angina Prinzmetal (variantă) (vezi capitolele 49 și 53), angina cu prag variabil și angina legată de afectarea rezervei vasodilatatoare a arterelor coronare mici. Antagoniștii de calciu pot fi eficienți singuri sau în combinație cu agenți beta-blocant și nitrați la pacienții cu angină cronică stabilă. Mai mulți antagoniști de calciu sunt eficienți pentru tratamentul anginei pectorale (Tabelul 54-8). Fiecare relaxează mușchiul neted vascular din paturile arteriale sistemice și coronare. În plus, blocarea pătrunderii calciului în miocite are ca rezultat un efect inotrop negativ, care este contracarat într-o oarecare măsură prin dilatarea vasculară periferică și prin activarea sistemului nervos simpatic ca răspuns la hipotensiunea indusă de medicamente.¹¹⁴ Totuși, efectul inotrop negativ trebuie luat în considerare la pacienții cu disfuncție semnificativă a VS.

Cu un debut rapid de acțiune și metabolizare la nivel hepatic, antagoniștii de calciu au o biodisponibilitate limitată între 13% și 52% și un timp de înjumătățire între 3 și 12 ore. Amlodipina și felodipina sunt excepții, deoarece ambele medicamente au timp de înjumătățire lung și pot fi administrate o dată pe zi. În cazul unora dintre ceilalți antagoniști

de calciu (de exemplu, nifedipină și diltiazem), preparatele cu eliberare prelungită s-au dovedit a fi eficiente.

Acțiune antiaterogenă. Modificările induse de hiperlipidemie în permeabilitatea celulelor musculare netede la calciu pot juca un rol în aterogeneză; astfel, ipoteza conform căreia antagoniștii de calciu ar putea inhiba aterogeneza a fost explorată încă din anii 1970, dar nu a atins încă un consens.¹¹⁵ Lucrările experimentale cu medicamente care blochează canalele de calciu, în special, lucrează cu agenți mai lipofili de a doua generație, cum ar fi amlodipina, a demonstrat funcția endotelială îmbunătățită și inhibarea și inhibarea celulelor musculare netede migratoare și proliferative nefavorabile. Într-un studiu randomizat care a implicat pacienți cu CAD stabilită fără hipertensiune arterială, tratamentul cu amlodipină versus placebo a redus progresia aterosclerozei coronariene.¹¹⁵ Într-un studiu similar, nifedipină versus placebo a îmbunătățit funcția endotelială coronariană, dar nu a redus volumul plăcii. ateroprotecția.

Antagoniști de calciu de prima generație

NIFEDIPINA. Nifedipina, o dihidropiridină, este un dilatator deosebit de eficient al mușchiului neted vascular și este un vasodilatator mai puternic decât diltiazem sau verapamil. Efectele benefice ale nifedipinei în tratamentul anginei rezultă din capacitatea sa de a reduce necesarul miocardic de O₂ datorită efectului său de reducere a postîncălcării și de a crește eliberarea miocardică de O₂ ca urmare a acțiunii sale de dilatare asupra patului vascular coronar (vezi Tabelul 54-4). Nifedipina orală sub formă de capsule exercită efecte hipotensive în decurs de 20 de minute de la administrare. Această formulă cu eliberare imediată nu mai este recomandată din cauza preocupărilor legate de evenimentele adverse. Când se administrează nifedipină, trebuie utilizată o formulare cu eliberare prelungită. O metaanaliză a 15 studii cu antagoniști ai canalelor de calciu cu acțiune prelungită, inclusiv nifedipină, la pacienții cu CAD a demonstrat o reducere semnificativă a anginei, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă, cu rate similare ale altor rezultate cardiovasculare.

EFECTE ADVERSE. Acestea apar la 15% până la 20% dintre pacienți și necesită întreruperea tratamentului la aproximativ 5%. Cele mai multe reacții adverse sunt legate de vasodilatația sistemică și includ dureri de cap, amețeli, palpitații, înroșire, hipertensiune arterială și edem la nivelul picioarelor (fără legătură cu insuficiența cardiacă). În cazuri rare, la pacienții cu obstrucții coronariene fixe extrem de severe, nifedipina agravează angina, probabil prin scăderea excesivă a presiunii arteriale cu tahicardie reflexă ulterioară. Din acest motiv, tratamentul combinat al anginei pectorale cu nifedipină și un agent beta-blocant este deosebit de eficient și superior nifedipinei în monoterapie. S-a raportat că nifedipina agravează insuficiența cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă și este contraindicată la pacienții hipotensivi sau cu stenoză severă a valvei aortice.

VERAPAMIL. Verapamilul dilată vasele de rezistență sistemică și coronariană și vasele mari de conductanță coronariană. Încetinește ritmul cardiac și reduce contractilitatea miocardului. Această combinație de acțiuni are ca rezultat o reducere a necesarului miocardic de O₂, care stă la baza eficacității medicamentului în gestionarea anginei cronice stabile (Tabelul 54-8). Când a fost evaluată în INVEST (Studiul Internațional Verapamil-Trandolapril), o strategie care combină verapamil cu eliberare susținută și trandolapril versus atenolol și un diuretic pentru tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială și CAD, inclusiv cei cu infarct miocardic anterior, a arătat rezultate echivalente în ceea ce privește decesul, IM sau accidentul vascular cerebral.^{118,119}

La pacienții cu disfuncție cardiacă, verapamilul poate reduce debitul cardiac, crește presiunea de umplere a VS și poate provoca insuficiență cardiacă clinică. Verapamilul încetinește ritmul cardiac și conducerea AV. Prin urmare, este contraindicat la pacienții cu boală nodal AV preexistentă sau sindrom de sinus bolnav, insuficiență cardiacă și toxicitate suspectată de digitalică sau chinidină. În general, verapamilul intravenos nu trebuie utilizat împreună cu un agent beta-blocant (administrat intravenos sau oral) și nici un agent beta-blocant nu trebuie administrat intravenos la pacienții cărora li se administrează verapamil pe cale orală. Biodisponibilitatea verapamilului este crescută de cimetidină și carbamazepină, în timp ce verapamilul poate crește nivelurile plasmatice de ciclosporină și digoxină.

Efectele adverse ale verapamilului sunt observate la aproximativ 10% dintre pacienți și sunt legate de vasodilatația sistemică (hipotensiune arterială și înroșirea feței), simptome gastrointestinale (constipație și greață) și reacții ale sistemului nervos central, cum ar fi dureri de cap și amețeli. Un efect secundar rar este hiperplazia gingivală, care apare după 1 până la 9 luni de terapie.

DILTIAZEM. Acțiunile diltiazemului sunt intermediare între cele ale nifedipinei și verapamilului. În doze utile clinic, efectele sale vasodilatatoare sunt mai puțin profunde decât cele ale nifedipinei, iar acțiunea sa depresivă cardiacă asupra nodurilor sinoatriale și AV și asupra miocardului este mai mică decât cea a verapamilului. Acest profil poate explica incidența remarcabil de scăzută a efectelor adverse ale diltiazemului. Diltiazem este un vasodilatator sistemic care scade presiunea arterială în repaus și în timpul efortului și crește volumul de muncă necesar pentru producerea ischemiei miocardice, dar poate crește și eliberarea miocardică de O₂. Deși acest medicament provoacă o vasodilatație mică a arterelor coronare epicardice în condiții bazale, poate crește perfuzia subendocardului distal la o stenoză coronariană care limitează fluxul; de asemenea, blochează vasoconstricția coronariană indusă de efort.

Efectele secundare majore sunt similare cu cele ale altor agenți de blocare a canalelor de calciu și sunt legate de vasodilatație, dar sunt relativ rare, în special dacă doza nu depășește 240 mg pe zi. Ca și în cazul verapamilului, diltiazem trebuie prescris cu

TABELUL 54-8 Farmacocinetica unor antagoniști de calciu utilizați pentru angina pectorală

*Timp de înjumătățire de 4,5 până la 12 ore cu doze multiple; poate fi prelungită la adulții în vârstă.

fFormula cu eliberare susținută poate fi preferată pentru hipertensiune arterială.

CD = combinație de medicamente; CR = eliberare controlată; IR= eliberare imediată; ND = fără date; SR = eliberare susținută; FDA = Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente.

eseesiQ ye an ^ituaq^si ei qeis

prudență pentru pacienții cu sindrom de sinus bolnav sau bloc AV. La pacienții cu disfuncție preexistentă a VS, diltiazem poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă.

Diltiazem interacționează cu alte medicamente, inclusiv agenți beta-blocante (care provoacă efecte inotrope negative, cronotrope și dromotrope sporite), flecainidă și cimetidină (care crește biodisponibilitatea diltiazemului), iar diltiazem a fost asociat cu niveluri plasmatice crescute de ciclosporină și carbamazepină carbonată. Diltiazem poate determina deprimarea excesivă a nodului sinusal dacă este administrat cu disopiramidă și poate reduce clearance-ul digoxinei, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Antagoniști de calciu de a doua generație

Antagoniștii de calciu de a doua generație (de exemplu, nicardipină, isradipină, amlodipină, felodipină) sunt în principal derivați de dihidropiridină, nifedipina fiind agentul prototip. De asemenea, s-a acumulat o experiență considerabilă cu nimodipină, nisoldipină și nitrendipină. Acești agenți diferă ca potență, specificitate tisulară și farmacocinetică și, în general, sunt vasodilatatoare puternice datorită selectivității vasculare mai mari decât cele observate la antagoniștii de prima generație (de exemplu, verapamil, nifedipină, diltiazem).

AMLODIPINA. Acest agent, care este mai puțin solubil în lipide decât nifedipina, are un debut lent, neted și o durată de acțiune ultralungă (timp de înjumătățire plasmatică de 36 de ore). Determină o dilatare coronariană și periferică marcată și poate fi utilă în tratamentul pacienților cu angină pectorală însoțită de hipertensiune arterială. Poate fi utilizat ca agent hipotensiv sau antianginos administrat o dată pe zi. Într-o serie de studii randomizate controlate cu placebo la pacienți cu angină pectorală stabilă indusă de efort, amlodipina sa dovedit a fi eficientă și bine tolerată. În două studii care au implicat pacienți cu CAD stabilită, amlodipina a redus riscul de evenimente cardiovasculare majore. Amlodipina are o acțiune inotropă mică, dacă este deloc negativă și poate fi utilă în special la pacienții cu angină pectorală cronică și disfuncție VS.

Doza uzuală de amlodipină este de 5 până la 10 mg o dată pe zi. Ajustarea descendentă a dozei inițiale este adecvată pentru pacienții cu boală hepatică și vârstnici. Schimbările semnificative ale tensiunii arteriale nu sunt de obicei evidente decât la 24 până la 48 de ore după inițiere. Nivelurile serice de echilibru sunt atinse la 7 până la 8 zile.

NICARDIPINA. Acest medicament are un timp de înjumătățire similar cu cel al nifedipinei (2 până la 4 ore), dar pare să aibă o selectivitate vasculară mai mare. Nicardipina poate fi utilizată ca agent antianginos și antihipertensiv și necesită administrare de trei ori pe zi, deși la pacienții cu hipertensiune arterială este disponibilă o formulare cu eliberare susținută pentru administrare de două ori pe zi. Pentru angina pectorală cronică stabilă, pare a fi la fel de eficient ca verapamilul sau diltiazem, iar eficacitatea sa este sporită atunci când este combinată cu un agent beta-blocant.

FELODIPINA SI ISRAADIPINA. În Statele Unite, ambele medicamente sunt aprobate de US Food and Drug Administration pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, dar nu și pentru angina pectorală. Un studiu a documentat o eficacitate similară între felodipină și nifedipină la pacienții cu angină cronică stabilă. S-a raportat, de asemenea, că felodipina este mai selectivă vasculară decât nifedipina și că are un efect inotrop ușor pozitiv ca urmare a proprietăților agoniste ale canalelor de calciu. Isradipina are un timp de înjumătățire mai mare decât nifedipina și demonstrează o sensibilitate vasculară mai mare.

Nitrați

Mecanismul de acțiune

Acțiunea nitraților este de a relaxa mușchiul neted vascular. Efectele vasodilatatoare ale nitraților sunt evidente în arterele și venele sistemice (inclusiv coronare), dar par a fi predominante în circulația venoasă. Efectul venodilatator reduce preîncărcarea ventriculară, care la rândul său reduce tensiunea peretelui miocardic și necesarul de O₂. Acțiunea nitraților în reducerea preîncărcării și postîncărcării îi face utile în tratamentul insuficienței cardiace (vezi Fig. 54-2), precum și al anginei. Prin reducerea activității mecanice a inimii, a volumului și a consumului de O₂, nitrații cresc capacitatea de efort la pacienții cu IHD, permițând astfel obținerea unei sarcini de lucru mai mari a întregului corp înainte de a se atinge pragul anginei. Astfel, la pacienții cu angină stabilă, nitrații îmbunătățesc toleranța la efort și timpul până la deprimarea segmentului ST în timpul testelor de efort pe banda de alergare. Atunci când sunt utilizate în combinație cu agenți de blocare a canalelor de calciu și/sau agenți de beta-blocare, efectele antianginoase par a fi mai mari.¹²⁰

Efecte asupra circulației coronariene (vezi Tabelul 54-4). Nitroglicerina determină dilatarea stenozelor epicardice. Chiar și o mică creștere a unui lumen arterial îngustat poate produce o reducere semnificativă a rezistenței la fluxul sanguin prin segmentele obstrucționate. Nitrații pot exercita, de asemenea, un efect benefic la pacienții cu rezerve de flux coronarian

afectate prin atenuarea vasoconstricției cauzate de disfuncția endotelială a vaselor de rezistență.

Redistribuirea fluxului sanguin. Nitroglicerina determină redistribuirea fluxului sanguin din segmentele perfuzate în mod normal către zonele ischemice, în special în subendocard. Această redistribuire poate fi mediată parțial de o creștere a fluxului sanguin colateral și parțial de scăderea presiunii diastolice VS, reducând astfel compresia subendocardică. Nitroglicerina pare să reducă rezistența vasculară coronariană de preferință în miocardul viabil cu ischemie, așa cum este detectată prin SPECT. La pacienții cu angină cronică stabilă care răspund la nitroglicerină, nitroglicerina topică în condiții de repaus modifică perfuzia miocardică prin creșterea preferențială a fluxului în zonele cu perfuzie redusă, cu modificări reduse sau deloc ale perfuziei miocardice globale.

Efecte antitrombotice. Stimularea guanilat-ciclazei de către oxidul de azot (NO) are ca rezultat o acțiune inhibitoare asupra trombocitelor pe lângă vasodilatație.¹²¹ Deși efectele antitrombotice ale nitroglicerinei intravenoase au fost demonstrate la pacienții cu angină instabilă și la cei cu SIHD, semnificația clinică a acestor acțiuni nu este clară.

Mecanismul celular de acțiune. Nitrații au capacitatea de a provoca vasodilatație, indiferent dacă endoteliul este intact. După ce intră în celula musculară netedă vasculară, nitrații sunt transformați în NO sau S-nitrozotoli reactivi, care activează guanilat ciclaza intracelulară pentru a produce guanozin monofosfat ciclic (cGMP), care la rândul său declanșează relaxarea mușchilor netezi și efecte de agregare antiplachetă (Fig. e54-2). Există acum dovezi că biotransformarea nitroglicerinei are loc prin intermediul aldehiddehidrogenazei mitocondriale și că inhibarea acestei enzime poate contribui la dezvoltarea toleranței.¹²² Studiile ulterioare au arătat, de asemenea, bioactivarea citosolică de către aldehiddehidrogenază-2.¹²³ Deși dovezile agregate susțin eliberarea de mecanisme celulare majore de acțiune experimentală a NO, deoarece datele experimentale au provocat provocarea celulară majoră a azotaților. această concluzie. În special, efectele vasodilatatoare arteriale ale nitroglicerinei in vitro depind cel puțin parțial de canalele de potasiu endoteliale activate de calciu.

Potențial de efecte adverse în timpul administrării pe termen lung. Datele experimentale au ridicat semne de întrebare cu privire la efectele potențial concurente pe termen lung ale nitraților orali.¹²² Mai multe experimente pe animale și cel puțin un studiu uman au demonstrat că expunerea prelungită la nitrați poate afecta vasodilatația dependentă de endoteliu prin creșterea endotelinei-1 și generarea de specii de radicali liberi. Acest efect pare a fi inversat prin terapia antioxidantă. Sunt necesare studii pe termen lung la oameni pentru a determina relevanța clinică a acestor constatări.¹²²

Tipuri de preparate și căi de administrare

Nitroglicerina cu acțiune scurtă administrată sublingual (fie prin tabletă, fie prin spray) rămâne medicamentul de elecție pentru tratamentul episoadelor acute de angină și pentru prevenirea anginei (Tabelul 54-9). Deoarece administrarea sublinguală evită metabolismul

hepatic de prim pasaj, o concentrație tranzitorie, dar eficientă a medicamentului apare rapid în circulație. În 30 până la 60 de minute, căderea hepatică a eliminat efectele hemodinamice și clinice. Nitroglicerina sublinguală este utilă în special atunci când este administrată profilactic cu puțin timp înainte de a întreprinde activități fizice care sunt susceptibile de a provoca angina pectorală. Când este utilizat în acest scop, poate preveni angina până la 40 de minute.

REAȚII ADVERSE. Reacțiile adverse sunt frecvente și includ dureri de cap, înroșire și hipotensiune arterială. Ultima este rareori severă, dar la unii pacienți cu depleție de volum și în poziție verticală, hipotensiunea indusă de nitrați este însoțită de o bradicardie paradoxală, în concordanță cu un răspuns vasovagal sau vasodepresor. Această reacție este mai frecventă la adulții în vârstă, care sunt mai puțin capabili să tolereze hipovolemia și poate fi amplificată pe vreme caldă. Methemoglobinemia este o complicație rară a dozelor foarte mari de nitrați; dozele utilizate în mod obișnuit de nitrați determină creșteri mici ale nivelurilor de methemoglobină care probabil nu au semnificație clinică.

Q) 0"

0)

<7F

0)

3

x

0)

Q)

oi/5'

0) Q) în

0)

FIGURA e54-2 Mecanismul de acțiune al nitraților. Există dovezi că biotransformarea mononitraților are loc prin acțiunea aldehyd reductazei mitocondriale în producerea NO. NO activează guanilil ciclaza solubilă, ceea ce duce la creșterea producției de cGMP. Al doilea mesager cGMP reduce calciul citoplasmatic (Ca^{2+}) prin inhibarea fluxului de intrare și stimularea captării mitocondriale de calciu, medind astfel relaxarea celulelor musculare netede și provocând vasodilație. Dinitratul de izosorbid este metabolizat de ficat, în timp ce ficatul este ocolit de mononitrați. GTP = guanozin trifosfat. R-ONO₂ = mononitrat. (Modificat din Gori T, Parker JD: Nitrate tolerance: A unifying hypothesis. Circulation 106:2510, 2002; și Opie LH: Drugs for the Heart. Ed. a 4-a Philadelphia, WB Saunders, 1995, p. 33.)

PREGĂTIREA

eliberare

*Se recomandă un interval de 10 până la 12 ore fără nitrați.

PREPARATE

NITROGLICERINĂ CU ACȚIUNE SCURTĂ (TABLETE DE NITROGLICERINĂ ȘI SPRAY ORAL). *Preparatele de nitrați sunt disponibile sublinguale, bucale, orale, spray și unguente (Tabelul 54-9). Un spray oral de nitroglicerină care eliberează doze măsurate, aerosolizate de 0,4 mg poate fi mai bine absorbit decât forma sublinguală la pacienții cu membrane mucoase uscate. De asemenea, poate fi pulverizat rapid pe sau sub limbă. Pentru profilaxie, spray-ul trebuie utilizat cu 5 până la 10 minute înainte de activitățile care provoacă angina pectorală. Un avantaj suplimentar al preparatului de pulverizare cu pompă este o perioadă de valabilitate mai lungă (până la 2 ani) decât cea a nitroglicerinei sublinguale (care este de aproximativ 6 luni).*

DINITRAT DE ISOSORBID. *Acest medicament este disponibil sub formă de tablete pentru utilizare sublinguală, sub formă de masticabil, sub formă de tablete pentru uz oral și în capsule cu eliberare susținută. Toleranța parțială sau completă la nitrați (a se vedea mai târziu) se dezvoltă cu regimuri de izosorbid dinitrat administrat ca 30 mg de trei sau patru ori pe zi. Ar trebui adoptat un program de dozare care să permită un interval de 10 până la 12 ore fără nitrați. Dacă medicamentul este administrat pe un program*

de trei ori pe zi (de exemplu, la 8:00, 13:00 și 18:00), beneficiul antianginos durează aproximativ 6 ore și amplitudinea beneficiului antianginos scade cu fiecare doză succesivă.

ISOSORBID 5-MONONITRAT. Nivelurile plasmatice de izosorbid 5-mononitrat ating apogeul între 30 de minute și 2 ore după ingestie, iar medicamentul are un timp de înjumătățire plasmatică de 4 până la 6 ore. Un singur comprimat de 20 mg prezintă încă activitate la 8 ore după administrare. Toleranța nu a fost demonstrată la intervale de dozare o dată pe zi sau excentrice, dar apare cu un regim de dozare de două ori pe zi la intervale de 12 ore. Singurul preparat cu eliberare susținută de 5-mononitrat de izosorbid este Imdur, care se administrează o dată pe zi la o doză de 30 până la 240 mg. Se presupune că acest preparat evită toleranța prin furnizarea unui nivel suficient de scăzut de nitrați sau o durată de acțiune de 12 ore sau mai puțin. Dozarea o dată pe zi de nitrați orali îmbunătățește complianța și poate oferi o eficacitate mai bună în reducerea anginei pectorale.

NITROGLICERINA TOPICA. Nitroglicerina poate fi aplicată ca plasture transdermic. Aplicarea unui gel siliconic sau a unei matrice polimerice impregnate cu nitroglicerina are ca rezultat absorbția timp de 24 până la 48 de ore la o viteză determinată prin diferite metode de preparare a plasturelui. S-a demonstrat că terapia transdermică cu nitroglicerina mărește durata exercițiului și își menține efectele anti-ischemice timp de 12 ore după aplicarea plasturelui pe parcursul a 30 de zile de terapie, fără dovezi semnificative de toleranță la nitrați sau fenomene de rebound, cu condiția ca plasturele să nu fie aplicat mai mult de 12 din 24 de ore.

Toleranță la nitrați. O problemă majoră cu utilizarea nitraților este dezvoltarea toleranței la nitrați, care a fost demonstrată cu toate formele de administrare a nitraților care furnizează niveluri sanguine continue, relativ stabile ale medicamentului. Deși toleranța la nitrați este rapidă la început, reînnoirea reacției este ușor de stabilit după un interval scurt fără nitrați. Problema toleranței se aplică majorității preparatelor cu nitrați; este deosebit de important la pacienții cu angină cronică, spre deosebire de cei care primesc cure cu acțiune scurtă de nitrați (de exemplu, cu angină instabilă și IM). Toleranța la nitrați pare să fie limitată la vasele de capacitate și rezistență și nu a fost observată în vasele mari de conductanță, inclusiv arterele coronare epicardice și arterele radiale, în ciuda administrării continue de nitroglicerina timp de 48 de ore.

Mecanisme. Au fost propuse mai multe mecanisme de toleranță la nitrați. Dovezile au susținut ipoteza că generarea crescută de anion superoxid vascular (O_2^-) este esențială pentru proces.¹²⁴ Există mai mulți posibili contributory la generarea de radicali liberi de oxigen, inclusiv efectele nitroglicerinei asupra decuplării eNOS și activării neurohormonale contrareglatoare. Creșterea formării de anioni superoxid are o serie de consecințe, inclusiv legături plauzibile cu multe dintre mecanismele propuse de toleranță la nitrați: (1) extinderea volumului plasmatic și activarea neurohormonală, (2) biotransformarea afectată a nitraților în NO și (3) scăderea răspunsului organului final la NO.¹²⁴

management. Strategia principală pentru gestionarea toleranței la nitrați este prevenirea acesteia prin asigurarea unui interval fără nitrați. Intervalul optim este necunoscut, dar cu plasturi sau unguent de nitroglicerină sau preparate din izosorbid dinitrat sau izosorbid 5-mononitrat, se recomandă o perioadă de oprire de 12 ore. Datele experimentale sugerează că stresul oxidativ indus de nitrați, toleranța la nitrați și disfuncția endotelială pot fi atenuate de un ARB.¹²⁵ În plus, tetranitratul de pentaeritritol este un nitrat organic care poate avea efecte dăunătoare mai puține asupra aldehydohidrogenazei mitocondriale.¹²⁶

Retragerea nitraților. O formă comună de retragere a nitraților (rebound) este observată la pacienții a căror angină este intensificată după întreruperea dozelor mari de nitrați cu acțiune prelungită. În această situație, pacienții pot avea, de asemenea, o sensibilitate crescută la stimulii constrictori. Potențialul de rebound poate fi modificat prin ajustarea dozei și a momentului de administrare în plus față de utilizarea altor medicamente antianginoase.

Interacțiunea cu inhibitori specifici de fosfodiesteraza de tip 5 a guanozinei monofosfatului ciclic. Combinația de nitrați și inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil și vardenafil) poate provoca hipotensiune arterială gravă, prelungită și care poate pune viața în pericol.¹⁰⁸ Terapia cu nitrați este o contraindicație absolută pentru utilizarea acestor agenți și invers. Pacienții care doresc să ia un inhibitor PDE5 ar trebui să fie conștienți de natura gravă a acestei interacțiuni adverse medicamentoase și să fie avertizați cu privire la administrarea oricărui dintre acești agenți în 24 de ore de la orice preparat cu nitrați, inclusiv comprimatele sublinguale de nitroglicerină cu scurtare.

Alți agenți farmacologici

Ranolazină

Ranolazina este un derivat de piperazină care a fost aprobat în 2006 în Statele Unite pentru utilizare la pacienții cu angină cronică stabilă.¹²⁷ Ranolazina este unică printre antianginoasele aprobate în prezent prin faptul că efectele sale anti-ischemice sunt obținute fără o modificare semnificativă clinic a frecvenței cardiace sau a tensiunii arteriale. acid gras la glucoză și, prin urmare, a fost considerat a fi un potențial modulator metabolic miocardic. Cu toate acestea, studiile ulterioare la concentrații de ranolazină în concordanță cu dozele testate în studiile clinice au indicat că ranolazina exercită efecte favorabile asupra ischemiei printr-o reducere a supraîncărcării de calciu în miocite ischemice prin inhibarea curentului de sodiu întârziat (INa). (ATP), îmbunătățește funcția contractilă a miocardului și reduce amploarea leziunilor miocardice ireversibile măsurate prin biomarkeri ai necrozei și prin microscopie electronică. De asemenea, s-a sugerat că ranolazina reduce leziunile miocardice periprocedurale la pacienții supuși ICP electivă.¹³¹

O formulare cu eliberare susținută a ranolazinei a fost studiată în trei studii clinice randomizate controlate cu placebo și a îmbunătățit performanța la efort și a crescut timpul până la ischemie în timpul

u IZ) O

CE

eu

<

testarea pe bandă de alergare la efort atunci când este utilizat ca monoterapie sau în combinație cu dozele cele mai frecvent utilizate de atenolol, amlodipină sau diltiazem. Ranolazina scade, de asemenea, frecvența anginei pectorale și utilizarea nitroglicerinei atunci când este utilizată în asociere cu un agent beta-blocant sau cu un agent de blocare a canalelor de calciu.¹²⁷

Când a fost studiată într-un studiu randomizat, orb, controlat cu placebo, pe 6560 de pacienți cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST, ranolazina, administrată în medie timp de aproximativ 1 an, nu sa adăugat la terapia standard în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare majore. Cu toate acestea, ranolazina a redus incidența ischemiei recurente, în special, agravarea anginei pectorale, într-o populație semnificativ mai diversă cu CAD stabilită decât cea studiată anterior cu ranolazina (Fig. 54-10).¹³² În concordanță cu studiile anterioare, reducerea anginei și îmbunătățirea performanței la efort au fost evidente numai la pacienții cu antecedente de femei și la bărbați, deoarece a fost propusă angină cronică.¹³³ Mecanismul de acțiune asupra miocitelor cardiace mai degrabă decât modularea ritmului cardiac sau a tensiunii arteriale, ranolazina a fost studiată la pacienții cu angină pectorală și ischemie fără CAD epicardică. Într-un studiu pilot pe 20 de femei cu angină pectorală și fără CAD obstructivă, dar cu rezerva de flux coronarian afectată la imagistica CMR, ranolazina a redus simptomele cu dovezi ale unui indice de rezervă de perfuzie miocardică îmbunătățit.¹³⁵

Timpul de înjumătățire al formulării cu eliberare susținută a ranolazinei este de aproximativ 7 ore. O stare de echilibru este, în general, atinsă în decurs de 3 zile de la administrarea de două ori pe zi. Ranolazina este metabolizată în principal prin calea citocromului P-450 (CYP3A4) și astfel concentrația plasmatică este crescută dacă este administrată în asociere cu inhibitori moderati (de exemplu, diltiazem) sau puternici (de exemplu, ketoconazol și antibiotice macrolide) ai acestui sistem. Verapamilul crește absorbția ranolazinei prin inhibarea glicoproteinei P. Concentrațiile plasmatice ale simvastatinei sunt crescute de aproximativ două ori după administrarea de ranolazină și nu trebuie administrată concomitent cu ranolazină în doze mai mari de 20 mg pe zi.

Ranolazina trebuie începută cu 500 mg de două ori pe zi și poate fi crescută la maximum 1000 mg de două ori pe zi la pacienții cu angină persistentă. Cele mai frecvent raportate efecte adverse în studiile clinice sunt greața, slăbiciunea generalizată și constipația. Au fost raportate, de asemenea, amețeli, la fel ca și o mică creștere legată de doză a intervalului QT corectat (QTc), o medie de 2 până la 5 milisecunde în intervalul de dozare de 500 până la 1000 mg de două ori pe zi.

Efectele electrofiziologice ale ranolazinei includ inhibarea curentului redresor întârziat și inhibarea INa; efectul net este de a

scurtează durata potențialului de acțiune și suprimă postdepolarizările precoc.¹³⁶ Astfel, ranolazina nu are profilul electrofiziologic care a fost observat cu medicamentele care prelungesc QT asociate cu torsada vârfulor. Mai degrabă, ranolazina pare să aibă efecte electrofiziologice clinice asupra aritmiilor ventriculare și atriale. De exemplu, în studiul randomizat pe 6560 de pacienți cu SCA recent menționat anterior, ranolazina a redus incidența aritmiilor detectate la monitorizarea electrocardiografică ambulatorie în comparație cu placebo¹³⁷. Ranolazina rămâne sub investigație pentru potențialele sale efecte clinice antiaritmice.¹³⁶ Cu toate acestea, datorită efectului său asupra intervalului QT, ranolazina este contraindicată la pacienții cu prelungire QT preexistentă, la pacienții cărora li se administrează alte medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau la cei cu insuficiență hepatică, care a fost asociată cu insuficiența hepatică și QT, care a fost asociată cu ranolazina și QT.

Pe lângă aceste efecte electrofiziologice, ranolazina pare să aibă și efecte glicometabolice, inclusiv o reducere a hemoglobinei A1c, care rămâne în curs de investigare.^{140,141}

Ivabradină. Ivabradina este un inhibitor specific și selectiv al canalului ionic I_f , principalul determinant al curentului stimulatorului cardiac al nodului sinoatrial.¹⁴² Ivabradina reduce viteza de declanșare spontană a celulelor stimulatorului cardiac sinoatrial și astfel încetinește ritmul cardiac printr-un mecanism care nu este asociat cu efecte inotrope negative. În acest moment, ivabradina este investigată în Statele Unite, dar a fost aprobată în Europa pentru tratamentul anginei pectorale cronice stabile la adulții în ritm sinusal care nu pot tolera sau au contraindicații la agenții beta-blocant sau la pacienții controlați inadecvat cu o doză optimă de beta-blocant și a căror ritm cardiac este mai rapid de 60 de bătăi/min. Ivabradina a fost, de asemenea, aprobată în Europa pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice în combinație cu terapia standard la pacienții cu o frecvență cardiacă de 75 bătăi/min sau mai mare.¹⁴²

Ivabradina reduce ritmul cardiac de vârf în timpul efortului, crește timpul până la limitarea anginei pectorale în comparație cu placebo și este echivalentă cu atenolol în ceea ce privește performanța la efort și timpul până la ischemie (depresia segmentului ST) la pacienții cu angină stabilă supuși testării pe banda rulantă de efort. la pacienții cu CAD și disfuncție VS.¹⁴⁵ Într-un studiu randomizat de 10 917 pacienți cu CAD și scăderea funcției VS, ivabradina nu a redus obiectivul principal de deces cardiovascular, spitalizare pentru IM sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Au fost observate mai puține spitalizări pentru IM la subgrupul de pacienți cu o frecvență cardiacă inițială mai mare de 70 bătăi/min, care au fost repartizați aleatoriu la ivabradină față de placebo și la pacienții cu antecedente de angină limitativă. 25).¹⁴⁷

Nicorandil. Nicorandil este un ester de nicotinamidă care dilată vasele de rezistență periferică și coronariană prin acțiune asupra canalelor de potasiu sensibile la ATP și posedă o porțiune de nitrat care promovează vasodilatația venoasă și coronariană sistemică.¹⁴⁸ Ca urmare a acestor acțiuni duale, nicorandilul reduce preîncărcarea și postsarcina și are ca rezultat o creștere a fluxului sanguin coronarian. Pe lângă aceste efecte, nicorandilul poate avea

Nicorandil are o eficacitate antianginoasă similară cu cea a agenților beta-blocant, a nitraților și a agenților de blocare a canalelor de calciu. Într-un studiu clinic randomizat (N = 5126), nicorandilul a redus riscul de deces cardiac, IM sau internare în spital pentru angină pectorală (raportul de risc [HR], 0,83; P = 0,014) în comparație cu placebo atunci când este adăugat la terapia antianginoasă standard.

Agenți metabolici. Agenții care vizează creșterea eficienței metabolice a miocitelor cardiace au fost, de asemenea, studiați la pacienții cu angină cronică stabilă. Inhibitorii parțiali ai oxidării acizilor grași par să schimbe metabolismul miocardic către căi mai eficiente din punct de vedere al oxigenului. Trimetazidina și perhexilina sunt medicamente despre care s-a demonstrat că inhibă metabolismul acizilor grași și reduc frecvența anginei fără efecte hemodinamice la pacienții cu angină cronică stabilă.^{149,150} Acești agenți rămân investigați în Statele Unite, dar sunt utilizați clinic în alte regiuni ale lumii.

Alte considerații ale managementului medical al anginei pectorale

Alegerea terapiei inițiale

Selectarea terapiei inițiale pentru angina pectorală se bazează în mod rezonabil pe o abordare individualizată a fiecărui pacient, care ia în considerare alte afecțiuni cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, tahiaritmiile, boala sistemului de conducere, boala arterelor periferice și disfuncția VS, precum și alte afecțiuni medicale care nu sunt legate de inimă, cum ar fi boala reactivă a căilor respiratorii severe, diabetul sau depresia. Studiile comparative ale agenților antianginosi nu au arătat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește eficacitatea pentru a diferenția o clasă specifică de agenți pentru pacienții cu SIHD și fără IM anterior. Mai degrabă, selecția agentului optim se bazează de obicei pe luarea în considerare generală a gestionării condițiilor coexistente, tolerabilitate și cost. Pentru majoritatea pacienților, agenții beta-blocante sau antagoniștii canalelor de calciu, care sunt eficienți și cu costuri reduse, rămân prima linie de terapie.

Avantajele relative ale agenților beta-blocant și ale antagoniștilor de calciu (Tabelul 54-10)

Alegerea între un agent beta-blocant și un antagonist al canalelor de calciu ca terapie inițială la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă este controversată, deoarece ambele clase de agenți sunt eficiente în ameliorarea simptomelor și reducerea ischemiei. Întreruperea tratamentului din cauza efectelor secundare. Deoarece s-a demonstrat că administrarea pe termen lung a beta-blocantelor prelungește viața la pacienții după infarct miocardic acut (vezi Fig. 54-7), este rezonabil să se considere beta-blocantele decât antagoniștii de calciu ca agenți de elecție în tratarea pacienților cu SIHD^{67,120}. Medicamentele pot produce oboseală, depresie și disfuncție sexuală. În schimb, deși antagoniștii de calciu nu prezintă aceste efecte adverse, nu s-a demonstrat că administrarea lor pe termen lung îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung după IM acut.

Selectarea terapiei

Alegerea medicamentului cu care se inițiază terapia este influențată de o serie de factori clinici (Tabelul 54-10)¹²⁰:

La pacienții cu antecedente de astm bronșic sau de boală pulmonară obstructivă cronică cu respirație șuierătoare la examenul clinic, la care agenții betablocante, chiar și agenții relativ selectivi, pot să nu fie tolerați, sunt preferați antagoniștii de calciu sau nitrații, iar ranolazina este o opțiune. Ar trebui luată în considerare un studiu cu un beta-blocant dacă pacientul are antecedente de IM.

Nifedipina (acțiune prelungită), amlodipina și nicardipina sunt antagoniștii de calciu de elecție la pacienții cu angină pectorală stabilă cronică și sindrom de sinus bolnav, bradicardie sinusală sau tulburări semnificative de conducere AV, în timp ce beta-blocantele și verapamilul trebuie utilizate numai cu mare precauție la astfel de pacienți.

La pacienții cu boală de conducere simptomatică, nu trebuie utilizat nici un beta-blocant, nici un antagonist de calciu care scadea frecvența cardiacă, cu excepția cazului în care există un stimulator cardiac. Dacă este necesar un beta-blocant la pacienții cu semne asimptomatice de boală de conducere, pindololul, care are cel mai mare ISA, este util. În cazul agenților de blocare a canalelor de calciu la pacienții cu boală a sistemului de conducere, nifedipina sau nicardipina sunt de preferat față de verapamil și diltiazem, dar observarea atentă pentru deteriorarea conducerii este obligatorie. Nitrații și ranolazina sunt alternative.

Antagoniștii de calciu sau nitrații cu acțiune prelungită sunt în mod clar preferați pentru pacienții cu suspiciune de angină Prinzmetal (variantă) (vezi capitolul 53); beta-blocantele pot chiar agrava angina în aceste circumstanțe.

Antagoniștii de calciu pot fi preferați în locul beta-blocantelor la pacienții cu boală arterială periferică semnificativă, simptomatică, deoarece acestea din urmă pot provoca vasoconstricție periferică.

Agenții beta-blocante trebuie de obicei evitați la pacienții cu antecedente de boală depresivă semnificativă și trebuie prescriși cu precauție pacienților cu disfuncție sexuală, tulburări de somn, coșmaruri, oboseală sau letargie.

Prezența disfuncției VS moderate până la severe la pacienții cu angină limitează opțiunile terapeutice. Efectele benefice ale beta-blocantelor asupra supraviețuirii la pacienții cu disfuncție VS după IM, împreună cu efectele lor benefice asupra supraviețuirii și performanței VS la pacienții cu insuficiență cardiacă, au stabilit agenții beta-blocante ca clasa de medicamente de elecție pentru tratamentul anginei la pacienții cu disfuncție VS, cu sau fără simptome de insuficiență cardiacă, împreună cu inhibitori ECA și digitale, diuretice. Dacă un beta-blocant nu este tolerat sau angina persistă în ciuda beta-blocantei și a nitraților, se poate administra amlodipină.

Ranolazina este, de asemenea, o opțiune pentru astfel de pacienți. Verapamilul, nifedipina și diltiazemul trebuie evitate.

Pacienții hipertensivi cu angină pectorală se descurcă bine fie cu beta-blocante, fie cu antagoniști de calciu, deoarece ambele au efecte antihipertensive. Cu toate acestea, agenții beta-blocante sunt medicamentul inițial preferat pentru tratarea anginei pectorale la astfel de pacienți, așa cum s-a menționat mai devreme, și un inhibitor ECA ar trebui luat în considerare cu fermitate pentru toți pacienții cu CAD și hipertensiune arterială.

Terapia combinată

O combinație de agenți multipli este utilizată pe scară largă pentru gestionarea anginei cronice stabile, cu opțiuni care includ un beta-blocant, antagonist de calciu, nitrat cu acțiune prelungită sau agenți mai noi, cum ar fi ranolazina, care pot fi deosebit de folositori atunci când ritmul cardiac, tensiunea arterială sau disfuncția VS limitează escaladarea altor terapii. La pacienții cu disfuncție VS moderată sau severă, bradicardie sinusală sau tulburări de conducere AV, terapia combinată cu antagoniști de calciu și beta-blocante trebuie evitată sau inițiată cu prudență. Efectele inotrope negative ale antagoniștilor de calciu nu sunt de obicei o problemă în terapia combinată cu doze mici de beta-blocante, dar pot deveni semnificative cu doze mai mari. Cu astfel de doze, amlodipina este antagonistul de calciu de alegere, dar trebuie utilizat cu prudență. Ranolazina poate fi utilă la astfel de pacienți care nu tolerează alți agenți. Combinația dintre o dihidropiridină și un nitrat cu acțiune prelungită (fără beta-blocant) nu este o combinație optimă, deoarece ambele sunt vasodilatatoare.

Sinteza unei abordări integrate a managementului pacienților cu angină cronică

Această abordare este după cum urmează:

Identificați și tratați factorii precipitanți, cum ar fi anemia, hipertensiunea arterială necontrolată, tireotxicoza, tahiaritmiile, insuficiența cardiacă necontrolată și boala cardiacă valvulară concomitentă.

Inițiați modificarea factorilor de risc, exerciții fizice, dietă și consiliere privind stilul de viață. Începeți terapia cu un regim de statine de mare intensitate. Din punct de vedere istoric, o astfel de terapie a avut ca scop reducerea nivelului de colesterol LDL la o valoare de cel puțin sub 100 mg/dL.

Începeți farmacoterapia cu aspirină și un beta-blocant. Inițiați un inhibitor ECA la toți pacienții cu o fracție de ejeție VS de 0,40 sau mai mică și la cei cu hipertensiune arterială, diabet sau boală cronică de rinichi. În plus, un inhibitor ECA trebuie luat în considerare pentru toți ceilalți pacienți.

Utilizați nitroglicerina sublinguală pentru ameliorarea simptomelor anginoase și pentru profilaxie, dacă este necesar.

Dacă angina persistă, următorul pas este, de obicei, adăugarea unui antagonist de calciu sau a nitratului cu acțiune prelungită prin programe de dozare care împiedică toleranța la nitrați. Necesitatea de a trata hipertensiunea arterială concomitentă sau prezența

disfuncției VS și a simptomelor de insuficiență cardiacă poate fi o indicație pentru utilizarea unuia dintre acești agenți, chiar și la pacienții la care episoadele de angină simptomatică sunt rare. Ranolazina este o alternativă pentru unii pacienți.

Dacă angina persistă în ciuda a doi agenți antianginosi (de obicei un beta-blocant cu un preparat de nitrat cu acțiune lungă sau un antagonist de calciu), adăugați un al treilea agent antianginos. Selectarea agentului va fi ghidată de potențialele efecte secundare și de prezența sau absența hipertensiunii arteriale concomitente, hipotensiunea relativă, boala sistemului de conducere, tahiaritmiile sau disfuncția VS.

Angiografia coronariană, în vederea luării în considerare a revascularizării coronariene, este indicată la pacienții cu simptome refractare sau ischemie în ciuda terapiei medicale optime (OMT). De asemenea, ar trebui efectuată la pacienții cu rezultate ale testelor neinvazive cu risc ridicat (vezi Tabelul 54-3) și la cei ale căror ocupații sau stil de viață necesită o abordare mai agresivă (vezi și Abordări de revascularizare în boala cardiacă ischemică stabilă).

Abordări de tratament nonfarmacologic. Aceste terapii sunt în general luate în considerare numai pentru pacienții care au simptome ischemice persistente după eșecul terapiei medicale cu agenți multipli și revascularizare coronariană. Vezi Abordări de revascularizare în boala cardiacă ischemică stabilă.

Contrapulsatie externa imbunatatita. Utilizarea contrapulsării externe intensificate (EECP) este un alt tratament alternativ al anginei refractare.¹⁵¹ EECP se administrează în general sub formă de tratamente de 35 de 1 oră pe o perioadă de 7 săptămâni. Datele observaționale au sugerat că EECP reduce frecvența anginei și utilizarea nitroglicerinei și îmbunătățește toleranța la efort și calitatea vieții, iar răspunsurile pot dura până la 2 ani. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat simulator al EECP pentru pacienții cu angină cronică stabilă, contrapulsarea activă a fost asociată cu o creștere a timpului până la deprimarea segmentului ST în timpul testelor de efort și o reducere a anginei, precum și o îmbunătățire a calității vieții legate de sănătate care sa extins la cel puțin 1 an. Nu există date definitive că EECP reduce amploarea ischemiei, așa cum este determinat de MPI.

Mecanismele care stau la baza efectelor EECP sunt slab înțelese. Mecanismele posibile includ următoarele: (1) modificări hemodinamice durabile care reduc cererea miocardică de O₂; (2) îmbunătățirea perfuziei miocardice cauzată de capacitatea presiunii transmiodice crescute de a deschide colaterale; și (3) elaborarea diferitelor substanțe care îmbunătățesc funcția endotelială și remodelarea vasculară cauzată de fluxul crescut prin patul vascular arterial, rezultând astfel o îmbunătățire a complianței arteriale sistemice.¹⁵² În sfârșit, ar trebui recunoscută posibilitatea efectelor placebo; majoritatea dovezilor care demonstrează efectele favorabile ale EECP sunt derivate din studii necontrolate, iar datele din studiile controlate fals sunt puține.

Stimularea măduvei spinării. O opțiune pentru pacienții cu angină refractară care nu sunt candidați pentru revascularizarea coronariană este stimularea măduvei spinării folosind un

electrod special conceput introdus în spațiul epidural. Indiferent de mecanism, mai multe studii observaționale au raportat rate de succes de până la 80% în ceea ce privește reducerea frecvenței și severității anginei pectorale.¹⁵³ Un mic studiu randomizat, controlat prin simulare, a demonstrat o îmbunătățire a simptomelor și a stării funcționale.¹⁵⁵ Ceea ce este mai puțin ușor de explicat este un aparent efect anti-ischemic al acestei tehnici. Această abordare ar trebui să fie rezervată pacienților la care toate celelalte opțiuni de tratament au fost epuizate.

Revascularizare transmiodică. Consultați Alte proceduri chirurgicale pentru boala cardiacă ischemică.

Terapia genică (angiogeneză). Vezi capitolul 30.

Abordări de revascularizare în cardiopatia ischemică stabilă (vezi capitolul 55) Abordarea procesului decizional

Referitor la Revascularizare

IHD reprezintă un continuum dinamic de boală cu o istorie naturală variabilă, care poate cuprinde, de-a lungul deceniilor, multe faze ale expresiei clinice, variind de la perioade asimptomatice, dezvoltarea anginei cronice de efort, perioadele ulterioare de repaus, progresia către angina accelerată și culminarea în angină instabilă, IM acut sau moarte subită cardiacă^{1,39535}. Prin urmare, abordarea tratamentului trebuie adaptată la starea clinică a pacientului individual. Ateroscleroza este de obicei un proces difuz sau multifocal în care stenozele coronariene care nu limitează fluxul sunt principalii progenitori ai majorității evenimentelor clinice „dure” și necesită o abordare sistemică cuprinzătoare a managementului. Mai mult, ischemia miocardică poate apărea și în absența CAD obstructivă. În general, principiile care ghidează managementul pacientului sunt bazate pe abordarea a două obiective simultane, dacă este posibil: (1) utilizarea de terapii sau abordări modificatoare ale bolii pentru a prelungi viața și a reduce evenimentele cardiovasculare majore, cum ar fi infarct miocardic acut, spitalizarea pentru SCA sau insuficiență cardiacă și (2) optimizarea stării de sănătate a pacientului, a calității vieții și a capacității funcționale, astfel încât angina sau ischemia să nu aibă un impact negativ asupra activităților cotidiene¹²⁰.

Este larg acceptat că beneficiile potențiale ale revascularizării sunt proporționale cu riscul de bază al pacientului, ceea ce face esențială cuantificarea cât mai precisă a prognosticului pacientului (vezi Tabelul 54-3). În plus față de riscul pacientului pentru evenimente cardiovasculare majore, ar trebui luați în considerare factori socio-demografici precum vârsta, capacitatea fizică, capacitatea de a adera la tratamentele prescrise și intervențiile în stilul de viață, calitatea generală a vieții, alte afecțiuni medicale și preferințele pacientului. Fiecare dintre aceste aspecte ar trebui să fie integrat în luarea în considerare a modului de realizare cel mai bine a acestor două obiective fundamentale ale terapiei pentru pacienții cu SIHD. Abordările de revascularizare sunt o componentă integrală a unei strategii globale de management pentru îmbunătățirea rezultatelor și sunt utilizate atunci când este necesar în

plus față de OMT. Succesul tratamentului pe bază de cateter sau chirurgical este bazat pe succesul general al prevenției secundare și al intervenției în stilul de viață, îndreptate prin ghid, ca platformă pentru managementul tuturor pacienților cu SIHD. Deciziile privind cel mai bun mod de revascularizare (pe bază de cateter sau chirurgical) ar trebui să urmeze o evaluare atentă a dacă și când revascularizarea este necesară pentru a atinge aceste obiective ale terapiei și sunt cel mai bine luate de o echipă cardiacă multidisciplinară care include un cardiolog non-intervențional, un cardiolog intervențional și un chirurg cardiac. Pacienții sunt, de asemenea, participanți critici în luarea deciziilor în ceea ce privește preferințele lor.¹⁵⁶

Selectarea pacientului pentru revascularizare

Fiecare dintre următoarele considerații poate fi utilizată pentru a ghida deciziile privind indicațiile (precum și abordarea) revascularizării: (1) prezența și severitatea simptomelor, (2) semnificația fiziologică a leziunilor coronariene și alte considerații anatomice, (3) amploarea ischemiei miocardice și prezența disfuncției VS și (4) care influențează riscul chirurgical sau alte afecțiuni medicale de revascularizare.

Prezența și severitatea simptomelor

Un scop al terapiei este eliminarea completă a anginei și reluarea completă a funcției fizice în măsura în care este posibil.¹²⁰ Revascularizarea mecanică (pe bază de cateter sau chirurgicală) trebuie luată în considerare dacă simptomele ischemice persistă după intensificarea terapiei medicale, inclusiv modificarea strictă a factorilor de risc, sau dacă efectele secundare inacceptabile sau preferințele terapeutice ale pacientului limitează terapia antianginoasă.

Semnificația leziunilor coronariene (și alte considerații anatomice)

Șaptezece la sută sau mai mult stenoza unei artere coronare epicardice este considerată a fi semnificativă din punct de vedere anatomic (>50 pentru stenoza coronariană principală stângă). Astfel, ghidurile profesionale care au influențat practica clinică în ceea ce privește revascularizarea s-au încadrat în principal în jurul acestor criterii anatomice (numărul de vase bolnave, extinderea și severitatea bolii anatomice), împreună cu integrarea considerațiilor funcționale (magnitudinea și distribuția ischemiei și cantitatea de miocard amenințat subțind stenoza coronariană).^{40,120.} a examinat relația dintre severitatea stenozei și amploarea CAD angiografică prin utilizarea angiografiei coronariene cantitative într-un laborator de bază și, spre deosebire de înțelepciunea convențională, nu s-a găsit niciun subgrup anatomic al severității stenozei CAD (inclusiv pacienți cu îngustare de 70% până la 90% și îngustarea > 90% a LAD în comparație cu clinica de terapie coronariană LAD cu ajutorul terapiei coronariene lungi PCI). Mai mult, clinicienii se confruntă, de asemenea, destul de frecvent cu incertitudinea clinică cu privire la semnificația potențială a stenozelor coronariene vizuale „de limită”, definite nominal ca leziuni în intervalul 50% până la 70%. Este larg recunoscut faptul că severitatea stenozei determinată angiografic, exprimată ca procent de îngustare luminală, este adesea o măsură inexactă a semnificației funcționale a

unei leziuni. defecte de umplere luminală asimetrică, prezența unor leziuni în serie suplimentare) pot face o stenoză de 50% până la 70% „semnificativă din punct de vedere funcțional sau hemodinamic”. Mai multe tehnici suplimentare, cum ar fi IVUS și alte imagistică (vezi capitolul 20), s-au dovedit că oferă o evaluare îmbunătățită a semnificației anatomice și funcționale a leziunilor coronariene specifice și pot completa testarea de stres pentru a ajuta la luarea deciziilor cu privire la beneficiile potențiale ale revascularizării.

Alte caracteristici anatomice, pe lângă severitatea leziunii, influențează, de asemenea, probabilitatea de succes și abordarea revascularizării pentru un anumit pacient.⁴⁰ Astfel de caracteristici includ dimensiunea vasului, gradul de calcificare, tortuozitatea și relațiile cu ramurile laterale (vezi capitolul 55). Pacienții cu boală severă difuză a arterelor coronare distale pot fi candidați slabi pentru orice procedură de revascularizare.

Rezervă fracționată de flux (vezi capitolele 49 și 55).

FFR, care se determină prin măsurarea presiunii sau debitului distal de o stenoză în raport cu presiunea sau debitul înainte de stenoză (vezi Fig. 49-13 și 55-1), s-a dovedit utilă pentru ghidarea deciziilor adecvate privind revascularizarea unei stenoze intermediare⁵⁶. repartizate aleatoriu pentru PCI sau terapie medicală. Pacienții tratați medical au avut un risc de deces cardiac sau IM care a fost mai mic de 1% pe an și nu a fost crescut în comparație cu grupul care a suferit stenting.¹⁵⁹ Ulterior, FFR a fost evaluat în studiul FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation), în care pacienții au fost repartizați aleatoriu la PCI dirijate în mod convențional, cu PCI și PCI dirijate în mod convențional sau FFR. numai în leziunile în care FFR a fost de 0,8 sau mai puțin).¹⁶⁰ Rezultatele au arătat o rată mai mică de deces sau IM la 2 ani cu strategia ghidată de FFR (Fig. e54-3; vezi și Fig. 49-16). Cu toate acestea, studiul FAME nu a inclus un grup de comparație care a primit terapie medicală ghidată fără revascularizare. Studiul FAME 2, care a inclus un grup de comparație care a primit terapie medicală dirijată de ghid fără revascularizare⁵⁵, este discutat în secțiunea Comparații între intervenția coronariană percutanată și terapia medicală.

Amploarea ischemiei și prezența

Disfuncție ventriculară stângă

Cei patru determinanți majori ai riscului la pacienții cu CAD sunt extinderea ischemiei, numărul de vase afectate, funcția VS și substratul electric.⁶ Amploarea ischemiei la testele neinvazive este un predictor important al rezultatelor adverse ulterioare și identifică pacienții la care revascularizarea poate oferi beneficii clinic față de cel al terapiei medicale dincolo de ameliorarea simptomelor. Efectul major al revascularizării coronariene este asupra ischemiei, iar mărimea beneficiului față de cea a terapiei medicale este sporită cu disfuncția VS, în special în prezența miocardului ischemic reversibil. Mai mult, cele mai mari beneficii de supraviețuire ale CABG, precum și îmbunătățirile simptomatice și funcționale, sunt evidente la pacienții cu funcția VS afectată (definită în general ca o fracție de ejeție <0,40) (Tabelele 54-11 și 54-12).

Riscuri asociate procedurii

Pacienții cu SIHD au de cele mai multe ori alte afecțiuni medicale, cum ar fi disfuncția renală, ateroscleroza periferică sau

TABELUL 54-11 Impactul chirurgiei de bypass coronarian versus terapia medicală asupra supraviețuirii*

*În subseturile de pacienți studiați în studiul randomizat CASS și studiile de registru. Proces randomizat.

Supraviețuirea s-a îmbunătățit cu intervenția chirurgicală față de medicină. În cadrul European Coronary Surgery Trial, pacienții cu boală dublu-vas și implicarea arterei coronare LAD proximale au îmbunătățit supraviețuirea cu intervenția chirurgicală, indiferent de funcția VS.

un

Q)

0"

0)

<7F

0)

3

x

0)

Q)

oi/5'

0) Q) în

0)

FIGURA e54-3 Chirurgie CABG fără pompă efectuată printr-o sternotomie mediană standard și un dispozitiv de stabilizare pentru a reduce mișcarea vasului țintă în timp ce anastomoza este efectuată fără bypass cardiopulmonar. (Cu amabilitatea doctorului Tomislav Mihaljevic în timp ce se afla la Brigham & Women's Hospital, Boston.)

Boala coronariană descendentă anterioară stângă prezentă

„Prezentare generală sistematică a efectului CABG față de terapia medicală asupra supraviețuirii, pe baza datelor din șapte studii randomizate, care compară o strategie de CABG inițială cu una de terapie medicală inițială. Sunt prezentate rezultatele subgrupului la 5 ani.

De la Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, și colab: Efectul chirurgiei de bypass coronarian asupra supraviețuirii: Prezentare generală a rezultatelor pe 10 ani din studiile randomizate realizate de Colaborarea cercetătorilor de chirurgie de bypass coronarian. Lancet 344:563, 1994.

boli pulmonare, care pot influența adecvarea pacientului pentru revascularizare chirurgicală sau percutanată. De exemplu, la un pacient cu boală de ulcer peptic și antecedente de sângerare gastrointestinală, trebuie luată în considerare necesitatea potențială a terapiei antiplachetare duble pe termen lung după o procedură. Mai mult, un pacient cu CAD cu trei vase și afectare a funcției VS care ar putea obține un beneficiu de supraviețuire mai durabil de la CABG poate prezenta un risc clinic prea mare pentru a fi supus unei intervenții chirurgicale și ar putea fi un candidat mai bun pentru PCI cu mai multe vase.

În plus, ar trebui luate în considerare câteva principii generale privind alegerea tratamentului la pacienții cu SIHD:

Pentru majoritatea pacienților cu angină cronică, revascularizarea nu ar trebui să constituie strategia de management inițială înainte ca terapia medicală bazată pe dovezi (terapie antianginoasă farmacologică, tratamente modificatoare ale bolii și intervenție terapeutică în stilul de viață) să fie inițiată și optimizată.¹²⁰

Atunci când îmbunătățirea supraviețuirii nu este o considerație relevantă, severitatea anginei sau afectarea stării de sănătate ar trebui să joace un rol semnificativ în determinarea dacă revascularizarea este adecvată pentru a îmbunătăți calitatea vieții (adică limitarea anginei pectorale în timpul unei OMT este o indicație mai convingătoare decât angina episodică, de efort în timpul terapiei medicale minime).

Preferințele de tratament ale pacientului și circumstanțele sociodemografice/clinice trebuie întotdeauna să fie luate în considerare în ghidarea strategiei de tratament care trebuie utilizată.

În anumite circumstanțe clinice, poate fi dificil să se stabilească în mod fiabil dacă simptomele anginoase sau echivalentele anginoase, cum ar fi dispneea de efort sau oboseala, sunt o manifestare directă a CAD subiacentă, în special la pacienții cu obezitate semnificativă, cei care sunt sedentari sau cei care pot avea boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă. În astfel de situații, simptomele care sunt fie atipice, fie nediagnostics pentru CAD obstructivă nu se pot îmbunătăți neapărat odată cu revascularizare, chiar și atunci când astfel de simptome coexistă cu CAD semnificativă fiziologic.

Decizia de a continua cu revascularizarea miocardică la un pacient cu SIHD ar trebui să implice o discuție atentă și transparentă a tuturor opțiunilor de tratament potențiale, cu dezvăluirea completă a beneficiilor anticipate și a riscurilor potențiale asociate cu PCI sau CABG în raport cu terapia medicală ghidată de ghid. Într-un cadru electiv în care PCI de urgență/urgență nu este luată în considerare pentru a reduce posibilitatea decesului sau a infarctului miocardic, utilizarea unei „echipe inimii”, așa cum s-a menționat mai devreme, este atât prudentă, cât și adecvată clinic. Deși este adesea foarte comun să se efectueze PCI ad-hoc odată ce anatomia coronariană a pacientului este definită în laboratorul de cateterism, este adesea dificil să existe tipul de discuție care ar implica o revizuire completă a potențialelor riscuri și beneficii ale tuturor opțiunilor de tratament de către „echipa inimii” în acest cadru. S-a sugerat că un „time out” sau apăsarea „butonului de pauză terapeutică” ar putea facilita o înțelegere mai aprofundată a ceea ce este mai bine pentru un anumit pacient, în special pentru unul cu CAD multivasale extinsă. În rezumat, deciziile de tratament trebuie individualizate în funcție de caracteristicile clinice specifice și preferințele personale ale unui anumit pacient (adesea în colaborare cu membrii familiei și medicul de trimitere al pacientului), împreună cu discuții informate despre potențialele riscuri și beneficii ale tuturor celor trei opțiuni terapeutice.

Intervenție coronariană percutanată (vezi capitolul 55)

PCI, care include angioplastia coronariană transluminală percutanată (PTCA), stentarea și tehnicile conexe, a continuat să evolueze semnificativ în ultimele trei decenii. PTCA a fost înlocuit de la apariția stenturilor metalice goale (BMS) la mijlocul anilor 1990, urmată de introducerea stenturilor cu eluție de droguri (DES) în 2003 și de evoluții ulterioare în proiectare pentru a include traverse mai subțiri și platforme și sisteme de eliberare îmbunătățite de eliberare a medicamentului pentru a minimiza atât restnoza/sub-acuta, cât și subtenozitatea, diminuarea și acuitatea tardivă. tromboză. Mai mult, practica cardiologiei intervenționale a evoluat semnificativ odată cu apariția farmacoterapiei adjuvante îmbunătățite și a progreselor în tehnologii, altele decât stentarea, cum ar fi dispozitivele de protecție distală și dispozitivele orientate către probleme tehnice specifice (de exemplu, trombectomie și catetere de aterectomie). terapie. Aspectele tehnice, rezultatele timpurii și rezultatele pe termen lung ale PCI sunt discutate în Capitolul 55. Această secțiune se concentrează pe comparații cu terapia medicală și când să se selecteze PCI ca parte a unei strategii terapeutice.

Printre multele caracteristici de dorit ale PCI este faptul că poate fi efectuată în timpul aceleiași întâlniri clinice ca și angiografia de diagnostic. Pacienții stabili pot fi deseori externați în aceeași zi sau în următoarea zi, iar recuperarea clinică este de obicei completă în decurs de o săptămână sau mai puțin. În multe cazuri, ameliorarea simptomelor poate fi imediată și dramatică. Astfel de atribute pot motiva unii pacienți să aleagă să se supună PCI chiar și atunci când terapia medicală singură poate reduce riscul general cu rezultate echivalente pe termen lung.

Rezultatul timpuriu (vezi capitolul 55). Îmbunătățirea continuă a aspectelor tehnice ale PCI (predominant stentarea coronariană), precum și creșterea experienței operatorului, a avut un impact favorabil asupra ratei de succes primar și asupra ratei reducerii complicațiilor. Registrul Național de Date Cardiovasculare ACC (ACC-NCDR) a raportat o rată de succes angiografică de 96% și o rată de succes procedurală (succes angiografică fără deces, atac de cord sau revascularizare de urgență) de 93% la pacienții supuși ICP. Incidența decesului înainte de externarea din spital este mai mică de 1%, iar CABG de urgență este necesară în 0,3% din cazuri. ACC-NCDR a raportat, de asemenea, o rată de IM periprocedural de 1 %. Deși studiile care utilizează evaluarea de rutină a biomarkerilor cardiaci au raportat rate mai mari, semnificația creșterilor acestor biomarkeri periprocedurali este dezbătută.¹⁶² În cele din urmă, rata restenozei cu DES este raportată a fi mai mică de 10%, cu o scădere corespunzătoare cu aproximativ 20% a necesității de repetare a procedurilor de revascularizare în comparație cu epoca BMS la pacienții cu subgrupuri provocatoare, cum ar fi BMS specifice, cum ar fi provocarea totală. ocluziile sau stenoza coronariană principală stângă, sunt discutate în capitolul 55.

Rezultat pe termen lung

Stentarea versus angioplastie (vezi Capitolul 55/ Meta-analizele studiilor de stentare de rutină versus angioplastie cu balon nu au demonstrat diferențe în incidența decesului, IM sau CABG de urgență. Într-o analiză a 23 de studii care au implicat 10 347 de pacienți, BMS-urile au produs rate de mortalitate similare cu cele ale angioplastiei p. 0,60), precum și rate

*similare ale unui obiectiv combinat de deces sau infarct miocardic (odds ratio, 0,86; P = 0,2).⁴⁰ Cu toate acestea, stentarea a condus la semnificativ mai puține evenimente cardiace majore (odds ratio, 0,59; P < 0,001) ca urmare a reducerii revascularizării repetate, în alte analize similare mortalitatea (odds ratio, 0,65; P = nesemnificativ [NS]) și deces/IM (odds ratio, 0,90; P = NS) ca angioplastie cu balon, dar cu restenoză mai puțin frecventă (odds ratio, 0,52; CI, 0,37 la 0,69).*⁴⁰

Restenoza și tromboza tardivă a stentului. Vezi capitolul 55.

Comparații între intervenția coronariană percutanată și terapia medicală

Studiile care compară angioplastia cu balon cu terapia medicală în epoca prestată au o relevanță clinică incertă astăzi, deoarece atât PCI, cât și tratamentele medicale au suferit schimbări profunde în ultimele 1-2 decenii. Mai mult, studiile clinice randomizate care compară PCI cu terapia medicală sunt puține la număr și au implicat mai puțin de 9000 de pacienți (în total). Majoritatea au înrolat pacienți cu boală predominant un singur vas și au fost finalizați înainte de utilizarea de rutină a stentului coronarian și a farmacoterapiei adjuvante îmbunătățite. În total, rezultatele acestor 16 studii au susținut un control mai bun al anginei, o capacitate îmbunătățită de efort și o îmbunătățire a calității vieții la pacienții tratați cu angioplastie față de terapie medicală (Fig. 54-11).¹⁶⁴ Cu toate acestea, o metaanaliza a opt studii de stentare versus terapie medicală a indicat că îmbunătățirea inițială a ameliorării anginei pectorale cu terapia medicală susținută nu este susținută în perioada terapiei medicale cu PCI. (Fig. 54-11).¹⁶⁵ În plus, nici un studiu randomizat sau meta-analiză nu a demonstrat o reducere a decesului sau a IM cu PCI comparativ cu terapie medicală pentru pacienții cu SIHD.

Între 1999 și 2004, grupul de cercetare COURAGE (Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) a repartizat aleatoriu 2287 de pacienți cu dovezi obiective de ischemie și CAD angiografică proximală (>70% stenoză vizuală) la OMT cu sau fără PCI.¹⁶⁶ PCI condusă plus OMT versus o strategie de PCI selectivă, determinată de ischemie, dacă este necesar, pentru eșecul OMT inițial. Urmărirea de 2,5 până la 7 ani (mediană, 4,6 ani) a demonstrat că decesul sau IM au apărut cu frecvență similară în ambele brațe (HR pentru PCI + OMT versus OMT, 1,05; IC 95%, 0,87 până la 1,27; P = 0,62) (Fig. 54-12). O comparație între grupurile PCI-plus-OMT și OMT nu a găsit diferențe în spitalizarea pentru SCA (HR, 1,07; 95% CI, 0,84 până la 1,37; P = 0,56) sau MI (HR, 1,13; 95% CI, 0,89 până la 1,43; P = 0,33). Astfel, principalele descoperiri ale studiului au indicat că, ca strategie inițială de management la pacienții cu SIHD, PCI nu a redus decesul, IM sau alte evenimente cardiovasculare majore atunci când sunt adăugate la OMT. Pacienții tratați inițial cu PCI au avut mai puțină angină la 1 și 3 ani, dar nu la 5 ani, decât pacienții tratați inițial fără PCI. După cum era de așteptat, la pacienții cărora li s-a administrat inițial OMT, PCI ulterioară a fost efectuată mai frecvent decât la cei tratați inițial cu PCI, deși doar 16,5% dintre pacienții cu OMT au necesitat revascularizare în primul an de urmărire, în timp ce restul de 16,1% din

Favoare PTCA Favoare medicale

O terapie

Favorizează stentul Favorizează medical

B terapie

FIGURA 54-11 A, Risc relativ pentru evenimente cardiace recurente cu PTCA versus terapia medicală dintr-o meta-analiză a șase studii randomizate (N = 1904). În comparație cu terapia medicală, angioplastia a redus riscul relativ de angină recurentă cu 30%. Studiile randomizate nu au inclus un număr suficient de pacienți pentru estimări informative ale efectului angioplastiei asupra IM, deces sau revascularizare ulterioară; cu toate acestea, tendințele în datele disponibile nu favorizează angioplastia. Aceste studii nu reflectă utilizarea pe scară largă a stentului coronarian. *Test pentru eterogenitate, $P < 0,0001$. B, Risc relativ pentru evenimente cardiace recurente cu PCI plus stentarea versus terapia medicală dintr-o meta-analiză a opt studii randomizate (N = 7229). Trei studii au înrolat pacienți stabili după IM, în timp ce cinci studii au înrolat pacienți cu angină pectorală stabilă și/sau ischemie la teste de stres. Stentarea coronariană pentru SIHD nu a arătat niciun beneficiu semnificativ față de terapia medicală inițială pentru prevenirea anginei recidivante, a infarctului miocardic, a decesului sau a revascularizării neplanificate pe o perioadă de urmărire mediană de 4,3 ani. (A, De la Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, și colab.: Angioplastia coronariană transluminală percutanată versus terapia medicală pentru tratamentul bolii coronariene non-acute: O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. BMJ 321:73, 2000; B, date de la Stergioplastia coronariană cu implantare medicală Brown: implantare medicală Brown vs. terapie singură pentru boala coronariană stabilă: metaanaliza studiilor randomizate controlate Arch Intern Med 172:213, 2012.)

pacienții au trecut la revascularizare între anii 1 și 7. Este important să recunoaștem că pacienții din studiul COURAGE au fost foarte simptomatici la momentul inițial și au avut comorbiditate clinică apreciabilă, o prevalență ridicată a dovezilor obiective de ischemie miocardică și CAD angiografică extinsă și, astfel, se încadrează în populația în care era de așteptat un beneficiu clinic al PCI.¹⁶⁶ diferența dintre PCI plus OMT față de OMT la pacienții cu CAD multivasale, fracție de ejeție scăzută a VS, angină CCS clasa II sau III sau diabet zaharat (Fig. 54-12).¹⁶⁶

Strategia rezervelor de flux fracționat

O strategie PCI ghidată de FFR plus cea mai bună terapie medicală disponibilă a fost, de asemenea, comparată cu cea mai bună terapie medicală disponibilă în monoterapie în studiul FAME 2.55 În acest studiu, pacienții care aveau leziuni cu un FFR de 0,8 sau mai puțin într-una sau mai multe artere coronare stenozate vizual (>50% stenoză) au fost repartizați aleatoriu doar terapiei medicale plus terapie medicală PCI. Planul a fost de a înscrie 1632 de pacienți în studiu, cu o perioadă de urmărire de minim 2 ani; cu toate acestea, studiul a fost încheiat prematur după înrolarea a 888 de pacienți cu o urmărire

medie de 7 luni, la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor, din cauza unei reduceri foarte semnificative a obiectivului primar compozit de deces, IM sau revascularizare urgentă. Analiza finală a evidențiat o reducere de 68% a riscului relativ la obiectivul principal de la 12,7% în grupul cu terapie medicală la 4,3% în grupul PCI (HR, 0,32; 95% CI, 0,19 până la 0,53; $P < 0,001$). În special, diferența a fost determinată doar de o rată mai mică de revascularizare urgentă în grupul PCI decât în grupul cu terapie medicală.

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Terapie medicală 1138 1017 959

PCI 1149 1013 952

834 638

833 637

408 192

417 200

30

35

Rata evenimentului pentru rezultatul primar

I 1 1 1 1

0,25 0,50 1,00 1,50 1,75 2,00

Terapia
medicală
mai bună

FIGURA 54-12 Rezultatul la 2287 de pacienți cu dovezi obiective de IM și BC semnificativ înrolați în studiul COURAGE și repartizați aleatoriu pentru PCI și OMT sau numai pentru OMT (terapie medicală). A, Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal de deces din orice cauză sau IM între cele două grupuri de tratament. B, Constatarea că nu există diferențe între cele două grupuri de tratament a fost consecventă în mai multe subgrupuri, inclusiv pacienți cu boală multivasală, diabet, angină severă și revascularizare anterioară. valoarea p de interacțiune. (Din Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 356:1503, 2007)

(1,6% versus 11,1%; HR, 0,13; 95% CI, 0,06 până la 0,30; $P < 0,001$), fără nicio diferență semnificativă în deces sau IM (fig. 54-13).⁵⁵ Ca o limitare a acestui studiu, este posibil ca într-un studiu non-orb, investigatorii să fi avut o recomandare de reterapie medicală mai mică a pacientului. grupul care a avut angină recurentă, mai degrabă decât să încerce să continue gestionarea simptomelor cu titrarea terapiei medicale, în special pentru că definiția anginei instabile care necesită revascularizare urgentă nu a impus dovezi obiective ale ischemiei miocardice sau pozitivitatea biomarkerului, iar aceasta a reprezentat 52% dintre pacienții care au suferit revascularizare precoce.¹⁶⁷

Constatările din studiile COURAGE și FAME 2 arată că PCI reduce simptomele ischemice și necesitatea unei revascularizări viitoare. Nici studiul FAME 2 (cu o medie de 7 luni de urmărire) și nici studiul COURAGE (cu o medie de 55 de luni de urmărire) nu au arătat o reducere a ratei de deces sau a infarctului miocardic cu PCI față de terapia medicală dirijată de ghid. Descoperirile susțin ghidurile actuale pentru utilizarea selectivă a FFR pentru a ghida luarea deciziilor PCI pentru leziunile vizuale limită (=50% până la 70% stenoză).⁴⁰ Cu toate acestea, nu pare să existe suficiente dovezi pentru a susține utilizarea de rutină a FFR pentru toate stenozele semnificative angiografic; adaugă timp, costuri și complexitate considerabile fiecărui PCI.¹⁶⁷

Două substudii din studiul COURAGE au oferit o perspectivă asupra relației complexe dintre evaluarea neinvazivă a ischemiei și beneficiile potențiale ale revascularizării. Un substudiu anterior pe 314 pacienți care au suferit MPI de stres inițial în serie și de urmărire la un an a demonstrat că, în comparație cu pacienții care au primit numai OMT ($n = 155$), pacienții

repartizați aleatoriu la PCI plus OMT (n = 159) au avut o reducere mai mare a ischemiei de grad înalt.

B REVASC

FIGURA 54-13 Rezultatul decesului, infarctului miocardic sau revascularizării urgente la 888 de pacienți cu CAD stabilă pentru care a fost luată în considerare PCI. Pacienții au fost supuși evaluării tuturor stenozelor prin FFR și au fost repartizați aleatoriu la PCI ghidată de FFR plus cea mai bună terapie medicală disponibilă sau cea mai bună terapie medicală disponibilă în monoterapie. A, Înscrierea a fost oprită prematur din cauza unei reduceri semnificative a obiectivului primar la pacienții tratați cu o strategie de revascularizare ghidată de FFR: 4,3% în grupul PCI și 12,7% în grupul cu terapie medicală (HR cu PCI, 0,32; IC 95%, 0,19 până la 0,53; $P < 0,001$). B, Cu toate acestea, acest efect asupra obiectivului primar a fost determinat în întregime de o reducere a revascularizării neplanificate (Revasc) mai degrabă decât de deces sau IM. (Modificat din De Bruyne B, Piljs NH, Kalesan B și colab.: PCI ghidată de rezerve de flux fracțional versus terapie medicală în boala coronariană stabilă. *N Engl J Med* 367:998, 2012.) (adică diferența dintre grupuri în defectul total mediu al persoanei în timpul urmăririi comparativ cu valorile inițiale) ca evaluări nucleare de laborator. Cu toate acestea, acest substudiu a fost întreprins doar la 14% din populația totală a studiului. Chiar dacă un mic subgrup de pacienți cu ischemie moderată până la severă (n = 105) a demonstrat o suprimare mai bună a ischemiei cu PCI, aceste constatări au fost observate la doar 20% dintre pacienții din grupul de substudiu nuclear.¹⁶⁸ În general, acest substudiu a fost prea slab pentru a stabili dacă evenimentele clinice la astfel de pacienți tratați cu PCI au fost tratați semnificativ mai scăzut decât la pacienții tratați cu miocardie. În schimb, un al doilea substudiu nuclear mai recent din studiul COURAGE a fost întreprins pe 1381 de pacienți repartizați aleatoriu (doar OMT = 699 pacienți; PCI + OMT = 682 pacienți) cărora li s-a efectuat SPECT de perfuzie miocardică de stres doar la momentul inițial (cu sau fără o scanare de urmărire repetată), rezultatele fiind interpretate local de investigatorii la fața locului. La momentul inițial, ischemia moderată până la severă a fost prezentă la o treime dintre pacienți (n = 468), iar incidența a fost comparabilă în ambele grupuri de tratament ($P = 0,36$). Obiectivul primar (deces sau IM) a fost similar în cele două grupuri de tratament pentru subseturile fie cu ischemie nu până la ușoară (18% și respectiv 19%, $P = 0,92$) sau ischemie moderată până la severă (19% și respectiv 22%, $P = 0,53$, valoarea P de interacțiune = 0,65)-14 (Fig. Mai mult, nu a existat o creștere a gradientului de evenimente pentru cohorta generală, în

funcție de amploarea ischemiei. Discordanța acestor două substudii susține echilibrul în ceea ce privește dacă amploarea și severitatea ischemiei miocardice sunt afectate favorabil de PCI,¹⁶⁹ și premisa că ischemia severă poate identifica un subgrup important de pacienți cu SIHD care pot obține beneficii clinice din PCI rămâne nedovedită.

Prin urmare, până în prezent, meta-analizele studiilor randomizate ale PCI versus terapia medicală pentru SIHD au demonstrat că mortalitatea, IM, severitatea și amploarea ischemiei și angina pe termen lung nu diferă între aceste două strategii.¹⁷⁰ Cu toate acestea, întrebarea dacă PCI poate reduce riscul de deces cardiovascular sau IM la pacienții selectați cu risc mai mare de ischemie rămâne în curs de investigare. ISCHEMIA (Studiu internațional privind eficacitatea comparativă a sănătății cu abordări medicale și invazive; numărul ClinicalTrials.gov NCT01471522), finanțat de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI), este în prezent în curs de desfășurare și este conceput pentru a evalua superioritatea pe termen lung a revascularizării plus pacienții cu ghid de terapie medicală în monoterapie cu ghid de deces sau terapie cardio-vasculară în monoterapie. cu SIHD și ischemie miocardică moderată până la severă documentată.

În rezumat, pe baza celor mai bune date disponibile din studiile randomizate, pare rezonabil să se urmeze o strategie de terapie medicală inițială pentru majoritatea pacienților cu simptome SIHD și CCS clasa I sau II și să se rezerve revascularizarea celor cu simptome persistente și/sau mai severe, în ciuda terapiei medicale direcționate de ghid sau celor cu criterii de risc ridicat la testarea neinvazivă, cum ar fi o cheie moderată inductivă sau o cheie moderată inductivă. miocardului.¹²⁰

Selectarea pacientului pentru percutanat

Intervenție coronariană

Pe lângă considerațiile generale privind indicațiile și abordarea revascularizării (vezi Abordarea luării deciziilor cu privire la revascularizare), factori suplimentari care trebuie cântăriți în selectarea pacienților pentru PCI includ următorii:

Probabilitatea de succes a revascularizării pe bază de cateter pe baza caracteristicilor angiografice ale leziunii

Riscul și consecințele potențiale ale insuficienței acute a PCI, care sunt o funcție, parțial, a anatomiei arterei coronare (boală multivasală și/sau difuză), procentul de miocard viabil expus riscului, prezența insuficienței cardiace și funcția subiacentă a VS.

Probabilitatea de restenoză, care a fost asociată cu factori clinici (de exemplu, diabet, restenoză anterioară) și angiografice (diametrul vaselor mici, lungimea lungă a leziunii, ocluzia totală și boala grefei de venă safenă) (vezi capitolul 55)

Nevoia de revascularizare completă bazată pe extinderea CAD și volumul miocardului și severitatea ischemiei în distribuția arterei sau arterelor susceptibile de PCI

TIME TO DEATH SAU MI

PENTRU NU LA SUBSET DE ISCHEMIE Ușoară

TIMP PENTRU MOARTE SAU MI

PENTRU SUBSET DE ISCHEMIE MODERATĂ SĂ SEVERĂ

Boli cardiovasculare aterosclerotice

TIMP PE STUDIU (ani) TIMP PE STUDIU (ani)

FIGURA 54-14 Pacienții cu SIHD au fost repartizați aleatoriu la OMT singur sau PCI plus OMT. Într-o analiză de subgrup de 1381 de pacienți care au suferit MPI de stres la momentul inițial, a fost examinată relația dintre ischemie și rezultatul ulterior cu intervențiile randomizate. Ratele cumulate ale obiectivului primar decese de toate cauzele sau IM la pacienții cu ischemie inițială nu sau ușoară (A) și cu ischemie inițială moderată până la severă (B) nu au evidențiat niciun beneficiu al PCI la pacienții fără ischemie sau ușoară sau la cei cu ischemie moderată până la severă. (Din Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ și colab.: Rezultatele imagistice de perfuzie miocardică de stres inițial și rezultatele la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă, randomizați la terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată. Am Heart J 164:247, 2012).

Intervenție coronariană percutanată în subgrupuri specifice de pacienți cu cardiopatie ischemică stabilă

*Diabet zaharat. Pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc substanțial mai mare pentru complicații după PCI (vezi capitolul 61). Explicațiile posibile pentru rata mai mare a rezultatelor adverse includ un răspuns biologic vascular alterat la leziunile cu balon la pacienții cu diabet și progresia rapidă a bolii în segmentele nedilate. Mediul aterosclerotic diabetic este caracterizat printr-o stare procoagulantă, activitate fibrinolitice scăzută, proliferare crescută și inflamație. Restenoza este mai frecventă la pacienții cu diabet, la fel ca și progresia bolii. Din acest motiv, CABG, care ocolește cea mai mare parte a vasului în loc de o leziune specifică, poate oferi un rezultat mai bun pe termen mediu și lung. Strategia optimă de revascularizare la pacienții cu diabet este discutată mai târziu în acest capitol. O strategie de OMT inițială pare a fi rezonabilă pentru majoritatea pacienților cu diabet și SIHD.*¹⁷¹

Disfuncție ventriculară stângă. În ciuda progreselor în cardiologie intervențională, disfuncția VS rămâne independent asociată cu o mortalitate mai mare în spital și pe termen lung după PCI. Mai exact, la pacienții cu CAD stabilă și fracții de ejeție estimate de 0,40 sau mai puțin, 0,41 până la 0,49 și 0,50 sau mai mult în Registrul dinamic NHLBI, mortalitatea la 1 an după PCI a fost de 11,0%, 4,5% și, respectiv, 1,9%. Studiile contemporane de PCI versus terapia medicală au inclus prea puțini pacienți cu afectare a funcției VS pentru a ghida luarea deciziilor terapeutice în acest subgrup important de pacienți.

*Femeile și pacienții în vârstă. Problemele specifice legate de PCI la femei și adulții în vârstă sunt discutate în capitolele 76 și 77. Un studiu post-hoc din studiul COURAGE a arătat că 40% dintre pacienții care aveau 65 de ani sau mai mult au avut o rată de deces sau IM de două ori mai mare decât pacienții mai tineri, deși nu s-au observat diferențe legate de vârstă în rezultatele clinice la pacienții cu PCI sau OMT repartizați aleatoriu. De remarcat, în ciuda riscului potențial crescut de complicații la pacienții vârstnici supuși PCI, nu a fost observată o astfel de rată crescută de afecțiuni comorbide (de exemplu, complicații vasculare locale, înrăutățirea funcției renale, sângerare).*¹⁷²

*Disfuncție renală. Pacienții cu insuficiență renală (în general cei cu un eGFR <60 ml/min), în special cei cu diabet zaharat, pot prezenta un risc crescut de agravare a azotemiei (vezi capitolul 88), iar acesta este adesea o considerație importantă în decizia medicului de a continua cu angiografia coronariană și PCI la astfel de pacienți. O analiză post-hoc din studiul COURAGE a evaluat rezultatele clinice și complicațiile la pacienții cu un eGFR mai mic de 60 ml/min. Această analiză, așa cum era de așteptat, a arătat că pacienții cu funcție renală scăzută au avut o rată pe termen lung semnificativ mai mare a evenimentelor cardiovasculare decât cei al căror eGFR a fost de 60 ml/min sau mai mare, dar nu a existat nicio dovadă de beneficiu clinic sau rău la pacienții cu funcție renală redusă cărora li s-a efectuat PCI versus OMT, sugerând astfel că deciziile de tratament la astfel de pacienți ar trebui să fie individualizate în mod adecvat și pe baza beneficiilor individualizate.*¹⁷³

Grefa anterioară de bypass coronarian. CABG și PCI sunt adesea considerate proceduri competitive, dar este mai potrivit să le vedem ca fiind complementare. Un număr tot mai mare

de pacienți care au tratat cu CABG și ulterior au ischemie recurentă sunt supuși revascularizării cu PCI. Aspectele tehnice și rezultatele procedurale ale PCI la pacienții cu bypass venos sunt discutate în capitolul 55.

Grefa de bypass arterial coronarian

În 1964, Garrett, Dennis și DeBakey au folosit pentru prima dată CABG ca procedură de „salvare”. Utilizarea pe scară largă a tehnicii de către Favoloro și Johnson și colaboratorii lor respectivi a urmat la sfârșitul anilor 1960. Utilizarea unei grefe de arteră mamară internă (IMA) a fost lansată de Kolessov în 1967 și de către Green și colegii săi în 1970. De atunci CABG a evoluat progresiv în ultimele patru decenii și astăzi rămâne o modalitate importantă de tratament pentru mulți pacienți cu SIHD. Cele mai multe operații de bypass continuă să fie efectuate printr-o sternotomie mediană cu utilizarea fie a bypass-ului cardiopulmonar (CPB) și a stopului miocardic cardioplegic, fie fără bypass pe o inimă care bate. Abordările mai puțin invazive au devenit din ce în ce mai frecvente la pacienții selectați care pot fi candidați adecvați pentru o revascularizare coronariană mai limitată, inclusiv toracotomii anterioare și laterale, sternotomii parțiale și incizii epigastrice. Scopul tehnic al operației de bypass este de a realiza, ori de câte ori este posibil, o revascularizare completă prin grefarea tuturor arterelor coronare de calibru suficient care au stenoze proximale semnificative fiziologic. S-a demonstrat că CABG prelungește supraviețuirea, ameliorează angina pectorală și îmbunătățește calitatea vieții în anumite subgrupuri de pacienți cu CAD.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

Numărul anual de operațiuni CABG în Statele Unite a crescut constant în primele trei decenii, cu un vârf la sfârșitul anilor 1990. De atunci, totuși, ratele de CABG au scăzut constant, ceea ce este probabil legat de creșterea susținută a utilizării PCI, în special la pacienții cu CAD multivasale.³ CABG oferă rezultate excelente pe termen scurt și mediu în gestionarea SIHD; rezultatele sale pe termen lung sunt afectate de eșecul grefelor venoase. Datele pe termen lung cu revascularizare chirurgicală totală arterială (adică, folosind grefe IMA bilaterale) sunt puține.

Chirurgie bypass arterial coronarian minim invaziv

Abordările mai puțin invazive sau minim invazive pot fi împărțite în patru categorii majore pe baza abordării și utilizării CPB. CABG cu acces port se efectuează prin incizii limitate cu CPB femuro-femural și stop cardioplegic. Tehnologia de acces la port a permis, de asemenea, ca intervenția chirurgicală asistată robotizat total endoscopică (TECAB) să fie efectuată pe inima oprită.¹⁷⁷ CABG fără pompă (OPCAB) este efectuată utilizând o sternotomie mediană standard, cu incizii în general mici ale pielii și dispozitive de stabilizare pentru a reduce mișcarea vaselor țintă, în timp ce în cele din urmă sunt efectuate fără CPB.¹⁷⁸ Bypass-ul coronarian direct invaziv (MIDCAB) se efectuează printr-o toracotomie anterioară stângă fără CPB.¹⁷⁹ Astfel, abordările CABG fără pompă includ atât tehnici OPCAB, cât și MIDCAB (Fig. 54-e3).

Avantajele potențiale ale abordărilor minim invazive includ disconfortul postoperator redus al pacientului, riscul minim de infecție a plăgii și timpii de recuperare mai scurți.¹⁷⁸ Evitarea CPB poate atenua riscul de sângerare, tromboembolism sistemic, insuficiență renală, asomare miocardică și accident vascular cerebral, care poate duce la CAB neurocognitive, care pot duce la efectele CAB neurocognitive. afectare, în special la adulții în vârstă și cei cu aorte puternic calcificate. Ameliorarea răspunsului inflamator sistemic care apare după tehnica CABG-plus-CPB este privită ca un avantaj suplimentar care poate afecta aceste rezultate clinice. Curba de învățare a CABG minim invazivă a condus la unele rapoarte de eșec precoce al grefei. Trebuie subliniat faptul că, cu tehnica chirurgicală convențională, ratele de permeabilitate precoce ale unei grefe IMA sunt excelente (98,7% într-o serie mare).

Rezultatele clinice și angiografice pe termen scurt au sugerat că tehnicile mai puțin invazive pot fi utilizate pentru a obține rezultate comparabile cu cele ale CABG tradiționale. Cu toate acestea, în 2009, un studiu comparativ de OPCAB versus CABG plus CPB la 2203 pacienți nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește decesul sau complicațiile la 30 de zile (7,0% față de 5,6%, respectiv, $P = 0,19$), dar un rezultat compozit pe 1 an semnificativ mai rău al mortalității de toate cauzele, a mortalității repetate prin infarct miocardic nefatal și a repetării nefatale. proceduri (9,9% față de 7,4%, respectiv, $P = 0,04$).¹⁸⁰ În plus, la pacienții supuși angiografiei de urmărire, rata de permeabilitate a grefei a fost semnificativ mai mică la primitorii OPCAB, fără diferențe bazate pe tratament în rezultatele neuropsihologice sau utilizarea resurselor pe termen scurt. Rezultatele de treizeci de zile ale CABG off-pomp versus on-pomp CABG în cadrul studiului CORONARY (CABG Off sau On Pump Revascularization Study) au avut rezultate similare la 4752 de pacienți repartizați aleatoriu la OPCAB comparativ cu CABG tradițional. Deși durata operației și ventilația mecanică ulterioară au fost reduse, la fel ca și incidența sângerării postoperatorii și a leziunii renale acute, rezultatul compozit primar de deces, IM, accident vascular cerebral sau insuficiență renală care necesită dializă nu a diferit între grupuri (9,8% față de 10,3%; 1,14; $P = 0,59$), dar nevoia de revascularizare precoce a fost crescută (Fig. 54-15).¹⁸¹ În plus, datele privind rezultatele pe termen lung după OPCAB sunt conflictuale¹⁸², rămânând îngrijorarea că permeabilitatea grefă mai slabă și revascularizarea incompletă pot contribui la un risc asociat cu OPCAB, deși, prin urmare, în seturi de date observaționale și de susținere aleatorie, ¹⁸³ reduceri ale pierderilor de sânge și/sau nevoilor de transfuzie, mai puține infecții ale plăgii, mai puțină fibrilație atrială postoperatorie, indici mai scăzuți ai leziunilor miocardice, durata mai scurtă a ventilației mecanice și externarea mai devreme a spitalului cu OPCAB, sunt necesare date suplimentare privind supraviețuirea pe termen lung și funcția neurocognitivă.

Obiective individuale Moarte

Accident vascular cerebral

MI

Insuficiență renală

Sângerare re-op

Refaceți CABG

FIGURA 54-15 Rezultatul decesului, accidentului vascular cerebral nefatal, IM sau insuficienței renale noi care necesită dializă la 30 de zile după repartizarea aleatorie la 4752 de pacienți supuși CABG și repartizați aleatoriu la intervenție chirurgicală cu CPB (pe pompă) sau fără CPB (fără pompă). Nu a fost găsită nicio diferență semnificativă în rata obiectivului primar între CABG fără pompă și pe pompă (9,8% față de 10,3%; HR, 0,95; 95% CI, 0,79 până la 1,14; $P = 0,59$) sau în oricare dintre elementele individuale ale obiectivului compozit. Transfuziile de produse sanguine, reoperații pentru sângerare și leziuni renale acute au fost reduse în grupul fără pompă. Cu toate acestea, revascularizările repetate timpurii au fost crescute în grupul fără pompă. * $P < 0,05$. (Modificat din Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al: Off-pump or on-pump coronary-artery-bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 366:1489, 2012.)

În evaluarea eficacității comparative a acestor două abordări asupra rezultatelor clinice.¹⁷⁸

Abordările noi ale revascularizării coronariene pot include, de asemenea, CABG cu PCI, prin combinarea unei proceduri chirurgicale minim invazive CABG pe artera coronară LAD (adică, un implant IMA stâng la artera coronară LAD proximală folosind OPCAB) cu PCI pe vasele rămase. CABG multivase singur.

Conducte arteriale și venoase. Standardul actual pentru grefarea by-pass susține utilizarea de rutină a IMA din stânga pentru grefarea arterei coronare LAD și a grefelor suplimentare de venă safenă la alte vase. Deși beneficiile unei singure grefe IMA față de o grefă de venă safenă singură nu sunt în discuție, superioritatea grefelor IMA bilaterale față de o singură grefă IMA și o grefă de venă safenă este mai puțin bine acceptată. Entuziasmul inițial pentru utilizarea grefelor bilaterale IMA a fost temperat de o rată mai mare de complicații postoperatorii, inclusiv sângerări, infecție a plăgii și suport ventilator prelungit. Infecția plăgii, în special infecția profundă a plăgii sternului, a fost deosebit de îngrijorătoare, dar rămâne modestă ca frecvență (<3%), cu excepția pacienților care sunt obezi sau au diabet sau a celor care necesită suport ventilator prelungit. Serii ulterioare au arătat că grefarea IMA bilaterală versus unică este asociată cu rate mai scăzute de angină pectorală recurentă, reoperații și IM și o supraviețuire îmbunătățită în studii nerandomizate, iar în unele serii riscul de infecție a plăgii nu diferă substanțial de cel cu grefele IMA unice. Într-un studiu randomizat de 3102 pacienți supuși CABG, utilizarea grefelor bilaterale IMA a conferit rezultate similare la 30 de zile și 1 an ca utilizarea unei singure grefe IMA, cu excepția unei mici creșteri a necesității de reconstrucție a plăgii sternale.¹⁸⁶ Urmărirea pe termen lung (10 ani) rămâne în curs de desfășurare în acest studiu. Cerințele tehnice crescute și timpii operativi mai lungi ai grefei bilaterale de IMA au reprezentat, de asemenea, o barieră în calea adoptării pe scară mai largă, dar pot fi depășite dacă dovezile care susțin un avantaj de supraviețuire continuă să se acumuleze.^{187,188}

Permeabilitatea grefelor venoase și arteriale. Ocluzia precoce (înainte de externare) apare în 8% până la 12% din grefele venoase, iar până la 1 an, 15% până la 30% din grefele venoase au devenit ocluzate. După primul an rata anuală de ocluzie este de 2% și crește la aproximativ 4% anual între anii 6 și 10. Ratele de permeabilitate cu grefe IMA sunt superioare.

Vasculatura distală. Starea vasculaturii coronare distale este importantă pentru soarta grefelor by-pass. Permeabilitatea tardivă a grefelor este legată de scurgerea arterială coronară determinată de diametrul

artera coronară în care este inserată grefa, dimensiunea patului vascular distal și severitatea aterosclerozei coronare distal de locul de inserare a grefei. Cele mai mari rate de permeabilitate a grefei se găsesc atunci când lumina vaselor distale de inserția grefei este mai mare de 1,5 mm în diametru, perfuzează un pat vascular mare și nu prezintă aterom care obstrucționează mai mult de 25% din lumenul vasului. Pentru venele safene, ratele optime de permeabilitate sunt atinse cu un lumen de 2,0 mm sau mai mare.

Progresia bolii în arterele native. Rata de progresie a bolii pare să fie cea mai mare în segmentele arteriale care prezintă deja semne de boală și este între trei și șase ori mai mare în arterele coronare native grefate decât în vasele native negrefate. Aceste date au sugerat că ocolirea unei artere cu boală minimă, chiar dacă inițial are succes, poate fi în cele din urmă dăunătoare pacienților, care implică atât un risc de închidere a grefei, cât și un risc crescut de obstrucție accelerată a vaselor native. Leziunile din vasul nativ care sunt lungi (>10 mm) și mai mari de 70% în diametru prezintă un risc crescut de a progresa spre ocluzie totală.

Efectele terapiei asupra ocluziei grefei venoase și asupra progresiei vaselor native. Măsurile care vizează creșterea permeabilității pe termen lung sunt în general direcționate către întârzierea procesului general de ateroscleroză și, prin urmare, pot avea câteva beneficii suplimentare.¹⁸⁹ Terapia preventivă secundară, în special, aspirina și tratamentul hipolipemiant, este importantă în reducerea riscului de eșec al grefelor venoase. Nu s-a demonstrat în mod convingător că terapia anticoagulantă cronică poate modifica rezultatele. Alte abordări noi, cum ar fi pretratarea grefelor venoase pentru a crește rezistența la aterotromboză, nu au fost evaluate definitiv.

Terapia antiagregant plachetar. Mai multe studii au demonstrat eficacitatea terapiei cu aspirină atunci când este începută la 1, 7 sau 24 de ore preoperator, dar beneficiul se pierde atunci când aspirina este începută la mai mult de 48 de ore postoperator. Aspirina, 75 până la 325 mg pe zi, trebuie continuată pe termen nelimitat. Adăugarea de dipiridamol sau warfarină în doze convenționale

LU I- < CC

— eu < eu—

DC O s

LU >

I- < —I z> S z> oPacienții cu CAD mai extinsă și mai severă au un beneficiu din ce în ce mai mare de la CABG față de terapia medicală (Fig. 54-16 și e54-4; vezi și Tabelul 57-12). Pacienții cu CAD principal și/sau cu trei vase stângi și, în special, cei cu disfuncție sistolică VS ar trebui considerați candidați pentru CABG pentru a prelungi viața, în timp ce date similare susțin beneficiile CABG la pacienții diabetici cu CAD multivasale dacă este necesară revascularizare. Alți factori care trebuie să fie întotdeauna luați în considerare în decizie sunt starea generală de sănătate și afecțiunile comorbide non-coronare care influențează atât riscurile asociate cu intervenția chirurgicală, cât și probabilitatea unui beneficiu funcțional durabil.

Rezultate chirurgicale și rezultate pe termen lung

Populația de pacienți care suferă de CABG s-a schimbat de-a lungul timpului, în special odată cu utilizarea mai largă a PCI. În comparație cu anii 1970, pacienții cărora li se efectuează CABG astăzi sunt mai în vârstă, includ un procent mai mare de femei și sunt mai bolnavi prin faptul că o proporție mai mare au angină instabilă, CAD cu triple vase, revascularizare coronariană anterioară cu CABG sau PCI, disfuncție VS și afecțiuni comorbide, inclusiv hipertensiune arterială, diabet și boli vasculare periferice. În ciuda profilului de risc în creștere al acestei populații, rezultatele cu CABG au rămas în general stabile sau s-au îmbunătățit.

Mortalitatea operativă

Factorii de risc pentru deces după CABG pot fi împărțiți în cinci categorii: (1) factori preoperatori legați de CAD, inclusiv IM acut recent, instabilitate hemodinamică, disfuncție VS, CAD extinsă, prezența CAD principal stâng și angină severă sau instabilă;

STUDIU EUROPEAN

TIMP DE LA RANDOMIZARE (an)

un

Q)

O"

0)

<7F

0)

3

x

0)

Q)

0 0,5 1 1,5 2 2,5

UN RAPORT DE PERICOL

oi/5'

0) Q) în

0)

FIGURA e54-4 A, Rapoartele de risc (mortalitate) ajustate comparând intervenția chirurgicală CABG și terapia medicală pentru nouă grupe de severitate de anatomie coronariană (GR) în funcție de numărul de vase bolnave (VD), prezența sau absența unei stenoze proximale de 95% și implicarea arterei coronare LAD. B, Raportul de risc (mortalitate) ajustat comparând intervenția chirurgicală CABG și PTCA pentru nouă grupuri de anatomie coronariană în funcție de numărul de vase bolnave, prezența sau absența unei stenoze proximale de 95% și implicarea LAD. La pacienții cu cele mai puțin severe categorii de boală, supraviețuirea la 5 ani pare să fie mai bună în cazul PTCA (boala unui singur vas fără stenoză proximală și fără implicare LAD), în timp ce la pacienții cu boală triplu-vasală și boală dublu-vasă de grad mai mare, mai complexă, se observă un beneficiu de supraviețuire cu intervenția chirurgicală. Pentru alte subgrupuri de pacienți cu boală dublu vasă, nu s-a observat nicio diferență în supraviețuire la cei tratați cu intervenție chirurgicală CABG sau PTCA și mulți dintre acești pacienți sunt probabil similari cu cei incluși în studiile randomizate. (De la Jones RH, Kesler K, Phillips HR III și colab.: Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg 111:1013, 1996.)

factori preoperatori legați de agresivitatea procesului arteriosclerotic, reflectate de boala carotidiană sau vasculară periferică asociată; (3) factori biologici preoperatori (vârsta înaintată la intervenție chirurgicală, diabet zaharat, alte afecțiuni comorbide, inclusiv boli pulmonare și renale și, probabil, sex feminin); (4) factori intraoperatori (leziune ischemică intraoperatorie și eșecul utilizării grefelor IMA); și (5) factori de mediu sau instituționali, inclusiv chirurgul specific și protocoalele de tratament utilizate. Dintre acești factori, mai multe variabile au apărut în mod constant ca cei mai puternici predictori ai mortalității după CABG: (1) vârsta, (2) urgența intervenției chirurgicale,

chirurgie cardiacă anterioară, (4) funcția VS, (5) stenoză la sută de vârstă a arterei coronare principale stângi și (6) numărul de vase epicardice cu boală semnificativă.

Mortalitatea în spital după CABG izolat a continuat să scadă în ultimele câteva decenii. În ciuda unei schimbări către demografia cu risc mai mare, în creștere a vârstei și a comorbidității clinice, mortalitatea timpurie a continuat să scadă în anii 1990. Mortalitatea cumulativă în aproape 1,5 milioane de operații numai CABG înregistrate în baza de date a Societății de Chirurgii Toracici (STS) a scăzut de la 3,05% între 1997 și 1999 la aproximativ 2% în 2008 și a rămas sub 2% în 2013. Au fost dezvoltate și perfecționate mai multe modele cu scopul de a prezice mortalitatea perioperatorie. Aplicarea unor astfel de modele a

demonstrat scăderi și mai mari ale mortalității legate de CABG în ultimul deceniu, atunci când a fost ajustată pentru modificările profilului de risc clinic.

Complicații perioperatorii. Morbiditatea perioperatorie a crescut din cauza unei fracțiuni mai mari de pacienți cu risc mai mare. Morbiditatea majoră (de exemplu, deces, accident vascular cerebral, insuficiență renală, reoperație, ventilație prelungită, infecție sternală) a apărut în 13,4% până la 30 de zile în cele 503.478 de operații numai CABG înregistrate în baza de date STS între 1997 și 1999.¹⁹⁰

Infarctul miocardic. IM perioperator, în special dacă este asociat cu complicații hemodinamice sau aritmice sau cu disfuncție preexistentă a VS, are un efect advers major asupra prognosticului precoce și tardiv. Incidența raportată variază foarte mult (0% până la >10%), în mare parte din cauza criteriilor de diagnostic eterogene, cu o medie de 3,9% (mediană, 2,9%). Criteriile de diagnostic pentru IM în cadrul CABG au fost revizuite și se bazează acum pe creșterea troponinei cardiace sau a nivelului izoenzimei miocardice creatin kinazei-MB (CK-MB) de peste 10 ori limita superioară a normalului în asociere cu dovezi obiective de disfuncție miocardică. iar troponina cardiacă să fie asociată independent cu mortalitatea. Predictorii de IM perioperator în CASS (Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare) au fost sexul feminin, angina pectorală perioperatorie severă, stenoza severă a arterei coronare principale stângi și CAD cu triplu vas.

Complicații cerebrale. Anomaliile neurologice după intervenția chirurgicală cardiacă sunt complicații de temut și sunt asociate cu o mortalitate mai mare pe termen lung.¹⁹² Mecanismele presupuse includ embolii din ateroscleroza aortei sau a altor artere mari, embolii posibil din circuitul aparatului CPB și tubulatura acestuia și hipotensiunea intraoperatorie, în special la pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă, comă și deficit neurologic de tip I, asociate cu deficit neurologic de tip I și comă. leziunea de tip II se caracterizează prin deteriorarea funcției intelectuale și a memoriei. Incidența anomaliilor neurologice este estimată variabil, în funcție de modul în care sunt definite deficitel. *Descoperirile de leziuni cerebrale silențioase perioperatorii detectate prin tehnici de imagistică prin rezonanță magnetică sunt prezente la 25% până la 50% dintre pacienți după CABG.¹⁹⁴ Incidența accidentului vascular cerebral raportată în baza de date Northern New England Cardiovascular Disease Study Group între 1992 și 2001 a fost de 1,6% și a fost documentată a fi mai mare (5%) în studii prospective (5%). Studiile care vizează evaluarea atentă a deficitelor neurologice raportează sechele neurologice mai frecvente; Deficitele de tip I au fost documentate la 6% dintre pacienți precoce după CABG, declinul cognitiv pe termen scurt apare la 33% până la 83%. Un studiu prospectiv pe termen lung, folosind teste neurocognitive sofisticate, a evidențiat un declin cognitiv la 53% dintre pacienți la momentul externării din spital, la 36% la 6 săptămâni și la 24% la 6 luni. În ceea ce privește sechelele neurologice ale CPB (inclusiv accident vascular cerebral, delir și disfuncție neurocognitivă), vârsta înaintată, pe lângă alte afecțiuni comorbide (în special diabetul) și manipularea intraoperatorie a aortei sunt predictorii puternici.¹⁹² În majoritatea studiilor, dar nu în toate, ateroscleroza aortei proximale a fost, de asemenea, utilizat ca predictor al stroke-ului*

*proximal și intra-astroatic. pompa cu balon. CABG efectuată fără CPB poate fi asociată cu risc redus de accident vascular cerebral.*¹⁸²

*Fibrilația atrială. Această aritmie este una dintre cele mai frecvente complicații ale CABG.*¹⁹⁵ *Apare la până la 40% dintre pacienți, în primul rând în decurs de 2 până la 3 zile. În perioada postoperatorie timpurie, frecvența ventriculară rapidă și pierderea transportului atrial pot compromite hemodinamica sistemică, pot crește riscul de embolizare și pot duce la o creștere semnificativă a duratei și costului spitalizării și este asociată cu o creștere de două până la trei ori a accidentului vascular cerebral postoperator. Vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, fibrilația atrială anterioară și insuficiența cardiacă sunt asociate cu un risc mai mare de dezvoltare a fibrilației atriale după intervenția chirurgicală cardiacă. Terapia anterioară cu statine poate fi însoțită de fibrilație atrială postoperatorie mai puțin frecventă.*¹⁹⁶

Utilizarea profilactică a agenților beta-blocante reduce frecvența fibrilației atriale postoperatorii; astfel de medicamente trebuie administrate de rutină înainte și după CABG pacienților fără contraindicații. Amiodarona este, de asemenea, eficientă în profilaxia împotriva fibrilației atriale postoperatorii și poate fi luată în considerare la pacienții cu risc crescut de apariție a acestei aritmii (vezi capitolul 38).^{197,198} Tehnicile fără pompă pot fi asociate cu fibrilația atrială postoperatorie mai puțin frecventă. Până la 80% dintre pacienți revin spontan la ritmul sinusal în 24 de ore fără alt tratament decât digoxină sau alți agenți utilizați pentru controlul frecvenței ventriculare. Într-un studiu randomizat cu pacienți cu fibrilație atrială postoperatorie care s-a rezolvat înainte de externare, nu a existat niciun beneficiu detectabil al terapiei antiaritmice prelungite dincolo de un curs scurt de 1 săptămână.¹⁹⁹ Majoritatea pacienților revin la ritmul sinusal la 6 săptămâni după intervenție chirurgicală.

*Disfuncție renală. Incidența insuficienței renale care necesită dializă după CABG rămâne scăzută (0,5% până la 1,0%), dar este asociată cu o morbiditate și mortalitate semnificativ mai mare (vezi capitolul 88).*²⁰⁰ *O scădere a funcției renale, definită ca un nivel postoperator al creatininei serice mai mare de 2,0 mg/dl sau o creștere cu mai mult de 0,7% până la 0,7 mg/dl, este mai frecventă (0,7% până la 0,7%). Predictorii disfuncției renale postoperatorii includ vârsta înaintată, diabetul, disfuncția renală preexistentă și insuficiența cardiacă.*²⁰¹ *În mod corespunzător, concentrațiile crescute de peptide natriuretice sunt asociate cu un risc mai mare de leziune renală acută perioperatorie și adaugă modest la factorii de risc clinic. să prezinte un risc crescut pentru necesitatea hemodializei și pot fi candidați pentru abordări alternative ale revascularizării sau dializa profilactică. O meta-analiză a studiilor randomizate cu N-acetilcisteină pentru prevenirea dezvoltării disfuncției renale la 1163 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale cardiace nu a arătat nicio diferență în comparație cu placebo.*²⁰³

Ameliorarea anginei

Studiile în care practica contemporană de utilizare a uneia sau mai multor grefe arteriale a fost răspândită au demonstrat rate similare sau superioare de eliberare de angină pe termen scurt și mediu de urmărire. Toate studiile randomizate majore au demonstrat o

ameliorare mai mare a anginei, o performanță mai bună la efort și o cerință mai mică pentru medicamente antianginoase la pacienții tratați chirurgical decât la pacienții tratați medical la 5 ani postoperator. Predictorii independenți ai recurenței anginei includ sexul feminin, obezitatea și lipsa utilizării IMA ca conductă. La pacienții cu CAD cu triple vase supuși CABG, completitatea revascularizării este un determinant semnificativ al ameliorării simptomelor la 1 an și pe o perioadă de 5 ani. După 5 ani, se poate prevedea că aproximativ 75% dintre pacienții tratați chirurgical nu prezintă un eveniment ischemic, moarte subită, apariția infarctului miocardic sau reapariția anginei; aproximativ 50% rămân libere timp de aproximativ 10 ani și aproximativ 15% timp de 15 sau mai mulți ani.

Efecte asupra supraviețuirii

Practica clinică a fost modelată de trei studii randomizate majore de CABG versus terapie medicală în care pacienții au fost înrolați între 1972 și 1984: studiul VA (Veterans Affairs), Studiul Societății Europene de Cardiologie (ECSS) și CASS susținut de NHLBI (Fig. 54-16).¹⁷⁶ studii și are limitări importante în ceea ce privește aplicarea la practica curentă, deoarece profilul de risc al pacienților trimiși pentru intervenție chirurgicală, precum și intervențiile chirurgicale și medicale disponibile, a evoluat

substanțial de când au fost efectuate aceste studii. În special, aceste studii au antecedit utilizarea pe scară largă a unuia sau două IMA și a terapiilor de modificare a bolii (cum ar fi aspirina, statine și inhibitori ai sistemului renină-angiotensină) care sunt utilizate în prezent ca terapie medicală ghidată.

Cu toate acestea, rezultatele studiilor de terapie chirurgicală versus terapie medicală au fost în general foarte consistente și, prin urmare, punctele majore care ghidează practica clinică pot fi încă extrase dintr-o meta-analiză a rezultatelor. În fiecare dintre studii, un beneficiu de supraviețuire al CABG a apărut în timpul urmăririi pe termen mediu (2 până la 6 ani), un avantaj care s-a erodat în timpul urmăririi pe termen lung. Considerate împreună, rezultatele acestor studii susțin o reducere absolută de 4,1% a mortalității pe termen lung (10 ani) cu CABG ($P = 0,03$). Analizele de subgrup au evidențiat mai multe criterii cu risc ridicat care identifică pacienții care sunt susceptibili de a susține un beneficiu de supraviețuire mai substanțial: (1) CAD principal stâng; (2) CAD cu un singur sau dublu vas cu boală LAD proximală; (3) disfuncție sistolică VS; și (4) o evaluare compozită care indică un risc ridicat, inclusiv severitatea simptomelor, un test de toleranță la efort la risc ridicat, antecedente de IM anterior și prezența depresiei ST pe EcG de repaus.

Luare împreună, rezultatele tuturor studiilor și registrelor indică faptul că cu cât pacientul este mai bolnav – pe baza severității simptomelor sau a ischemiei, a vârstei, a numărului de vase bolnave și a prezenței disfuncției VS – cu atât este mai mare beneficiul terapiei chirurgicale față de cea medicală asupra supraviețuirii (Tabelul 54-12 și Fig. e54-4). CABG prelungește supraviețuirea la pacienții cu CAD principal stânga semnificativă, indiferent de simptome și la pacienții cu CAD cu triplu vas, care include LAD proximal, indiferent de funcția VS. Preponderența dovezilor indică faptul că terapia chirurgicală prelungește viața la pacienții cu CAD triplu-vas și dublu-vas cu funcția VS afectată, în special cei cu îngustarea

proximală a uneia sau mai multor artere coronare și angină severă. Cu toate acestea, cel mai mare studiu randomizat de CABG versus terapie medicală limitat la pacienții cu o fracție de ejeție VS de 0,35 sau mai puțin nu a arătat o diferență semnificativă între cele două abordări în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză (vezi mai jos).²⁰⁴ Pacienții cu angină pectorală sau semne de ischemie la un nivel scăzut sau moderat de efort, în special cei cu obstrucție a arterei coronare proximale, LAD prin PCI sau coronare proximală pot beneficia CABG.

Pacienți cu funcție ventriculară stângă deprimată (vezi capitolul 49). Funcția VS deprimată este unul dintre cei mai puternici predictorii ai mortalității perioperatorii și tardive. În registrul CABG din statul New York, o fracție de ejeție de 0,25 sau mai puțin a fost asociată cu 6,5% mortalitate în spital, comparativ cu 1,4% la cei cu o fracție de ejeție mai mare de 0,40. Pe măsură ce populația îmbătrânește și proporția supuși reoperației crește, numărul pacienților cu disfuncție preoperatorie a VS și insuficiență cardiacă clinică va crește. În studiul CABG Patch limitat la pacienții cu o fracție de ejeție de 0,35 sau mai puțin, mortalitatea perioperatorie a fost de 3,5% pentru pacienții fără semne clinice de insuficiență cardiacă față de 7,7% pentru cei cu insuficiență cardiacă din clasele I până la IV NYHA.

Deși efectul unei fracții de ejeție reduse asupra mortalității operatorii nu poate fi eliminat, o atenție deosebită acordată suportului metabolic, inotrop și mecanic intraoperator, inclusiv contrapulsarea preoperatorie a balonului intra-aortic la unii pacienți, poate scădea mortalitatea perioperatorie în comparație cu ratele de mortalitate așteptate din modelele de predicție. În plus față de progresele în protecția miocardică pentru cei supuși CABG cu CPB, abordările fără pompă ale CABG pot duce, de asemenea, la rezultate îmbunătățite la această populație cu risc ridicat. Astfel, în centrele cu experiență, mortalitatea în spital pentru pacienții cu disfuncție severă a VS este mai mică de 4% până la 5%.²⁰⁵

Efectul puternic al fracției de ejeție preoperatorie asupra supraviețuirii târzii subliniază faptul că, în prezent, prezența disfuncției VS, în asociere cu miocardul viabil, s-a schimbat de la o contraindicație relativă la CABG la o indicație potențială.¹⁷⁶ Această schimbare a focalizării a avut loc în concordanță cu recunoașterea că disfuncționalizarea viabilă a miocardiei coronariene se poate îmbunătăți. Într-adevăr, în cea mai mare meta-analiză a studiilor randomizate de CABG versus terapie medicală, cele mai izbitoare beneficii de supraviețuire ale CABG, precum și îmbunătățiri simptomatice și funcționale, au fost demonstrate de pacienții cu afectarea funcției VS, la care prognosticul cu terapia medicală este sărac. Această concluzie este susținută și de mari

FIGURA 54-17 Pacienții (N = 1212) cu CAD adaptabil la CABG și o fracțiune de ejeție de 0,35 sau mai puțin au fost repartizați aleatoriu doar terapiei medicale sau terapiei medicale plus CABG. A, Nu a existat nicio diferență semnificativă în rata de deces din orice cauză, care a apărut la 41% din grupul de terapie medicală și 36% în grupul CABG (HR, 0,86; 95% CI, 0,72 până la 1,04; P = 0,12). B, Obiectivul secundar combinat de deces din orice cauză sau spitalizare pentru cauze cardiovasculare a fost mai scăzut în grupul CABG (58% față de 68%; HR cu CABG, 0,74; IC 95%, 0,64 până la 0,85; P < 0,001). (Modificat din Velazquez E, Lee KL, Deja MA, et al: Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 364:1607, 2012.)

registrele contemporane.²⁰⁶ Cu toate acestea, în studiul randomizat STICH (Tratament chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică) de CABG predominant on-pomp versus terapie medicală la 1212 pacienți cu CAD predispuși la revascularizare și o fracțiune de ejeție de 0,35 sau mai puțin în absența unei CAD principale stângi sau a oricărei cauze de deces severă (rată medie de clasa a III-a) de CAD sau angină gravă (rată medie a III-a). La 56 de luni după randomizare a fost de 36% la pacienții alocați la CABG și 41% la cei alocați terapiei medicale (HR, 0,86; 95% CI, 0,72 la 1,04; P = 0,12). Totuși, obiectivul final combinat de deces sau spitalizare pentru cauze cardiovasculare a fost semnificativ mai mic (58%) în grupul CABG decât în grupul cu terapie medicală (68%; HR, 0,74; 95% CI, 0,64 până la 0,85; P < 0,001) (Fig. 54-17). nu trebuie subestimat, mai ales în cazul insuficienței cardiace congestive clinice. În ciuda absenței unei diferențe clare în efectul CABG asupra pacienților cu viabilitate miocardică mai mare în studiul STICH207, evaluarea selectivă a pacienților pentru miocard viabil furnizat de un vas țintă rezonabil sau vase pentru grefare pare a fi o strategie rezonabilă atunci când se ia în considerare CABG pentru pacienții cu disfuncție severă a VS²⁰⁸.

Hibernarea miocardică (vezi capitolul 49). Reperfuzia reușită a miocardului viabil, dar necontractil sau slab contractat este un obiectiv al revascularizării coronariene la pacienții cu disfuncție VS. Două stări fiziopatologice înrudite au fost descrise pentru a explica disfuncția contractilă ischemică reversibilă: (1) asomarea miocardică sau disfuncția VS postischemică prelungită, dar temporară, fără necroză miocardică, și (2) hibernarea miocardică sau disfuncția VS persistentă atunci când perfuzia miocardică este menținută suficient de repetitiv pentru a menține viabilitate suficientă pentru a se menține în mod cronic (sau viabilitate a țesutului este redusă cronic). Reducerea contractilității miocardului în miocardul hibernant conservă cerințele metabolice și poate fi protectoare, dar hibernarea mai prelungită și mai severă poate duce la anomalii ultrastructurale severe, pierderea ireversibilă a unităților contractile și apoptoză.

TABELUL 54-13 Markerii ai miocardului viabil

Eco = ecocardiografie.

Hibernarea miocardului poate provoca funcții anormale sistolice sau diastolice ale VS, sau ambele. Studiile care implică ecocardiografia PET, taliu-201 și dobutamină au demonstrat că pacienții cu disfuncție VS și dovezi de hibernare a miocardului au o rată de mortalitate ridicată în timpul terapiei medicale. Caracteristica clinică predominantă a ischemiei miocardice la acești pacienți poate să nu fie angina pectorală, ci dispneea secundară creșterii presiunii diastolice VS. Simptomele insuficienței cardiace care rezultă din disfuncția cronică a VS pot fi atribuite în mod necorespunzător necrozei miocardice și cicatricilor atunci când simptomele pot, de fapt, să fie inversate după ce ischemia cronică este ameliorată prin revascularizare coronariană.

Detectarea miocardului hibernant. Mai mulți markeri clinici pot fi utilizați pentru a determina probabilitatea ca un segment miocardic disfuncțional să fie viabil sau neviabil (Tabelul 54-13). Prezența anginei și absența undelor Q pe ECG și antecedentele de IM anterior sunt indicii utile. O reducere severă a grosimii peretelui diastolic al segmentelor VS disfuncționale indică cicatrizarea. Pe de altă parte, segmentele akinetice sau diskinetice cu grosimea peretelui diastolic păstrat pot reprezenta un amestec de miocard cicatrizat și viabil. Instrumentele imagistice care pot fi utilizate pentru această evaluare (ecocardiografie cu dobutamină, PET, CMR cu substanță de contrast, CT și imagistica de redistribuire a repausului cu taliu) sunt discutate în capitolele 14, 16 și 17.

Tratament chirurgical în grupuri speciale

Femei (vezi capitolul 77)

Femeile sunt mai puțin probabil decât bărbații să fie trimise pentru angiografie coronariană și revascularizare ulterioară.²⁰⁹ În unele studii, diferențele bazate pe sex în trimiterea pentru revascularizare sunt explicate pe deplin de factorii clinici. Mai mult decât atât, nu a fost stabilit dacă diferențele bazate pe sex reprezintă o luare în considerare inadecvată mai mică a recomandărilor pentru femei, o luare în considerare inadecvată a recomandărilor pentru bărbați sau ambele. În comparație cu bărbații, femeile care fac CABG sunt mai bolnave, așa cum sunt definite de vârstă, afecțiuni comorbide, severitatea anginei și antecedente de insuficiență cardiacă. Mortalitatea în spital și morbiditatea perioperatorie după CABG au rămas, în medie, de două ori mai mari la femei decât la bărbați.²¹⁰ Cu toate acestea, atunci când sunt ajustate pentru profilul de risc mai mare al femeilor trimise pentru CABG, ratele mortalității pe termen scurt, precum și rezultatele pe termen lung, sunt similare cu cele pentru bărbați în majoritatea studiilor, dar nu în toate. Predictorii independenți ai prognosticului pe termen lung la femei sunt similari cu cei la bărbați și includ vârsta mai înaintată, CABG anterioară, IM anterior și diabet.

Cu rezultate similare pe termen lung după revascularizarea chirurgicală, sexul feminin nu ar trebui să fie un factor semnificativ în deciziile cu privire la oferirea CABG.

Pacienți în vârstă (vezi capitolul 76)

Un val demografic în combinație cu îmbunătățirea marcată a îngrijirii perioperatorii și a rezultatelor CABG a dus la o populație în creștere de pacienți vârstnici cu BC extinsă supuși unei astfel de intervenții chirurgicale.²¹¹ Numărul persoanelor mai în vârstă de 75 de ani în Statele Unite este de așteptat să se multiplice în următorii 50 de ani, boala cardiovasculară fiind principala cauză de morbiditate a acestei populații. Multe astfel de persoane sunt probabil să devină candidați pentru CABG.

Pacienții mai în vârstă sunt mai bolnavi decât omologii lor mai tineri prin faptul că au o frecvență mai mare a afecțiunilor comorbide, inclusiv boli vasculare și cerebrovasculare periferice, CAD mai extinsă a triple-vaselor și a BC principal stâng și o frecvență mai mare a disfuncției VS și antecedente de insuficiență cardiacă. mortalitatea în vârstă la pacienții cu vârsta peste 70 de ani. În ciuda acestor diferențe, mortalitatea în spital pentru adulții în vârstă a scăzut de-a lungul timpului până la 7% până la 9% la cei supuși doar CABG și a fost raportată a fi de până la 3% până la 4% în subgrupul de octogenari fără afecțiuni medicale comorbide semnificative.²¹² Cu toate acestea, pacienții vârstnici cu indici mari de fragilitate și dizabilitate sunt la o morbiditate și mortalitate majoră semnificativ mai mare în timpul CABG. Având în vedere variația marcată a rezultatelor la pacienții vârstnici supuși revascularizării, deciziile ar trebui să se bazeze pe evaluarea individuală a riscului și a nevoilor.

Boala Renală

Boala cardiovasculară este cauza majoră a mortalității la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (IRST) și reprezintă 54% din decese (vezi capitolul 88). Pacienții cu BRST, precum și cei cu insuficiență renală mai puțin severă, au numeroși factori de risc care nu numai că accelerează dezvoltarea CAD, ci și complică managementul medical al acesteia. Acești factori de risc includ diabetul zaharat, hipertensiunea arterială cu hipertrofie VS, disfuncția sistolică și diastolică, metabolismul anormal al lipidelor, anemie și nivelurile crescute de homocisteină. Prin urmare, disfuncția renală ușoară sau mai severă este predominantă la până la 50% dintre pacienții supuși CABG. Revascularizarea coronariană cu PCI sau CABG este fezabilă și bine documentată la pacienții cu BRST, dar ratele mortalității și complicațiilor sunt crescute.²¹⁴ Pacienții cu grade mai ușoare de insuficiență renală care nu sunt dependenți de dializă prezintă, de asemenea, un risc mai mare de complicații perioperatorii majore, timpi de recuperare mai lungi și rate mai scăzute de supraviețuire pe termen scurt și mediu. dializa, CABG este strategia preferată pentru revascularizare față de PCI.²¹⁴ Cu toate acestea, datele randomizate sunt puține, iar mortalitatea la 30 de zile la pacienții cu BRST supuși CABG variază de la 9% până la 20%.

Pacienți cu diabet (vezi capitolul 61)

Diabetul este un predictor independent important al mortalității la pacienții supuși revascularizării chirurgicale. Pacienții cu diabet au vase distale mai mici, care sunt considerate a fi ținte mai sărace pentru bypass-ul.²¹⁶ Cu toate acestea, permeabilitatea grefelor arteriale și venoase pare să fie similară la pacienții diabetici și nediabetici. În ciuda acestor riscuri mai mari cu intervenția operatorie, din cauza potențialelor beneficii pe

termen lung ale CABG la pacienții cu diabet zaharat și CAD severă, acești pacienți ar trebui considerați candidați pentru CABG (vezi Comparații între intervenția coronariană percutanată și chirurgia bypass coronarian și alegerea între intervenția coronariană percutanată, chirurgia bypass coronarian și chirurgia medicală).

Chirurgia de bypass coronarian la pacienții cu boli vasculare asociate. Managementul pacienților cu boală coronariană combinată și boală vasculară periferică care implică arterele carotide, aorta abdominală sau vasele extremităților inferioare prezintă multe provocări (vezi capitolul 58). Boala combinată devine din ce în ce mai frecventă pe măsură ce populația de pacienți luată în considerare pentru CABG îmbătrânește și pe măsură ce îmbunătățirile tehnice permit aplicarea revascularizării coronariene la cazuri din ce în ce mai complexe.

Impactul bolii coronariene combinate și al bolii vasculare periferice. CAD aparent clinic apare frecvent la pacienții cu boală vasculară periferică. La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare periferice, rezultatele tardive sunt dominate de cauzele cardiace de morbiditate și mortalitate. În schimb, la pacienții cu CAD prezența bolii vasculare periferice, chiar dacă este asimptomatică, este asociată cu un prognostic advers, probabil din cauza poverii aterosclerotice totale mai mari suportate de acești pacienți²¹⁸.

Deoarece pacienții cu CAD și ateroscleroză periferică tind să fie mai în vârstă și să aibă o boală vasculară și leziuni ale organelor terminale mai răspândite decât pacienții fără ateroscleroză periferică, mortalitatea și morbiditatea perioperatorie ca urmare a CABG sunt mari și rezultatul târziu nu este la fel de favorabil. În baza de date cardiovasculare din Northern New England, mortalitatea în spital după CABG a fost de 2,4 ori mai mare la pacienții cu boală vasculară periferică decât la cei fără aceasta, în special la cei cu boală a extremităților inferioare. Ateroembolismul difuz este o complicație deosebit de gravă a CABG la pacienții cu boală vasculară periferică și ateroscleroză aortică. Este o cauză majoră de deces perioperator, accident vascular cerebral, disfuncție neurocognitivă și disfuncție multiorganică după CABG.

Boala vasculară periferică este, de asemenea, un marker puternic al unui rezultat advers pe termen lung.²¹⁸ De exemplu, în baza de date Cardiovasculare din Northern New England, mortalitatea la 5 ani a fost de aproximativ două ori mai mare la pacienții cu boală vasculară periferică decât la cei fără aceasta, chiar și după ajustarea pentru alte afecțiuni comorbide, care sunt mai frecvente la pacienții cu boală vasculară periferică. Cu toate acestea, având în vedere natura difuză a CAD la pacienții cu boală vasculară periferică, CABG poate avea avantaje față de PCI la mulți astfel de pacienți.

Boala arterei carotide. La pacienții cu CAD stabilă și boală a arterei carotide la care este planificată endarterectomia carotidiană, testarea la efort și luarea în considerare a revascularizării coronariene pot fi efectuate în mod obișnuit după intervenția chirurgicală la carotidă. Prevalența bolii carotide semnificative într-o populație din ce în ce mai în vârstă care este luată în considerare pentru CABG este mare; aproximativ 20% au o stenoză de 50% sau mai mare, 6% până la 12% au o stenoză de 80% sau mai mare, iar procentul este mai

mare la pacienții cu BC principal stâng. La pacienții pentru care se ia în considerare tratamentul chirurgical atât pentru boala carotidă, cât și pentru CAD, s-au dezbătut meritele unei abordări combinate versus o abordare etapizată.^{219,220} În plus, rămâne incert dacă boala carotidiană asimptomatică crește semnificativ riscul de accident vascular cerebral în timpul CABG. starea, severitatea simptomelor, anatomia vaselor coronare și carotide și experiența instituțională individuală sunt cele mai potrivite. Stentarea carotidiană preoperatorie sau simultană este investigată ca o abordare alternativă la endarterectomia carotidiană combinată și CABG.²²²

Managementul pacienților cu boală vasculară asociată (vezi capitolul 58). Pacienții cu BC severă sau instabilă care necesită revascularizare pot fi clasificați în două grupe în funcție de severitatea și instabilitatea bolii vasculare însoțitoare. Atunci când procedurile vasculare noncoronare sunt electiv, ele pot fi în general amânate până la stabilizarea simptomelor cardiace, fie prin terapie medicală intensivă, fie prin revascularizare. O procedură combinată este necesară atât la pacienții cu CAD instabilă, cât și cu o afecțiune vasculară instabilă, cum ar fi atacuri ischemice tranzitorii recurente frecvente sau un anevrism de aortă abdominală cu expansiune rapidă. La unii pacienți din această categorie, PCI oferă potențialul de stabilizare a stării cardiace a pacientului înainte de a continua cu o reparație vasculară definitivă. O problemă este pusă de utilizarea clopidogrelului după stentarea; aceasta va crește sângerarea, cu excepția cazului în care intervenția chirurgicală este efectuată la cel puțin 5 zile după întreruperea tratamentului cu clopidogrel.

Pacienți care necesită reintervenție

În prezent, aproximativ 12% din procedurile de artere coronare sunt reoperații, iar în unele centre, în special centrele de îngrijire terțiară, proporția crește rapid și reprezintă 2% din toate operațiile CABG.²²³ Indicația majoră pentru reoperație este boala tardivă a grefelor de venă safenă. Un factor suplimentar care stă la baza simptomelor recurente este progresia bolii în vasele native între prima și a doua operație. Mai multe serii au subliniat starea preoperatorie mai bolnavă a pacienților supuși reoperației, inclusiv vârsta înaintată, comorbiditatea mai gravă, boala valvulară asociată și o prevalență mai mare a disfuncției VS și o extindere mai mare a miocardului ischemic în pericol.

Nu în mod neașteptat, mortalitatea asociată cu reoperația este semnificativ mai mare decât cea a procedurilor inițiale CABG. Pentru pacienții supuși primelor operații, mortalitatea a fost de 2,6% pentru procedurile de urgență și 6% pentru procedurile de urgență față de 7,4% și, respectiv, 13,5%, la pacienții supuși CABG repetat. Abordări noi pentru a minimiza riscul de perturbare a grefelor de brevet în timpul reoperației sunt în curs de investigare.²²⁴

Comparații între intervenția coronariană percutanată și studiile observaționale de chirurgie de bypass coronarian

În majoritatea studiilor comparative, revascularizările pe bază de cateter s-au limitat în principal la PTCA, iar constatările au fost în mare măsură consecvente.¹⁷⁶ Pe o perioadă de 1 până la 5 ani, ratele mortalității și IM non-fatal nu au fost semnificativ diferite între pacienții revascularizați cu CABG față de PTCA, dar evenimentele recurente, inclusiv angina pectorală și nevoia de revascularizare a revascularizării au fost mult mai frecvente decât în PTCA. Grupul CABG, în mare parte ca o consecință a revascularizării incomplete și restenozei. Cu toate acestea, au fost identificate mai multe subgrupuri de pacienți care pot obține un beneficiu de supraviețuire din CABG versus PTCA și includ pe cei cu disfuncție VS, probabil datorită capacității de a obține o revascularizare mai completă cu CABG. În plus, CABG oferă un beneficiu de supraviețuire față de cel cu PTCA atunci când stenoza LAD proximală (>70%) este prezentă.

Studii mai recente au inclus pacienți supuși stentului. Într-o analiză a aproximativ 60.000 de pacienți cu CAD multivasale tratați cu stenting coronarian sau CABG și înregistrați în New York State Registry între 1997 și 2000, CABG a fost asociat cu o supraviețuire mai mare după ajustarea pentru condiții medicale comorbide la pacienții cu două sau mai multe vase bolnave, cu sau fără implicarea arterei coronare LAD. În mod similar, într-o analiză a aproximativ 600.000 de pacienți cu CAD multivasale înrolați în bazele de date ACC-NCDR și STS, ratele de mortalitate observate pe 1 an au fost similare între pacienții cărora li s-a efectuat CABG și cei care au suferit PCI. Cu toate acestea, mortalitatea la 4 ani a fost semnificativ mai scăzută în grupul CABG în analizele de sensibilitate multiple menite să abordeze potențialele factori de confuzie.²²⁵ Cu toate acestea, similitudinea ratelor de supraviețuire neajustate în Registrul statului New York evidențiază rolul raționamentului clinic în selectarea terapiei optime pentru pacientul individual și capacitatea de a obține rezultate adecvate fără CAD, în special la pacienții cu două vase selectate. artera coronară LAD proximală.

Studii randomizate

În general, constatările din studiile randomizate indică faptul că la pacienții selectați cu CAD multivasale și fracțiune de ejeție conservată, CABG are ca rezultat mai puține revascularizări repetate și mai puține simptome, fără o diferență semnificativă în supraviețuire, în comparație cu PCI cu mai multe vase.

Intervenția coronariană percutanată versus chirurgia bypass coronarian la pacienții cu boală a unui singur vas. Atât studiile Lausanne, cât și MASS (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study) s-au limitat la pacienții cu boală izolată a arterei coronare LAD proximale.¹⁷⁶ Rezultatele acestor studii mici au fost consistente prin aceea că, pe o perioadă de 2 până la 3 ani, ratele mortalității și IM au fost similare în cele două brațe de tratament, la fel ca ameliorarea simptomelor la pacienții cu CP mai frecvente, dar ameliorarea simptomelor la pacienții tratați mai frecvent. Într-un studiu care a comparat CABG direct minim invaziv și stentarea la pacienții cu stenoză izolată în artera coronară LAD proximală (N = 220), pacienții cărora li s-a efectuat CABG au fost mai puțin probabil să aibă simptome recurente sau să fie supuși revascularizării repetate, dar nu au arătat nicio diferență detectabilă în riscul de deces sau IM cu PCI.

Boala multivasală. Cel puțin 10 studii randomizate publicate au comparat PCI cu CABG la pacienții cu CAD multivasale. În ciuda eterogenității studiilor în ceea ce privește designul, metodele și populația de pacienți înrolați, rezultatele sunt în general comparabile și oferă o perspectivă consecventă a CABG și PCI la pacienții selectați cu CAD multivasale. Cu toate acestea, există limitări care ar trebui recunoscute. Desfășurate pe parcursul mai multor decenii, studiile au evoluat substanțial în ceea ce privește tehnologia utilizată atât pentru proceduri, cât și pentru terapia preventivă care modifică boala. Mai mult decât atât, majoritatea pacienților care au intrat în studii au avut funcția VS bine conservată. Prin urmare, pacienții înrolați în aceste studii prezentau un risc relativ scăzut, cu CAD predominant cu vase duble și o fracție normală de ejeție a VS - adică o proporție mare de pacienți la care CABG nu s-a dovedit anterior a fi superior terapiei medicale în ceea ce privește

Odată cu îmbunătățirea progresivă a tehnologiei stentului, pacienții cu anatomie coronariană cu risc mai mare au fost înrolați în studii. În studiul SYNTAX realizat între 2005 și 2007, 1800 de pacienți cu CAD cu trei vase sau CAD principal stâng au fost desemnați aleatoriu pentru a fi supuși CABG sau ICP după ce o „echipă multidisciplinară” formată dintr-un chirurg cardiac local și un cardiolog intervențional a determinat că revascularizarea anatomică echivalentă ar putea fi atinsă fie cu o măsură de comparație a două tratamente. grupuri pentru evenimente adverse cardiace sau cerebrovasculare majore (adică deces din orice cauză, accident vascular cerebral, infarct miocardic sau revascularizare repetă) în perioada de 12 luni după randomizare. Ratele evenimentelor adverse majore cardiace sau cerebrovasculare (MACCE) la 12 luni au fost semnificativ mai mari în grupul PCI (17,8% față de 12,4% pentru CABG; $P = 0,002$) (Fig. 54-18), în mare parte din cauza unei rate crescute de revascularizare repetă (13,5% față de 5,09%;⁰¹); astfel nu a fost îndeplinit criteriul de non-inferioritate. La 12 luni, ratele de deces și IM au fost similare între cele două grupuri. Cu toate acestea, accidentul vascular cerebral a fost semnificativ mai probabil să apară cu CABG (2,2% față de 0,6% cu PCI; $P = 0,003$).²²⁶ Cu o urmărire mai lungă în acest studiu, ratele MACCE au fost mai mari în grupul PCI decât la pacienții tratați cu CABG atât la 3 ani (20,2% cu CABG față de 28,0,0% la PCI și 28,0% <0,0,0% cu PCI). ani (26,9% cu CABG versus 37,3% cu PCI; $P < 0,001$).²²⁸ La 5 ani, ratele de IM (3,8% cu CABG față de 9,7% cu PCI; $P < 0,0001$) și revascularizării repetate (13,7% cu CABG față de 25,0% au crescut semnificativ cu PCI) cu 25,0%; Grupul PCI, în timp ce ratele mortalității de toate cauzele (11,4% cu CABG față de 13,9% cu PCI; $P = 0,10$) și accident vascular cerebral (3,7% cu CABG față de 2,4% cu PCI; $P = 0,09$) nu au diferit semnificativ între grupuri. Astfel, CABG ar trebui să rămână standardul de îngrijire pentru pacienții cu leziuni coronariene complexe (scoruri SYNTAX ridicate sau intermediare), în timp ce pentru pacienții cu CAD mai puțin complexe (scoruri SYNTAX scăzute) sau CAD principal stâng (cu scoruri SYNTAX scăzute sau intermediare), PCI rămâne o alternativă acceptabilă. Într-o meta-analiză a 10 studii randomizate, mortalitatea pe termen lung a fost similară după CABG sau PCI în majoritatea subgrupurilor cu CAD multivasale. Cu toate acestea, CABG pare a fi mai bună la pacienții cu diabet zaharat sau în vârstă, unde mortalitatea a fost mai favorabilă în grupul CABG.²²⁹ Costurile în spital sunt mai mici pentru pacienții supuși ICP, dar nevoia de spitalizare recurentă și proceduri de revascularizare repetate pe termen lung

contribuie la creșterea costului post externare la pacienții tratați cu PCI, ceea ce a dus la un cost total similar pe o perioadă de 5-3 ani.

Pacienți cu diabet (vezi capitolul 61). O constatare inițial neașteptată în studiul BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) a fost că pacienții cu diabet tratat anterior care au suferit PTCA au avut o mortalitate pe 5 ani de 34,5% față de 19,4% pentru cei care au suferit CABG ($P = 0,003$). Acest avantaj al CABG față de PTCA pentru pacienții cu diabet a devenit mai robust după 10 ani de urmărire în studiul BARI și a fost susținut de alte studii.²³⁰ Progresia mai rapidă a aterosclerozei și ratele ridicate de restenoză la pacienții supuși PCI au contribuit, în mod plauzibil, major la această diferență. Într-o meta-analiză în colaborare a datelor de la pacienți individuali de la 7812 pacienți în 10 studii de PCI versus CABG, mortalitatea totală a fost redusă semnificativ cu 30% cu CABG în subgrupul de 1233 de pacienți diabetici - constatări care au persistat chiar și după excluderea studiului BARI.²²⁹

Constatările studiului BARI-2D nu au comparat direct PCI și CABG, dar au oferit informații suplimentare și comparații indirecte cu privire la revascularizarea la pacienții cu diabet zaharat.¹⁷¹ În studiul bArI-2D, 2368 de pacienți cu diabet zaharat și CAD stabilit au fost repartizați aleatoriu la revascularizare promptă (PCI sau CABG) versus revascularizare întârziată și OMT/norevascularizare. O caracteristică notabilă a strategiei de revascularizare promptă a fost prespecificarea la PCI sau CABG înainte de randomizare, pacienții care aveau CAD mai severă fiind alocați CABG. Aproximativ două treimi dintre pacienții din BARI-2D au fost repartizați la PCI, restul, care au prezentat CAD mai extinsă, supuși CABG pe baza luării deciziilor consensuale „echipei inimii”. La urmărirea de 5 ani, mortalitatea de orice cauză nu a diferit între aceste două grupuri de tratament (Fig. 54-19). Cu toate acestea, două analize prespecificate ale unui obiectiv secundar compus (deces, IM sau accident vascular cerebral) oferă o perspectivă științifică și clinică importantă: (1) în comparație cu OMT fără revascularizare, cohorta CABG a avut o rată semnificativ mai mică de deces, IM sau accident vascular cerebral.

ADVERS MAJOR CARDIAC SAU

FIGURA 54-18 Rezultate la 1800 de pacienți cu SIHD și CAD multivasale repartizați aleatoriu la CABG sau PCI. A, CABG a fost superioară PCI la 1 an în ceea ce privește măsura principală a rezultatului de deces din orice cauză, IM, accident vascular cerebral sau revascularizare repetată. B, Acest rezultat a fost determinat de necesitatea revascularizării repetate, care a fost redusă semnificativ în grupul CABG. C, D, Nu a existat nicio diferență în rata decesului, IM, sau accident vascular cerebral sau deces din orice cauză în cele două grupuri de tratament. (Modificat din Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 360:961, 2009.)

FIGURA 54-19 Rezultate la pacienții (N = 2368) cu diabet zaharat de tip 2 și CAD stabil, atribuiți revascularizării coronariene prompte cu CABG sau PCI, comparativ cu terapia medicală intensivă numai în studiul BARI-2D. Intenția de revascularizare cu PCI sau CABG a fost înregistrată în momentul randomizării. A, Nu a existat nicio diferență semnificativă în ratele de supraviețuire (sus) sau evenimente cardiovasculare majore (deces, IM sau accident vascular cerebral) (jos) în funcție de grupul de tratament în cohorta generală. B, În PCI, nu a fost observată nicio diferență între grupurile de tratament în ceea ce privește niciunul dintre obiectivele finale. C, La pacienții selectați de investigator pentru a face CABG, rata evenimentelor cardiovasculare majore a fost semnificativ mai mică la pacienții care au suferit revascularizare promptă decât la cei care au urmat numai terapie medicală. (Modificat din Frye RL, August P, Brooks MM, et al: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 360:2503, 2009.)

determinată în principal de o reducere a IM nonfatal, dar și însoțită de o scădere relativă nesemnificativă de 16% a mortalității și (2) spre deosebire de CABG, nu a existat absolut

nicio diferență nici în ceea ce privește supraviețuirea primară, nici obiectivele secundare compozite la pacienții tratați cu PCI sau OMT.

Cel mai recent, studiul FREEDOM (Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease) pe 1900 de pacienți cu CAD multivasale care au fost repartizați aleatoriu fie pentru tratament cu DES, fie pentru CABG a arătat un beneficiu clinic convingător la pacienții diabetici care au suferit CABG. În special, rezultatele studiului au arătat reduceri semnificative ale mortalității de toate cauzele și ale compoziției decesului sau IM la pacienții diabetici tratați cu CABG (Fig. 54-20).²³²

Rezultatele studiului FREEDOM adaugă la corpul tot mai mare de informații științifice că pacienții cu SIHD și diabet zaharat, în special cei cu CAD cu trei vase, au mai bine decât cei care suferă de PC pe termen lung. Un studiu randomizat mai mic (VA-CARDS), care a comparat în mod similar PCI cu un DES versus CABG la pacienții cu SIHD și diabet zaharat, a fost semnificativ subputernic (terminat timpuriu cu doar 198 de pacienți randomizați) și nu a arătat nicio diferență în rata obiectivului primar (deces sau IM) pentru PCI (25,3%) sau CABG (= 18,4%; Cu toate acestea, a existat o reducere nominală semnificativă a mortalității de toate cauzele cu CABG (5,0%) față de PCI (21%), $P = 0,02,233$. Un avantaj potențial al CABG față de PCI este că grefele bypass către vasul coronarian mijlociu tratează atât leziunea vinovată (indiferent de complexitatea anatomică) cât și pot permite tratarea bolii stelatestice adecvate numai în cazul în care tratamentul profilaxiei proximale este adecvat. segmente fără niciun beneficiu împotriva dezvoltării de noi boli.¹⁷⁴

TABELUL 54-14 Comparația strategiilor de revascularizare în boala multivasală

Modificat de la Faxon DP: Angioplastie coronariană pentru angina pectorală stabilă. În Beller G, Braunwald E (eds): Chronic Ischemic Heart Disease. Atlasul bolilor cardiace. Vol 5. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 9.15.

Alegerea între intervenția coronariană percutanată, chirurgia bypass coronarian și terapia medicală Terapia medicală optimă pentru SIHD implică o reducere a factorilor de risc reversibile, consiliere în modificarea stilului de viață, tratamentul afecțiunilor care intensifică angina pectorală și managementul farmacologic al ischemiei. Spre deosebire de situația pacienților cu SCA40, nu s-a demonstrat că revascularizarea reduce rata de deces sau IM atunci când este utilizată la pacienții cu SIHD (cu excepția intervenției chirurgicale la pacienții care îndeplinesc criterii anatomice specifice). Recomandările fie pentru PCI, fie pentru CABG ar trebui să se bazeze atât pe amploarea și severitatea ischemiei (prin teste de stres neinvazive sau prin evaluarea invazivă a semnificației hemodinamice a stenozei anatomice), cât și pe

severitatea simptomelor anginoase sau a insuficienței funcționale. Atunci când un nivel inacceptabil de angină persistă în ciuda managementului medical, pacientul are efecte secundare îngrijorătoare de la medicamentele anti-ischemice și/sau pacientul prezintă un rezultat cu risc ridicat la testarea neinvazivă, anatomia coronariană trebuie definită pentru a permite selectarea tehnicii adecvate pentru revascularizare. În consecință, pe baza acestor date și după elucidarea anatomiei coronariene, selectarea tehnicii de revascularizare trebuie făcută după cum urmează (Tabelul 54-14; vezi și Fig. e54-4).40,176.

Boala unui singur vas

La pacienții cu boală de un singur vas la care revascularizarea este considerată necesară și leziunea este adecvată din punct de vedere anatomic, PCI este aproape întotdeauna preferată față de CABG.

Boala multivasală

Primul pas este de a decide dacă un pacient se încadrează în categoria celor care au fost incluși în studiile randomizate care compară PCI și CABG. Majoritatea pacienților incluși în aceste studii au avut un risc mai scăzut, așa cum este definit de CAD cu vas dublu și funcția VS bine conservată. Mai mult, mai multe studii au cerut ca grade echivalente de revascularizare să fie atinse prin ambele tehnici. Majoritatea pacienților cu artere coronare ocluzate cronic au fost excluși, iar dintre cei care erau eligibili clinic, aproximativ două treimi au fost excluși din motive angiografice. În ciuda lipsei unei diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea la 5 ani în studiul SYNTAX între pacienții tratați cu PCI și CABG cu CAD principal și/sau multivasal stâng, ratele atât de IM, cât și de revascularizare repetată au fost semnificativ mai mari la pacienții care au suferit PCI.

Pentru pacienții care fie refuză intervenția chirurgicală, fie nu sunt considerați candidați adecvați pentru CABG, PCI rămâne o opțiune de tratament rezonabilă, cu condiția ca pacientul să accepte posibilitatea distinctă de reapariție a simptomelor și necesitatea revascularizării repetate. Pacienții cu o singură leziune localizată în fiecare vas afectat și funcție conservată a VS, în general, se descurcă cel mai bine cu PCI. Factori anatomici suplimentari, cum ar fi prezența bolii LAD proximale severe, trebuie de asemenea luați în considerare și cântăriți în favoarea intervenției chirurgicale (Fig. e54-4). Pentru pacienții cu CAD principal stâng sau CAD triplu-vas sever și disfuncție VS, CABG este, în general, cea mai bună abordare.²²⁷ Cu toate acestea, la pacienții selectați cu CAD principal stâng, rezultate tehnice și clinice excelente pot fi încă obținute cu PCI, dar cu o nevoie mai mare de proceduri repetate de revascularizare decât cu CABG. o revizuire amănunțită și o discuție a opțiunilor de tratament cu pacientul de către o echipă care include un chirurg cardiac și un cardiolog intervențional pentru a ajunge la un consens asupra abordării cele mai potrivite pentru un anumit pacient.

Nevoia de revascularizare completă

Revascularizarea completă este un obiectiv important la pacienții cu disfuncție VS și/sau CAD multivasală. Avantajul major al CABG față de PCI este capacitatea sa mai mare de a obține revascularizare completă, în special la pacienții cu CAD cu triplu vas. La majoritatea acestor pacienți, în special cei cu ocluzie coronariană totală cronică, disfuncție VS sau CAD principal stâng, CABG este procedura de elecție. La pacienții cu funcție limitată a VS (fracția de ejeție între 0,40 și 0,50) și grade mai ușoare de ischemie, PCI poate asigura o revascularizare adecvată, chiar dacă nu este completă anatomic.

La mulți pacienți, oricare dintre metodele de revascularizare este potrivită. Alți factori care trebuie luați în considerare includ următorii:

Acces la o echipă și un operator de înaltă calitate (chirurg sau cardiolog intervențional).

Preferința pacientului – unii pacienți sunt reticenți în a rămâne expuși riscului de reapariție a simptomelor și reintervenție; astfel de pacienți sunt candidați mai buni pentru tratamentul chirurgical. Alți pacienți sunt atrași de natura mai puțin invazivă și de recuperarea mai rapidă din PCI; acești pacienți preferă să aibă PCI ca revascularizare inițială cu ideea de a face CABG dacă simptomele persistă și/sau nu s-a realizat o revascularizare excelentă.

Vârsta avansată a pacientului și comorbiditatea - pacienții fragili, foarte vârstnici și cei cu afecțiuni comorbide sunt adesea candidați mai buni pentru PCI.

Vârsta mai tânără a pacientului – PCI este adesea de preferat la pacienții mai tineri (<50 de ani), cu așteptarea că aceștia pot necesita CABG la un moment dat în viitor și că PCI va amâna necesitatea intervenției chirurgicale; această secvență poate fi preferabilă două operații. Preferința pacientului este un aspect esențial al deciziei de a efectua PCI sau CABG în aceste grupuri.

Pacienți cu diabet (vezi capitolul 61)

Rezultatele studiului BARI-2D au întărit principala constatare a studiului COURAGE conform căreia o strategie inițială a PCI nu oferă beneficii clinice incrementale față de OMT, chiar și la pacienții cu diabet zaharat.²³¹ Cu toate acestea, la pacienții care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale dirijate de ghid sau când este demonstrată ischemie semnificativă sau CAD extinsă, este justificată o strategie de revascularizare. Fie PCI, fie CABG pot fi alegeri rezonabile, în funcție de complexitatea anatomică a bolii. Cu toate acestea, pe baza constatărilor BARI-2D, FREEDOM și meta-analizelor recente, CABG este considerată abordarea de revascularizare preferată la pacienții cu CAD multivasale și diabet atunci când reducerea evenimentelor clinice este scopul principal al tratamentului.²¹⁶

Rezumatul indicațiilor pentru revascularizarea coronariană

Anumite subgrupuri anatomice de pacienți sunt candidați pentru CABG, indiferent de severitatea simptomelor sau disfuncția VS. Astfel de pacienți îi includ pe cei cu CAD principală stângă semnificativă și majoritatea pacienților cu CAD cu triplu vas care include

artera coronară LAD proximală, în special cei cu disfuncție VS (fracția de ejeție <50%).
Pacienți cu angină cronică stabilă

și CAD cu două vase cu boală proximală semnificativă a arterei coronare LAD și fie disfuncție VS, fie constatări cu risc ridicat la testele neinvazive pot fi, de asemenea, cel mai bine luate în considerare pentru CABG.¹²⁰

În ciuda absenței unei îmbunătățiri definitive a supraviețuirii în studiul STICH204, dovezile agregate susțin beneficiile CABG la pacienții cu disfuncție VS și CAD multivasale, indiferent de simptome. La pacienții al căror simptom dominant este insuficiența cardiacă fără angină severă, beneficiile revascularizării coronariene sunt mai puțin bine definite, dar această abordare ar trebui luată în considerare la cei care prezintă, de asemenea, dovezi de ischemie severă (indiferent de simptomele anginei), în special în prezența unei mari dimensiuni a miocardului disfuncțional (hibernant) potențial viabil.¹⁷⁶

Obiectivul principal al revascularizării coronariene la pacienții cu boală unică este ameliorarea simptomelor semnificative sau dovezi obiective de ischemie severă. Pentru majoritatea acestor pacienți, PCI este modalitatea de revascularizare de elecție.

La pacienții cu angină pectorală care nu sunt considerați a fi cu risc ridicat, supraviețuirea este similară cu intervenția chirurgicală, PCI și managementul medical.

Toate indicațiile discutate mai devreme se referă la potențialele beneficii ale CABG față de terapia medicală asupra supraviețuirii. Revascularizarea coronariană cu PCI sau CABG este foarte eficientă în ameliorarea simptomelor și poate fi luată în considerare pentru pacienții cu simptome ischemice moderate până la severe a căror stare nu este controlată de și/sau care sunt nemulțumiți de terapia medicală, chiar dacă nu se află într-un subgrup cu risc ridicat. Pentru astfel de pacienți, metoda optimă de revascularizare este selectată pe baza funcției VS și a rezultatelor arteriografice și a probabilității de succes tehnic.

Alte proceduri chirurgicale pentru boala cardiacă ischemică

CABG poate fi combinat cu proceduri chirurgicale care vizează corectarea bolii aterosclerotice în altă parte a sistemului cardiovascular, complicații mecanice ale IM (insuficiență mitrală sau defect septal ventricular), anevrisme VS și boala valvulară concomitentă. Nu în mod neașteptat, morbiditatea și mortalitatea sunt crescute în mod corespunzător din cauza complexității adăugate a procedurii și, la mulți pacienți care necesită aceste alte proceduri, prezența disfuncției VS subiacente (vezi mai târziu).

Revascularizare transmiodică cu laser

Revascularizarea transmiodică cu laser (TMLR) se realizează prin plasarea unui laser pe suprafața epicardică a ventriculului stâng, expus printr-o toracotomie laterală, și crearea unor canale mici de la suprafața epicardică la suprafața endocardică. S-a raportat că TMLR ameliorează simptomele la pacienții cu angină refractară; cu toate acestea, eșecul a două studii simulate controlate de revascularizare miodică percutanată cu laser de a arăta

vreun beneficiu a evidențiat impactul efectului placebo ca răspuns la revascularizarea miocardică cu laser. Potențialul de a îmbunătăți grefarea celulelor stem a condus la noi linii de investigare a TMLR în combinație cu terapia cu celule stem.²³⁵

ALTE MANIFESTĂRI ALE BOLII CORONARIANE

Prinzmetal (Varianta) Angina

Vezi capitolele 49 și 53.

Durere toracică cu o arteriogramă coronariană normală

Sindromul de angină sau disconfort toracic asemănător anginei cu constatări normale la arteriografia coronariană, denumit anterior sindrom X (care se diferențiază de „sindrom metabolic X”, care se caracterizează prin obezitate abdominală, hipertrigliceridemie, colesterol HDL scăzut, rezistență la insulină, hiperinsulinemie și hipertensiune arterială), este adesea asociat clinic și clinic. dovezi electrocardiografice de ischemie miocardică și au fost subrecunoscute anterior. Descris mai bine ca angină pectorală fără stenoză coronariană epicardică limitatoare de flux, acest sindrom a fost în general considerat ca având un prognostic benign pe termen lung, dar acum este recunoscut a fi asociat cu un risc crescut de rezultate adverse la anumite subgrupuri de pacienți. considerată în mare parte de către clinicieni ca fiind fără legătură cu ischemia miocardică adevărată, ci mai degrabă o manifestare a unor motive noncardiace nedetectate ca o explicație pentru aceste simptome. Explicațiile potențiale pentru angina pectorală în absența CAD care limitează fluxul care au fost oferite istoric includ angină vasospastică, interpretarea greșită a angiografiei coronariene, diagnosticul greșit potențial al ocluziilor coronariene întinse (sau ciot) în locurile de bifurcații arteriale majore, presiune subendocardică crescută care duce la compresie a arterei coronare sau contracție hiperdinamică și dezechilibrare a ejeției ventriculare. La unii pacienți, în special femeile aflate în premenopauză, când deprimarea segmentului ST indusă de efort în timpul exercițiului pe banda de alergare a declanșat trimiterea pentru angiografia coronariană diagnostică care a dus la rezultate angiografice normale, aceste rezultate anormale ale testelor neinvazive au fost respinse ca fiind „fals pozitive”. Cu toate acestea, acumularea constantă de date experimentale și clinice a oferit o bază științifică solidă pentru recunoașterea faptului că ischemia miocardică poate apărea fără stenoze coronariene critice.^{1,2,236}

Pacienții cu dureri toracice și constatări normale la arteriografia coronariană pot reprezenta până la 10% până la 30% dintre cei supuși arteriografiei coronariene din cauza suspiciunii clinice de angină. Această proporție poate fi substanțial mai mare la femei. De exemplu, în studiul inițial WISE (Women's Ischemic Syndrome Evaluation), aproximativ două treimi dintre femeile cu durere toracică și alte constatări sugestive pentru SIHD nu au avut stenoze coronariene critice detectate prin angiografie.²³⁶ Datele de la 388 de spitale din SUA care au participat la ACC-NCDR au arătat că cel puțin 50% dintre bărbați și bărbați nu au prezentat angi coronariene obstructive. CAD.²³⁶ Adevărata ischemie miocardică, reflectată de producția de lactat de către miocard în timpul efortului sau al stimulării, este

prezentă la unii dintre acești pacienți. În plus, testarea reactivității arterelor coronare demonstrează dovezi ale disfuncției endoteliale și microvasculare la o proporție substanțială dintre astfel de indivizi. Incidența calcificării coronariene pe CT multislice este semnificativ mai mare decât cea la controalele normale (53% față de 20%), dar mai mică decât cea la pacienții cu angină secundară CAD obstructivă (96%). Mai mult, datele observaționale au stabilit că rezultatul lor nu este la fel de excelent precum sugerează studiile de cohortă timpurii.^{237,238} În plus, măsurile anormale ale funcției endoteliale și microvasculare la acești pacienți sunt asociate cu un risc mai mare de deces, IM sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă.²³⁹

Cauzele sindromului sunt probabil multiple și nu sunt omogene între indivizi.^{1,2} Disfuncția vasculară (endotelială și microvasculară), vasospasmul coronarian și anomaliile metabolice miocardice, după cum sa menționat mai sus, au fost fiecare implicate.^{1,2,236} Anomalii ale microvasculaturii coronariene (sau vaselor de rezistență arteriolară), al căror calibru mic ar depăși rezoluția angiografiei coronariene. Această afecțiune este denumită frecvent angină microvasculară. Alternativ, la unii indivizi, disconfortul toracic fără ischemie poate fi cauzat de percepția sau sensibilitatea anormală a durerii.²⁴⁰ Mai mult, studiile IVUS au demonstrat heterogenitate anatomică și fiziologică la astfel de pacienți, cu un spectru variind de la arterele coronare epicardice complet normale până la vase cu îngroșare intimală și obstrucții ateromatoase³, până la obstrucție a debitului 10%% reduceri) — insuficiente pentru a provoca angina pe baza îngustării luminale coronariene numai, dar în stabilirea tonusului vasomotor coronarian dinamic suprapus, astfel de simptome ischemice pot apărea cu ușurință. În cele din urmă, poate fi dificil să se distingă pacienții cu angină pectorală și constatări normale pe arteriografia coronariană la care durerea toracică este cauzată de ischemie de pacienții cu dureri noncardiace. Cu toate acestea, o abordare de asumare a unui prognostic favorabil și de respingere a simptomelor la toți astfel de pacienți nu este în mod clar justificată de dovezi.^{1,2,236}

Disfuncție microvasculară (rezerva de flux coronarian afectată). Mulți pacienți cu semne de ischemie miocardică nu prezintă ateroscleroză coronariană vizibilă la angiografie și, dimpotrivă, unii pacienți cu obstrucții coronariene aterosclerotice severe nu experimentează disconfort toracic și nici nu au nicio constatare obiectivă de ischemie miocardică. Ateroscleroza este doar un element dintr-un proces fiziopatologic complex multifactorial care include inflamație, disfuncție coronariană microvasculară, disfuncție endotelială, tromboză și angiogeneză. scăderea capacității de a reduce rezistența coronariană și de a crește fluxul coronarian ca răspuns la stimuli precum efort, adenosină, dipiridamol și stimulare atrială.²⁴¹ Acești pacienți au, de asemenea, un răspuns exagerat al vaselor coronare mici la stimulii vasoconstrictori și un răspuns afectat la papaverină intracoronară. Vasoreactivitatea anormală dependentă de endoteliu a fost asociată cu defecte regionale de perfuzie miocardică la SPECT și PET. S-a raportat că pacienții cu angină pectorală și anatomie coronariană normală din punct de vedere angiografic au, de asemenea, o rezervă de vasodilatatoare afectată în vasele antebrățului și hiperreactivitate a

căilor respiratorii, ceea ce sugerează că mușchiul neted al arterelor sistemice și al altor organe poate fi afectat în plus față de cel al circulației coronare. Astfel, pot exista caracteristici comune atât acestui sindrom, cât și la cei care prezintă angină microvasculară, ischemie subendocardică și afectarea rezervei de flux coronarian.

Disfuncția endotelială și activarea celulelor endoteliale, raportate la pacienții cu angină microvasculară, pot participa la eliberarea de molecule de adeziune celulară, citokine proinflamatorii și mediatori constrictori care induc modificări în peretele arterial și duc la disfuncție coronariană microvasculară și risc mai mare pentru dezvoltarea viitoare a CAD obstructivă. S-a observat că astfel de pacienți au niveluri mai ridicate ale moleculei de adeziune intercelulară circulantă-1, endotelina-1 vasoconstrictor și markerul inflamator hsCRP; în plus, nivelul hsCRP pare să se coreleze cu severitatea simptomelor și sarcina modificărilor electrocardiografice ischemice.

Dovezi de ischemie. În ciuda acceptării generale că disfuncția microvasculară și/sau endotelială este prezentă la mulți pacienți cu angină pectorală și constatări normale la arteriografia coronariană, nu este clar dacă ischemia este de fapt cauza presupusă a simptomelor la toți pacienții. După toate probabilitățile, cel mai bine ar fi să priviți pacienții cu angină microvasculară demonstrabilă și rezerva de flux coronarian afectată ca un subgrup al grupului mai larg al celor cu angină și artere coronare normale arteriografic, dar invers nu este adevărat. Din acest motiv, studiile de producție transmiodică de lactat au generat rezultate mixte.²⁴² Dezvoltarea disfuncției VS și a anomaliilor electrocardiografice sau scintigrafice în timpul efortului la unii dintre acești pacienți susțin o cauză ischemică. Mai mult, ecocardiografia de stres cu dobutamina detectează anomalii de contracție regională în concordanță cu ischemia la un subgrup de pacienți. Tehnici mai sensibile, cum ar fi analiza perfuziei cu CMR, au demonstrat că anomaliile de perfuzie subendocardică, în special, pot fi asociate cu angina pectorală cu constatări angiografice normale.

Percepția anormală a durerii. Lipsa dovezilor definitive de ischemie la mulți pacienți cu angină pectorală și rezultate angiografice coronariene normale a concentrat atenția asupra cauzelor alternative nonischemice ale durerii cardiace, inclusiv un prag scăzut de percepție a durerii - așa-numitul sindrom al inimii sensibile. contractilitatea. De asemenea, a fost postulat un dezechilibru simpaticovagal cu predominanță simpatică la unii dintre acești pacienți. În momentul cateterismului cardiac, unii pacienți cu angină sunt neobișnuit de sensibili la instrumentarea intracardiacă, durerea toracică tipică fiind produsă în mod constant de stimularea atrială dreaptă directă și perfuzia salină. Măsurătorile fluxului sanguin cerebral regional în repaus și în timpul durerii toracice au sugerat o manipulare diferențială a stimulilor aferenți între astfel de pacienți și cei cu CAD obstructivă.

Caracteristici clinice

Sindromul de angină sau durere toracică asemănătoare anginei cu artere epicardice normale apare mai frecvent la femei (vezi capitolul 77), dintre care multe sunt în premenopauză, în timp ce CAD obstructivă se găsește mai frecvent la bărbați și la femeile în

postmenopauză.²⁴² Mai puțin de jumătate dintre acești pacienți au angină pectorală tipică; majoritatea au diverse forme de durere toracică atipică. În special, multe femei cu

1223 angina microvasculară va prezenta dispnee sau oboseală sau poate avea o preponderență de simptome cum ar fi greață, vărsături și durere epigastrică mijlocie. Deși caracteristicile sunt adesea atipice, durerea toracică poate fi totuși severă și invalidantă. Afecțiunea poate avea efecte adverse semnificativ asupra calității vieții, angajării și utilizării resurselor de îngrijire a sănătății.

Examen fizic și de laborator

Rezultatele fizice anormale care reflectă ischemia, cum ar fi o umflătură precordială, sunetul de galop și suflu de regurgitare mitrală, sunt mai puțin frecvente la acești pacienți. ECG de repaus poate fi normal, dar se observă adesea anomalii nespecifice ale undei ST-T, uneori aparând în asocieră cu durerea toracică. Aproximativ 20% până la 30% dintre pacienții cu dureri toracice și rezultate angiografice coronariene normale au rezultate pozitive la testele de efort. Cu toate acestea, mulți pacienți cu acest sindrom nu finalizează testul de efort din cauza oboselii sau a disconfortului toracic ușor. Funcția VS este de obicei normală în repaus și în timpul stresului, spre deosebire de situația din CAD obstructivă, în care funcția devine adesea afectată în timpul stresului.

Prognoză. Acumularea datelor sugerează că prognosticul la pacienții cu durere toracică și artere coronare normale din punct de vedere arteriografic este mai eterogen decât se credea odinioară. La pacienții cu o fracție de ejeție de 0,50 sau mai mare în registrul CASS, rata de supraviețuire la 7 ani a fost de 96% pentru pacienții cu constatări arteriografice normale și de 92% pentru cei al căror studiu arteriografic a evidențiat CAD ușoară (50% stenoză luminală). Totuși, studiile ulterioare au arătat că prognosticul nu este la fel de favorabil la unele grupuri de pacienți.^{1,2} De exemplu, un răspuns ischemic la efort este asociat cu o mortalitate crescută.²³⁷ Mai mult, la femeile cu angină pectorală și fără BC obstructivă înrolate în investigațiile WISE, persistența simptomelor a fost asociată cu un risc de peste două ori mai mare de apariție a evenimentelor cardiovasculare și pot fi candidate formale pentru pacienții cu funcții cardiovasculare²⁴³. modificarea agresivă a factorilor de risc²⁴² (vezi și capitolul 77).

management. La pacienții cu sindrom de durere toracică asemănătoare anginei și artere coronare epicardice normale, trebuie luate în considerare cauzele noncardiace, cum ar fi anomalii esofagiene. La pacienții la care ischemia poate fi demonstrată prin teste de stres neinvazive, este logic un studiu de terapie anti-ischemică cu nitrați, antagoniști de calciu și agenți beta-blocante, dar răspunsul la această terapie este variabil. Poate din cauza eterogenității acestei populații, studiile care testează aceste terapii antianginoase au produs rezultate contradictorii.²⁴² De exemplu, beta-blocantele pot fi cele mai eficiente la astfel de pacienți care au, de asemenea, dovezi ale unei stări hiperadrenergice caracterizate prin creșterea activității sistemului nervos simpatic (de exemplu, hipertensiune arterială, tahicardie și variabilitate redusă a frecvenței cardiace). Nitroglicerina sublinguală a demonstrat efecte paradoxale asupra fluxului sanguin și toleranței la efort în unele studii și

efecte benefice în altele. Agenții de blocare alfa s-au dovedit a fi ineficienți. Studiile observaționale ale antagoniștilor de calciu au dus, în general, la rezultate dezamăgitoare în ceea ce privește ameliorarea simptomelor.²⁴² Un mic studiu pilot pe femei cu angină microvasculară bine documentată și ischemie miocardică tratate cu ranolazină a arătat o îmbunătățire a stării funcționale și a calității vieții, deși aceasta nu a fost o comparație controlată cu placebo.

Inhibitorii ECA au efecte favorabile asupra funcției endoteliale, remodelării vasculare și tonusului simpatic care pot fi relevante pentru patofiziologia ischemiei miocardice de bază la unii dintre acești pacienți. Datele preliminare privind inhibitorii ECA la această populație sunt promițătoare. În mod similar, s-a demonstrat că estrogenul atenuează răspunsurile vasomotorii coronariene normale la acetilcolină, crește fluxul sanguin coronarian și potențează vasodilatația dependentă de endoteliu la femeile aflate în postmenopauză. Studiile de înlocuire a estrogenului la femeile aflate în postmenopauză cu angină pectorală dar fără CAD epicardică critică au demonstrat îmbunătățirea simptomelor și/sau a performanței la efort; cu toate acestea, rolul estrogenului exogen în tratamentul acestui grup rămâne sub semnul întrebării. În cele din urmă, tratamentul cu imipramină (50 mg pe zi) și intervenția psihologică structurată care vizează percepția alterată a durerii somatice și viscerele experimentate de anumiți pacienți au fost raportate a fi utile la unii.²⁴²

Ischemie miocardică silențioasă

Importanța prognostică și mecanismele ischemiei silențioase au constituit subiect de interes considerabil de aproape 30 de ani.²⁴⁴

Studiile epidemiologice ale morții subite (vezi capitolul 39), precum și studiile clinice și post-mortem ale pacienților cu infarct miocardic silențios și studiile pacienților cu angină pectorală cronică, au sugerat că mulți pacienți cu obstrucție extinsă a arterei coronare nu prezintă niciodată angina pectorală în niciuna dintre formele sale recunoscute (stabilă, instabilă sau variantă). Acești pacienți pot fi considerați a avea un sistem de avertizare anginoasă defect, deoarece este posibil să nu fie conștienți subiectiv de ischemia miocardică atunci când este prezentă. În plus, până la o treime dintre pacienții cu angină cronică stabilă prezintă, de asemenea, episoade de ischemie silențioasă (asimptomatică). Povara ischemică totală la acești pacienți se referă la perioada totală de ischemie, atât simptomatică, cât și asimptomatică.

Electrocardiografie ambulatorie

Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie a fost pilonul de diagnostic pentru evaluarea neinvazivă a ischemiei miocardice silențioase în anii 1990 și a demonstrat că durerea anginoasă subestimează frecvența ischemiei cardiace semnificative.²³⁷ Mecanismele care stau la baza dezvoltării ischemiei, așa cum sunt detectate prin electrocardiografie ambulatorie și teste de efort, pot fi diferite între monitorizarea ambulatorie și electrocardiografică cu SPECT și concordanța. Imagistica de perfuzie

miocardică fiind de până la 50%. Pentru identificarea ischemiei silențioase, cele două tehnici probabil se completează reciproc.

Depresia tranzitorie a segmentului ST de 0,1 mV sau mai mult care durează mai mult de 30 de secunde este o constatare rară la subiecții normali. La pacienții cu CAD cunoscută, o astfel de depresie tranzitorie a segmentului ST este strâns corelată cu măsurători independente ale perfuziei miocardice și ischemiei regionale afectate, determinate de captarea rubidiului-82 măsurată prin PET. La pacienții cu ischemie atât simptomatică, cât și silențioasă, defecte de perfuzie apar în aceleași regiuni miocardice în timpul episoadelor simptomatice și asimptomatice de depresie a segmentului ST.

Analiza înregistrărilor electrocardiografice ambulatorii la pacienții cu CAD care prezentau ischemie miocardică atât simptomatică, cât și silențioasă a arătat că 85% din episoadele ischemice ambulante apar fără durere toracică și 66% dintre raportările de angină nu au fost însoțite de depresie de segment ST. Frecvența lor este de așa natură încât s-a sugerat că angina pectorală evidentă este doar „vârful aisbergului ischemic.” La pacienții cu SIHD înrolați la 1 până la 6 luni după spitalizare pentru un eveniment ischemic acut, doar 15% au avut angină pectorală în timpul efortului, dar 28% au avut depresie a segmentului ST și 41% au avut deficiență reversibilă a scintigrafiei epizocardice de perfuzie silențioasă. S-a estimat că ischemia este prezentă la aproximativ o treime din toți pacienții tratați cu angină, deși s-a raportat o prevalență mai mare la persoanele diabetice (vezi capitolul 61). Episoadele de depresie a segmentului ST, simptomatice și asimptomatice, prezintă un ritm circadian și sunt mai frecvente dimineața, sunt indicatori asimptomatici de deplasare a stenozei arterei coronare principale.

Agenții farmacologici care reduc sau elimină episoadele de ischemie simptomatică (de exemplu, nitrați, beta-blocante, antagoniști de calciu) reduc sau elimină, de asemenea, episoadele de ischemie silențioasă.

Mecanisme ale ischemiei miocardice silențioase. Nu este clar de ce unii pacienți cu dovezi neechivoce de ischemie nu prezintă dureri în piept, în timp ce alții sunt simptomatici. Diferențele atât în procesarea neuronală periferică, cât și în cea centrală a durerii au fost propuse ca fiind factori importanți care stau la baza ischemiei silențioase. Imagistica PET a fluxului sanguin cerebral în timpul ischemiei dureroase versus silențioase a indicat diferențe în manipularea semnalelor aferente de către sistemul nervos central. Mai exact, porționarea hiperactivă a semnalelor aferente în talamus poate reduce activarea corticală necesară pentru percepția durerii din inimă. Neuropatia autonomă a fost, de asemenea, implicată ca un motiv pentru reducerea senzației de durere în timpul ischemiei, motiv pentru care se crede că persoanele diabetice cu disautonomie pot manifesta mai frecvent ischemie miocardică fără simptome de angină pectorală decât persoanele nediatectice. Deși eliberarea crescută de endorfine poate juca un rol la unii pacienți cu ischemie silențioasă, rezultatele studiilor clinice sunt mixte. Unii cercetători au sugerat că citokinele antiinflamatorii sunt în joc în reducerea proceselor inflamatorii care pot participa la geneza durerii cardiace.

Prognoză. Deși există unele controverse, dovezi ample susțin opinia că episoadele de ischemie miocardică, indiferent dacă sunt simptomatice sau asimptomatice, sunt de importanță prognostică la pacienții cu CAD. În mod similar, la pacienții cu angină pectorală stabilă sau infarct miocardic anterior, prezența ischemiei inductibile, evidentă prin deprimarea ST sau anomalii reversibile de perfuzie miocardică în timpul testelor de efort, este asociată cu rezultate nefavorabile, indiferent dacă sunt prezente simptome. Puterea acestei asocieri este cea mai mare atunci când se constată că ischemia are loc la un volum de muncă scăzut. Un studiu al imagistică nucleară de stres a arătat că un prag de ischemie în 7,5% sau mai mare din miocard a fost asociat cu un risc mai mare de moarte cardiacă sau IM la pacienții asimptomatici fără CAD cunoscută.²⁴⁶

Îmbunătățirile substanțiale ale tehnologiei au făcut ca monitorizarea ambulatorie pe termen lung pentru ischemie să fie mai convenabilă și mai fiabilă în ceea ce privește calitatea datelor. Cu toate acestea, rămâne de stabilit dacă informațiile de prognostic incrementale furnizate prin adăugarea unui ECG ambulator la un test de stres standard justifică costul utilizării acestei modalități ca instrument pentru screening-ul pe scară largă, dar este puțin probabil. ECG de efort poate fi utilizat pentru a identifica majoritatea pacienților susceptibili de a avea ischemie semnificativă în timpul activităților lor zilnice și rămâne cel mai important test de screening pentru CAD semnificativă (vezi capitolul 13). După cum sa menționat mai sus, totuși, un procent substanțial de pacienți cu IHD nu pot face exerciții fizice, iar MPI cu stres farmacologic vasodilatator a înlocuit în mare măsură monitorizarea ambulatorie pentru ischemie. Din acest motiv, mulți pacienți cu ischemie silențioasă au fost identificați din cauza unui ECG de efort pozitiv asimptomatic obținut în urma infarctului miocardic sau ca urmare a unei scintigrafie de perfuzie pozitivă efectuată la pacienții cu CAD angiografică cunoscută sau la subiecții asimptomatici cu factori de risc cardiac multipli (în special diabet) la care suspiciunea de CAD este ridicată. În plus, MPI este utilizat pe scară largă pentru a evalua simptomele sau pentru a identifica ischemia la pacienții cu revascularizare anterioară. La astfel de pacienți cu un sistem de avertizare anginoasă defect, este rezonabil să presupunem că ischemia asimptomatică are o semnificație prognostică similară cu cea a ischemiei simptomatice și că gestionarea lor în ceea ce privește terapia preventivă modificatoare a bolii, angiografia coronariană și revascularizarea ar trebui să fie similară.

management. Medicamentele care sunt eficiente în prevenirea episoadelor de ischemie simptomatică (de exemplu, nitrați, antagoniști de calciu, agenți betablocante) sunt, de asemenea, eficiente în reducerea sau eliminarea episoadelor de ischemie silențioasă. Revascularizarea coronariană este la fel de eficientă în reducerea ratei atât a anginei pectorale, cât și a ischemiei ambulatorii. În studiul SWISSI-II (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II) pe 201 de pacienți cu ischemie miocardică silențioasă care se recuperau de la IM acut (>2 luni), PCI a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității târzii (până la 10 ani) în comparație cu terapia medicală²⁴⁵, dar COURAGE nu a fost utilizat ca terapie intensivă în acest studiu medical și care nu a fost utilizat ca terapie intensivă în acest studiu. Studiile BARI-2D, ceea ce face ca rezultatele acestui studiu destul de mic să fie oarecum dificil de interpretat. O analiză post-hoc recentă a studiului COURAGE

a evaluat rezultatele clinice la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă și la cei cu ischemie simptomatică²⁴⁷ în timpul unei urmăriri de 5 ani. Un total de 283 de pacienți cu SIHD s-au calificat pentru înscriere pe baza rezultatelor obiective de bază ale ischemiei inductibile și stenoze coronariene limitatoare de flux semnificative ($>70\%$), dar care nu prezentau simptome anginoase. În comparație cu pacienții simptomatici din 1997, nu au fost găsite diferențe majore în caracteristicile clinice inițiale și nici nu au existat diferențe în deces sau IM în comparație cu pacienții simptomatici. Cu toate acestea, pacienții cu ischemie silențioasă au avut mult mai puține spitalizări pentru SCA și o rată mai mică de revascularizare ulterioară. Când rezultatele au fost comparate în funcție de strategia de tratament, nu au fost detectate diferențe generale la pacienții cu ischemie silențioasă între cei alocați aleatoriu la PCI sau terapie medicală pentru obiectivele de deces sau IM. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu PCI au avut loc numeric mai puține decese de toate cauzele ($n = 7$) decât la pacienții tratați medical ($n = 16$), ceea ce a avut o semnificație statistică limită.²⁴⁷ Când aceste rezultate au fost combinate cu studiul ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) și cu studiul anterior SWISSI-II, analiza grupului de pacienți SWISSI-II a evidențiat tăcere¹. o reducere semnificativă statistic cu 64% a punctului final compozit de deces sau IM la pacienții tratați cu PCI și o reducere semnificativă de 56% a decesului în monoterapie. Deși aceste date ar trebui interpretate ca generatoare de ipoteze, ele sugerează că revascularizarea miocardică poate juca un rol potențial în îmbunătățirea prognosticului la acești pacienți. Totuși, în contrast, într-o analiză ajustată în funcție de propensiune a pacienților supuși revascularizării repetate în contextul ischemiei asimptomatice observate pe MPI, mortalitatea de orice cauză nu a fost îmbunătățită în timpul unei urmăriri medii de 5,7 ani.²⁴⁸

În rezumat, deși suprimarea ischemiei la pacienții asimptomatici cu SIHD pare a fi un obiectiv util, nu a fost stabilit dacă tratamentul ar trebui ghidat de simptome sau de ischemie reflectată în ECG ambulatoriu. Cu toate acestea, pare rezonabil să se utilizeze terapia farmacologică anti-ischemică la pacienții cu ischemie miocardică bine documentată, chiar dacă simptomele lipsesc. Prevenția secundară agresivă cu terapie hipolipemiantă a fost, de asemenea, demonstrată în monitorizarea ambulatorie pentru a reduce ischemia.

Insuficiența cardiacă în cardiopatia ischemică (vezi capitolul 22)

În prezent, principala cauză a insuficienței cardiace în țările dezvoltate este CAD.²⁴⁹ În Statele Unite, CAD și complicațiile sale reprezintă două treimi până la trei sferturi din toate cazurile de insuficiență cardiacă. La mulți pacienți, natura progresivă a insuficienței cardiace reflectă natura progresivă a CAD subiacentă. Termenul de cardiomiopatie ischemică este folosit pentru sindromul clinic în care una sau mai multe dintre caracteristicile fiziopatologice discutate recent duc la disfuncție VS și simptome de insuficiență cardiacă.⁶ Această afecțiune este forma predominantă de insuficiență cardiacă legată de CAD. Complicațiile suplimentare ale CAD care se pot suprapune cardiomiopatiei ischemice și pot precipita insuficiența cardiacă sunt dezvoltarea unui anevrism VS și regurgitarea mitrală cauzată de disfuncția mușchilor papilari.

Cardiomiopatie ischemică

În 1970, Burch și colegii au folosit pentru prima dată termenul de cardiomiopatie ischemică pentru a descrie afecțiunea în care CAD duce la disfuncție miocardică severă, manifestările clinice fiind adesea imposibil de distins de cele ale cardiomiopatiei dilatative primare (vezi capitolul 65). Simptomele insuficienței cardiace cauzate de disfuncția miocardică ischemică și hibernare, fibroza difuză sau IM multiple, singure sau în combinație, pot domina tabloul clinic al CAD. La unii pacienți cu CAD cronică, angina poate fi principala manifestare clinică la un moment dat, dar ulterior acest simptom se diminuează sau chiar dispare pe măsură ce insuficiența cardiacă devine mai proeminentă. Alți pacienți cu cardiomiopatie ischemică nu au antecedente de angină pectorală sau IM (ischemie silențioasă de tip I) și tocmai în acest subgrup cardiomiopatia ischemică este cel mai adesea confundată cu cardiomiopatia dilatativă. Când angina pectorală coexistă cu cardiomiopatia ischemică, rezultatele pot fi deosebit de slabe.²⁵⁰

Este important să recunoaștem miocardul hibernant la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, deoarece simptomele care rezultă din disfuncția cronică VS pot fi considerate incorect ca rezultând din miocardul necrozat și cicatrizat, mai degrabă decât dintr-un proces ischemic reversibil.^{208,251} MIs.

Perspectivile pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică tratați medical este slabă și poate fi luată în considerare revascularizarea sau transplantul cardiac.²⁰⁷ Prognosticul este deosebit de nefavorabil pentru pacienții la care cardiomiopatia ischemică este cauzată de infarct miocardic multiplu, la cei cu aritmii ventriculare asociate și la cei cu o cantitate extinsă de miocard hibernant. Totuși, acest ultim grup de pacienți, a căror insuficiență cardiacă, chiar dacă severă, este cauzată de segmente mari de miocard reversibil disfuncțional, dar viabil, poate avea un prognostic mai bun și ameliorarea simptomelor insuficienței cardiace după revascularizare. Astfel, cheia managementului pacienților cu cardiomiopatie ischemică, pe lângă furnizarea de terapie medicală bazată pe dovezi pentru insuficiența cardiacă, este selectarea cu atenție a pacienților care ar putea fi candidați potriviți pentru revascularizare. Mai mult, metaanaliza studiilor observaționale indică faptul că CABG poate fi efectuată cu mortalitate operatorie acceptabilă și supraviețuire la 5 ani la pacienții cu disfuncție severă a VS.²⁰⁵

Studiile observaționale au indicat, de asemenea, că evaluarea extinderii miocardului rezidual viabil este esențială pentru decizia de a efectua revascularizare coronariană la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Pacienții cu miocard puțin viabil sau deloc viabil la care insuficiența cardiacă este secundară unui IM extins și/sau fibroză ar trebui, în majoritatea cazurilor, să fie tratați într-o manieră similară celor cu cardiomiopatie dilatativă (vezi capitolele 25 și 65). Prin contrast, studiile observaționale au sugerat că pacienții cu cardiomiopatie ischemică care au CAD multivasale extinse și miocard viabil pot obține un avantaj de supraviețuire cu CABG. Cu toate acestea, datele care favorizează revascularizarea la astfel de pacienți provin din studii observaționale mai vechi, în care pacienții nu au primit terapie medicală curentă orientată pe ghid (inclusiv agenți beta-blocante, inhibitori ECA și statine). După cum s-a menționat anterior, studiul STICH, cel mai mare studiu randomizat controlat de CABG versus OMT la pacienții cu disfuncție VS, nu a arătat o îmbunătățire a

obiectivului său principal de deces din orice cauză (vezi Fig. 54-17),²⁰⁴ și testarea viabilității nu a părut să identifice pacienții la care CABG oferă un beneficiu de supraviețuire pentru orice cauză cardiovasculară. cauzele au fost reduse în grupul CABG, 5% față de 68% în grupul cu terapie medicală (HR, 0,74; IC 95%, 0,64 până la 0,85; $P < 0,001$).²⁰⁴ În plus, într-o analiză observațională ulterioară, ajustată în funcție de propensiune, a comparat pacienții cu CABG și terapie cu injecție de supraviețuire cu o fracțiune de supraviețuire mai mică decât cu injecția cu LV. 0,35, CAD supusă CABG și nicio stenoză principală stângă mai mare de 50%, a fost observat un avantaj de supraviețuire pe parcursul a 10 ani de urmărire.²⁰⁶ Un studiu randomizat mai mic, HEART (Heart Failure Revascularization Trial) a fost oprit după ce doar 138 din cei 800 de pacienți planificați au fost înrolați²⁵, în mod similar. studiul mic PET și Recovery Following Revascularization-2 (PARR-2) pe 430 de pacienți repartizați aleatoriu pentru managementul ghidat de PET față de îngrijirea standard nu a demonstrat un avantaj al revascularizării atunci când testarea viabilității a fost folosită ca ghid.²⁵⁴

Sunt necesare studii observaționale suplimentare, riguroase, de dimensiuni adecvate și studii controlate randomizate pentru a determina eficacitatea revascularizării versus terapia medicală și pentru a defini rolul testării viabilității.

Anevrism ventricular stâng. Anevrismul VS este definit de obicei ca un segment al peretelui ventricular care prezintă o expansiune sistolică paradoxală (diskinetică). Aneurismele fibroase cronice interferează cu performanța VS în principal prin pierderea țesutului contractil. Aneurismele alcătuite în mare parte dintr-un amestec de țesut cicatricial și miocard viabil sau de țesut cicatricial subțire afectează, de asemenea, funcția VS printr-o combinație de expansiune paradoxală și pierderea contracției efective.²⁵⁵ Aneurismele false (pseudoaneurisme) reprezintă ruptură miocardică localizată în care hemoragia este considerată aderență mică de pericardie, care este considerată aderență mică. decât diametrul maxim (Fig. e54-5). Aneurismele adevărate și false pot coexista, deși combinația este extrem de rară.

Frecvența anevrismelor VS depinde de incidența IM transmural și a insuficienței cardiace în populația studiată. Aneurismele VS și nevoia de aneurismectomie au scăzut dramatic în ultimii 5 până la 10 ani, împreună cu utilizarea extinsă a terapiei de reperfuzie acută pentru evoluția IM (vezi capitolul 52). Mai mult de 80% din aneurismele VS sunt localizate anterolateral în apropierea apexului. Ele sunt adesea asociate cu ocluzia totală a arterei coronare LAD și aportul colateral slab de sânge. Aproximativ 5% până la 10% din aneurisme sunt localizate posterior. Trei sferturi dintre pacienții cu aneurisme VS au CAD multivasale.

Aproximativ 50% dintre pacienții cu aneurisme moderate sau mari au simptome de insuficiență cardiacă, cu sau fără angină asociată, aproximativ 33% au doar angină severă și aproximativ 15% au aritmii ventriculare simptomatice care pot fi intratabile și pun viața în pericol. Trombii murali se găsesc la aproape jumătate dintre pacienții cu aneurisme cronice ale VS și pot fi detectați prin angiografie și ecocardiografie bidimensională (vezi capitolul 14). Evenimentele embolice sistemice la pacienții cu trombi și un aneurism VS tind să

ANEURISM VENTRICULAR STÂNG ÎN CARDIACOCORONARĂ

FIGURA e54-5 Inimi în sistolă și diastolă cu anevrisme ventriculare stângi anatomice și funcționale adevărate și false și IM vindecate. O inimă normală în sistolă și diastolă este prezentată pentru comparație (insertie). A, Un adevărat anevrism anatomic al ventriculului stâng iese atât în timpul sistolei, cât și în timpul diastolei, are o gură care este la fel de lată sau mai largă decât diametrul maxim, are un perete care a fost anterior peretele ventriculului stâng și este compus din țesut fibros cu sau fără fibre miocardice reziduale. Un anevrism adevărat poate sau nu conține trombi și aproape niciodată nu se rupe odată ce peretele este vindecat. B, Un anevrism fals anatomic al ventriculului stâng iese atât în timpul sistolei, cât și în timpul diastolei, are o gură care este considerabil mai mică decât diametrul maxim al anevrismului și reprezintă un loc de ruptură miocardică, are un perete format din pericard parietal, conține aproape întotdeauna tromb și adesea rupturi. Un anevrism de ventricul stâng funcțional iese în afara sistolei ventriculare, dar nu și în timpul diastolei și constă din țesut fibros cu sau fără fibre miocardice. Ao = aorta; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng. (Din Cabin HS, Roberts WC: Anevrișm ventricular stâng, tromb intraaneurismatic și embolus sistemic în boala coronariană. Chest 77:586, 1980.)

apar devreme după MI. La pacienții cu anevrism cronic VS (documentat la cel puțin 1 lună după IM), emboliile sistemice ulterioare au fost extrem de rare (0,35 la 100 pacient-ani la cei care nu au primit anticoagulante).

*Detectare. Indicii pentru prezența unui anevrism includ supradenivelări persistente ale segmentului ST pe ECG de repaus (în absența durerii toracice) și o umflătură caracteristică a siluetei ventriculului stâng pe o radiografie toracică. Pot fi prezente calcificări marcate ale siluetei VS. Aceste constatări, atunci când sunt clare, sunt relativ specifice, dar au o sensibilitate limitată. Ventriculografia cu radionuclizi și ecocardiografia bidimensională pot demonstra mai ușor anevrismele VS; acesta din urmă este, de asemenea, util în distingerea între anevrismele adevărate și false pe baza demonstrației unui gât îngust în raport cu dimensiunea cavității la acestea din urmă. Imagistica ecocardiografică cu flux de culoare este utilă în stabilirea diagnosticului, deoarece fluxul „înăuntru și ieșire” din anevrism, precum și fluxul anormal în interiorul anevrismului, pot fi detectate, iar imagistica Doppler pulsată ulterioară poate dezvălui un model „întors și încoace” cu variație respiratorie caracteristică a vitezei sistolice de vârf. CMR poate apărea ca tehnica neinvazivă preferată pentru evaluarea preoperatorie a formei, subțierea și rezecabilitatea VS.*²⁵⁶

Anevrismectomie ventriculară stângă. Adevăratele aneurisme VS nu se rup, iar excizia operatorie se efectuează pentru ameliorarea manifestărilor clinice, cel mai adesea insuficiență cardiacă dar uneori și angină, embolizare și tahiaritmii care pun viața în pericol.²⁵⁷ CABG se efectuează frecvent împreună cu aneurismectomia, mai ales la pacienții la care angina însoțește insuficiența cardiacă.

Un aneurism mare de VS la un pacient cu simptome de insuficiență cardiacă, în special dacă este prezentă și angina pectorală, este o posibilă indicație pentru intervenție chirurgicală. Rata de mortalitate operatorie pentru aneurismectomia VS este de aproximativ 8% (variind de la 2% la 19%), cu rate de până la 3% raportate în serii mai recente. Îmbunătățirea funcției VS a fost raportată la supraviețuirii rezecției aneurismelor VS. Restaurarea ventriculară anterioară are potențialul de a inversa remodelarea adversă, realinia fibrele contractile și scădea stresul peretelui VS și, prin urmare, a fost de interes ca o posibilă intervenție pentru a atenua progresia cardiomiopatiei ischemice. Serii mici, neorb, au sugerat că restaurarea ventriculară chirurgicală (SVR) ar putea duce la îmbunătățirea atât a funcției VS, cât și a calității vieții.²⁵⁸

Valoarea terapiei chirurgicale, inclusiv RVS, pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică care nu au aneurisme france de VS a fost testată în studiul STICH. În primul raport din acest studiu, SVR nu a reușit să ofere niciun beneficiu atunci când este adăugată la CABG la pacienții cu insuficiență cardiacă, ventricul stâng dilatat și anomalii severe ale mișcării peretelui regional.²⁵⁹ Pentru a fi incluși, pacienții trebuiau să aibă o fracție de ejeție mai mică de 35%, CAD susceptibilă de CABG și o zonă de disfuncție regională severă în peretele anterior VS. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi CABG singur (n = 499) sau CABG plus SVR (n = 501). Ambele intervenții chirurgicale au îmbunătățit simptomele insuficienței cardiace și capacitatea de efort, iar RVS a redus indicele de volum final-sistolic cu 20% față de 3% cu CABG la o urmărire mediană de 4 ani; cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență între cele două grupuri în ratele combinate de deces sau spitalizare cardiacă: 56% pentru CABG și 57% pentru CABG plus RVS. Astfel, în absența unor noi date, utilizarea RVS rămâne o strategie nedovedită în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă.²⁵⁸

Regurgitarea mitrală secundară bolii coronariene

Insuficiența mitrală este o cauză importantă a insuficienței cardiace la unii pacienți cu CAD. Ruptura unui mușchi papilar sau a capului unui mușchi papilar determină de obicei insuficiență mitrală acută severă în cursul IM acut (vezi capitolele 51 și 63). Cauza insuficienței mitrale cronice la pacienții cu BC este multifactorială, iar determinanții geometrici sunt complexi; acestea includ disfuncția mușchiului papilar din ischemie și fibroză, în combinație cu o anomalie de mișcare a peretelui și modificări ale formei VS în regiunea mușchiului papilar și/sau dilatarea inelului mitral.²⁶⁰ Mărirea inelului mitral la sistolă terminală este asimetrică, cu prelungirea în primul rând a segmentului inelar posterior și a țesutului posterior care implică țesutul prolet al frunzei. mușchiul papilar posterior și restrângerea țesutului foliar atașat de foița anterioară. Majoritatea pacienților cu CAD cronică și insuficiență mitrală au suferit anterior un IM. Caracteristicile clinice care

ajută la identificarea insuficienței mitrale secundare disfuncției mușchilor papilari ca cauză a edemului pulmonar acut sau a simptomelor mai ușoare de insuficiență cardiacă stângă includ un suflu sistolic puternic și demonstrarea unui prospect al valvei mitrale la ecocardiografie.

La unii pacienți cu insuficiență mitrală severă într-un atriu stâng mic, neconform, suflul poate fi neimpresionabil sau inaudibil. Ecocardiografia Doppler este utilă în evaluarea severității regurgitației (vezi capitolul 14). Ca și în insuficiența mitrală de alte cauze, atriu stâng nu este de obicei mărit foarte mult decât dacă insuficiența mitrală a fost prezentă de mai mult de 6 luni. ECG este nespecific și majoritatea pacienților au dovezi angiografice de CAD multivasale.

management

La pacienții cu insuficiență mitrală severă, indicațiile pentru corecția chirurgicală, de obicei în asociere cu CABG, sunt destul de clare.²⁶¹ Repararea valvei mitrale nu este întotdeauna durabilă, totuși, din cauza progresiei disfuncției VS subiacente, iar datele randomizate din Rețeaua de Chirurgie Cardioracică (CTSN) NHLBI au arătat că rezultatele refacerii mitrale sunt echivalente cu repararea mai durabilă în repararea VS. corectare.²⁶² Decizia se bazează pe caracteristicile anatomice ale structurilor care formează aparatul valvei mitrale, urgența necesității intervenției chirurgicale și severitatea disfuncției VS. O problemă mai complexă și mai frecvent întâlnită implică indicațiile pentru intervenția chirurgicală a valvei mitrale la pacienții supuși unei proceduri CABG la care severitatea insuficienței mitrale este moderată.²⁶³ Decizia se bazează parțial pe prezența sau absența anomaliilor structurale ale aparatului mitral și pe capacitatea valvei de reparare. Ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie este de neprețuit în evaluarea severității regurgitării, a reparabilității valvei și a succesului integrității reparării după întreruperea CPB (vezi capitolul 14).

Revascularizarea și repararea chirurgicală par a fi favorabile față de PCI la pacienții cu CAD multivasale și insuficiență mitrală semnificativă.²⁶⁴ NHLBI CTSN a dezvoltat un al doilea studiu clinic randomizat în curs de desfășurare pentru a identifica rolul chirurgiei valvei mitrale la momentul CABG la pacienții cu insuficiență mitrală ischemică moderată.²⁶⁵

Mortalitatea asociată cu CABG combinat și înlocuirea valvei mitrale în baza de date STS din 2005 a fost de aproximativ 10%. Pentru operația de bypass și repararea valvei mitrale, mortalitatea în 2011 a fost mai mică de 6%, inclusiv procedurile de urgență și reoperatorii.¹⁹⁰ Predictorii mortalității precoce includ nevoia de înlocuire versus reparație (în unele, dar nu în toate seriile), dar, în plus, pot include și alte variabile precum vârsta, condițiile comorbide, urgența intervenției chirurgicale și funcția VS. Rezultatele tardive sunt puternic influențate de mecanismele patofiziologice care stau la baza regurgitației mitrale și sunt mai slabe la pacienții cu regurgitare rezultată din dilatarea inelară sau mișcarea restrictivă a foiței decât la pacienții cu ruptură de mușchi cordal sau papilar. Este încurajator faptul că, în ciuda mortalității operative relativ ridicate, supraviețuirea târzie a supraviețuitorilor spitalului este excelentă. La pacienții cu funcție foarte slabă a VS și dilatarea inelului mitral, insuficiența mitrală poate intensifica severitatea insuficienței VS. La astfel de pacienți riscul asociat intervenției chirurgicale este mare și beneficiul pe termen

lung nu este stabilit și un studiu de terapie medicală intensivă, inclusiv reducerea postsarcină, blocarea beta și stimularea biventriculară (vezi capitolele 25 și 26) poate fi utilă deoarece remodelarea favorabilă poate reduce severitatea insuficienței mitrale fără a fi nevoie de intervenție chirurgicală. Pentru pacienții care efectuează CABG, riscurile procedurale asociate cu CABG combinat și repararea valvei mitrale pot depăși beneficiul unei insuficiențe mitrale reduse la cei cu cel mai mare risc perioperator.²⁶¹

Aritmii cardiace. La unii pacienți cu CAD, aritmiile cardiace sunt manifestarea clinică dominantă a bolii. Diverse grade și forme de activitate ectopică ventriculară sunt cele mai frecvente aritmii la pacienții cu CAD, dar aritmiile ventriculare grave pot fi o componentă majoră a constatărilor clinice în alte subgrupe. Caracteristicile clinice ale aritmiilor și managementul lor la pacienții cu CAD sunt discutate în capitolele 34 și 35.

Boala coronariană neateromatoasă. Deși ateroscleroza este de departe cea mai frecventă cauză a CAD, alte afecțiuni pot fi și ele responsabile. Cele mai frecvente cauze ale CAD neateromatoase care duc la ischemie miocardică sunt sindromul de durere asemănătoare anginei cu repere arteriografice coronariene normale și angina Prinzmetal (vezi capitolele 49 și 53).

CAD neateromatoasă poate rezulta din alte anomalii diverse, inclusiv anomalii congenitale în originea sau distribuția arterelor coronare (vezi capitolele 20 și 62). Cele mai importante dintre aceste anomalii sunt originea anormală a unei artere coronare (de obicei stânga) din artera pulmonară, originea ambelor artere coronare din sinusul Valsalva drept sau stâng și fistula coronariană arterio-venoasă.²⁶⁶ O origine anormală a arterei coronare principale stângi sau a arterei coronare drepte din aortă, cu o cursă ulterioară și mortală, uneori, între o tesă sau o cale pulmonară fatală. anomalie arterială coronariană. Se raportează că anomaliile coronariene cauzează între 12% și 19% din decesele legate de sport la sportivi de liceu și colegiu din SUA și reprezintă o treime din anomaliile cardiace la recruții militari cu moarte subită netraumatică.

*Puntea miocardică. Această cauză a compresiei sistolice a arterei coronare LAD este un fenomen angiografic bine-cunoscut de semnificație clinică îndoelnică.*²⁶⁷

Tulburări ale țesutului conjunctiv. Mai multe tulburări moștenite ale țesutului conjunctiv sunt asociate cu ischemia miocardică (vezi capitolul 8), inclusiv sindromul Marfan (care provoacă disecția arterei aortice și coronare), sindromul Hurler (care provoacă obstrucție coronariană), homocistinurie (care provoacă tromboză a arterei coronare), sindromul Ehlers-Danlos și pseudodisecția arterei coronare elastice (disecția arterei coronare elastice). (care provoacă CAD accelerat). Boala Kawasaki, un sindrom de ganglion limfatic mucocutanat, poate provoca anevrisme ale arterelor coronare și boală cardiacă ischemică la copii.

Disecția coronariană spontană. Aceasta este o cauză rară de IM și moarte subită cardiacă. A fost descrisă disecția cronică manifestată ca insuficiență cardiacă. Într-o serie, aproximativ 75% din cazuri au fost diagnosticate la autopsie și 75% au apărut la femei, jumătate dintre acestea fiind asociate cu o stare postpartum. Unele cazuri sunt asociate cu ateroscleroza.

Hipertensiunea arterială a fost postulată ca o cauză a disecției coronariene spontane multivasale la unii pacienți, în timp ce la alții, nu a fost identificată nicio cauză evidentă. În faza acută, terapia trombolitică poate fi periculoasă, dar angiografia precoce poate identifica pacienții care ar putea beneficia de stentarea sau CABG.²⁶⁸ La supraviețuitorii disecției coronariene spontane, mortalitatea ulterioară la 3 ani a fost de 20%, dar vindecarea completă, așa cum este definită angiografic, poate duce la un rezultat favorabil fără intervenție. Modalități mai noi de imagistică coronariană pot fi utile pentru caracterizarea disecției coronariene.²⁶⁹

Vasculita coronariană. Această afecțiune, care rezultă din boli ale țesutului conjunctiv sau forme autoimune de vasculită, inclusiv poliarterita nodosă, arterita cu celule gigantice (temporale) și sclerodermia, a fost bine descrisă (vezi capitolul 84). Arterita coronariană este observată la autopsie la aproximativ 20% dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă, dar este rareori asociată cu manifestări clinice. Incidența CAD este crescută la femeile cu lupus eritematos sistemic (LES). La pacienții cu LES, CAD a fost atribuită vasculitei, leziunii endoteliale mediate de complexul imun și trombozei coronariene de la anticorpi antifosfolipidici, precum și aterosclerozei accelerate. Un anevrism de arteră coronară gigantică la pacienții cu LES este o manifestare neobișnuită care a fost asociată cu dezvoltarea infarctului miocardic acut în ciuda terapiei. Sindromul antifosfolipidic, caracterizat prin tromboză arterială și venoasă și prezența anticorpilor antifosfolipidici, poate fi asociat cu IM, angină pectorală și disfuncție difuză a VS.

Arterita Takayasu. În cazuri rare (vezi capitolul 84), această afecțiune este asociată cu angină pectorală, infarct miocardic și insuficiență cardiacă la pacienții cu vârsta sub 40 de ani. Fluxul sanguin coronarian poate fi scăzut prin implicarea ostiilor sau a segmentelor proximale ale arterelor coronare, dar boala segmentelor coronare distale este rară. Vârsta medie la debutul simptomelor este de 24 de ani, iar rata de supraviețuire fără evenimente la 10 ani după diagnostic este de aproximativ 60%. Aortita luetică poate produce, de asemenea, ischemie miocardică provocând obstrucție ostială coronariană. Angiografia CT s-a dovedit a fi utilă în detectarea implicării arterelor coronare în arterita Takayasu.²⁷⁰

Iradieră postmediastinală. Apariția CAD și a evenimentelor cardiace morbide la persoanele tinere după iradierea mediastinală este foarte sugestivă pentru o relație cauză-efect.²⁷¹ Modificările patologice includ cicatrici adventițiale și hipertrofie mediană cu boală aterosclerotică intimă severă. Leziunea prin radiații poate fi latentă și poate să nu se manifeste clinic timp de mulți ani după terapie. Factorii contributivi includ doze mai mari decât cele administrate în prezent și prezența factorilor de risc cardiac. La pacienții fără factori de risc care primesc o doză totală intermediară de 30 până la 40 Gy, riscul de deces cardiac și IM este scăzut.

Ischemia miocardică care nu este cauzată de ateroscleroza coronariană poate fi, de asemenea, rezultatul emboliei din endocardită infecțioasă (vezi capitolul 64), valve cardiace protetice implantate (vezi capitolul 63), valve aortice calcificate, trombi murali și tumori cardiace primare.

*Cocaina (vezi capitolul 68). Datorită utilizării pe scară largă, cocaina a devenit o cauză bine documentată a durerii în piept, a infarctului miocardic și a morții cardiace subite. Într-un studiu populațional al morții subite la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani în județul Olmsted pe o perioadă de 30 de ani, a fost observată o prevalență ridicată a abuzului de cocaină în cohorta mai recentă de adulți tineri care au murit subit. Principalele efecte ale cocainei sunt mediate de stimularea alfa-adrenergică, care determină o creștere a cererii miocardice de O₂ și o reducere a aportului de O₂ din cauza vasoconstricției coronariene (vezi capitolul 49).*²⁷²

Transplant cardiac-Asociat

Arteriopatie coronariană

Vezi capitolele 28 și 41.

PERSPECTIVE DE VIITOR

În ciuda faptului că Heberden a descris în mod adecvat angina pectorală în urmă cu aproape două secole și jumătate, înțelegerea noastră asupra sindromului, cauzele sale și gestionarea optimă continuă să evolueze. Dorim să evidențiem trei domenii majore care necesită investigații continue. În primul rând, cauzele complexe și probabil eterogene ale ischemiei miocardice necesită o explorare continuă. Acum ne confruntăm cu date substanțiale care provoacă paradigma conform căreia IHD necesită ateroscleroză coronariană epicardică critică sau alte boli structurale ale inimii care au ca rezultat creșterea dramatică a cererii miocardice de O₂. Datele epidemiologice preclinice, translaționale și clinice au demonstrat toate anomalii ale funcției arterei coronare care pot duce la ischemie miocardică în absența obstrucției aterosclerotice. Cu toate acestea, până în prezent, terapiile propuse pentru a aborda acest sindrom important par a fi insuficiente. O perspectivă suplimentară asupra patobiologiei ischemiei în aceste circumstanțe poate duce la noi direcții terapeutice. În al doilea rând, deși este clar că o abordare inițială a terapiei medicale preventive secundare și revascularizare coronariană, atunci când este necesar, este cea mai bună abordare pentru majoritatea pacienților cu SIHD, există subseturi de pacienți cu indicatori de risc deosebit de ridicat pentru care revascularizarea coronariană ar părea logică. Cu toate acestea, echilibrul clinic rămâne în ceea ce privește dacă astfel de pacienți, inclusiv cei cu ischemie moderată sau severă la teste neinvazive, ar trebui să fie supuși în mod obișnuit revascularizare coronariană în absența simptomelor care sunt refractare la terapia medicală. În al treilea rând, dovezile definitive pentru a ghida gestionarea pacienților cu SIHD și alte boli structurale de inimă, în special, disfuncția VS concomitentă și boala valvulară mitrală, rămân evazive. În opinia noastră, revascularizarea completă, de obicei chirurgicală, rămâne rezonabilă pentru pacienții cu CAD multivasale, disfuncție VS și miocard viabil, în special atunci când există dovezi obiective de ischemie. Cu toate acestea, studii recente au contestat acest punct de vedere. În ciuda experienței noastre bogate cu SIHD, rămân întrebări importante fără răspuns.

Referințe

Boala coronariană stabilă

Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al: Ateroscleroza coronariană obstructivă și boala cardiacă ischemică: o legătură evazivă! J Am Coll Cardiol 60:951, 2012.

Pepine CJ, Douglas PS: Regândirea bolii cardiace ischemice stabile: Este acesta începutul unei noi ere? J Am Coll Cardiol 60:957, 2012.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2014: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 129:e28, 2014.

Asociația Americană a Inimii: Statistica Internațională a Bolilor Cardiovasculare. Dallas, Asociația Americană a Inimii, 2009.

Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW și colab: Evaluarea stării activității și a supraviețuirii conform clasificării anginei pectorale a Societății Canadei de Cardiovasculare. Can J Cardiol 25:e225, 2009.

Morrow DA: Predicția riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă. Circulație 121:2681, 2010.

Rosen SD: De la inimă la creier: geneza și procesarea durerii cardiace. Can J Cardiol 28:S7, 2012.

Qin C, Du JQ, Tang JS și colab.: Bradikinina este implicată în medierea nocicepției cardiace în timpul ischemiei prin neuronii spinali toracici superiori. Curr Neurovasc Res 6:89, 2009.

Regitz-Zagrosek V: Sex și diferențe de gen în simptomele ischemiei miocardice. Eur Heart J 32:3064, 2011.

Testare neinvazivă

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD și colab: Managementul lipoproteinelor la pacienții cu risc cardiometabolic: Raportul conferinței de consens de la Asociația Americană de Diabet și Fundația American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 51:1512, 2008.

Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P și colab.: Lipide majore, apolipoproteine și risc de boală vasculară. JAMA 302:1993, 2009.

Rosenson RS, Hurt-Camejo E: Enzimele fosfolipazei A2 și riscul de ateroscleroză. Eur Heart J 33:2899, 2012.

Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ și colab.: Recomandarea grupului de consens pentru încorporarea testării fosfolipazei A2 asociate lipoproteinelor în ghidurile de evaluare a riscului de boli cardiovasculare. Am J Cardiol 101:51F, 2008.

O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD și colab.: Studiu de proiectare și justificare pentru stabilizarea plăcuțelor folosind Darapladib-Tromboliza în infarctul miocardic (SOLID-TIMI 52) studiu la pacienții după un sindrom coronarian acut. *Am Heart J* 162:613, 2011.

White H, Held C, Stewart R, și colab: Designul studiului și justificarea rezultatelor clinice ale studiului STABILITY (STabilizarea plăcii aterosclerotice prin inițierea terapiei darapladib) care compară darapladib versus placebo la pacienții cu boală coronariană. *Am Heart J* 160:655, 2010.

Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A și colab.: Homocisteină și reclasificarea riscului de boli cardiovasculare. *J Am Coll Cardiol* 58:1025, 2011.

Zhou YH, Tang JY, Wu MJ și colab.: Efectul suplimentării cu acid folic asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *PLoS ONE* 6:e25142, 2011.

Ridker PM: Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate, imagistica vasculară și placa vulnerabilă: Mai multe dovezi pentru a susține studiile de terapie antiinflamatoare pentru reducerea riscului cardiovascular. *Circ Cardiovasc Imaging* 4:195, 2011.

Buckley DI, Fu R, Freeman M și colab.: proteina C-reactivă ca factor de risc pentru boala coronariană: o revizuire sistematică și meta-analize pentru grupul operativ al serviciilor preventive din SUA. *Ann Intern Med* 151:483, 2009.

Greenland P, Lloyd-Jones D: Definirea unei abordări raționale a screening-ului pentru risc cardiovascular la pacienții asimptomatici. *J Am Coll Cardiol* 52:330, 2008.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA și colab: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. *N Engl J Med* 359:2195, 2008.

Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al: 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnostic and treatment of dyslipidemia and preventing of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations. *Can J Cardiol* 25:567, 2009.

Lansky A, Elashoff MR, Ng V, și colab: Un scor de expresie genetică bazată pe sânge specific de gen pentru evaluarea bolii coronariene obstructive la pacienții nediabetici: Rezultatele studiului personalizat de evaluare și diagnosticare a riscurilor în arborele coronarian (PREDICT). *Am Heart J* 164:320, 2012.

Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS și colab.: Un test cardiac sensibil al troponinei T în boala coronariană stabilă. *N Engl J Med* 361:2538, 2009.

de Lemos JA, Morrow DA, deFilippi CR: Testele de troponine foarte sensibile și comunitatea de cardiologie: O relație de dragoste/ura? *Clin Chem* 57:826, 2011.

Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA și colab.: Valoarea prognostică a peptidelor natriuretice de tip B la pacienții cu boală coronariană stabilă: Procesul PEACE. *J Am Coll Cardiol* 50:205, 2007.

Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Evaluarea biomarkerilor multipli ai stresului cardiovascular pentru predicția riscului și ghidarea terapiei medicale la pacienții cu boală coronariană stabilă. *Circulație* 125:233, 2012.

Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al: factor de diferențiere de creștere-15 și riscul de evenimente recurente la pacienții stabilizați după sindromul coronarian acut: observații din PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:203, 2011.

Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA și colab.: Galectina-3 și dezvoltarea insuficienței cardiace după sindromul coronarian acut: experiență pilot de la PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem* 58:267,

2012.

Sharma K, Kohli P, Gulati M: O actualizare privind testele de stres la efort. *Curr Probl Cardiol* 37:177, 2012.

Bourque JM, Beller GA: Imagistica de perfuzie miocardică de stres pentru evaluarea prognosticului: o actualizare. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:1305, 2011.

Gibbons RJ: Diagnosticul neinvaziv și evaluarea prognosticului în boala coronariană cronică: testarea de stres cu și fără perspectivă imagistică. *Circ Cardiovasc Imaging* 1:257, 2008.

Marcassa C, Bax JJ, Bengel F și colab: Valoarea clinică, rentabilitatea și siguranța scintigrafiei de perfuzie miocardică: o declarație de poziție. *Eur Heart J* 29:557, 2008.

Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A și colab.: Declarație de consens de experți în ecocardiografie de stres—Rezumat executiv. Asociația Europeană de Ecocardiografie (EAE) (o sucursală înregistrată a ESC). *Eur Heart J* 30:278, 2009.

Cullen MW, Pellikka PA: Progrese recente în ecocardiografia de stres. *Curr Opin Cardiol* 26:379, 2011.

Schwittler J, Wacker CM, van Rossum AC, și colab.: MR-IMPACT: Comparația rezonanței magnetice cardiace de perfuzie cu tomografia computerizată cu emisie de foton unic pentru detectarea bolii coronariene într-un studiu multicentric, multiventor, randomizat. *Eur Heart J* 29:480, 2008.

Techasith T, Cury RC: Perfuzia CT miocardică de stres: o actualizare și o perspectivă de viitor. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:905, 2011.

Kohli P, Gulati M: Testarea de stres la efort la femei: revenirea la elemente de bază. *Tiraj* 122:2570, 2010.

Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH și colab.: Eficacitatea comparativă a electrocardiografiei de efort cu sau fără tomografie computerizată cu emisie de foton unic de perfuzie miocardică la femeile cu suspiciune de boală coronariană: rezultate din studiul Care este metoda optimă pentru evaluarea ischemiei la femei (FEMEI). *Circulație* 124:1239, 2011.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată: Rezumat executiv. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare. *Circulație* 124:2574, 2011.

Williams MC, Reid JH, McKillop G și colab.: Abordarea imagistică completă a CT cardiacă și coronariană în evaluarea bolii coronariene. *Heart* 97:1198, 2011.

Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al: ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 document de consens de experți privind angiografia tomografică computerizată coronariană: un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți. *Tiraj* 121:2509, 2010.

Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al: documentul de consens de experți clinici ACCF/AHA 2007 privind scorul de calciu în arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea globală a riscului cardiovascular și în evaluarea pacienților cu dureri toracice: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA pentru a actualiza documentul de expertiză al Comitetului de expertiză pentru a actualiza Tomografia computerizată). *Circulație* 115:402, 2007.

Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M și colab.: Imagistica neinvazivă a arterelor coronare: angiografie prin rezonanță magnetică și angiografie cu tomografie computerizată multidetector: o declarație științifică a Comitetului American Heart Association pentru Imagistica și Intervenția Cardiovasculară al Consiliului pentru Radiologie și Intervenție Cardiovasculară și a Consiliilor pentru Cardiologie Clinică și Cardiovasculară Young. *Circulație* 118:586, 2008.

Blankstein R, DeVore AD: Selectarea unui studiu imagistic neinvaziv după un test de efort neconcludent. *Tiraj* 122:1514, 2010.

Di Carli MF, Hachamovitch R: Noua tehnologie pentru evaluarea neinvazivă a bolii coronariene. *Circulație* 115:1464, 2007.

Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA: Imagistica hibridă cardiacă. *Eur Heart J* 32:2100, 2011.

Către AC, Desai MY: Rolul imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă în evaluarea cardiomiopatiilor ischemice și nonischemice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10:223, 2012.

Nabi F, Malaty A, Shah DJ: Rezonanța magnetică cardiacă de stres. *Curr Opin Cardiol* 26:385, 2011.

Joshi FR, Lindsay AC, Obaid DR și colab.: Imagistica non-invazivă a aterosclerozei. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13:205, 2012.

Cateterizare, angiografie și arteriografie coronariană

Claessen BE, Maehara A, Fahy M, et al: Plaque composition by intravascular ultrasound and distal embolization after percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Imaging 5:S111, 2012.

Chan PH, Alegria-Barrero E, Di Mario C: Instrumente și tehnici: Ecografia intravasculară și tomografie cu coerență optică. Intervenția Euro 7:1343, 2012.

Puri R, Worthley MI, Nicholls SJ: Imagistica intravasculară a plăcii coronare vulnerabile: concepte actuale și viitoare. Nat Rev Cardiol 8:131, 2011.

Falk E, Wilensky RL: Predicția evenimentelor coronariene prin imagistica intravasculară. JACC Cardiovasc Imaging 5:S38, 2012.

De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B și colab: PCI ghidat de rezerve de flux fracțional versus terapia medicală în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 367:991, 2012.

Pijls NH, Sels JW: Măsurarea funcțională a stenozei coronariene. J Am Coll Cardiol 59:1045, 2012.

Nichols L, Lagana S, Parwani A: Anevrismul arterei coronare: o revizuire și ipoteză privind etiologia. Arch Pathol Lab Med 132:823, 2008.

Ishikawa Y, Akasaka Y, Suzuki K și colab.: Proprietăți anatomice ale punții miocardice predispozitive la infarctul miocardic. Circulație 120:376, 2009.

Tang K, Wang L, Shi R, și colab: Rolul imagistică de perfuzie miocardică în evaluarea pacienților cu punte miocardică. J Nucl Cardiol 18:117, 2011.

Istoria naturală și stratificarea riscurilor

Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C și colab.: Prevalența anginei săptămânale în rândul pacienților cu angină cronică stabilă în practicile de îngrijire primară: studiul CADENCE (Boala arterei coronare în practică generală). Arch Intern Med 169:1491, 2009.

Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW și colab.: Ratele evenimentelor cardiovasculare pe un an la pacienții ambulatori cu aterotromboză. JAMA 297:1197, 2007.

Morrow DA: Predicția riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă. Circulație 121:2681, 2010.

Arena R, Myers J, Williams MA, și colab: Evaluarea capacității funcționale în setările clinice și de cercetare: o declarație științifică a Comitetului pentru exercițiu, reabilitare și prevenire a Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Cardiologie Clinică și al Consiliului pentru Nursing Cardiovascular. Circulație 116:329, 2007.

McCully RB, Pellikka PA, Hodge DO și colab.: Aplicabilitatea criteriilor de adecvare pentru imagistica de stres: Asemănări și diferențe între ecocardiografia de stres și criteriile de imagistică de perfuzie miocardică computerizată cu emisie de foton. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:213, 2009.

Serruys PW, Onuma Y, Garg S și colab.: Evaluarea scorului SYNTAX în studiul Syntax. *Intervenția Euro* 5:50, 2009.

Management medical

Drozda J Jr, Messer JV, Spertus J, și colab.: Măsuri de performanță ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 pentru adulții cu boală coronariană și hipertensiune arterială: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Performance Measures și al Asociației Medicale Americane-Consortiul Medicilor pentru Îmbunătățirea Performanței. *Circulație* 124:248, 2011.

Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. *Circulație* 124:2458, 2011.

Go AS, Bauman M, Coleman King SM, et al: O abordare eficientă a controlului hipertensiunii arteriale. Un aviz științific de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. *Hipertensiune arterială* 63:878, 2014.

Laurent S, Schlaich M, Esler M: noi medicamente, proceduri și dispozitive pentru hipertensiune arterială. *Lancet* 380:591, 2012.

Efectele controlului intens al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. Studiul ACCORD. *Grupa N Engl J Med* 362:1575, 2010.

Kahn R, Robertson RM, Smith R și colab: Impactul prevenției asupra reducerii poverii bolilor cardiovasculare. *Circulație* 118:576, 2008.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* (în presă). doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* (în presă). doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.

Mora S, Buring JE, Ridker PM, et al: Asocierea colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate cu evenimente cardiovasculare incidente la femei, prin nivelurile de colesterol cu

densitate scăzută a lipoproteinelor și apolipoproteinei B100: un studiu de cohortă. Ann Intern Med 155:742, 2011.

Investigatorii AIM-HIGH: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine. N Engl J Med 365:2255, 2011.

Grupul de colaborare HPS-2 THRIVE: studiu randomizat controlat cu placebo HPS2-THRIVE la 25 673 de pacienți cu risc crescut de niacină/loropirant ER: designul studiului, rezultatele prespecificate ale mușchilor și ficatului și motivele pentru întreruperea tratamentului din studiu. Eur Heart J 34:1279, 2013.

Iacob AO, Choudhury RP: țintirea HDL-colesterolului pentru a reduce riscul cardiovascular rezidual. Current Opin Lipidol 23:172, 2012.

Choudhury RP, Ruparelia N: Lipoproteine cu densitate mare și boli cardiovasculare: parcelele se îngroașă. Inima 99:222, 2013.

Avitabile NA, Banka A, Fonseca VA: Controlul glucozei și rezultatele cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat: Lecții învățate din megatrials. Heart Fail Clin 8:513, 2012.

79a. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E și colab.: Saxagliptin și rezultate cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 369:1317, 2013.

79b. White WB, Cannon CP, Heller SR și colab.: Alogliptin după sindromul coronarian acut la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 369:1327, 2013.

Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D și colab.: Intervenții pentru promovarea activității fizice și modificări ale stilului de viață alimentar pentru reducerea factorului de risc cardiovascular la adulți: o declarație științifică de la American Heart Association. Circulație 122:406, 2010.

Mora S, Cook N, Buring JE, et al: Activitatea fizică și riscul redus de evenimente cardiovasculare: mecanisme potențiale de mediere. Circulație 116:2110, 2007.

Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ și colab.: Exerciții și evenimente cardiovasculare acute care pun riscurile în perspectivă: o declarație științifică a Consiliului American Heart Association pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism și Consiliul pentru Cardiologie Clinică. Circulație 115:2358, 2007.

Wenger NK: Starea actuală a reabilitării cardiace. J Am Coll Cardiol 51:1619, 2008.

Rao G, Burke LE, Spring BJ și colab.: Strategii noi și emergente de gestionare a greutății pentru setările ambulatorie aglomerate: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, aprobată de Societatea de Medicină Comportamentală. Circulație 124:1182, 2011.

Libby P: Inflamație în ateroscleroză. Arterioscler Thromb Vasc Biol 32:2045, 2012.

Ridker PM: Testarea ipotezei inflamatorii a aterotrombozei: Rațiune științifică pentru Trialul de Reducere a Inflamației Cardiovasculare (CIRT). J Thromb Haemost 7 (Suppl 1):332, 2009.

Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, și colab: Inhibarea interleukin-1beta și prevenirea evenimentelor cardiovasculare recurente: justificarea și proiectarea studiului privind rezultatele trombozei antiinflamatorii Canakinumab (CANTOS). Am Heart J 162:597, 2011.

Bhatt DL, Flather MD, Hacke W și colab.: Pacienți cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică simptomatică în studiul CHARISMA. J Am Coll Cardiol 49:1982, 2007.

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 366:1404, 2012.

Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al: Vorapaxar pentru prevenirea secundară a evenimentelor trombotice pentru pacienții cu infarct miocardic anterior: O analiză de subgrup prespecificată a studiului TRA 2 grade P-TIMI 50. Lancet 380:1317, 2012.

Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, și colab.: Motivația și designul studiului de terapie antiagregantă duală, un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb pentru a evalua eficacitatea și siguranța a 12 față de 30 de luni de terapie antiplachetă dublă la subiecții supuși unei intervenții percutanate coronariene, fie pentru tratamente metalice-barente, fie cu medicamente. leziuni ale arterei coronare. Am Heart J 160:1035, 2010.

Bangalore S, Steg G, Deedwania P, și colab: Utilizarea beta-blocantelor și rezultatele clinice la pacienții stabili în ambulatoriu, cu și fără boală coronariană. JAMA 308:1340, 2012.

Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, et al: Protecția cardiovasculară folosind beta-blocante: O revizuire critică a dovezilor. J Am Coll Cardiol 50:563, 2007.

Johnson JA, Liggett SB: Farmacogenomica cardiovasculară a semnalizării receptorilor adrenergici: Implicații clinice și direcții viitoare. Clin Pharmacol Ther 89:366, 2011.

Patarroyo Aponte MM, Francis GS: Efectul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și al antagoniștilor receptorilor de angiotensină în prevenirea aterosclerozei. Curr Cardiol Rep 14:433, 2012.

Brugts JJ, Isaacs A, Boersma E și colab.: Determinanții genetici ai beneficiului tratamentului ai perindoprilului inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu boală coronariană stabilă. Eur Heart J 31:1854, 2010.

Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al: Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med 358:1547, 2008.

Debreceeni B, Debreceeni L: De ce suplimentele cu vitamina B care scad homocisteina și vitamina E antioxidantă par a fi ineficiente în prevenirea bolilor cardiovasculare? Cardiovasc Ther 30:227, 2012.

Levonen AL, Vahakangas E, Koponen JK și colab.: Terapia genică antioxidantă pentru bolile cardiovasculare: starea actuală și perspectivele viitoare. Circulație 117:2142, 2008.

Rutledge T, Vaccarino V, Johnson BD și colab.: Depresia și costurile de îngrijire a sănătății cardiovasculare în rândul femeilor cu suspiciune de ischemie miocardică: rezultate prospective ale studiului WISE (Evaluarea sindromului ischemic al femeilor). J Am Coll Cardiol 53:176, 2009.

Wang JT, Hoffman B, Blumenthal JA: Managementul depresiei la pacienții cu boală coronariană: asociere, mecanisme și implicații ale tratamentului pentru pacienții cu depresie cardiacă. Expert Opin Pharmacother 12:85, 2011.

Smolderen KG, Spertus JA, Reid KJ, și colab: Asociația simptomelor și biomarkerilor depresive somatice și cognitive în infarctul miocardic acut: Perspective din cercetarea translațională care investighează disparitățile subiacente în registrul de stare de sănătate a pacienților cu infarct miocardic acut. Biol Psychiatry 71:22, 2012.

Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, și colab.: Depresie și boli coronariene: Recomandări pentru screening, trimitere și tratament: un consilier științific de la Comitetul de Prevenire al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Asistenta Cardiovasculară, Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire și Consiliul Interdisciplinar pentru Cercetarea Calității: Psihiatrie și Asociația Americană de Outcomes. Circulație 118:1768, 2008.

Smolderen KG, Buchanan DM, Amin AA și colab.: Lecții din lumea reală din implementarea unui protocol de screening a depresiei la pacienții cu infarct miocardic acut: Implicații pentru avizul de screening al depresiei Asociației Americane de Inimă. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 4:283, 2011.

Slopen N, Glynn RJ, Buring JE, și colab: tulpina locurilor de muncă, nesiguranța locului de muncă și bolile cardiovasculare incidente în Studiul privind sănătatea femeilor: Rezultatele unui studiu prospectiv de 10 ani. PLoS ONE 7:e40512, 2012.

Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al: Exercițiul și tratamentul farmacologic al simptomelor depresive la pacienții cu boală coronariană: Rezultatele studiului UPBEAT (Înțelegerea beneficiilor prognostice ale exercițiului și terapiei antidepresive). J Am Coll Cardiol 60:1053, 2012.

Franklin BA, Cushman M: Progrese recente în cardiologia preventivă și medicina stilului de viață: o serie tematică. Circulație 123:2274, 2011.

Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG și colab: Activitate sexuală și boli cardiovasculare: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:1058, 2012.

Managementul farmacologic al anginei

Frishman WH: Cincizeci de ani de blocaj beta-adrenergic: O epocă de aur în medicina clinică și farmacologia moleculară. *Am J Med* 121:933, 2008.

Munzel T, Gori T: Nebivolol: Blocantul receptorilor beta-adrenergici oarecum diferit. *J Am Coll Cardiol* 54:1491, 2009.

Cresci S, Dorn GW 2nd, Jones PG și colab.: Variantele genei căii adrenergice influențează rezultatele legate de betablocante după sindromul coronarian acut într-o manieră specifică rasei. *J Am Coll Cardiol* 60:898, 2012.

Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A și colab.: Metoprololul în comparație cu carvedilolul deteriorează funcția endotelială stimulată de insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 - un studiu randomizat. *Cardiovasc Diabetol* 9:21, 2010.

Falskov B, Hermann TS, Raunso J, et al: Funcția endotelială nu este afectată de schimbarea dintre carvedilol și metoprolol la pacienții cu insuficiență cardiacă - un studiu randomizat. *Cardiovasc Diabetol* 10:91, 2011.

Frishman WH: Blocanți ai canalelor de calciu: diferențe între subclase. *Am J Cardiovasc Drugs* 7 (Suppl 1):17, 2007.

Preston Mason R: Efectele pleiotrope ale blocantelor canalelor de calciu. *Curr Hypertens Rep* 14:293, 2012.

Luscher TF, Pieper M, Tendera M și colab.: Un studiu randomizat controlat cu placebo privind efectul nifedipinei asupra funcției endoteliale coronariene și formării plăcilor la pacienții cu boală coronariană: Studiul ENCORE II. *Eur Heart J* 30:1590, 2009.

Bangalore S, Parkar S, Messerli FH: Antagoniști de calciu cu acțiune lungă la pacienții cu boală coronariană: O meta-analiză. *Am J Med* 122:356, 2009.

Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD și colab.: Strategia de tratament bazată pe eliberare susținută de verapamil este echivalentă cu strategia de tratament pe bază de atenolol la reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic anterior: un substudiu INTERNATIONAL Verapamil SR-Trandolapril (INVEST). *Am Heart J* 156:241, 2008.

Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancina G, et al: INVEST revizuit: Revizuirea constatărilor din Studiul Internațional Verapamil SR-Trandolapril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 7:1329, 2009.

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie, Medicină Preventivă și

Colegiul American de Chirurgie, Medicină Preventivă. Asociația, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj 126:e354, 2012.

Zhou RH, Frishman WH: Efectele antiplachetare ale nitraților: are semnificație clinică la pacienții cu boli cardiovasculare? *Cardiol Rev* 18:198, 2010.

Munzel T, Daiber A, Gori T: Terapia cu nitrați: Aspecte noi privind acțiunea moleculară și toleranța. *Circulație* 123:2132, 2011.

Beretta M, Wolkart G, Schernthaner M și colab.: Bioactivarea vasculară a nitroglicerinei este catalizată de aldehida dehidrogenază-2 citosolic. *Circ Res* 110:385, 2012.

Munzel T, Daiber A, Gori T: Terapia cu nitrați: Aspecte noi privind acțiunile moleculare și toleranța. *Circulație* 123:2132, 2011.

Knorr M, Hausding M, Kroller-Schuhmacher S, et al: Disfuncția endotelială indusă de nitroglicerină și toleranța implică fosforilarea adversă și S-glutationilarea sintetazei de oxid nitric endotelial: Efecte benefice ale terapiei cu telmisartanul blocant al receptorilor AT1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:2223, 2011.

Lisi M, Oelze M, Dragoni S și colab.: Protecție cronică împotriva ischemiei și disfuncției endoteliale induse de reperfuzie în timpul terapiei cu diferiți nitrați organici. *Clin Res Cardiol* 101:453, 2012.

Sossalla S, Maier LS: Rolul ranolazinei în angină, insuficiență cardiacă, aritmii și diabet. *Pharmacol Ther* 133:311, 2012.

Stone PH, Chaitman BR, Stocke K și colab.: Mecanismul de acțiune anti-ischemic al ranolazina în boala cardiacă ischemică stabilă. *J Am Coll Cardiol* 56:934, 2010.

Boden WE: Ranolazina și efectele sale anti-ischemice: Revizuirea unei vechi paradigme mecaniciste? *J Am Coll Cardiol* 56:943, 2010.

Beyder A, Strege PR, Reyes S, et al: Ranolazina scade mecanosensibilitatea canalului ionic de sodiu dependent de voltaj Na(v)1.5: Un mecanism nou de acțiune a medicamentului. *Circulație* 125:2698, 2012.

Pelliccia F, Pasceri V, Marazzi G și colab.: Un studiu pilot randomizat al ranolazinei pentru reducerea daunelor miocardice în timpul intervenției coronariene percutanate electiv. *Am Heart J* 163:1019, 2012.

Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, și colab: Efectele ranolazinei asupra evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST: studiul randomizat MERLIN-TIMI 36. *JAMA* 297:1775, 2007.

Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, și colab: Eficacitatea ranolazinei la pacienții cu observații de angină cronică din MERLIN-TIMI randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo

(Eficiență metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în tridromurile coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST). J Am Coll Cardiol 53:1510, 2009.

Mega JL, Hochman JS, Scirica BM, et al: Clinical features and outcomes of women with instable ischemic heart disease: Observations from Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarct 36 (MERLIN-TIMI). Tiraj 121:1809, 2010.

Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al: Ranolazina ameliorează angina pectorală la femeile cu dovezi de ischemie miocardică, dar fără boală coronariană obstructivă. JACC Cardiovasc Imaging 4:514, 2011.

Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S și colab.: Baza electrofiziologică pentru acțiunile antiaritmice ale ranolazinei. Ritmul inimii 8:1281, 2011.

Scirica BM, Morrow DA, Hod H, și colab.: Efectul ranolazinei, un agent antianginos cu proprietăți electrofiziologice noi, asupra incidenței aritmiilor la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST: rezultate din eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindromul coronarian non-denivelat în sindromul coronarian miofarocoronar non-denivelat36. (MERLIN-TIMI 36) studiu controlat randomizat. Circulație 116:1647, 2007.

Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C: Strategia de blocare a canalelor de sodiu selectivă atrială pentru suprimarea fibrilației atriale: ranolazină versus propafenonă. J Pharmacol Exp Ther 340:161, 2012.

Bunch TJ, Mahapatra S, Murdock D și colab.: Ranolazina reduce sarcina tahicardiei ventriculare și șocurile ICD la pacienții cu șocuri ICD refractare la medicamente. Pacing Clin Electrophysiol 34:1600, 2011.

Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al: Evaluarea efectelor glicometabolice ale ranolazinei la pacienții cu și fără diabet zaharat în studiul controlat randomizat MERLIN-TIMI 36. Circulație 119:2032, 2009.

Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK și colab.: Efectul ranolazinei asupra A1C și a nivelurilor de glucoză la pacienții cu hiperglicemie cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a ST. Diabetes Care 33:1163, 2010.

Ferrari R, Ceconi C: Inhibarea selectivă și specifică I(f) cu ivabradină: noi perspective pentru tratamentul bolilor cardiovasculare. Expert Rev Cardiovasc Ther 9:959, 2011.

Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T: Eficacitatea inhibitorului curenți I(f) ivabradinei la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă care primesc terapie cu beta-blocant: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 4 luni. Eur Heart J 30:540, 2009.

Majewski S, Slomka S, Zielinska-Wyderkiewicz E și colab.: Eficacitatea scăderii frecvenței cardiace și siguranța respiratorie a ivabradinei la pacienții cu boală obstructivă a căilor

respiratorii: un studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Cardiovasc Drugs 12:179, 2012.

Tendera M, Talajic M, Robertson M și colab.: Siguranța ivabradinei la pacienții cu boală coronariană și disfuncție sistolică a ventriculului stâng (din substudiul BEAUTIFUL Holter). Am J Cardiol 107:805, 2011.

Fox K, Ford I, Steg PG și colab.: Relația dintre tratamentul cu ivabradină și rezultatele cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng cu angină limitativă: o analiză de subgrup a studiului BEAUTIFUL randomizat, controlat. Eur Heart J 30:2337, 2009.

Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al: Ivabradina și rezultatele în insuficiența cardiacă cronică (SHIFT): Un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 376:875, 2010.

Horinaka S: Utilizarea nicorandilului în bolile cardiovasculare și optimizarea acestuia. Droguri 71:1105, 2011.

Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A și colab.: Comparația eficacității trimetazidinei cu alternative terapeutice în angina pectorală stabilă: o meta-analiză de rețea. Cardiologie 120:59, 2011.

Zhang L, Lu Y, Jiang H, și colab.: Utilizarea suplimentară a trimetazidinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol 59:913, 2012.

Manchanda A, Soran O: Contrapulsatie externa imbunatatita si directii viitoare: pas dincolo de managementul medical pentru pacientii cu angina si insuficienta cardiaca. J Am Coll Cardiol 50:1523, 2007.

Casey DP, Beck DT, Nichols WW și colab: Efectele contrapulsării externe îmbunătățite asupra rigidității arteriale și a cererii miocardice de oxigen la pacienții cu angină pectorală cronică. Am J Cardiol 107:1466, 2011.

Andrell P, Yu W, Gersbach P, et al: Efectele pe termen lung ale stimulării măduvei spinării asupra simptomelor anginei și a calității vieții la pacienții cu angină pectorală refractară - Rezultatele studiului European Angina Registry Link Study (EARL). Heart 96:1132, 2010.

Borjesson M, Andrell P, Mannheimer C: Stimularea măduvei spinării pentru tratamentul pe termen lung al anginei pectorale severe: Ce spun dovezile? Future Cardiol 7:825, 2011.

Taylor RS, De Vries J, Buchser E și colab.: Stimularea măduvei spinării în tratamentul anginei refractare: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. BMC Cardiovasc Dis 9:13, 2009.

Intervenție coronariană percutanată

Lamy A, Natarajan M, Yusuf S: Tratament medical, PCI sau CABG pentru boala coronariană? BMJ 342:d966, 2011.

Mancini GB, Bates ER, Maron DJ și colab: Rezultate cantitative ale angiografiei inițiale și intervenției coronariene percutanate în studiul COURAGE. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:320, 2009.

Mancini GB, Hartigan PM, Bates ER și colab.: Progresia bolii angiografice și riscul rezidual de evenimente cardiovasculare în timpul tratamentului medical optim: Observații din studiul COURAGE. *Circ Cardiovasc Interv* 4:545, 2011.

Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G și colab.: Intervenția coronariană percutanată a stenozei ne semnificative funcționale: urmărirea pe 5 ani a studiului DEFER. *J Am Coll Cardiol* 49:2105, 2007.

Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al: Rezerva de flux fracționată versus angiografie pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate. *N Engl J Med* 360:213, 2009.

Dixon SR, Grines CL, O'Neill WW: Anul în cardiologie intervențională. *J Am Coll Cardiol* 53:2080, 2009.

Jeremias A, Kleiman NS, Nassif D și colab.: Prevalența și semnificația prognostică a creșterii troponinei cardiace preprocedurale în rândul pacienților cu boală coronariană stabilă supuși intervenției coronariene percutanate: Rezultatele evaluării stenturilor cu eluare a medicamentelor și a registrului de evenimente ischemice. *Circulație* 118:632, 2008.

Malenka DJ, Kaplan AV, Lucas FL și colab.: Rezultate după stentarea coronariană în era bare-metal vs era stenturi cu eluție de medicamente. *JAMA* 299:2868, 2008.

Katritsis DG, Ioannidis JP: Intervenția coronariană percutanată versus terapie conservatoare în boala coronariană neacută: o meta-analiză. *Circulație* 111:2906, 2005.

Stergiopoulos K, Brown DL: Implantarea inițială a stentului coronarian cu terapie medicală vs terapia medicală singură pentru boala coronariană stabilă: Meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Arch Intern Med* 172:312, 2012.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Terapia medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă. *N Engl J Med* 356:1503, 2007.

Boden WE: Care este mai durabil - FAME sau CURAJ? *N Engl J Med* 367:1059, 2012.

Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ și colab.: Terapia medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: Rezultatele rezultatelor clinice utilizând revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE) substudiu nuclear. *Circulație* 117:1283, 2008.

Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ și colab.: Rezultatele și rezultatele imagistice de perfuzie miocardică de stres inițial la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă randomizați la terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată. *Am Heart J* 164:243, 2012.

Thomas S, Gokhale R, Boden WE, et al: O meta-analiză a studiilor controlate randomizate care compară intervenția coronariană percutanată cu terapia medicală în angina pectorală stabilă. *Can J Cardiol* 29:472, 2013.

Frye RL, August P, Brooks MM, și colab.: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala coronariană. *N Engl J Med* 360:2503, 2009.

Teo KK, Sedlis SP, Boden WE și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată la pacienții vârstnici cu boală coronariană stabilă: o analiză de subgrup prespecificată a studiului COURAGE (Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol* 54:1303, 2009.

Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și boală cronică de rinichi. *Am J Cardiol* 104:1647, 2009.

Chirurgie de bypass coronarian

Taggart DP: PCI sau CABG în boala coronariană? *Lancet* 373:1150, 2009.

Wijns W, Kolh P, Danchin N și colab.: Ghid privind revascularizarea miocardică. *Eur Heart J* 31:2501, 2010.

Hillis LD, Smith PK, Anderson JL și colab.: 2011 Ghid ACCF/AHA pentru chirurgia grefă de bypass coronarian: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 124:e652, 2011.

Bonatti J, Schachner T, Bonaros N și colab.: Bypass coronarian total asistat robotic endoscopic. *Circulație* 124:236, 2011.

Grover FL: Starea actuală a bypass-ului coronarian fără pompă. *N Engl J Med* 366:1541, 2012.

Lapierre H, Chan V, Sohmer B, și colab.: Bypass coronarian minim invaziv printr-o toracotomie mică versus off-pomp: Un studiu de caz. *Eur J Cardiothorac Surg* 40:804, 2011.

Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, și colab.: Chirurgie de bypass a arterei coronare on-pump versus off-pomp. *N Engl J Med* 361:1827, 2009.

Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, și colab.: Grefa de bypass coronarian off-pump sau on-pump la 30 de zile. *N Engl J Med* 366:1489, 2012.

Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, et al: Off-pump vs on-pump coronarian bypass surgery: O meta-analiză și meta-regresie actualizate a studiilor randomizate. *Eur Heart J* 33:1257, 2012.

Takagi H, Matsui M, Umemoto T: Bypass-ul coronarian fără pompă poate crește mortalitatea tardivă: o meta-analiză a studiilor randomizate. *Ann Thorac Surg* 89:1881, 2010.

Takagi H, Matsui M, Umemoto T: Permeabilitate mai scăzută a grefei după grefa de bypass a arterei coronare fără pompă decât pe pompă: O meta-analiză actualizată a studiilor randomizate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:e45, 2010.

Narasimhan S, Srinivas VS, DeRose JJ, Jr: Revascularizare coronariană hibridă: o revizuire. *Cardiol Rev* 19:101, 2011.

Taggart DP, Altman DG, Gray AM și colab.: Studiu randomizat pentru compararea grefei de bypass a arterei coronare mamare interne bilaterale și unice: rezultatele pe 1 an ale studiului de revascularizare arterială (ART). *Eur Heart J* 31:2470, 2010.

Kappetein AP: Artera mamară bilaterală vs. grefarea arterei mamare unice: Rezultate timpurii promițătoare: Dar se va termina meciul cu destui jucători? *Eur Heart J* 31:2444, 2010.

Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA și colab.: Grefa de arteră toracică internă bilaterală este asociată cu o supraviețuire semnificativ îmbunătățită pe termen lung, chiar și în rândul pacienților diabetici. *Ann Thorac Surg* 94:710, 2012.

Filion KB, Pilote L, Rahme E și colab.: Utilizarea terapiei medicale cardiace perioperatorii în rândul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale de bypass a arterei coronare. *J Card Surg* 23:209, 2008.

Baza de date a Societății Chirurgilor Toracici (www.sts.org).

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. *Eur Heart J* 33:2551, 2012.

Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA și colab.: Rezultate cognitive și neurologice după intervenția chirurgicală de bypass coronarian. *N Engl J Med* 366:250, 2012.

Merie C, Kober L, Olsen PS și colab.: Risc de accident vascular cerebral după grefarea bypassului coronarian: Efectul vârstei și al comorbidităților. *Stroke* 43:38, 2012.

Sun X, Lindsay J, Monsein LH, et al: Leziuni cerebrale silențioase după chirurgia cardiacă: O revizuire: Disfuncție cognitivă și descoperiri imagistice ponderate prin difuzie în imagistica prin rezonanță magnetică. *J Am Coll Cardiol* 60:791, 2012.

Kaw R, Hernandez AV, Masood I, și colab.: Mortalitatea pe termen scurt și lung asociată cu fibrilația atrială de debut după grefa de bypass coronarian: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:1305, 2011.

Kourliouros A, Valencia O, Hosseini MT și colab.: Atorvastatină în doză mare preoperatorie pentru prevenirea fibrilației atriale după intervenția chirurgicală cardiacă: un studiu controlat randomizat. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:244, 2011.

Halonen J, Loponen P, Jarvinen O, și colab: Metoprolol versus amiodarona în prevenirea fibrilației atriale după intervenția chirurgicală cardiacă: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 153:703, 2010.

Mitchell LB: Ghidurile Societății Canade de Cardiovasculare privind fibrilația atrială 2010: Prevenirea și tratamentul fibrilației atriale după intervenția chirurgicală cardiacă. *Can J Cardiol* 27:91, 2011.

Fernando HC, Jaklitsch MT, Walsh GL și colab.: Ghidul de practică al Societății Chirurgilor Toracici privind profilaxia și managementul fibrilației atriale asociate cu chirurgia toracică generală: Rezumat executiv. *Ann Thorac Surg* 92:1144, 2011.

Shaw A: Actualizare cu privire la leziunea renală acută după o intervenție chirurgicală cardiacă. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:676, 2012.

Parolari A, Pesce LL, Pacini D și colab.: Factori de risc pentru leziunea renală acută perioperatorie după chirurgia cardiacă la adulți: Rolul managementului perioperator. *Ann Thorac Surg* 93:584, 2012.

Patel UD, Garg AX, Krumholz HM și colab.: Peptida natriuretică a creierului seric preoperator și riscul de leziune renală acută după intervenția chirurgicală cardiacă. *Circulație* 125:1347, 2012.

Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE, et al: Eficacitatea V-acetilcisteinei în prevenirea leziunii renale după intervenția chirurgicală pe inimă: o revizuire sistematică a studiilor randomizate. *Eur Heart J* 30:1910, 2009.

Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA și colab.: Chirurgie de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. *N Engl J Med* 364:1607, 2011.

Kunadian V, Zaman A, Qiu W: Revascularizare în rândul pacienților cu disfuncție ventriculară stângă severă: O meta-analiză a studiilor observaționale. *Eur J Heart Fail* 13:773, 2011.

Velazquez EJ, Williams JB, Yow E și colab.: Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu cardiomiopatie ischemică tratați prin bypass coronarian versus terapie medicală. *Ann Thorac Surg* 93:523, 2012.

Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 364:1617, 2011.

Bonow RO, Holly TA: Testarea viabilității miocardice: încă viabilă după STICH? *J Nucl Cardiol* 18:991, 2011.

Mohammad RM: Tendințele naționale specifice sexului și grupului etnic în utilizarea grefei de bypass coronarian în Statele Unite. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139:1545, 2010.

Saxena A, Dinh D, Smith JA și colab.: Diferențele de sex în rezultatele după intervenția chirurgicală de bypass coronarian izolat la pacienții australieni: Analiza bazei de date de chirurgie cardiacă a Societății Australasiane de Chirurgie Cardiacă și Toracică. Eur J Cardiothorac Surg 41:755, 2012.

Li Z, Amsterdam EA, Yeo KK și colab.: Operații de bypass coronarian pentru pacienții vârstnici din California, 2003 până în 2008. Ann Thorac Surg 93:1167, 2012.

Saxena A, Dinh DT, Yap CH, et al: Analiza critică a rezultatelor precoce și tardive după intervenția chirurgicală de bypass coronarian izolat la pacienții vârstnici. Ann Thorac Surg 92:1703, 2011.

Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al: Adăugarea fragilității și dizabilității la scorurile de risc pentru chirurgia cardiacă identifică pacienții vârstnici cu risc ridicat de mortalitate sau morbiditate majoră. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:222, 2012.

Zheng H, Xue S, Lian F și colab: Meta-analiză a studiilor clinice care compară bypass-ul arterei coronare cu intervenția coronariană percutanată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Eur J Cardiothorac Surg 43:459, 2013.

Boulton BJ, Kilgo P, Guyton RA și colab.: Impactul disfuncției renale preoperatorii la pacienții supuși bypass-ului coronarian fără pompă versus pe pompă. Ann Thorac Surg 92:595, 2011.

Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP: Concepte actuale privind revascularizarea coronariană la pacienții diabetici. Eur Heart J 32:2748, 2011.

Park DW, Kim YH, Song HG și colab.: Rezultatul pe termen lung al stenturilor versus intervenția chirurgicală de bypass la pacienții diabetici și nondiabetici cu boală a arterei coronariene principale sau multivasale: O analiză comună a 5775 de date individuale ale pacientului. Circ Cardiovasc Interv 5:467, 2012.

van Straten AH, Firanesco C, Soliman Hamad MA, et al: Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: Comparison with a matched general population. Ann Thorac Surg 89:414, 2010.

Venkatachalam S, Shishehbor MH: Managementul bolii carotide la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian: este timpul să ne schimbăm abordarea? Curr Opin Cardiol 26: 480, 2011.

Santos A, Washington C, Rahbar R, și colab.: Rezultatele endarterectomiei carotide în etape și ale grefei de bypass coronarian la pacienții cu boală carotidă și coronariană severă. Ann Vasc Surg 26:102, 2012.

Mahmoudi M, Hill PC, Xue Z, et al: Pacienții cu stenoză asimptomatică severă a arterei carotide nu prezintă un risc mai mare de accident vascular cerebral și mortalitate după intervenția chirurgicală de bypass coronarian. Stroke 42:2801, 2011.

Grey WA: Stentarea arterei carotide înainte de operația cardiacă o cale promițătoare pe un drum plin de noroi? J Am Coll Interv 4:1197, 2011.

Escaned J: Revascularizare secundară după intervenția chirurgicală CABG. Nat Rev Cardiol 9:540, 2012.

Tavilla G, Bruggemans EF: Evitarea sternotomiei în grefarea repetată a bypass-ului coronarian: fezabilitate, siguranță și rezultatul pe termen mediu al tehnicii transabdominale fără pompă folosind artera gastroepiploică dreaptă. J Thorac Cardiovasc Surg 144:124, 2012.

Comparație între intervenția coronariană percutanată

și Chirurgie de bypass arterial coronarian

Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al: Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Engl J Med 366:1467, 2012.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP și colab: Intervenția coronariană percutanată versus grefarea bypass-ului coronarian pentru boala coronariană severă. N Engl J Med 360:961, 2009.

Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ și colab.: Comparație între operația de bypass coronarian cu stentul cu eliberare de medicament pentru tratamentul bolii principale și/sau a trei vase stângi: urmărirea pe 3 ani a studiului SYNTAX. Eur Heart J 32:2125, 2011.

Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP și colab.: Chirurgie de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată la pacienții cu boală cu trei vase și boală coronariană principală stângă: urmărirea pe 5 ani a studiului clinic randomizat SYNTAX. Lancet 381:629, 2013.

Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM și colab.: Chirurgia de bypass a arterei coronare în comparație cu intervențiile coronariene percutanate pentru boala multivasală: O analiză în colaborare a datelor individuale ale pacienților din zece studii randomizate. Lancet 373:1190, 2009.

Anchetatorii BARI: Rezultatele finale de urmărire pe 10 ani din studiul randomizat BARI. J Am Coll Cardiol 49:1600, 2007.

Brooks MM, Boden WE, Frye RL: Implicațiile clinice ale studiilor BARI 2D și COURAGE: Prezentare generală. Coronary Artery Dis 21:383, 2010.

Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet. N Engl J Med 20:367, 2012.

Kamlesh M, Sharp T, Tang C și colab.: intervenție coronariană percutanată versus bypass coronarian la veteranii din SUA cu diabet: studiul VA-CARDS. J Am Coll Cardiol 61:808, 2013.

Vasaiwala S, Williams DO: Revascularizare pentru boala coronariană principală stângă și multivasală în era stent cu eliberare de medicamente: integrarea studiilor recente cu stent cu eluție de medicament. *Curr Cardiol Rep* 14:468, 2012.

Shahzad U, Li G, Zhang Y și colab: Revascularizarea transmiodică induce grefarea celulelor stem mezenchimale în inimile infarctate. *Ann Thorac Surg* 94:556, 2012.

Alte manifestări ale bolii coronariene

Della Rocca DG, Pepine CJ: Câteva gânduri despre dilema continuă a anginei pectorale. *Eur Heart J* (în presă). numai ePub, 2012. doi: 10.1093/eurheartj/ehs225.

Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD și colab.: Prognostic la femeile cu ischemie miocardică în absența bolii coronariene obstructive: rezultate de la National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 109:2993, 2004.

Bugiardini R: Femei, durerea toracică „nespecifică” și angiografiile coronariene normale sau aproape normale nu sunt sinonime cu rezultat favorabil. *Eur Heart J* 27:1387, 2006.

Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL și colab.: Reactivitatea microvasculară coronariană la adenozină prezice un rezultat advers la femeile evaluate pentru rezultate suspectate de ischemie din studiul WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) al National Heart, Lung and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 55:2825, 2010.

Valeriani M, Sestito A, Le Pera D și colab.: Procesarea anormală a durerii corticale la pacienții cu sindrom cardiac X. *Eur Heart J* 26:975, 2005.

Handberg E, Johnson BD, Arant CB și colab: Insuficiența reactivității vasculare coronariene și a capacității funcționale la femei: Rezultatele studiului de evaluare a sindromului ischemic al femeilor NHLBI (WISE). *J Am Coll Cardiol* 47:S44, 2006.

Bugiardini R, Bairey Merz CN: Angina cu artere coronare „normale”: o filozofie în schimbare. *JAMA* 293:477, 2005.

Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ și colab.: Durerea toracică persistentă prezice evenimente cardiovasculare la femeile fără boală coronariană obstructivă: Rezultatele studiului de evaluare a sindromului ischemic al femeilor (WISE) sponsorizat de NIH-NHLBI. *Eur Heart J* 27:1408, 2006.

Conti CR, Bavry AA, Petersen JW: Ischemie silențioasă: relevanță clinică. *J Am Coll Cardiol* 59:435, 2012.

Schoenenberger AW, Kobza R, Jamshidi P, și colab.: Moartea cardiacă subită la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă după infarct miocardic (din Studiul intervențional elvețian asupra ischemiei silențioase de tip II [SWISSI II]. *Am J Cardiol* 104:158, 2009).

Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X și colab.: Pragul, incidența și predictorii ischemiei silențioase cu risc înalt prognostic la pacienții asimptomatici fără diagnostic prealabil de boală coronariană. *J Nucl Cardiol* 16:193, 2009.

Gosselin G, Teo KK, Tanguay JF și colab.: Eficacitatea intervenției coronariene percutanate la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă (analiza post-hoc a studiului COURAGE). *Am J Cardiol* 109:954, 2012.

Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R și colab.: Impactul revascularizării repetate asupra rezultatelor la pacienții cu ischemie silențioasă după revascularizare. *J Am Coll Cardiol* 61:1616, 2013.

Ramani GV, Uber PA, Mehra MR: Insuficiență cardiacă cronică: diagnostic și management contemporan. *Mayo Clin Proc* 85:180, 2010.

Mentz RJ, Phillips HR, Felker GM și colab.: Comparația caracteristicilor clinice și a rezultatelor pe termen lung ale pacienților cu cardiomiopatie ischemică cu versus fără angină pectorală (din Duke Databank for Cardiovascular Disease). *Am J Cardiol* 109:1272, 2012.

Buckley O, Di Carli M: Predicția beneficiului revascularizării la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică: Imaging of myocardial ischemia and viability. *Circulație* 123:444, 2011.

Cleland JG, Calvert M, Freemantle N și colab.: The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 13:227, 2011.

Cleland JG, Freemantle N: Revascularizare pentru pacienții cu insuficiență cardiacă: inconsistențe între teorie și practică. *Eur J Heart Fail* 13:694, 2011.

D'Egidio G, Nichol G, Williams KA și colab.: Creșterea beneficiului revascularizării este asociată cu cantități crescute de hibernare miocardică: un substudiu al studiului PARR-2. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2:1060, 2009.

Marsan NA, Westenberg JJ, Roes SD și colab.: Ecocardiografie tridimensională pentru evaluarea preoperatorie a pacienților cu anevrism ventricular stâng. *Ann Thorac Surg* 91:113, 2011.

Huther J, Doenst T, Nitzsche S, et al: Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă pentru evaluarea funcției ventriculare, geometriei și viabilității înainte și după reconstrucția ventriculară chirurgicală. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:1515, 2011.

Menicanti L, Castelvechio S: Reconstrucție ventriculară stângă concomitentă cu bypass coronarian: când și cum? *Curr Opin Cardiol* 26:523, 2011.

Bonow RO: Reconstrucție ventriculară chirurgicală pentru insuficiență cardiacă: Există viață după STICH? J Am Coll Cardiol Imaging 4:771, 2011.

Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE și colab.: Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală. N Engl J Med 360:1705, 2009.

Silbiger JJ: Perspective mecaniciste în insuficiența mitrală ischemică: implicații ecocardiografice și chirurgicale. J Am Soc Echocardiogr 24:707, 2011.

Braun J, Klautz RJ: Chirurgia valvei mitrale în fracția de ejeție scăzută, pacienți cu insuficiență mitrală ischemică severă: ar trebui să le reparăm pe toate? Curr Opin Cardiol 27:111, 2012.

Acker MA, Parides MK, Perrault LP și colab.: Repararea valvei mitrale versus înlocuirea pentru regurgitarea mitrală ischemică severă. N Engl J Med 370:23, 2014.

Badiwala MV, Verma S, Rao V: Managementul chirurgical al insuficienței mitrale ischemice. Circulație 120:1287, 2009.

Kang DH, Sun BJ, Kim DH și colab.: Revascularizare percutanată versus chirurgicală la pacienții cu insuficiență mitrală ischemică. Circulație 124:S156, 2011.

Smith PK, Michler RE, Woo YJ și colab.: Proiectarea, rațiunea și inițierea intervențiilor chirurgicale pentru procesul de regurgitare mitrală ischemică moderată: un raport de la Rețeaua de studii chirurgicale cardiotoracice. J Thorac Cardiovasc Surg 143:111, 2012.

Mavroudis C, Dodge-Khatami A, Stewart RD și colab.: O prezentare generală a opțiunilor de chirurgie pentru anomalii congenitale ale arterei coronare. Future Cardiol 6:627, 2010.

Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, et al: Semnificația proprietăților anatomice ale unei punți miocardice în boala coronariană. Circ J 75:1559, 2011.

Marti V, Garcia-Picart J, Balcells J: Stentarea coronariană după eșecul tratamentului conservator pentru disecția coronariană spontană: Utilitatea ultrasunetelor intravasculare. J Clin Ultrasound 39:175, 2011.

Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N și colab.: Diagnostic of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. J Am Coll Cardiol 59:1073, 2012.

Soto ME, Melendez-Ramirez G, Kimura-Hayama E și colab.: Angiografia CT coronariană în arterita Takayasu. J Am Coll Cardiol Imaging 4:958, 2011.

Filopei J, Frishman W: Boala cardiacă indusă de radiații. Cardiol Rev 20:184, 2012.

Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA: Efectele cardiovasculare ale cocainei. Circulație 122:2558, 2010.

GHIDURI

Boala cardiacă ischemică stabilă

David A. Morrow și William E. Boden

Nivelul B - derivat dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate

Nivelul C - bazat pe opinia consensuală a experților sau standardul de îngrijire

Fundația American College of Cardiology și Asociația Americană a Inimii (ACCF/AHA) au publicat ghiduri actualizate pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă (SIHD) în 2012.¹ Populațiile vizate includ pacienți cu „echivalente ischemice”, cum ar fi dispneea sau durerea de braț la efort și inclusiv pacienții cu IHD care au devenit asimptomatici, care au suferit proceduri revasculare. Pacienții cu sindroame ischemice instabile nu sunt incluși în aceste ghiduri (vezi ghidurile rezumate în capitolul 53G). Ca și în cazul altor ghiduri ACCF/AHA, indicațiile pentru intervenții sunt clasificate în următoarele patru grupuri:

Clasa I—pentru indicații general acceptate

Clasa IIa - când indicațiile sunt controversate, dar greutatea dovezilor este susținătoare

Clasa IIb - când utilitatea sau eficacitatea este mai puțin bine stabilită

Clasa a III-a—când există un consens împotriva utilității intervenției

Orientările utilizează o convenție pentru evaluarea nivelurilor de dovezi pe care s-au bazat recomandările, după cum urmează:

Nivelul A - derivat din date din mai multe studii clinice randomizate

PREZENTARE GENERALĂ

Ghidurile ACCF/AHA subliniază importanța unui istoric detaliat al simptomelor, a examinării fizice concentrate și a evaluării dirijate a factorilor de risc pentru pacienții cu dureri toracice pentru a estima probabilitatea de IHD înainte de teste suplimentare. Pentru pacienții fără simptome sau constatări care sugerează un risc ridicat, se recomandă evaluarea neinvazivă mai degrabă decât angiografia coronariană invazivă (Fig. 54G-1).

Pentru pacienții cu o probabilitate medie sau mare de boală coronariană (CAD), clinicienii ar trebui să excludă sindroamele ischemice instabile și condițiile care ar putea exacerba sau provoca angina pectorală. Dacă acestea nu sunt prezente, testarea neinvazivă ar trebui luată în considerare pentru a rafina evaluarea diagnostică a pacienților cu o probabilitate intermediară de CAD (Fig. 54G-1) și pentru a efectua stratificarea riscului la pacienții cu probabilitate mare de SIHD sau stabilită (Fig. 54G-2).

Algoritmul de tratament recomandat de ghidurile ACCF/AHA subliniază importanța educației pacientului despre CAD, prevenirea progresiei aterosclerozei prin managementul factorilor de risc și îmbunătățirea stării de sănătate prin tratamentul simptomelor ischemice (Fig. 54G-3). În special, pacientul trebuie inclus

Boli cardiovasculare aterosclerotice

FIGURA 54G-1 Diagnosticul pacienților cu suspiciune de SIHD. Culoarele corespund clasei de recomandari: verde = clasa 1; portocaliu = clasa IIa. Algoritmii nu reprezintă o listă cuprinzătoare de recomandări (consultați ghidurile complete pentru toate recomandările). CCTA este rezonabilă numai pentru pacienții cu o probabilitate intermediară de IHD. CCTA = angiografie tomografică computerizată cardiacă; CMR = rezonanță magnetică cardiacă (imagistică); ECG = electrocardiografie; Eco = ecocardiografie; MPI = imagistica de perfuzie miocardică; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST; Pharm = farmacologic; UA = angină instabilă. (Din Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Cardiovenry Association, Colegiul American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistentelor, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici J Am Coll Cardiol 60:2564, 2012.)

FIGURA 54G-2 Algoritm pentru stratificarea riscului în SIHD. Algoritmii nu reprezintă o listă cuprinzătoare de recomandări (a se vedea textul ghidului complet pentru toate recomandările). Eco = ecocardiografie; Pharm = farmacologic. (Din Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Cardiovascular Association, Colegiul American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistentelor, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici J Am Coll Cardiol 60:2564, 2012.)

în luarea deciziilor, astfel încât alegerile cu privire la opțiunile de diagnostic și terapeutice să fie făcute printr-un proces de luare a deciziilor partajate care implică pacientul și furnizorul, cu discuții despre riscuri, beneficii și costuri pentru pacient.

DIAGNOSTIC

Studii noninvazive

Electrocardiografie de repaus

O electrocardiogramă de repaus (ECG) este recomandată la pacienții supuși evaluării pentru simptome care nu au o cauză evidentă, noncardiacă, a durerii toracice. Oricare dintre următoarele anomalii ale ECG sunt asociate cu un prognostic mai prost: dovezi de infarct miocardic (IM) anterior; deprimarea persistentă a segmentului ST sau inversarea undei T (în special în derivațiile V1 la V3); bloc de ramură stângă (BBB), bloc bifascicular sau bloc atrioventricular de grad înalt; sau hipertrofie ventriculară stângă (LV).¹

Electrocardiografie de efort

Testarea de efort este considerată cea mai valoroasă pentru diagnostic atunci când celelalte date clinice ale pacientului sugerează o probabilitate intermediară de CAD. Ghidurile ACCF/AHA recomandă utilizarea ECG-urilor de efort pentru astfel de pacienți, cu excepția cazului în care ECG-ul inițial prezintă anomalii care ar putea face trasarea efortului neinterpretabilă sau aceștia nu pot face efort (vezi Fig. 54G-1). În plus, ghidurile susțin un ECG de efort ca fiind rezonabil la pacienții cu o probabilitate scăzută înainte de testare de CAD obstructivă care necesită testare (Tabelul 54G-1).

Studii imagistice de stres

Ghidurile ACCF/AHA recomandă imagistica de stres (de efort sau farmacologic) spre deosebire de un ECG de efort atunci când ECG este neinterpretabil, cum ar fi la (1) pacienții care au LBBB complet, ritm ventricular stimulat electronic, sindrom de preexcitare (Wolff-Parkinson-White) și alte anomalii de conducere pe ECG; (2) pacienții care au mai mult de 1 mm de depresie a segmentului ST în repaus, inclusiv cei cu hipertrofie VS sau care iau medicamente precum digitalice; și (3) pacienți care nu sunt capabili să facă exerciții la un nivel suficient de ridicat pentru a oferi rezultate semnificative la ECG de efort. Imagistica de stres este, de asemenea, rezonabilă la pacienții cu CAD care au suferit revascularizare anterioară, pentru care ischemie localizată

TABELUL 54G-1 Ghidurile ACCF/AHA pentru testarea de stres și imagistica avansată pentru diagnosticul inițial la pacienții cu suspiciune de boală cardiacă ischemică stabilă care necesită testare neinvazivă

54

STARE DE EXERCİȚIU

ECG

INTERPRETABIL

PRETEST PROBABILITATE DE CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Alte motive pentru angiografia tomografiei computerizate cardiace

Oricum

Oricum

X

Ila

C

NIVELUL DE

Simptome continuă după rezultatele testelor normale

Rezultate neconcludente ale testelor de stres

Nu pot fi supus testului de stres

Boala cardiacă ischemică stabilă

CAC

Oricum

Oricum

Ilb

CAC = calciu din artera coronară (imagistică); CCTA = angiografie coronariană computerizată; CMR = rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiografie; Eco = ecocardiografie; MPI = imagistica de perfuzie miocardică.

iar stabilirea semnificației leziunilor sunt importante. Este rezonabilă și la pacienții cu o probabilitate pretest intermediară până la mare de CAD obstructivă, chiar și la cei cu un ECG interpretabil și funcționare fizică moderată sau mai bună (Tabelul 54G-1).

Liniile directe precizează că stresul fizic este de preferat stresului farmacologic atunci când pacientul poate exercita până la o funcționare fizică cel puțin moderată. Tabelul 54G-1 rezumă indicațiile adecvate pentru imagistica de stres la pacienții care sunt și care nu sunt capabili să facă efort. Ca și în cazul ECG-ului de efort, aceste teste sunt considerate cele mai utile pentru diagnostic la pacienții cu o probabilitate intermediară de boală.

Angiografie coronariană computerizată

Ghidurile ACCF/AHA indică faptul că angiografia coronariană tomografică computerizată (CCTA; vezi capitolul 18) este rezonabilă (clasa IIa) pentru pacienții cu o probabilitate pretestare scăzută până la intermediară de CAD care sunt incapabili de a face exerciții fizice sau au simptome persistente după ce alte teste au furnizat rezultate normale sau neconcludente (Tabelul 54G-1). CCTA poate fi rezonabil (clasa IIb) pentru pacienții cu o probabilitate intermediară pretest de CAD care sunt capabili să facă mișcare.

Subseturi specifice de pacienți

Deși testarea electrocardiografică pe banda de alergare este mai puțin precisă pentru diagnostic la femei decât la bărbați, liniile directe notează că performanța de diagnosticare a tehnologiilor imagistice este compromisă și de probleme tehnice (de exemplu, țesutul mamar) la femei. Prin urmare, liniile directe concluzionează că „în prezent există date insuficiente pentru a justifica înlocuirea testelor de efort standard cu imagistica de stres în evaluarea inițială a femeilor”.

Angiografia coronariană

În ghidurile ACCF/AHA din 2012, angiografia coronariană invazivă joacă un rol foarte limitat în diagnosticul CAD. Ghidurile susțin angiografia coronariană pentru diagnostic la pacienții cu suspiciune de SIHD care (1) au supraviețuit morții subite sau aritmii ventriculare grave sau (2) au simptome sau constatări care sugerează leziuni coronariene cu risc ridicat (vezi Fig. 54G-1). Utilizarea angiografiei coronariene invazive pentru evaluarea riscului și pentru a permite revascularizarea coronariană este discutată în secțiunea care urmează.

STRATIFICAREA RISCURILOR

Ghidurile ACCF/AHA subliniază următorii patru factori care prezic supraviețuirea pacienților cu CAD: (1) funcția VS, (2) extinderea anatomică și severitatea aterosclerozei coronariene, (3) prezența rupturii recente a plăcii și (4) sănătatea generală a pacientului și comorbiditatea noncoronară.

Evaluarea funcției ventriculare stângi și a altor boli structurale ale inimii

Ghidurile iau în considerare evaluarea ecocardiografică a funcției VS și evaluarea anomaliilor miocardice, valvulare sau pericardice (clasa I) adecvate la pacienții cu IHD cunoscute sau suspectate și simptome sau semne de insuficiență cardiacă, antecedente de IM anterior, unde Q patologice pe ECG, aritmii ventriculare complexe sau un suflu cardiac nedagnosticat. Ecocardiografia poate fi luată în considerare (clasa IIb) pentru pacienții cu hipertensiune arterială sau

diabet zaharat și constatări anormale pe un ECG. Utilizarea imagistică cu radionuclizi pentru a evalua funcția VS poate fi luată în considerare la pacienții cu infarct miocardic anterior, cu condiția să nu fie necesară evaluarea din cauza insuficienței cardiace, a suflului cardiac sau a aritmiilor. Utilizarea de rutină a ecocardiografiei pentru pacienții cu rezultate normale pe un ECG, fără antecedente de IM și nicio dovadă de boală cardiacă structurală este considerată inadecvată (clasa III).

Teste neinvazive pentru ischemie

Testarea de efort este recomandată pentru evaluarea prognosticului la toți pacienții cu SIHD cunoscute care sunt capabili să facă efort, cu excepția celor cu un ECG neinterpretabil (Tabelul 54G-2). La astfel de pacienți, este indicată utilizarea imagistică a perfuziei miocardice nucleare (MPI) sau a ecocardiografiei. Imagistica de stres farmacologic este descurajată la pacienții care pot face mișcare.

Angiografia coronariană

În ghidurile ACCF/AHA, decizia de a trece la angiografia coronariană ar trebui să se bazeze pe starea simptomatică și pe stratificarea riscului derivată din datele clinice și rezultatele testelor neinvazive. Angiografia coronariană este un pas necesar pentru managementul pacienților la care revascularizarea coronariană este probabil să fie benefică din cauza riscului ridicat de complicații numai cu terapia medicală. Astfel, ghidurile susțin angiografia coronariană pentru diagnosticul la pacienții cu suspiciune de SIHD care (1) au supraviețuit morții subite, (2) au semne sau simptome de insuficiență cardiacă, (3) au o probabilitate mare de IHD severă și se consideră că beneficiile potențiale depășesc riscul sau (4) au simptome persistente în ciuda unui studiu adecvat de terapie medicală dirijată de ghiduri (fig. 3). 54G-3). Angiografia coronariană este posibil indicată (clasa IIa) atunci când (1) pacienții cu SIHD cunoscută sau suspectată au o fracție de ejeție redusă împreună cu ischemie demonstrabilă și criterii de risc moderat la testarea neinvazivă, (2) există contraindicații pentru testarea neinvazivă sau (3) astfel de teste sunt inadecvate pentru a ghida managementul.

Ghidurile ACCF/AHA concluzionează că nu există niciun beneficiu al angiografiei coronariene la pacienții care prezintă un risc scăzut conform criteriilor clinice și nu au suferit sau nu au dovezi de ischemie la testarea neinvazivă.

TRATAMENT

Ghidurile ACCF/AHA pentru terapia medicală la pacienții cu SIHD sunt orientate spre prevenirea morții, maximizând în același timp sănătatea și

CMR = rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiografie; Eco = ecocardiografie.

EF = fracția de ejeție.

Boala cardiacă ischemică stabilă

TABELUL 54G-4 Obiectivele ACCF/AHA pentru managementul bolii cardiace ischemice stabile

Reduce decesul cardiovascular prematur.

Preveniți complicațiile SIHD care afectează direct sau indirect bunăstarea funcțională a pacienților, inclusiv infarct miocardic acut nefatal și insuficiența cardiacă.

Menține sau restabili un nivel de activitate, capacitatea funcțională și calitatea vieții care este satisfăcător pentru pacient.

Elimina complet sau aproape complet simptomele ischemice.

Minimizați costurile asistenței medicale, în special prin eliminarea efectelor adverse evitabile ale testelor și tratamentelor și prin prevenirea internărilor în spital.

funcție. Obiective mai specifice sunt prezentate în Tabelul 54G-4. Revascularizarea coronariană este recomandată atunci când s-a demonstrat că prelungește viața, dar în multe situații există o varietate de opțiuni rezonabile, inclusiv GDMT, intervenția coronariană percutanată (ICP) (vezi capitolul 55) și bypass coronarian (CABG) (Fig. 54G-3). Eficacitatea costurilor și preferința pacientului sunt considerate componente importante în luarea deciziilor.

Ghidurile identifică cinci strategii complementare: (1) educarea pacienților despre cauză, manifestările și opțiunile de tratament pentru IHD; (2) identificarea și tratarea afecțiunilor care contribuie la, agravează sau complică IHD; (3) modificarea factorilor de risc pentru IHD (vezi mai jos); (4) să utilizeze tratamente farmacologice bazate pe dovezi pentru a îmbunătăți starea de sănătate și supraviețuirea; și (5) să folosească revascularizarea coronariană atunci când există dovezi clare ale potențialului de îmbunătățire a stării de sănătate și a supraviețuirii.

Modificarea factorului de risc

Ghidurile ACCF/AHA susțin modificări ale stilului de viață, inclusiv activitatea fizică zilnică și gestionarea greutateii, pentru toți pacienții cu SIHD (Tabelul 54G-5) și, de asemenea, recomandă gestionarea intensivă a factorilor de risc, inclusiv hipertensiunea arterială (tensiune arterială țintă <140/90 mm Hg), fumatul, diabetul, colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) și obezitatea (G54-G54-T6). Orientările sprijină terapia alimentară pentru toți pacienții și o doză moderată sau mare de statină în absența contraindicațiilor sau a efectelor adverse documentate. Alte obiective pentru reducerea riscului sunt rezumate în Tabelul 54G-5.

Terapie farmacologică

Orientările subliniază importanța aspirinei pentru pacienții cu SIHD în absența contraindicațiilor (Tabelul 54G-7). În absența contraindicațiilor, agenții beta-blocante sunt recomandați timp de 3 ani la toți pacienții după un sindrom coronarian acut care au funcție normală a VS și pe termen nelimitat la toți pacienții cu SIHD și disfuncție sistolică VS. Dovezile pentru beta-blocante ca terapie cronică la alți pacienți cu SIHD sunt mai slabe (clasa IIb, nivel de evidență C). Contraindicațiile absolute ale beta-blocantelor includ bradicardie severă, un grad ridicat preexistent de bloc atrioventricular, sindromul sinusului bolnav și insuficiență severă instabilă a VS; contraindicațiile relative includ astmul și boala bronhospastică, depresia severă și boala vasculară periferică.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sunt recomandați (clasa I, Tabelul 54G-7) pentru pacienții cu SIHD care au, de asemenea, diabet, hipertensiune arterială, boală renală cronică și/sau disfuncție sistolică VS și pot fi luați în considerare la alți pacienți cu CAD (clasa IIa).

Ghidurile recomandă agenți beta-blocante ca terapie inițială pentru ameliorarea simptomelor ischemiei miocardice la pacienții cu SIHD (Tabelul 54G-8). Nitrații cu acțiune prelungită și/sau antagoniștii de calciu (clasa I) sau ranolazina (clasa IIa) trebuie utilizați

(sau adăugați) pentru controlul simptomelor atunci când beta-blocantele sunt contraindicate, nu sunt tolerate sau ineficiente. Vaccinarea anuală antigripală este recomandată pacienților cu SIHD.

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Managementul greutateii

I (indicat) 1. IMC și/sau circumferința taliei ar trebui să fie evaluate la fiecare vizită, iar clinicienii trebuie în mod constant B

încurajează menținerea sau scăderea greutateii printr-un echilibru adecvat între activitățile fizice în stilul de viață, exercițiile fizice structurate, aportul caloric și programele comportamentale formale atunci când este indicat pentru a menține sau atinge un IMC între 18,5 și 24,9 kg/m² și o circumferință a taliei mai mică de 102 cm (40 inchi) la bărbați și mai puțin de 88 cm (35 inci) pentru anumite femei.

2. Scopul inițial al terapiei de slăbire ar trebui să fie reducerea greutateii corporale cu aproximativ 5% până la 10% C

de la linia de bază. Cu succes, se poate încerca o scădere în continuare în greutate, dacă este indicat.

Renunțarea la fumat

I (indicat) Renunțarea la fumat și evitarea expunerii la fumul de tutun din mediu la locul de muncă și acasă ar trebui B

să fie încurajată pentru toți pacienții cu SIHD. Urmărirea, trimiterea către programe speciale și farmacoterapia sunt recomandate, ca și o strategie treptată pentru renunțarea la fumat (Întrebare, Sfatui, Evaluează, Asista, Aranja, Evita).

IMC = indicele de masă corporală.

Boala cardiacă ischemică stabilă

TABELUL 54G-6 Indicații pentru clasele individuale de medicamente în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică stabilă

Acest tabel indică medicamentele care ar trebui luate în considerare și nu indică faptul că toate medicamentele ar trebui prescrise în mod necesar la un pacient individual (de exemplu, inhibitorii ECA și ARA nu sunt de obicei prescrise împreună).

ACE = enzima de conversie a angiotensinei; ARB = agent de blocare a receptorilor de angiotensină; CKD = boală cronică de rinichi.

Boli cardiovasculare aterosclerotice

SCA = sindrom coronarian acut; ARB = blocant al receptorilor angiotensinei; CKD = boală cronică de rinichi; EF = fracția de ejeție.

*Antagoniștii dihidropiridinici de calciu cu acțiune scurtă trebuie evitați.

Revascularizare

Ghidurile ACCF/AHA pentru revascularizare se concentrează pe îmbunătățirea supraviețuirii (Fig. 54G-4 și Tabelul 54G-9) la pacienții cu SIHD și risc clinic ridicat de mortalitate cu GDMT și la cei care au un control inadecvat al simptomelor și al calității vieții în ciuda GDMT (Tabelul 54G-10; vezi și Fig. 54G-4). Recomandările includ CABG pentru pacienții cu CAD principală stângă semnificativă, CAD cu triplu vas sau boală descendentă anterioară stângă proximală (LAD) plus o altă arteră coronariană majoră. CABG este rezonabilă (clasa IIa) pentru pacienții cu CAD cu vas dublu care au dovezi de ischemie miocardică severă sau extinsă sau disfuncție sistolică LV ușoară până la moderată cu miocard viabil în regiunea revascularizării intenționate. CABG are preferință față de PCI (clasa IIa) la pacienții cu boală complexă a trei vase și la cei cu diabet zaharat.

Orientările descurajează utilizarea PCI sau CABG pentru CAD cu un singur sau dublu vas fără implicarea semnificativă a arterei LAD proximale în absența anginei inacceptabile după un studiu adecvat al GDMT, în special dacă datele testelor neinvazive indică faptul că

au doar o zonă mică de miocard viabil sau nu au ischemie extinsă sau fracțiune de ejeție VS redusă (Tabelele 54G-9 și 54G-10).

Terapii alternative

Ghidurile nu consideră că terapiile alternative sunt suficient susținute de dovezi pentru a justifica o indicație de clasa I pentru pacienții cu SIHD (vezi Tabelele 54G-6 și 54G-8). Revascularizarea transmiodică chirurgicală cu laser, contrapulsatia externă sporită și stimularea măduvei spinării au indicații de clasa IIb.

Urmărirea pacientului

Ghidurile ACCF/AHA recomandă ca pacienții cu SIHD să aibă evaluări de urmărire cel puțin anual pentru evaluarea simptomelor și a funcției clinice, supravegherea complicațiilor SIHD, monitorizarea factorilor de risc cardiac și evaluarea adecvării și aderării la intervențiile stilului de viață și GDMT (Tabelul 54G-11).

LH

Q) 0"

0)

<7F

Revascularizare pentru a îmbunătăți supraviețuirea

Revascularizare pentru ameliorarea simptomelor

0)

3

x

0)

Q)

FIGURA 54G-4 Algoritm pentru revascularizare pentru a îmbunătăți supraviețuirea (stânga) și simptomele (dreapta) la pacienții cu SIHD. Algoritmii nu reprezintă o listă cuprinzătoare de recomandări (a se vedea textul ghidului complet pentru toate recomandările. (De la Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PcNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boala cardiacă ischemică stabilă: Un raport al Asociației Americane de Cardiologie/Colegiul American de Practică de Cardiologie). Ghidurile și Colegiul American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Asociația Asistentelor Preventive Cardiovasculare, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici J Am Coll Cardiol 60:2564, 2012.)

oi/5'

0) Q) în

0)

VII

Boli cardiovasculare aterosclerotice

TABELUL 54G-9 Ghid ACCF/AHA pentru revascularizare pentru a îmbunătăți supraviețuirea versus terapia medicală la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă

ANATOMIC DE

STABILIREA DOVENTELOR DE RECOMANDARE A CLASEI

EF = fracția de ejecție; LIMA, artera mamară internă stângă; N/A, nu este cazul; SINTAXĂ = Sinergia dintre PCI cu Taxus și Chirurgie cardiacă.

SINTAXĂ = Sinergia dintre PCI cu Taxus și Chirurgie cardiacă; TM R = revascularizare transmiodică.

Boala cardiacă ischemică stabilă

CMR = rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiografie; Eco = ecocardiografie.

Boli cardiovasculare aterosclerotice

ECG = electrocardiografie; CMR = rezonanță magnetică cardiacă; Eco = ecocardiografie.

Evaluarea fracției de ejeție a VS este recomandată pentru pacienții cu SIHD și insuficiență cardiacă nouă sau care se agravează sau dovezi de intervenție a IM. Orientările îndeamnă la reținere în utilizarea testelor de rutină în urmărirea pacienților cu SIHD dacă aceștia nu au avut o modificare a stării clinice (Tabelul 54G-12). Toate indicațiile de clasa I pentru testare sunt pentru pacienții care au avut o modificare semnificativă a stării clinice, cu excepția angiografiei coronariene la pacienții cu limitări marcate în activitatea obișnuită în ciuda GDMT optimă.

Referință

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Colegiul American de Chirurgie, Cardiovasculară Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj 126:e354, 2012.

Intervenție coronariană percutanată

Laura Mauri și Deepak L. Bhatt

INDICAȚII PENTRU INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ, 1245

Prezentări clinice, 1245 Considerații specifice pacientului pentru

Intervenție coronariană percutanată,

ACCES VASCULAR, 1250

Complicații de acces vascular, 1250

Dispozitive de închidere vasculară, 1251

DISPOZITIVE CORONARE, 12151

Angioplastie cu balon, 1251

Aterectomia coronariană, 1251

Dispozitive de trombectomie și aspirație, 1251

REZULTATE DUPĂ INTERVENȚIE CORONARIAN PERCUTANĂ, 1257

Rezultate clinice timpurii, 1257

Rezultate clinice tardive, 1258

Analiza comparativă a rezultatelor și volumele procedurale, 1258

PERSPECTIVE FUTURE, 1259

REFERINȚE, 1259

GHIDURI, 1262

Utilizarea intervenției coronariene percutanate (ICP) pentru a trata boala coronariană ischemică (CAD) sa extins dramatic în ultimele trei decenii. În absența CAD principală stângă sau complexă multivasală, PCI este metoda preferată de revascularizare în Statele Unite pentru majoritatea pacienților cu CAD ischemic. Se estimează că 600.000 de proceduri PCI efectuate anual în Statele Unite depășesc numărul de proceduri de bypass coronarian (CABG).¹ În ultimii câțiva ani, totuși, creșterea PCI a încetinit din cauza eficacității modificării factorilor de risc, a prevenirii restenozei cu stenturi cu eliberare a medicamentului (DES) și a unei mai bune înțelegeri a pacienților care vor beneficia de revascularizația^{2,3}. Să crească modest (1% până la 5%) în următorul deceniu, ca urmare a îmbătrânirii populației din SUA și a frecvenței crescute a obezității și a diabetului. Alți factori cheie ai utilizării extinse a PCI la pacienții cu CAD complex includ îmbunătățiri în proiectarea echipamentelor (de exemplu, catetere cu profil mai scăzut și capacitate de livrare îmbunătățită), dezvoltarea de strategii farmacologice adjuvante (de exemplu, antagoniști ai receptorilor de adenosin difosfat [ADP] și inhibitori direcți de trombină) pentru a îmbunătăți siguranța și dispozitive de sprijin hemodinamic mai bune la pacienții cu risc. Procedeele „hibride” pentru tratarea CAD și a bolii cardiace valvulare au fost, de asemenea, efectuate cu colaborarea cardiologilor intervenționali și ai chirurgilor cardiaci.^{4,5}

Acest capitol trece în revistă indicațiile și considerațiile clinice pentru selecția pacienților pentru ICP; discută gama actuală de dispozitive coronariene, terapia antitrombotică, abordările de acces vascular și dispozitivele de închidere vasculară utilizate pentru PCI; detaliază rezultatele pe termen scurt și lung ale PCI; și rezumă cerințele pentru competența operatorului și instituțională.

Angioplastia coronariană cu balon sau angioplastia coronariană transluminală percutanată (PTCA), a fost efectuată pentru prima dată de Andreas Gruentzig în 1977 cu un cateter cu balon cu sârmă fixă. Procedura a fost inițial limitată la mai puțin de 10% dintre pacienții cu CAD simptomatică care prezentau o singură leziune focală, necalcificată, într-un vas coronarian proximal. Pe măsură ce proiectarea echipamentelor și experiența operatorului au evoluat în următorul deceniu, utilizarea PCI sa extins pentru a cuprinde un spectru tot mai mare de anatomie coronariană, inclusiv CAD multivasale, ocluzii totale, grefe de venă safenă bolnavă (SVG) și infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) (vezi capitolul 52), printre alte complexități. Două limitări au împiedicat utilizarea pe scară largă a angioplastiei cu balon pentru CAD: închiderea bruscă a vasului tratat a avut loc în 5% până la 8% din cazuri și a necesitat CABG de urgență în 3% până la 5%, iar restenoza a dus la reapariția simptomelor la 30% dintre pacienți în anul următor.

Noi dispozitive coronariene au fost dezvoltate la sfârșitul anilor 1980 pentru a depăși limitările asociate cu angioplastia cu balon. Stenturile coronariene acționează ca o schelă pe peretele arterial interior pentru a preveni remodelarea vasculară precoce și tardivă. Aterectomia rotațională abate placa aterosclerotică calcificată și a fost dezvoltată ca terapie de sine stătătoare pentru stenozele coronariene nedilatabile sau pentru utilizare în combinație cu stenturile coronariene după ablația plăcii calcifice. Până la începutul anilor

2000, au fost dezvoltate mai multe dispozitive pentru a proteja circulația distală de embolizarea aterotrombotică (adică, dispozitive de protecție embolică). Cateterele de aspirație și trombectomie au fost dezvoltate pentru a îndepărta trombi medii și mari din interiorul arterei coronare, prevenind astfel embolizarea distală. Termenul de intervenție coronariană percutanată cuprinde acum o gamă largă de baloane, stenturi și dispozitive adjuvante necesare pentru a efectua revascularizare percutanată sigură și eficientă în leziunile complexe ale arterei coronare.

INDICAȚII PENTRU INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ

Prezentări clinice

Valoarea majoră a revascularizării coronariene percutanate sau chirurgicale este ameliorarea simptomelor și semnelor CAD ischemice (vezi Capitolele 52 și 54 și Ghidurile PCI la sfârșitul acestui capitol). PCI reduce riscul de mortalitate și de infarct miocardic (IM) ulterior în comparație cu terapia medicală la pacienții cu sindroame coronariene acute. Terapia medicală optimă pare a fi la fel de eficientă ca PCI în reducerea decesului și a IM la pacienții cu angină stabilă, deși ameliorarea simptomelor² și îmbunătățirea ischemiei⁶ sunt mai bune cu PCI. Îmbunătățirea mai mare de 5% a sarcinii ischemice este realizată mai des cu PCI, iar magnitudinea ischemiei reziduale se corelează cu decesul mai puțin frecvent și IM⁶. Sunt planificate studii ulterioare care compară utilizarea arteriografiei coronariene și a PCI la pacienții cu grade moderate de ischemie miocardică (de exemplu, ISCHEMIA [International Health Effectiveness and Comparative Studies of Medical and Comparative], 7). studii randomizate recente care necesită dovezi fiziologice de ischemie (măsurată prin rezerva de flux fracționară [FFR]) au identificat un beneficiu al PCI față de terapia medicală în prevenirea revascularizării urgente.⁸ Indiferent de indicația de revascularizare, PCI ar trebui să fie cuplată cu o terapie medicală optimă după procedură, cum ar fi controlul hipertensiunii și diabetului, exercițiul și exercițiile fizice și fumatul. Managementul lipidelor, în special utilizarea statinelor, este, de asemenea, o componentă importantă a terapiei medicale optime.

În comparație cu PCI în monoterapie, CABG este asociată cu un beneficiu de mortalitate tardivă în anumite subgrupuri medicale și anatomice cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu boală principală stângă, CAD cu trei vase și markeri estinși ai riscului anatomic mai mare pentru PCI (după cum este determinat de SYNTAX [Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac]).

Chirurgie], de exemplu)⁹ sau pacienți cu diabet zaharat și boală multivasală semnificativă.¹⁰ Aceste beneficii se manifestă peste 1 an după tratament și până la 5 ani de urmărire, dar riscurile periprocedurale precoce, în special pentru AVC, sunt mai mari la CABG și are o perioadă mai lungă de recuperare în spital. Riscurile și beneficiile asociate cu revascularizarea coronariană necesită, prin urmare, o revizuire atentă cu pacientul și familia, iar opțiunile relative de PCI, CABG sau terapie medicală optimă ar trebui discutate înainte de efectuarea acestor proceduri. Pacienții cu boală multivasală beneficiază de consultarea comună cu un chirurg cardiac, un cardiolog intervențional și cardiologul de

trimitere, iar luarea în considerare a preferințelor pacientului în cântărirea diversilor factori este valoroasă. Un grup de lucru al Colegiului American de Cardiologie (ACC) și al Asociației Americane a Inimii (AHA) a publicat ghiduri pentru efectuarea procedurilor PCI și CABG,¹¹⁻¹³ și un comitet de redactare multispecialitate a dezvoltat criterii de utilizare adecvate pentru revascularizare în mai multe subseturi clinice și specifice leziunilor (vezi Ghid PCI).^{14,15}

Pacienți asimptomatici sau minim simptomatici

Pacienții asimptomatici sau cei care au doar simptome ușoare sunt, în general, tratați cel mai bine cu terapie medicală, cu excepția cazului în care una sau mai multe leziuni de grad înalt subțin o zonă moderată până la mare de miocard viabil, pacientul preferă să mențină un stil de viață foarte activ sau are o ocupație cu risc ridicat, iar procedura poate fi efectuată cu șanse mari de succes și probabilitate scăzută de complicații (vezi sfârșitul acestui ghid). Pacienții asimptomatici sau asimptomatici nu ar trebui să sufere revascularizare coronariană dacă doar o mică zonă a miocardului este expusă riscului, dacă nu poate fi detectată nicio dovadă obiectivă de ischemie sau dacă probabilitatea de succes este scăzută sau șansa de complicații este mare.¹⁴

Pacienți cu angină moderată până la severă (vezi capitolul 54)

Pacienții cu angină pectorală de clasa III a Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS), în special cei care sunt refractari la terapia medicală, pot beneficia de revascularizare coronariană, cu condiția ca leziunea să aibă o suprafață moderată până la mare de miocard viabil, determinată de teste non-invazive. Pacienții cu simptome de clasa III nu ar trebui să fie supuși revascularizării fără dovezi neinvazive de ischemie miocardică sau un proces de terapie medicală, în special dacă doar o mică regiune a miocardului este expusă riscului, probabilitatea de succes este scăzută sau șansa de complicații este mare.¹⁴

Pacienți cu angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST și infarct miocardic cu denivelare a segmentului ST

(vezi capitolele 52 și 53)

Cateterismul cardiac și revascularizarea coronariană la pacienții cu risc moderat până la înalt cu angină instabilă sau IM fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) pot îmbunătăți mortalitatea și reduce rata de reinfarct.¹⁶ Într-o meta-analiză a șapte studii cu 8375 de pacienți monitorizați timp de până la 2 ani, rata mortalității pentru toate cauzele a fost comparată cu 9% în grupul precoc. 6,5% în grupul conservator (raportul de risc [RR], 0,75; $P = 0,001$). Incidența de 2 ani a IM nonfatal a fost de 7,6% în grupul invaziv și de 9,1% în grupul conservator (RR, 0,83; $P = 0,012$). La o medie de 13 luni de urmărire, rehospitalizarea pentru angină instabilă a fost, de asemenea, redusă (RR, 0,69; $P < 0,0001$). Ghidurile actuale sugerează că ar trebui urmată o strategie invazivă timpurie la pacienții cu ischemie recurentă în ciuda terapiei, niveluri crescute de troponină, depresie nouă a segmentului ST, simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă, funcția ventriculară

stângă deprimată (LV), instabilitate hemodinamică, tahicardie ventriculară susținută sau o procedură recentă PCI sau CABG Guidelines (16).

Au fost publicate mai multe recomandări clinice referitoare la pacienții cu STEMI, inclusiv PCI primară, PCI de salvare, PCI facilitată și PCI după tromboliza cu succes (vezi Ghid PCI). competență. Pacienții cu șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă severă beneficiază și de PCI primară, indiferent de vârsta lor la evaluarea inițială.

Boala coronariană principală stângă și a trei vase

Studiul SYNTAX a repartizat aleatoriu 1800 de pacienți cu boală multivasală sau principală stângă (1709 aveau boală multivasală) la ICP cu DES versus CABG.3 Revascularizarea completă a fost scopul pentru ambele grupuri de studiu, iar numărul mediu de vase și stenturi tratate la pacienții supuși ICP pentru boala principală sau multivasală stângă a fost de 3,46 leziuni și 3,6 leziuni. Rezultatele la un an nu au fost diferite între grupurile PCI și CABG în ceea ce privește mortalitatea de toate cauzele sau IM. Cu toate acestea, ratele de evenimente cardiovasculare adverse majore sau cerebrovasculare au fost semnificativ mai mari cu PCI, în principal atribuite ratelor semnificativ mai mari de revascularizare a leziunii țintă în grupul PCI. Rezultatele la trei ani au fost similare cu aceste constatări, fără diferențe semnificative în mortalitatea de toate cauzele, dar o rată persistentă crescută a revascularizării leziunii țintă a fost asociată cu PCI.9 Aceste constatări au fost dependente de scorul SYNTAX - un sistem de gradare angiografică pentru a cuantifica complexitatea PCI (vezi capitolul 20). Cu scoruri scăzute (<22), nu a existat o diferență semnificativă în rezultatul primar între pacienții tratați cu PCI și cei care au suferit CABG, dar cu scoruri ridicate (>33), ratele mortalității și evenimentelor adverse majore cardiovasculare sau cerebrovasculare au fost mai scăzute cu procedurile CABG.

Pacienții cu diabet zaharat

Cel mai mare studiu de până acum dedicat studierii rezultatelor după revascularizare la pacienții cu diabet zaharat și boală multivasală este FREEDOM (Evaluarea viitoare a revascularizării la pacienții cu diabet zaharat: management optim al bolii multivasale), un studiu controlat randomizat care a comparat rezultatele PCI și CABG la pacienții cu diabet zaharat, cu diabet zaharat și cu revascularizare multivasală. Boala multivasală demonstrată angiografic și leziunile care pot fi supuse fie PCI, fie CABG au fost repartizate aleatoriu pentru revascularizare coronariană completă cu una dintre aceste tehnici. Rezultatul primar (mortalitate de toate cauzele, IM nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal) la 5 ani a fost mai bun la pacienții tratați cu PCI decât la cei care au suferit CABG (26,6% față de 18,7%, $P = 0,005$). Luând în considerare componentele individuale ale rezultatului primar, a existat un risc pe termen lung semnificativ crescut pentru mortalitatea de orice cauză și IM nonfatal cu PCI, spre deosebire de CABG. CABG, cu toate acestea, a fost asociat cu un risc crescut de accident vascular cerebral nefatal, iar severitatea accidentelor vasculare cerebrale în grupul CABG a fost de două ori mai probabil să dezactiveze grav un pacient decât au fost accidentele vasculare cerebrale care au apărut în grupul PCI.

Rezultatele studiului FREEDOM au validat în mare măsură studii mai mici, analize de subgrup și meta-analize care încearcă să compare metodele de revascularizare la pacienții diabetici cu boală multivasală. Studiul randomizat CARDia (Revascularizarea arterelor coronare în diabet) a comparat PCI cu CABG; deși de dimensiuni mai mici, a fost dedicat pacienților cu diabet zaharat, iar o parte semnificativă a suferit de boli multivasale.¹⁸ Studiul nu a avut suficientă putere pentru a compara mortalitatea. La fel ca și studiul FREEDOM, totuși, a evidențiat un risc crescut de accident vascular cerebral în grupul CABG. În mod similar, chiar dacă majoritatea pacienților au fost tratați cu DES în acest studiu, nevoia de proceduri repetate de revascularizare a crescut semnificativ cu PCI.

Pacienți fără opțiuni de revascularizare

Pacienții care suferă de angină pectorală substanțială, dar sunt candidați slabi pentru revascularizare convențională, au opțiuni terapeutice limitate. Acești pacienți au, în general, fie o ocluzie a unui singur vas proximal care subține o cantitate mare de miocard, fie au suferit una sau mai multe operații CABG anterioare cu stenoze sau ocluzii ale SVG, care sunt slab potrivite pentru revascularizarea convențională repetată. Pacienții cu „opțiune limitată” reprezintă

aproximativ 4% până la 12% dintre cei supuși angiografiei coronariene; un grup mai mare (20% până la 30%) de pacienți are revascularizare incompletă deoarece anatomia coronariană nu este potrivită pentru tehnicile chirurgicale sau percutanate. Tehnici și echipamente mai bune pentru încrucișarea ocluziilor totale cronice (vezi mai târziu) i-au ajutat pe unii dintre acești pacienți. Medicamentele antianginoase precum ranolazina (vezi capitolul 54) pot fi, de asemenea, deosebit de utile în acest subgrup.

Considerații specifice pacientului pentru intervenția coronariană percutanată

Evaluarea riscurilor și beneficiilor potențiale ale PCI trebuie să abordeze cinci factori de risc fundamentali specifici pacientului: extinderea miocardului în pericol, morfologia leziunii inițiale, funcția cardiacă subiacentă (inclusiv funcția VS, stabilitatea ritmului și boala valvulară coexistentă), prezența disfuncției renale și afecțiunile comorbide preexistente care pot expune pacientul la un risc mai mare pentru PCI. Fiecare dintre acești factori contribuie în mod independent la riscurile și beneficiile atribuibile PCI. Planificarea corectă a unei proceduri PCI necesită o atenție deosebită fiecăruia dintre acești factori.

Extinderea miocardului periclitat

Proporția de miocard viabil subținută de artera coronară tratată este principala considerație în evaluarea riscului acut asociat cu procedura PCI. PCI întrerupe fluxul sanguin coronarian pentru o perioadă de la secunde până la minute, iar capacitatea pacienților de a tolera hemodinamic o ocluzie coronariană susținută depinde atât de extinderea miocardului viabil „în aval”, cât și de prezența și gradul colateralelor regiunii ischemice. Deși riscul de închidere bruscă a fost redus substanțial odată cu disponibilitatea

stenturilor coronariene, atunci când se dezvoltă alte complicații procedurale - cum ar fi ocluzia de ramură laterală mare, embolizarea distală, perforația sau lipsa refluxului - poate apărea o deteriorare clinică rapidă, proporțională cu gradul miocardului periclitat. În cazul puțin probabil în care se dezvoltă tromboza stentului în afara spitalului, sechelele clinice ale episodului sunt legate de extinderea miocardului subțins de stentul oclus. Predictorii colapsului cardiovascular cu un PCI eșuat includ magnitudinea miocardului la risc, severitatea stenozei inițiale, CAD multivasale și prezența bolii difuze.

Intervenție coronariană percutanată completă versus ischemie pentru boala multivasală

Abordările de tratament pentru PCI și CABG comparate în studiile randomizate s-au concentrat în esență pe strategia revascularizării complete. Datele care susțin revascularizarea completă a tuturor leziunilor angiografice în timpul tratamentului bolii multivasale cu PCI sau CABG au fost observaționale (nerandomizate) și, prin urmare, limitate de prejudecăți de selecție, deoarece pacienții la care revascularizarea completă este fezabilă sunt, de asemenea, cei care prezintă un risc mai scăzut pentru evenimentele adverse procedurale și viitoare. Conceptul de tratament ținut al vaselor cu stenoză semnificativă doar fiziologic - nu doar semnificativă din punct de vedere angiografic - poate fi unul care permite rezultate îmbunătățite la pacienții cu boală multivasală tratați fie cu PCI, fie CABG.

Tehnica FFR (vezi capitolele 49 și 54) implică plasarea unui fir de presiune peste o leziune potențial semnificativă, iar în condițiile unui flux sanguin coronarian maxim, raportul dintre presiunea distală față de cea proximală față de o leziune sau o serie de leziuni secvențiale este măsurat într-o anumită arteră (Fig. 55-1). Spre deosebire de angiografia tradițională, care poate oferi doar o evaluare anatomică, FFR oferă o evaluare funcțională a prezenței unei reduceri a fluxului care se corelează bine cu ischemia detectată prin scintigrafia nucleară. Studiul FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) a comparat angiografia cu ghidarea FFR pentru selectarea leziunilor în timpul DES PCI la mai mult de 1000 de pacienți.¹⁹ Numai leziunile cu un FFR de 0,8 sau mai puțin au fost considerate a justifica PCI în brațul FFR. Îndrumarea FFR a dus la mai puține leziuni generale cu stent, iar o analiză de 2 ani a evidențiat o reducere semnificativă a mortalității sau IM cu utilizarea FFR față de angiografie pură.

ghidare, coroborând astfel nu numai beneficiul procedural simplu al FFR, ci și avantajele de morbiditate și mortalitate ale stentului în leziunile relevante din punct de vedere fiziologic.

La pacienții cu STEMI, revascularizarea numai a arterei vinovate asociate infarctului este, în general, recomandată¹⁴, cu excepția cazului în care există șoc cardiogen continuu din cauza miocardului periclitat în alte regiuni. Sunt planificate studii cu putere adecvată pentru a determina dacă leziunile severe nevinovate ar trebui tratate chiar și în absența șocului.

Morfologia leziunii de bază

Mai multe descoperiri angiografice cresc complexitatea tehnică a PCI și cresc riscul de complicații acute și pe termen lung. Sistemul inițial de clasificare a leziunilor ACC/AHA a

fost rafinat cu utilizarea sistemului de risc al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare (SCAI), care caracterizează în continuare riscul prin prezența sau absența ocluziei totale. Deși stenturile coronariene au redus nevoia de CABG de urgență de la 3% la 8% cu angioplastia cu balon la mai puțin de 1% odată cu disponibilitatea stenturilor coronariene, ele nu au eliminat riscul de IM periprocedural, tromboză stent sau embolizare distală și „fără reflux”. Permeabilitatea vaselor și complexitatea leziunii rămân predictorii importanți ai rezultatului la pacienții supuși plasării de stent coronarian. Evaluările datelor din registru au confirmat impactul caracteristicilor leziunilor cu risc ridicat asupra ratelor de succes procedurale și a riscului de complicații pe termen scurt și lung. Cel mai recent, sistemul de notare angiografică SYNTAX – atunci când este combinat cu factori clinici – a devenit o metodă de decizie între PCI complex și CABG.^{20,21} Este disponibil un calculator online (www.syntaxscore.com).

Ocluzii totale cronice

Ocluziile coronariene cronice apar la mulți pacienți cu BC severă (> 70% stenoză) și sunt cel mai important factor care duce la trimiterea pentru proceduri CABG mai degrabă decât PCI. Incapacitatea firelor de ghidare de a recanaliza ocluziile coronariene totale este legată de mai mulți factori, inclusiv durata ocluziei, prezența colateralelor de punte, lungimea ocluziei mai mare de 15 mm și absența unui „cioc” care să ajute la avansarea firului de ghidare. Deși abordări precum trecerea retrogradă prin colaterale și mai noi

Tehnologiile de ghidare au fost folosite pentru a recanaliza ocluziile refractare, sârmele de ghidare și tehnicile de sârmă mai bune au reprezentat o mare parte din îmbunătățirea încrucișării cu succes a ocluziilor în ultimii ani.²² Odată ce ocluzia totală cronică a fost încrucișată, DES pot fi utilizate pentru a reduce recurența clinică tardivă.

Grefe de venă safenă

Intervențiile SVG reprezintă aproximativ 8% din procedurile PCI și prezintă un risc crescut de IM postprocedural ca urmare a ateroembolizării care apare în timpul PCI. Când nu are loc reflux, administrarea de vasodilatatoare arteriale (de exemplu, nitroprusiat, verapamil sau adenozină) în SVG poate îmbunătăți fluxul în circulația nativă distală, dar riscul de deces sau IM este încă substanțial crescut. Degenerarea SVG mai extinsă și leziunile mai voluminoase sunt asociate cu rate mai mari de complicații decât sunt SVG-urile care au o boală mai puțin extinsă.²³ În contextul anatomiei SVG cu „risc ridicat”, abordări alternative care utilizează artera coronară nativă ar trebui urmărite ori de câte ori este posibil. Rate mai scăzute de restenoză în leziunile SVG apar după plasarea stentului coronarian decât după angioplastia cu balon. Deși DES oferă rate mai mici de restenoză în SVG care sunt de 4,0 mm sau mai puțin, în prezent nu sunt disponibile pentru SVG-uri mai mari de 4,5 mm în diametru, iar stenturile metalice goale (BMS) sunt rezonabile în această setare. Dispozitivele de protecție embolică sunt insistent recomandate la pacienții tratați pentru stenoze SVG pentru a reduce riscul de embolizare distală a resturilor aterotrombotice.

Leziuni de bifurcație

Managementul optim al leziunilor care implică ambele ramuri ale unei bifurcații coronariene rămâne controversat. „Arătarea zăpezii” a plăcii în vasul părinte adiacent sau ramura laterală este o limitare majoră a angioplastiei cu balon convențional. Procedurile ateroablative, cum ar fi aterectomia rotațională, nu au redus cu adevărat acest risc. Stratificarea riscului pentru PCI de bifurcație include evaluarea extinderii bolii aterosclerotice în ambele vase, estimarea dimensiunii relative a vasului și distribuția în vasul părinte și ramura laterală și determinarea orientării vaselor unul față de celălalt. De asemenea, compromisul ramurilor laterale poate apărea în până la 30% din leziunile de bifurcație fără boala aparentă a vaselor de ramificație.

Plasarea stentului într-un singur vas, mai degrabă decât atât în vasul părinte, cât și în ramura laterală, este în general preferată. Într-o meta-analiză a șase studii randomizate care au inclus 1642 de pacienți cu leziuni de bifurcație coronariană care au fost selectați aleatoriu pentru a fi supuși ICP care implică fie stentare dublă, fie unică, riscul de IM a crescut cu stentarea dublă (RR, 1,78; P = 0,001).²⁴

Când boala extinsă apare în ambele vase, s-au folosit diverse strategii, inclusiv tehnicile simultane de „sărut” (Fig. 55-2) și „zdrobire”, culotte, T stenting și TAP („T și proeminență mică”). Indiferent de strategia de stentare de bifurcare utilizată, în general trebuie efectuată o umflare finală a balonului de sărut în vasul părinte și ramura laterală. DES par să aibă rate mai scăzute de restenoză decât BMS, dar când recurența se dezvoltă la pacienții tratați cu DES, aceasta apare în general la originea ramului lateral. Sunt în dezvoltare noi stenturi de bifurcație dedicate și stenturi de acces la ramurile laterale ale navei principale. Determinarea FFR a unei ramuri laterale îngustate angiografic poate fi utilă dacă nu demonstrează nicio afectare semnificativă a fluxului și, prin urmare, nu este necesară plasarea unui stent.

Calcificarea leziunii

Prezența calcificării coronariene extinse pune provocări unice pentru PCI, deoarece calciul din peretele vasului duce la lumeni neregulați și inflexibili, făcând astfel livrarea de fire de ghidare, baloane și stenturi mult mai dificilă. Calcificarea coronariană extinsă face de asemenea rigidă peretele vasului, ceea ce necesită o presiune mai mare de umflare a balonului pentru a obține o expansiune completă a stentului și, ocazional, duce la leziuni „nedilatabile” care rezistă oricărei presiuni de expansiune a balonului care poate fi atinsă. Aterectomia rotațională abate eficient calcificarea peretelui vasului și facilitează livrarea stentului și extinderea completă a stentului (Fig. 55-3).

Tromb

Angiografia convențională are o sensibilitate scăzută pentru detectarea trombului coronarian, dar prezența unui tromb coronarian mare, aparent angiografic crește riscul de complicații procedurale. Trombii coronarieni mari se pot fragmenta și emboliza în timpul PCI sau pot extruda prin golurile dintre stenturile plasate în vas, riscând astfel compromisul lumenului sau propagarea trombului și tromboza acută a vasului tratat. În plus, trombii

coronarieni mari pot emboliza în alte ramuri sau vase coronare sau pot disloca și compromite paturile cerebrale sau alte vasculare. În cadrul STEMI, aspirația manuală a trombului cu cateter pare să reducă riscul de evenimente ischemice viitoare, inclusiv tromboza stentului și, potențial, mortalitatea.

Boala coronariană principală stângă

Prezența CAD principală stângă a fost o indicație acceptată pentru CABG din cauza potențialului de colaps hemodinamic în contextul complicațiilor acute, trombozei stentului sau restenozei care implică corpul arterei coronare principale stângi sau extinderea acesteia în artera coronară descendentă anterioară stângă sau circumflexă stângă. Registrul și studiile randomizate au sugerat că ratele de deces sau IM sunt similare la pacienții care efectuează CABG sau PCI,^{3,25,26} deși nevoia de revascularizare repetată este mai mare la pacienții tratați cu PCI cu boală suplimentară a vasului. studiu, cum ar fi studiul EXCEL (Evaluation of Xience Prime versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), în care pacienții cu leziuni CAD principale stângi au fost repartizați aleatoriu la stenturi cu eluție de everolimus sau CABG.

Funcția cardiacă de bază

Funcția VS este un predictor important al rezultatului în timpul PCI. Pentru fiecare scădere cu 10% a fracției de ejeție VS în repaus, riscul de mortalitate în spital după PCI crește de aproximativ două ori. Boala valvulară asociată sau aritmia ventriculară crește și mai mult riscul asociat cu PCI în cazul disfuncției VS. Suportul pompei cu balon intra-aortic poate fi util atunci când funcția VS este sever compromisă (adică, fracția de ejeție <35%) sau când leziunea țintă PCI furnizează o parte substanțială a miocardului viabil. Utilizarea de rutină a pompelor cu balon intra-aortic are beneficii limitate la pacienții cu STEMI³⁵, deși sunt recomandate pacienților aflați în șoc cardiogen. Alte dispozitive de suport cardiopulmonar percutan care nu reduc eficient presiunea VS au fost înlocuite cu dispozitive de asistență VS percutanate care sunt poziționate în atriul stâng (de exemplu, TandemHeart, CardiacAssist, Inc., Pittsburgh, Pa)^{36,37} sau direct în ventriculul stâng (Impella, Abiomed, Inc., 38-40-40). Aceste dispozitive pot permite PCI cu risc foarte mare, cu șanse mai mici de colaps hemodinamic în timpul procedurii, deși datele actuale nu arată că ele sunt superioare pompelor cu balon intraaortic.⁴¹ Sprijinul oxigenării membranei extracorporale periferice (ECMO) prin acces arterial și venos cu diametru mare poate fi util în cazurile de colaps cardiovascular.

Insuficiență Renală

Morbiditatea și mortalitatea asociate cu PCI sunt direct legate de amploarea bolii renale inițiale (vezi și capitolul 88). Pacienții cu dovezi de disfuncție renală ușoară au un risc cu 20% mai mare de deces la 1 an după PCI decât cei cu funcție renală păstrată. Disfuncția renală după administrarea de substanță de contrast în timpul angiografiei poate fi legată de nefropatia indusă de contrast (vezi capitolul 19), de sindromul de embolizare a colesterolului (vezi capitolele 58 și 88) sau de ambele. Riscul de nefropatie depinde de doza

de substanțe de contrast utilizate, de starea de hidratare la momentul procedurii, de funcția renală preexistentă a pacientului, de vârstă, de stabilitatea hemodinamică, de anemie și de diabet. Riscul pentru sindromul de embolizare a colesterolului este legat de manipularea cateterului într-o aortă aterosclerotică ascendentă sau descendentă din care sunt eliberate cristale de colesterol. Deși riscul asociat cu hemodializă este mai mic de 3% în cazurile de nefropatie necomplicată indusă de contrast, mortalitatea în spital în cadrul hemodializei depășește 30%. Disfuncția renală ușoară după PCI este asociată cu un risc de deces de până la patru ori mai mare la 1 an după PCI în comparație cu pacienții cu funcție renală păstrată, deși probabil că această asocieri nu este cauzală.

Condiții medicale comorbide asociate

O diateză hemoragică sau necesitatea terapiei cronice cu warfarină poate împiedica pacienții să tolereze terapia combinată pe termen lung cu aspirină și clopidogrel după plasarea unui DES, punându-i astfel la un risc mai mare de tromboză a stentului. Necesitatea întreruperii terapiei antiplachetare dublă înainte de intervenția chirurgicală non-cardiacă iminentă la scurt timp după implantarea stentului poate, de asemenea, predis pune la tromboza stentului. În fiecare dintre aceste circumstanțe, plasarea BMS poate fi abordarea preferată, în special dacă intervenția chirurgicală poate fi amânată pentru aproximativ 6 săptămâni după plasarea stentului (Fig. 55-5).42,43.

3 6 9 12 15 18 21 24

TIMP DUPĂ PERCUTANĂ

INTERVENȚIE CORONARĂ (luni)

ACCES VASCULAR

Cele mai frecvent utilizate locuri de acces vascular pentru PCI includ artera femurală comună, artera brahială și, din ce în ce mai mult, artera radială (vezi capitolele 19 și 20). Abordarea femurală (pe partea dreaptă sau stângă) este cel mai frecvent utilizat loc de acces vascular în Statele Unite și oferă avantajele dimensiunii vaselor mari (de obicei, 6 până la 8 mm în diametru) și capacitatea de a găzdui dimensiuni mai mari (>6 French [F]), inclusiv pompe cu balon intra-aortic. În plus, datorită traseului de obicei drept de la artera femurală la aorta ascendentă, abordul femural oferă un suport excelent al cateterului de ghidare și o manipulare și acces la sistemul venos prin vena femurală adiacentă. Prezența bolii arteriale periferice severe sau a grefelor de bypass vascular periferic și necesitatea imobilizării în urma procedurii limitează utilizarea abordului femural la unii pacienți.

Abordarea arterială brahială a fost folosită istoric ca alternativă principală la accesul femural, dar pentru că artera brahială

*Obiectivul final primar.

NA = nu se aplică.

Modificat de la Jolly SS, Yusuf S, Cairns J și colab.: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană și intervenția la pacienții cu sindroame coronariene acute (RIVAL): un studiu randomizat, cu grup paralel, multicentric. Lancet 377:1409, 2011.

asigură singura circulație către antebraț și mână (adică este o arteră terminală funcțională), orice compromis al arterei brahiale poate duce la complicații ischemice severe la nivelul mâinii.

Abordarea arterei radiale (vezi capitolele 19 și 20) a câștigat popularitate ca alternativă la accesul femural la pacienții cu boală vasculară periferică semnificativă, în special la pacienții obezi, la care compresia directă a arterei radiale reduce complicațiile hemoragice.^{44,45} Abordul radial asigură acces direct la aorta ascendentă și are avantajul unic de a permite mobilizarea imediată după PCI. Un test Allen este util pentru a evalua fluxul către mână înainte de canularea arterei radiale. Tortuozitatea trunchiului brahiocefalic poate limita utilizarea abordului la 2% până la 3% dintre pacienți. Dimensiunea mică a arterei radiale limitează dimensiunea cateterelor de ghidare care pot fi utilizate în timpul PCI (de obicei 5F sau 6F pentru femei și 7F pentru bărbați). Accesul transradial este asociat cu o rată în general mai scăzută (2%) de complicații vasculare.⁴⁶ O meta-analiză a sugerat că accesul radial a redus sângerarea majoră în comparație cu accesul femural.⁴⁷ Studiul RIVAL (Acces radial vs femural pentru intervenția coronariană) a repartizat aleatoriu pacienții fie cu acces femural, fie radial; nu a fost găsită nicio diferență semnificativă în ceea ce privește obiectivul primar al evenimentelor ischemice majore sau al sângerării⁴⁸ (Tabelul 55-1), dar rata complicațiilor vasculare a fost redusă semnificativ cu abordul radial.

Complicații de acces vascular

Complicațiile la nivelul locului de acces vascular apar după 3% până la 7% din ICP femurale și duc la o durată semnificativă de spitalizare, costul total și morbiditate și mortalitate. Complicațiile variază de la hematoame relativ minore la locul de acces, până la sângerări retroperitoneale care pun viața în pericol, care necesită transfuzii de sânge de urgență, până la afectarea sistemului vascular care necesită intervenție chirurgicală promptă. Factorii care predispun pacienții la un risc crescut de complicații vasculare grave după PCI includ vârsta înaintată, sexul feminin, dimensiunea mai mare a tecii vasculare, indicele de masă corporală scăzut, insuficiența renală și gradul de anticoagulare în timpul procedurii. Locația punctului de intrare pentru accesul transfemural prezice riscul și tipul de complicație vasculară (vezi capitolul 19). Dacă locul de acces este peste nivelul ligamentului inghinal, riscul de hemoragie retroperitoneală crește substanțial. Dacă locul de acces este distal de bifurcația femurală, pot apărea pseudoanevrisme (0,4%) și fistule arteriovenoase (0,2%). Complicațiile vasculare majore ale abordului femural includ ischemia care amenință

membrele (0,1%) și hemoragia retroperitoneală (0,4%), care sunt asociate cu un risc crescut de deces de 2 până la 10 ori în primele 30 de zile după procedura PCI.

Dispozitive de închidere vasculară

Dispozitivele de închidere a accesului vascular au fost introduse la mijlocul anilor 1990 ca o nouă modalitate de a gestiona locurile de acces în urma procedurilor de acces femural. Dispozitivele de închidere vasculară reduc timpul până la deambulare, măresc confortul pacientului după PCI și facilitează fluxul eficient de cazuri în laboratorul de cateterism.⁴⁹

Dispozitivele de închidere vasculară aprobate în prezent se împart în trei categorii: (1) dispozitivele de etanșare includ sisteme pe bază de colagen și pe bază de trombină care nu lasă nicio ancoră mecanică în interiorul sau în exteriorul vasului; (2) dispozitivele de închidere mecanică includ sisteme mediate de sutură și sisteme bazate pe clipuri de nitinol și asigură o închidere sigură imediată a vasului; și (3) dispozitivele hibride de închidere, cum ar fi dispozitivul dizolvabil Angio-Seal (St. Jude Medical, Minneapolis), utilizează o combinație de etanșant de colagen și închidere mecanică internă pentru a induce hemostaza rapidă.⁵⁰ Deși fiecare dispozitiv s-a dovedit a fi relativ sigur și eficient, lipsa datelor comparative interzice evaluarea riscurilor și beneficiilor relative asociate fiecărui dispozitiv. Meta-analizele au concluzionat că dispozitivele de închidere vasculară nu scad riscul de complicații vasculare în comparație cu hemostaza manuală, dar infecțiile pot apărea mai des cu dispozitivele de închidere pe bază de sutură, iar ocluziile sunt găsite mai des cu dispozitivele hibride. Analizele registrului au sugerat că dispozitivele de închidere reduc complicațiile hemoragice la pacienții selectați⁵¹, dar studiile clinice randomizate sunt necesare pentru a valida această descoperire.

DISPOZITIVE CORONARE

În ultimele trei decenii, îmbunătățirile constante ale echipamentului folosit pentru revascularizarea coronariană (de exemplu, reduceri ale profilului dispozitivului și îmbunătățiri ale flexibilității cateterului) au fost completate de introducerea „tehnologiei de transformare” periodice, cum ar fi stenturile coronariene și, mai recent, DES, care au extins sfera și amploarea practicii clinice. Tipul de leziuni supuse PCI a devenit progresiv mai complex în această perioadă, iar rezultatele asociate cu utilizarea acestor dispozitive s-au îmbunătățit progresiv. Urmează o scurtă prezentare a dispozitivelor coronariene disponibile în prezent.

Angioplastie cu balon

Angioplastia cu balon extinde lumenul coronar prin întinderea și ruperea plăcii aterosclerotice și a peretelui vasului și, într-o măsură mai mică, prin redistribuirea plăcii aterosclerotice de-a lungul axei sale longitudinale. Recul elastic al peretelui vasului întins lasă, în general, o stenoză cu diametru rezidual de 30% până la 35%, iar expansiunea vasului poate duce la propagarea disecțiilor coronariene și poate duce la închiderea bruscă a vasului la 5% până la 8% dintre pacienți. Deși angioplastia cu balon de sine stătătoare este rar utilizată în afara vaselor foarte mici (<2,25 mm), angioplastia cu balon rămâne parte

integrantă a PCI pentru predilatarea leziunilor înainte de plasarea stentului, desfășurarea stenturilor coronare și extinderea în continuare a stenturilor după desfășurare.

Cele mai multe îmbunătățiri ale tehnologiei baloanelor sunt legate de dezvoltarea baloanelor cu profil redus (diametru dezumflat = 0,7 mm) care pot fi urmărite mai ușor prin anatomie sinuoasă și baloane neconforme care pot fi umflate la presiuni de peste 20 atm fără supraexpansiune sau ruptură. O modificare a angioplastiei cu balon include o dilatare cu forță focalizată în care o lamă de marcare sau un fir de ghidare extern balonului concentrează forța de dilatare și rezistă la alunecarea balonului în timpul umflării. Cutting Balloon (Boston Scientific Corp., Natick, Mass) și cateterul AngioScore (Angio-Score, Inc., Fremont, Calif) sunt sisteme de angioplastie cu balon cu forță focalizată care sunt utilizate în prezent într-o mică minoritate (<5%) de ICP. Acestea sunt uneori utile în leziunile de stenturi restenotice pentru a preveni alunecarea balonului în timpul umflării.

Aterectomie coronariană §

Aterectomia se referă la îndepărtarea (mai degrabă decât simpla deplasare) a plăcii de ateroscleroză obstructivă. Prin îndepărtarea plăcii sau prin îmbunătățirea complianței peretelui leziunii în leziunile calcificate sau fibrotice, aterectomia poate oferi un diametru final minim al lumenului mai mare decât se poate obține numai prin angioplastia cu balon. Aterectomia a fost efectuată în 30% din procedurile intervenționale între 1992 și 1994, dar utilizarea sa a scăzut dramatic odată cu disponibilitatea stenturilor coronariene. Mai puțin de 5% din procedurile actuale implică utilizarea aterectomiei, cel mai adesea aterectomia rotațională în combinație cu stenturile coronariene.

Sistemul de aterectomie rotațională Rotablator (Boston Scientific) este dispozitivul de aterectomie cel mai frecvent utilizat și îndepărtează placa ateromatoasă prin abraziunea plăcii calcificate inelastice cu așchii de diamant microscopice (20 până la 50 pm) încorporate pe suprafața unei alte aterectomie care se rotesc rapid (160.000 rpm) cu burta de măsline. O astfel de abraziune generează microparticule de 2 până la 5 pm care trec prin microcirculația coronară pentru îndepărtarea de către sistemul reticuloendotelial. Bavurile se deplasează pe un fir de ghidare specializat de 0,009 inchi și sunt disponibile în diametre cuprinse între 1,25 și 2,50 mm. În cazul calcificării severe, pot fi utilizate inițial bavuri mai mici (1,25 mm), urmate de bavuri mai mari în trepte de 0,25 până la 0,50 mm până la 70% din diametrul vasului de referință. Tehnicile de aterectomie rotațională agresivă nu oferă un avantaj de restenoză față de metodele mai conservatoare și tind să crească complicațiile procedurale acute, cum ar fi embolizarea distală sau perforația coronariană. Aterectomia rotațională nu pare să reducă restenoza în vasele necalcificate, la fel ca angioplastia cu balon. Aterectomia rotațională este în prezent rezervată leziunilor ostiale și puternic calcificate care nu pot fi dilatate cu angioplastia cu balon sau cele care împiedică livrarea de stenturi coronariene. Aterectomia rotațională este, în general, limitată la abraziunea calcificării superficiale cu o singură freză de 1,5 sau 1,75 mm pentru a îmbunătăți complianța leziunii (modificarea plăcii) înainte ca leziunea să fie tratată definitiv prin dilatarea cu balon și plasarea stentului. Aterectomia rotațională este utilizată în prezent în mai puțin de 5% din procedurile PCI (Fig. 55-6).

Dispozitive de trombectomie și aspirație

Cateterul de trombectomie reolitică AngioJet (Possis Medical, Inc., Minneapolis, Minn) a fost introdus ca un dispozitiv dedicat pentru îndepărtarea trombului prin dizolvarea și aspirarea trombului. Jeturile de soluție salină de mare viteză în vârful cateterului creează o aspirație locală intensă prin efectul Venturi; sângele din jur, trombul și soluția salină sunt trase în lumenul orificiului cateterului, iar resturile sunt propulsate proximal prin lumenul cateterului. Trombectomia reolitică a fost superioară unei perfuzii intraluminale prelungite de urokinază la pacienții cu un tromb mare, dar utilizarea sa de rutină la pacienții cu STEMI nu a fost asociată cu îmbunătățirea dimensiunii infarctului la tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) și ar putea fi cauzat mai multe complicații. Trombectomia reolitică poate fi încă utilă în practica clinică atunci când un tromb angiografic mare este localizat într-un vas nativ sau SVG.

Catetere de aspirație mai noi, cu profil mai scăzut, care utilizează catetere de ghidare 6F, au fost dezvoltate ca alternative la trombectomia reolitică la pacienții cu leziuni care conțin trombus. Deși mai simplu de utilizat, aceste tehnici pot fi puțin mai puțin eficiente (în special în cazul trombului parțial organizat) decât trombectomia reolitică, dar riscul de embolizare distală a particulelor și traume asociate dispozitivului în

vasele mai mici pot fi mai mici cu aceste catetere de aspirație. Într-un studiu multicentric pe 1071 de pacienți cu STEMI care au fost repartizați aleatoriu într-un grup de aspirație de tromb sau într-un grup convențional PCI, un grad de blush miocardic de 0 sau 1 a apărut la 17,1% dintre pacienții din grupul de aspirație de tromb și la 26,3% dintre cei din grupul convențional PCI (P 30 zile la rata decesului). cu un grad de blush miocardic de 0 sau 1, 2 și 3 a fost de 5,2%, 2,9% și, respectiv, 1,0% ($P = 0,003$), iar rata evenimentelor adverse a fost de 14,1%, 8,8% și, respectiv, 4,2% ($P < 0,001$, respectiv 4,2% ($P < 0,001$) PCI reduce mortalitatea la pacienții supuși ICP primar (Fig. 55-7).⁵³

Dispozitive de protecție embolică

Apariția sistemelor de protecție embolică a redus riscul de evenimente adverse postprocedurale după SVG PCI. Deși embolizarea resturilor aterosclerotice nu a fost considerată o complicație majoră în primii ani ai angioplastiei cu balon coronarian nativ, este acum recunoscută ca o cauză potențială a necrozei miocardice distale după PCI, în special în leziunile friabile SVG. Embolizarea distală determină creșterea postprocedurală a enzimelor cardiace în aproape 20% din cazuri după PCI SVG, iar această creștere a enzimei este asociată cu morbiditate și mortalitate substanțială. Numeroase sisteme suplimentare de protecție distală ocluzivă și bazate pe filtre, precum și dispozitive de ocluzie proximală, au fost supuse unei evaluări pentru utilizare în intervenții SVG,^{23,54} dar în prezent dispozitivele de filtrare sunt cele mai frecvent disponibile. În ciuda beneficiului lor potențial în prevenirea tromboembolizării la pacienții cu STEMI, niciunul dintre dispozitivele de protecție embolică nu a redus dimensiunea IM cu intervenția primară, pentru care aspirația trombului rămâne principalul tratament.

Filtre embolice distale

Filtrele distale sunt avansate de-a lungul leziunii țintă în starea lor mai mică de colaps, iar retragerea învelișului de reținere permite filtrelor să se deschidă și să se extindă pe peretele vasului. Filtrele rămân apoi la locul lor pentru a prinde orice material embolic eliberat mai mare decât dimensiunea porilor (de obicei 120 până la 150 μ m) ai filtrului în timpul intervenției. La sfârșitul intervenției filtrele sunt prăbușite cu ajutorul unei teci, iar materialul embolic captat este îndepărtat din corp. Acest tip de dispozitiv are avantajul de a menține fluxul anterograd în timpul procedurii și de a permite injectarea intermitentă a substanței de contrast pentru a vizualiza anatomia subiacentă, dar are dezavantajul potențial de a permite trecerea resturilor cu un diametru mai mic decât dimensiunea porilor filtrului (Fig. 55-8).

Stenturi coronariene

Stenturile coronariene au apărut ca formă predominantă de PCI și sunt utilizate în prezent în mai mult de 90% din procedurile PCI din întreaga lume. Stenturile coronariene acționează ca schele pentru lambourile de disecție arterială, reducând astfel incidența închiderii vaselor și nevoia de CABG de urgență; de asemenea, reduc frecvența restenozei datorită efectului lor în prevenirea reculului arterial, care este mecanismul principal de restenoză cu angioplastia cu balon. În ciuda îmbunătățirii clinice tardive în comparație cu angioplastia cu balon, restenoza după plasarea stentului coronarian apare la unii pacienți ca urmare a hiperplaziei intimale excesive în stent. O serie de stenturi extensibile cu balon de a doua generație au fost introduse între 1997 și 2003; acestea variază în ceea ce privește compoziția metalică (adică, crom cobalt sau metale stratificate față de oțel inoxidabil 316 L solid), designul lonjeriei, lungimea stentului, sistemul de livrare și desfășurare și acoperirea suprafeței arteriale, printre alți factori. Aceste modificări au sporit flexibilitatea și ușurința de livrare a stentului, în același timp îmbunătățind, de asemenea, schela vasului și accesul la ramurile laterale.

Utilizarea timpurie a stenturilor coronariene a fost limitată de ratele mari de tromboză subacută (3% până la 5%), în ciuda terapiei antitrombotice agresive cu aspirină, dipiridamol, dextran periprocedural cu greutate moleculară mică și o tranziție neîntreruptă de la heparină intravenoasă la warfarină orală. Tromboza subacută a produs consecințe clinice profunde care au dus la un rezultat nefavorabil (de exemplu, deces, IM sau revascularizare de urgență) la aproape fiecare astfel de pacient. Frecvențele mai scăzute ale trombozei subacute ale stentului (aproximativ 0,5% până la 1,0%) au rezultat din utilizarea stentului de înaltă presiune și cu un regim de medicamente care include aspirină și un antagonist al receptorului ADP (clopidogrel, prasugrel sau ticagrelor) (vezi capitolul 82) începută chiar înainte sau după instalarea stentului.

Dispozitiv adjuvant înainte de PCI

Doar PCI

FIGURA 55-7 În această meta-analiză a pacienților cu STEMI supuși ICP primară, aspirația manuală simplă a trombului a fost asociată cu o mortalitate mai mică decât aspirația mecanică și dispozitivele de protecție embolică. (De la Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL: Rolul trombectomiei adjuvante și al dispozitivelor de protecție embolice în infarctul miocardic acut: o meta-analiză cuprinzătoare a studiilor randomizate. Eur Heart J 29:2989, 2008.)

Chiar dacă BMS coronariene reduc incidența restenozei angiografice și clinice în comparație cu angioplastia cu balon, restenoza angiografică (stenoza cu diametru de urmărire > 50%) apare în continuare la 20% până la 30% dintre pacienți, iar restenoza clinică (angina pectorală recurentă cauzată de restenoza în segmentul tratat) se dezvoltă până la 1% după 5% din pacienți în primul an de tratament. Restenoza cu BMS apare mai des la pacienții cu vase mici, leziuni lungi și diabet zaharat, printre alți factori. Terapia farmacologică adjuvantă nu a prevenit restenoza după plasarea stentului.

Au fost încercate mai multe tratamente mecanice ale restenozei în stent, inclusiv redilatarea cu balon, îndepărtarea hiperplaziei în stent prin aterectomie și plasarea repetată a BMS. Brahiterapia folosind surse beta sau gamma a îmbunătățit modest acest rezultat pentru restenoza în stent, dar brahiterapia are mai multe limitări, inclusiv necesitatea unui radioterapeut, o tendință de restenoză de „recuperare” tardivă și inhibarea endotelializării, care crește semnificativ riscul de tromboză dacă este implantat un alt stent în același vas. Brahiterapia s-a dovedit a fi inferioară plasării DES pentru tratarea restenozei în două studii randomizate.^{55,56.}

BMS-urile sunt utilizate în prezent la 10% până la 30% dintre pacienții supuși PCI, cel mai adesea din cauza incapacității de a lua terapie antiplachetă duală pe termen lung; în vase mai mari (>4,0 mm), în care riscul de restenoză este mai mic; și în IM acut, pentru care problemele legate de complianța pacientului sunt mai greu de constatat.

Stenturi cu eliberare de medicamente

DES au fost dezvoltate la începutul anilor 2000 pentru a asigura livrarea locală susținută a unui agent antiproliferativ la locul leziunii peretelui vasului. Cele trei componente ale DES-urilor actuale sunt un stent extensibil cu balon, un înveliș polimeric durabil sau resorbabil care asigură livrarea susținută a medicamentului și agentul farmacologic utilizat pentru a limita hiperplazia intimală.

DES-urile și-au dovedit eficacitatea la pacienții cu leziuni focale, de novo și „cai de muncă” care includ diametrele vaselor de referință între 2,5 și 3,5 mm și lungimi ale leziunilor între 15 și 30 mm. Studii și registre randomizate suplimentare au demonstrat, de asemenea, beneficiile DES la pacienții cu vase lungi (>30 mm lungime) și mici (<2,5 mm), ocluzii totale cronice, SVG și boală a arterei mamare interne, restenoză în stent și STEMI. aspirina și clopidogrel pentru a preveni tromboza stentului.⁵⁸ Mai mult, chiar și după 1 an există o rată anuală scăzută (0,2% până la 0,6%) a trombozei stent foarte tardive, ceea ce justifică o

discuție atentă a riscurilor, beneficiilor și terapiilor alternative la candidații pentru PCI. Studiile în desfășurare vor determina dacă duratele mai lungi (sau mai scurte) ale terapiei sunt suficiente.⁵⁹⁻⁶¹ Riscul de tromboză tardivă și foarte tardivă a stentului pare să fie legat de disfuncția endotelială și de un răspuns anormal de vindecare la peretele vasului, atribuit polimerului durabil al stentului. tromboza stentului în comparație cu DES anterioare, alte studii randomizate mari nu au făcut-o.⁶⁵

Stenturi cu eluare de sirolimus

Stent-ul CYPHER (Cordis, Warren, NJ) conține sirolimus, un agent imunosupresor natural care provoacă inhibarea citostatică a proliferării celulare. Sirolimus este eliberat dintr-un polimer biostabil pe o perioadă de 30 de zile. Studiul pivot SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) a inclus 1058 de pacienți cu leziuni de cal de bataie care au fost repartizați aleatoriu la tratament cu un stent cu elutie de sirolimus sau un BMS. Obiectivul clinic primar al insuficienței vasului țintă de 8 luni, care a inclus revascularizarea vasului țintă, decesul sau IM, a fost redus de la 21% la pacienții tratați cu BMS la 8,6% la pacienții tratați cu stenturi cu eluție de sirolimus ($P < 0,001$). Rata de revascularizare a vasului țintă a fost redusă de la 16,6% în BMS-uri la 4,1% în stenturile cu eluție de sirolimus la 1 an ($P < 0,001$) și a fost susținută la 5 ani. Chiar dacă fabricarea stentului CYPHER a încetat în 2011, alte stenturi cu eluție de sirolimus continuă să fie fabricate și vândute în afara Statelor Unite.

Stenturi cu eluare de paclitaxel

Stent-ul TAXUS (Boston Scientific) este compus dintr-o platformă de stent din oțel inoxidabil, un derivat de polimer poliolefin și agentul de stabilizare microtubular paclitaxel, care are efecte antiinflamatoare, inhibă, de asemenea, migrarea și diviziunea celulară. Eliberarea paclitaxelului este finalizată în 30 de zile de la implantare, deși o parte substanțială (>90%) a paclitaxelului rămâne în polimer pe termen nelimitat. Studiul pivot TAXUS-IV a repartizat aleatoriu 1314 de pacienți cu leziuni coronariene unice de novo fie la un stent TAXUS, fie la un BMS cu aspect identic. Rata revascularizării vasului țintă determinată de ischemie la 9 luni a fost redusă de la 11,3% la 3% și a rămas semnificativ redusă la 12 luni (de la 17,1% la 7,1%) la pacienții cu stenturi cu eluție de paclitaxel ($P < 0,001$).

Stenturi cu eluare de zotarolimus

Zotarolimus (cunoscut și ca ABT-578) este un alt analog al rapamicinei eliberat dintr-un stent acoperit cu fosforilcolină (PC) care a fost evaluat în stentul Endeavour (Medtronic Vascular, Santa Rosa, California). În studiul ENDEAVOR-II, 1197 de pacienți au fost repartizați la tratament cu stent acoperit cu polimer PC cu eluție de zotarolimus Endeavour sau cu același BMS fără medicament sau acoperire cu polimer. ^{0,0001}.⁶⁸ Pierdere tardivă în stent a fost redusă de la 1,03 la 0,61 mm la pacienții tratați cu stent Endeavour ($P < 0,001$), iar rata restenozei în segment a fost redusă de la 35% la 13,2% cu stentul Endeavour ($P < 0$). O reducere semnificativă a revascularizării vasului țintă a fost asociată

cu utilizarea stentului Endeavour și aceasta a persistat până la 4 ani.⁶⁸ Studiul ENDEAVOR-III a comparat stentul Endeavour cu CYPHER într-un studiu pe 436 de pacienți (randomizare 3:1), dar nu a reușit să îndeplinească obiectivul principal de evaluare neinferioară de 3 mm la 48 luni mai târziu (p. Stenturi cu eluție de zotarolimus versus 0,13 mm cu stenturi cu eluție de sirolimus), cu pierdere tardivă mai mare a stentului (0,60 mm și, respectiv, 0,15 mm, $P < 0,001$). Revascularizarea leziunii țintă nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri (6,3% și, respectiv, 3,5%, $P = 0,34$). La 3 ani de urmărire, apariția decesului și a infarctului miocardic a fost redusă la pacienții tratați cu stent Endeavour, dar cea a revascularizării vasului țintă nu a fost diferită.⁶⁹

stent a fost comparat cu cel al stentului cu eluție de paclitaxel la 1548 de pacienți cu leziuni coronariene de novo unice. Obiectivul principal a fost un compus de moarte cardiacă, IM sau revascularizarea vasului țintă, iar stentul Endeavour a fost neinferior stentului TAXUS. În plus, au apărut mai puține IM periprocedurale cu stenturile cu eluție de zotarolimus (0,5% față de 2,2%; $P = 0,007$) din cauza ocluziei mai puține a ramurilor laterale la pacienții cu aceste stenturi.⁷⁰ Stenturi cu eluție de zotarolimus și stenturi cu eluție de paclitaxel (4,5% versus 3,8%; $P = 0,228$), în special la cei fără urmărire angiografică planificată (3,6% versus 3,2%; $P = 0,756$), iar aceste rezultate au persistat timp de 2 ani. Stent-ul Endeavour și stent-ul CYPHER nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal de tromboză a stentului certă sau probabilă.⁶⁵

Stent cu eluare de everolimus

Stent-ul Xience (Abbott Vascular, Santa Rosa, Calif) folosește stentul Vision cu crom cobalt, un fluoropolimer durabil și everolimus, un analog al rapamicinei care are atât efecte imunosupresoare, cât și antiproliferative. Pe baza studiilor inițiale în care a fost evaluată utilizarea unui polimer absorbabil de acid poli-L-lactic (PLA), programul SPIRIT a arătat o reducere a pierderii tardive de lumen comparabilă cu cea obținută cu stentul CYPHER. SPIRIT III a fost un studiu prospectiv, randomizat, single-orb, controlat, care a inclus 1002 pacienți supuși ICP pentru leziuni cu o lungime de 28 mm sau mai puțin și cu un diametru al vasului de referință cuprins între 2,5 și 3,75 mm. versus 0,28 mm $P < 0,004$).⁷² Stent-ul everolimus a fost neinferior stentului cu paclitaxel în ceea ce privește rata eșecului vasului țintă la 9 luni (7,2% față de 9,0%, respectiv; $P < 0,001$ pentru non-inferioritate). Stentul everolimus

a fost asociată cu reduceri semnificative ale evenimentelor adverse cardiace majore compozite la 9 luni în comparație cu stent-ul cu paclitaxel (4,6% față de 8,1%; $P = 0,03$) și la 1 an (6,0% față de 10,3%; $P = 0,02$) din cauza mai puține IM și a procedurilor de revascularizare a leziunii țintă, comparate aleatoriu IV și SPIRIT mai mari.⁷² Stenturile cu paclitaxel la 3687 de pacienți, au găsit beneficii similare ale stentului everolimus, cu rate semnificativ mai mici de eșec a leziunii țintă, IM, tromboză a stentului și revascularizarea leziunii țintă determinată de ischemie.⁷³

Polimeri bioabsorbabili și stenturi cu eliberare de medicamente

Polimerii bioabsorbabili au avantajul potențial de a nu rămâne niciun polimer după perioada necesară pentru reducerea hiperplaziei neointimale, limitând astfel reacția vasculară și toxicitatea. Acești polimeri au fost utilizați pe stenturi metalice convenționale pentru eluarea medicamentului^{74,75}, dar pot fi, de asemenea, singuri ca stenturi complet biodegradabile.^{76,77} Studiile timpurii randomizate ale ambelor abordări au arătat că aceste noi stenturi pot fi promițătoare.

AGENȚI ANTIPLACHETICI (vezi capitolul 82)

Aspirină

Aspirina inhibă ireversibil ciclooxygenaza și astfel blochează sinteza tromboxanului A₂, un agent vasoconstrictiv care promovează agregarea plachetară.⁷⁸ Aspirina reduce substanțial IM periprocedural cauzat de ocluziile trombotice în comparație cu placebo și este standard pentru toți pacienții supuși ICP. Efectul inhibitor al aspirinei apare în 60 de minute, iar efectul său asupra trombocitelor durează până la 7 zile după întreruperea tratamentului. Deși doza minimă eficientă de aspirină în cazul PCI rămâne incertă, pacienții menținuți pe un regim zilnic de terapie cronică cu aspirină ar trebui să primească 81 până la 325 mg aspirină înainte de PCI (vezi Ghidul PCI la sfârșitul acestui capitol). Pacienților care nu iau deja terapie zilnică pe termen lung cu aspirină trebuie să primească 325 mg de aspirină cu cel puțin 2 ore și, de preferință, cu 24 de ore înainte de efectuarea ICP. După PCI, aspirina trebuie continuată pe termen nelimitat la pacienții fără alergii, iar o doză mai mică (de exemplu, 81 mg) poate fi de preferată pentru a scădea riscul de sângerare gastrointestinală (vezi Ghidul PCI).

Antagoniști ai receptorilor de adenosin difosfat

Derivații de tienopiridină provoacă inhibare ireversibilă a trombocitelor prin efectele lor asupra receptorului P_{2Y12} ADP, care poate activa complexul de glicoproteină (GP) IIb/IIIa. Deoarece aspirina și tienopiridinele au mecanisme de acțiune distincte, combinația lor inhibă agregarea trombocitelor într-o măsură mai mare decât o face oricare dintre agenții singuri. Utilizarea combinației de aspirină și clopidogrel (sau anterior, ticlopidină) timp de 14 până la 28 de zile a fost esențială pentru a preveni tromboza stentului după plasarea BMS. Combinația de aspirină și clopidogrel s-a dovedit, de asemenea, că reduce decesul, infarctul miocardic și revascularizarea urgentă în decurs de 12 luni la pacienții cărora li s-a efectuat PCI în cadrul NSTEMI și angină instabilă și la cei supuși PCI electivă. Studii recente au sugerat că o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel mai degrabă decât 300 mg are ca rezultat o inhibare mai rapidă a trombocitelor (<2 ore) și rezultate clinice îmbunătățite, inclusiv rate mai scăzute de tromboză a stentului. Încărcarea suplimentară cu clopidogrel cu 300 sau 600 mg poate fi, de asemenea, utilizată la pacienții tratați cu terapie de întreținere cronică cu clopidogrel, deși nu este clar dacă acest lucru îmbunătățește de fapt rezultatele clinice. Ghidurile actuale recomandă ca o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel să fie administrată înainte sau în timpul PCI (vezi Ghidul PCI). Toți pacienții post-ICP tratați cu

DES ar trebui să primească clopidogrel (75 mg pe zi) timp de cel puțin 12 luni dacă nu prezintă un risc crescut de sângerare. Pentru pacienții post-PCI cărora li se administrează un BMS, clopidogrelul trebuie administrat timp de minim 1 lună și, în mod ideal, până la 12 luni (cu excepția cazului în care pacientul prezintă un risc crescut de sângerare, caz în care trebuie administrat timp de minim 2 săptămâni) (vezi Ghidul PCI).

Prasugrel, o tienopiridină, este un inhibitor mai puternic al receptorului P2Y₁₂ ADP, cu un debut mai rapid al acțiunii și niveluri mai ridicate de inhibare a trombocitelor decât clopidogrelul în doze mai mari.⁸⁰ Într-un studiu pe 13.608 de pacienți cu sindroame coronariene acute cu risc moderat până la înalt, supuși PCI programată și doze aleatorii aleatorii și aleatoriu 10 mg doză zilnică de întreținere) sau clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg și doză zilnică de întreținere de 75 mg) timp de 6 până la 15 luni, obiectivul principal de evaluare a eficacității - un compus al decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral nefatal - a avut loc la 12,1% dintre pacienții care au primit clopidogrel. prasugrel ($P < 0,001$).⁸¹ Prasugrel a fost, de asemenea, asociat cu reduceri semnificative ale ratelor de IM (9,7% pentru clopidogrel față de 7,4% pentru prasugrel, $P < 0,001$), revascularizare urgentă a vasului țintă (3,7% față de 2,5%, $P < 0,001$, față de stent 0,001,1%, $p < 0,001$) și $< 0,001$).⁸¹ Pe de altă parte, sângerare majoră a fost observată la 2,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat prasugrel și la 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat clopidogrel ($P = 0,03$), cu rate mai frecvente de sângerare care amenință viața în grupul prasugrel (1,4%, cu clopidogrel), față de 1,0,9%, cu clopidogrel. inclusiv sângerări fatale (0,4% față de 0,1%, respectiv, $P = 0,002$).^{81,82} Printre pacienții tratați cu clopidogrel, purtătorii de alele CYP2C19 cu funcție redusă au avut niveluri semnificativ mai scăzute de metabolit activ, inhibare trombocitară redusă și rate mai mari de evenimente adverse cardiovasculare tratate. Vor fi necesare cercetări suplimentare pentru a determina dacă testele trombocitelor la punctul de îngrijire sau determinarea polimorfismelor genetice pot ajuta la alocarea terapiei, deși până în prezent acest tip de testare nu pare a fi util din punct de vedere clinic⁸⁴. 10 mg pe zi a continuat timp de 12 luni după plasarea stentului (vezi Ghidul PCI).

Ticagrelor, un antagonist oral reversibil al receptorului P2Y₁₂, asigură o inhibare mai rapidă, mai mare și mai consecventă a receptorului ADP decât clopidogrel.⁸⁵ Un studiu multicentric, dublu-orb, pe 18.624 de pacienți cu sindrom coronarian acut, cu sau fără supradenivelare a segmentului ST, a atribuit pacienților în mod aleatoriu tratament cu doză 180 mg, 2 gr. zilnic după aceea) sau clopidogrel (doză de încărcare de 300 până la 600 mg, 75 mg pe zi după aceea) timp de 12 luni. Obiectivul principal - un compus de deces din cauze vasculare, IM sau accident vascular cerebral la 12 luni - a apărut la 9,8% dintre pacienții care au primit ticagrelor și la 11,7% dintre cei care au primit clopidogrel (raport de risc, 0,84; $P < 0,001$).⁸⁶ grupul clopidogrel, $P = 0,005$) și în decesul din cauze vasculare (4,0% versus 5,1%, respectiv, $P = 0,001$).⁸⁶ Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ratele generale de sângerare majoră între loturile cu ticagrelor și clopidogrel (11,6% și 11,2%, respectiv 11,2%, rata a fost asociată cu $P = 0,04$, respectiv 0,2% a agrelor; sângerare majoră care nu este legată de CABG (4,5% față de 3,8%, $P = 0,03$).⁸⁶

Dovezile actuale sugerează că, în absența factorilor de risc pentru sângerare, terapia antiplachetă dublă ar trebui să continue timp de cel puțin 12 luni după plasarea BMS și DES. Terapia prelungită cu tienopiridină nu numai că reduce tromboza tardivă a stentului, dar previne și IM prin trombi care complică placa îndepărtată de intervenția inițială. Terapia nedeterminată cu aspirină și clopidogrel este recomandată la pacienții care urmează brahiterapie, iar dozele mai mari pe termen lung (150 mg pe zi) de clopidogrel pot fi luate în considerare la pacienții la care tromboza stentului poate fi catastrofală, cum ar fi cei cu stentarea arterei principale stângi neprotejate sau cu stentarea ultimului vas rămas.¹²

Inhibitori de glicoproteina IIB/IIIA

Trombina și colagenul sunt agoniști trombocitari puternici care pot provoca eliberarea de ADP și serotonină și pot activa receptorii GP IIb/IIIa de pe suprafața trombocitelor (vezi capitolul 82). GP IIb/IIIa activ din punct de vedere funcțional are un rol în „calea comună finală” a agregării trombocitelor prin legarea fibrinogenului și a altor proteine adezive care unesc trombocitele adiacente. Sunt aprobați trei inhibitori GP IIb/IIIa intravenos

utilizare clinică. Cu toate acestea, studiile care susțin utilizarea acestor agenți în timpul PCI au fost efectuate înainte de utilizarea pe scară largă a terapiei antiplachetare duale, iar utilizarea acestor agenți a fost reevaluată în acest context.

Abciximab este un anticorp monoclonal himeric om-murin care se leagă ireversibil de receptorul trombocitar GP IIb/IIIa de pe trombocitele umane. De asemenea, se leagă de receptorul de vitronectină (avp3) găsit pe trombocite și de celulele endoteliale și ale mușchilor netezi din peretele vaselor. Doza recomandată de abciximab este de 0,25 mg/kg în bolus intravenos, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă de 0,125 pg/kg/min (până la maximum 10 pg/min) timp de 12 ore. Abciximabul poate fi administrat în siguranță la pacienții cu insuficiență renală, iar perfuziile de trombocite pot inversa efectul acestui agent (deși pot fi necesare transfuzii repetate).

Eptifibatida este un derivat peptidic ciclic care leagă reversibil GP IIb/IIIa. Bolusul dublu de eptifibatidă (bolusuri de 180 pg/kg la 10 minute distanță) și doza de perfuzie (2,0 pg/kg/min timp de 18 până la 24 de ore) au ca rezultat o inhibare a trombocitelor suficientă pentru a preveni evenimentele ischemice la pacienții supuși ICP. Adăugarea de eptifibatidă la o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel determină, de asemenea, inhibarea trombocitară. Perfuzia de eptifibatidă trebuie redusă la 1 pg/kg/min la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 50 ml/min. Transfuziile de trombocite nu inversează inhibarea trombocitară cu eptifibatidă, deși la 4 ore după încetarea perfuziei, pacienții au fost supuși CABG în siguranță.

Tirofiban, o moleculă mică peptidomimetică, a fost, de asemenea, evaluat pentru beneficiul său adjuvant în timpul PCI urgent, dar s-a dovedit a fi inferior abciximab pentru prevenirea evenimentelor ischemice în timpul PCI. Doza recomandată este o rată inițială de 0,4 pg/kg/min timp de 30 de minute și apoi continuă la 0,1 pg/kg/min. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) trebuie să primească jumătate din

viteza obișnuită de perfuzie. Studiile ulterioare au sugerat că doza în bolus de tirofiban administrată în studiile PCI inițiale poate să nu fi produs un efect antiagregant plachetar optim în timpul PCI și că dozele mai mari în bolus pot îmbunătăți inhibarea agregării plachetare.⁸⁷

Inhibitorii GP IIb/IIIa au demonstrat o îmbunătățire a rezultatelor clinice în primele 30 de zile după PCI, în primul rând prin reducerea complicațiilor ischemice, inclusiv IM periprocedural și ischemia recurentă. Ele sunt deosebit de utile la pacienții cu sindroame coronariene acute troponinopozitive, dar nu au un efect consistent în reducerea restenozei tardive. Deși inhibitorii GP IIb/IIIa diferă în structură, reversibilitate și durată, două meta-analize nu au găsit nicio diferență între efectele lor clinice la pacienții supuși ICP primar.^{88,89} Sângerarea este riscul major asociat cu inhibitorii GP IIb/IIIa și, prin urmare, s-a recomandat ajustarea în jos a dozei de heparină nefracționată. Inhibitorii GP IIb/IIIa sunt recomandați la pacienții cu NSTEMI și angină pectorală instabilă care nu sunt pretratați cu clopidogrel și este rezonabil să se administreze la pacienții cu sindroame coronariene acute troponine pozitive care au fost, de asemenea, pretratați cu clopidogrel.^{90,91}

AGENȚI ANTITROMBINI

Heparina nefracționată (vezi capitolul 82) este cel mai frecvent utilizat inhibitor de trombină în timpul PCI. Monitorizarea timpului de coagulare activat la punctul de îngrijire (ACT) a facilitat titrarea dozei de heparină în timpul PCI, iar studiile retrospective asupra angioplastiei cu balon au corelat valoarea ACT cu rezultatul clinic după PCI. Un ACT în intervalul 350 până la 375 de secunde a furnizat cea mai scăzută rată a evenimentelor ischemice compozite, deși orice nivel de ACT mai mare de 250 de secunde nu a fost asociat cu alte reduceri ale complicațiilor ischemice cu utilizarea concomitentă a inhibitorilor GP IIb/IIIa. Studii mai recente din era tienopiridinei nu au reușit să coreleze rezultatele ischemice cu nivelul de anticoagulare atins cu heparina nefracționată în timpul plasării stentului coronarian. Regimurile de dozare a heparinei ajustate în funcție de greutate de 50 până la 70 UI/kg ajută la evitarea „depășirii” ACT. În timpul PCI trebuie administrată suficientă heparină nefracționată pentru a obține un ACT mai lung de 250 până la 300 de secunde dacă nu este administrat niciun inhibitor GP IIb/IIIa și mai mult de 200 până la 250 de secunde dacă este administrat un inhibitor GP IIb/IIIa. Utilizarea de rutină a heparinei intravenoase după PCI nu mai este indicată. Dacă nu a fost folosit niciun dispozitiv de închidere, îndepărtarea timpurie a tecii este încurajată atunci când ACT scade la mai puțin de 150 până la 180 de secunde.

Heparină cu greutate moleculară mică (vezi capitolul 82)

Enoxaparina este considerată o alternativă rezonabilă la heparina nefracționată la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST supuși PCI (vezi capitolul 53), dar dificultățile de monitorizare a nivelurilor de anticoagulare în cazul în care se efectuează PCI a limitat utilizarea sa clinică în multe centre.⁹² SINERGIA Studiul privind inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa) a repartizat aleatoriu 10.027 de pacienți cu risc crescut cu

sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST cu o strategie invazivă precoce intenționată pentru tratamentul cu enoxaparină subcutanată sau heparină nefracționată intravenoasă. Rezultatul primar de eficacitate pe 30 de zile, un obiectiv clinic compozit al decesului de orice cauză sau al IM non-fatal, a apărut la 14% dintre pacienții cărora li sa administrat enoxaparină și la 14,5% dintre pacienții cărora li sa administrat heparină nefracționată. S-au observat mai multe sângerări majore TIMI (Tromboliza în infarctul miocardic) la pacienții tratați cu enoxaparină (9,1% față de 7,6%, $P = 0,008$). Riscul de sângerare a fost cel mai mare la pacienții care au primit terapie „încrucișată” cu heparină nefracționată și enoxaparină. Atunci când enoxaparina este administrată înainte de PCI, algoritmi de doză empiric au fost concepuți pentru a ghida terapia anticoagulantă suplimentară în timpul PCI. Dacă ultima doză de enoxaparină a fost administrată cu mai puțin de 8 ore înainte de PCI, nu este nevoie de antitrombină suplimentară. Dacă ultima doză de enoxaparină a fost administrată între 8 și 12 ore, trebuie administrat un bolus de 0,3 mg/kg de enoxaparină intravenos. Dacă doza a fost administrată cu mai mult de 12 ore înainte de PCI, este indicată terapia anticoagulantă convențională.

Bivalirudin

Bivalirudin este un inhibitor direct al trombinei care a fost utilizat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții supuși ICP. Bivalirudin provoacă, în general, mai puține complicații hemoragice decât heparina nefracționată datorită timpului său de înjumătățire mai scurt (25 minute) și biodisponibilității mai previzibile.⁹³ Bivalirudina este, de asemenea, accesibilă trombinei legate de cheag deoarece efectul său anticoagulant nu depinde de legarea cu antitrombină. Bivalirudin nu a fost inferioară combinației de heparină nefracționată și un inhibitor GP IIb/IIIa la 6010 pacienți cu „risc scăzut” în studiul REPLACE-2 (a doua evaluare randomizată în PCI care leagă Angiomax la evenimente clinice reduse). Într-un studiu mai amplu pe 13.819 pacienți cu angină instabilă și NSTEMI, bivalirudina în monoterapie a fost comparată cu bivalirudin plus un inhibitor GP IIb/IIIa și cu heparină plus un inhibitor GP IIb/IIIa. Folosind un punct final de ischemie compozit de deces, IM sau revascularizare neplanificată pentru ischemie și sângerare majoră pentru a determina beneficiul clinic net, bivalirudina în monoterapie, spre deosebire de heparină plus un inhibitor de GP IIb/IIIa, a arătat neinferioritate în obiectivul de ischemie compozită (7,8% și, respectiv, 7,3%, rate semnificativ reduse, respectiv 7,3%). (3,0% față de 5,7%, $P < 0,001$), ceea ce a dus la un rezultat clinic net mai bun (10,1% față de 11,7%, $P = 0,02$). Bivalirudina este considerată o alternativă rezonabilă la heparina nefracționată la pacienții cu risc scăzut supuși PCI și poate reduce complicațiile hemoragice la pacienții cu risc mai mare cu angină instabilă și NSTEMI. Bivalirudina poate fi înlocuită în siguranță cu heparina nefracționată la pacienții cu sindroame coronariene acute⁹⁴ și este o alternativă rentabilă la heparina nefracționată plus un inhibitor GP IIb/IIIa.⁹⁵ Într-un studiu randomizat pe 3602 pacienți cu STEMI supuși ICP primar (vezi Capitolul 52, comparativ cu heparină cu bivalină, heparină cu anticoagulante). Inhibitorii IIb/IIIa au dus la o reducere semnificativă a ratei de sângerare majoră la 30 de zile și a evenimentelor clinice adverse nete, inclusiv o rată mai scăzută a mortalității.⁹¹ Agenții de blocare a ADP orale adjuvante trebuie administrați cât mai curând posibil înainte de PCI la pacienții cu sindroame coronariene acute.⁹⁶

Inhibitori ai factorului Xa

Fondaparinux este o pentazaharidă care are activitate anti-factor Xa fără efecte asupra factorului IIa și poate provoca mai puține sângerări atunci când este utilizat.

pentru a trata pacienții cu sindroame coronariene acute.⁹⁷ Studiul OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) a repartizat aleatoriu 20.078 de pacienți cu sindroame coronariene acute să primească fie fondaparinux (2,5 mg pe zi) fie enoxaparină (1 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi) de două ori pe zi. Apariția criteriului final de studiu primar de 9 zile (deces, IM sau ischemie refractară) a fost similară în cele două grupuri (5,8% cu fondaparinux și 5,7% cu enoxaparină), deși riscul de sângerare majoră la 9 zile a fost semnificativ mai scăzut cu fondaparinux decât cu enoxaparină (2,2%, versus P 1). Această reducere a sângerării a fost însoțită de o îmbunătățire a mortalității tardive la pacienții tratați cu fondaparinux. Limitările potențiale ale acestei abordări sunt timpul de înjumătățire relativ lung al fondaparinuxului și necesitatea anticoagulării adjuvante cu heparină în timpul PCI pentru a evita dezvoltarea trombilor de cateter. Fondaparinux nu a fost eficient în reducerea evenimentelor ischemice la pacienții cărora li sa efectuat PCI primară pentru STEMI (vezi Ghidurile PCI).

REZULTATE DUPĂ INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ

Succesul procedural și ratele de complicații sunt utilizate pentru a măsura rezultatele după PCI. Succesul timpuriu (<30 de zile) (de exemplu, ameliorarea anginei, lipsa decesului, IM și revascularizare urgentă) este în general legat de siguranța și eficacitatea procedurii inițiale, în timp ce succesul târziu (30 de zile până la 1 an) (de exemplu, lipsa recurenței anginei, revascularizarea vasului țintă, IM sau deces) depinde atât de restenoza clinică, cât și de ateroscleroza progresivă la locurile îndepărtate. Îmbunătățirile substanțiale ale dispozitivelor coronariene (de exemplu, DES), ale antitromboticelor adjuvante utilizate în timpul PCI (de exemplu, antagoniști ADP, inhibitori GP IIb/IIIa, inhibitori direcți ai trombinei) și în prevenția secundară după PCI (de exemplu, terapia cu agenți de scădere a lipidelor, blocante beta-adrenergice, medicamente antiplachetare) s-au îmbunătățit precoce⁴²; rezultate după PCI.

Rezultate clinice timpurii

Succesul anatomic (sau angiografic) după PCI este definit ca atingerea unei stenoze cu diametru rezidual mai mic de 50%, care este în general asociată cu o îmbunătățire cu cel puțin 20% a stenozei diametrului și ameliorarea ischemiei. Odată cu utilizarea pe scară largă a stenturilor coronariene, criteriul angiografic pentru succes este stenoza de 20% sau mai puțin atunci când sunt utilizate stenturile. Succesul procedurii este definit ca succesul angiografic fără apariția unor complicații majore (deces, IM sau CABG) în decurs de 30 de zile de la procedură. Succesul clinic este definit ca succesul procedural fără a fi nevoie de ICP repetat urgent sau de revascularizare chirurgicală în primele 30 de zile ale procedurii. Mai multe variabile clinice, angiografice și tehnice pot fi utilizate pentru a prezice riscul de eșec al procedurii la pacienții supuși ICP. Complicațiile majore includ decesul, IM sau

accidentul vascular cerebral, iar complicațiile minore includ atacuri ischemice tranzitorii, complicații vasculare, nefropatie indusă de contrast și complicații angiografice.

Mortalitatea

Deși mortalitatea după PCI este rară (<1%), este mai mare în cadrul STEMI, în șoc cardiogen și la pacienții cu funcție anterior slabă a VS la care se dezvoltă o ocluzie. Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru mortalitatea precoce după PCI.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Infarctul miocardic

IM periprocedural este una dintre cele mai frecvente complicații ale PCI.¹⁰¹ Două sisteme de clasificare au fost utilizate anterior pentru a clasifica IM după PCI: sistemul de clasificare al Organizației Mondiale a Sănătății, care definește IM ca o creștere a creatinkinazei totale (CK) de peste două ori normală în asocieră cu creșterea izoformei CK-MB și un al doilea sistem, mai frecvent utilizat de către administrarea medicamentelor și medicamentelor adjuvante pentru administrarea medicamentelor și medicamentelor. MI este definit ca o creștere a CK-MB de trei ori normal sau mai mare după procedură. O definiție consensuală a IM periprocedural folosește acum un nivel de troponină crescut de peste cinci ori normal atunci când apare în combinație cu dovezi clinice de IM cu simptome, modificări ale electrocardiogramei (ECG), constatări angiografice sau o nouă anomalie imagistică.¹⁰² În practica clinică, CK-MB asimptomatice apar după creșteri de la limita superioară de 1% până la 5 ori normale (mai puțin de 1% până la 5 ori normal) PCI de succes din punct de vedere tehnic și au puține consecințe clinice aparente. Grade mai mari de mionecroză (CK-MB de cinci până la opt ori limita superioară a normalului) sunt asociate cu rate mai mari de mortalitate la un an și ar trebui considerate un IM periprocedural. Multe dintre aceste infarcturi silențioase clinic pot reflecta o sarcină aterosclerotică mai mare la pacienții care suferă astfel de evenimente și pot să nu fie cu adevărat cauzale. Creșterile troponinei T și I apar mai frecvent decât creșterile CK-MB, dar semnificația lor prognostică față de cea a creșterii CK-MB nu este la fel de bine stabilită. IM spontan după PCI are mult mai multă importanță prognostică decât creșterea periprocedurală a enzimei.¹⁰³

Revascularizare urgentă

CABG de urgență sau urgent după PCI este acum mai puțin frecventă și, în epoca stenturilor coronariene, rezultă din complicații catastrofale în timpul PCI, cum ar fi perforația coronariană sau disecția severă și închiderea bruscă. Durerea toracică după PCI este relativ frecventă, iar evaluarea necesită un ECG imediat cu 12 derivații. Ischemia recurentă după PCI, manifestată prin durere toracică, anomalii ale ECG și niveluri crescute de biomarkeri cardiaci, poate apărea ca urmare a trombozei acute sau subacute de stent, disecții reziduale, prolaps de plăci, ocluzie a ramurilor laterale sau tromb la locul tratamentului sau poate fi legată de boala reziduală netratată în timpul procedurii inițiale. În prezența suspiciunii de ischemie recurentă, arteriografia coronariană este cea mai rapidă modalitate de a identifica cauza ischemiei reziduale.

Complicații angiografice

Complicațiile care apar în timpul PCI, în funcție de severitatea și durata lor, pot duce la IM periprocedural (Videoclipurile 55-1 și 55-2). Dacă disecțiile coronariene care se extind mai adânc în mediul sau adventitia încep să compromită adevăratul lumen al vasului, se poate dezvolta ischemie clinică. Chiar dacă majoritatea disecțiilor intraprocedurale pot fi tratate prompt prin stentare, disecțiile reziduale semnificative ale arterei tratate apar la 1,7% dintre pacienți. Aceste disecții reziduale cresc riscul de infarct miocardic postprocedural, necesitatea de CABG de urgență și incidența trombozei stent și cresc de trei ori mortalitatea.¹⁰⁴ Pe lângă disecțiile induse de barotraumatism, disecțiile atribuite cateterului de ghidare reprezintă un alt mecanism de perturbare a vasului coronar și de compromitere a fluxului distal.

Perforația coronariană se dezvoltă la 0,2% până la 0,5% dintre pacienții supuși ICP și este mai frecventă cu dispozitivele ateroablativă și firele hidrofile decât cu angioplastia cu balon sau firele de ghidare convenționale. În funcție de viteza de curgere prin perforarea vasului, tamponarea cardiacă și colapsul hemodinamic pot apărea în câteva minute, necesitând recunoașterea și tratamentul imediat al perforației. Strategiile pentru controlul perforațiilor coronariene includ inversarea anticoagulării intraprocedurale și umflarea prelungită (cel puțin 10 minute) a unui balon supradimensionat la presiune scăzută la locul perforației pentru a încuraja etanșarea rupturii în vas. Strategiile de gestionare a perforațiilor includ utilizarea baloanelor de perfuzie, care asigură o cantitate mică de perfuzie distală și utilizarea de stenturi acoperite cu politetrafluoretilenă (PTFE), care pot controla perforațiile libere, în plus față de decompresia presiunii pericardice cu pericardiocenteză promptă. Aproximativ o treime din cazurile de perforare a arterei coronare asociate PCI necesită intervenție chirurgicală cardiacă de urgență.

No-reflow este definit ca perfuzie anterogradă redusă în absența unei stenoze limitatoare de flux și apare în până la 2% până la 3% din procedurile PCI, de obicei în timpul intervențiilor pe SVG degenerate, în timpul aterectomiei rotaționale și în timpul intervențiilor de IM acut. inflație, aterectomie sau implantare de stent. Odată ce apare, nerefluxarea poate provoca consecințe grave pe termen scurt și lung, inclusiv o creștere de cinci ori mai mare.

2u n>

VIDEO 55-2

Trei artere coronare de pe cuspidul coronar drept.

o

?

Q)

?

0)

<

0)

o' o'

?

risc de IM periprocedural și un risc crescut de trei ori de deces. Deși numeroase strategii farmacologice (cum ar fi nitroprusiatul de sodiu intracoronar) au fost utilizate pentru a trata nerefluxul, eficacitatea lor în reducerea frecvenței evenimentelor adverse ulterioare este încă dezbătută.

Tromboza Stent

Odată cu utilizarea de rutină a unui stent de înaltă presiune după dilatare și a terapiei antiplachetare dublă după implantarea stentului, rata trombozei stentului a scăzut la aproximativ 1% în primul an după montarea stentului, deși poate fi mai mare la pacienții cu STEMI sau după ICP complexă. Anumiți factori clinici, angiografici și procedurali predispun la dezvoltarea acestuia. Factorii specifici leziunii care cresc probabilitatea de tromboză a stentului includ o disecție reziduală la marginea stentului, fluxul afectat în sau în afara stentului, diametrul mic al stentului (<3 mm), lungimea lungă a stentului și tratamentul IM acut. Nerespectarea pacientului cu terapia duală antiplachetă, rezistența la efectele antiagregante ale aspirinei și clopidogrelului și hipercoagulabilitatea pot juca, de asemenea, roluri importante în dezvoltarea trombozei stent (Tabelul 55-2).

Momentul trombozei stentului este definit ca acută (<24 ore), subacută (24 ore până la 30 de zile), tardivă (30 zile până la 1 an) și foarte târziu (>1 an). Definițiile tradiționale ale trombozei stentului au inclus doar episoadele asociate cu un sindrom coronarian acut și demonstrarea angiografică sau patologică a trombozei în stent sau marginile acestuia. Consorțiul de Cercetare Academică a propus criterii pentru documentarea tuturor trombozei posibile de stent în studiile clinice, inclusiv categoriile de tromboză de stent definită, tromboză probabilă de stent și posibilă tromboză de stent.¹⁰⁶

Rapoartele timpurii au sugerat un risc incremental (0,2% până la 0,5% pe an) pentru tromboza stent foarte tardivă care apare la 1 an sau mai mult după implantarea DES.¹⁰⁷ Inhibarea endotelializării cauzată de efectul antiproliferativ puternic al medicamentelor eliberate de DES poate prelungi semnificativ perioada de risc pentru dezvoltarea trombozei stent. Deși îngrijorătoare, aceste evenimente nu s-au dovedit încă a provoca o creștere semnificativă a morbidității sau mortalității tardive, probabil din cauza beneficiilor DES în reducerea nevoii de proceduri repetate de revascularizare și evitarea complicațiilor asociate cu dezvoltarea restenozei în stent.^{1,108-110} Factorii de risc specifici leziunii, cum ar fi insensibilitatea la aspirină sau clopidogrel, pot contribui; dacă aceste riscuri sunt specifice dispozitivului

TABELUL 55-2 Variabile asociate cu tromboza stentului

Variabile clinice

MI acut

Nerespectarea și întreruperea tratamentului cu clopidogrel

Biodisponibilitatea clopidogrelului

Diabet zaharat

Insuficiență renală

Insuficiență cardiacă congestivă

Brahiterapie anterioară

Variabilele anatomice

Leziuni lungi

Vase mai mici

Boala multivasală

MI acut

Leziuni de bifurcație

Factori procedurali

Stent subexpansiunea

Apoziție incompletă a peretelui

Boala reziduală a fluxului de intrare și ieșire

Disecții de margine

Tehnica zdrobirii

Stent suprapus

Materiale polimerice sau fenomene specifice medicamentului; și dacă terapia duală antiplachetă prelungită poate ameliora aceste riscuri. Datele preliminare sugerează că DES din a doua generație au rate mai mici de tromboză a stentului decât DES din prima generație. Agenții antiplachetari intravenosi, cum ar fi antagonistul receptorului ADP cangrelor, au potențialul de a reduce și mai mult rata trombozei stentului periprocedural.

Scenariul nu rareori al unui pacient care necesită o intervenție chirurgicală noncardică în săptămânile următoare PCI poate crește semnificativ riscul de tromboză a stentului. Studiile privind rezultatele la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace la scurt timp după BMS PCI au documentat tromboza stentului care apare în până la 8% în primele 2 săptămâni după PCI, cu riscurile scăzând la ratele inițiale cu 8 săptămâni. Acest risc crescut rezultă probabil din întreruperea frecventă a tratamentului cu antagoniști ai receptorilor ADP înainte de intervenția chirurgicală, precum și din starea de hipercoagulabilitate în perioada perioperatorie.

Rezultate clinice tardive

Evenimentele ischemice din primul an după PCI rezultă dintr-unul din cele trei procese. Reîngustarea lumenului care necesită revascularizare repetată (adică revascularizarea leziunii țintă) apare la 20% până la 30% dintre pacienții supuși angioplastiei cu balon din cauza constricției arteriale reparatorii, cunoscută și sub denumirea de „remodelare negativă”. Restnoza clinică după implantarea stentului este mai puțin frecventă (10% până la 20%) și este atribuită hiperplaziei intinale din stent. Recidiva clinică cauzată de restenoză este cel mai puțin frecventă (3% până la 5%) după plasarea DES din cauza creșterii focale a țesutului în interiorul stentului sau la marginile acestuia. O altă cauză a evenimentelor clinice după PCI este progresia aterosclerozei coronariene la un loc îndepărtat de cel tratat anterior prin PCI. Moartea și IM pot rezulta și din ruperea bruscă a unei plăci care este îndepărtată de locul intervenției inițiale.

Aceste procese pot fi parțial distinse prin momentul în care apar. Restnoza clinică rezultată din restrângerea lumenului la locul PCI se dezvoltă în general în primele 6 până la 9 luni după PCI, în timp ce moartea și IM din cauza instabilității plăcii pot apărea în orice moment după PCI la o rată scăzută, dar constantă (risc de 1% până la 2% pe an). Predictorii unui risc

mai mare de mortalitate tardivă de toate cauzele includ vârsta înaintată, funcția VS redusă, insuficiența cardiacă congestivă, diabetul zaharat, un număr mai mare de vase bolnave, boala inoperabilă sau afecțiunile comorbide severe. Se poate aștepta o rată de supraviețuire de 95% la 10 ani la pacienții cu CAD cu un singur vas și o rată de supraviețuire de 80% după PCI poate fi atinsă la cei cu CAD multivasale. Într-un studiu de urmărire de 5 ani al pacienților tratați cu stent TAXUS, revascularizarea vasului țintă în primul an a fost determinată de revascularizarea leziunii țintă, iar revascularizarea vasului țintă după 1 an a implicat un număr similar de evenimente de revascularizare a leziunii țintă și a leziunii nețintă, în primul rând ca urmare a progresiei bolii aterosclerotice și a altor leziuni anuale cu risc major nețintă¹¹. evenimentele adverse (inclusiv moartea, IM și tromboza stentului) au fost relativ constante după 1 an și nu au fost semnificativ diferite între stenturile cu eluție de paclitaxel și BMS.¹¹¹

Analiza comparativă a rezultatelor și volumele procedurale

Alături de CABG, PCI se numără printre cele mai studiate dintre toate procedurile din Statele Unite. Au fost examinate registrele naționale de rezultate structurate, cum ar fi Registrul dinamic al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI)¹¹²⁻¹¹⁶ și Depozitul Național de Date Cardiovasculare (NCDR) ACC.^{11,117-120}. Participanții la astfel de inițiative de raportare a rezultatelor naționale, regionale sau la nivel de stat își pot compara rezultatele clinice ajustate în funcție de risc cu cele din instituții cu mix și dimensiune de pacienți similare. Natura detaliată a acestor seturi de date, în care datele colectate acoperă o gamă de caracteristici clinice ale pacientului, descriptori de leziuni și informații la nivel de dispozitiv, oferă centrelor o comparație cuprinzătoare a tiparelor și rezultatelor lor de practică cu cele din instituțiile similare. Mai mult de 50%

Ghidurile recomandă ca medicii să urmeze un program cuprinzător de pregătire cardiacă de 3 ani, cu 12 luni de pregătire în cateterizarea diagnostică, timp în care cursantul efectuează 300 de cateterizări diagnostice, inclusiv 200 ca operator principal. Instruirea intervențională necesită un al patrulea an de pregătire, incluzând mai mult de 250 de proceduri intervenționale, un nivel care este, de asemenea, necesar pentru ca medicii să fie eligibili pentru examinarea de certificare a Consiliului American de Medicină Internă în cardiologie intervențională.

Orientările favorizează performanța PCI de către operatorii cu volum mai mare, definiți ca cei care efectuează mai mult de 75 de proceduri pe an la centrele cu volum mare (cele în care sunt efectuate peste 400 de proceduri în fiecare an). Aceste recomandări se bazează pe observațiile date

că operatorii cu volum mai mare au rate mai mici de evenimente adverse decât operatorii cu volum mai mic.^{121,122} Într-o analiză a 1338 de ICP efectuate în Statele Unite și Canada, operatorii cu mai puțin de 100 de cazuri pe an au avut rate mai mari de deces la 30 de zile, IM sau revascularizare a vasului țintă (13,2% versus P = 8,7%, 7,7% și 8,7%, 7,7%). 3,3%, P

= 0,06) decât au făcut-o cei cu 100 sau mai multe cazuri pe an.¹²² Cu toate acestea, o analiză mai contemporană a PCI primară nu a găsit nicio relație între volumul ICP spitalicesc și mortalitatea în spitalele care participă la o inițiativă de îmbunătățire a calității.¹²³

Deși PCI a fost efectuat în mod tradițional în centre care oferă backup chirurgical la fața locului, analize mai recente au arătat că PCI pentru STEMI și PCI electivă pot fi efectuate în siguranță, cu condiția ca PCI să fie efectuat de operatori cu volum mare, cu cerințe minime de volum instituțional.

Instituțiile trebuie să aibă un sistem de măsurare și îmbunătățire a calității care să includă o evaluare inter pares validă. Orientările recomandă ca evaluările de evaluare a calității să ia în considerare ajustarea riscurilor, puterea statistică și statisticile naționale de referință. Acestea ar trebui să includă, de asemenea, tabelarea ratelor evenimentelor adverse pentru comparare cu valorile de referință, precum și analiza de caz a procedurilor complicate și a unor proceduri necomplicate.

PERSPECTIVE DE VIITOR

După trei decenii de creștere rapidă și diseminare a tehnicilor intervenționale coronariene și rafinarea dramatică asociată a dispozitivelor utilizate pentru revascularizare, mai rămân multe provocări pentru tratamentul percutanat al CAD. Studiile multicentre randomizate pe scară largă în curs de desfășurare vor evalua siguranța și eficacitatea PCI cu DES la pacienții cu stenoză a arterei coronare principale stângi neprotejate. Tehnologii suplimentare sunt în prezent în teste clinice pentru tratamentul stenozei complexe de bifurcație cu sisteme dedicate de stenturi de bifurcație. Sunt dezvoltate tehnici mai bune pentru tratarea ocluziilor totale cronice.

Design-ul DES evoluează continuu în încercarea de a optimiza endotelizarea precoce eficientă a segmentului stentat, fără a sacrifica beneficiile pe termen lung ale DES în reducerea revascularizării leziunii țintă. Teoretic, progresele în designul de stent, polimer și medicamente ar putea duce la îmbunătățiri ale ratelor de restenoză și tromboză, care, la rândul lor, pot reduce ratele de IM și chiar deces (Fig. 55-9).¹²⁸ Desigur, acest concept ar trebui testat prospectiv în studii cu putere adecvată, de o durată suficientă, dar ar putea duce la reexaminarea meritelor unei varietăți de PCI sau CAB comparativ cu o varietate de merite a PCI. setări.

Determinarea duratei optime a terapiei antiplachetare după desfășurarea DES necesită studii suplimentare. Stenturile bioabsorbabile, produse din polimeri bioerodabili sau aliaje de magneziu, sunt promițătoare ca mecanism de furnizare a schelei pe termen scurt pentru a preveni închiderea bruscă a vasului, fără a lăsa nimic permanent în peretele vasului după 6 luni, reducând astfel riscul de tromboză a stentului.

Investigațiile timpurii ale regenerării miocardice în urma infarctului miocardic acut prin administrarea percutanată a celulelor stem autologe sau a liniilor de celule progenitoare au generat un mare interes în potențialul unor astfel de terapii de a îmbunătăți recuperarea

miocardică (vezi capitolul 30), deși sunt necesare mult mai multe date clinice. Perfecționarea continuă a dispozitivelor de sprijin ventricular oferă speranță pentru recuperarea miocardică în contextul disfuncției miocardice severe.

CONFIRMARE

Autorii îi mulțumesc pe Donald Baim, MD, Fred Resnic, MD și Jeff Popma, MD, pentru contribuțiile lor anterioare la acest capitol, și Thomas Lee, MD, pentru contribuția sa anterioară la secțiunea Ghid.

Referințe

Indicații pentru PCI

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Rezumat executiv: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: Un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 127:143, 2013.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Terapia medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă. *N Engl J Med* 356:1503, 2007.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP și colab: Intervenția coronariană percutanată versus grefarea bypass-ului coronarian pentru boala coronariană severă. *N Engl J Med* 360:961, 2009.

Popma J, Nathan S, Hagberg R, Khabbaz K: Hybrid myocardial revascularization. *Cateter Cardiovasc Interv* 75(Suppl 1):S28, 2010.

Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ și colab: Revascularizare coronariană hibridă folosind chirurgie robotică total endoscopică: rezultate perioperatorii și rezultate pe 5 ani. *Ann Thorac Surg* 94:1920, 2012.

Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: Rezultatele rezultatelor clinice utilizând revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE) substudiu nuclear. *Circulație* 117:1283, 2008.

(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>).

De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B și colab: PCI ghidat de rezerve de flux fracțional versus terapia medicală în boala coronariană stabilă. *N Engl J Med* 367:991, 2012.

Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ și colab.: Comparatie între operația de bypass coronarian cu stentul cu eliberare de medicament pentru tratamentul bolii principale și/sau a trei vase stângi: urmărirea pe 3 ani a studiului SYNTAX. *Eur Heart J* 32:2125, 2011.

Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet. *N Engl J Med* 367:2375, 2012.

Kutcher MA, Klein LW, Ou FS și colab: Intervenții coronariene percutanate în facilități fără chirurgie cardiacă la fața locului: un raport de la Registrul național de date cardiovasculare (NCDR). J Am Coll Cardiol 54:16, 2009.

King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al: 2007 Actualizare concentrată a ghidului ACC/AHA/SCAI 2005 pentru intervenția coronariană percutanată: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group and HA Review/New AACCvidence Guideline Actualizare pentru intervenția coronariană percutanată. Circulație 117:261, 2008.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată: Rezumat: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulație 124:2574, 2011.

Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, și colab: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 criterii de adecvare pentru revascularizarea coronariană: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația de Adecvare Criterii Task Force, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Chirurgie Toracică și Asociația Americană de Chirurgie Inimii, Asociația Americană de Chirurgie Cardiologică, Asociația Americană de Chirurgie Cardiologică, Cardiologie nucleară Aprobate de Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea de Insuficiență Cardiacă din America și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 53:530, 2009.

Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, și colab.: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 criterii de utilizare adecvate pentru actualizarea concentrată asupra revascularizării coronariene: un raport al Grupului de lucru privind criteriile de utilizare adecvate a Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Angiografie Cardiovasculară și Societatea Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 59:857, 2012.

Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al: 2007 Actualizare concentrată a ghidurilor ACC/AHA 2004 pentru gestionarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: Dezvoltat în colaborare cu Canadian Cardiovascular Society of Family, aprobat de Academiei Americane de Medicină. Circulație 117:296, 2008.

Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al: Actualizări focalizate în 2009: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST (actualizarea ghidului din 2004 și actualizarea focalizată din 2007) și liniile directoare ACC/AHA/SCAI privind intervenția coronariană percutanată și ghidul de actualizare a ghidului 2007 (actualizare 2005) al Colegiului American de Cardiologie Fundația/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulație 120:2271, 2009.

Kapur A, Hall RJ, Malik IS și colab.: Comparație randomizată a intervenției coronariene percutanate cu bypass-ul arterei coronare la pacienții cu diabet zaharat: rezultatele pe 1 an ale studiului CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes). J Am Coll Cardiol 55:432, 2010.

Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA și colab.: Rezervă de flux fracționară versus angiografie pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate la pacienții cu boală coronariană multivasală: urmărirea pe 2 ani a studiului FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). J Am Coll Cardiol 56:177, 2010.

Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K și colab.: Cifrarea complexității bolii coronariene folosind scorul Syntax pentru a prezice rezultatul clinic la pacienții cu obstrucție a lumenului cu trei vase supuși intervenției coronariene percutanate. Am J Cardiol 99:1072, 2007.

Serruys PW, Onuma Y, Garg S și colab.: Evaluarea scorului SYNTAX în studiul Syntax. EuroIntervention 5:50, 2009.

Thompson CA, Jayne JE, Robb JF și colab.: Tehnici retrograde și impactul volumului operatorului asupra intervenției percutanate pentru ocluzii totale coronariene cronice o experiență precoce din SUA. J Am Coll Cardiol Interv 2:834, 2009.

Coolong A, Baim DS, Kuntz RE și colab.: Stentul cu grefa de venă safenă și evenimentele cardiace adverse majore: un model predictiv derivat dintr-o analiză comună a 3958 de pacienți. Circulație 117:790, 2008.

Katritsis D, Siontis G, Ioannidis J: Stentul dublu versus unic pentru leziunile de bifurcație coronariană: O meta-analiză. Circ Cardiovasc Interv 2:409, 2009.

Tamburino C, Angiolillo DJ, Capranzano P și colab.: Rezultate clinice pe termen lung după implantarea de stent cu diluare medicamentoasă în boala arterială coronariană principală stângă neprotejată. Catheter Cardiovasc Interv 73:291, 2009.

Kandzari DE, Colombo A, Park SJ și colab.: Revascularizare pentru boala principală stângă neprotejată: Evoluția bazei de dovezi pentru a redefini standardele de tratament. J Am Coll Cardiol 54:1576, 2009.

Palmerini T, Barlocco F, Santarelli A, și colab.: O comparație între chirurgia de bypass coronarian și stent cu eluare de medicamente pentru tratamentul bolii neprotejate a arterei coronariene principale stângi la pacienții vârstnici (cu vârsta > sau = 75 de ani). Eur Heart J 28:2714, 2007.

Sanmartin M, Baz JA, Claro R, et al: Comparația dintre stenturile cu eliberare de medicamente versus intervenția chirurgicală pentru boala arterială coronariană principală stângă neprotejată. Am J Cardiol 100:970, 2007.

Brener SJ, Galla JM, Bryant R 3rd, și colab: Comparația revascularizării percutanate versus chirurgicale a stenozei coronariene principale stângi neprotejate severe la pacienții potriviți. *Am J Cardiol* 101:169, 2008.

Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A și colab.: Rezultatele acute și tardive ale stentului principal stâng neprotejat în comparație cu revascularizarea chirurgicală. *J Am Coll Cardiol* 51:538, 2008.

Hsu JT, Chu CM, Chang ST și colab: Intervenția coronariană percutanată versus chirurgia de bypass a arterei coronare pentru tratamentul stenozei arterei coronare principale stângi neprotejate: rezultat în spital și un an după tratamente emergente și elective. *Inima Int J* 49:355, 2008.

Rodes-Cabau J, Deblois J, Bertrand OF și colab.: Comparatie nonrandomizată a intervenției chirurgicale de bypass coronarian și a intervenției coronariene percutanate pentru tratamentul bolii coronariene principale stângi neprotejate la octogenari. *Circulație* 118:2374, 2008.

Seung KB, Park DW, Kim YH și colab.: Stenturi versus grefarea bypass-ului coronarian pentru boala arterei coronare principale stângi. *N Engl J Med* 358:1781, 2008.

Wu C, Hannan EL, Walford G, Faxon DP: Utilizarea și rezultatele intervenției chirurgicale neprotejate ale arterei coronare principale stângi și ale intervenției chirurgicale de bypass a arterei coronare. *Ann Thorac Surg* 86:1153, 2008.

Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM și colab.: O revizuire sistematică și meta-analiză a terapiei cu pompa cu balon intraaortic în infarctul miocardic cu denivelarea ST: ar trebui să schimbăm ghidurile? *Eur Heart J* 30:459, 2009.

Vranckx P, Otten A, Schultz C și colab.: Circulația asistată folosind TandemHeart, dispozitiv de asistență ventriculară stângă transseptală percutanată în timpul implantării valvei aortice percutanate: experiența Rotterdam. *EuroIntervention* 5:465, 2009.

Vranckx P, Schultz CJ, Valgimigli M și colab: Circulația asistată folosind TandemHeart în timpul PCI cu risc foarte mare a arterei coronare principale stângi neprotejate la pacienții care au refuzat CABG. *Catheter Cardiovasc Interv* 74:302, 2009.

Dixon SR, Henriques JP, Mauri L și colab.: Un studiu prospectiv de fezabilitate care investighează utilizarea sistemului Impella 2.5 la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate cu risc ridicat (procesul PROTECT I): experiență inițială în SUA. *J Am Coll Cardiol Interv* 2:91, 2009.

Lam K, Sjauw KD, Henriques JP și colab.: Microcirculația îmbunătățită la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare ST tratați cu dispozitivul de asistare percutanată a ventriculului stâng Impella LP2.5. Clin Res Cardiol 98:311, 2009.

O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al: Un studiu clinic prospectiv, randomizat de sprijin hemodinamic cu Impella 2.5 versus pompa cu balon intra-aortic la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate cu risc crescut: studiul PROTECT II. Circulație 126:1717, 2012.

Desai NR, Bhatt DL: Evaluarea suportului percutanat pentru șocul cardiogen: șoc de date și șoc autocolant. Eur Heart J 30:2073, 2009.

Matteau A, Mauri L: Timpul optim al chirurgiei noncardiace după stenturi. Circulație 126:1322, 2012.

Wijeyesundera DN, Wijeyesundera HC, Yun L și colab.: Riscul de intervenție chirurgicală majoră electivă noncardiacă după inserarea stentului coronarian: un studiu bazat pe populație. Circulație 126:1355, 2012.

Acces vascular

Vavalle JP, Rao SV: Asocierea dintre abordarea transradială pentru intervențiile coronariene percutanate și sângerare. J Invasive Cardiol 21:21A, 2009.

Kern MJ: Cateterismul cardiac pe drumul mai puțin parcurs. J Am Coll Cardiol Intv 2:1055, 2009.

Eichhofer J, Horlick E, Ivanov J, și colab.: Scăderea ratelor de complicații folosind transradial în comparație cu abordarea transfemurală în intervenția coronariană percutanată în era utilizării de rutină a stenturilor și a inhibitorului glicoproteic IIb/IIIa: O experiență mare de un singur centru. Am Heart J 156:864, 2008.

Jolly SS, Amlani S, Hamon M și colab.: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană sau intervenția și impactul asupra sângerării majore și evenimentelor ischemice: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor randomizate. Am Heart J 157:132, 2009.

Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, și colab.: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană și intervenția la pacienții cu sindroame coronariene acute (RIVAL): un studiu randomizat, cu grup paralel, multicentric. Lancet 377:1409, 2011.

Dauerman HL, Applegate RJ, Cohen DJ: Dispozitive de închidere vasculară: Al doilea deceniu. J Am Coll Cardiol 50:1617, 2007.

Wong SC, Bachinsky W, Cambier P, et al: O comparație randomizată a unui nou dispozitiv de închidere vasculară bioabsorbabil versus compresia manuală în realizarea hemostazei după

proceduri femurale percutanate: ECLIPSE (Ensure's Vascular Closure Device Speeds Hemostasis Trial). J Am Coll Cardiol Interv 2:785, 2009.

Bhatt DL: Avansarea îngrijirii pacienților cardiaci folosind datele de registru: mergeți acolo unde studiile clinice randomizate nu îndrăznesc. JAMA 303:2188, 2010.

Dispozitive coronariene

Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al: Aspirația trombilor în timpul intervenției coronariene percutanate primare. N Engl J Med 358:557, 2008.

Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL: Rolul trombectomiei adjuvante și al dispozitivelor de protecție embolice în infarctul miocardic acut: o meta-analiză cuprinzătoare a studiilor randomizate. Eur Heart J 29:2989, 2008.

Naidu SS, Turco MA, Mauri L, et al: Incidența contemporană și predictorii evenimentelor cardiace adverse majore după intervenția grefei de venă safenă cu protecție embolice (un substudiu de studiu AMETHYST). Am J Cardiol 105:1060, 2010.

Alli OO, Teirstein PS, Satler L și colab.: Urmărirea pe cinci ani a studiului Stenturi cu eluție de sirolimus vs Brahiterapie vasculară pentru restenoza în stent de metal goale (SISR). Am Heart J 163:438, 2012.

Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL și colab.: Rezultatele clinice de doi ani după tratamentul cu stent cu eluție de paclitaxel sau cu brahiterapie pentru restenoza stentului metalic: studiul TAXUS V ISR. Eur Heart J 29:1625, 2009.

Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ și colab.: Stenturi cu eluție de paclitaxel versus stenturi metalice goale în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 360:1946, 2009.

Chhatriwalla AK, Bhatt DL: Ar trebui continuată terapia duală antiplachetă după stenturile cu eliberare de medicamente mai mult de 1 an? Terapia dublă antiplachetă după stenturile cu eluție medicamentoasă trebuie continuată mai mult de un an și, de preferință, pe o perioadă nedeterminată. Circ Cardiovasc Interv 1:217, 2008.

Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, și colab.: Motivația și designul studiului de terapie antiagregantă duală, un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb pentru a evalua eficacitatea și siguranța a 12 față de 30 de luni de terapie antiplachetă dublă la subiecții supuși unei intervenții percutanate coronariene, fie pentru tratamente metalice-barente, fie cu medicamente. leziuni ale arterei coronare. Am Heart J 160:1035, 2010.

Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, și colab.: Motivația și proiectarea unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo de terapie cu clopidogrel de 6 versus 12 luni după implantarea unui stent cu eliberare de medicament: Regimul de stenting și antitrombotic intracoronar: Siguranța și eficacitatea tratamentului anti-placător 6 Studiu stenting (ISAR-SAFE). Am Heart J 157:620, 2009.

Feres F, Costa RA, Bhatt DL și colab.: Durata optimizată a terapiei cu clopidogrel în urma tratamentului cu stent cu eluție de zotarolimus Endeavour în studiul de practică clinică reală (OPTIMIZE): Rațiunea și proiectarea unui studiu multicentric la scară largă, randomizat. *Am Heart J* 164:810, 2012.

Banerjee S, Xu H, Fuh E și colab.: Răspunsul celulelor progenitoare endoteliale la expunerea la medicamente antiproliferative. *Atheroscleroza* 225:91, 2012.

Sabate M, Cequier A, Iniguez A, și colab.: Stent cu eluție de Everolimus versus stent de metal goale în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (EXAMINARE): Rezultatele de 1 an ale unui studiu controlat randomizat. *Lancet* 380:1482, 2012.

Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, și colab.: Rezultate pe termen scurt și lung cu stenturi coronariene cu eluție de medicamente și bare-metal: o analiză de comparație a tratamentului mixt a 117.762 de ani-pacienți de urmărire din studiile randomizate. *Circulație* 125:2873, 2012.

Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al: Tromboza stentului și evenimentele clinice majore la 3 ani după implantarea stentului coronarian cu eluție de zotarolimus sau sirolimus: un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat. *Lancet* 380:1396, 2012.

Caixeta A, Leon MB, Lansky AJ și colab.: Rezultate clinice de 5 ani după implantarea de stent cu eluție de sirolimus: Perspective dintr-o analiză grupată la nivel de pacient a 4 studii randomizate care compară stenturile cu eluție de sirolimus cu stenturile metalice goale. *J Am Coll Cardiol* 54:894, 2009.

Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr, și colab.: Urmărire de cinci ani după implantarea de stent cu eluție de sirolimus: Rezultatele studiului SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions). *J Am Coll Cardiol* 53:1488, 2009.

Eisenstein E, Wijns W, Fajadet J, și colab.: Analiza clinică și economică pe termen lung a stentului cu eliberare de droguri Endeavour versus stentul de metal goale Driver. *J Am Coll Cardiol Interv* 2: 1178, 2009.

Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE și colab.: Analiza clinică și economică pe termen lung a stentului cu eluare de zotarolimus Endeavour versus stentul cu eluare Cypher sirolimus. *J Am Coll Cardiol Interv* 2:1199, 2009.

Popma JJ, Mauri L, O'Shaughnessy C și colab.: Frecvența și consecințele clinice asociate cu ocluzia ramurilor laterale în timpul implantării stentului folosind stenturi coronariene cu eluție de zotarolimus și paclitaxel. *Circ Cardiovasc Interv* 2:133, 2009.

Leon MB, Kandzari DE, Eisenstein EL, et al: Siguranța tardivă, eficacitatea și rentabilitatea unui stent cu eliberare de zotarolimus în comparație cu un stent cu eluție de paclitaxel la pacienții cu leziuni coronariene de novo. *J Am Coll Cardiol Interv* 2:1208, 2009.

Stone GW, Midei M, Newman W, și colab: Compararea unui stent cu eluție de everolimus și un stent cu eluție de paclitaxel la pacienții cu boală coronariană: un studiu randomizat. JAMA 299:1903, 2008.

Stone GW, Rizvi A, Sudhir K și colab: Comparare randomizată a stenturilor cu eluare de everolimus și paclitaxel. Urmărire de 2 ani din studiul SPIRIT (Evaluarea clinică a sistemului de stent coronarian cu eluare XIENCE V Everolimus) IV. J Am Coll Cardiol 58:19, 2011.

Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, et al: Rezultatele obiectivului primar ale studiului EVOLVE: O evaluare randomizată a unui nou stent coronarian bioabsorbabil acoperit cu polimer, cu eluție de everolimus. J Am Coll Cardiol 59:1362, 2012.

Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW și colab.: Stenturile cu polimer biodegradabil reduc riscul de tromboză a stentului la 4 ani la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: o analiză comună a datelor individuale ale pacientului din studiile randomizate ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 și LEADERS. Eur Heart J 33:1214, 2012.

Ormiston JA, Serruys PW, Regar E și colab.: Un sistem de stent coronarian bioabsorbabil cu eluție de everolimus pentru pacienții cu leziuni de arteră coronară unică de-novo (ABSORB): Un studiu prospectiv deschis. Lancet 371:899, 2008.

Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y și colab.: Un sistem de stent coronarian cu eluție de everolimus bioabsorbabil (ABSORB): rezultate pe 2 ani și rezultate din mai multe metode de imagistică. Lancet 373:897, 2009.

Agenți antiplachetari

Desai NR, Bhatt DL: Starea terapiei antiplachetare periprocedurale după studii recente. J Am Coll Cardiol Intv 3:571, 2010.

Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al: Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal drug strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST acute coronary syndromes without ST-segment elevation managed with a strategy of early invasive management. Am Heart J 156:1080, 2009.

Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel cu doze mari de încărcare și de întreținere la pacienții cu intervenție coronariană percutanată planificată: studiul TIMI 44 Prasugrel în comparație cu Clopidogrel pentru inhibarea activării și agregării trombocitelor. Circulație 116:2923, 2007.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 357:2001, 2007.

Bhatt DL: Intensificarea inhibiției trombocitelor - navigând între Scylla și Charybdis. N Engl J Med 357:2078, 2007.

Bhatt DL: Adaptarea terapiei antiplachetare bazată pe farmacogenomică: cât de bine se potrivesc datele? JAMA 302:896, 2009.

Bhatt DL: Prasugrel în practica clinică. N Engl J Med 361:940, 2009.

James S, Akerblom A, Cannon CP și colab.: Comparatie între ticagrelor, primul antagonist oral reversibil al receptorului P2Y(12), cu clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute: justificarea, designul și caracteristicile inițiale ale studiului PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO). Am Heart J 157:599, 2009.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 361:1045, 2009.

Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, și colab.: Inițierea prespitalicească a tirofibanului la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare ST supuși angioplastiei primare (On-TIME 2): un studiu controlat multicentric, dublu-orb, randomizat. Lancet 372:537, 2008.

Gurm HS, Tamhane U, Meier P și colab.: O comparație a abciximabului și a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa cu molecule mici la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate primare: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate contemporane. Circ Cardiovasc Interv 2:230, 2009.

De Luca G, Ucci G, Casseti E, Marino P: Beneficiile administrării de molecule mici în comparație cu abciximab la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST tratați cu angioplastie primară: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol 53:1668, 2009.

Mehilli J, Kastrati A, Schulz S și colab.: Abciximab la pacienții cu infarct miocardic acut cu denivelarea segmentului ST supuși intervenției coronariene percutanate primare după încărcarea cu clopidogrel: un studiu randomizat dublu-orb. Circulație 119:1933, 2009.

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G și colab.: Bivalirudin în timpul PCI primar în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 358:2218, 2008.

Agenți antitrombină

Gurm HS, Eagle KA: Utilizarea anticoagulantelor la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; un accent pe heparina cu greutate moleculară mică. Cardiovasc Drugs Ther 22:59, 2008.

Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J și colab.: Bivalirudin versus heparin nefracționat în timpul intervenției coronariene percutanate. N Engl J Med 359:688, 2008.

White HD, Chew DP, Hoekstra JW, și colab.: Siguranța și eficacitatea trecerii fie de la heparină nefracționată, fie de la enoxaparină la bivalirudină la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă: rezultate din strategia de triaj ACUITY (Cateterizare acută și intervenție urgentă). J Am Coll Cardiol 51:1734, 2008.

Pinto DS, Stone GW, Shi C și colab.: Evaluarea economică a bivalirudinei cu sau fără inhibarea glicoproteinei IIb/IIIa versus heparină cu inhibarea de rutină a glicoproteinei IIb/IIIa pentru managementul precoce invaziv al sindroamelor coronariene acute. J Am Coll Cardiol 52:1758, 2008.

Lincoff AM, Steinhubl SR, Manoukian SV și colab.: Influența timpului tratamentului cu clopidogrel asupra eficacității și siguranței bivalirudinei la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST supuși intervenției coronariene percutanate: o analiză a triajului ACUITY (cateterizare acută și intervenție urgentă). J Am Coll Cardiol Interv 1:639, 2008.

Sakhuja R, Yeh RW, Bhatt DL: Agenți anticoagulanți în sindroamele coronariene acute. Curr Probl Cardiol 36:127, 2011.

Rezultate după PCI

Hannan EL, Wu C, Bennett EV și colab.: Indicele de risc pentru prezicerea mortalității în spital pentru chirurgia valvelor cardiace. Ann Thorac Surg 83:921, 2007.

MacKenzie TA, Malenka DJ, Olmstead EM și colab.: Predicția supraviețuirii după revascularizarea coronariană: modelarea supraviețuirii pe termen scurt, mijlociu și lung. Ann Thorac Surg 87:463, 2009.

Hamburger JN, Walsh SJ, Khurana R și colab.: Intervenție coronariană percutanată și mortalitate la 30 de zile: Scorul de risc PCI din Columbia Britanică. Catheter Cardiovasc Interv 74:377, 2009.

Bhatt DL, Topol EJ: Creșterea creatininei kinazei-MB după intervenția coronariană percutanată prezice rezultatele în 2005? Creșterea periprocedurală a enzimelor cardiace prezice rezultate adverse. Circulație 112:906, 2005.

Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al: ACCF 2012 document de consens de experți privind considerațiile clinice practice în interpretarea creșterilor de troponine: Un raport al Grupului de lucru al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens clinic ale experților. J Am Coll Cardiol 60:2427, 2012.

Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, și colab.: Semnificația prognostică a infarctului miocardic periprocedural față de care apare spontan după intervenția coronariană percutanată la pacienții cu sindroame coronariene acute: o analiză din trialul ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy). J Am Coll Cardiol 54:477, 2009.

Javaid A, Buch AN, Satler LF și colab.: Managementul și rezultatele perforației arterei coronare în timpul intervenției coronariene percutanate. Am J Cardiol 98:911, 2006.

Harding SA: Rolul vasodilatatoarelor în prevenirea și tratamentul nerefluxului după intervenția coronariană percutanată. *Heart* 92:1191, 2006.

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R și colab: Puncte finale clinice în studiile cu stent coronarian: Un caz pentru definiții standardizate. *Circulație* 115:2344, 2007.

Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM și colab: Tromboza stentului în studiile clinice randomizate de stenturi cu eluție de medicamente. *N Engl J Med* 356:1020, 2007.

Bavry AA, Bhatt DL: Utilizarea adecvată a stenturilor cu eluție medicamentoasă: echilibrarea reducerii restenozelor cu preocuparea trombozei tardive. *Lancet* 371:2134, 2008.

Sarkees ML, Bavry AA, Galla JM, Bhatt DL: Tromboza stentului metalic gol la 13 ani de la implantare. *Cardiovasc Revasc Med* 10:58, 2009.

Roukoz H, Bavry AA, Sarkees ML, și colab: Meta-analiză cuprinzătoare asupra stenturilor cu eluție de medicamente versus stenturi metalice goale în timpul urmăririi extinse. *Am J Med* 122:581, 2009.

Leon MB, Allocco DJ, Dawkins KD, Baim DS: Evenimente clinice tardive după stenturi cu eluție de medicamente: interacțiunea dintre evenimentele legate de stent și cele determinate de istoria naturală. *J Am Coll Cardiol Intv* 2:504, 2009.

Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC și colab.: Impactul stenturilor cu eluție de medicamente în rândul pacienților diabetici tratați cu insulină: un raport de la National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol Intv* 1:139, 2008.

Srinivas VS, Selzer F, Wilensky RL și colab.: Completitudinea revascularizării pentru boala coronariană multivasală și efectul său asupra rezultatului pe un an: un raport de la Registrul dinamic NHLBI. *J Interv Cardiol* 20:373, 2007.

Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, și colab: Utilizarea nerestricționată a stenturilor cu eliberare de medicamente în comparație cu stenturile metalice goale în practica clinică de rutină: Constatări din Registrul dinamic al Institutului național de inimă, plămâni și sânge. *J Am Coll Cardiol* 50:2029, 2007.

Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, et al: Comparație a rezultatului la pacienții cu supradenivelare ST versus infarct miocardic acut fără supradenivelare tratați cu intervenție coronariană percutanată (din Registrul dinamic al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge). *Am J Cardiol* 100:190, 2007.

Abbott JD, Vlachos HA, Selzer F și colab: Rezultate bazate pe gen în intervenția coronariană percutanată cu stenturi cu eluție de medicamente (din Registrul dinamic al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge). *Am J Cardiol* 99:626, 2007.

Frutkin AD, Lindsey JB, Mehta SK, et al: Stenturi cu eluție de medicamente și utilizarea intervenției coronariene percutanate printre pacienții cu indicații de clasa I pentru

intervenția chirurgicală de bypass coronarian supuși revascularizării index: Analiză din NCDR (Registrul național de date cardiovasculare). J Am Coll Cardiol Intv 2:614, 2009.

Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, et al: Utilizarea și impactul electrocardiogramei pre-spital pentru pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: Date din Registrul NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. J Am Coll Cardiol 53:161, 2009.

Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT și colab: Diferențele de gen între pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate în Colegiul American de Cardiologie-Registrul Național de Date Cardiovasculare (ACC-NCDR). Am Heart J 157:141, 2009.

Wang TY, Peterson ED, Dai D și colab.: Modele de supraveghere a markerului cardiac după intervenția coronariană percutanată electivă și implicații pentru utilizarea infarctului miocardic periprocedural ca măsură de calitate: un raport de la Registrul național de date cardiovasculare (NCDR). J Am Coll Cardiol 51:2068, 2008.

Kansagra SM, Curtis LH, Anstrom KJ, Schulman KA: Trends in operator and hospital procedure volume and outcomes for percutaneous transluminal coronarian angioplasty, 1996 to 2001. Am J Cardiol 99:339, 2007.

Madan M, Nikhil J, Hellkamp AS, et al: Efectul operatorului și al volumului instituțional asupra rezultatelor clinice după intervenții coronariene percutanate efectuate în Canada și Statele Unite: un scurt raport din studiul Enhanced Suppression of the Platelet glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy (ESPRIT). Can J Cardiol 25:e269, 2009.

Kumbhani DJ, Cannon CP, Fonarow GC și colab: Asociația volumului de angioplastie primară a spitalului în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST cu calitate și rezultate. JAMA 302:2207, 2009.

Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, et al: Rezultatele unui protocol la nivel de sistem pentru angioplastia coronariană electivă și nonelectivă la locurile fără intervenție chirurgicală la fața locului: experiența Clinicii Mayo. Mayo Clin Proc 84:501, 2009.

Aversano T, Lemmon CC, Liu L, Atlantic CPORT Investigatorii: Rezultatele PCI la spitale cu sau fără chirurgie cardiacă la fața locului. N Engl J Med 366:1792, 2012.

Mauri L, Normand SL, Pencina M, et al: Motivația și designul studiului MASS COMM: Un studiu randomizat pentru a compara intervenția coronariană percutanată între spitalele MASSachusetts cu chirurgie cardiacă la fața locului și spitalele comunitare fără chirurgie cardiacă la fața locului. Am Heart J 162:826, 2011.

Pottenger BC, Diercks DB, Bhatt DL: Regionalizarea îngrijirii pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: este prea devreme? Ann Emerg Med 52:677, 2008.

Bhatt DL: Examinarea noilor stenturi cu eluție de droguri – top de clasă! Lancet 380:1453, 2012.

@ GHIDURI

Intervenție coronariană percutanată

Laura Mauri și Deepak L. Bhatt

Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) și-a publicat liniile directe inițiale pentru efectuarea intervenției coronariene percutanate (PCI) în 2001 și de atunci au furnizat o serie de actualizări focalizate care au revizuit recomandările selectate bazate pe baza de dovezi clinice în continuă expansiune și modele de practică în evoluție. revascularizare percutanată.

Ca și în cazul altor ghiduri ACC/AHA, acestea folosesc sistemul standard de clasificare ACC/AHA pentru indicații:

Clasa I: Condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul este util și eficient

Clasa II: Condiții pentru care există dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinii cu privire la utilitatea sau eficacitatea efectuării testului

Clasa IIa: Ponderea dovezilor sau a opiniilor este în favoarea utilității sau eficacității

Clasa IIb: Utilitatea sau eficacitatea este mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinie

Clasa III: Condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că testul nu este util sau eficient și, în unele cazuri, poate fi dăunător

Sunt utilizate trei niveluri pentru a evalua dovezile pe care s-au bazat recomandările:

Nivelul A: Recomandările sunt derivate din datele din mai multe studii clinice randomizate

Nivelul B: Recomandările sunt derivate dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate

Nivelul C: Recomandările se bazează pe opinia consensuală a experților

CARACTERISTICI CLINICE

Sunt furnizate linii directe relevante pentru utilizarea PCI pentru a îmbunătăți supraviețuirea față de cea obținută cu terapia medicală (Tabelul 55G-1) și pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții cu stenoze ale arterei coronariene anatomice sau fiziologice semnificative (Tabelul 55G-2) și infarct miocardic cu denivelarea ST (STEMI) (Tabelul 55G-3).

FARMACOTERAPIE ADUNCTIVĂ

Numărul în creștere de agenți antiplachetari și antitrombină disponibili pentru utilizare în timpul PCI a oferit clinicienilor o serie de opțiuni terapeutice concurente. Au fost furnizate linii directe pentru terapia antiplachetă și terapia cu antitrombină în timpul PCI (Tabelul 55G-4). De asemenea, au fost furnizate linii directe pentru terapia antiplachetă după PCI (Tabelul 55G-5). În plus, este din ce în ce mai conștientizat faptul că furnizarea de terapie medicală optimă după PCI este obligatorie, inclusiv modificări secundare ale factorilor de risc, cum ar fi terapia hipolipemiantă (vezi capitolul 42).

CRITERII DE ADECVARE PENTRU INTERVENȚIA CORONARIAN PERCUTANĂ

O provocare continuă pentru aplicarea ghidurilor în practica clinică este de a construi o opinie a experților pentru adecvarea revascularizării pe baza integrării constatărilor clinice,

Boli cardiovasculare aterosclerotice

SCA = sindrom coronarian acut; ASA = aspirină; BMS = bare metal stent; DAPT = terapie antiplachetă duală; DES = stent cu eluție de medicament; GI = gastrointestinal; LOE = nivelul de evidență; NSTEMI = infarct miocardic non-segment ST; PPI = inhibitor al pompei de protoni; STEMI = infarct miocardic cu segment ST crescut.

TABELUL 55G-6 Stratificarea riscului neinvaziv

Risc ridicat (>3% rata anuală a mortalității)

Disfuncție severă a VS în repaus (FEVS <35%)

Scor pe bandă de alergare cu risc ridicat (scor mai mic sau egal cu -11)

Disfuncție severă a VS indusă de efort (FEVS la efort <35%)

Defect mare de perfuzie indus de stres (mai ales dacă este anterior)

Defecte de perfuzie multiple induse de stres de dimensiuni moderate

Defect mare, fix de perfuzie, cu dilatare VS sau absorbție pulmonară crescută (taliu-201)

Defect de perfuzie moderat indus de stres cu dilatare VS sau absorbție pulmonară crescută (taliu-201)

Anomalii de mișcare ecocardiografică a peretelui (care implică > 2 segmente) care se dezvoltă cu dobutamina în doză mică (<10 mg/kg/min) sau cu o frecvență cardiacă scăzută (<120 bătăi/min)

Dovezi ecocardiografice de stres de ischemie extinsă

Risc intermediar (1-3% rata anuală de mortalitate)

Disfuncție LV în repaus ușoară până la moderată (FEVS = 35-49%)

Scorul pe banda de alergare cu risc intermediar (mai mare de -11 la <5)

Defect de perfuzie moderat indus de stres fără dilatarea VS sau absorbție pulmonară crescută (taliu-201)

Ischemie ecocardiografică de stres limitată cu o anomalie de mișcare a peretelui numai la doze mai mari de dobutamina care implică <2 segmente

Risc scăzut (<1% rata anuală a mortalității)

Scor pe bandă de alergare cu risc scăzut (>5)

Defect normal sau mic de perfuzie miocardică în repaus sau cu stres

Mișcarea ecocardiografică a peretelui la stres normal, fără modificări sau anomalii limitate ale mișcării peretelui de repaus în timpul stresului

VS = ventricularul stâng; FEVS = fracția de ejeție VS.

Modificat de la Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 criterii de adecvare pentru revascularizarea coronariană: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația de Adecvare Criteriile Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association of Thoracic Surgeons, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie și Thorac, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară: Aprobate de Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană de Insuficiență Cardiacă și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 53:530, 2009.

testarea neinvazivă, anatomia coronariană și intensitatea terapiei medicale. Criteriile de adecvare pentru revascularizare bazate pe o opinie consensuală a intervenționiștilor, chirurgilor cardiaci și cardiologilor neinvazivi au fost publicate în 2009 și actualizate în 2012. S-a stabilit stratificarea riscului pentru evenimente cardiace (Tabelul 55G-6) și o serie de scenarii clinice au fost clasificate pe o scară de la 1 la următoarea definiție⁹.

Scor de la 7 la 9: adecvat (A) atunci când beneficiile așteptate, în ceea ce privește supraviețuirea sau rezultatele sănătății (simptome, starea funcțională și/sau calitatea vieții), depășesc consecințele negative așteptate ale procedurii.

Scor de la 4 la 6: Nesigur (U) pentru indicația furnizată, ceea ce înseamnă că revascularizarea coronariană poate fi acceptabilă și poate fi o abordare rezonabilă pentru indicație, dar cu incertitudine care implică faptul că sunt necesare mai multe cercetări și/sau informații despre pacient pentru a clasifica în continuare indicația.

Scor de la 1 la 3: inadecvat (I) pentru indicația furnizată, ceea ce înseamnă că revascularizarea coronariană nu este în general acceptabilă și nu este o abordare rezonabilă pentru indicație și este puțin probabil să îmbunătățească rezultatele de sănătate sau supraviețuirea pacientului.

Adecvarea revascularizării în diferite manifestări ale sindroamelor coronariene acute (SCA) este listată în Tabelul 55G-7. În general, ghidurile susțin un rol foarte proeminent pentru revascularizare la pacienții cu SCA. Criteriile pentru boala coronariană stabilă se bazează pe amploarea bolii în arterele coronare, complexitatea anatomiei coronariene, severitatea anginei, gradul de ischemie și amploarea terapiei medicale antianginoase (Tabelele 55G-8 până la 55G-10). Aceste chei

A = adecvat; CAD = boala coronariană; IC = insuficiența cardiacă; I = nepotrivit; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; MI = infarct miocardic; NSTEMI = IM fără

supradenivelare a segmentului ST; STEMI = infarct miocardic cu segment ST crescut; U = incert; UA = angină instabilă.

Intervenție coronariană percutanată

toți factorii trebuie cântăriți înainte de a decide oportunitatea revascularizării. Pacienții care au suferit anterior bypass coronarian (CABG) și necesită revascularizare repetată merită o atenție specială, deoarece riscurile asociate cu operația de bypass repetată sunt mai mari decât în cazul intervenției chirurgicale inițiale. La pacienții care au suferit anterior CABG, ghidurile recomandă revascularizarea pentru angina pectorală severă (clasa canadiană III sau IV), în special cu zone mari de ischemie și când terapia medicală a fost deja maximizată. Modul adecvat de revascularizare prin PCI sau CABG pentru diferite subseturi anatomice încorporează povara bolii coronariene și prezența ocluziei totale (care poate fi măsurată prin scorul SYNTAX6) în luarea deciziilor. Foarte important, în actualizarea focalizată din 2012, două revizuri au dus la un rating de adecvare mai mare pentru PCI decât în criteriile inițiale de adecvare publicate în 2009, bazate în mare parte pe rezultatele pozitive ale studiului randomizat SYNTAX (Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) în aceste subgrupuri de pacienți cu trei vase.⁷

boala este clasificată ca fiind adecvată pentru PCI atunci când există trei stenoze focale sau un scor SYNTAX scăzut, dar clasificat ca nesigur în adecvarea pentru PCI dacă sunt prezente leziuni difuze multiple sau un scor SYNTAX intermediar până la ridicat (Tabelul 55G-11).⁵ Stenoza principală stângă izolată și boala principală stângă cu o povară scăzută a CAD sunt clasificate ca fiind adecvate pentru tratament de către PCI. Termenii Adecvat, Nesigur și Inadecvat au fost actualizați recent și înlocuiți cu termenii Adecvat, Poate fi adecvat și Rareori adecvat.

GHID PENTRU INSTRUIRE

Orientările recomandă ca medicii să urmeze un program cuprinzător de pregătire cardiacă de 3 ani înainte de formarea intervențională dedicată într-un program acreditat. Instruirea intervențională necesită un al patrulea an de pregătire, incluzând mai mult de 250 de proceduri intervenționale, un nivel care este necesar pentru ca medicii să fie eligibili pentru examinarea de certificare a Consiliului American de Medicină Internă în

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Tratament fără/minim

Tratament fără/minim

A = adecvat; CTO = ocluzie totală cronică; I = nepotrivit; LAD = artera descendentă anterioară stângă; U = incert.

Tratament fără/minim

Tratament fără/minim

TABELUL 55G-10B Constatări cu risc ridicat la pacienții cu angină pectorală de clasa III sau IV a Societății Canadei de Cardiovasculare^{4,5}

Tratament fără/minim

A = adecvat; CTO = ocluzie totală cronică; I = nepotrivit; LAD = artera descendentă anterioară stângă; U = incert.

cardiologie intervențională.^{8,9} Menținerea certificării necesită efectuarea a 150 de proceduri în cei 2 ani înainte de expirarea perioadei de certificare de 10 ani (sau un jurnal procedural care să includă rezultatele a 25 de cazuri consecutive în calitate de operator principal), în plus față de reluarea examenului de calificare adăugată în cardiologie intervențională.^{8,9}

Referințe

King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al: 2007 Actualizare concentrată a ghidului ACC/AHA/SCAI 2005 pentru intervenția coronariană percutanată: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group andHA Review/New AACCvidence Guideline Actualizare pentru intervenția coronariană percutanată, scris în numele Comitetului de redactare din 2005. Circulație 117:261, 2008.

Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al: Actualizări focalizate în 2009: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST (actualizarea ghidului din 2004 și actualizarea focalizată din 2007) și liniile directe ACC/AHA/SCAI privind intervenția coronariană percutanată și ghidul de actualizare a ghidului 2007 (actualizare 2005) al Colegiului American de Cardiologie Fundația/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulație 120:2271, 2009.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată: Rezumat: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulație 124:2574, 2011.

Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, și colab: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 criterii de adecvare pentru revascularizarea coronariană: un raport al Grupului operativ de criterii de adecvare al Fundației American College of Cardiology, Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions, Society of Thoracic Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgery, American Association of Thoracic Surgeons, American Association of Thoracic Surgeons, American Association of Thoracic Surgeons Cardiologie nucleară: aprobat de Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea de Insuficiență Cardiacă din America și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. Circulație 119:1330, 2009.

Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, și colab.:

ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 criterii de utilizare adecvate pentru actualizarea concentrată asupra revascularizării coronariene: un raport al Grupului de lucru privind criteriile de utilizare adecvate a Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Angiografie Cardiovasculară și Societatea Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 59:857, 2012.

Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K și colab.: Cifrarea complexității bolii coronariene folosind scorul de sintaxă pentru a prezice rezultatul clinic la pacienții cu obstrucție a lumenului cu trei vase supuși intervenției coronariene percutanate. Am J Cardiol 99:1072, 2007.

Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ și colab.: Comparatie între intervenția chirurgicală de bypass coronarian cu stentul cu eluție de droguri pentru tratamentul bolii principale și/sau a trei vase stângi: urmărirea pe 3 ani a studiului SYNTAX. Eur Heart J 32:2125, 2011.

Consiliul American de Medicină Internă: Politici de Cardiologie Intervențională. Consiliul American de Medicină Internă, 2010 (<http://www.abim.org/certification/policies/imss/icard.aspx#tpr>).

Consiliul American de Medicină Internă: Politici de Cardiologie Intervențională. Consiliul American de Medicină Internă, 2010 (<http://www.abim.org/specialty/icard.aspx>).

Terapii transcateter pentru bolile cardiace structurale la adulți

John G. Webb și John D. Carroll

Valvuloplastia cu balon aortic, 1272

Implant de valvă aortică, 1272

INTERVENȚII VALVA MITRALĂ, 1274

Valvuloplastia cu balon mitral, 1274

MitraClip, 1274

Alte proceduri ale valvei mitrale, 1274

VALVĂ PULMONARĂ, 1275

MODIFICARE VENTRICULARĂ STÂNGA, 1275

Ablația septală, 1275

PERSPECTIVE FUTURE, 1276

REFERINȚE, 1276

Se poate spune că managementul transcater al bolilor cardiace structurale datează de mai bine de 30 de ani, cu prima închidere percutanată de succes a defectelor septului atrial (ASD) și apariția valvuloplastiei cu balon. Cu toate acestea, în ultimul deceniu, domeniul larg al intervenției cardiace structurale a suferit cea mai rapidă dezvoltare, cu îmbunătățiri în ghidarea imaginii, disponibilitatea abilităților specializate și finalizarea studiilor clinice pivot ale dispozitivelor noi. Acest capitol trece în revistă terapia intervențională transcater pentru boala cardiacă structurală la adulți. Deși accentul se pune în primul rând pe condițiile dobândite, unele afecțiuni care nu sunt dobândite devin de obicei evidente la vârsta adultă și sunt, de asemenea, revizuite pe scurt.

OCLUZIA DEFECTELOR CARDIACE

Patent Foramen Oval

Un foramen oval patent (PFO) este prezent la 20% până la 25% din populația adultă. În utero, foramenul oval permite sângelui să circule prin septul atrial, eludând astfel circulația pulmonară (vezi capitolul 62). Această comunicare se închide, în mod normal, la scurt timp după naștere, pe măsură ce fluxul sanguin pulmonar crește, iar septul primum în formă de lambou este forțat împotriva septului secundum. Închiderea funcțională este de obicei urmată de fuziunea permanentă a celor două lambouri. Considerat în mod tradițional o rămășiță nevinovată a circulației fetale, un PFO este acum evaluat la adulții vii prin tehnici

ecocardiografice în timpul evaluării celor la care șuntarea de la dreapta la stânga poate fi o caracteristică fiziopatologică centrală a unor afecțiuni atât de diverse precum accidentul vascular cerebral criptogenic (embolie paradoxală), migrena (șuntarea de embolizare a aerului), diverse substanțe de embolizare sau microembolie aeriană. stări caracterizate prin hipoxemie sistemică precum platypnee-ortodeoxia (șuntarea sângelui deoxigenat în decubit).

Embolia paradoxală printr-un PFO cu un eveniment embolic arterial a fost domeniul major de relevanță pentru intervențiile pentru boala cardiacă structurală odată cu dezvoltarea dispozitivelor de închidere a PFO și a sistemelor de livrare. Cea mai mare populație ținută studiată a fost pacienții cu AVC criptogen, la care frecvența de a găsi un PFO este adesea dublă față de populația generală și la care strategia optimă de prevenire secundară nu este bine definită. Dovezile care susțin embolia paradoxală care provoacă un stoke sunt în primul rând indirecte și prezumtive, deoarece este rar să se vizualizeze o embolie care traversează PFO. Acest lucru produce provocarea de a separa cei cu un PFO incidental și un accident vascular cerebral criptogenic fără legătură de cei cu un PFO activator și accidentul vascular cerebral rezultat. Trecerea dincolo de datele sugestive care arată o asociere a prezenței unui PFO cu un accident vascular cerebral criptogen a fost mai dificil decât se aștepta inițial, iar acest lucru este valabil și mai mult în cazul migrenei. Testele de închidere a dispozitivului PFO au fost utilizate nu numai pentru a evalua siguranța și eficacitatea unei strategii bazate pe dispozitiv, ci și ca test al ipotezei de bază a cauzei și efectului. Au fost publicate multe studii cu un singur centru, cele mai multe au fost retrospective, dar toate au fost observaționale, adesea cu controale istorice. Rezultatele acestor rapoarte au fost rezumate în meta-analize care susțin superioritatea închiderii dispozitivului, frecvent cu terapia antiplachetă concomitentă, comparativ cu terapia medicală singură.^{1,2} Studiile randomizate au fost extrem de necesare, dar sunt dificil de efectuat, iar până în prezent au fost raportate doar un studiu cu migrenă și trei studii cu AVC fără ca rezultatele definitive să demonstreze superioritatea terapiei cu un nivel înalt al dispozitivului. probabil să beneficieze de închiderea PFO continuă să fie provocarea centrală în stabilirea ratelor scăzute de accident vascular cerebral ischemic recurent numai cu terapia medicală.

Închiderea transcaterului PFO se realizează prin acces venos femural, iar plasarea dispozitivului este ghidată de fluoroscopie și ultrasunete, fie intracardiac, fie transesofagiană (Fig. 56-1). O teacă de livrare este plasată peste PFO, iar dispozitivele cele mai frecvent utilizate sunt desfășurate într-o manieră secvențială cu un disc pe partea atrială stângă urmat de discul atrial drept. Discurile sunt îmbinate pentru a produce un mecanism de închidere de tip manșetă. Dispozitivele și sistemele de livrare folosesc materiale diferite, au câteva dimensiuni și sunt în general ușor de utilizat. Completitudinea închiderii este o funcție de închiderea mecanică inițială urmată de endotelizarea dispozitivului în lunile următoare. Diversitatea anatomiei PFO necesită selectarea dispozitivului care se va potrivi cel mai bine pentru anatomie și va produce o închidere completă. Închiderea completă are loc în până la 80%, iar într-un procent suplimentar de 10% până la 15% manevra reziduală de la dreapta la stânga pare a fi banală. În Statele Unite, niciun dispozitiv de închidere PFO nu a fost aprobat de Food and Drug

Administration și, în consecință, utilizarea off-label a dispozitivelor de închidere ASD este larg răspândită.

Frecvența complicațiilor este scăzută și variază în funcție de dispozitivul utilizat. Complicațiile vasculare sunt rare. Complicațiile intraprocedurale, cum ar fi perforația care are ca rezultat tamponada, embolia gazoasă, embolizarea dispozitivului și accidentul vascular cerebral sunt toate evenimente rare în mâinile experimentate, cu rate mai mici de 1%. Aritmiile atriale ulterioare pot apărea în 3% până la 5%, dar sunt în general tranzitorii, deși rata de dezvoltare a fibrilației atriale a fost de 5% până la 6% cu unele dispozitive, care au fost, de asemenea, asociate cu formarea de trombi pe dispozitiv. Ambele complicații pot duce la accident vascular cerebral. Perforația cardiacă tardivă a fost raportată cu unele dispozitive, dar pare a fi rară.

Indicațiile actuale pentru închiderea PFO rămân controversate din cauza lipsei de claritate din studiile randomizate, în ciuda credinței larg răspândite că închiderea PFO este rezonabilă la unii pacienți. Există un acord mai larg atunci când terapia medicală nu a reușit să prevină accidentele vasculare cerebrale recurente care se presupune că se datorează emboliei paradoxale. Unii clinicieni consideră că riscul scăzut asociat cu închiderea PFO, dovezile pozitive din studiile observaționale, pericolele legate de anticoagulara pe termen lung și identificarea caracteristicilor cu risc ridicat la pacienți, cum ar fi anevrismul septal atrial, justifică utilizarea selectivă a închiderii dispozitivului PFO ca un adjuvant rezonabil pentru prevenirea secundară, în special la pacienții mai tineri cu AVC criptogen. Rolul

a închiderii PFO pentru migrenă rămâne investigativă.6 Rolul închiderii PFO pentru hipoxemie se bazează pe dovezi directe de șuntare substanțială la pacientul individual.

Defect septal atrial

Secundum ASD sunt cel mai frecvent tip de ASD (vezi capitolul 62). Evaluarea și caracterizarea sunt simple, iar rolul închiderii transcateterului este bine stabilit.7 La adulți, TSA pot fi detectate accidental sau în timpul evaluării dispneei, oboselii, palpitațiilor sau embolismului paradoxal. Evaluarea ecocardiografică (vezi capitolul 14) este îndreptată spre caracterizarea impactului supraîncărcării de volum (ventricularul drept și mărirea atrială dreaptă), evaluarea poziției și marginilor defectului, evaluarea hipertensiunii pulmonare și detectarea defectelor asociate, inclusiv întoarcerea venoasă pulmonară anormală.

Defectele complexe precum ostium primum și ASD sinus venosus sunt mai complexe și în general necesită închidere chirurgicală, la fel ca și ASD secundum foarte mari (diametru >36 mm) și cele cu țesut inadecvat de margine (vezi Fig. 14-90). Defectele asociate cu hipertensiunea pulmonară și boala vasculară pulmonară avansată necesită o evaluare aprofundată și multidisciplinară a hipertensiunii pulmonare și a potențialului său de reversibilitate, siguranța închiderii ASD și utilizarea terapiei medicale concomitente pentru hipertensiunea pulmonară.

Două dispozitive sunt utilizate pe scară largă pentru închiderea ASD-urilor secundum în America de Nord: Amplatzer ocluder septal atrial (ASO) și dispozitivul Gore Helex. Ocluzia

ASD se realizează în general prin acces venos femural cu ghidare ecocardiografică transesofagiană sau intracardiacă pentru a dimensiona defectul, a plasa dispozitivul și a evalua rezultatul (vezi Figurile 14-87 până la 14-91). Subseturile anatomice complexe pot necesita tehnici și echipamente specializate, dispozitive multiple și imagistică avansată pentru planificare și ghidare, în special ecocardiografia transesofagiană tridimensională (Fig. 56-2).

Închiderea ASD are ca rezultat, în general, o reducere a dilatației camerelor din dreapta, precum și ameliorarea simptomelor. Cu toate acestea,

beneficiul variază în funcție de gradul de mărire a camerei și de vârstă. Complicațiile sunt rare, dar pot include embolizarea dispozitivului, în special atunci când defectele sunt mari, complexe sau asociate cu jante deficiente și fixare suboptimă a dispozitivului. Fibrilația atrială poate apărea precoce ca o consecință a manipulării atriale sau mai târziu ca o consecință a dilatației și leziunii atriale cronice. Tromboza dispozitivului poate apărea, dar rar. O preocupare specială cu dispozitivul Amplatzer ASO este eroziunea tardivă care implică acoperișul atriilor sau rădăcinii aortice și

ducând ulterior la perforarea cardiacă și tamponarea cardiacă care pune viața în pericol. Frecvența acestei complicații grave pare a fi de 0,1% până la 0,3%. Factorii de risc includ un implant supradimensionat și o margine aortică deficitară. Deși eroziunile au loc în general în primul an după implantare, eroziunea târzie este rară, dar poate apărea.⁸

Îngrijirea postprocedurală include de obicei o ecocardiogramă transtoracică pentru a evalua rezultatul clinic și structural final, 6 luni de terapie antiplachetă și profilaxia cu antibiotice pentru procedurile asociate cu bacteriemie.

Defect septal ventricular

Defectele septale ventriculare dobândite (VSD) la adulți sunt relativ rare. Ele pot apărea ca o consecință a unui traumatism sau a unei intervenții chirurgicale cardiace. Cu toate acestea, marea majoritate apar în asociere cu infarctul miocardic acut. Ruptura septului interventricular complică aproximativ 0,2% din infarctele acute, cel mai adesea legate de o suprafață mare de miocard transmural necrotic, slăbit. Pacienții sunt de obicei văzuți pentru prima dată la 2 până la 7 zile după un infarct miocardic acut - dincolo de fereastra strategiilor de reperfuzie - cu durere toracică recurentă și insuficiență cardiacă nou-declanșată.

Defectele care se dezvoltă în acest cadru sunt adesea neregulate, serpiginoase, uneori multiple și predispuse la extinderea ulterioară cu timpul sau manipularea. Șocul cardiogen este norma, iar mortalitatea depășește 90% dacă nu este tratată. Chiar și la pacienții supuși excluderii unui plastru chirurgical de urgență a unui sept ventricular rupt, mortalitatea variază de la 30% la 60%. Închiderea percutanată a fost realizată cu diverse dispozitive, cel mai adesea cu un ocluser Amplatzer specializat. Un operator cu experiență poate implanta

în general un ocluder în siguranță, dar eficacitatea este variabilă și mortalitatea rămâne foarte mare din cauza disfuncției miocardice și a scurgerilor reziduale. Închiderea cu succes este cel mai probabil să apară atunci când defectul este mic, departe de pereții ventriculari liberi și de atașamentele mitrale și cronic. Alegerea dintre opțiunile chirurgicale și percutanate trebuie să țină cont de evaluarea riscului chirurgical, de implicațiile locației defectului pentru excluderea chirurgicală versus ocluzia percutanată și de necesitatea revascularizării suplimentare sau a procedurilor valvulare.

Apendicele atrial stâng

Fibrilația atrială este cea mai frecventă cauză a accidentului vascular cerebral cardioembolic, cu o rată anuală a accidentului vascular cerebral de 2% până la 5% (vezi capitolul 38). Anticoagulantele orale pot reduce acest risc de accident vascular cerebral, dar sunt asociate cu un risc semnificativ de sângerare. Este bine stabilit că majoritatea tromboemboliilor asociate cu fibrilația atrială își au originea în apendicele atrial stâng (LAA). Recunoașterea acestui fapt, excluderea chirurgicală a LAA este relativ comună la pacienții cu risc ridicat supuși unei intervenții chirurgicale cardiace pentru alte indicații, în speranța de a reduce riscul de accident vascular cerebral cardioembolic ulterior. Mai recent, fezabilitatea excluderii LAA percutanate a fost demonstrată cu o serie de dispozitive percutanate. În prezent, două sisteme de excludere a LAA endovasculare sunt în utilizare clinică pe scară largă. Dispozitivul Watchman (Boston Scientific Corp., Natick, Mass) și Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minn) încorporează ambele un cadru de nitinol auto-expandabil, ghimpe pentru fixare și o acoperire din material poliester (Fig. 56-3, Video 56-1). Ambele necesită o evaluare detaliată a anatomiei LAA și excluderea trombilor cu ecocardiografie transesofagiană. Accesul transeptal la atriul stâng se realizează din vena femurală, urmând ca dispozitivul să fie implantat sub ghidaj ecocardiografic fluoroscopic și transesofagian. Ambele dispozitive pot fi re poziționate. O abordare percutanată alternativă care utilizează o sutură epicardică pentru a lega și exclude LAA a devenit recent disponibilă. Eficacitatea și siguranța relativă a dispozitivului Lariat (SentreHEART, Inc., Redwood City, Calif) au fost stabilite, deși lipsește comparația directă cu anticoagularea.⁹

Cea mai mare parte a experienței și a datelor de până acum au fost cu dispozitivul Watchman. În studiul randomizat PROTECT-AF, excluderea LAA părea a fi neinferioară terapiei cu warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral.¹⁰ Cu toate acestea, complicațiile pe termen scurt, în special revărsările pericardice legate de accesul transeptal în această experiență timpurie, au fost crescute, iar siguranța și eficacitatea târziu nu au fost stabilite. Este în general acceptat că excluderea LAA poate reduce riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. În prezent, ocluzia LAA pare a fi o opțiune rezonabilă la pacienții care sunt intoleranți sau au eșuat tratamentul cu anticoagulate orale.

Regurgitarea paravalvulară

Regurgitarea paravalvulară după înlocuirea valvei poate apărea ca o consecință a unei etanșări incomplete între inelul de cusut de intrare al valvei protetice și inel. Calcificarea inelară, infecția și factorii tehnici pot predispute la dehiscența suturii chirurgicale și pot duce la o scurgere paravalvulară localizată. Cele mai multe scurgeri mici care apar foarte devreme după intervenție chirurgicală sigilează spontan și nu necesită tratament. Cu toate acestea, atunci când regurgitarea paravalvulară este severă, poate rezulta insuficiență cardiacă congestivă. Hemoliza se poate dezvolta din cauza jeturilor de mare viteză de la ventricul stâng spre atriul stâng asociate cu scurgerile mitrale, chiar și atunci când sunt relativ mici. Marea majoritate a scurgerilor simptomatice apar în asociere cu valvele mitrale și, mult mai rar, în asociere cu valvele aortice.

Reoperarea pentru astfel de scurgeri este însoțită de morbiditate și mortalitate semnificativă, precum și de o probabilitate crescută de scurgeri recurente. Managementul medical poate fi cea mai bună opțiune pentru mulți astfel de pacienți, dar închiderea percutanată ar putea fi o opțiune la pacienții selectați cu grijă (Fig. 56-4). Până în prezent, rolul de percutan

VIDEO 56-1

Închiderea scurgerii paravalvulare aortice. Un ocluser Amplatzer ASD este trecut din aortă printr-un defect de valvă aortică paraprotetică și desfășurat, ducând la o reducere dramatică a regurgitării paravalvulare.

Închiderea a fost limitată de dificultatea tehnică și de eficacitatea modestă. Cu toate acestea, rezultatele s-au îmbunătățit odată cu progresele recente în imagistică (în special ecocardiografie transesofagiană tridimensională), tehnică (catetere transseptale orientabile, acces apical) și dispozitive de închidere îmbunătățite.¹¹ Un număr mare de dispozitive au fost utilizate pentru a ocluse scurgerile paravalvulare. Cea mai mare parte a acestei experiențe a fost cu dispozitive care nu sunt concepute special pentru acest scop, ci mai degrabă pentru închiderea unui defect de sept (Video 56-2), anomalii vasculare sau un canal arterial permeabil. Complicațiile, deși rare, includ embolizarea dispozitivului, interferența cu pliantele mecanice și efuziunile pericardice. Potențialul de închidere parțială a unei scurgeri paravalvulare mitrale pentru a agrava hemoliza este bine documentat, dar se poate rezolva pe măsură ce are loc creșterea țesuturilor. Dispozitivele mai noi concepute special pentru forma tipică crescătoare a defectelor paravalvulare și utilizarea mai multor dispozitive mai mici pot oferi o etanșare mai eficientă. Indiferent de dispozitivul utilizat, defectul trebuie mai întâi să fie fotografiat și canulat sub ghidare ecocardiografică și fluoroscopică transesofagiană. Aorta și unele scurgeri mitrale pot fi canulate retrograd din aorta. Cu toate acestea, majoritatea scurgerilor mitrale necesită o puncție transseptală pentru a accesa atriul stâng (Video 56-3) sau o puncție directă cu ac a ventriculului stâng, fie percutan, fie printr-o minitoracotomie.

Din păcate, beneficiul clinic al valvuloplastiei cu balon aortic nu este durabil. Restenoza, cu pierderea beneficiului simptomatic, apare la aproximativ 50% dintre pacienți la 6 luni și la majoritatea pacienților la 1 an. Datele patologice au arătat că valvuloplastia cu balon îmbunătățește mobilitatea foliei prin fracturarea nodulilor calcificați și crearea planurilor de clivaj în stroma colagenă. Restenoza pare să apară ca rezultat al țesutului de granulație, al fibrozei și al calcificării active mediate de osteoblast. Îmbunătățirile procedurale nu par să fi crescut această durabilitate. Valvuloplastia repetată a fost propusă ca abordare paliativă, deși durabilitatea și gradul de beneficiu par să fie reduse progresiv.

Posibilitățile de îmbunătățiri suplimentare ale acestei proceduri par să fie limitate. Recent, s-a demonstrat că iradierea cu fascicul extern precoce după valvuloplastia cu balon aortic poate reduce rata restenozei. Cu toate acestea, potențialul de beneficii pare a fi modest și această abordare nu și-a găsit favoarea. S-au folosit valvuloplastii mai agresive folosind baloane de valvuloplastie special construite, cum ar fi baloane neconforme (Loma Vista Medical, Inc., Burlingame, Calif) și baloane cu elemente metalice „de tăiere, marcarea sau forță concentrată”, deși beneficiul nu a fost încă demonstrat (Angioscore, Inc., Fremont, California).

Orientările actuale ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association¹² recunosc posibilitatea ca valvuloplastia cu balon aortic să aibă un rol terapeutic limitat. Valvuloplastia este considerată o clasă

Opțiune terapeutică IIb ca o punte către înlocuirea chirurgicală sau transcaterică a valvei aortice la pacienții sever simptomatici sau instabili hemodinamic la care riscul asociat cu înlocuirea valvei este mare. Cel mai recent, valvuloplastia cu balon a găsit un rol extins ca o componentă majoră a strategiei de implantare a valvei aortice transcater.

Implant de valvă aortică

Implantarea cu cateter a valvelor aortice a fost realizată pentru prima dată în 2002.¹³ Această procedură a ajuns să fie cunoscută sub denumirea de înlocuire sau implantare a valvei aortice transcater (TAVR sau TAVI). Experiența inițială a implicat acces transvenos cu cateterism transseptal pentru a obține acces în partea stângă a inimii. Deși fezabilă, această metodă a fost rapid înlocuită prin acces transarterial din artera femurală. Sistemele de catetere inițiale aveau un diametru mare și necesitau acces chirurgical la artera femurală; cu toate acestea, cu reduceri marcate ale dimensiunilor cateterului de livrare și tehnica îmbunătățită a locului de acces percutanat, „preînchiderea” pe bază de sutură este din ce în ce mai utilizată.

Deși accesul femural transarterial a devenit accesul implicit preferat pentru TAVR, o serie de căi de acces alternative au fost utilizate pe scară largă. Accesul deschis la ventriculul stâng printr-o toracotomie laterală mică (transapicală), artera axilară (transaxilară sau transsubclaviană) sau aorta ascendentă (aorta directă) își au toate susținătorii.¹⁴

În prezent, două sisteme de valve aortice sunt disponibile pe scară largă.

Supapa SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif) încorporează un cadru de stent din oțel inoxidabil extensibil cu balon în care sunt cusute pliante pericardice bovine (Video 56-4). O manșetă de etanșare din material sintetic înconjoară fluxul de intrare al supapei pentru a preveni scurgerile paravalvulare. Aceasta este supapa evaluată în studiul PARTNER,15,16 și este în prezent aprobată pentru utilizare clinică în Statele Unite. Succesorul său, supapa SAPIEN XT, este construită dintr-un cadru din aliaj de crom și are diverse îmbunătățiri minore și un avantaj major prin faptul că este compatibilă cu catetere de livrare mai noi, cu profil redus. Supapa SAPIEN 3 de generație următoare este compatibilă cu sistemele de livrare chiar mai mici și are diverse îmbunătățiri care facilitează poziționarea precisă și îmbunătățesc etanșarea paravalvulară (Fig. 56-5, Video 56-5).

Sistemul CoreValve ReValving (Medtronic, Inc., Minneapolis)

VIDEO 56-2

Închiderea appendicelui atrial stâng. Puncția venoasă femurală a permis accesul în atriul drept, urmată de o puncție transseptală care a permis accesul în atriul stâng. Un dop cardiac Amplatzer a fost apoi implantat în appendicele atriului stâng. Ocluzia appendicelui atrial stâng poate reduce riscul de accident vascular cerebral embolic.

VIDEO 56-3

Imagini fluoroscopice ale implantării valvei în valva mitrală eșuată. O mică incizie intercostală facilitează puncția cu ac a apexului ventricular stâng și introducerea unei teci în ventriculul stâng. O valvă extensibilă cu balon transcateter este apoi desfășurată în interiorul unei valve bioprotetice chirurgicale mitrale degenerate și regurgitante, rezultând o funcție relativ normală a valvei mitrale.

VIDEO 56-4

Valvuloplastie mitrală. Puncția venoasă femurală urmată de puncția transseptală permite accesul la atriul stâng și la valva mitrală. O valvă mitrală reumatică, stenotică este apoi dilatăată cu un balon de valvuloplastie Inoue auto-asezant.

VIDEO 56-5

Închiderea scurgerilor paravalvulare. O proteză chirurgicală mitrală mecanică are o scurgere paraprotetică cu regurgitare care duce la hemoliză. În urma puncției transseptale, defectul paravalvular este traversat și implantat un ocluder Amplatzer, rezultând o regurgitare paravalvulară redusă.

VIDEO 56-6

Implantarea percutanată a valvei aortice folosind o teacă 14F. Implantarea valvei transcater. Implantarea minim invazivă a unei valve Sapien 3 la un pacient treaz cu externare a doua zi.

este rară, dar regurgitarea paravalvulară este frecventă, deși în cea mai mare parte este relativ ușoară și bine tolerată. Hemoliza clinică nu a fost evidentă. Scurgerile paravalvulare semnificative din punct de vedere clinic pot apărea uneori din cauza etanșării slabe ca urmare a subdimensionării sau a alinierii slabe a protezei. Dacă sunt severe, astfel de scurgeri pot necesita dilatarea postimplant, implantarea unei a doua valve suprapuse sau, rareori, înlocuirea chirurgicală. Recent, a existat îngrijorarea că chiar și scurgerile ușoare sau moderate pot fi asociate cu o supraviețuire târzie redusă.¹⁸ Deși nu a fost dovedită o relație cauză-efect, există, în consecință, un interes crescut pentru reducerea la minimum a scurgerilor paravalvulare.

Leziunea arterială a fost cauza majoră a morbidității și mortalității care complică TAVR. Ca rezultat, angiografia iliofemurală detaliată și/sau tomografia computerizată multislice a devenit o componentă de rutină a procesului de screening și un accent major al dezvoltării în curs a implicat reducerea profilului sistemelor de livrare. Blocul atrioventricular poate apărea din cauza compresiei sistemului de conducere pe măsură ce acesta trece prin septul periaortic. Factorii predispozanți pot include anomalii de conducere preexistente, supradimensionarea protezei și extinderea protezei în tractul de ieșire. Stimulatoarele cardiace permanente sunt necesare la 5% până la 30% dintre pacienți, o frecvență care variază în funcție de tipul specific de valvă implantată și de practica locală. Obstrucția coronariană poate apărea rar atunci când o folie nativă voluminoasă este deplasată peste ostiul coronarian principal stâng (<1%), iar accidentul vascular cerebral poate apărea din cauza embolizării din valva nativă sau arcul aortic (1% până la 4%). Importantă în evaluarea viitoare a terapiei cu valve transcater a fost dezvoltarea recentă de către Valve Academic Research Consortium a definițiilor standardizate ale rezultatelor care permit comparații valide între studii.¹⁹

Valvulele transcater actuale par a fi suficient de durabile pentru a oferi beneficii la majoritatea pacienților vârstnici cu afecțiuni comorbide care sunt considerați în prezent candidați. Uzura accelerată

FIGURA 56-7 Supapele mai noi aflate în prezent în teste includ A, Lotus (Boston Scientific Corp.); B, Direct Flow (Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, California); C, CENTERA (Edwards Lifesciences, Inc.); D, Portico (St. Jude Medical, Inc.); E, Engage (Medtronic, Inc.); F, JenaClip (JenaValve Technology, Inc., Wilmington, Del); G,

Acurate (Symetis, Inc., Ecublens, Elveția); și H, valvă Inovare (Braile Biomedica, Inc., Sao Jose do Rio Preto, Brazilia).

testarea a demonstrat o durabilitate in vitro mai mare de 10 ani, dar eșecul valvei structurale la mijlocul perioadei nu a fost rară, deși urmărirea clinică rămâne limitată peste 3 până la 5 ani. Rămâne de stabilit dacă o astfel de durabilitate este suficientă pentru pacienții mai tineri cu potențial de longevitate. Totuși, a fost demonstrată fezabilitatea implanturilor transcater valve-in-valve în protezele bioprotetice chirurgicale și

transcateter care eșuează, iar această strategie poate fi atrăgătoare atunci când apare o eventuală defecțiune a valvei transcateterului.^{20,21}

Mai multe registre unice și multicentre cu risc ridicat au documentat rate de supraviețuire comparabile cu cele anticipate cu înlocuirea chirurgicală a valvei.^{14,16-18} Acest lucru, împreună cu o morbiditate mai mică, a fost atrăgător. Studiul mare randomizat nord-american PARTNER a evaluat supapa Edwards SAPIEN de prima generație, cu profil mare. La pacienții considerați a fi cu risc prea mare de a fi supuși unei intervenții chirurgicale (PARTNER 1B, inoperabil), TAVR a fost dramatic superioară managementului medical, cu o reducere absolută a mortalității la 1 an de 20%¹⁵, care a crescut la 36% la 2 ani.²² La pacienții considerați cu risc ridicat, dar acceptabili pentru intervenție chirurgicală (PARTNER 1A, risc ridicat), TAVR a fost trans-arteriale și transarterial². asociată cu o morbiditate mai mică.¹⁸

Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice ramane standardul actual de îngrijire pentru stenoza aortică simptomatică datorită unui corp mare de experiență favorabilă (vezi capitolul 63). În absența unei experiențe îndelungate și a unor comparații suplimentare randomizate, ghidurile actuale recomandă TAVR numai pentru pacienții la care riscul de morbiditate sau mortalitate prin intervenție chirurgicală este mare.^{12,23} O Societatea de Chirurgii Toracici a prezis riscul de mortalitate (STS-PROM) care depășește 10% (www.sts.org) a fost utilizat pe scară largă pentru a defini „risc ridicat”. Cu toate acestea, astfel de modele predictive sunt sever limitate atunci când vine vorba de anumite condiții comorbide, cum ar fi calcificarea aortei ascendente, boala multivalvă, torace ostil, boala pulmonară foarte severă, boala hepatică și fragilitatea. Mai mult, morbiditatea redusă asociată cu o procedură transcateter poate fi mai importantă pentru mulți pacienți mai în vârstă decât potențialul de reducere a mortalității. Frecvent, opinia unei echipe cardiace cu experiență este cea mai bună estimare a riscului.¹⁴

INTERVENȚIA VALVULUI MITRAL

Valvuloplastia cu balon mitral

Valvuloplastia percutanată folosind catetere cu balon gonflabil a fost dezvoltată pentru prima dată ca opțiune terapeutică pentru stenoza valvulară pulmonară și aortică congenitală la începutul anilor 1980. Au fost dezvoltate mai multe tehnici de valvuloplastie cu balon mitral care încorporează baloane cilindrice simple sau duble și chiar un dilatator mecanic. În prezent, valvuloplastia mitrală se efectuează prin acces transseptal în atriul stâng. Cel mai des este folosit balonul Inoue cu autocentrare, în formă de gantere (Video 56-7).

Valvuloplastia cu balon mitral a devenit un element de bază în managementul stenozei mitrale reumatice (vezi capitolul 63), cu eficacitate comparabilă cu cea obținută cu comisurotomia chirurgicală închisă sau deschisă.²³ Deși boala valvulară reumatică este din ce în ce mai rară în țările dezvoltate, ea rămâne frecventă în țările mai puțin dezvoltate, unde valvuloplastia mitrală este o procedură comună cu balon. Valvuloplastia cu balon

poate fi foarte eficientă în stabilirea fuziunii comisurale reumatice. Cu toate acestea, procedura este relativ ineficientă în absența fuziunii comisurale, ca în stenoza mitrală degenerativă, calcificată sau în stenoza congenitală sau protetică, în care riscul de regurgitare severă contraindica în general această procedură.

Selecția pacienților pentru valvuloplastia mitrală se bazează în mare măsură pe evaluarea ecocardiografică a aparatului valvei mitrale.¹¹ Scorul Wilkins ecocardiografic (vezi Tabelul 14-10) încearcă să ia în considerare caracteristicile anatomice ale foițelor, comisurilor și aparatului cordal. Acest sistem atribuie o valoare punctuală de la 1 la 4 pentru fiecare dintre următoarele: (1) calcificarea foliei, (2) mobilitatea foliei, (3) grosimea foilor și (4) degenerarea aparatului subvalvular. Un scor mai mic de 8 sugerează un răspuns favorabil la valvuloplastie, în timp ce un scor de 9 până la 16 sugerează că poate fi necesară înlocuirea chirurgicală. Chiar și în prezența unui scor scăzut, factorii adversi de bază care trebuie luați în considerare includ creșterea severității regurgitării, vârsta înaintată, comisurotomie anterioară, absența fuziunii comisurale și prezența calcificării comisurale.

Un rezultat favorabil este evidențiat de o reducere a gradientului transmisiv mediu de la mai mult de 10 la mai puțin de 5 mm Hg, fără dezvoltarea unei insuficiențe mitrale severe. Complicațiile, deși mai puțin frecvente, pot include tamponarea pericardică ca o consecință a puncției transseptale, accidentul vascular cerebral secundar tromboembolismului și insuficiența mitrală severă. Contraindicațiile relative ale valvuloplastiei includ trombul atrial stâng și anatomia nefavorabilă a valvei, care ar putea predispune la insuficiența mitrală. Mai multe linii de dovezi, inclusiv comparații randomizate cu comisurotomia chirurgicală deschisă, au demonstrat că procedura poate fi efectuată cu o rată relativ scăzută de complicații și beneficii durabile.²⁴ La pacienții tineri până la de vârstă mijlocie cu anatomie optimă, rata de eliberare a restenozei a fost raportată a fi de aproximativ 85% la 5 ani, comparabilă cu cea pentru comisurotochirurgia deschisă. Când apare restenoza, redilatarea poate fi adesea fezabilă, înlocuirea chirurgicală a valvei fiind în general alternativa.

MitraClip

Tehnologiile transcateterelor s-au dezvoltat în paralel cu progresele în înțelegerea fiziopatologiei, evaluarea ecocardiografică și caracterizarea anatomică a insuficienței mitrale.²⁵ O serie de abordări ale managementului transcateter al insuficienței valvei mitrale s-au dovedit nereușite. În schimb, dispozitivul MitraClip s-a demonstrat că are succes în mai multe studii clinice, inclusiv în studiul randomizat EVEREST.^{26,27} MitraClip este acum un dispozitiv aprobat în Statele Unite ale Americii pentru pacienții cu forme degenerative de regurgitare mitrală la care riscul asociat cu repararea sau înlocuirea valvei chirurgicale este mare, iar procedura este, de asemenea, disponibilă pe scară largă în multe alte țări. Crearea unei punți mecanice între porțiunea mediană a valvei mitrale anterioare și posterioare este mecanismul terapeutic fundamental, prin urmare utilizarea termenului de „reparare margine la margine” așa cum a fost descris inițial în tehnica chirurgicală Alfieri. Ca rezultat, orificiul regurgitant este redus, cu adesea doar un grad ușor de flux regurgitant

rezidual, iar remodelarea ulterioară a camerei, clasa funcțională îmbunătățită și ratele reduse de spitalizare pentru insuficiență cardiacă au fost demonstrate.

Selectarea optimă a pacientului pentru procedura MitraClip este cheia pentru obținerea rezultatelor optime. Pacienții cu îngroșarea excesivă a pliantelor, degenerarea extinsă sau scăderea țesutului prospectului sau alte provocări tehnice pentru livrarea MitraClip trebuie identificați prin evaluarea ecocardiografică. Populația de pacienți țintă este în general aceia la care chirurgia valvei mitrale ar prezenta un risc ridicat.

Procedura MitraClip este de obicei efectuată cu pacientul sub anestezie generală pentru a facilita ghidarea transesofagiană. Accesul transseptal facilitează plasarea unui cateter de ghidare deflexibil în atriul stâng (Fig. 56-8). Un cateter de livrare orientabil este apoi utilizat pentru a manipula o clemă mecanică peste valva mitrală care poate prinde cele două foițe mitrale. Dacă nu se obține un rezultat funcțional bun, clipul poate fi eliberat și re poziționat sau poate fi introdus un clip suplimentar.

Pacienții sunt în general stabili hemodinamic în timpul procedurii, complicațiile care apar relativ rar și complicațiile majore (cum ar fi accident vascular cerebral, intervenții chirurgicale de urgență, deces și perforație) fiind relativ rare. Pot să apară aritmii atriale, sângerări legate de acces și TSA reziduale, dar sunt de obicei ușor de gestionat. Pot apărea leziuni cordale, detașarea clipsului, stenoza mitrală și eșecul clinic, deși majoritatea pacienților rămân candidați pentru alternativa de reparare chirurgicală.

Alte proceduri ale valvei mitrale

Un număr de proceduri investigaționale de reparare a valvei mitrale încearcă să reproducă procedurile de reparare chirurgicală, cum ar fi anuloplastia și repararea cordalului.²⁸ În mod similar, un număr de grupuri dezvoltă în prezent proceduri de implantare a valvei transcater. Cu toate acestea, valva mitrală este o structură tridimensională complexă, care, pe lângă o serie de alte preocupări, face ca fixarea și etanșarea să fie problematică. Cu excepția MitraClip, experiența cu repararea și înlocuirea valvei mitrale transcater rămâne preliminară. În schimb, implanturile transseptale și transapicale transcater valve-in-valve în cadrul bioprotezelor mitrale chirurgicale eșuate s-au dovedit a fi reproductibile

VIDEO 56-7

Implantarea valvei percutanate pulmonare. O valvă de homogrefă stenotică încorporată într-un conduct pulmonar a fost deschisă cu stentul. O supapă extensibilă cu balon a fost apoi desfășurată în interiorul stentului de conductă implantat anterior.

FIGURA 56-8 Sistemul MitraClip (Abbott) oferă tratament pe bază de cateter pentru reducerea insuficienței mitrale. A, O schemă a poziției dispozitivului MitraClip. B, Fotografia sistemului de livrare și a implantului. (A și B retipărite cu permisiunea lui Abbott.) C, O imagine fluoroscopică arată desfășurarea unui al doilea clip cu o sondă

ecocardiografică transesofagiană în poziție pentru ghidarea imaginii. Prin
amabilitatea lui Abbott. ©2013 Abbott. Toate drepturile rezervate.

Q) r+

3"

0) Ah n>

-Eu

3"

n>

QJ 2u 5' v>

o

c

c

QJ

proceduri cu rezultate precoces care par favorabile în comparație cu reoperarea valvei
mitrale.¹⁹ Experiența timpurie cu implanturi transcater de valvă în inel la pacienții care
au suferit anterior o anuloplastie chirurgicală rămâne preliminară.²⁰

VALVĂ PULMONARĂ

Utilizarea conductelor valvulare implantate chirurgical pentru a reconstrui tractul de ieșire ventricular drept la pacienții cu boală cardiacă congenitală a permis celor mai mulți dintre acești pacienți să supraviețuiască până la vârsta adultă (vezi capitolul 62). Cu toate acestea, insuficiența valvei bioprotetice apare invariabil și poate necesita operații multiple pe cord deschis de-a lungul vieții. Dilatarea cu balon sau stentarea bioprotezelor pulmonare stenozate poate permite o paliativă temporară, dar nu oferă o soluție durabilă.

Implantarea percutanată transcater a valvelor stentate în conductele valvulare pulmonare a fost raportată pentru prima dată în 2000, după care absorbția clinică a fost relativ rapidă. Cea mai mare parte a acestei experiențe a fost cu valva Melody (Medtronic, Inc.), care încorporează o valvă venoasă jugulară bovină suturată în interiorul unui stent de platină-iridiu expandabil cu balon (Fig. 56-9, Video 56-8). Până în prezent, rezultatele clinice au fost, în cea mai mare parte, foarte bune, cu un risc foarte mic de ruptură a conductei, compresie coronariană principală stângă și conversie la intervenție chirurgicală. A existat îngrijorare cu privire la rezistența radială scăzută și tendința de a se rupe stentul cu acest cadru particular de stent. Cu toate acestea, acest lucru a fost în mare măsură atenuat de practica implantării de rutină a stentului înainte de implantarea valvei și prin demonstrarea fezabilității implantării unei a doua valve transcater atunci când este necesar. Recent, în poziție pulmonară a fost utilizată valva aortică SAPIEN pericardică bovină, cu un cadru expansibil cu balon din oțel inoxidabil mai rezistent.

>

MODIFICARE VENTRICULARĂ STÂNGA E

Gt Ablajia Septală

Ablajia septală la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (HCM) s-a alăturat managementului medical și tehnicilor chirurgicale ca opțiune standard pentru tratamentul pacienților simptomatici (vezi capitolul 66). Centrele specializate în această tehnică au demonstrat îmbunătățirea simptomatică susținută și reducerea gradientilor.

Procedura se efectuează similar intervențiilor coronariene de rutină și implică canularea arterei coronare descendente anterioare stângi. Un perforator septal mare care alimentează o porțiune a septului interventricular proximal este identificat și canulat cu un balon de angioplastie peste sârmă.^{29,30} Materialul de contrast este injectat prin orificiul de sârmă al cateterului cu balon ocluziv pentru a evalua o zonă potențială de ablație tisulară. Dacă se identifică o zonă adecvată de miocard, se injectează o cantitate mică (1 până la 2 ml) de alcool absolut pentru a induce semnele și simptomele unui infarct miocardic localizat (Fig. 56-10).

Evaluarea ecocardiografică și pe cateter a gradientilor și un stimulator cardiac temporar pentru potențialul bloc cardiac fac parte din procedură. O reducere imediată a gradientului subaortic este de obicei urmată de o reducere suplimentară a gradientului pe o perioadă de

câteva luni, pe măsură ce edemul tisular se rezolvă și apar formarea și contracția cicatricilor. Complicațiile majore sunt rare, dar pot include aritmii semnificative, disfuncție ventriculară stângă și perforare a septului interventricular. Blocul cardiac persistent poate apărea și necesită implantarea stimulatorului cardiac la 10% până la 20% dintre pacienți.

Rolul ablației septului față de diferite opțiuni chirurgicale rămâne controversat (vezi capitolul 66). Centrele specializate în tratamentul HCM pot avea preferințe bazate pe expertiza intervențională și chirurgicală locală. Cu toate acestea, ablația septală trebuie încorporată într-o abordare programatică care implică evaluarea cuprinzătoare a cauzei simptomelor, riscul de moarte subită cardiacă și utilitatea screening-ului genetic și ecocardiografic familial.

Terapii transcateter pentru bolile cardiace structurale la adulți

Boli cardiovasculare aterosclerotice

FIGURA 56-10 Ablația septală pentru HCM obstructivă. Stânga, gradient mare de presiune între ventriculul stâng și aortă. Pe angiografie (sus) este identificată o

arteră perforantă septală proximală mare. Corect, după injectarea selectivă de etanol, nu există flux în artera septală și gradientul este redus dramatic.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Managementul transcater al bolilor cardiace structurale la adulți a suferit progrese rapide în ultimul deceniu. Majoritatea defectelor intracardice sunt acum gestionate percutanat. Valvuloplastia aortică joacă un rol adjuvant important în managementul stenozei aortice, iar TAVI devine rapid o rutină. Implanturile cu valvă în valvă par să joace un rol important în gestionarea valvelor bioprotetice degenerative (Videoclipuri 56-9 56-10 și 56-11). Valvuloplastia mitrală este terapia de primă linie pentru mulți pacienți cu stenoză mitrală reumatică, iar repararea de la margine la margine este acum o opțiune pentru pacienții cu insuficiență mitrală. Excluderea LAA este o opțiune terapeutică larg acceptată la pacienții cu risc de tromboembolism. Se poate aștepta ca aceste terapii să evolueze rapid, la fel ca și alte

abordări noi, neașteptate și sofisticate ale managementului transcater al bolilor cardiace structurale.

Referințe

Ocluzia defectelor cardiace

Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ și colab: Meta-analiză a închiderii transcaterului versus terapia medicală pentru foramen oval patent în prevenirea evenimentelor neurologice recurente după presupusa embolie paradoxală. *J Am Coll Cardiol* 5:777, 2012.

Kitsios GD, Dahabreh IJ, Dabrh AMA și colab.: Închidere patentă a foramenului oval și tratamente medicale pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral: o revizuire sistematică a dovezilor observaționale și randomizate. *Stroke* 43:422, 2012.

Furlan AJ, Reisman M, Massaro J și colab.: Închidere sau terapie medicală pentru accident vascular cerebral criptogenic cu foramen oval patent. *N Engl J Med* 366:991, 2012.

Meier B, Kalesan B, Mattle HP și colab.: Închiderea percutanată a foramenului oval patentat în embolia criptogenă. *N Engl J Med* 368:1083, 2013.

Carroll JD, Saver JL, Thaler DE și colab.: Închiderea foramenului oval patentat versus terapia medicală după accident vascular cerebral criptogenic. *N Engl J Med* 368:1092, 2013.

Carroll JD, Carroll EP: Închiderea foramenului oval patentat este indicată pentru migrenă?: Închiderea PFO nu este indicată pentru migrenă: „Nu trage mai întâi, pune întrebări mai târziu”. *Circ Cardiovasc Interv* 2:475, 2009.

Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al: ACC/AHA 2008 ghiduri pentru managementul adulților cu boli cardiace congenitale. Un raport al Colegiului American de Cardiologie / Grupul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. *J Am Coll Cardiol* 52:143, 2008.

Crawford GB, Brindis RG, Krucoff MW și colab.: Dispozitive de ocluzie a septului atrial percutanat și eroziune cardiacă: o revizuire a literaturii. *Catheter Cardiovasc Interv* 80:157, 2012.

Bartus K, Han FT, Bednarek J și colab.: Ligarea percutanată a suturii atriale stângi folosind dispozitivul lariat la pacienții cu fibrilație atrială: experiență clinică inițială. *J Am Coll Cardiol* 62:108, 2013.

Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, și colab.: Siguranța închiderii percutanate a atriului stâng: Rezultatele studiului clinic Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with FA (PROTECT AF) și a registrului de acces continuat. *Circulație* 123:417, 2011.

Zamorano JL, Badano LP, Bruce C și colab.: Recomandări EAE/ASE pentru utilizarea ecocardiografiei în noile intervenții transcater pentru boala cardiacă valvulară. J Am Soc Echocardiogr 24:937, 2011.

Intervenții ale valvei aortice

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63:e57, 2014.

Binder R, Webb JG: TAVI: De la proteza de casă la fenomenul intervențional global. Heart 98 (Suppl 4):iv30, 2012.

Webb JG, Wood DA: Starea actuală a înlocuirii valvei aortice transcater. J Am Coll Cardiol 60:483, 2012.

Leon MB, Smith CR, Mack M și colab: Implantarea valvei aortice transcater pentru stenoza aortică la pacienții care nu pot fi supuși unei intervenții chirurgicale. N Engl J Med 363:1597, 2010.

Smith CR, Leon MB, Mack MJ și colab: Transcater versus chirurgical aortic-valve replacement la pacienții cu risc ridicat. N Engl J Med 364:2187, 2011.

Bourantas CV, Farooq V, Onuma Y și colab: Implantarea valvei aortice transcater: Noi dezvoltări și studii clinice viitoare. Intervenția Euro 8:617, 2012.

Kodali S, Williams M, Smith CR și colab.: Rezultatele la doi ani după înlocuirea transcaterului sau chirurgical la pacienții cu risc ridicat cu stenoză aortică. N Engl J Med 366:1686, 2012.

Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al: Definiții actualizate standardizate ale obiectivelor pentru înlocuirea valvei aortice transcater: documentul de consens VARC-2. J Am Coll Cardiol 60:1438, 2012.

Gurvitch R, Cheung A, Ye J și colab.: Implantarea valvei în valvă transcater pentru valvele bioprotetice chirurgicale eșuate. J Am Coll Cardiol 58:2196, 2011.

Dvir D, Webb J, Brecker S și colab.: Înlocuirea valvei aortice transcater pentru valvele chirurgicale bioprotetice degenerative: Rezultatele din Registrul global Valve-in-Valve. Circulație 126:2335, 2012.

Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al: Transcater aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. N Engl J Med 366:1696, 2012.

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, și colab.: Linii directoare privind managementul bolii cardiace valvulare (versiunea 2012): Grupul de lucru comun pentru managementul bolilor

cardiace valvulare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Asociației Europene pentru Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS). Eur Heart J 33:2451, 2012.

Intervenția valvei mitrale

Song JK, Kim MJ, Yun SC și colab.: Rezultatele pe termen lung ale valvuloplastiei cu balon mitral percutanat versus chirurgia cardiacă deschisă. J Thorac Cardiovasc Surg 139:103, 2010.

Salcedo EE, Quaife RA, Seres T, Carroll JD: Un cadru pentru caracterizarea sistematică a valvei mitrale prin ecocardiografie transesofagiană tridimensională în timp real. J Am Soc Echocardiogr 10:1087, 2009.

Feldman T, Foster E, Glower DD și colab.: Investigatorii Everest II. Reparație percutanată sau intervenție chirurgicală pentru insuficiența mitrală. N Engl J Med 364:1395, 2011.

Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR și colab.: Studiul cu risc ridicat Everest II (Reparare de la margine la margine a valvei endovasculare). J Am Coll Cardiol 59:130, 2012.

Willson AB, Webb JG: Repararea și înlocuirea valvei mitrale: abordări experimentale. În Carroll JD, Webb JG (eds): Structural Heart Interventions. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2012.

Cardiomiopatie hipertrofică

Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L și colab.: Ablajia septală cu alcool pentru tratamentul cardiomiopatiei obstructive hipertrofice: un registru multicentric din America de Nord. J Am Coll Cardiol 58:2322, 2011.

Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Jr, și colab.: Supraviețuirea după ablația septală cu alcool pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Circulație 126:2374, 2012.

VIDEO 56-9

Implantarea CoreValve aortică transcater. Angiografia rădăcinii aortice după implantarea unei valve transcater aortice CoreValve auto-expandibile. Cadrul valvei este proiectat să se extindă de la inelul aortic până la aorta supracoronară.

VIDEO 56-10

Implantarea valvei extensibile cu balon în valva mitrală eșuată. Ecou 3D transesofagian care arată o valvă bioprotetică chirurgicală mitrală degenerată din perspectiva atrială stângă. O valvă transcaterică expansibilă cu balon este apoi introdusă printr-o puncție transapicală și extinsă, rezultând în funcția valvei mitrale normalizate.

VIDEO 56-11

Implantarea valvei extensibile cu balon în toate cele patru valve eșuate. Imagini fluoroscopice ale valvelor expansibile cu balon transcateter implantate în interiorul valvelor bioprotetice chirurgicale eșuate aortice, pulmonare, mitrale și tricuspide.

Boli ale aortei

Alan C. Braverman

Tehnici de diagnosticare, 1293

Evaluare și Management

Algoritmi, 1294

Terapie pe termen lung și urmărire, 1301

VARIANTE DE DISECȚIE AORTICĂ, 1302

Hematom intramural aortic, 1303 Aterosclerotic penetrant

Ulcerul aortic, 1303

SINDROME DE AORTOARTERITĂ, 1304

Infecții bacteriene ale aortei, 1304

TUMORI PRIMARE ALE AORTEI, 1305

PERSPECTIVE FUTURE, 1305

REFERINȚE, 1305

GHIDURI, 1307

AORTA NORMALĂ

Anatomie și fiziologie

Aorta, cea mai mare arteră din organism, este împărțită anatomic în componente toracice și abdominale. Aorta toracică este subdivizată în segmentele ascendentă, arcuită și descendentă, iar aorta abdominală, în segmentele suprarenale și infrarenale. Aorta ascendentă are două porțiuni distincte. Rădăcina aortică începe de la valva aortică și se extinde până la joncțiunea sinotubulară. Rădăcina aortică susține bazele celor trei foițe ale valvei aortice, care se umflă spre exterior în sinusurile Valsalva în timpul sistolei. Originile arterelor coronare drepte și stângi provin din sinusurile lui Valsalva. Porțiunea superioară a aortei ascendente începe la joncțiunea sinotubulară și se ridică pentru a se uni cu arcul aortic. Porțiunea proximală a aortei ascendente se află în cavitatea pericardică, anterior bifurcației arterei pulmonare. Arcul aortic dă naștere arterei innominate, arterei carotide comune stângi și arterei subclaviei stângi. Aorta toracică descendentă începe distal de artera subclavie stângă. Punctul în care arcul aortic se unește cu aorta descendentă, denumit istmul aortic, este marcat de localizarea ligamentului arterios. Istmul aortic este vulnerabil la traumatisme de decelerare deoarece în acest loc aorta ascendentă și arcul devin relativ fixate de cușca toracică. Aorta descendentă dă naștere arterelor intercostale pereche posterioare la fiecare nivel al coloanei vertebrale. La distal, aorta toracică trece prin diafragmă și devine aorta abdominală.

Aorta abdominală dă naștere arterei celiace și arterei mezenterice superioare anterior, urmate de originile posterolaterale ale arterelor renale drepte și stângi. Acest segment al aortei se numește segment suprarenal sau visceral. Aorta infrarenală se află anterior coloanei lombare, unde brațele arterelor lombare pereche iau naștere posterior. Aorta se termină prin bifurcare în artere iliace comune.

Structura microscopică. Peretele aortic include trei straturi: (1) tunica intimă cea mai interioară, (2) tunica medie musculoelastică și (3) adventiția fibroasă exterioară a tunicii. Intima, căptușită de celule endoteliale, este delimitată de medii de lamina elastică internă. Mediul este caracterizat prin straturi concentrice de fibre elastice alternând cu celule musculare netede vasculare (SMC), fiecare strat de elastină și SMC constituind o „unitate lamelară” a structurii mediale. În plus față de SMC, mediul aortic conține în mod normal un număr mic de fibroblaste, mastocite și matrice extracelulară, inclusiv fibre de collagen glicoglican și media proteoglicană. conferă aortei reziliența circumferențială (elasticitate), care este necesară pentru a rezista la stresul hemodinamic. Porțiunea exterioară a mediei aortice este delimitată de adventiția de către lamina elastică externă.

Aorta ascendentă conține în mod normal aproximativ 55 până la 60 de lamele elastice, cu o scădere treptată a numărului de lamele elastice pe lungimea aortei până la aproximativ 26 la bifurcația aortei. Oxigenul și substanțele nutritive sunt furnizate peretelui aortic prin difuzie simplă din lumen, cel puțin în segmentele aortei care conțin până la aproximativ 29 de lamele elastice. În segmentele aortice proximale, nutrienții suplimentari sunt furnizați de o rețea independentă de microvase, vasa vasorum, care se extinde de la adventiție până la

straturile exterioare ale mediilor elastice. Treimea exterioară a mediei aortice din aorta toracică conține multe vase vasorum, dar aorta infrarenală nu are în mod normal un aport microvascular independent.

Conformitatea peretelui aortic în condiții normale rezultă din extinderea reversibilă a unităților lamelare elastice în medii. La niveluri de deformare mecanică care depășesc capacitatea extensibilă a fibrelor elastice mediale, rezistența la tracțiune aortică devine dependentă de rețeaua de fibre de collagen a mediei și adventiției. Deși nu este semnificativ funcțional în circumstanțe normale sau în hipertensiunea arterială sistemică, dependența de collagenul adventițial pentru a acomoda stres hemodinamic mai mare este o caracteristică importantă a anevrismelor de aortă abdominală (AAA), pentru care estimările tensiunii peretelui în segmentul dilatat pot fi ordine de mărime mai mari decât într-o aortă normală. În AAA, fibrele de collagen se reorganizează pentru a se adapta la grade mai mari de efort de tracțiune. Dovezile arată că un proces activ caracterizat printr-o creștere marcată a producției de collagen însoțește dilatarea anevrismală. Experiența chirurgicală a arătat că o mare parte din peretele arterial interior (endoteliul și tunica medie) poate fi îndepărtat, așa cum se face în timpul endarterectomiei, fără a avea ca rezultat dilatarea anevrismului.

Fiziologie

Aorta transmite presiunea arterială pulsatilă către toate punctele din arborele arterial, o funcție care depinde de proprietățile sale ca conduct elastic. Proprietățile biomecanice ale aortei, inclusiv rezistența la deformarea ciclică, sunt atribuite elastinei și collagenului din medii și adventice. Relația presiune-diametru peretelui aortic este neliniară; o componentă mai distensibilă este demonstrată la presiuni mai mici și o componentă mai rigidă la presiuni mai mari, trecerea de la comportamentul distensibil la rigid având loc la presiuni mai mari de 80 mm Hg.

Curba presiune-diametru a aortei devine mai puțin abruptă odată cu creșterea în vârstă (adică, aorta se rigidizează și diametrul aortei crește). Explicațiile potențiale pentru această modificare includ (1) o creștere a raportului collagen-elastină din cauza unei scăderi a elastinei și a unei creșteri a collagenului, (2) modificări ale peretelui aortic cu fibre elastice mediale dezordonate progresiv și lamele care prezintă subțierea și fragmentarea, (3) o creștere a grosimii peretelui aortic cu depunerea de macromolecule extracelulare și de alte matrice de collagen.

Evaluarea aortei

Singura locație în care aorta poate fi în mod normal palpată este în regiunea midabdominală, unde la unii indivizi (în funcție de habitus-ul corpului) poate fi detectată prin palpare profundă adiacentă coloanei vertebrale. Radiografia simplă este insensibilă în evaluarea aortei toracice și abdominale, dar mult mai multe detalii diagnostice cu privire la aortă pot fi obținute cu modalități imagistice precum ultrasunete (inclusiv ecocardiografie),

tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) și mai rar, aortografie.

ANEURISME AORTICE

Termenul anevrism de aortă se referă la un segment patologic de dilatare a aortei care are tendința de a se extinde și rupe. Este dezbătută amploarea dilatației aortei care trebuie considerată anevrismală, dar un criteriu este o creștere a diametrului cu cel puțin 50% mai mare decât se aștepta pentru același segment aortic la indivizii neafecți de aceeași vârstă și sex. Aneurismele de aortă sunt de obicei descrise în funcție de dimensiunea, localizarea, morfologia și cauza lor. Criteriile de dimensiune sunt axate pe diametrul secțiunii transversale măsurat în studiile imagistice. Aneurismele de aortă sunt fie fusiforme, fie saculare. Aneurismele fusiforme, cel mai frecvent tip, sunt dilatate simetric cu implicarea întregii circumferințe aortice. Aneurismele saculare prezintă o dilatare localizată care implică doar o porțiune din circumferința peretelui aortic, unde apar ca o pușcă focală. Aceste leziuni reprezintă aneurisme „adevărate” prin aceea că peretele aortic este intact, dar dilatat și toate straturile structurii aortice sunt implicate. În schimb, pseudoaneurismele (aneurismele false) reprezintă leziuni în care sângerarea a apărut prin peretele aortic și a dus la un hematom periaortic conținut în continuitate cu lumenul aortic. Pseudoaneurismele pot rezulta din traumatisme sau rupturi limitate a unui anevrism de aortă, disecție sau ulcer penetrant.

Aneurisme aortice abdominale

AAA sunt definite de o creștere a dimensiunii aortei abdominale cu un diametru mai mare de 3,0 cm.¹ AAA apar la 3% până la 9% dintre bărbații cu vârsta peste 50 de ani și sunt cea mai frecventă formă de aneurisme de aortă. Majoritatea AAA (>80%) apar în aorta infrarenală (Fig. 57-1), dar până la 10% pot implica aorta pararenală sau viscerală și unele se extind în segmentul toracoabdominal. AAA sunt de aproximativ cinci ori mai răspândite la bărbați decât la femei, iar incidența lor este strâns asociată cu vârsta, majoritatea aparând la cei peste 60 de ani.

ani.² AAA sunt, de asemenea, puternic asociate cu fumatul, fumătorii actuali și foștii având o creștere de cinci ori a riscului în comparație cu nefumătorii. Factorii de risc suplimentari includ emfizemul, hipertensiunea arterială și hiperlipidemia. Până la 20% dintre pacienții cu AAA descriu un istoric familial de aneurisme de aortă, sugerând astfel contribuția unei componente ereditare.

Patogeneza

Formarea AAA este asociată cu inflamația cronică a peretelui aortic, creșterea expresiei locale a proteinazelor și degradarea proteinelor structurale ale țesutului conjunctiv. Dilatarea și ruptura anevrismului rezultă din defecțiunea mecanică a elastinei mediale și a colagenului adventițial. Celulele inflamatorii se infiltrează frecvent în peretele aortic. În

unele cazuri, pacienții cu „AAA inflamatorii” prezintă extinderea acestui proces la țesuturile retroperitoneale periaortice. Enzimele care degradează matricea eliberate de celulele inflamatorii duc la degenerarea medială și joacă un rol în dilatare și ruptură.

Celulele inflamatorii pot intra în medii ca răspuns la semnalele elaborate de SMC mediale ca urmare a stresului hemodinamic, ischemiei, proceselor autoimune sau extinderii aterosclerozei intimale. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa, interleukina-1 beta, interleukina-6 și interferonul gamma, pot juca un rol. Deși s-a postulat un răspuns atât la antigeni străini, cât și la infecția microbiană în dezvoltarea AAA, dovezile arată că inflamația cronică în țesutul anevrismului prezintă, de asemenea, caracteristici ale unui răspuns autoimun. Distrugerea elastinei mediale și o scădere marcată a concentrației de elastină sunt caracteristici consistente ale AAA. Studiile experimentale au demonstrat că deteriorarea lamelor elastice duce la dilatarea anevrismului, iar proteinazele elastolitice pot juca un rol critic. Rezistența la tracțiune a peretelui aortic rezultă în principal din colagenul interstițial, iar AAA sunt în general asociate cu conținut crescut de colagen. Enzimele care inițiază scindarea colagenului interstițial pot contribui la expansiunea și ruptura rapidă a anevrismului.

Cele mai proeminente enzime care degradează elastină și colagen produse în țesutul uman AAA sunt metaloproteinazele matriceale (MMP). MMP-urile degradează o gamă largă de proteine de matrice, patru MMP-uri care prezintă activitate împotriva elastinei (MMP-2, MMP-7, MMP-9 și MMP-12). Cel puțin trei MMP inițiază degradarea colagenului fibrilar intact (MMP-1, MMP-8 și MMP-13). Activitatea MMP este strâns reglată la nivelul transcripției genelor, precum și de proteaze și specii reactive de oxigen care mediază activarea extracelulară și prin interacțiunea cu inhibitorii tisulari secretați ai metaloproteinazelor (TIMP) și alți absorbânți de proteinază. MMP-9 pare să fie deosebit de important în AAA-urile umane și experimentale; Expresia MMP-9 este semnificativ crescută în țesutul anevrismului, iar AAA-urile sunt suprimate la șoarecii cărora le lipsește expresia MMP-9. Mai mult, tratamentul animalelor de experiment cu tetraciclina și alți inhibitori de MMP a suprimat constant dezvoltarea anevrismului. Alte intervenții experimentale care s-au dovedit a suprima AAA, cum ar fi tratamentul cu statine și agenți antiinflamatori, au scăzut MMP-9 în țesutul aortic. Aceste observații au condus la utilizarea potențială a doxiciclinei și a altor inhibitori de MMP pentru a suprima progresia anevrismelor la pacienții cu AAA mici.³

Istoria naturală a AAA implică un echilibru între procesele degradative și reparatorii. Deoarece SMC-urile vasculare produc în mod normal elastină și colagen în timpul dezvoltării aortei și SMC-urile predomină în mediile elastice, ele pot media repararea țesutului conjunctiv în cadrul AAA. Epuizarea SMC-urilor mediale caracterizează AAA. Mecanismele care stau la baza pierderii SMC în AAA includ apoptoza, care poate fi inițiată de ischemie medială, molecule de semnalizare sau răspunsuri imune celulare. Ischemia SMC medială a fost considerată un alt factor implicat în degenerarea AAA, deoarece, în absența vaselor vasorum, aportul de nutrienți către mediu depinde de difuzia din lumenul aortic - care poate fi periclitată de îngroșarea intimală și placa aterosclerotică.

Caracteristici clinice

AAA se dezvoltă insidios pe o perioadă de câțiva ani și rareori cauzează simptome în absența tromboembolismului distal, expansiunii rapide sau rupturii. Deși AAA mari prezintă un risc substanțial de rupere, marea majoritate a AAA sunt mici. Majoritatea AAA sunt detectate prin studii de screening sau ca o constatare accidentală a studiilor imagistice efectuate în alt scop.

Examenul fizic este insensibil în detectarea AAA, dar palparea abdominală poate evidenția o masă epigastrică sau periumbicală pulsatilă, în special la pacienții subțiri cu anevrisme mari. Doar 30% până la 40% dintre AAA sunt observate la examenul fizic, deși anevrismele mai mari de 5 cm sunt detectate la aproximativ 75% dintre pacienți, în funcție de habitus-ul corpului.² Trombii murali asociați cu AAA pot duce la tromboembolism, care poate fi simptomul inițial la 2% până la 5% dintre pacienți. Evaluarea AAA la pacienții cu alte boli vasculare este importantă – un AAA este prezent la până la 85% dintre pacienții cu anevrism de arteră femurală și la aproximativ 60% dintre pacienții cu anevrism de arteră popliteă.²

Diagnostic imagistic Ultrasonete/Tomografie computerizată/ Imagistică prin rezonanță magnetică/Aortografie

Ecografia abdominală poate detecta AAA cu o acuratețe ridicată și o sensibilitate și specificitate de aproape 100% și este preferată CT în depistarea AAA deoarece este ieftină și neinvazivă și evită expunerea la radiații și substanțe de contrast.² Ecografia permite, de asemenea, măsurarea în serie a mărimii AAA în timpul urmăririi pacienților cu AAA mici. Deoarece măsurătorile ecografice ale diametrului AAA sunt mai puțin precise decât cele obținute prin CT sau RMN, mulți recomandă utilizarea ultrasunetelor pentru urmărirea AAA mici și utilizarea CT sau RMN pentru AAA mai mari.

CT abdominal este extrem de precis atât în detectarea AAA, cât și în măsurarea diametrului anevrismului (Fig. 57-1). Atunci când este combinată cu îmbunătățirea contrastului radiografic, tehnicile subțiri și reconstrucțiile tridimensionale cu măsurători obținute perpendicular pe linia centrală a aortei, angiografia CT (CTA) este mai precisă decât ultrasunetele. CTA este utilă în special în demonstrarea extinderii bolii anevrismale; relația AAA cu arterele renale, viscerele și iliace; și modele de tromb mural, calcificare sau ateroscleroză ocluzivă coexistentă, care ar putea influența repararea AAA. Reconstrucțiile tridimensionale, inclusiv tehnicile multiplanare și de redare a volumului, îmbunătățesc vizualizarea AAA înainte de repararea anevrismului endovascular (EVAR) (Fig. 57-1). CT este de asemenea preferată pentru evaluarea variantelor AAA, cum ar fi AAA inflamatorii și anevrismele micotice. Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) are, de asemenea, o precizie ridicată în detectarea AAA, măsurarea diametrului anevrismului și planificarea tratamentului. MRA evită expunerea la radiații și substanțe de contrast pe bază de iod. Cu toate acestea, CT este modalitatea de imagistică preferată pentru evaluarea AAA în majoritatea instituțiilor.

CTA a înlocuit aortografia în evaluarea și gestionarea AAA. La pacienții supuși EVAR, aortografia este un pas inițial în procedura operatorie. De asemenea, este utilizat în intervenții ulterioare după repararea stent-grefă AAA, cum ar fi embolizarea ramurilor arterei lombare sau iliace. Caracteristicile AAA includ un segment aortic abdominal mărit marcat de calcificare. Lumenul aortic poate sau nu să pară mărit din cauza prezenței trombului mural.

Screening

Screeningul pentru AAA cu ultrasunete, împreună cu repararea AAA peste un anumit prag de mărime, a redus decesele legate de AAA. vârstă, sex masculin, fumat, antecedente familiale, antecedente de alte anevrisme, hipertensiune arterială, boli aterosclerotice și hipercolesterolemie. La veteranii americani asimptomatici cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani, 66% dintre AAA identificate prin screening au fost mai mici de 4,0 cm². Screeningul anevrismului este asociat cu o reducere cu 50% a rupturii și o scădere cu 50% a mortalității asociate anevrismului. screening-ul pentru AAA la femei rămâne controversat¹, iar screening-ul de rutină

de femei nu a demonstrat un beneficiu de supraviețuire.² Deși femeile au o prevalență mai mică a AAA decât bărbații, AAA apar aproximativ 10 ani mai târziu la femei, iar ratele de ruptură și mortalitatea prin ruptură sunt ambele mai mari. În 2005, US Preventive Services Task Force a recomandat un screening cu ultrasunete unic pentru AAA la bărbații cu vârsta între 65 și 75 de ani cu antecedente de fumat.^{1,2} Societatea pentru Chirurgie Vasculară recomandă un screening unic pentru AAA la toți bărbații cu vârsta peste 65 de ani sau încă de la 55 de ani la bărbați și femei cu o familie de AAA².

Genetica/Genetica moleculara

Mai multe tulburări genetice sunt asociate cu anevrismele de aortă toracică (TAA), inclusiv sindromul Marfan (MFS), sindromul Loeys-Dietz (LDS) și sindromul vascular Ehlers-Danlos (vEDS), dar mai puțin frecvent cu anevrismele aortei abdominale. (Vezi secțiunea Anevrisme aortice toracice.) Până la 20% dintre pacienții cu AAA infrarenal au antecedente familiale de AAA, sugerând astfel o componentă moștenită. Mai multe variante genetice par să fie legate de AAA prin analiza polimorfismelor cu un singur nucleotid (SNP) în populații mari. O variantă de secvență comună pe cromozomul 9p21 (rs10757278-G) este asociată cu un risc crescut cu 31% pentru AAA, precum și cu un risc crescut pentru anevrisme intracraniene.⁴ Utilizarea mai largă a screening-ului la nivelul genomului poate identifica factori genetici suplimentari asociați cu AAA.

Istorie naturală

Istoria naturală a AAA este extinderea treptată pe o perioadă de ani și eventuala ruptură. Rata medie de expansiune a AAA între 3 și 5,5 cm variază de la 0,2 la 0,3 cm/an.¹ Nu toate AAA urmează o rată de expansiune liniară sau consecventă. Unii pacienți pot avea AAA stabile care cresc lent ani de zile, în timp ce alții pot avea o dimensiune stabilă AAA de mulți ani, urmată de o creștere bruscă într-o perioadă scurtă. Deși dimensiunea anevrismului este

cea mai importantă în prezicerea rupturii, dimensiunea singură nu poate prezice riscul de ruptură. Grosimea peretelui, grosimea trombului intraluminal și stresul maxim al peretelui pot contribui.² Cele mai mari anevrisme au cel mai mare risc de ruptură, riscul de ruptură pe 1 an fiind estimat la 10% până la 20% pentru AAA cu diametrul de 6,0 până la 7,0 cm; 20% până la 40% pentru AAA de 7,0 până la 8,0 cm; și 30% până la 50% pentru AAA mai mari de 8,0 cm. Riscul de 5 ani de ruptură este de aproximativ 5% pentru AAA cu diametrul de 3,0 până la 4,0 cm, 10% până la 20% pentru AAA cu diametrul de 4,0 până la 5,5 cm, 30% până la 40% pentru AAA cu diametrul de 5,5 până la 6,0 cm și mai mare de 80% pentru AAA mai mare de 7,0 cm.²

Ruptura anevrismului de aortă abdominală

Simptomele direct atribuibile AAA sunt de obicei legate de ruptura evidentă a anevrismului sau expansiunea rapidă și ruptura iminentă. Ruptura AAA în cavitatea peritoneală are ca rezultat hemoragie acută, dureri abdominale severe și hipotensiune arterială ca o consecință a exanguinării. Ruptura în retroperitoneu poate duce la un hematom periaortic limitat temporar, cu dureri abdominale sau de spate severe care pot radia către flanc sau inghinal. O masă pulsatilă sensibilă abdominală sau flanc este adesea prezentă, împreună cu hipotensiune arterială și/sau sincopă. Aproximativ 30% până la 50% dintre pacienții cu AAA rupte mor înainte de spitalizare și încă 30% până la 40% mor după ce au ajuns la spital, dar înainte de tratament.² Rata mortalității operatorii pentru repararea chirurgicală deschisă (OSR) după ruptura AAA este de 40% până la 50%, dar poate fi mai mică la pacienții cu EVAR hemodinamic, aparent nerupte, dar simptomatic. AAA ar trebui să fie supus CT pentru a determina dacă a avut loc ruptura. Deoarece reparația de urgență implică o rată a mortalității de patru ori până la cinci ori mai mare, în absența rupturii, poate fi prudent în anumite cazuri să se întârzie reparația chirurgicală cu 4 până la 24 de ore până când se pot realiza condiții optime, pacientul fiind atent monitorizat.²

management

Supraveghere/terapie medicală

Pacienții cu AAA mici pot fi observați în siguranță cu supraveghere imagistică și cu risc redus de ruptură. În general, repararea AAA este rezervată anevrismelor asimptomatice cu diametrul de cel puțin 5,0 până la 5,5 cm.^{1,2} Anevrismele simptomatice și cele cu creștere rapidă (>1 cm/an) necesită consult chirurgical vascular.¹ La pacienții cu AAA mai mari de 4,5 cm, CT este preferată pentru măsurarea cu ultrasunete mai precise a dimensiunii AAA. Supravegherea anevrismelor până când diametrul depășește 5,5 cm este asociată cu o rată scăzută de ruptură (=1% pe an).² Ghidurile Societății de Chirurgie Vasculară sugerează următoarea strategie de supraveghere pentru AAA de diferite dimensiuni: 2,6 până la 2,9 cm, imagistică la 5 ani; 3,0 până la 3,4 cm, imagistică la fiecare 3 ani; 3,5 până la 4,4 cm, imagistică la 12 luni; și 4,5 până la 5,4 cm, imagistică la fiecare 6 luni.² Există incertitudine cu privire la terapia finală pentru AAA între 4,5 și 5,4 cm, iar recomandările trebuie individualizate. Pacienții tineri, sănătoși, în special femeile, cu AAA între 5 și 5,4 cm pot beneficia de repararea precocă.²

Se recomandă câțiva pași pacienților cu AAA pentru a ajuta la minimizarea riscului de expansiune a anevrismului și pentru a îmbunătăți sănătatea generală. Renunțarea la fumat este importantă în măsura în care dovezi puternice au legat consumul de tutun în curs de desfășurare cu rate mai rapide de expansiune și ruptură AAA. Utilizarea statinelor poate fi recomandată pentru aproape toți pacienții cu AAA pe baza prezenței bolii aterosclerotice coexistente și, deși lipsesc date randomizate, aceste medicamente pot suprima creșterea AAA. studii randomizate controlate care implică AAA mici. Pacienții cu AAA mici ar trebui încurajați să facă exerciții regulate, deoarece activitatea fizică moderată nu influențează negativ riscul de ruptură și poate chiar limita rata de creștere a AAA.

TERAPIA EXPERIMENTALĂ. Utilizarea potențială a terapiilor farmacologice pentru a suprima rata de creștere a AAA mici și pentru a reduce nevoia de reparare chirurgicală este de mare interes.^{2,3} Una dintre cele mai timpurii abordări sugerate a fost utilizarea agenților de blocare a receptorilor beta-adrenergici (beta-blocante) ca strategie de diminuare a stresului hemodinamic. Deși de succes în modelele animale de AAA, două studii clinice mari nu au demonstrat niciun beneficiu al tratamentului cu propranolol la pacienții cu AAA mici.² Suprimarea proteinazelor specifice implicate în degradarea matricei extracelulare este o altă abordare. Tratamentul cu doxiciclină a suprimat sau prevenit AAA la modelele animale în asociere cu inhibarea MMP, în special inhibarea MMP-9.³ Doxiciclina este bine tolerată de pacienții cu AAA mici, la care, de asemenea, pare să scadă activitatea MMP în țesutul anevrismului aortic și în circulație. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a determina dacă tratamentul cu doxiciclină poate reduce rata de expansiune a AAA. O a treia abordare experimentală este utilizarea inhibitorilor ECA sau a agenților de blocare a receptorilor de angiotensină (ARA), cum ar fi losartanul, pentru a modifica metabolismul țesutului conjunctiv din peretele aortic. Un risc crescut de ruptură AAA a fost raportat la persoanele care au încetat să mai ia inhibitori ai ECA în lunile înainte de ruptură.²

Chirurgie

Decizia de a se supune reparației electivă a unui AAA asimptomatic depinde de speranța de viață și de riscul estimat de ruptură, în comparație cu riscurile estimate asociate cu repararea AAA. Factorii care influențează semnificativ morbiditatea și mortalitatea chirurgicală includ boala coronariană (cea principală cauză a mortalității precoce și tardive după repararea AAA), boala renală cronică, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și diabetul zaharat.

Deoarece mulți pacienți cu AAA au boală coronariană subiacentă și deoarece infarctul miocardic (IM) postoperator prezintă un risc substanțial de deces sau evenimente cardiovasculare ulterioare, o atenție specială este îndreptată către boala coronariană înainte de repararea electivă a AAA. Orientările actuale afirmă că, în absența unei afecțiuni cardiace active, testarea neinvazivă suplimentară este indicată numai dacă va schimba managementul. Unii pacienți beneficiază de evaluare preoperatorie pentru ischemie coronariană și tratament (vezi capitolul 80). Managementul medical perioperator pentru a

reduce riscul cardiac la pacienții supuși reparației AAA poate include administrarea adecvată a

Tratamentul chirurgical al AAA poate fi efectuat prin una dintre cele două abordări generale: OSR sau EVAR. Alegerea abordării depinde de anatomia individuală și de factori secundari, cum ar fi vârsta pacientului și riscurile estimate asociate cu anestezia și intervenția chirurgicală, majoritatea pacienților fiind supuși EVAR^{1,2}.

TEHNICI ȘI REZULTATE. Pentru OSR a AAA infrarenale, aorta abdominală poate fi abordată fie printr-o expunere transperitoneală, fie printr-o expunere retroperitoneală stângă. Un tub sau o grefă protetică bifurcată este atașată cu sutură direct de aorta proximală, urmată de anastomoză suturată fie la aorta distală (grefă tubulară), fie la arterele iliace comune (grefă de bifurcație). După restabilirea fluxului la nivelul extremităților inferioare prin grefa aortică, sacul anevrismului este cusut împreună pentru a preveni contactul dintre grefa protetică și tractul gastrointestinal. Rata mortalității operatorii pentru OSR variază de la 1% la 4% în rapoartele de la centrele de excelență cu o singură instituție, în timp ce ratele mortalității în bazele de date de stat sau naționale variază de la 4% la 8%.² Ratele complicațiilor operatorii variază de la 10% la 30%, morbiditatea fiind legată de complicații cardiace, pulmonare și renale și ischemie colonică. Deoarece rezultatele cu OSR sunt legate de volumele spitalelor și ale chirurgilor, există o tendință de a recomanda ca OSR pentru AAA să fie efectuată în centre cu rate de mortalitate operativă demonstrabile mai mici de 5%.

Complicațiile tardive se dezvoltă la 15% până la 30% dintre pacienți în urmărire pe termen lung după OSR pentru AAA. Astfel de complicații includ probleme legate de incizia abdominală, aneurisme para-anastomotice (inclusiv aneurisme false secundare întreruperii liniei de sutură și aneurisme adevărate secundare degenerescenței aortei proximale), infecția grefei, eroziuni gref-enterice sau fistulă și ocluzii ale membrelor grefei cu extremitatea inferioară. Formarea tardivă a anevrismului la locurile anastomotice după OSR este mai puțin frecventă și a fost raportată la 1%, 5% și, respectiv, 20% dintre pacienți, la 5, 10 și 20 de ani postoperator.² Urmărirea clinică anuală cu CT la intervale de 5 ani este, în general, recomandată după repararea deschisă a AAA.

REPARAREA ANEURISMULUI ENDOVASCULAR ABDOMINAL AORTIC. La pacienții cu anatomie adecvată, EVAR oferă o alternativă mai puțin invazivă la OSR. EVAR necesită locuri de atașare proximale și distale neaneurismale adecvate, iar atașarea proximală a grefei poate fi realizată prin fixare infrarenală sau suprarenală.² Mai multe endogrefe au fost aprobate de Food and Drug Administration, fiecare având propriul design și metodă unică de fixare pe peretele aortic. a demonstrat o rată mai mică a mortalității la 30 de zile cu EVAR decât cu OSR^{1,2} (Fig. 57-2), iar o meta-analiză a acestor studii a raportat, de asemenea, un beneficiu mai scăzut de supraviețuire perioperatorie și intermediară pentru grupul EVAR.⁵ Cu toate acestea, un număr semnificativ mai mare de intervenții repetate a avut loc în grupul EVAR. A fost analizat Programul Național de Îmbunătățire a Calității Afacerilor, riscul de mortalitate s-a dovedit a fi mai mic cu EVAR electivă decât cu OSR.² La

urmărirea pe termen lung (=5 ani), cu toate acestea, mortalitatea legată de AAA sau de toate cauzele nu a diferit semnificativ între EVAR și OSR.⁶

Pacienții cu AAA rupte pot beneficia, de asemenea, în mod semnificativ de EVAR. În evaluarea a 27.750 de pacienți externați din spital după ruperea AAA, EVAR a fost asociată cu o mortalitate generală în spital mai mică decât a fost OSR (32% până la 41%, $P < 0,0001$).⁷ Datele privind 1037 pacienți tratați prin EVAR și 763 tratați prin OSR au fost colectate din 13 centre. Mortalitatea totală la 30 de zile la toți pacienții supuși EVAR a fost de 21%. În centrele care efectuează EVAR pentru toate AAA infrarenale rupte, rata mortalității la 30 de zile a fost de 24%. Când EVAR a fost comparat cu OSR din 1998 până în 2009, s-a descoperit că EVAR este asociat cu o rată mai mică a mortalității la 30 de zile decât a fost OSR, 16% față de 37%.⁸

Cu selecția adecvată a pacientului și desfășurarea corectă a grefei, se pot obține rate scăzute de mortalitate perioperatorie (1% până la 2%) și de complicații (10% până la 15%) cu EVAR pentru repararea elective a AAA.² Aceste rezultate au condus la aplicarea crescută a EVAR la pacienții cu AAA și anatomie adecvată. În prezent, opțiunile EVAR și OSR, cu avantajele și dezavantajele lor, sunt luate în considerare la pacienții „apți din punct de vedere medical” cu anatomie adecvată. Majoritatea pacienților selectează EVAR datorită avantajelor sale perioperatorii precoce și naturii „mai puțin invazive” a procedurii. La urmărirea intermediară după 2 și 4 ani în studiile DREAM (Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Repair) și EVAR-1, EVAR a fost asociată cu un număr mai mare de complicații tardive și reintervenții secundare, iar reducerea inițială a mortalității cu EVAR nu a mai fost prezentă în decurs de 1 până la 2 ani.^{2,5,9} Studiul Versus Repairare Endovascular) a avut rate de supraviețuire similare, EVAR demonstrând o supraviețuire îmbunătățită la cei mai tineri de 70 de ani, dar nu la pacienții mai în vârstă.⁶

Dezvoltarea „endoscurgerii” (flux sanguin persistent în sacul anevrismului în afara endogrefei) este raportată la aproape 25% dintre pacienți la urmărire și reprezintă o cauză importantă de ruptură aortică după EVAR.² Există diferite tipuri de endoscurgeri (Tabelul 57-1). Endoscurgerile de tip I, care rezultă din pierderea etanșării complete la capătul proximal (tip IA) sau distal (tip IB) al stent-grefei, duc la creșterea

presiunea în sacul anevrismului și sunt asociate cu risc crescut de rupere.¹ Chiar dacă unele pot sigila spontan, această problemă este corectată în mod ideal în timpul procedurii EVAR. Endoscurgerile proximale pot fi tratate cu extensii, plasarea de stent sau obliterarea endovasculară a spațiului, în timp ce endoscurgerile distale sunt tratate prin tehnici de extensie. Endoscurgerile de tip II, cele mai frecvente, rezultă din umplerea retrogradă a sacului anevrismului de către arterele lombare sau mezenterice inferioare. O abordare conservatoare inițială este adesea recomandată pentru endoscurgerile de tip II; dacă se descopera mărirea sacului se recomanda tratament. Endoscurgerile de tip III sunt cauzate de separarea componentelor sau deconectarea endogrefei și necesită tratament. Endoscurgerile de tip IV sunt legate de infiltrarea sângelui prin materialul poros al grefei și sunt autolimitate. Persistența endoscurgerii de tip I și de tip II poate necesita conversia la reparație deschisă, dar abordările endovasculare pot avea succes.¹ Endotensiunea arterială,

o AAA în creștere după EVAR fără endoscurgere și cu un diametru crescut la mai mult de 10 mm, necesită de obicei reparație. Pot apărea, de asemenea, complicații tardive ale EVAR (migrarea endogrefei, tromboza membrelor), complicații legate de implant și infecția grefei. Supravegherea radiografică pe termen lung este esențială pentru monitorizarea durabilității rezultatelor clinice.

Imagistica cu CTA intensificată cu contrast este efectuată de obicei la 1 lună, 6 luni și anual după implantarea dispozitivului.¹ Un regim de supraveghere redus poate fi adecvat în cazurile în care succesul precoce este obținut cu dispozitivele mai noi. În plus, utilizarea ultrasonografiei duplex color pentru a detecta endoscurgerile și mărirea AAA poate fi adecvată pentru cei cu constatări imagistice stabile. În condițiile în care utilizarea substanțelor de contrast este interzisă (de exemplu, insuficiență renală, alergie), ultrasunetele duplex pot fi combinate cu CT fără contrast pentru o evaluare completă.

Utilizarea pe scară largă a EVAR a demonstrat o reducere a morbidității și mortalității precoce la pacienții cu AAA, în special la adulții în vârstă. Acest avantaj nu persistă totuși în urmărirea pe termen lung.⁶ S-a recomandat ca EVAR să fie efectuat în centre cu mortalitate în spital foarte scăzută (<3%) și o rată de conversie primară la OSR mai mică de 2% pentru reparații electivă.² Dezvoltarea endogrefelor fenestrate și ramificate extinde tehnologia EVAR la subgrupuri din ce în ce mai dificile de pacienți cu aneurisme.

Aneurisme aortice toracice

AAT au o incidență estimată de cel puțin 5 până la 10 la 100.000 persoane-ani.¹⁰ Cauza, istoria naturală și tratamentul variază în funcție de locația TAA. Aneurismele de rădăcină aortică sau de aortă ascendentă sunt cele mai frecvente (=60%), urmate de aneurismele de aortă descendentă (=35%) și arcul aortic (<10%).¹⁰ Aneurismul de aortă toracoabdominal se referă la aneurismele toracice descendente care se extind distal pentru a implica aorta abdominală.

Cauză și patogeneză

Cauzele TAA includ boli declanșate genetic, degenerative sau aterosclerotice, mecanice, inflamatorii și infecțioase (Tabelul e57-1). Multe dintre tulburările genetice implică de preferință rădăcina aortică și aorta ascendentă. Fumatul, hipertensiunea, vârsta, BPOC, boala coronariană și antecedentele familiale sunt toți factori de risc pentru AAT.¹¹ Degenerarea chistică medială (CMD) descrie degenerarea și fragmentarea fibrelor elastice, pierderea SMC, creșterea depunerilor de colagen și înlocuirea cu „chisturi” interstițiale ale matricei extracelulare cu aspect mucoid (fig. 57-bazofilică). CMD al aortei este prezentă la pacienții cu MFS și multe alte boli TAA declanșate genetic. În plus, îmbătrânirea este asociată cu un anumit grad de CMD, un proces care poate fi accelerat de hipertensiune arterială. Aceste modificări duc la slăbirea progresivă a peretelui aortic și în cele din urmă duc la dilatarea și formarea aneurismului.

Aortică toracică declanșată genetic

Boli anevrisme

Multe tulburări ale aortei toracice au un declanșator genetic subiacent, dintre care unele sunt asociate cu caracteristici sindromice larg răspândite, iar altele doar cu boala aortei toracice (Tabelul 57-2). Aceste tulburări sunt asociate cu anomalii la nivelul aortei

TABELUL 57-2 Condiții declanșate genetic asociate cu disecția aortică

TABELUL e57-1 Tulburări asociate cu anevrisme aortice toracice

ANCA = anticorp citoplasmatic antineutrofil; HIV = virusul imunodeficienței umane; RA = artrita reumatoidă; VSD = defect septal ventricular.

57

Boli ale aortei

FIGURA e57-1 Colorație de hematoxină-eozină (20x) a aortei cu săgeți care indică zonele de CMD (colorate în albastru) la un pacient cu disecție aortică acută de tip A (etichetat).

FIGURA 57-3 TTE al unei rădăcini aortice dilatate la un pacient cu sindrom Marfan. Dilatarea este cel mai pronunțată în sinusurile lui Valsalva, iar aorta se îngustează deasupra joncțiunii sinotubulare.

media, SMC vasculare sau proteine contractile și multe duc la supraactivarea căilor de semnalizare și a mediatorilor din aval.¹² Astfel de tulburări includ MFS, LDS, vEDS, anevrism familial de aortă toracică și sindrom de disecție (FTAA/D), valva aortică bicuspidă (BAV), boala Turner și boala cardiacă asociată cu multe (TST) și boala congenitală.

MFS, o tulburare autozomal dominantă a țesutului conjunctiv, rezultă din fibrilina-1 anormală cauzată de mutații ale genei FBN1.¹³ Pe lângă direcționarea elastogenezei și furnizarea de suport structural țesuturilor, fibrilina-1 interacționează cu proteinele care leagă factorul de creștere transformant latent beta (TGF- β) și controlează activarea și semnalizarea TGF- β . Fibrilina-1 anormală din MFS duce la excesul de TGF- β liber, care stimulează atât căile canonice (SMAD) cât și necanonice. Datele dintr-un model de șoarece de MFS sugerează că cascada receptorului extracelular kinazei 1/2 (ERK1/2) noncanonic, dependent de TGF- β contribuie în mod critic la boala aortică.¹² Dilatarea aortică în MFS este cel mai pronunțată în sinusurile lui Valsalva (Fig. 57-3, Videoclipurile 57-1 și 57-2). Angiotensina este importantă în semnalizarea TGF- β și în blocarea TGF- β , fie prin anticorpi neutralizanți, fie prin losartanul ARB, care a atenuat sau prevenit formarea anevrismului aortic la șoarecii MFS modificați genetic.¹² Într-un studiu al ARB versus inhibitori ACE la șoarecii cu MFS, ambii au redus semnalizarea țesutului SMADER, dar au redus doar semnalizarea SMADERK în țesutul SMADER. activare; Terapia ARB a redus, de asemenea, mai eficient creșterea aortică. Inhibarea activării ERK (cu inhibitorul MEK1 RDEA119) a prevenit creșterea aortică anormală la șoarecii MFS.¹² La copiii cu MFS și boală aortică foarte agresivă, terapia ARB a dus la stabilizarea dramatică a dimensiunii rădăcinii aortice. Mai multe studii care compară terapia ARB cu beta-blocante pentru MFS și care examinează efectele acestora asupra creșterii aortice, a nivelurilor circulante de TGF- β și a farmacogeneticii sunt în desfășurare în întreaga lume.^{12,14}

LDS, cauzată de mutații în TGFBR1 și TGFBR2, este asociată cu trăsături cranio-faciale (hipertelorism, uvulă bifidă/largă, despicătură palatina, craniosinostoză), tortuozitate arterială și anevrisme și disecții ale aortei și vaselor ramificate. pielea cu vene ușor vizibile și milia facială. Semnalizarea TGF- β în exces este sugerată în țesuturile bolnave ale pacienților cu LDS.¹² Important, LDS are un fenotip vascular mult mai agresiv decât are MFS și se recomandă efectuarea unei intervenții chirurgicale profilactice aortice la dimensiuni mai mici ale rădăcinii aortice.^{13-15.}

vEDS, care rezultă din mutații în COL3A1 care provoacă sinteza anormală de collagen, poate fi asociat cu anevrisme și disecție aortică. Persoanele cu vEDS sunt expuse riscului de disecție și ruptură arterială spontană, care implică adesea artere de dimensiuni medii. Afectarea rădăcinii aortice este mai puțin frecventă, aorta descendentă și abdominală și vasele ramurilor aortice fiind mai frecvent implicate. Spre deosebire de MFS și LDS, arterele anormale la pacienții cu vEDS sunt friabile, făcând astfel repararea chirurgicală dificilă, complicată și asociată cu risc crescut.

TAA, în absența altor sindroame genetice, pot fi familiale. Când TAA și disecția (TAAD) apare în absența altor caracteristici sindromice, este adesea moștenită ca o trăsătură autozomal dominantă cu penetranță scăzută și expresie variabilă - o tulburare cunoscută sub numele de TAAD familial.¹⁴ Un model moștenit de TAA apare la 20% dintre pacienții cu TAA. anevrisme cerebrale. Mai multe gene au fost identificate ca fiind asociate cu TAAD, inclusiv ACTA2, TGFBR1, TGFBR2, FBN1, MYH11, SMAD3, MYLK și TGFB2. Mutațiile în SMAD3 și TGFB2 pot duce la sindroame care prezintă o suprapunere fenotipică cu LDS

(Tabelul 57-2). Deși anomaliile de semnalizare TGF- β stau la baza patogenezei în anumite sindroame de anevrism, defecte ale funcției contractile SMC care conduc la anevrism și disecție aortică sunt legate de mutațiile ACTA2 și MYH11.¹⁶ Microfibrilele de fibrilină-1 pot participa la mecanotransducția în SMC-urile vasculare, legând astfel filamentele intracelulare ale matricei fibrilei. Imagistica aortei la membrii familiei relevă adesea anevrisme asimptomatice, iar incidența bolii aortei crește odată cu înaintarea în vârstă. Unii membri ai familiei cu TAAD au BAV asociate, anevrism cerebral și/sau ductus arteriosus permeabil (PDA). ACTA2 codifică alfa-actina musculară netedă, iar mutația acestei gene este cea mai frecventă cauză a TAAD familială; afectează aproximativ 14% și se asociază cu livedo reticularis, floculi irisului, boli coronariene și cerebrovasculare premature, PDA și BAV.¹⁴ Penetranța bolii aortice în TAAD familială cauzată de mutațiile ACTA2 este de aproximativ 50%.¹⁶ Rudele de gradul I ale indivizilor cu TAA inexplicabil sau disecție ar trebui supuse unei analize genetice sau disecție genetică prin mutație sau disecție genetică. familia.¹⁴

Boala BAV afectează aproximativ 1% din populație și poate fi asociată cu anevrismul de aortă ascendentă, coarctarea aortei și disecția aortei.¹⁷ Aortopatia asociată cu boala BAV este una dintre cele mai frecvente cauze ale TAA ascendente. Dilatarea aortică ascendentă nu rezultă din „dilatarea poststenotică”, ci este legată de anomalii subiacente ale mediei aortice. Efectele hemodinamice pot juca, de asemenea, un rol în aortopatie. Fluxul turbulent și fluxul de cuibărit elicoidal au fost descrise în aorta ascendentă a pacienților cu BAV în absența unor leziuni valvulare semnificative și pot contribui la dilatarea aortei.¹⁸ TAA ascendente asociate cu BAV pot apărea fără stenoza sau regurgitare aortică asociată și se pot dezvolta târziu după înlocuirea valvei aortice (AVR). Aneurismele de aortă sunt mai frecvent asociate cu BAV regurgitante decât cu BAV stenotice, iar mărirea anevrismală tardivă este mai frecventă după AVR efectuată pentru stenoza aortică decât după AVR efectuată pentru regurgitare aortică la această populație.^{19,20} Mărirea aortei în boala BAV apare adesea în aorta ascendentă proximală până la mijlocie, făcând astfel importantă imagistica a întregii întinderi a aortei ascendente la pacienții cu BAV.¹⁴

CMD stă la baza anevrismului de aortă și riscul de disecție asociat cu BAV și poate să apară în peretele aortic al pacienților cu BAV, chiar și fără formarea semnificativă a anevrismului.¹⁸ În comparație cu aneurismele TAV, aneurismele BAV prezintă un model distinct de CMD, apoptoză crescută, activitate crescută a MMP-2 și expresie mai mare a mediatorilor infiltrați prin infiltrarea limfocitului.¹⁸

BAV-urile și anevrismul de aortă ascendentă pot fi familiale și asociate cu riscul de disecție aortică și pot fi moștenite ca o tulburare autosomal dominantă, cu expresivitate variabilă și penetranță incompletă.¹⁸ Semnalizarea alterată a TGF- β a fost recunoscută în boala anevrismului BAV.¹⁸ Loci potențiali la 15q, 18q, și a sugerat pentru BAV, 135q. aneurisme.¹⁸ Mutații NOTCH1 au fost găsite într-un număr mic de familii cu BAV și TAA. Rudele de gradul I ale unui pacient cu boala BAV pot avea dilatare aortică și/sau proprietăți elastice aortice anormale, chiar și în absența BAV

VIDEO 57-1

Ecocardiograma unui pacient cu sindrom Marfan care demonstrează dilatarea rădăcinii aortice și prolapsul valvei mitrale.

VIDEO 57-2

Vedere ecocardiografică parasternală pe axa scurtă care demonstrează dilatarea sinusurilor Valsalva la un pacient tânăr cu sindrom Marfan.

boală.¹⁸ Toți membrii familiei ar trebui să fie evaluați pentru VBA și anevrism de aortă ascendentă.¹⁴

TS, care afectează 1 din 2000 de fete născute vii, rezultă din pierderea completă sau parțială a unui al doilea cromozom sexual (XO, Xp). Aproximativ 50% dintre pacienții cu ST au defecte cardiovasculare, inclusiv BAV în aproximativ 20% și coarctăție aortei în aproximativ 12%. Dilatarea aortică apare în ST și este asociată cu CMD. Semnalizarea anormală a TGF- β poate contribui, de asemenea, la boala aortică în TS. Pacienții cu ST au un risc estimat de 100 de ori mai mare pentru disecție de aortă decât controlul de vârstă egală.²¹ Majoritatea femeilor cu ST care suferă disecție aortică au factori de risc, inclusiv VBA, coarctăție a aortei sau hipertensiune arterială sistemică (Fig. e57-2). când este indicat din punct de vedere clinic (cum ar fi atunci când se analizează o sarcină).¹⁴ Deoarece paciențele cu ST au statură mică, dimensiunile aortei ascendente trebuie evaluate în raport cu suprafața corpului. Pacienții cu TS au diametrul aortic crescut în raport cu aria suprafeței corporale și un risc mai mare de disecție la diametre aortice absolute mai mici.

CMD a fost identificat în mai multe tipuri de boli cardiace congenitale, altele decât BAV, inclusiv coarctăția aortei, transpunerea marilor vase, defectul septului ventricular și tetralogia Fallot (TOF). În TOF, dilatarea aortică este asociată cu sexul masculin, cu un interval mai lung de la naștere până la repararea definitivă și cu atrezie pulmonară și un arc aortic drept și poate duce la insuficiență aortică, anevrism de aortă și, rar, disecție aortică.²²

Ateroscleroza

Anevrismele aterosclerotice sunt mai puțin frecvente în aorta ascendentă și, atunci când sunt prezente, sunt asociate cu ateroscleroza aortică difuză. Anevrismele arcului izolat pot fi cauzate de ateroscleroză, ulcere aortice penetrante, CMD și, rar, sifilis sau alte infecții. Cauza majoră a anevrismelor de aortă descendentă este ateroscleroza, dar tulburările genetice pot fi cauzale. Aceste anevrisme tind să provină doar distal de originea arterei subclaviei stângi, pot fi fie fusiforme, fie saculare și se pot extinde în aorta abdominală sau pot coexista cu AAA.

Sifilis și aortită

Sifilisul cardiovascular apare în stadiul terțiar și implică de obicei aorta ascendentă și arcada. Aortita apare rar astăzi din cauza tratamentului antibiotic al sifilisului la începutul cursului său. Sifilisul cardiovascular devine evident după o perioadă de latentă de cel puțin 10 până la 25 de ani. Datorită răspunsului inflamator, apar modificări distructive în țesutul muscular și elastic, împreună cu degenerarea fibroasă și calcificată. Caracteristicile patologice includ inflamația limfocitară și a celulelor plasmatică în adventice, cu aspectul clasic de „coarță de copac” sau aspect ridat al intimei aortice. Formarea anevrismului aortic ascendent are loc în 40% din cazuri. Sifilisul terțiar poate provoca valvulită aortică, regurgitare aortică și stenoză ostială coronariană.

Aortita infecțioasă este discutată mai târziu în acest capitol (vezi Infecțiile bacteriene ale aortei). Alte cauze ale TAA includ aortita neinfecțioasă, cum ar fi arterita cu celule gigantice, alte vasculite și aortita idiopatică. Aortita neinfecțioasă poate sta la baza anevrismelor aortice în 2% până la 8% dintre AAT și este discutată în alte capitole. Traumatismul aortic este discutat în capitolul 72.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienților cu TAA sunt asimptomatici, iar anevrismul este descoperit întâmplător pe radiografia toracică, ecocardiografie, CT sau RMN. Constatările la examenul fizic, cum ar fi regurgitarea aortică, pot duce la imagistică și la diagnosticarea ulterioară a TAA. Simptomele TAA sunt de obicei legate de un efect de masă local, regurgitare aortică progresivă, insuficiență cardiacă din dilatarea rădăcinii aortice sau embolizare sistemică ca urmare a trombului mural sau ateroembolismului. Obstrucția venei cave superioare sau a venei innominate se poate datora anevrismelor aortei ascendente sau arcului. AAT pot comprima traheea, bronhiile sau esofagul și pot duce la simptome. Durerea persistentă în piept sau spate poate apărea din cauza efectului direct de masă al TAA, cu comprimarea structurilor intratoracice sau eroziune în oasele adiacente.

Cele mai grave complicații ale TAA sunt ruptura și disecția (Fig. 57-4, Fig. e57-3). Ruptura de aortă duce la dureri bruște severe în piept sau spate. Ruptura în cavitatea pleurală (de obicei stânga) sau în mediastin este asociată cu hipotensiune arterială, ruptura în esofag duce la hematemă dintr-o fistulă aortoesofagiană, iar ruptura în bronhie sau trahee duce la hemoptizie. TAA infectate sunt asociate mai frecvent cu fistule. Expansiunea acută a aortei, ruptura conținută și pseudoanevrismul pot provoca dureri severe în piept sau spate. Disecția aortei toracice (discutată mai târziu) este mai frecventă decât ruptura.

Diagnostic

Multe AAT sunt evidente pe radiografiile toracice (Fig. 57-5), cu caracteristici incluzând un mediastin lărgit, un buton aortic proeminent sau o trahee deplasată. Anevrismele mai mici, în special cele saculare, pot să nu fie vizibile pe radiografiile toracice. Anevrismele care implică sinusurile Valsalva și rădăcina aortică sunt adesea „ascunse” în spatele sternului, structurilor mediastinale și vertebrelor și pot să nu fie vizualizate pe radiografiile toracice.

Tortuozitatea și desfășurarea aortei la adulții în vârstă pot, de asemenea, imita sau masca TAA. Astfel, radiografiile toracice nu pot exclude diagnosticul de TAA.

FIGURA 57-4 Scanarea CT a unui TAA descendent cu disecție aortică acută (săgeată).

FIGURA 57-5 Radiografie toracică care demonstrează un TAA mare descendent (săgeți).

Boli ale aortei

FIGURA e57-2 Scanarea CT cu substanță de contrast a unei femei de 47 de ani cu TS care demonstrează un arc aortic alungit, coarctatie a aortei (săgeată albă), aortă descendentă proximală dilatată și disecție acută de aortă de tip B (săgeată neagră).

FIGURA e57-3 CT fără contrast care demonstrează ruptură și hemoragie (săgeți) de la un anevrism de aortă toracoabdominal descendent (Ao).

©

Ecocardiografia transtoracică (ETT) este o modalitate excelentă de imagistică a rădăcinii aortice (Fig. e57-4 și Video 57-3; vezi, de asemenea, Fig. 57-3 și Video 57-1) și poate fi utilizată pentru a vizualiza TAA care implică sinusurile lui Valsalva și adesea aorta ascendentă proximală și arcul descendent aortic proximal, aorta proximală. Dimensiunea rădăcinii aortice depinde de vârstă, înălțime sau suprafață corporală și sex, iar nomogramele pot fi utilizate pentru a prezice intervalele normale.^{14,23} Deși TTE nu caracterizează în detaliu arcul aortic și AAT descendenți, ecocardiografia transesofagiană (TEE) poate imagina cea mai mare parte a aortei toracice și a devenit utilizată pe scară largă pentru disecția aortică.

CT și MRA îmbunătățite cu contrast sunt preferate în detrimentul aortografiei în majoritatea cazurilor de TAA pentru a defini atât anatomia aortică, cât și a vasului ramificat. În cadrul unei aorte sinuoase, imaginile axiale singure pot induce în eroare și pot „exagera” adevărata dimensiune a aortei. Atunci când imaginile axiale taie prin aorta descendentă într-un plan care este în afara axului, rezultă un diametru aortic fals mare. Multidetector CTA permite reconstrucția datelor axiale în imagini tridimensionale, iar aorta poate fi măsurată într-o secțiune transversală adevărată pentru a obține un diametru precis (Fig. 57-6). CTA și RMN-ul cu contrast sunt extrem de precise în evaluarea și urmărirea pacienților supuși terapiei

TAA endovasculare. Este important că ecocardiograma măsoară în general diametrul intern, în timp ce CT și/sau RMN măsoară diametrul extern al aortei, care este de așteptat să fie cu 0,2 până la 0,4 cm mai mare decât diametrul intern.¹⁴

Istorie naturală

Mulți factori influențează istoria naturală a TAA. TAA declanșate genetic se comportă diferit față de anevrismele aterosclerotice. Locația și dimensiunea TAA afectează, de asemenea, rata de creștere și probabilitatea de ruptură sau disecție. Operația este recomandată atunci când TAA atinge un anumit prag de dimensiune în candidații corespunzători. Terapia endovasculară schimbă abordarea managementului la candidații operativi care anterior erau considerați cu risc ridicat.

AAT sunt relativ indolente, cu o rată de creștere de 0,1 până la 0,2 cm/an și o variabilitate individuală marcată.^{10,24} Anevrismele mai mari cresc.

FIGURA 57-6 Reconstrucția CT a unui anevrism de aortă toracoabdominal, cu măsurători ortogonale pe axa lungă incluse.

mai repede decât cele mai mici. Anevrismele aortei descendente au o rată de creștere mult mai mare (0,19 cm/an) decât cele ale aortei ascendente (0,07 cm/an), iar TAA disecate cresc mai rapid (0,14 cm/an) decât cele fără disecție (0,09 cm/an). Rata medie de ruptură sau disecție a fost de 2% pe an pentru anevrismele mai mici de 5 cm în diametru, 3% pe an pentru cele de 5,0 cm până la 5,9 cm și 7% pe an pentru cele de 6,0 cm sau mai mari. Riscul relativ de disecție sau ruptură a unui anevrism la un pacient cu SFM a fost de 3,7, iar pentru femeile cu SFM a fost de 2,9.

Factorii de risc pentru creșterea crescută și ruperea TAA includ vârsta înaintată, sexul feminin, BPOC, hipertensiunea arterială, fumatul, creșterea rapidă a anevrismului, durerea, disecția aortică și antecedentele familiale pozitive.^{10,14} Diametrul aortic este cel mai important factor de risc pentru ruptura, disecția și moartea anevrismului. Într-un studiu realizat la Yale Center for Aortic Disease, diametrul median al aortei în momentul disecției sau rupturii aortei ascendente sau a arcului aortic a fost de 6 cm. Pentru anevrismele de aortă ascendentă mai mari de 6 cm, riscul de ruptură, disecție sau deces a fost de 15,6%.²⁴ Sexul și aria suprafeței corporale pot juca, de asemenea, un rol important în prezicerea complicațiilor anevrismelor.^{14,24} Unii au propus utilizarea suprafeței secțiunii transversale a aortei și a înălțimii corpului¹⁴ și a Aortic Risk Calculator (<http://www.> și dimensiunea aortei pentru a calcula un risc anual de ruptură sau disecție.²⁵ Pacienții cu un indice de dimensiune a aortei (ASI) mai mic de 2,75 cm/m² au avut o rată a complicațiilor de 4%, cei cu un ASI între 2,75 și 4,25 cm/m² au avut o rată a evenimentelor de aproximativ 8%, iar cei cu o rată a evenimentelor cu ASI de 2,20% până la 4,20% mai mare decât 4,25 cm/m².^{25%.24}

Anevrismele de aortă ascendentă BAV au o rată de creștere mai mare (0,19 cm/an) decât aneurismele la pacienții cu TAV (0,13 cm/an).¹⁸ În Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută (IRAD), când disecția de aortă ascendentă era asociată cu un BAV, dimensiunea medie a aortei era de 1584 cm la momentul disecției. aorta ascendentă avea o medie de 5,2 cm în momentul disecției la o serie de pacienți cu disecție aortică asociată BAV de la Yale.¹⁸

În general, înlocuirea chirurgicală a aortei trebuie efectuată atunci când diametrul aortei ascendente atinge 5,5 cm și, în cadrul aneurismului BAV, MFS și sindroamelor TAA familiale, când atinge 5 cm.^{14,25} La adulții cu LDS, intervenția chirurgicală este recomandată când rădăcina aortică măsoară 4,2 cm sau 4,2 cm cu TCTEE4. RMN¹⁴, deși unii experți recomandă intervenția chirurgicală la pacienții cu LDS odată ce rădăcina aortică este mai mare de 4 cm.^{13,15} În ST, intervenția chirurgicală profilactică ar trebui luată în considerare atunci când aorta ascendentă este de 3,5 cm sau mai mare sau 2,5 cm/m² sau mai mare. pentru alte intervenții chirurgicale pe inimă, afecțiuni comorbide și preferința pacientului și a medicului.

Ruptura și disecția acută sunt complicațiile majore ale TAA (vezi Figurile 57-4 și e57-3). Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu ruptură ajung în viață la spital; mortalitatea la 24 de ore ajunge la 75%. Disecția acută este discutată mai târziu în acest capitol.

management

Tratament chirurgical

ANEURISME AORTICE TORACICE ASCENDENTE. Tratamentul TAA ascendente implică rezecția și grefarea aortei ascendente cu sau fără AVR concomitent. Bypass-ul cardiopulmonar este necesar pentru îndepărtarea anevrismelor de aortă ascendentă, iar bypass-ul parțial pentru a susține circulația distal de aneurism în timp ce locul aortic care este reparat este clamat încrucișat este adesea recomandabil când se rezecează TAA descendente. AAT sunt în general rezecate și înlocuite cu o grefă protetică. O grefă compozită constând dintr-un tub Dacron cu o valvă aortică protetică cusută într-un capăt (reparare aortică compozită sau procedura Bentall modificată) este, în general, metoda de elecție în tratarea TAA ascendente care implică rădăcina și asociată cu o boală semnificativă a valvei aortice. Valva și grefa sunt cusute direct în inelul aortic, iar arterele coronare sunt reimplantate în grefa Dacron. Pentru rezecția electivă a aneurismului,

Boli ale aortei

FIGURA e57-4 TTE care demonstrează un anevrism de aortă ascendentă de 4,7 cm care începe la sinusurile lui Valsalva. Măsurătorile se fac în sinusuri și joncțiunea sinotubulară, care este ștearsă de anevrism.

VIDEO 57-3

Ecocardiograma care demonstrează o rădăcină aortică și aortă ascendentă marcat dilatată.

riscul de deces sau accident vascular cerebral variază de la 1% la 5% în funcție de boală, populația de pacienți și experiența chirurgicală.^{14,26} Riscul de morbiditate și mortalitate crește odată cu necesitatea disecției arcadelor. Operațiile de urgență pe aorta proximală prezintă un risc mult mai mare, în medie de aproximativ 22%.²⁶ Pacienții cu valve valvulare aortice structural normale și cei a căror insuficiență aortică este secundară dilatării joncțiunii sinotubulare sau a inelului aortic pot fi supuși unei înlocuiri a rădăcinii care economisește valva - reimplantarea valvei în cadrul unei proceduri de remodelare aortică sau David. rădăcina aortică (procedura Yacoub) (Fig. 57-7). Tehnica de reimplantare este de preferat celei de remodelare deoarece inelul este stabilizat, prevenind astfel dilatarea aortei și regurgitarea tardivă a aortei.²⁷

O autogrefă pulmonară (procedura Ross) este o alternativă la o grefă aortică compozită la candidații corespunzători. Această procedură presupune înlocuirea valvei aortice native și a rădăcinii cu rădăcina pulmonară proprie a pacientului, care este transplantată în poziția aortică. Rădăcina pulmonară este înlocuită cu o rădăcină de homogrefă crioconservată. Procedura Ross prezintă riscuri de formare tardivă a anevrismului autogrefă și nu trebuie utilizată la pacienții cu boli ale rădăcinii aortice declanșate genetic; utilizarea sa este controversată în contextul BAV și bolii aortice.¹⁸ O altă alternativă este utilizarea alogrefelor de aortă crioconservate (rădăcină aortică cadaverică și aortă ascendentă proximală), dar problemele de durabilitate și calcificarea aortică tardivă limitează această alegere. Riscul de mortalitate cu intervenția chirurgicală a aortei toracice este raportat după cum urmează pentru reparația electivă: grefa valvulară compozită, 1% până la 5%; AVR separat și reparație aortică ascendentă, 1% până la 5%; înlocuirea rădăcinii care economisește supapa, mai puțin de 1% până la 1,5%; iar BAV și repararea aortei ascendente, 1,5%.¹⁴

ANEURISME DE ARC AORTIC. Aneurismele arcului aortic sunt mai dificil de tratat chirurgical deoarece reconstrucția vaselor arcului aortic necesită întreruperea fluxului sanguin către aceste vase.¹⁴ În unele cazuri se efectuează o rezecție a hemiarhului proximal — vasele arcului sunt lăsate intacte, cu aorta descendentă drept acoperiș, iar arcul rămas este înlocuit. Rezecția extinsă a arcadei poate fi efectuată fie prin îndepărtarea întregului țesut arcadei și utilizarea grefelor ramificate pentru înlocuirea arcului și a vaselor mari, prin utilizarea by-pass-urilor construite pentru fiecare vas mare, fie prin reimplantarea unei insule de țesut arcade care include originile vasului mare.¹⁴ Pentru protecția cerebrală în timpul operației arcului pot fi utilizate mai multe metode. Stopul circulator hipotermic profund a fost o metodă tradițională. Dacă aneurismul se extinde parțial în aorta toracică descendentă, grefa de poliester este extinsă ca o trunchi de elefant în porțiunea descendentă a aneurismului și este necesară o procedură secundară pentru a finaliza reparația.^{14,28,29} În această procedură se creează anastomoza distală la mijlocul unei grefe. Marginea distală a acestei grefe se află în lumenul aortei distale și, prin urmare, poate fi extrasă fără manipularea arcadei.²⁹ Procedura a fost recent modificată prin utilizarea unui stent-gref endovascular acoperit atașat la o grefă vasculară pentru a permite fixarea stent-grefei în aorta descendentă și reconstrucția grefei vasculare a acestei grefe. procedura permite înlocuirea totală a arcului și a aortei descendente într-o singură etapă pentru aneurismele complexe și a fost extinsă și la tratamentul disecției acute de tip A.²⁸ Leziunile măduvei spinării au fost raportate, totuși, în 9% din procedurile de trunchi de elefant înghețate efectuate pentru disecția aortică cronică extinsă. aneurismele sunt, cu un risc de 2% până la 7% atât pentru deces, cât și pentru accident vascular cerebral.^{14,29} Tehnicile endovasculare și reconstrucțiile extraanatomice sunt utilizate pentru a trata aneurismele complexe ale arcului aortic și pentru a finaliza procedurile cu trunchiul de elefant.^{14,28}

ANEURISME TORACICE DESCENDENTE. Tratamentul TAA descendente implică rezecția și grefarea segmentului aneurismului cu o grefă de poliester. Procedurile sunt efectuate cu bypass femorofemoral parțial sau bypass atriofemoral pentru a menține perfuzia retrogradă la ramurile arteriale critice; acestea sunt asociate cu o mortalitate perioperatorie de 10% sau mai puțin și o rată a paraplegiei de aproximativ 2%, în funcție de amploarea reparării.¹⁴ Rata de supraviețuire la cinci ani după rezecția descendentă a TAA se apropie de 70%. Dispozitivele endovasculare aprobate pentru tratamentul pacienților cu TAA și anatomie adecvată sunt discutate mai târziu.

ANEURISME TORACOABDOMINALE. Aneurismele toracoabdominale se pot extinde de la artera subclavie până la vasele iliace (vezi Fig. 57-6). Clasificarea Crawford descrie amploarea reparării aneurismului, iar aceasta prezice morbiditatea, mortalitatea și riscul de paralizie. Reparația Crawford de tip I se extinde de la aorta descendentă proximală deasupra vertebrei T6 până sub arterele renale; tipul II este grupul cu cel mai mare risc, reparația extinzându-se de la aorta descendentă proximală deasupra

T6 până sub arterele renale; reparația de tip III se extinde de la aorta descendentă distală sub T6 până sub diafragmă; iar reparația de tip IV se extinde de la diafragmă și implică cea mai mare parte a aortei abdominale.¹⁴ Rezecția acestor aneurisme este complexă și de obicei efectuată printr-o incizie toracoabdominală extinsă. Procedura necesită bypass pentru a menține perfuzia extremităților inferioare și a vaselor mezenterice. Se efectuează drenaj de lichid cefalorahidian și alte tehnici, ca și în cazul anevrismelor toracice, pentru a diminua riscul de paraplegie și parapareză.¹⁴ Rata mortalității la pacienții cu risc scăzut este de 3% până la 10%, cu o rată a paraplegiei de 3% până la 5%, în funcție de amploarea reparării¹⁴.

REPARAȚIA ENDOVASCULARĂ A ANEURISMELOR TORACICE. Repararea aneurismului endovascular toracic (TEVAR) este o alternativă mult mai puțin invazivă la OSR a TAA descendenți, cu rate mai scăzute de morbiditate și mortalitate - dar anatomia aortică trebuie să aibă zone de aterizare proximală și distală adecvate de cel puțin 20 până la 25 mm în lungime și diametre care să găzduiască endogrefă, precum și dispozitivul de acces adecvat. Statele includ endoproteza toracică Gore TAG (WL Gore and Associates, Inc., Flagstaff, Ariz), Sistemul de grefă de stent toracic Talent endovascular

FIGURA 57-8 Proteză de grefă endovasculară toracică. Exemplele prezentate sunt ale unei endoproteze toracice conformabile Gore TAG. (Cu amabilitatea WL Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona)

Grefă (Medtronic Vascular, Santa Rosa, Calif) și grefa endovasculară toracică Zenith TX2 TAA (Cook, Inc., Bloomington, Ind) (Fig. 57-8).³¹

Rezultatele studiilor prospective care compară TEVAR cu RSO la pacienții cu risc scăzut demonstrează că repararea endovasculară a TAA adecvate din punct de vedere anatomic și a ulcerelor penetrante mari are o rată a morbidității și mortalității perioperatorii semnificativ mai scăzută decât are OSR. Rezultatele celor trei studii cu stent-grefă în brațele TEVAR au raportat rate de 1,9% până la 2,1% pentru mortalitate, 2,4% până la 4% pentru accident vascular cerebral, 4,4% până la 7,2% pentru parapareză și 1,3% până la 3% pentru paralizie. 5,7% până la 11,7% pentru mortalitate, 4,3% până la 8,6% pentru accident vascular cerebral permanent, 5,7% pentru parapareză și 3,4% până la 8,5% pentru paralizie.³² Alții au raportat că datele nu demonstrează în mod concludent că riscul de leziune a măduvei spinării este mai mic cu TEVAR decât cu OSR.¹⁴

Configurația anatomică a aortei ascendente și a arcului transversal face ca aplicarea acestor tehnici și dispozitive să fie dificilă în aceste segmente proximale. Tehnicile hibride care utilizează proceduri de bypass extra-anatomic pot obține sau crea o zonă de aterizare și etanșare proximală adecvată pentru grefa endovasculară din aortă, fără a fi necesară o intervenție chirurgicală toracică deschisă majoră. În până la 50% din procedurile TEVAR,

stent-grefa acoperă în mod intenționat artera subclavie stângă.¹⁴ Transpunerea arterei subclaviei stângi sau un bypass carotidă stângă la subclavie poate fi efectuată pentru a permite atașarea și sigilarea unei grefe endovasculare de-a lungul decolării arterei subclaviei. Ocluzia arterei subclaviere fără reconstrucție este asociată cu un risc crescut de complicații cerebrovasculare, inclusiv accident vascular cerebral, care poate fi evitat prin reconstrucție înainte de excluderea endovasculară a arterei subclaviei.³¹ Dacă toate ramurile arcului aortic trebuie excluse pentru repararea endovasculară corespunzătoare a unui anevrism de arc, sunt disponibile alte opțiuni. Se poate realiza deramificarea completă extra-anatomică a arcului aortic, cu reconstrucția ramurilor arcului și bypass-uri ulterioare carotidiene și subclaviere, după caz. O altă opțiune este efectuarea unei proceduri de trunchi de elefant în stop cardiorespirator; se suturează o grefă protetică pe porțiunea sănătoasă a aortei ascendente și a arcului aortic, iar ramurile arcului aortic rămân intacte. Aceasta creează o zonă de atașare proximală cu o lungime și un diametru predeterminate care poate fi extinsă distal cu o grefă endovasculară pentru a finaliza reparația anevrismului. Bypass-urile către toate ramurile arcului aortic pot fi efectuate și din arcul aortic ascendent proximal la pacienții selectați, cu o porțiune sănătoasă lăsată în aorta ascendentă pentru atașarea și sigilarea unei grefe endovasculare. Această procedură nu necesită clamping încrucișat aortic sau stop cardiorespirator și este probabil asociată cu o morbiditate perioperatorie mai scăzută. Dispozitivele precurbate și ramificate sunt în curs de dezvoltare pentru a gestiona pacienții cu anevrisme toracice și toracoabdominale complexe. Procedurile de deramificare care implică vasele viscerele pot fi necesare înainte de a continua cu implantarea endogrefei.¹⁴

Repararea deschisă și endovasculară a anevrismelor toracice este asociată cu o varietate de riscuri semnificative, inclusiv complicații cardiace, pulmonare, renale și cerebrovasculare. Disfuncția măduvei spinării cu dezvoltarea paraparezei sau paraplegiei este o sursă majoră de morbiditate. Drenajul lichidului cefalorahidian din măduva spinării a fost utilizat în combinație cu o presiune arterială medie de cel puțin 70 mm Hg pentru a diminua rata complicațiilor măduvei spinării.¹⁴

Ruptura unui TAA descendent este adesea fatală înainte de internarea la spital. Într-o meta-analiză, repararea endovasculară a TAA descendenți rupte a fost asociată cu o rată a mortalității în spital (19%) semnificativ mai scăzută decât a fost OSR (33%), dar complicațiile apar după TEVAR la mulți pacienți. grefa endovasculară sunt rare cu dispozitivele toracice endovasculare disponibile în prezent. Endoscurgerile sunt cea mai frecventă complicație a reparațiilor endovasculare și apar la 10% până la 20% dintre pacienți¹⁴. Endoscurgerile de tip I sunt asociate cu reperfuzia și presurizarea sacului anevrismului de la capătul proximal sau distal al grefei. Endoscurgerile de tip III rezultă din separarea componentelor endogrefei. Endoscurgerile de tip I și III necesită tratament pentru a evita creșterea continuă a anevrismului și ruptura potențială. Endoscurgerile de tip II sunt rare și asociate cu flux persistent din ramurile intercostale; rareori necesită reintervenție, deoarece majoritatea sigilează în timpul observației pe termen lung. Pacienții necesită supraveghere imagistică în serie după TEVAR. Pe o perioadă de urmărire de 5 ani,

diametrul mediu aortic după TEVAR a scăzut de la 61 la 55 mm.³² Rata de libertate de la reintervenție pe segmentul aortic tratat a fost de 85% la 10 ani.

Management medical

Tratarea hipertensiunii arteriale și renunțarea la fumat sunt principii importante ale managementului, deoarece sunt factori de risc pentru AAT.³⁴ Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu poate ajuta la confirmarea controlului adecvat. La pacienții cu TAA aterosclerotice, se recomandă și scăderea colesterolului. Beta-blocantele sunt recomandate pentru pacienții cu MFS.¹⁴ Chiar dacă nu există studii randomizate în prezent care să o susțină, beta-blocantele sunt adesea recomandate la pacienții non-MFS cu TAA și la pacienții după repararea anevrismului. Pe baza datelor modelului animal, atunci când sunt necesare medicamente antihipertensive, sunt recomandate ARB sau inhibitori ACE.¹⁴ Deoarece semnalizarea TGF- β 3 este legată de patogeneza MFS (și LDS), medicamentele care afectează această cale de semnalizare, cum ar fi ARB, pot oferi beneficii. Statinele, prin suprimarea căilor inflamatorii care implică forma redusă de nicotinamidă adenin dinucleotidă/nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat (NADH/NADPH) sistem oxidază independent de scăderea lipidelor sau prin influențarea activității MMP-urilor și a activatorilor plasminogenului și a inhibitorilor acestora, pot preveni pacienții cu TAA, dar prastatinale MFS³⁵. nicio dată prospectivă nu arată că statinele previn TAA la om.³⁴

Supravegherea pe termen lung a aortei prin imagistică este imperativă (Tabelul 57-3). După descoperirea unui anevrism, pacienții trebuie reevaluați în 6 luni pentru a documenta stabilitatea anevrismului. În general, pentru AAT degenerative, imagistica anuală trebuie efectuată când aorta este între 3,5 și 4,4 cm, iar imagistica bianuală trebuie efectuată pentru anevrismele între 4,5 și 5,4 cm. Pentru anevrismele relativ mici despre care imagistica arată a fi stabilă de la an la an, imagistica poate fi efectuată la fiecare 2 până la 3 ani.¹⁴ La pacienții cu MFS, BAV și TAAD familial, imagistica anuală este recomandată pentru dimensiunile aortei de 3,5 până la 4,4 cm și imagistica bianuală pentru dimensiunile aortei de 4,5 până la 5 cm. În LDS, imagistica de la cap la pelvis este recomandată din cauza potențialului de anevrisme larg răspândite.¹⁴

Modificarea stilului de viață este necesară pentru pacienții cu TAA, inclusiv conștientizarea stării și riscul de disecție și ruptură de aortă. Evitarea activității fizice intense, în special

exercițiul izometric și haltere, este important³⁴; acest lucru poate avea un impact asupra recomandărilor legate de muncă. Sarcina este asociată cu un risc crescut de disecție aortică la cei cu MFS și tulburări asociate, iar strategiile de management trebuie să cuprindă acest risc.^{7,34,36} Deoarece multe boli care duc la AAT sunt familiale, imagistica aortică este recomandată rudelor de gradul I ale pacienților cu TAA și/sau disecție pentru identificarea celor cu boală asimptomatică. Dacă un pacient are o genă mutantă (FBN1, TGFB1, TGFB2, COL3A1, ACTA2, MYH11, SMAD3, TGFB2, printre altele), rudele de gradul I ar trebui să fie supuse consilierii și testării mutațiilor.¹⁴ Atunci numai rudele cu mutația genetică ar trebui supuse imagistică aortică. Dacă nu se identifică nicio mutație, se recomandă evaluarea și

imagistica pentru rudele de gradul I. Dacă se constată că o rudă de gradul I are boală aortică toracică, este rezonabilă un screening suplimentar al rudelor de gradul doi.¹⁴

DISECȚIA AORTICĂ

Sindroamele aortice acute includ disecția aortică clasică, hematumul intramural aortic (IMH) și ulcerul aterosclerotic penetrant (PAU) (fig. 57-9). În aproximativ 90% din sindroamele aortice acute, este prezentă disecția aortică clasică, cu perturbarea intimală care duce la un plan de disecție în peretele aortic care se poate propaga anterograd (sau mai puțin frecvent, retrograd) pe toată lungimea aortei. În disecția clasică de aortă, există un lambou intimal între cele două lumina (lumină adevărată și falsă). În 5% până la 10% din cazurile de disecție acută din seria occidentală, sângerarea în peretele aortic apare fără evidența unei rupturi intimale sau a unui lambou de disecție. Această variantă de disecție aortică este cunoscută sub numele de IMH aortică. PAU conduc, de asemenea, la sindroame aortice acute.

Determinarea incidenței exacte a disecției de aortă este dificilă deoarece mulți pacienți mor înainte ca afecțiunea să fie recunoscută. Studiile asupra populației din Statele Unite au estimat că incidența disecției aortice variază de la 2 la 3,5 cazuri la 100.000 de persoane-an.¹⁴ Disecția aortică apare de cel puțin două ori mai des la bărbați decât la femei. În Suedia, incidența disecțiilor la bărbați este raportată a fi de 16 la 100.000 anual¹⁴; în seriile de necropsie prevalența disecției de aortă variază de la 0,2% la 0,8%.³⁷ Rata mortalității precoce la pacienții cu disecție aortică acută este foarte mare, cu o rată de deces de până la 1% pe oră raportată în primele câteva ore înainte de intervenția chirurgicală pentru disecția de tip A^{14,38}. Disecția apare mai frecvent la indivizii în vârstă, cu un vârf la vârsta de 60 până la 70 de ani. Deoarece disecția este neobișnuită, trebuie menținut un indice ridicat de suspiciune pentru disecția acută de aortă atunci când se evaluează pacienții cu dureri toracice sau de spate inexplicabile sau cu un complex de sindrom compatibil cu acest diagnostic. Recunoașterea imediată a disecției și instituirea în timp util a terapiei medicale și/sau chirurgicale sunt necesare pentru o supraviețuire îmbunătățită.

Există două ipoteze principale pentru disecția acută a aortei (Fig. e57-5): (1) o ruptură primară a intimei aortice cu sânge din lumenul aortic care pătrunde în mediul bolnav și care duce la disecția și crearea luminii adevărate și false și (2) ruptura primară a vaselor vasorum care duce la hemoragie, în peretele intimal disruptiv creat. lacrimă și disecție aortică. Presiunea sângelui pulsatil în peretele aortic după disecție duce la extinderea disecției. Disecțiile de aortă se propagă de obicei într-o direcție anterogradă din cauza undei de presiune din sângele aortic, dar ocazional se extind într-o direcție retrogradă. Lamboul de disecție poate fi localizat sau poate fi spiralat pe toată lungimea aortei. Presiunea arterială și forțele de forfecare pot duce la noi rupturi în lamboul intimal și pot produce locuri de ieșire sau locuri de intrare suplimentare pentru fluxul de sânge în lumenul fals (Fig. 57-10). Distensia lumenului fals cu sânge face ca lamboul intimal să comprime lumenul adevărat și să-i îngusteze calibrul și astfel poate duce la sindroame de malperfuzie.

Clasificare

Cele două scheme majore de clasificare pentru disecția de aortă — clasificarea DeBakey și clasificarea Stanford — se bazează pe locația disecției (Fig. 57-11; Tabelul 57-4). Aorta ascendentă este proximală de artera brahiocefalică, iar aorta descendentă începe distal de artera subclavie stângă. Clasificarea DeBakey împarte disecțiile în tipurile I, II și III. Disecțiile DeBakey de tip I au originea în aorta ascendentă și se extind cel puțin până la arcul aortic și adesea până la aorta descendentă – frecvent până la arterele iliace (fig. 57-12). Disecțiile de tip II implică numai aorta ascendentă. Disecțiile de tip III încep în aorta descendentă, de obicei chiar distal de artera subclavie stângă și pot fi clasificate mai departe în funcție de faptul dacă disecția se oprește deasupra diafragmului [IIIa] sau se extinde sub diafragm [IIIb]. Stanfordul

intima-

Media-

adventitia-

o

r+

3"

0)

> o

fh

CD

FIGURA e57-5 Ipotezele disecției aortice acute. A, O ruptură primară în intimă duce la pătrunderea sângelui în medii (săgeată) și la dezvoltarea unui plan de clivaj (disecție) care creează lumina adevărată și falsă. B, Ruptura primară a vaselor vasorum are ca rezultat hemoragia la nivelul peretelui aortic, care precipită apoi perturbarea intimei (săgeata) și duce la o ruptură intimă și disecție aortică.

clasificarea clasifică disecțiile în tip A și tip B în funcție de faptul dacă aorta ascendentă este implicată. Disecțiile Stanford tip A implică aorta ascendentă (cu sau fără extensie în aorta descendentă), iar disecțiile Stanford tip B nu implică aorta ascendentă. Astfel, disecțiile care implică arcul aortic, dar nu și aorta ascendentă sunt caracterizate ca tip B în clasificarea Stanford. Alții clasifică disecțiile drept „ascendente” sau „descrescătoare”.

Majoritatea disecțiilor de aortă ascendentă încep la câțiva centimetri de valva aortică, iar cele mai multe disecții de aortă descendentă încep chiar distal de artera subclavie stângă. Aproximativ 65% dintre rupturile intinale apar în aorta ascendentă, 30% în aorta descendentă, mai puțin de 10% în arcul aortic și aproximativ 1% în aorta abdominală. Tratamentul depinde de locație, intervenția chirurgicală de urgență fiind recomandată pentru disecțiile acute de tip A și terapia medicală inițială recomandată pentru disecțiile de tip B. Disecția de aortă se clasifică și în funcție de durata sa, fiind „acută” când este prezentă mai puțin de 2 săptămâni și „cronică” când este prezentă mai mult de 2 săptămâni.

Unii clasifică disecțiile între 2 și 6 săptămâni după debut ca fiind „subacute” și pe cele la mai mult de 6 săptămâni după debutul durerii ca fiind „cronice”.¹⁴ Ratele de morbiditate și mortalitate asociate cu disecția acută sunt cele mai mari în primele 2 săptămâni, în special în primele 24 până la 48 de ore.

Cauză și patogeneză

Mai multe condiții predispun aorta la disecție (Tabelul 57-5), majoritatea rezultând din perturbarea arhitecturii normale și a integrității peretelui aortic sau a creșterilor marcate ale efortului de forfecare a peretelui aortic (vezi discuția anterioară în secțiunea despre TAA). Hipertensiunea arterială apare la aproximativ 75% din toți pacienții care suferă disecție aortică. Hipertensiunea arterială duce la modificări ale structurii peretelui arterial, inclusiv îngroșarea intinale, calcificarea și fibroza adventială. Aceste modificări pot afecta proprietățile elastice ale peretelui arterial și pot crește rigiditatea și, prin urmare, predispun la anevrism sau disecție. Cu toate acestea, hipertensiunea arterială singură nu este de obicei asociată cu dilatarea semnificativă a rădăcinii aortice, iar marea majoritate a pacienților hipertensivi nu suferă niciodată disecție aortică. Hipertensiunea arterială a apărut la 72% dintre cei 464 de pacienți din IRAD, cu ateroscleroză în 31%, AVR în 5%, bypass coronarian (CABG) în 4% și disecție iatrogenă în 4%.³⁹

Hipertensiune arterială

Boala aortică toracică declanșată genetic

Sindromul Marfan (MFS) (FBN1)

Valva aortică bicuspidă (BAV)

Sindromul Loeys-Dietz (LDS) (TGFB1, TGFB2)

Anevrism de aortă toracică familială (FTAA) (ACTA2, TGFB1, TGFB2, MYH11, MYLK)

Sindromul Ehlers-Danlos vascular (vEDS) (COL3A1)

Sindromul anevrisme-osteoartrita (SMAD3)

Mutații TGFB2

Boli/sindroame congenitale

Coarctarea aortei

Sindromul Turner (TS)

Tetralogia lui Fallot (TOF)

Ateroscleroza

Ulcer aterosclerotic penetrant (PAU)

Traumatism, contondent sau iatrogen

Cateter/fire de ghidare

Pompă cu balon intra-aortic

Chirurgie aortică/vasculară

Accident de autovehicul

Bypass coronarian (CABG)/înlocuirea valvei aortice (AVR)

Repararea anevrismului endovascular toracic (TEVAR), stent endovascular

Consumul de cocaină/metanfetamină

Boli inflamatorii/infecțioase

Arterita cu celule gigantice

Arterita Takayasu

boala Behcet

Aortita

Sifilis

Sarcina (cu aortopatie de bază)

Haltere (de obicei cu aortopatie de bază)

Sindroamele aortice declanșate genetic, bolile cardiace congenitale, ateroscleroza, bolile vasculare inflamatorii, consumul de cocaină și cauzele iatrogenice sunt, de asemenea, factori de risc pentru disecția aortică. CMD stă la baza disecției aortice (vezi Fig. e57-1), precum și a mai multor tulburări declanșate genetic ale țesutului conjunctiv, inclusiv MFS, LDS, sindroame TAAD familiale și vEDS; este frecventă și la pacienții cu BAV congenital (vezi Tabelul 57-2). Semnalizarea excesivă în calea TGF- β 3 și anomalii în funcție de elementul contractil SMC pot sta la baza anumitor sindroame de anevrism aortic.¹² Pacienții cu MFS prezintă un risc crescut de anevrism a rădăcinii aortice și în special pentru disecția aortică de tip A. În ciuda faptului că este prezent la aproximativ 1 din 5000 de indivizi, MFS reprezintă aproximativ 5% din toate disecțiile aortice și o proporție semnificativă a disecțiilor aortice la pacienții tineri. Încă nu se știe dacă preponderența cazurilor de disecție aortică va fi în cele din urmă legată de un declanșator genetic subiacent și este subiectul unei investigații active.

Când se întâlnește un pacient tânăr cu disecție de aortă, trebuie luate în considerare tulburările declanșate genetic (MFS, LDS, vEDS, TAAD familial, BAV, sindromul anevrism-osteoartritei [mutații SMAD3], mutații TGF β 2, TS), consumul de cocaină, coarctarea aortei și AVR anterioară. Un BAV este un factor de risc adesea subrecunoscut pentru anevrismul și disecția de aortă ascendentă și apare la 5% până la 7% dintre pacienții cu disecții de aortă (chiar mai frecvent cu disecții ascendente la tineri).¹⁸ Disecția aortică poate apărea în cadrul unui BAV care funcționează „normal” și, important, poate apărea la ani după disecții de aortă. Sindromul Noonan, valva aortică unicuspidă, stenoza aortică supralvalvulară, artera subclaviană dreaptă aberantă (diverticul Kommerell), arcul aortic drept, boală polichistică de rinichi și sindromul Alport (la bărbați).¹⁴

Rareori, disecția aortică complică aortita, în special arterita cu celule gigantice. Aortita nespecifică, arterita Takayasu și boala Behçet au fost toate asociate cu disecția aortică. Aortita sifilitică este o cauză rară de disecție. Abuzul de cocaină (în special cocaina crack) reprezintă mai puțin de 1% din cazurile de disecție aortică. Anomaliile elastice mediale subiacente și forțele de forfecare severe legate de hipertensiune arterială și tahicardie pot juca un rol. Disecția aortică este, de asemenea, raportată cu ridicări intense de greutate, dar în general în cadrul unei aortopatii subiacente.

Disecția aortică este rar descrisă în timpul sarcinii târzii sau în perioada postpartum timpurie.⁴¹ Relația dintre sarcină și disecția aortică este dificil de reconciliat doar pe baza factorilor hemodinamici, iar modificările hormonale ale compoziției peretelui aortic pot apărea în timpul sarcinii. Deși majoritatea pacienților cu disecție aortică legată de sarcină au o aortopatie de bază sau un sindrom de anevrism declanșat genetic, sindromul nu este diagnosticat la mulți decât după disecția. sarcina. În MFS, riscul pentru disecția de tip A este

mai mare atunci când rădăcina aortică este mărită și a fost estimat la 1% atunci când diametrul aortei este mai mic de 40 mm și 10% la pacienții cu risc ridicat (diametrul aortei > 40 mm, dilatare rapidă sau disecție anterioară a aortei).⁴⁰

Traumatismul aortic contondent duce de obicei la rupturi localizate sau la transecție aortică periaortică sau franca și doar rareori cauzează disecția aortică clasică. Traumatologia iatrogenă reprezintă aproximativ 5% din disecțiile de aortă.^{39,42} Cateterismul intra-arterial, plasarea stentului și inserarea pompelor cu balon intra-aortic pot induce disecția aortică din cauza perturbării intimei. Chirurgia cardiacă implică un risc foarte mic (0,16%) pentru disecția aortică acută care este legat de canularea aortică, clampurile încrucișate, anastomoza aortică și disecția retrogradă ca urmare a canulării femurale. Disecția iatrogenă de tip A este cel mai frecvent legată de chirurgia cardiacă, disecția având, în general, originea la locul afluxului arterial și este asociată cu o rată mare de mortalitate.⁴² Disecția aortică poate apărea târziu (luni până la ani) după operația cardiacă, cei supuși AVR sau cu un anevrism sau disecție anterioară având cel mai mare risc. Anomaliile persistente ale peretelui aortic, cum ar fi aortopatia observată cu un BAV, și leziunile peretelui aortic legate de clamping încrucișat, linii de sutură sau canulare reprezintă riscul crescut pentru disecția ulterioară. Disecția de aortă ascendentă retrogradă apare la aproximativ 1% până la 2% dintre pacienții cărora li se efectuează TEVAR pentru disecție acută sau cronică de aortă de tip B și este asociată cu o rată semnificativă a mortalității.⁴³

Persoanele cu TAA sunt expuse riscului de disecție aortică, riscul de disecție și ruptură crescând pe măsură ce dimensiunea anevrismului crește. Cu toate acestea, multe disecții de aortă apar la pacienții cu dimensiuni aortice care nu sunt dilatate sever. Dintre disecțiile de aortă de tip A din IRAD, diametrul aortic a fost în medie de 5,3 cm, cu aproximativ 60% având diametre aortice mai mici de 5,5 cm și 40% având diametre aortice mai mici de 5,0 cm.⁴⁴ Într-o serie de pacienți non-MFS cu TAV și pacienții cu disecție acută de tip A, 62% de disecții aortice au avut la momentul disecției aortice diametre mai mici de 5,5 cm, 42% au avut diametre aortice mai mici de 5 cm, iar peste 20% au avut diametre aortice mai mici de 4,5 cm.⁴⁵ Pe lângă dimensiunea aortei, vârsta, sexul, mărimea corpului și rata de creștere a aortei, au un rol și factori mecanici și hemodinamici. Mecanismele responsabile pentru susceptibilitatea individuală la disecția acută la o anumită dimensiune a aortei sunt puțin înțelese.

Manifestări clinice

Simptome

Simptomele disecției de aortă pot fi variabile și le pot imita pe cele ale afecțiunilor mai frecvente, subliniind astfel importanța unui indice ridicat de suspiciune. Cel mai frecvent simptom al disecției aortice acute este durerea, care apare în până la 96% din cazuri.³⁹ Durerea este descrisă ca severă la aproximativ 90% dintre pacienți și de obicei cu debut brusc, cu intensitate maximă care apare la începutul ei. Durerea poate fi însoțită de un „sentiment de moarte”. Calitatea durerii este cel mai frecvent descrisă ca „ascuțită”, „severă”

sau „înjunghiere”, iar adjective precum „smulgerea” sau „smulgerea” sunt utilizate mai rar.^{14,39} Simptomele care sugerează foarte mult disecția aortică, cum ar fi senzația de „înjunghiere în piept cu un cuțit” sau „lovită în spate cu o bătă de baseball”, pot fi raportate, dar unele disecții aortice sunt caracterizate prin presiune, burnire sau pleurizație aortică. Durerea poate diminua sau crește, ceea ce face diagnosticul și mai dificil. La unii pacienți domină simptomele legate de o complicație a disecției (cum ar fi sincopa, insuficiența cardiacă sau accidentul vascular cerebral), iar durerea nu este menționată sau este minimizată.

Durerea disecției aorte acute este migratoare în aproximativ 17% din cazuri și tinde să urmeze traseul disecției prin aortă.³⁹ Durerea disecției poate radia de la torace la spate, sau invers. Durerea de gât, gât, maxilar sau cap prezice implicarea aortei ascendente (și adesea a vaselor mari), în timp ce durerea de spate, abdomen sau extremități inferioare indică de obicei implicarea aortei descendente.

Alte caracteristici clinice la evaluarea inițială care apar cu sau fără durere toracică asociată pot include insuficiență cardiacă congestivă (7%), sincopă (9%), accident vascular cerebral acut (6%), IM acut, neuropatie periferică ischemică, paraplegie și stop cardiac sau moarte subită³⁹. Sincopa este mult mai frecventă la pacienții cu disecție de aortă ascendentă și este de obicei asociată cu hemopericard, ruptură sau accident vascular cerebral. Pacienții cu disecție de aortă au rar dureri predominant abdominale, ceea ce poate duce la întârzieri în diagnostic și la o rată crescută a mortalității. Disecția aortică nedureroasă apare la 6% dintre pacienți și este mai frecventă la cei cu diabet zaharat, anevrism aortic anterior și intervenții chirurgicale cardiace anterioare.³⁹ Disecțiile de aortă „nedureroase” sunt complicate de sincopă în aproximativ 33%, de insuficiență cardiacă în 20% și de accident vascular cerebral în 11% și sunt asociate cu o rată crescută a mortalității.

Descoperiri fizice

Constatările privind examenul fizic și complicațiile sistemului de organe la pacienții cu disecție acută de aortă sunt foarte variabile și variază de la practic neremarcabil până la stop cardiac complet secundar hemopericardului sau rupturii. Rezultatele pot demonstra complicații legate de disecție, cum ar fi regurgitarea aortică, pulsurile periferice anormale, accidentul vascular cerebral sau insuficiența cardiacă (Tabelul 57-6). Prezența acestor constatări trebuie să sporească suspiciunea clinică pentru disecția aortică, dar absența lor nu exclude disecția și nu ar trebui să descurajeze urmărirea diagnosticului atunci când este suspectată. Hipertensiunea arterială apare la aproximativ 70% dintre pacienții cu disecție acută de aortă. Deși majoritatea pacienților cu disecție de tip B sunt hipertensivi, mulți cu disecție de tip A sunt normotensivi sau hipotensivi la evaluarea inițială.³⁹ Serii recente de disecție de aortă de tip A raportează că, la sosirea la spital, 50% dintre pacienți sunt instabili hemodinamic, 25% au deficit neurologic, 20% au tamponada, iar 6% au necesitat disecție cardiopulmonară a complicației hipotensiunii arteriale⁴⁶. tamponada cardiacă, ruptură acută de aortă sau insuficiență cardiacă asociată cu insuficiența aortică acută severă.

Constatările fizice asociate cel mai adesea cu disecția aortică - deficit de puls, regurgitare aortică și manifestări neurologice - sunt mai caracteristice disecției ascendente decât descendente. În IRAD, un deficit de puls a fost raportat în 19% din disecțiile de tip A și în doar 9% din disecțiile de tip B. Alții au raportat deficite de puls în 31% din cazuri.¹⁴ Insuficiența vasculară legată de disecția aortică poate rezulta din propagarea lamboului de disecție într-o arteră ramură și, prin urmare, ducând la comprimarea lumenului adevărat de către lumenul fals dilatat și limitarea fluxului sanguin (obstrucție statică) (Fig. 57-13), sau poate rezulta din obstrucția orificiului arterei intimale. (obstrucție dinamică). Alte cauze ale ischemiei de organ terminal includ tromboza arterială postobstructivă, embolia arterială, compresia unei artere de către un lumen fals în expansiune sau o stare de debit cardiac scăzut.¹⁴

Insuficiența aortică este o trăsătură diagnostică importantă a disecției de tip A și apare la 41% până la 76% dintre pacienții cu disecție de tip A (Fig. 57-14).^{14,39} Suflul insuficienței aortice variază ca intensitate, în funcție de tensiunea arterială și de gradul insuficienței cardiace și poate fi inaudibil în unele cazuri. Mecanisme potențiale ale aortei

regurgitarea în cadrul disecției de aortă de tip A include (1) coaptarea incompletă a foițelor aortice din cauza dilatației concomitente a rădăcinii aortice și a inelului sau din cauza dilatației acute a aortei de la un lumen fals în expansiune care duce la regurgitare aortică centrală, (2) prolapsul foliei aortice cauzat de lamboul de disecție

U Io DC

u IZ) O DC

eu

<

propagarea în foliole sau comisuri aortice sau prin distorsiunea alinierii corecte a foliolelor printr-un lambou de disecție asimetric care duce la regurgitare aortică excentrică (Fig. 57-14) (Videoclipurile 57-4 și 57-5), (3) un flux extins sau circumferențial dehiscent lambou intimal în timpul lamboului intimal cu interferență cu fluxul de ieșire a ventriculului stâng în prolapsul ventralului stâng coaptarea valvei (Fig e57-6, Videoclipurile 57-6 și 57-7) și (4) insuficiență aortică preexistentă legată de anevrismul radicular de aortă subiacent sau BAV.¹⁴

Manifestările neurologice apar la 17% până la 40% dintre pacienții cu disecție de aortă și sunt mai frecvente cu disecțiile de tip A.⁴⁷ Până la 50% din simptomele neurologice legate de disecție sunt tranzitorii.¹⁴ Sincopa, disecția aortică „nedureroasă” și disecțiile cu simptome predominant neurologice pot duce la dificultăți sau întârzieri în diagnostic. Sindroamele neurologice includ accidentul vascular cerebral ischemic persistent sau tranzitoriu, ischemia măduvei spinării, neuropatia ischemică și encefalopatia hipoxică și sunt legate de perfuzia necorespunzătoare a uneia sau mai multor ramuri care alimentează creierul, măduva spinării sau nervii periferici (Tabelul e57-2). emisferic (deoarece vasele

arcului stâng sunt mai susceptibile la avansarea lumenului fals).^{39,48} Sincopa este relativ frecventă în disecția aortică, cu 9% până la 13% dintre pacienți fiind afectați și poate apărea în absența durerii sau a altor constatări neurologice. (ruptură aortică), obstrucția unui vas cerebral sau activarea baroreceptorilor cerebrali și poartă o rată de mortalitate crescută.¹⁴ Manifestările neurologice mai puțin frecvente ale disecției includ convulsii, amnezie globală tranzitorie, neuropatie ischemică, tulburări ale conștienței și comă și parapareză sau paraplegie legate de ischemia măduvei spinării. Unele studii nu au reușit să identifice malperfuzia cerebrală ca un factor de risc independent pentru un rezultat advers după repararea chirurgicală,^{14,39,48}, în timp ce altele raportează că perfuzia cerebrală incorectă este asociată cu rezultate slabe.⁴⁹

IM acut legat de implicarea lamboului de disecție în ostium-ul unei artere coronare apare la 1% până la 2% dintre pacienții cu disecție acută de aortă de tip A. Cel mai frecvent implică artera coronară dreaptă (fig. 57-14) și duce la IM inferior acut. Disecția aortică poate să nu fie o cauză suspectată a infarctului miocardic acut, iar diagnosticarea greșită a disecției în acest cadru poate duce la consecințe grave din cauza terapiei inadecvate și a întârzierilor în tratament. Este importantă luarea în considerare a disecției aortice în diagnosticul diferențial al pacienților cu infarct acut, mai ales atunci când factorii de risc, simptomele sau constatările lor la examinare sunt compatibile cu acest diagnostic. Dacă angiografia coronariană este efectuată la un pacient cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST și nu este găsită nicio leziune vinovată, trebuie exclusă disecția aortică.¹⁴

Disecția aortică se poate extinde în aorta abdominală și poate duce la complicații vasculare care implică unul sau mai multe vase ramificate. Afectarea arterei renale apare la cel puțin 5% până la 10% dintre pacienți și poate duce la ischemie renală, infarct sau insuficiență renală sau hipertensiune refractară (vezi Fig. 57-13). Ischemia sau infarctul mezenteric, complicații asociate cu un nivel ridicat de morbiditate și mortalitate, apar la aproximativ 5% pacienți cu disecție aortică. Un indice ridicat de suspiciune este necesar pentru acest diagnostic, iar identificarea și corectarea malperfuziei viscerale pot fi asociate cu rezultate îmbunătățite.⁵⁰ Ischemia acută a membrilor și sindroamele de malperfuzie sunt asociate cu disecție extinsă și severă și o rată mai mare a mortalității.⁴⁹

Disecția aortică poate duce la un revărsat pleural pe partea stângă în aproximativ 20% din cazuri, de obicei legat de un răspuns inflamator. Hemotoraxul acut poate apărea ca urmare a rupturii, rupturii limitate sau scurgerii asociate cu disecția aortică. Disecția aortică de tip A poate fi însoțită de pericardită acută, incluzând modificări electrocardiografice caracteristice. Mai frecvent, apare un revărsat pericardic blând. Tamponada cardiacă acută ca urmare a rupturii cu hemopericard complică aproximativ 9% din disecțiile ascendente și a fost legată de rezultate mai slabe.¹⁴ Disecția izolată de aortă abdominală este rară (=1% din disecții) și asociată cu un AAA existent sau o cauză iatrogenă. Manifestările clinice rare ale disecției aortice includ răgușeală, obstrucția căilor aeriene superioare, disfagie, sindromul venei cave superioare, gât pulsatil sau mase abdominale, hematemeză (din ruptură în esofag), hemoptizie (din ruptură în trahee sau bronhie), pancreatită ischemică și reacție inflamatorie a febrei (de la ruptură în esofag).

Disecția aortică poate să nu fie luată în considerare în timpul evaluării unui pacient cu dureri în piept, spate sau abdominale. Disecția poate imita multe alte tulburări mai frecvente. În unele cazuri, diagnosticul este suspectat imediat la întâlnirea inițială, în timp ce alteori diagnosticul este pus atunci când studiile imagistice sunt efectuate dintr-un alt motiv. Astfel, unul dintre cei mai importanți factori în stabilirea diagnosticului de disecție aortică este un indice ridicat de suspiciune.

Constatări de laborator

Radiografia toracică poate fi primul indiciu al diagnosticului de disecție aortică (Fig. e57-7), dar constatările sunt nespecifice, supuse variabilității interobservatori și, în multe cazuri, complet normale. Aorta disecată nu poate fi dilatată și imaginea acesteia nu poate fi deplasată sau lărgită pe radiografiile toracice. Cea mai frecventă anomalie observată la o radiografie toracică la un pacient cu disecție aortică este un contur aortic anormal sau lărgirea siluetei aortei, care apare în 80% până la 90% din cazuri (83% tip A; 72% tip B).³⁹ Poate fi prezentă lărgirea nespecifică a mediastinului superior. Dacă are loc calcificarea butonului aortic, se poate detecta separarea calcificării intinale de marginea exterioară a țesutului moale aortic cu mai mult de 0,5 până la 1,0 cm - „semnul de calciu” (Fig. e57-8). Revărsările pleurale apar în aproximativ 20% din disecții. Chiar dacă majoritatea pacienților cu disecție de aortă vor avea constatări anormale pe o radiografie toracică, 12% până la 15% au radiografii toracice cu rezultate normale. Astfel, rezultatele normale ale radiografiei toracice nu pot exclude prezența unei disecții de aortă.

Constatările electrocardiografice la pacienții cu disecție aortică sunt nespecifice, dar pot indica complicații acute precum ischemia miocardică sau infarctul legat de artera coronariană.

VIDEO 57-4

Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează o rădăcină aortică dilatată și aortă ascendentă și disecție acută de aortă de tip A. Există o malcoaptare a foișoarelor valvei aortice din cauza rădăcinii aortice și a dilatației inelare. Lamboul intimal prolapsează prin valva aortică.

VIDEO 57-5

Flux Doppler color al aceluiași pacient din Video 57-3 cu disecție acută de aortă de tip A care demonstrează insuficiență aortică severă din cauza malcoaptării valvei aortice și a prolapsului lamboului intimal care interferează cu funcția valvei aortice.

VIDEO 57-6

Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează disecția aortei ascendente cu prolapsul lamboului de disecție peste valva aortică în tractul de ieșire al ventriculului stâng.

VIDEO 57-7

Flux de culoare Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează disecția acută de aortă ascendentă cu lamboul de disecție prolapsând în tractul de ieșire al ventriculului stâng și conducând la insuficiență aortică severă.

Biomarkeri. Biomarkeri de încredere pentru diagnosticul sau excluderea disecției aorte acute au trezit un mare interes. Eliberarea proteinelor musculare netede, a fragmentelor solubile de elastină, a lanțului greu al miozinei și a izoformei BB a creatinkinazei și a TGF- β are loc după disecția aortică.⁵¹ Acești markeri au o utilitate limitată din cauza sensibilității, specificității sau întârzierii și nu sunt disponibili în prezent pentru utilizare clinică.

Pacienții cu disecție acută de aortă au niveluri crescute de dimer D₁₄.⁵¹ Un nivel de dimer D mai mare de 1600 ng/mL în primele 6 ore de la evaluarea inițială s-a dovedit a avea un raport de probabilitate pozitiv de 12,8, sugerând astfel că acest test poate fi util în identificarea pacienților cu o probabilitate mare de a avea aortă acută în primele ore din prima secțiune. la debut, un nivel de D-dimer mai mic de 500 ng/mL a avut un raport de probabilitate negativ de 0,07 și o valoare predictivă negativă de 95%.⁵¹ Într-o meta-analiză a 349 de pacienți cu disecție aortică dovedită, sensibilitatea testului D-dimer a fost de 94%, iar specificitatea sa a fost de 40% până la 10%, chiar dacă nivelul lor de diagnosticare a fost de 40-14%. abordare, nivelurile normale de dimer D au fost asociate cu disecția aortică și un lumen fals trombozat, precum și cu IMH aortică și PAU.¹⁴ În plus, pacienții pot fi văzuți inițial la mai mult de 24 de ore de la debutul simptomelor, ceea ce afectează nivelurile de dimer D. Deși un rezultat negativ al dimerului D la pacienții cu suspiciune scăzută poate fi util, raportul de probabilitate negativ oferit de testul cu dimerul D nu este suficient la persoanele cu risc ridicat și nu poate „exclude” boala la acești pacienți. test în diagnosticarea sindroamelor aortice acute.

Tehnici de diagnosticare

Când se suspectează disecția aortică, este importantă confirmarea rapidă și precisă a diagnosticului. Metodele de diagnostic disponibile pentru diagnosticarea disecției de aortă includ CT, RMN, TTE și TEE cu substanțe de contrast și aortografie. ETE, CT elicoidal și RMN au o acuratețe diagnostică foarte mare pentru disecția aortică suspectată.¹⁴ Fiecare modalitate are avantaje și dezavantaje în ceea ce privește capacitatea de diagnosticare, viteza, comoditatea și riscul. Alegerea studiului imagistic depinde de disponibilitatea și expertiza în instituția individuală, CT și TEE cu substanțe de contrast fiind cele mai frecvent efectuate. Mulți pacienți sunt supuși mai multor studii. Dacă probabilitatea de disecție este foarte mare și testul inițial este negativ sau nedagnostic, trebuie efectuat un al doilea test de diagnostic. Când se compară modalitățile imagistice, trebuie luate în considerare informațiile de diagnostic necesare (Tabelul e57-3). Pe lângă diagnosticarea tipului și locației disecției, informații suplimentare utile includ caracteristici anatomice și complicații legate de disecție, inclusiv extinderea acesteia, locurile de intrare și locurile de reintrare; permeabilitatea lumenului fals; implicarea vaselor ramificate; severitatea insuficienței aortice; hemopericard; afectarea arterei coronare; malperfuzie; și ruptură sau scurgere.

Tomografia computerizată

CT cu contrast este modalitatea cel mai frecvent utilizată pentru evaluarea disecției aortice și este cel mai bine efectuată cu un scanner multidetector cu control electrocardiografic, care poate elimina artefactele de mișcare a pulsațiilor aortice. La CT, disecția aortică este diagnosticată prin prezența a două lumina distinctă cu un lambou intimal vizibil, care este văzută în majoritatea cazurilor, sau prin detectarea a două lumina prin ratele lor diferite de opacificare cu material de contrast (vezi Fig. 57-4, 57-10, 57-12, 57-13 și e57-2). Dacă lumenul fals este complet trombozat, demonstrează o atenuare scăzută. CT cu contrast în spirală (helicic) permite reconstrucția tridimensională pentru evaluarea disecției și a vaselor de ramificație și este esențială pentru luarea deciziilor - în special atunci când se planifica reparația endovasculară. CT cu substanță de contrast este foarte precisă în diagnosticarea disecției de aortă, cu o sensibilitate și specificitate de 98% până la 100%.¹⁴

CT necesită substanță de contrast intravenoasă, iar fără creșterea contrastului, disecția aortică poate rămâne nedetectată (Fig. e57-9). CT poate ajuta, de asemenea, la identificarea prezenței trombului (parțial sau complet) în lumenul fals și poate ajuta la detectarea hemopericardului, hematomului periaortic, rupturii aortice și a implicării vaselor de ramificație și a alimentării cu sânge din lumina adevărată și falsă. Limitările majore ale CT includ incapacitatea de a evalua în mod fiabil arterele coronare și valva aortică, artefactul de mișcare legat de mișcarea cardiacă, artefactul de striată legat de dispozitivele implantate și complicațiile asociate cu utilizarea agenților de contrast, în special nefropatia (vezi capitolul 88).

Imagistica prin rezonanță magnetică

RMN-ul este foarte precis în evaluarea disecției aortice – acuratețea sa fiind similară sau mai mare decât cea a CT – și nu necesită substanțe de contrast iodate intravenoase sau radiații ionizante (Fig. e57-10). RMN-ul permite imagistica multiplanară cu reconstrucție tridimensională și cine-RMN pentru vizualizarea fluxului sanguin, diferențierea fluxului lent și a cheagurilor și detectarea insuficienței aortice. Majoritatea protocoalelor RMN pot evalua morfologia vaselor ramificate atunci când sunt combinate cu MRA cu contrast (gadolinu). RMN-ul poate detecta efuziunea pericardică, ruptura aortică, punctele de intrare și punctele de ieșire cu un nivel ridicat de precizie; MRA poate detecta și cuantifica regurgitarea aortică. IRM are totuși limitări importante în evaluarea disecției aortice acute. În primul rând, este contraindicat la pacienții cu anumite dispozitive implantabile (stimulator cardiac, defibrilator) și alte implanturi metalice. În plus, RMN are o disponibilitate limitată în caz de urgență și este nevoie de mai mult timp pentru a obține imagini decât în cazul CT. Astfel, RMN este folosit rar ca test inițial pentru evaluarea disecției acute, dar având în vedere detaliile imagistice și lipsa radiațiilor ionizante, este deosebit de atractiv pentru urmărirea pe termen lung a disecției aortice.

Ecocardiografie

Constatarea ecocardiografică considerată diagnostică a disecției de aortă este prezența unui lambou intimal ondulat în lumenul aortic care separă canalele adevărate de cele false (Videoclipurile 57-8 până la 57-12; vezi și Videoclipurile 57-4 și 57-6). Reverberațiile și alte

artefacte pot provoca ecodensități liniare în lumenul aortic care imită disecția aortică. Spre deosebire de astfel de artefacte, un lambou de disecție are mișcare independentă de structurile înconjurătoare și este conținut în lumenul aortic.¹⁴ Ecografia Doppler color-flow demonstrează fluxul diferențial în cele două lumina. În cazurile în care lumenul fals este trombozat, deplasarea calcificării intimale sau îngroșarea peretelui aortic poate sugera disecția aortică.

Ecocardiografie transtoracică

TTE are o sensibilitate de 77% până la 80% și o specificitate de 93% până la 96% pentru identificarea disecției de aortă proximală, dar este mult mai puțin sensibilă (31% până la 55%) decât alte modalități de diagnosticare a disecției de aortă distală (Fig. e57-11; vezi și Videoclipurile la 54-12 și contrastul Harmonic). Intensificarea au crescut sensibilitatea și specificitatea TTE pentru diagnosticul disecției de aortă de tip A.⁵² Datorită sensibilității sale reduse în contextul suspiciunii de disecție aortică, constatările negative ale TTE nu exclud disecția aortică acută, dar anumite indicii, inclusiv o aortă dilatată, insuficiența aortică sau disecția pericardică pot crește, de asemenea, suspiciunea de TTE⁵² acută. demonstrați un lambou intimal, un perete aortic îngroșat sau tamponare cardiacă (Video 57-13).

Ecocardiografie transesofagiană

ETE este foarte precisă în evaluarea și diagnosticul disecției aortice acute (sensibilitate, =98%; specificitate, =95%), dar acuratețea sa este dependentă de operator⁵² (Fig. 57-14; vezi și Videoclipurile 57-4 până la 57-9). Artefactele de reverberație liniară sunt frecvente, în special într-o aortă ascendentă dilatată, și pot fi confundate cu un lambou de disecție.⁵² ETE poate să nu vizualizeze complet aorta ascendentă distală și arcul aortic proximal, dar interoghează bine segmentele aortice toracice rămase. TEE poate vizualiza ruptura intimală în 75% până la 100% din cazuri și poate diferenția lumina adevărată de cea falsă (Fig. e57-12 și Video 57-14; vezi și Video 57-4).⁵² Caracteristicile lumenului adevărat pe ETE includ o

VIDEO 57-8

Ecocardiogramă transesofagiană care demonstrează disecția aortică acută de tip A cu un lambou intimal mobil chiar distal de valva aortică.

VIDEO 57-9

Ecocardiograma transesofagiană a unei femei cu sindrom Marfan și disecție acută de aortă de tip A care apare în săptămâna 28 de sarcină. Un lambou de disecție este vizualizat în aorta ascendentă moderat dilatată.

VIDEO 57-10

Ecocardiograma transesofagiană pe ax lung parasternal a unei disecții aortice de tip A. Lamboul intimal este vizualizat doar distal de valva aortică și extinzându-se distal.

VIDEO 57-11

Ecocardiograma transesofagiană de disecție acută de aortă de tip A în cadrul unui anevrism de aortă ascendentă dilatat marcat. Lamboul de disecție mobil este vizualizat imediat distal de valva aortică.

VIDEO 57-12

Ecocardiograma transesofagiană, vedere subcostală, la un pacient cu durere toracică care demonstrează o disecție acută de aortă. Lamboul de disecție este vizualizat în aorta toracică descendentă.

VIDEO 57-13

Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează hemopericardul la un pacient cu hipotensiune arterială inexplicabilă. Observați rădăcina aortică ușor dilatată. CT a confirmat disecția aortică acută de tip A.

TABELUL e57-3 Informații de diagnostic din imagistica disecției aortice acute

Stabiliți prezența disecției sau variantei aortice (IMH aortică, PAU)

Localizarea disecției (tip A, tip B)

Caracteristici anatomice

Amploarea disecției

Locurile de intrare și reintrare

Permeabilitate lumen fals, tromboză parțială, tromboză

Complicațiile disecției

Tip A

Regurgitare aortică

Afectarea arterei coronare

Revărsat pericardic/hemopericard

Ruptura sau scurgerea aortei

Implicarea vasului de ramură

Malperfuzie

VIDEO 57-14

Ecocardiograma transesofagiană care demonstrează o ruptură intimală în lamboul de disecție la un pacient cu disecție acută de aortă descendentă.

FIGURA e57-11 TTE al unei disecții aortice de tip A. Un lambou de disecție (săgeată) este prezent în rădăcina aortică dilatată.

FIGURA e57-12 TEE al unei disecții aortice de tip B care demonstrează lamboul de disecție și o ruptură intimală (săgeată).

lumen mai mic, expansiune sistolică, flux anterograd sistolic, comunicare de la lumenul adevărat la cel fals în sistolă și flux ecocardiografic precoce și rapid îmbunătățit cu contrast.⁵² ETE este 100% sensibil în detectarea insuficienței aortice care complică disecția și poate defini mecanismul acesteia (Fig. 57-15; vezi și Videoclipurile la 57-7-4). În plus, TEE oferă informații despre mișcarea peretelui, funcția ventriculară stângă și revărsatul pericardic. ETE poate vizualiza arterele coronare proximale și poate indica dacă acestea sunt implicate în disecție.

Aortografie

Chiar dacă disecția este ocazional diagnosticată în laboratorul de cateterism cardiac când diagnosticul inițial a fost considerat din neatenție a fi un sindrom coronarian acut (Videoclipurile 57-15 până la 57-17), aortografia este rar utilizată pentru diagnosticul inițial de disecție aortică acută. Diagnosticul disecției prin aortografie se bazează pe imagistica celor două lumina sau a unui lambou intimal (Fig. e57-13 și e57-14, vezi Video 57-17). Alte caracteristici pot include o deformare ondulată a lumenului aortic, îngroșarea peretelui aortic, implicarea vaselor de ramură și regurgitarea aortică. În comparație cu alte modalități imagistice, aortografia are mai puțină acuratețe în diagnosticarea disecției aortice (sensibilitate, 90%; specificitate, 94%). O aortogramă fals negativă poate rezulta din tromboza lumenului fals, din opacificarea egală a luminii adevărate și false și din IMH.

Selectarea unei modalități de imagistică

Datorită disponibilității sale în regim de urgență, CT cu contrast este de obicei prima alegere pentru diagnosticul disecției de aortă. Riscul de nefropatie indusă de contrast complică adesea decizia cu privire la ce test să se efectueze atunci când ETE sau RMN nu sunt disponibile. Clinicienii ar trebui să-și amintească că CT fără contrast ar putea eșua în diagnosticarea disecției aortice (vezi Fig. e57-9). ARM fără contrast poate fi capabil să diagnosticheze disecția aortică atunci când contrastul cu gadoliniu este contraindicat. Dacă ETE sau RMN nu sunt disponibile în mod urgent, trebuie să cântăriți riscurile asociate cu materialul de contrast intravenos față de potențialele consecințe fatale ale eșecului în diagnosticarea disecției aortice. TTE poate fi folosit ocazional pentru a diagnostica disecția acută a aortei ascendente și, dacă există vreo îngrijorare cu privire la întârzierea timpului în

efectuarea altor modalități de imagistică, TTE de urgență la pat se poate dovedi foarte util. Constatările negative asupra TTE, totuși, nu exclud disecția aortică. Abordarea diagnostică a unui pacient cu disecție aortică suspectată trebuie să se bazeze pe resursele și expertiza disponibilă a fiecărei instituții și pe rapiditatea și acuratețea cu care pot fi efectuate.

Rolul angiografiei coronariene

Angiografia coronariană de rutină nu este recomandată înainte de intervenția chirurgicală pentru disecția acută de aortă de tip A din cauza îngrijorării cu privire la întârzierea intervenției chirurgicale de urgență.^{14,53} Angiografia coronariană la pacienții cu disecție acută de aortă de tip A nu a fost asociată cu îmbunătățiri ale rezultatelor clinice.

Implicarea arterei coronare în disecția aortică se poate datora diverselor cauze. Lamboul de disecție aortică poate obtura orificiul arterei coronare și poate duce la ischemie sau infarct coronarian (vezi Videoclipurile 57-15 și 57-16). În plus, lamboul de disecție se poate propaga pe artera coronară și poate duce la obstrucția fluxului (vezi Fig. 57-14). În prezent, cateterizarea preoperatorie este efectuată doar rar înainte de repararea de urgență a disecției de aortă ascendentă – la mai puțin de 10% dintre pacienți.⁵³ Important, multe cateterizări cardiace din această serie pot fi efectuate înainte de diagnosticarea disecției de aortă acută.⁵³ Pe lângă întârzierea în timp, angiografia coronariană poate fi dificilă din punct de vedere tehnic. Accesul arterial poate nu reuși să pătrundă în lumenul adevărat, iar leziunea aortei de la cateter sau sârmă de ghidare poate cauza extinderea disecției sau perforarea aortei. Evaluarea ulterioară a bolii coronariene înainte de operația de disecție aortică poate fi indicată la unii pacienți - inclusiv persoanele cu antecedente de boală coronariană sau intervenții chirurgicale anterioare de bypass coronarian și cei cu modificări electrocardiografice ischemice acute. La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru disecția acută de tip A, afectarea arterei coronare prin disecție poate fi cel mai adesea corectată intraoperator și nu este necesară angiografia. Candidații pentru cateterismul cardiac preoperator trebuie să fie stabili hemodinamic. Tamponarea cardiacă și ruptura de aortă sunt contraindicații pentru angiografia coronariană. Experiența cu angiografia coronariană intraoperatorie pentru disecția de aortă este foarte limitată.

Algoritmi de evaluare și management

Ghidurile din 2010 pentru boala aortică toracică oferă un algoritm pentru gestionarea pacienților ale căror semne și simptome sunt îngrijorătoare pentru posibilitatea disecției aortei acute (Fig. 57-16).^{14,54} Efectuarea unei evaluări focalizate a riscului la pat determină dacă pacientul are oricare dintre cele trei caracteristici cu risc ridicat: (1) boală cu risc crescut sau istoric familial de țesut conectiv cunoscut (SFM) boala valvulară aortică [cum ar fi BAV], manipulare recentă a aortei sau TAA cunoscută); (2) trăsături de durere cu risc ridicat, inclusiv durere în piept, spate sau abdominală descrisă ca fiind bruscă la debut, severă ca intensitate și de calitate ruptă/sfâșiată/ascuțită sau înjunghiată; și (3) caracteristici de examinare cu risc ridicat, inclusiv deficit de perfuzie (deficit de puls, diferență de tensiune arterială, deficit neurologic focal), suflu de regurgitare aortică sau hipotensiune arterială. Prezența a două sau mai multe caracteristici cu risc ridicat

sugerează puternic disecția aortică. Pacienții considerați foarte probabil să aibă disecție acută de aortă sunt supuși unui consult chirurgical de urgență și imagistică accelerată. Pacienții ale căror caracteristici sugerează disecția aortică și care nu au un diagnostic alternativ necesită imagistică accelerată. Cei cu profiluri de risc mai scăzute sunt evaluați pentru diagnostice alternative, dar când

FIGURA e57-13 Vedere oblică stângă a unei aortograme care demonstrează disecția aortei proximale și complicațiile cardiovasculare asociate acesteia. Lumenul adevărat (T) și lumenul fals (F) sunt separate de lamboul intimal (I), care este ușor vizibil ca o linie radiotransparentă care urmărește conturul cateterului coadă de porc. Lumenul adevărat este mai bine opacificat decât lumenul fals și se pot distinge cele două planuri ale lamboului intimal (săgeți). Vasele ramificate sunt opacificate, împreună cu îngustarea marcată a arterei carotide drepte (AC), ceea ce sugerează că lumenul său este compromis de disecție. (Din Isselbacher EM: Disecția aortică. În Creager MA [ed.]: Atlas of Vascular Disease. Ed. a 2-a. Philadelphia, Current Medicine, 2003.)

FIGURA e57-14 Scanarea CT cu contrast cu disecție aortică acută de tip A (săgeată neagră) cu hemopericard asociat (săgeată albă).

Boli ale aortei

VIDEO 57-15

Angiografia coronariană a unui pacient cu durere toracică acută și depresiuni ale segmentului ST. O injecție în artera coronară stângă demonstrează o compresie externă ușoară și o îngustare a arterei coronare principale stângi (din cauza unui lambou de disecție aortică).

VIDEO 57-16

Injecția coronariană principală stângă a aceluiași pacient cu disecție acută de aortă de tip A prezentată în Video 57-14. Observați colorarea slabă a arterei coronare principale stângi din cauza stazei fluxului în canalul fals care implică artera coronară principală stângă.

VIDEO 57-17

Aortograma la pacientul descris în Videoclipurile 57-14 și 57-15 care demonstrează disecția acută de tip A. Observați rădăcina aortică dilatată. Cateterul coadă de porc se află în lumenul adevărat al aortei. Lumenul fals mai puțin opacificat este prezent în sinusul stâng al Valsalva și de-a lungul curburii mari sau exterioare a aortei ascendente.

FIGURA 57-16 Calea de evaluare pentru disecția aortică (AoD). SCA = sindrom coronarian acut; ADD = detecție disecție aortică; TA = tensiunea arterială; SNC = sistemul nervos central; CXR, radiografie toracică; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. (Modificat din 2010 American College of Cardiology/American Heart Association thoracic aortic disease guidelines¹ De la Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al: Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a new guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: Results from the International Circulatic Registry of A Dissection. 123:2213, 2011.)

Boli ale aortei

niciuna nu este considerată probabilă sau este confirmată, se recomandă imagistica aortică. Acest instrument s-a demonstrat a fi foarte sensibil pentru detectarea disecției de aortă atunci când este aplicat la pacienții despre care se știe că au disecție în baza de date IRAD.⁵⁴ Sunt necesare investigații suplimentare pentru a valida prospectiv acuratețea acestui scor de risc și în special pentru a evalua specificitatea acestui algoritm pentru pacienții cu dureri toracice, spate sau abdominale.⁵⁴ diagnostic.⁵⁵

management

Ghidurile pentru boala aortică toracică sugerează o cale de management pentru pacienții cu disecție acută de aortă (Fig. 57-17).¹⁴ Managementul medical inițial include stabilizarea pacientului, controlul durerii, scăderea tensiunii arteriale și reducerea ratei de creștere a forței (dP/dt) contracției ventriculare stângi cu beta-blocante. Aceste măsuri ar trebui să înceapă imediat în timp ce pacientul este supus evaluării diagnostice. Scăderea tensiunii arteriale poate ajuta la prevenirea propagării ulterioare a disecției și la reducerea riscului de ruptură de aortă. Disecția aortică are o mortalitate ridicată. În IRAD, managementul medical al disecției acute de tip A a avut o mortalitate de 20% în prima zi și de 30% la 48 de ore.³⁹ Riscul de mortalitate dependent de timp cu disecția acută de tip A după spitalizare a fost estimat la 15% până la 30% în primele 24 de ore de la internare, 10% până la 20% între 10% și 20% între 8 și 20% între 20% și 24%; 5 zile și 1% pe zi între 5 și 30 de zile.²⁸ Chirurgia de urgență duce la o supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu disecții acute de tip A, în timp ce terapia medicală inițială este recomandată pentru disecțiile acute de tip B. Pacienții cu disecție acută de aortă necesită evaluare și management multidisciplinar urgent. Transferul de urgență la un centru medical terțiar cu acces la chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară, radiologie intervențională și cardiologie este recomandat pentru pacienții cu disecție acută.¹⁴

Terapia chirurgicală pentru disecția aortică de tip A a îmbunătățit dramatic supraviețuirea pacienților cu această afecțiune adesea letală. Terapia chirurgicală urmărește să trateze sau să prevină complicațiile comune ale disecției, inclusiv tamponada cardiacă, regurgitarea aortică, ruptura de aortă, accidentul vascular cerebral și ischemia viscerală. Obiectivele chirurgicale imediate sunt excizia rupturii intinale; să oblitereze canalul fals prin coaserea marginilor aortei; și reconstituirea aortei, direct sau mai frecvent, cu plasarea unei grefe de

interpunere. În disecția de tip A, regurgitarea aortică este tratată și prin resuspendarea foițelor valvei aortice sau prin AVR protetic.

Reducerea tensiunii arteriale

Se recomandă scăderea tensiunii arteriale sistolice la niveluri de aproximativ 100 până la 120 mm Hg sau cel mai scăzut nivel adecvat pentru o perfuzie adecvată.¹⁴ Beta-blocantele trebuie administrate chiar dacă pacientul nu are hipertensiune arterială sistolică, cu scopul de a atinge o frecvență cardiacă de 60 bătăi/min sau mai mică. Pentru administrarea rapidă a agenților pentru a reduce rata de creștere a forței ventriculare (dP/dt) și stresul asupra aortei, trebuie administrate beta-blocante intravenoase. Esmololul beta-blocant cu acțiune scurtă este administrat ca un bolus inițial de 500 pg/kg și apoi sub formă de perfuzie continuă de 50 până la 200 pg/kg/min. Labetololul este un agent de blocare alfa și beta-adrenergică și poate fi administrat intravenos în situație acută sau pe cale orală. Labetololul se administrează într-o doză inițială de 20 mg intravenos pe o perioadă de 2 minute și apoi într-o doză de 40 până la 80 mg intravenos la fiecare 15 minute (doza maximă, 300 mg) până la obținerea răspunsului dorit; se administrează apoi prin perfuzie intravenoasă continuă cu o viteză de 2 până la 10 mg/min. Propranololul sau metoprololul pot fi, de asemenea, utilizați intravenos sau oral pentru disecția acută de aortă.

Când beta-blocantele sunt contraindicate, se pot lua în considerare agenții de blocare a canalelor de calciu verapamil sau diltiazem. Aceste medicamente au atât efecte negative inotrope, cât și cronotrope și pot fi administrate intravenos. Diltiazem intravenos se administrează la 0,25 mg/kg pe o perioadă de 2 minute și apoi se continuă sub formă de perfuzie cu o viteză de 5 până la 15 mg/oră, în funcție de efect.

Nitroprusiatul de sodiu duce la scăderea rapidă a tensiunii arteriale, dar poate duce și la o creștere a dP/dt - prin urmare, trebuie utilizat împreună cu un beta-blocant în contextul disecției aortice acute. Nitroprusiatul de sodiu este inițiat la o doză de 20 pg/min, cu creșterea titrată la 0,5 până la 5 pg/kg/min, după cum este necesar. Frecvent, sunt necesari mai mulți agenți pentru controlul adecvat al tensiunii arteriale și al ritmului cardiac la pacienții cu disecție acută de aortă. Inhibitorii ECA administrați intravenos, cum ar fi enalaprilatul și nitroglicerina intravenoasă, pot fi utili.

Hipertensiunea refractară la pacienții cu disecție acută poate avea mai multe explicații. În primul rând, pacientul poate avea hipertensiune arterială severă subiacentă și poate fi omis medicamente, cu „rebound” ulterior (în special cu beta-blocante sau clonidină). Durerea necontrolată poate exacerba hipertensiunea arterială. În plus, consumul acut de cocaină (sau metamfetamina) poate duce la tahicardie și hipertensiune arterială. În cele din urmă, pacientul poate avea afectarea arterei renale de către lamboul de disecție care duce la hipertensiune arterială (vezi Fig. 57-12). Această complicație poate necesita terapie endovasculară.

Când un pacient cu disecție aortică suspectată are hipotensiune arterială semnificativă, trebuie luată în considerare extinderea rapidă a volumului, având în vedere posibila

prezență a tamponadă cardiacă sau a rupturii aortice cu hemoragie în mediastin, spațiu pleural sau abdomen.

Managementul tamponadei cardiace

Tamponarea cardiacă, care apare în 8% până la 31% din disecțiile acute de tip A, este unul dintre cele mai frecvente mecanisme de deces la pacienții cu disecție^{56,57} (Fig. e57-15; vezi și Video 57-13). Pacienții cu tamponada au mai probabil hipotensiune arterială, sincopă sau stare mentală alterată. Pacienții cu tamponada cardiacă au o rată de mortalitate în spital de două ori mai mare decât cei fără tamponada (54% față de 25%).⁵⁶ Pericardiocenteza pentru hemopericard acut la pacienții cu disecție poate duce la sângerare recurentă și colaps hemodinamic acut, mai ales dacă un volum mai mare de lichid este îndepărtat și creșterea tensiunii arteriale duce la un spațiu pericardic mai mare. Prin urmare, la un pacient relativ stabil cu disecție acută de tip A și tamponare cardiacă, riscurile asociate cu pericardiocenteză depășesc probabil beneficiile acesteia. În studiile din Asia, totuși, pericardiocenteza pentru tamponada cardiacă care complică IMH a fost raportată a fi sigură.¹⁴ Hipotensiunea arterială sau șocul de la hemopericard secundar disecției ascendente necesită o intervenție chirurgicală aortică de urgență. Pentru pacienții care nu vor supraviețui până la intervenția chirurgicală, pericardiocenteza cu aspirarea doar a suficient lichid pericardic pentru a stabiliza pacientul înainte de operație poate salva viața și ar trebui să fie considerată o opțiune de tratament în acest context.^{14,57}

Terapia definitivă

Terapia definitivă pentru disecția acută de aortă include intervenția chirurgicală de urgență pentru pacienții cu disecție acută de aortă ascendentă care sunt considerați candidați la intervenție chirurgicală. Pacienții cu disecție acută de aortă de tip A prezintă un risc de complicații, inclusiv ruptură aortică, regurgitare aortică cu insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, tamponada cardiacă și ischemie viscerală. În comparație cu terapia medicală, tratamentul chirurgical imediat îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu disecție acută de aortă de tip A.^{14,39} În IRAD, rata mortalității pacienților cu disecție aortică de tip A supuși unei intervenții chirurgicale a fost de 26%, spre deosebire de 58% la cei tratați medical (de obicei din cauza vârstei înaintate și a stărilor comorbide).³⁵ (Fig.18). Chirurgia a raportat o rată de mortalitate de 21,5% la peste 9000 de reparații de urgență de tip A de disecție aortică.²⁶ Astfel, mulți pacienți cu disecție acută de aortă ascendentă vor muri chiar și după ce vor ajunge la centre cu experiență vastă în tratarea disecției de aortă. mortalitate, în funcție de factorii de risc prezenți preoperator.^{14,37,49} În IRAD, pacienții considerați instabili (șoc, insuficiență cardiacă congestivă, tamponada cardiacă, IM, insuficiență renală sau ischemie mezenterică) au avut o rată a mortalității de 31% față de 17% la pacienții fără caracteristici instabile.³⁷ decât fac pacienții fără perfuzie incorectă.^{14,49}

Un instrument de predicție a riscului preoperator și postoperator la pat pentru mortalitate permite estimarea riscurilor asociate cu intervenția chirurgicală pentru

0

r+

3"

0)

> 0

fh

CD

GRUPUL PENTRU SCORE

FIGURA e57-15 Probabilitățile de deces observate față de model în funcție de scorul preoperator. Exemplu: O femeie de 77 de ani a avut dureri în piept migrator, tamponada cardiacă preoperatorie, deficit de puls și supradenivelare ST. Scorul ei model este 0,7 (vârsta > 70) + 0,9 (durere toracică migratoare) + 1,0 (tamponada cardiacă preoperatorie) + 0,6 (deficit de puls) + 0,6 (denivelare ST). Scorul total = 3,8. Riscul estimat de mortalitate chirurgicală = 61%. (Din Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA, et al: Modele de risc simple pentru a prezice mortalitatea chirurgicală în disecția aortică acută de tip A: scorul Registrului Internațional al Disecției Aortice Acute. Ann Thorac 83:55, 2007.)

FIGURA 57-17 Calea de management pentru disecția acută de aortă. AoD = disecția aortică; TA = tensiunea arterială; MAP = presiunea arterială medie. (Din Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, și colab.: 2010

ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM ghiduri pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală aortică toracică: Rezumat executiv. Un raport al

Colegiului American de Cardiologie Fundația Americană de Cardiologie/Asociația Americană de Chirurgie Tale de Ghid, Asociația Americană pentru Chirurgie Taletă American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine 121:e266, 2010.)

Boli ale aortei

disecția acută de aortă de tip A (Tabelul e57-4, vezi și Fig. e57-15).⁶⁰ Variabilele intraoperatorii, inclusiv hipotensiunea arterială, disfuncția ventriculului drept și aspectele chirurgicale (CABG, rezecția parțială a arcadei), sunt de asemenea utilizate în obținerea unui scor postoperator. Se pot folosi aceste date pentru a estima rata de mortalitate așteptată a unui individ cu disecția aortică acută de tip A. Chiar dacă identificarea promptă plus intervenția chirurgicală este cea mai bună speranță de supraviețuire, acest scor de risc poate fi util în managementul pacienților cu adevărat moribund a căror șansă de supraviețuire, indiferent de intervenție chirurgicală, este foarte scăzută.⁶⁰

Pacienții selectați cu disecție de tip A considerați a fi candidați săraci operator au fost supuși terapiei endovasculare, dar înțelegerea rolului TEVAR în acest context va necesita mult mai multe date (Fig. e57-16).⁶¹

Pacienții cu disecție acută de aortă de tip B au o rată de mortalitate acută mai mică decât cei cu disecție acută de tip A. În IRAD, rata mortalității pacienților cu disecție de tip B tratați medical a fost de 10,7% (vezi Fig. 57-17), dar majoritatea serilor de disecții aortice acute de tip B au raportat o rată a mortalității cuprinsă între 25% și 50% la pacienții care necesită OSR. La pacienții cu disecție de tip B necomplicată, rata mortalității în spital este mult mai mică – până la 1% până la 6% la cei care necesită doar terapie medicală^{62,63} – dar disecția complicată de tip B are o rată a mortalității mult mai mare, mai ales când este însoțită de șoc sau perfuzie incorectă. În IRAD, intervenția chirurgicală a fost efectuată la 20% dintre pacienții cu disecție de tip B, cu o rată a mortalității de 31%.³⁹ Într-o serie de 159 disecții aortice acute de tip B tratate cu terapie medicală inițială, rata mortalității în spital a fost de 8,8%; când a fost necesară intervenția vasculară precoce, 17%; iar când s-a menținut managementul medical, 7,4%. Disecția acută de tip B necomplicată care necesită doar terapie medicală a avut o rată de mortalitate foarte scăzută de 1,2% în această serie.⁶³ Terapia medicală oferă un rezultat superior celui al terapiei chirurgicale inițiale pentru disecția aortică de tip B necomplicată. Indicațiile tipice pentru intervenția chirurgicală – sau mai frecvent, endovasculară – la pacienții cu disecție aortică de tip B includ complicații cum ar fi ischemia viscerală sau a membrelor, ruptura aortică sau ruptura iminentă, extinderea rapidă a diametrului aortei, durerea incontrollabilă sau extinderea retrogradă a disecției în aorta ascendentă (Tabelul).

TABELUL 57-7 Indicații pentru terapia chirurgicală, endovasculară și medicală pentru disecția acută de aortă

Terapie chirurgicală

Disecția aortică acută de tip A

Disecția retrogradă în aorta ascendentă

Terapie endovasculară și/sau chirurgicală

Disecția aortică acută de tip B complicată de

Ischemie viscerală

Ischemia membrelor

Ruptură sau ruptură iminentă

Dilatarea anevrismului

Durere refractară

Terapie medicală

Disecție aortică de tip B necomplicată

Disecția arcului izolat necomplicat

Terapia preferată pentru majoritatea complicațiilor include în prezent terapia endovasculară.^{14,30,64}

Disecțiile arcului primar sunt mai puțin frecvente, iar managementul acestei afecțiuni trebuie individualizat. Reparația chirurgicală a disecției acute a arcadei are o mortalitate între 15% și 29%. Dacă este implicată aorta ascendentă, disecția este clasificată ca tip A și se recomandă intervenția chirurgicală de urgență. Mulți susțin terapia medicală inițială pentru disecțiile arcului primar care nu implică aorta ascendentă, în timp ce alții recomandă intervenția chirurgicală de urgență pentru unele disecții arcului primar, mai ales dacă este prezentă mărirea anevrismului. Disecțiile de tip B care se extind retrograd în arcul transversal au fost gestionate variabil. Terapia medicală inițială este recomandată pentru majoritatea.

Disecțiile izolate de aortă abdominală sunt rare și asociate cu hipertensiune arterială și boală anevrism preexistent.⁶⁵ Cele mai multe sunt disecții spontane, deși traumatismele și cauzele iatrogene reprezintă aproximativ 20%. Chirurgia deschisă și tehnici endovasculare au fost folosite în această afecțiune.

ZILE URMA DIAGNOSTICULUI

—■— Toți pacienții (N = 645)

A/Med (N = 98)

A/Surg (N = 320)

B/Med (N = 186)

B/Surg (N = 41)

FIGURA 57-18 Rata mortalității la două săptămâni pentru disecția acută de aortă în funcție de tipul de disecție și tratamentul medical sau chirurgical. (De la Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. JAMA 283:897, 2000.)

Management chirurgical. Indicațiile general acceptate pentru terapia chirurgicală definitivă (sau endovasculară) sunt rezumate în Tabelul 57-7. Terapia operatorie pentru disecția acută de aorta este foarte solicitantă din punct de vedere tehnic. Peretele aortic este subțire și friabil, iar pâsla de teflon și suturile cu zăvoare sunt folosite pentru a susține peretele și pentru a preveni ruperea suturilor de peretele aortic fragil.

Disecția aortică de tip A. Chirurgia deschisă, efectuată cât mai rapid posibil, este tratamentul de elecție pentru disecția de aortă ascendentă pentru a preveni complicațiile care pun viața în pericol¹⁴. distal.²⁸ Deși există unele controverse cu privire la momentul tratării directe a malperfuziei, consensul general atunci când această complicație însoțește disecția acută de tip A este repararea mai întâi a aortei, deoarece aceasta va corecta perfuzia necorespunzătoare

la majoritatea pacienților¹⁴. inferior.^{14,39,46,58,59} O sternotomie mediană este efectuată în mod obișnuit, iar canularea pentru bypass cardiopulmonar implică în general artera axilară (sau mai puțin frecvent, abordul femural) pentru a evita traumatismele peretelui aortic slăbit.⁴⁶ Considerațiile tehnice pentru locul canulării și menținerea perfuziei ascensionale critice²⁸ intercalarea graftului. aorta și sunt utilizate metode specifice chirurgului pentru susținerea anastomozei.²⁸ Majoritatea pacienților pot fi tratați prin obliterarea lumenului fals prin plasarea de teflon simțit ca neomediū și resuspendarea valvei aortice native.⁶⁶ Inspecția intraoperatorie a valvei aortice și ghidarea TEE ajută la gestionarea valvei aortice proximale la pacienții cu valvă aortică proximală.

TABELUL e57-4 Model de predicție preoperatorie a riscului de mortalitate chirurgicală

De la Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA și colab: Modele de risc simple pentru a prezice mortalitatea chirurgicală în disecția aortică de tip A acută: scorul Registrului Internațional al Disecției Aortice Acute. Ann Thorac Surg 83:55, 2007.

FIGURA e57-16 TEVAR de disecție cronică de aortă ascendentă cu tratamentul rupturii intinale în aorta ascendentă și descendentă într-un singur cadru. A, CTA care demonstrează o ruptură intimă în aorta ascendentă și permeabilitate a lumenului fals la 36 de zile după disecția acută de tip A. B, Aortografie de completare după TEVAR care demonstrează permeabilitatea vaselor arcului. C, CTA la 24 de luni demonstrând tromboza completă a lumenului fals după TEVAR aortei ascendente și aortei descendente. (Din Lu Q, Feng J, Zhou J și colab.: Repararea endovasculară a disecției aortice ascendente: O nouă opțiune de tratament pentru pacienții considerați inadecvați pentru repararea chirurgicală directă. J Am Coll Cardiol 61:1917, 2013.)

FIGURA e57-17 CT a unei disecții aorte acute de tip B (săgeată albă) cu ruptură a aortei limitată (săgeată neagră).

disecția.⁴⁶ Când regurgitarea aortică complică disecția, repararea peretelui aortic, decompresia lumenului fals și resuspendarea comisurilor pe peretele aortic vor restabili, de obicei, competența valvei. La aproximativ 20% până la 25% dintre pacienți (în special cei cu un inel dilatat marcat și regurgitare aortică moderată până la severă) care suferă un tratament valvular conservator, dilatarea radiculară sau regurgitarea aortică progresivă se poate dezvolta tardiv și necesită AVR sau înlocuirea radiculară.⁴⁶ Când boala foliei aortice împiedică repararea, AVR plus înlocuirea asociată este aortică ascendentă. Când sinusurile sunt foarte dilatate, înlocuirea valvei compozite și a rădăcinii este adesea efectuată prin procedura Bentall modificată. Când rădăcina aortică și sinusurile sunt dilatate, dar foliolele aortice sunt normale, mulți au obținut succes prin efectuarea unei înlocuiri a rădăcinii care economisește valva, utilizând de obicei tehnica de reimplantare (vezi Fig. 57-7).^{14,27} Acest proces complex necesită o procedură mai lungă și expertiză chirurgicală, totuși, și pentru mulți, înlocuirea valvei și rădăcinii compozite este mai adecvată. În Registrul German pentru Disecția Aortică Acută de Tip A (GERAADA), mai mult de 70% dintre pacienți au primit o grefă de aortă ascendentă supra-comisurală, 20% au fost supuși grefei valvulare compozite și mai puțin de 8% au suferit o înlocuire a rădăcinii care economisește valva aortică^{46,58}.

Arcul aortic este disecat în mai mult de 70% din disecțiile de tip A, iar implicarea arcadei în procesul de disecție este raportată la 28% până la 73%.^{14,46,47} Înlocuirea arcului, cu pacientul în stop circulator hipotermic profund, se efectuează și în cazul în care arcul aortic este anevrism sau rupt sau rupt la un moment al pacientului cu tratament primar

chirurgical sau chirurgical. sindroame de anevrism determinate genetic. Deși procedurile mai complexe în care se înlocuiește întregul arc aortic pot reduce permeabilitatea lumenului fals, această procedură complexă prezintă un risc mai mare decât hemiarh²⁸ sau chirurgia aortică ascendentă. reparare, în special cele cu disecție de tip A și ruptură de aortă descendentă (Fig. 57-19).^{28,46}.

Disecția aortică de tip B. Tratamentul pacienților cu disecții de aortă de tip B evoluează în prezent odată cu utilizarea sporită a dispozitivelor endovasculare. Datorită ratelor mari de mortalitate asociate cu intervenția chirurgicală, pacienții stabili cu disecție de tip B necomplicată primesc de obicei tratament nonoperator.^{14,68} Pacienții cu disecție aortică complicată de tip B secundară rupturii aortice (Fig 57-20), durere intratabilă și/sau ischemie a organului terminal din cauza afectării vaselor ramificate aortice necesită intervenție, dar rata de mortalitate SR este asociată cu o intervenție ridicată. Astfel de pacienți au fost supuși din ce în ce mai mult tratament endovascular, cu rezultate încurajatoare.^{30,64} Expansiunea aortică rapidă și mărirea anevrismului mai mare de 5,5 cm sunt și ele indicații pentru TEVAR.⁶⁴ Din 571 de pacienți cu disecție de tip B în IRAD, 68% au fost tratați medical. Dintre pacienții cu disecție complicată de tip B, 10% au suferit RSO și au avut o rată a mortalității de 33%, în timp ce 12% au fost supuși TEVAR și au avut o rată a mortalității de 11%.⁶⁴

Tehnicile de fenestrare aortică cu sau fără stentare suplimentară a ramurilor aortice au produs un succes rezonabil în tratamentul pacienților cu afectarea vaselor de ram aortică și sindroame de malperfuzie. Atunci când un lumen fals în fundătură duce la compresia dinamică a lumenului adevărat, fenestrarea cu balon a lamboului intimal permite sângelui să curgă din lumenul fals în lumenul adevărat, decomprimând astfel lumenul fals dilatat. O altă tehnică implică stentarea percutanată a unei ramuri arteriale afectate în care procesul de disecție a compromis fluxul.

Grefele endovasculare pot fi utilizate pentru a trata majoritatea complicațiilor disecțiilor de tip B cu rate relativ scăzute de morbiditate și mortalitate în comparație cu intervenția chirurgicală deschisă de urgență (vezi Fig. 57-8). Motivul din spatele acestei tehnici este că acoperirea zonei rupturii intimale primare cu grefa endovasculară redirecționează fluxul către lumenul adevărat și promovează tromboza lumenului fals, permițând astfel remodelarea aortică (Fig. 57-21). Acest tratament corectează adesea perfuzia incorectă

FIGURA 57-19 A, Înlocuirea supracomisurală a aortei ascendente. B, înlocuirea hemiarhului. C, Înlocuirea totală a arcului. D, Tehnica grefei trifurcate. E, procedura de trunchi de elefant înghețat. (Din Kruger T, Conzelmann LO, Bonser RS, et al: Acute aortic dissection type A. Br J Surg 99:1331, 2012.)

sindroame și ischemia vaselor ramificate (Fig. 57-22) și este utilă în tratamentul disecțiilor simptomatice lărgite (Fig. 57-23) și aortelor rupte. Studiul STABLE (Study of Thoracic Aortic Type B Dissection Using Endoluminal Repair) și alte studii evaluează tratamentul disecției acute complicate de tip B cu grefe endovasculare. Până la două treimi dintre pacienții tratați astfel au persistența unui lumen fals perfuzat, care poate necesita reintervenție și conversie chirurgicală. Dacă perfuzia defectuoasă a unui vas de ramură persistă, stentarea vasului de ramură sau tehnica de extensie provizorie pentru a induce atașarea completă (PETTICOAT) - în care punctul de intrare este sigilat cu o endogrefă și

aorta toracică rămasă și eventual aorta abdominală sunt deschise cu stentul - poate aborda această problemă. lumen. Abordări inovatoare „hibride” pentru repararea chirurgicală și endovasculară a disecțiilor care implică arcada și aorta descendentă sunt efectuate cu rezultate timpurii de succes, dar lipsesc datele pe termen lung. Disecția de aortă ascendentă retrogradă este o complicație potențial letală care poate apărea în timpul TEVAR pentru disecția de tip B, subliniind astfel necesitatea unei echipe de reparații deschise la instituțiile care efectuează endogrefe pentru disecția de aortă.^{14,43}

Pacienții cu disecție aortică de tip B necomplicate sunt expuși riscului de complicații pe termen lung, inclusiv formarea anevrismului, ruptură tardivă și disecție. Dacă grefa endovasculară precoce a disecției necomplicate de tip B modifică istoria naturală a acestei boli este în curs de investigare. Studiul INSTEAD (Investigation of STEnt Grafts in Patients With Type B Aortic Dissection) a repartizat aleatoriu 140 de pacienți cu disecție cronică de tip B stabilă, necomplicată, la grefa endovasculară versus terapia medicală. o rată semnificativ mai mare de remodelare aortică, inclusiv tromboză de lumen fals și expansiune adevărată a lumenului (91% față de 19% pentru TEVAR față de terapia medicală)⁶⁹ (Fig. 57-23). Mai mult de 20% dintre pacienții repartizați aleatoriu la o terapie medicală optimă au fost supuși ulterior TEVAR din cauza măririi anevrismului aortei după disecție.⁵⁰ Studiul ADSORB (A European Study on Medical Management Versus TAG Device + Medical Management for Acute Uncomplicated Type B Dissection) va înrola pacienți cu acută necomplicată de tip B, va compara pacienții cu disecție acută necomplicată, va compara terapia cu TEVAR de tip B și va analiza în Europa, va compara disecția medicală și va analiza, inclusiv tromboza lumenului fals, dilatarea aortei, ruptura și mortalitatea generală și legată de disecție după 1 an și 3 ani.

Management medical definitiv

După cum sa discutat mai devreme, mulți pacienți au nevoie de mai mulți agenți antihipertensivi pentru a-și controla tensiunea arterială în mod acut, dar tensiunea arterială

cade adesea în primele câteva zile pe măsură ce răspunsul inflamator se rezolvă. Persistența hipertensiunii arteriale severe sau semnele de ischemie renală ar trebui să determine evaluarea pentru afectarea arterei renale. Pacientul trebuie supravegheat îndeaproape pentru sindroamele de malperfuzie care implică viscerele sau extremitățile și pentru semne de ruptură aortică. Ischemia mezenterică poate fi dificil de identificat, iar recunoașterea acestei complicații grave necesită vigilență.⁷⁰

Terapie pe termen lung și urmărire

Ratele de supraviețuire pe termen scurt și lung pentru disecția de aortă de tip A au variat între 52% și 94% la 1 an și între 45% și 88% la 5 ani.^{14,36} Alții au raportat că pacienții cu disecție de tip A care supraviețuiesc intervenției chirurgicale au rate de supraviețuire de aproximativ 90% la 1 an, 75,1 și 5% la 1 an, 75% și 5% la 54 ani. Rata de supraviețuire actuarială la 10 ani la pacienții cu disecție acută de aortă care au supraviețuit spitalizării

inițiale în diferite studii a variat între 30% și 60%. Într-un studiu unic de urmărire pe termen lung după disecția de aortă de tip A, rata de supraviețuire la 10 ani a fost de 55%, iar rata de supraviețuire la 20 de ani a fost de 30%.⁵⁹

Pacienții tratați medical cu disecție de aortă de tip A au o rată a mortalității foarte ridicată, cu rate de deces de peste 50% raportate devreme după diagnostic. Există puține informații în literatura de specialitate despre istoria naturală și managementul disecției de aortă cronică de tip A. Unele studii raportează o supraviețuire neplăcută numai cu terapie medicală, chiar și la pacienții care supraviețuiesc spitalizării inițiale, dar rate de supraviețuire și externare de 41% au fost raportate la un grup de pacienți gestionați medical cu disecție de aortă de tip A.²⁸ Într-o serie, doar două treimi dintre pacienții care au supraviețuit spitalizării pentru disecție acută de aortă de tip A cu terapie medicală sunt încă în viață la câțiva ani la doar 3 ani. stadiu subacut și ar trebui să fie supuși unei intervenții chirurgicale. Ocazional, se descoperă incidental pacienții cu o disecție cronică de tip A în cadrul unei evaluări pentru regurgitare aortică sau o aortă ascendentă dilatată. În general, cei mai mulți au susținut tratamentul chirurgical pentru toți candidații adecvați cu disecție cronică de tip A, dar unii au rezervat intervenția chirurgicală pentru cei cu dilatarea anevrismală a aortei ascendente, regurgitare aortică sau o vârstă relativ fragedă. Rata mortalității în spital asociată cu terapia chirurgicală pentru disecția cronică de aortă de tip A variază de la 8% la 17%, în funcție de serie.

Ratele de supraviețuire pe termen lung la pacienții cu disecție acută de tip B variază de la 56% la 92% la 1 an și de la 48% la 82% la 5 ani.⁷² Aceste studii au inclus rapoarte uniccentrice cu criterii de înscriere eterogene și lipsa terapiei endovasculare. Cu toate acestea, constatările la urmărirea pe termen lung după disecția de aortă de tip B sunt mai proaste decât după disecția de tip A, cu aproximativ unul din patru pacienți decedând în decurs de 3 ani.³⁷ Studiile anterioare au demonstrat că multe decese în urmărire sunt legate de complicații ulterioare aortice, cum ar fi ruptura, extinderea disecției și riscurile asociate intervenției chirurgicale subvece vasculare. Un studiu IRAD a raportat ratele de supraviețuire la 3 ani ale pacienților externați după spitalizarea inițială pentru disecție acută de aortă de tip B. Ratele de supraviețuire la pacienții tratați medical, chirurgical sau cu terapie endovasculară au fost de $78 \pm 7\%$, $83 \pm 19\%$ și, respectiv, $76 \pm 25\%$.³⁷

Principiile managementului pe termen lung după disecția aortică includ terapia medicală, precum și terapia antihipertensivă; screening-ul pacientului și rudelor de gradul I pentru tulburări declanșate genetic asociate cu disecția aortică; imagistica serială a aortei în timp; modificări ale stilului de viață; și educație.

Un obiectiv important de management pe termen lung după disecție este tratarea hipertensiunii arteriale, cu un obiectiv al tensiunii arteriale mai mic de 120/80 mm Hg la majoritatea indivizilor. Studiile anterioare au demonstrat o creștere a morbidității și mortalității tardive la pacienții cu disecție și hipertensiune arterială slab controlată.^{72,73} Beta-blocantele sunt medicamentele de primă alegere datorită efectului lor asupra stresului aortic și dP/dt și sunt recomandate chiar și în absența hipertensiunii.¹⁴ Blocarea angiotensinei poate proteja împotriva complicațiilor aortice tardive. Într-un raport

observațional nerandomizat de la IRAD, agenții de blocare a canalelor de calciu au fost asociate cu o morbiditate redusă la pacienții tratați medical cu disecție.⁷⁴ Nu se știe dacă aceștia sau agenții antihipertensivi alternativi au un rol unic în managementul după disecție. Renunțarea la fumat și modificarea factorilor de risc pentru boala aterosclerotică sunt de asemenea importante în management.¹⁴

Deși majoritatea pacienților care suferă de disecție acută de aortă au hipertensiune arterială subiacentă, doar o mică parte dintre pacienții hipertensivi suferă vreodată o disecție. Mulți pacienți cu disecție se vor descoperi în cele din urmă a avea o predispoziție genetică subiacentă la boala aortică. Unele au caracteristici sindromice recunoscute ca MFS sau LDS; caracteristicile acestor tulburări trebuie căutate la examinare. Recunoașterea ectaziei durale - lărgirea sau mărirea canalului dural, de obicei în coloana vertebrală lombosacrală - pe CT sau RMN indică adesea un sindrom de anevrism genetic subiacent (cum ar fi MFS sau LDS) (Fig. 57-24). Unii pacienți vor avea un BAV subiacent, o afecțiune familială în 9% din cazuri; alți pacienți vor avea TAA familiale sau sindroame de disecție. Studiile cuprinzătoare ale familiei au recunoscut că 20% dintre indivizii cu AAT sau disecție au o altă rudă de gradul I cu boală de aortă toracică.¹⁴ Astfel, indivizii cu disecție aortică ar trebui să fie evaluați pentru o tulburare genetică și toate rudele de gradul I ar trebui evaluate pentru boala TAA.¹⁴

Managementul pe termen lung după disecție include, de asemenea, imagistica regulată a aortei și a ramurilor sale pentru complicații, în special mărirea anevrismului (Fig. e57-18). Arcul distal și aorta descendentă proximală sunt zonele cu cel mai mare risc de formare tardivă a anevrismului după disecția acută de aortă de tip A.²⁸ În unele serii, între 2% și 13% dintre pacienți necesită reintervenție în 5 ani,²⁸ în timp ce alții raportează o rată mult mai mare. Riscul asociat cu intervenții chirurgicale sau intervenții repetate la 10 ani după disecția de aortă de tip A variază de la 16% la 25%.⁴⁶ Reoperarea poate fi necesară din cauza formării anevrismului la locul disecției, disecției recurente, rupturii, formarea anevrismului la un loc îndepărtat, dehiscenta grefei sau

o

r+

3"

0)

> o

fh

CD

FIGURA e57-18 Mărirea anevrismală progresivă a aortei descendente în urma disecției aortice de tip B. A, CT care demonstrează disecția aortică acută de tip B (săgeată). B, Lumenul fals (săgeata) s-a dilatat la 1 an după disecția acută. C, Mărirea în continuare a lumenului fals (săgeată) cu mărirea anevrismului la 3 ani după disecția acută.

formarea pseudoanevrismului, insuficiența valvei aortice sau infecție. Protocoalele tipice de urmărire după disecția acută includ imagistica cu CT sau MRA la 1 până la 3, 6, 12, 18 și 24 de luni, cu intervale în funcție de dimensiunea aortei și de modificările dimensiunii aortei în timp. Un avantaj al MRA pentru urmărirea pe termen lung este evitarea expunerii repetate la radiații. După aceea, este importantă o reevaluare cel puțin o dată pe an pentru a verifica dilatarea anevrismului sau extinderea lumenului fals (Fig. e57-18).

Factorii de risc pentru formarea tardivă a anevrismului includ dilatarea aortică, hipertensiunea arterială, nerezecția lumenului fals, diametrul fals al lumenului mai mare și tromboza lumenului fals parțial^{28,75}. Creșterea presiunii poate apărea în lumenul fals în contextul trombozei parțiale din cauza lipsei de rupturi distale de reintrare și poate duce la expansiune ulterioară și risc crescut de rupere.³⁷ În plus, trombul de lumen fals poate provoca hipoxemie a peretelui arterial și poate duce la slăbirea localizată a peretelui. Proiecțiile asemănătoare ulcerului (pungi localizate pline cu sânge) care ies în lumenul fals trombozat pe CT sunt asociate cu evenimente aortice tardive.⁷⁵ Dacă intervenția endovasculară este utilizată ca terapie primară

pentru anumiți pacienți cu disecție necomplicată de tip B le va modifica istoria naturală este necunoscută. Până în prezent, studiile de disecții de tip B subacute și cronice nu au arătat beneficii asupra mortalității în urma plasării profilactice a stentului endovascular.^{14,69}

Multe decese tardive în urma unei intervenții chirurgicale pentru disecția aortă rezultă din ruptura aortei la locul disecției anterioare sau din ruptura unui alt anevrism la un loc îndepărtat. Aneurismele legate de expansiunea lumenului fals au pereți relativ subțiri și prezintă un risc mai mare de rupere decât aneurismele ateromatoase. Astfel, supravegherea

continuă a întregii aorte cu tratament chirurgical (sau endovascular atunci când este cazul) al anevrismelor la praguri de dimensiune adecvată este importantă pentru supraviețuirea pe termen lung. Momentul reparației chirurgicale pentru implicarea anevrismală a aortei reziduale depinde de mai mulți factori, inclusiv vârsta pacientului și starea medicală generală, afecțiunile comorbide, procesul bolii de bază, rata de mărire a anevrismului și dimensiunea absolută a aortei. În general, când diametrul aortei descendente după disecție depășește 5,5 cm sau viteza de expansiune aortică depășește 1 cm/an, se recomandă evaluarea chirurgicală pentru reparare.^{14,28} La pacienții cu risc chirurgical relativ mai mic și la cei cu anumite boli de AAT declanșate genetic, repararea la un diametru aortic de 5 până la 5 cm poate fi adecvată.

Modificările stilului de viață sunt necesare după disecția de aortă. Activitățile izometrice, inclusiv ridicarea greutăților, duc la creșterea tensiunii arteriale și la stresul peretelui aortic. Mulți indivizi trebuie să își schimbe locul de muncă, să își modifice activitățile de muncă sau să fie considerați cu dizabilități ca urmare a disecției aortice și/sau a bolii aortice subiacente din cauza limitărilor impuse activității fizice.

VARIANTE DE DISECȚIE AORTICĂ

În plus față de disecția aortică acută, IMH aortică și PAU sunt incluse în sindroamele aortice acute (vezi Fig. 57-9). Aceste tulburări pot fi identice cu disecția clasică de aortă în manifestările lor și pot provoca dureri acute în piept sau spate, dar au diferențe importante în imagistica și managementul lor. IMH este asociată cu mulți dintre aceiași factori de risc ca și disecția clasică de aortă, în timp ce PAU este mai frecventă în aorta descendentă și este asociată cu calcificări grele și ateroscleroză.

La aproximativ 5% până la 10% dintre pacienții cu sindroame aortice acute din seria Western, se dezvoltă un hematom în stratul medial al peretelui aortic, fără nicio dovadă de lambou intimal sau lumen fals vizualizat la imagistică sau la intervenții chirurgicale sau autopsie.⁷⁶ Aceste disecții „necomunicante” sunt etichetate ca IMH aortice. IMH pare să rezulte din ruptura primară a vaselor vasorum și hemoragia murală ulterioară, deși unii dezbate această teorie și susțin că mici defecte intimale nevizualizate stau la baza IMH. În IRAD, aproximativ 6% din „disecțiile” de aortă au fost clasificate ca IMH.⁷⁶ În studiile asiatice, aproximativ 25% din sindroamele aortice acute se califică drept IMH, sugerând astfel o diferență geografică în incidența IMH.^{77,78} În comparație cu disecția clasică de aortă, pacienții cu IMH sunt mai în vârstă și mai probabil să aibă o disecție descendentă.

IMH este clasificată ca tip A sau tip B în conformitate cu aceeași schemă de clasificare ca cea utilizată pentru disecția clasică de aortă. Simptomele și factorii de risc asociați cu IMH sunt similare cu cele ale disecției de aortă, predominând durerile toracice și/sau de spate acute. Apropierea IMH de adventice poate explica coexistența frecventă a efuziunii pleurale și pericardice și stă la baza riscului mai mare de ruptură aortică ulterioară asociat cu IMH. Creșterea IMH poate duce la insuficiență aortică, hemopericard sau ruptură.

Studiile imagistice utile pentru diagnosticarea IMH includ TEE, CT și RMN. Caracteristicile TEE ale IMH includ îngroșarea focală semilună sau circumferențială a peretelui aortic, un lumen aortic excentric, calcificarea intimală deplasată și zone de echolucență în interiorul peretelui aortic (Fig. e57-19, Video 57-18). Nu există dovezi de lambou intimal, lumen fals sau flux în peretele aortic. Grosimea peretelui aortic la pacienții cu IMH variază de la 5 la 25 mm. La CT fără contrast, IMH apare ca o zonă de mare atenuare în peretele aortei (Fig. e57-20), în timp ce la CT cu contrast, peretele aortic demonstrează o atenuare scăzută (deoarece nu intră material de contrast în perete) (Fig. 57-25). RMN-ul demonstrează îngroșarea focală a peretelui aortic, cu contrast de fază și ecocardiografie în gradient care demonstrează lipsa fluxului în peretele aortic (Fig. e57-21). Intensitatea ridicată a semnalului la imagistica ponderată T2 poate fi vizualizată din cauza sângelui în peretele aortic cu IMH acut, dar intensitatea semnalului variază în funcție de vârsta hemoragiei. Aortografia are o sensibilitate scăzută pentru detectarea IMH în măsura în care boala implică peretele aortic și nu lumenul.

Diferit de un anevrism cu tromb mural, IMH are un lumen neted și un perete curbiliniu (Fig. 57-25). În anumite cazuri, diferențierea IMH de disecția aortică cu tromboză a lumenului fals, tromb mural în cadrul unui anevrism de aortă sau ateroscleroza aortică severă poate fi dificilă. Pe TEE, identificarea intimei - adesea calcificate și ecodense - ajută la realizarea acestei distincții. Îngroșarea sub intime sugerează IMH, în timp ce îngroșarea deasupra

FIGURA 57-25 Scanarea CT cu substanță de contrast care demonstrează IMH de tip A a aortei. De remarcat hematoma circumferențial care implică aorta ascendentă (săgețile negre) și hematoma semilună care implică aorta descendentă (săgețile albe).

intimă (pe partea luminală) apare cu formarea unui tromb mural într-un anevrism. Spre deosebire de ateroscleroza aortică, IMH nu este asociată în mod obișnuit cu neregularități difuze în suprafața intimei aortice decât dacă este legată de un ulcer penetrant. Soarta IMH poate varia, incluzând progresia către disecția aortică acută „clasică” sau ruptura de aortă, rezoluția completă a hematomului fără nicio dovadă a tulburării la imagistica de urmărire, „persistența” fără progresia hematomului și dilatarea progresivă a aortei și formarea anevrismului.

Studiile timpurii din Europa de Vest și Statele Unite au raportat că pacienții cu IMH de tip A prezentau un risc ridicat de complicații, inclusiv disecție aortică (25% până la 50%), hemopericard și ruptură, cu o mortalitate de peste 30% numai cu terapie medicală chirurgicală. IMH de tip B este asociată cu rate mai scăzute de mortalitate — 10% până la 13% cu terapie medicală și 15% cu reparații chirurgicale.⁷⁸ Chirurgia cardiacă pentru IMH de tip B este rezervată complicațiilor cum ar fi progresia, ruptura iminentă sau ruptura. IMH

descendentă poate progresa spre disecție sinceră și formare tardivă a anevrismului sau poate fi reabsorbită complet (Fig. e57-22).

Rapoartele din Japonia și Coreea de Sud au sugerat o abordare mult diferită a managementului IMH de tip A - și anume, terapia medicală, imagistica serială și observarea atentă cu spitalizare prelungită ca strategie inițială.⁷⁷ Într-o serie de 101 pacienți cu IMH de tip A din Coreea, 16 au fost operați de urgență pentru instabilitate hemodinamică și 85 au fost tratați inițial cu terapie medicală. Pacienții tratați medical au suferit studii imagistice săptămânale, spitalizare prelungită și intervenții chirurgicale întârziate (la 29% dintre pacienți) la o medie de 27 de zile și au avut o rată a mortalității de 4%. Predictorii rezultatelor adverse la acești pacienți au inclus sincopa, diametrul aortic mărit (>55 mm) și grosimea crescută a hematomului (>16 mm).⁷⁷

Cu această abordare, totuși, mulți pacienți cu IMH de tip A au progresat spre disecție sinceră, hemopericard sau ruptură necesitând o intervenție chirurgicală de urgență (Fig. e57-23). Cu strategia terapiei medicale pentru IMH ascendent, 30% dintre pacienții tratați inițial medical și mai mult de 50% dintre pacienții cu IMH per total sunt supuși în cele din urmă reparații chirurgicale.⁷⁶⁻⁷⁹ În IRAD, din 64 de pacienți cu IMH ascendent, 10 au fost tratați medical, cu o rată a mortalității de 40% secundară la ruptură, pacienți cu disecție IMH de tip A^{73,66,77} sau în serie. au fost operați imediat, 28 au fost supuși terapiei medicale inițiale cu conversie ulterioară la reparație chirurgicală (33% dintre ei au progresat spre disecție acută), iar 1 pacient a fost tratat medical cu rezoluția IMH.⁸⁰

Având în vedere potențialul de complicații imprevizibile și catastrofale, majoritatea autorităților continuă să recomande terapia chirurgicală imediată pentru IMH de tip A la pacienții cu risc rezonabil și management medical pentru pacienții cu IMH de tip B.^{14,76} Managementul IMH localizat arcade trebuie să fie individualizat, unii susținând terapia medicală inițială pentru acest grup. Rezoluția completă a IMH de tip B a fost descrisă în mai mult de 50% în unele serii, în timp ce altele au progresat la disecție, ruptură sau formare tardivă a anevrismului. Predictorii rezoluției IMH de tip B au inclus vârsta mai tânără, diametrul aortic mai mic (<4 până la 4,5 cm), grosimea hematomului mai mică de 1 cm și utilizarea postoperatorie a beta-blocantelor.^{76,81}

Ulcerul aortic aterosclerotic penetrant

În PAU, o leziune aterosclerotică pătrunde prin lamina elastică internă în medii, adesea asociată cu un grad variabil de formare a IMH.⁸² PAU-urile pot duce la formarea de pseudoanevrism, ruptură aortică sau anevrism tardiv. Ulcerele aortice pot fi unice sau multiple și variază între 5 și 25 mm în diametru și 4 până la 30 mm în adâncime. PAU sunt mai frecvente în aorta toracică și abdominală decât în arcada sau aorta ascendentă.

PAU apar la 2% până la 7% dintre pacienții simptomatici cu suspiciune de sindrom aortic acut.^{81,83} Pacienții cu PAU sunt de obicei vârstnici

Boli ale aortei

FIGURA e57-19 ETE de IMH aortă de tip B acut (săgeți). A, Vedere pe axa scurtă a aortei descendente care demonstrează îngroșarea tipică în semilună a peretelui aortic cu IMH. B, Vedere longitudinală a aortei care demonstrează IMH.

FIGURA e57-20 CT fără contrast care evidențiază IMH de tip B cu îngroșare semilună a peretelui aortic (săgeți) și revărsat pleural stâng asociat.

FIGURA e57-21 RMN de tip A IMH al aortei. Îngroșarea semilună a hematomului peretelui aortic este indicată cu săgeți.

VIDEO 57-18

Ecocardiograma transesofagiană a unui hematom intramural al aortei. Observați îngroșarea semilună a peretelui aortic.

FIGURA e57-22 A, Scanarea CT cu contrast a unui pacient cu MFS și IMH acută de tip B (săgeată). B, CT 3 luni mai târziu demonstrând reabsorbția completă a IMH de tip B cu aspect normal al aortei descendente (săgeată).

FIGURA e57-23 Scanarea CT cu substanță de contrast a unui pacient care a progresat la 3 zile după IMH acută de tip A (RMN al pacientului din Fig. e57-22) până la disecția clasică de aortă de tip A (săgeată neagră) cu ruptură aortică și hemopericard (săgeată albă).

cu multipli factori de risc coronarian și boli vasculare coexistente. Mulți pacienți au concomitent dilatarea anevrismală a aortei în altă parte, în special în aorta abdominală.⁸² Chiar dacă până la 25% dintre PAU sunt găsite incidental în studiile imagistice, simptomele tipice ale PAU includ dureri toracice sau de spate acute, similare în descriere cu cea a disecției aortice clasice. Deși PAU pot duce la disecția aortică, majoritatea pacienților nu prezintă regurgitare aortică, deficit de puls sau ischemie viscerală.

Tehnicile de imagistică pentru PAU includ CT, RMN, TEE și aortografie. Rezultatele CT includ ulcerarea aortică focală, IMH asociată și o intimă deplasată calcifiată (Fig. 57-26). În mod obișnuit, în cazul aterosclerozei grele, apare o pușcă asemănătoare unui crater cu margini neregulate (Fig. e57-24A). CT poate demonstra, de asemenea, revărsări pleurale, hemoragie mediastinală, anevrisme coexistente, ruptură conținută, pseudoanevrism și ruptură deschisă. Majoritatea pacienților au un anumit grad de formare a IMH. CTA a identificat ruptura plăcii aterosclerotice la nivelul arcului aortic distal în unele cazuri de IMH.⁸¹ Când o PAU este asociată cu disecția aortică, disecția implică adesea un segment scurt de aortă și are un lambou intimal gros. Constatările RMN la pacienții cu PAU includ zone localizate cu intensitate ridicată a semnalului în peretele aortei în concordanță cu IMH, îngroșarea focală a intimei și proiecții asemănătoare ulcerului. ETE demonstrează ateroscleroză aortică cu ulcerare focală a intimei, adesea cu hematoc.

PAU au o istorie naturală incertă, cu variabilitate în literatură în funcție de selecția pacientului. O PAU poate „stabiliza” sau poate duce la complicații, inclusiv IMH, embolizare distală, ruptură aortică, pseudoanevrism (ruptură conținută), disecție aortică sau dezvoltarea unui anevrism sacular sau fusiform. Într-un studiu, rata anuală de creștere a PAU a fost de 0,31 cm/an. Unii cercetători raportează mărirea treptată a aortei și o

incidență scăzută a complicațiilor acute sau care pun viața în pericol, în timp ce alții raportează o incidență ridicată a complicațiilor acute.^{81,83} Pacienții cu PAU necesită un management individualizat. În general, pacienții cu PAU ascendente sunt supuși rezecției chirurgicale. Pacienții stabili cu PAU de tip B pot fi gestionați medical, cu urmărire atentă și imagistică în serie.⁸³ Pacienții care au o PAU asimptomatică descoperită întâmplător ar trebui să fie supuși unor studii imagistice în serie pentru a documenta stabilitatea.⁸² Pacienții cu durere refractară sau recurentă au un risc crescut de progresie a bolii. Cei cu o creștere rapidă a dimensiunii aortice sunt expuși riscului de ruptură și ar trebui să fie supuși unui tratament invaziv, de obicei cu stent-grefe endovasculare.^{14,81} Segmentul scurt implicat și populația de pacienți cu risc ridicat fac repararea endovasculară o tehnică preferată pentru mulți (Fig. e57-24B, C). Endoscurgerile complică frecvent repararea endovasculară a PAU din cauza aterosclerozei dense, a trombului mural și a arhitecturii neregulate a peretelui aortic.⁸² Indicațiile pentru intervenția chirurgicală sau TEVAR pot include dezvoltarea hemoragiei, hematom periaortic, pseudoanevrism în expansiune, formarea anevrismului sacular, durere continuă sau alți factori de predicție a bolii, creșterea grosimii sau a bolii.⁸⁴ Cratere ulcerose mai mari de 20 mm în diametru sau 10 mm în adâncime, creșterea hematomului aortic și creșterea revărsat pleural. O abordare mai agresivă poate fi necesară pentru PAU de tip B decât pentru disecția clasică de tip B, având în vedere riscul crescut de ruptură.

SINDROME DE AORTOARTERITĂ

Infecții bacteriene ale aortei

Anevrismele de aortă infectate sunt o afecțiune rară, dar letală și reprezintă mai puțin de 1% din toate anevrismele supuse intervenției chirurgicale.⁸⁵ Infecția poate rezulta din răspândirea contigă din țesuturile toracice adiacente, cum ar fi mediastinita, abcesul, ganglionii infectați, empiem sau abcesul paravertebral. Alte cauze includ emboliile septice din endocardită și diseminarea hematogenă a bacteriilor în contextul sepsisului sau abuzului de droguri intravenoase. Infecția apare cel mai adesea într-o aortă bolnavă, fie că este anevrismală, aterosclerotică sau traumatizată ca urmare a unei canulări sau suturi anterioare a aortei.¹⁴ Chiar dacă boala poate fi insidioasă la debut, poate avea, de asemenea, un curs fulminant cu rupturi frecvente de anevrism (>50%) și o rată mare a mortalității (>50%).²⁵ Tratamentul implică rezecția anevrismului, debridarea țesuturilor moi infectate, antibiotice și reconstrucția arterială. Majoritatea pacienților sunt tratați prin grefa aortică in situ, în timp ce alții sunt supuși by-pass extra-anatomic. Reparația endovasculară se realizează selectiv la pacienții cu risc crescut.⁸⁶

Triada clasică a unui anevrism de aortă infectat include febra; dureri abdominale, de spate sau toracice; și o masă sensibilă pulsatilă. Majoritatea pacienților, totuși, nu au aceste constatări patognomonice. Pacienții sunt febrili, au leucocitoză și au o rată mare de sedimentare a eritrocitelor. Majoritatea au hemoculturi pozitive, dar la unii organismul se stabilește numai în momentul reparării operatorii prin cultură și colorație Gram a peretelui aortic. Pacienții tind să aibă afecțiuni comorbide, inclusiv diabet și boli cronice, stări de imunocompromisă subiacente sau terapie cronică cu steroizi. Mulți au suferit recent

operații gastrointestinale sau proceduri invazive. Aneurismele infectate implică cel mai frecvent aorta infrarenală, aorta paraviscerală și juxtarală fiind implicate mai rar. AAT infectate sunt rare, afectează cel mai frecvent aorta descendentă și sunt de obicei însoțite de ruptură sau pseudoanevrism.⁸⁵ Infecțiile grefelor protetice de aortă apar la 1% până la 2% și sunt caracterizate prin dureri abdominale sau de spate și febră, iar eroziunea grefă-enterică și fistula sunt frecvente.

Cele mai frecvente microorganisme asociate cu aneurismele de aortă infectate includ *Staphylococcus aureus* și speciile *Salmonella*, dar pot apărea infecții cu bacili și ciuperci gram-negativi. Chiar dacă *Salmonella* poate infecta un aneurism aortic aterosclerotic subiacent, acest microb poate pătrunde direct într-o intimă intactă a peretelui aortic normal și poate duce la formarea de arterită și aneurism. Astfel, trebuie întotdeauna să suspectăm înșămânțarea aortică subiacentă atunci când apare bacteriemia cu *Salmonella*.

CT, RMN și aortografia pot fi diagnostice la pacienții cu aneurisme aortice infectate, iar aneurismele saculare sunt cele mai frecvente. Caracteristicile CT includ perturbarea calcificării, îngroșarea neregulată a peretelui, o masă periaortică, îmbunătățirea marginii și eșuarea periaortică. Prezența gazelor și a eroziunii corpului vertebral este foarte sugestivă pentru infecție. Fistulele aortocave sau aortoenterice pot complica aneurismele infectate. Aneurismele infectate se pot extinde rapid și au tendința de a se rupe, de unde și importanța diagnosticului. Deoarece majoritatea aneurismelor descendente sau abdominale sunt aterosclerotice, lipsa de calciu într-o aortă implicată poate sugera un aneurism infectat. Caracteristicile RMN ale aneurismelor infectate includ o masă de țesut moale, retenție de lichid de eşuat și îmbunătățirea marginii. Nuclear

FIGURA e57-24 A, CT cu substanță de contrast care demonstrează o PAU acută cu pseudoanevrism focal (săgeată) care implică aorta descendentă proximală. Aorta este puternic calcifiată. B, CT cu contrast după repararea endovasculară a unei PAU simptomatice (săgeată). C, Reconstrucție CT tridimensională după repararea PAU demonstrată anterior în A și B.

Au fost, de asemenea, utilizate studii de medicină cu scanări ale globulelor albe marcate cu indiu.

Anevrismele de aortă infectate netratate se extind în general și în cele din urmă se rup, adesea cu progresie rapidă. Salmonella și alte infecții gram-negative au o tendință mai mare de ruptură precoce și deces. Mortalitatea totală din anevrismele de aortă infectate depășește 50% numai cu terapia medicală. Tratamentul AAA infectate implică excizia sau excluderea țesutului aortic infectat, bypass in situ sau extra-anatomic al aortei și ramurilor, debridarea țesutului periaortic infectat și terapie cu antibiotice prelungită. Multe anevrisme infectate se află în locații care nu pot fi supuse reconstrucției extra-anatomice convenționale. Când AAA infrarenale sunt asociate cu purulență aortică și periaortică extinsă, se efectuează bypass extra-anatomic. Bypass-ul in situ este mai frecvent efectuat în cazul anevrismelor suprarenale sau anevrismelor infrarenale cu purulență minimă. Serii chirurgicale recente au raportat o mortalitate operatorie de „2% până la 2”%.⁸⁵

Într-o serie de 32 de pacienți cu anevrisme de aortă infectate, 25 au suferit reparații deschise, cu o rată a mortalității de 2% (față de 57% doar cu terapia medicală).⁸⁵ Deoarece mulți pacienți au un risc mare de complicații ale intervenției chirurgicale pentru anevrismele de aortă infectate, unii susțin repararea endovasculară pentru pacienții selectați, care nu sunt potriviți ca reparație deschisă sau deschisă ca reparație definitivă sau deschisă. terapie.⁸⁶ Ratele de supraviețuire au fost de 80% la 30 de zile și de 50% la 1 an după tratamentul endovascular al cazurilor selectate de anevrisme aortice infectate.⁸⁶

Infecțiile cu stent-grefe protetice sunt mai puțin frecvente, iar incidența lor reală este necunoscută. Pot apărea pseudoaneurism și expansiune și ruptură anevrismului. Tratamentul include îndepărtarea stentgrefului infectat. Strategia tradițională de reparare a fost bypass-ul axilofemoral cu excizia totală a grefei și supracuserea bontului de aortă, dar recent, grefarea in situ îmbibată cu antibiotic a fost folosită mai des.⁸⁷

TUMORI PRIMARE ALE AORTEI

Tumorile care afectează aorta toracică de cele mai multe ori apar secundar din invazia directă de către cancerul adiacent sau metastazele, în special din plămâni și esofag.^{4,88} Tumorile primare de aortă sunt foarte rare, prezintă adesea embolie sau obstrucție arterială și sunt de obicei nebănuite până când analiza histologică dezvăluie malignitate. Vârsta medie la diagnostic este de 60 de ani, cu preponderență masculină.⁸⁸ Factorii de risc pentru tumorile aortice sunt necunoscuți, deși pot contribui radioterapia anterioară, protezele și ateroscleroza. Aceste tumori sunt cel mai frecvent localizate în aorta toracică descendentă și abdominală. Simptomele inițiale includ durere, embolie (la creier, picioare sau viscere), claudicație intermitentă, hipertensiune renovasculară, ischemie viscerală sau simptome constituționale. Mai rar, aceste tumori pot provoca complicații hemoragice sau invadează structurile adiacente. Au fost descrise trei categorii de tumori: intraluminale (polipoide), intimale și adventițiale (murale). Tumorile intraluminale și intimale sunt cele mai frecvente.

Aceste tumori se răspândesc de-a lungul peretelui interior al aortei și pot apărea polipoide la imagistică. Ele pot fi însoțite de embolizare arterială acută, embolul fiind un amestec de tumoră și tromb, sau pot duce la obstrucția arterială sau implicarea arterelor viscerale. Pot apărea embolii metastatice pe scară largă. Tumorile adventițiale (murale) sunt rare și cresc pentru a implica țesutul periaortic și organele adiacente.

Tumorile aortice sunt de origine mezenchimală și includ sarcomul intimal, histiocitomul fibros malign, angiosarcomul, leiomiosarcomul și sarcomul nediferențiat. CT poate detecta tumorile intimale (Fig. 57-27), dar rezultatele le pot imita pe cele ale ateromului proeminent. RMN-ul este considerat cea mai fiabilă modalitate imagistică pentru diagnostic și poate face diferența între tumoră și materialul ateromatos. Constatările la aortografie sunt nespecifice și le imită pe cele ale unui anevrism sau tromb mural. Dacă nu sunt prezente metastaze, se recomandă rezecția cu înlocuire a grefei protetice. Din cauza dificultății de a obține marje largi, tumorile pot recidiva local. Tratamentul paliativ al tumorilor obstruative include endarterectomia, grefe endovasculare și bypass extra-anatomic. Chimioterapia și radioterapia au fost utilizate în unele cazuri cu succes limitat. Supraviețuirea medie este de aproximativ 1 an, iar tumorile adventițiale (murale) au un prognostic mai bun decât tumorile intimale. La pacienții tratați chirurgical, ratele de supraviețuire la 3 și 5 ani au fost raportate a fi „%, respectiv 8%.88 Mixoamele benigne și fibromixoamele sunt mult mai puțin frecvente decât tumorile maligne de aortă.

PERSPECTIVE DE VIITOR

S-au făcut progrese extraordinare în îmbunătățirea înțelegerii noastre a mecanismelor de bază, a bazelor genetice și a căilor de semnalizare celulară implicate în boala anevrismului aortic. Aceste noi mecanisme ale bolii identifică căi potențiale pentru intervenția farmacologică. Studii internaționale mari de terapie medicamentoasă, în curs de desfășurare, pot conduce la prevenirea eficientă a bolii TAA în anumite sindroame genetice. Acest progres se poate traduce în aplicații pentru multe alte sindroame de anevrism și ar putea schimba istoria naturală a bolii.

Publicarea ghidurilor pentru boala aortică toracică a sporit gradul de conștientizare cu privire la evaluarea și tratamentul acestor tulburări. Registrele mari - inclusiv IRAD, GERAADA și GenTAC (Aneurisme de aortă toracică și afecțiuni cardiovasculare declanșate genetic) - oferă platforme clinice și translaționale importante pentru înțelegerea mecanismelor de bază, a caracteristicilor clinice și a rezultatelor tratamentului în boala aortică.

Progresele în imagistica aortei structural și funcțional cu tehnici de înțelegere a forțelor biomecanice, a caracteristicilor fluxului în patru dimensiuni și a activității biologice în peretele aortic sunt promițătoare în înțelegerea și gestionarea pacienților cu boală aortică. În cele din urmă, progresele în abordările chirurgicale, endovasculare și hibride ale terapiei au transformat managementul bolii aortice foarte complexe și au scăzut morbiditatea și mortalitatea asociate cu procedurile aortice elective și de urgență.

Referințe

Anevrism de aortă abdominală

' Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al: Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for vascular surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 4'(Suppl '):S', 20'1.

Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL și colab.: Îngrijirea pacienților cu anevrism de aortă abdominală: ghidurile de practică ale Societății pentru Chirurgie Vasculară. J Vasc Surg 50:S2, 2009.

Golledge J, Norman PE: Starea actuală a managementului medical pentru anevrismul de aortă abdominală. Ateroscleroza 2'7:57, 20''.

Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP și colab: Aceeași variantă de secvență pe 9p21 se asociază cu infarctul miocardic, anevrism aortic abdominal și anevrism intracranian. Nat Genet 40:217, 2008.

Dangas G, O'Connor D, Firwana B și colab.: Repararea grefă a stentului deschis versus endovascular a anevrismelor de aortă abdominală: o meta-analiză a studiilor randomizate. JACC Cardiovasc Interv 5:1071, 2012.

Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC și colab: Comparația pe termen lung a reparației endovasculare și deschise a anevrismului aortic abdominal. N Engl J Med 367:1988, 2012.

McPhee J, Eslami MH, Arous EJ, et al: Tratatamentul endovascular al anevrismelor de aortă abdominală rupte în Statele Unite (2001-2006): Un beneficiu semnificativ de supraviețuire față de repararea deschisă este asociat independent cu volumul instituțional crescut. J Vasc Surg 49:817, 2009.

Mayer D, Aeschbacher S, Pfammatter T, și colab: Înlocuirea completă a reparației deschise pentru anevrismele de aortă abdominală rupte prin repararea anevrismului endovascular: o experiență de 14 ani în două centre. Ann Surg 256:688, 2012.

Veith FJ, Lachat M, Mayer D și colab.: Experiență colectată în lume și un singur centru cu tratamentul endovascular al anevrismelor de aortă abdominală rupte. Ann Surg 250:818, 2009.

Anevrism aortic toracic

Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA: Istoria naturală a anevrismelor de aortă toracică. J Vasc Surg 56:565, 2012.

Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS: Terapia medicală a anevrismelor de aortă toracică: Suntem acolo? Circulație 124:1469, 2011.

Doyle JJ, Gerber EE, Dietz HC: Perturbarea dependentă de matrice a semnalizării TGFbeta și a bolii. FEBS Lett 586:2003, 2012.

Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC și colab.: Nozologia Ghent revizuită pentru sindromul Marfan. J Med Genet 47:476, 2010.

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al: 2010

ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM ghiduri pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală de aortă toracică: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force, American Heart Association of Thoracic Practice, American College Guides of Radiology Asociația Stroke, Societatea Anestezilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Radiologie Intervențională, Societatea Chirurgilor Toracici și Societatea pentru Medicină Vasculară. Tiraj 121:e266, 2010.

Van HC, Renard M, Loeys B: Sindromul Loeys-Dietz: o actualizare pentru clinician. Curr Opin Cardiol 25:546, 2010.

Milewicz DM, Regalado ES, Guo DC: Ghid de tratament pentru anevrismele și disecțiile de aortă toracică bazate pe gena cauzală de bază. J Thorac Cardiovasc Surg 140:S2, 2010.

Braverman AC: Afectarea aortică la pacienții cu valvă aortică bicuspidă. Inima 97:506, 2011.

Braverman AC: Valva aortică bicuspidă și boala aortică asociată în boala cardiacă valvulară: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2013.

Girdauskas E, Disha K, Borger MA și colab.: Relația morfologiei valvei aortice bicuspidă cu modelul de dilatație al aortei proximale: Focus pe fluxul transvalvular. Cardiol Res Pract 2012:478259, 2012.

Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, și colab.: Comparatie a structurii valvei aortice și a aortei ascendente la adulții cu înlocuire a valvei aortice pentru stenoza aortică față de regurgitarea aortică pură și rezecția aortei ascendente pentru anevrism. Circulație 123:896, 2011.

Bondy CA: Disecția aortică în sindromul Turner. Curr Opin Cardiol 23:19, 2008.

Nagy CD, Alejo DE, Corretti MC și colab.: Tetralogia Fallot și dilatarea rădăcinii aortice: o perspectivă pe termen lung. Pediatr Cardiol 34:809, 2013.

Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al: Limite normale în raport cu vârsta, dimensiunea corpului și genul dimensiunilor bidimensionale ale rădăcinii aortice ecocardiografice la persoane ≥ 15 ani. Am J Cardiol 110:1189, 2012.

Davies RR, Gallo A, Coady MA și colab.: Măsurarea nouă a dimensiunii relative a aortei prezice ruptura anevrismelor de aortă toracică. *Ann Thorac Surg* 81:169, 2006.

Elefteriades JA: Indicații pentru înlocuirea aortei. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:S5, 2010.

Williams JB, Peterson ED, Zhao Y, et al: Rezultate contemporane pentru înlocuirea aortei proximale în America de Nord. *J Am Coll Cardiol* 60:1156, 2012.

David TE: Operația de economisire a valvei aortice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:613, 2011.

Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, și colab: Dovezi, lipsă de dovezi, controverse și dezbateri în furnizarea și efectuarea intervenției chirurgicale de disecție aortică acută de tip A. *J Am Coll Cardiol* 58:2455, 2011.

Patel HJ, Deeb GM: Aorta ascendentă și arcuită: patologie, istorie naturală și tratament. *Circulație* 118:188, 2008.

Grabenwoger M, Alfonso F, Bachet J, et al: Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: A position statement of the European Association for Cardio-Toracic Surgery (EACTS) și European Society of Cardiology (ESC), în colaborare cu European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 42:17, 2012.

Adams JD, Garcia LM, Kern JA: Repararea endovasculară a aortei toracice. *Surg Clin North Am* 89:895, 2009.

Desai ND, Burtch K, Moser W, și colab: Comparația pe termen lung a reparației aortice endovasculare toracice (TEVAR) cu chirurgia deschisă pentru tratamentul anevrismelor aortice toracice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:604, 2012.

Jonker FH, Trimarchi S, Verhagen HJ și colab: Meta-analiză a reparației deschise versus endovasculare pentru anevrismul aortic toracic descendent rupt. *J Vasc Surg* 51:1026, 2010.

Braverman AC: Managementul medical al bolii anevrismului de aortă toracică. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:S2, 2013.

Jovin IS, Duggal M, Ebisu K și colab.: Comparație a efectului asupra rezultatelor pe termen lung la pacienții cu anevrisme de aortă toracică a administrării versus nea lua un medicament cu statine. *Am J Cardiol* 109:1050, 2012.

Disecția aortică

Braverman AC: Disecția aortică acută: Actualizare clinician. *Circulație* 122:184, 2010.

Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA: Acute aortic dissection: Perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:149, 2009.

LeMaire SA, McDonald ML, Guo DC și colab.: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică un loc de susceptibilitate pentru anevrismele de aortă toracică și disecțiile de aortă care se întind pe FBN1 la 15q21.1. *Nat Genet* 43:996, 2011.

Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, și colab.: Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută (IRAD): Noi perspective asupra unei boli vechi. *JAMA* 283:897, 2000.

Goland S, Elkayam U: Probleme cardiovasculare la femeile gravide cu sindrom Marfan. *Circulație* 119:619, 2009.

Braverman AC, Harris K, Pyeritz R și colab.: Disecția aortică în timpul sarcinii: Rezultatele Registrului internațional de disecție aortică acută (IRAD) [rezumat]. *J Am Coll Cardiol* 59:E1903, 2012.

Jonker FH, Schlosser FJ, Indes JE, et al: Management of type A aortic dissections: A metaanalysis of the literature. *Ann Thorac Surg* 89:2061, 2010.

Williams JB, Andersen ND, Bhattacharya SD și colab: Disecția aortică ascendentă retrogradă ca complicație precoce a reparării aortei endovasculare toracice. *J Vasc Surg* 55:1255, 2012.

Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, et al: Diametrul aortic > sau = 5,5 cm nu este un bun predictor al disecției aortice de tip A: Observații din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută (IRAD). *Circulație* 116:1120, 2007.

Parish LM, Gorman JH, III, Kahn S, și colab.: Dimensiunea aortică în disecția acută de tip A: Implicații pentru înlocuirea preventivă a aortei ascendente. *Eur J Cardiothorac Surg* 35:941, 2009.

Kruger T, Conzelmann LO, Bonser RS, et al: Acute aortic dissection type A. *Br J Surg* 99:1331, 2012.

Conzelmann LO, Hoffmann I, Blettner M, și colab.: Analiza factorilor de risc pentru disfuncția neurologică la pacienții cu disecție aortică acută de tip A: date din Registrul German pentru Disecția aortică acută de tip A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg* 42:557, 2012.

Gaul C, Dietrich W, Erbguth FJ: Simptome neurologice în disecția aortică: O provocare pentru neurologi. *Cerebrovasc Dis* 26:1, 2008.

Pacini D, Leone A, Belotti LM, et al: Acute type A aortic dissection: Significance of multiorgan malperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 43:820, 2013.

Ulug P, McCaslin JE, Stansby G și colab.: Tratamentul endovascular versus tratamentul medical convențional pentru disecția aortică cronică de tip B necomplicată. *Cochrane Database Syst Rev* (11): CD006512, 2012.

Suzuki T, Distanto A, Zizza A și colab: Diagnostic of acute aortic dissection by D-dimer: The International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulație* 119:2702, 2009.

Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R și colab.: Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 11:645, 2010.

Ramanath VS, Eagle KA, Nienaber CA, și colab: Rolul angiografiei coronariene preoperatorii în setarea disecției aortice acute de tip A: Perspective din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută. *Am Heart J* 161:790, 2011.

Rogers AM, Hermann LK, Boohar AM și colab.: Sensibilitatea scorului de risc de detecție a disecției aortice, un instrument nou bazat pe ghiduri pentru identificarea disecției aortice acute la prezentarea inițială: Rezultatele Registrului Internațional de Disecție Aortică Acută. *Circulație* 123:2213, 2011.

Harris KM, Strauss CE, Eagle KA și colab.: Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Tiraj* 124:1911, 2011.

Gilon D, Mehta RH, Oh JK, et al: Caracteristicile și rezultatele în spital ale pacienților cu tamponada cardiacă care complică disecția aortică acută de tip A. *Am J Cardiol* 103:1029, 2009.

Hayashi T, Tsukube T, Yamashita T și colab: Impactul drenajului pericardic controlat asupra tamponadei cardiace critice cu disecție aortică acută de tip A. *Circulație* 126:S97, 2012.

Weigang E, Conzelmann LO, Kallenbach K, et al: Registrul German pentru Disecția Aortică Acută de Tip A (GERAADA) - lecții învățate din registru. *Thorac Cardiovasc Surg* 58:154, 2010.

Stevens LM, Madsen JC, Isselbacher EM și colab.: Managementul chirurgical și rezultatele pe termen lung pentru disecția acută de aortă ascendentă. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138:1349, 2009.

Jonker FH, Trimarchi S, Rampoldi V, et al: Expansiunea aortică după disecția aortică acută de tip B. *Ann Thorac Surg* 94:1223, 2012.

Lu Q, Feng J, Zhou J și colab.: Repararea endovasculară a disecției aortei ascendente: O nouă opțiune de tratament pentru pacienții considerați inapți pentru repararea chirurgicală directă. *J Am Coll Cardiol* 61:1917, 2013.

Trimarchi S, Tolenaar JL, Tsai TT, et al: Influența prezentării clinice asupra rezultatului disecției aortice B acute: Dovezi de la IRAD. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 53:161, 2012.

Estrera AL, Miller CC, Goodrick J și colab: Actualizare privind rezultatele disecției aortice acute de tip B. *Ann Thorac Surg* 83:S842, 2007.

Nienaber CA, Kische S, Ince H și colab.: Repararea anevrismului endovascular toracic pentru disecția aortică complicată de tip B. *J Vasc Surg* 54:1529, 2011.

Jonker FH, Schlosser FJ, Moll FL și colab.: Disecția aortei abdominale. Dovezi actuale și implicații pentru strategiile de tratament: o revizuire și meta-analiză a 92 de pacienți. *J Endovasc Ther* 16:71, 2009.

van der Linde D, van de Laar IM, Bertoli-Avella AM și colab: Fenotipul cardiovascular agresiv al sindromului de anevrism-osteoartrita cauzat de variantele SMAD3 patogene. *J Am Coll Cardiol* 60:397, 2012.

Easo J, Weigang E, Holzl PP și colab: Influența strategiei operative pentru arcul aortic în disecția aortică DeBakey de tip I: Analiza Registrului German pentru Disecția Aortică Acută de tip A. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:617, 2012.

Thrumurthy SG, Karthkesalingam A, Patterson BO, et al: O revizuire sistematică a rezultatelor pe termen mediu ale reparației endovasculare toracice (TEVAR) a disecției aortice cronice de tip B. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42:632, 2011.

Nienaber CA: Influența și critica studiului INSTEAD (TEVAR versus tratament medical pentru disecția aortică de tip B necomplicată). *Semin Vasc Surg* 24:167, 2011.

Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ și colab.: Prezentarea clinică, managementul și rezultatul pe termen scurt al pacienților cu disecție acută de tip A complicată de malperfuzie mezenterică: Observații din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:385, 2013.

Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, și colab.: Supraviețuirea pe termen lung la pacienții care se prezintă cu disecție aortică acută de tip A: Perspective din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută (IRAD). *Circulație* 114:I350, 2006.

Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S și colab.: Supraviețuirea pe termen lung la pacienții care se prezintă cu disecție aortică acută de tip B: Perspective din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută. *Circulație* 114:2226, 2006.

Chan YC, Clough RE, Taylor PR: Predicția dilatației anevrismului după disecția aortică de tip B. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42:464, 2011.

Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA și colab.: Beneficiile tip selective ale medicamentelor în tratamentul disecției aortice acute (din Registrul Internațional al Disecției Aortice Acute [IRAD]). *Am J Cardiol* 109:1227, 2012.

Augoustides JG, Szeto WY, Woo EY și colab.: The complications of uncomplicated acute type-B dissection: The introduction of the Penn classification. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26:1139,

2012.

Variante de disecție aortică

Harris KM, Braverman AC, Eagle KA și colab.: Hematom intramural aortic acut: o analiză din Registrul internațional de disecție aortică acută. *Circulație* 126:S91, 2012.

Song JK, Yim JH, Ahn JM și colab.: Rezultatele pacienților cu hematom intramural aortic acut de tip A. *Tiraj* 120:2046, 2009.

Pelzel JM, Braverman AC, Hirsch AT, et al: eterogenitatea internațională în frecvența de diagnosticare și rezultatele clinice ale hematomului intramural aortic ascendent. *J Am Soc Echocardiogr* 20:1260, 2007.

Kitai T, Kaji S, Yamamuro A, et al: Rezultatele clinice ale terapiei medicale și operațiunii în timp util în hematomul intramural aortic de tip A diagnosticat inițial: o experiență de 20 de ani. *Circulație* 120:S292, 2009.

Estrera A, Miller C, III, Lee TY, et al: Hematom intramural acut de tip A: Analiza strategiei de management curent. *Circulație* 120:S287, 2009.

Eggebrecht H, Plicht B, Kahlert P, et al: Hematom intramural și ulcere penetrante: Indicații pentru tratamentul endovascular. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38:659, 2009.

Bischoff MS, Geisbusch P, Peters AS și colab.: Ulcerul aortic penetrant: Definirea riscurilor și strategiilor terapeutice. *Herz* 36:498, 2011.

Nathan DP, Boonn W, Lai E și colab: Prezentarea, complicațiile și istoria naturală a bolii ulcerului aterosclerotic penetrant. *J Vasc Surg* 55:10, 2012.

Patel HJ, Sood V, Williams DM și colab.: Rezultate tardive cu repararea ulcerelor aortice toracice penetrante: meritele unei abordări endovasculare. *Ann Thorac Surg* 94:516, 2012.

& GHIDURI

Boli ale aortei*

Alan C. Braverman

EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL BOLII ACUTE AORTICĂ TORACICĂ

Evaluare inițială și recomandări de management pentru estimarea riscului pretest pentru disecția aortică toracică Clasa I

Furnizorii ar trebui să evalueze în mod obișnuit orice pacient cu plângeri care pot reprezenta disecție acută de aortă toracică pentru a stabili un risc pretest pentru boală care poate fi apoi utilizat pentru a ghida deciziile de diagnostic. Acest proces ar trebui să includă întrebări specifice despre istoricul medical, istoricul familial și caracteristicile durerii, precum și o examinare concentrată pentru a identifica constatările care sunt asociate cu disecția aortică, inclusiv următoarele:

Condiții cu risc ridicat și caracteristici istorice (nivel de dovezi: B):

Sindromul Marfan, sindromul Loeys-Dietz, sindromul Ehlers-Danlos vascular, sindromul Turner sau altă boală a țesutului conjunctiv

Pacienți cu mutații ale genelor despre care se știe că predispun la anevrisme și disecție de aortă toracică, cum ar fi FBN1, TGFBR1, TGFBR2, ACTA2 și MYH11

Antecedente familiale de disecție aortică sau anevrism de aorta toracică

Boala aortică cunoscută

Manipulare recentă a aortei (chirurgicală sau pe bază de cateter)

Anevrism de aortă toracică cunoscut

Caracteristici cu risc ridicat de durere în piept, spate sau abdominal (nivel de dovezi: B):

Durere care este bruscă sau instantanee la debut

Durere severă ca intensitate

Durere care are o calitate ruptură, ruptură, înjunghiere sau ascuțită

Caracteristici de examinare cu risc ridicat (nivel de dovezi: B):

Deficit de puls

Diferența tensiunii arteriale sistolice la nivelul membrelor mai mare de 20 mm Hg

Deficit neurologic focal

Suflu de insuficiență aortică (nou)

Pacienții cu debut brusc de dureri severe în piept, spate și/sau abdominale, în special cei mai tineri de 40 de ani, trebuie să fie chestionați cu privire la antecedentele și examinați pentru caracteristicile fizice ale sindromului Marfan, sindromului Loeys-Dietz, sindromului vascular Ehlers-Danlos, sindromul Turner sau alte tulburări ale țesutului conjunctiv asociate cu boala aortică toracică. (Nivel de dovezi: B)

„Rezumat din Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al: 2010

ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM ghiduri pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală aortică toracică. Rezumat executiv: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons Medicine și Society for Vascular Medicine. Circulație 121:1544, 2010.

Infecții și tumori aortice

Hsu RB, Lin FY: Aneurism infectat al aortei toracice. J Vasc Surg 47:270, 2008.

Sedivy P, Spacek M, El Samman K și colab: Tratatamentul endovascular al anevrismelor aortice infectate. Eur J Vasc Endovasc Surg 44:385, 2012.

Laser A, Baker N, Rectenwald J, și colab: Infecția grefei după repararea anevrismului de aortă abdominală endovasculară. J Vasc Surg 54:58, 2011.

Restrepo CS, Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, et al: Aortic tumors. Semin Ultrasound CT MR 33:265, 2012.

Pacienții cu debut brusc de durere toracică, spate și/sau abdominală severă ar trebui să fie chestionați cu privire la antecedentele de patologie aortică la membrii apropiați ai familiei, deoarece boala acută a aortei toracice are o componentă familială puternică. (Nivel de dovezi: B)

Pacienții cu debut brusc de durere toracică, spate și/sau abdominală severă ar trebui să fie chestionați cu privire la manipularea aortică recentă (chirurgicală sau pe bază de cateter) sau un istoric cunoscut de boală valvulară aortică, deoarece acești factori predispun la disecția aortică acută. (Nivel de dovezi: C)

La pacienții cu disecție aortică suspectată sau confirmată care au prezentat un episod sincopal, trebuie efectuată o examinare concentrată pentru a identifica leziunile neurologice asociate sau prezența tamponadei pericardice. (Nivel de dovezi: C)

Toți pacienții cu plângeri neurologice acute trebuie chestionați cu privire la prezența durerii în piept, spate și/sau abdominală și trebuie verificați pentru deficite de puls periferic, deoarece pacienții cu patologie neurologică legată de disecție sunt mai puțin probabili decât pacientul tipic cu disecție aortică să raporteze durere toracică. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru testele de screening

Clasa I

O electrocardiogramă trebuie efectuată la toți pacienții cu simptome care pot reprezenta disecție acută de aortă toracică.

Având în vedere relativă frecvență a ocluziei arterei coronare legate de disecție, prezența supradenivelării segmentului ST care sugerează infarctul miocardic trebuie tratată ca un eveniment cardiac primar fără întârziere pentru imagistica aortică definitivă, cu excepția cazului în care pacientul prezintă un risc crescut de disecție aortică. (Nivel de dovezi: B)

Rolul radiografiei toracice în evaluarea unei posibile boli aortice toracice ar trebui să fie direcționat de riscul de boală pretest al pacientului, după cum urmează:

Risc intermediar: Ar trebui să se obțină o radiografie toracică pentru toți pacienții cu risc intermediar, deoarece poate stabili un diagnostic alternativ clar care va evita necesitatea imagistică aortică definitivă. (Nivel de dovezi: C)

Risc scăzut: O radiografie toracică trebuie efectuată pentru toți pacienții cu risc scăzut, deoarece poate fie să stabilească un diagnostic alternativ, fie să demonstreze constatări care sugerează o boală a aortei toracice și, astfel, să indice necesitatea unei imagistice aortice definitive urgente. (Nivel de dovezi: C)

Imagistica urgentă și definitivă a aortei cu ecocardiografie transesofagiană, tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică este recomandată pentru a identifica sau exclude disecția aortei toracice la pacienții cărora li s-a determinat un risc crescut de boală prin screeningul inițial. (Nivel de dovezi: B)

Clasa III

O constatare negativă la radiografia toracică nu ar trebui să întârzie imagistica aortică definitivă la pacienții cărora li s-a determinat un risc ridicat de disecție aortică prin screening-ul inițial. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru diagnostic

Studii imagistice

Clasa I

Selectarea unei modalități imagistice specifice pentru a identifica sau exclude disecția aortică ar trebui să se bazeze pe variabilele pacientului și pe capacitățile instituționale, inclusiv pe disponibilitatea imediată. (Nivel de dovezi: C)

Dacă există suspiciuni clinice ridicate pentru disecția acută de aortă, dar rezultatele imagistice inițiale ale aortei sunt negative, trebuie efectuat un al doilea studiu imagistic. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru managementul inițial

Clasa I

Managementul inițial al disecției aortei toracice ar trebui să fie îndreptat spre scăderea stresului peretelui aortic prin controlul frecvenței cardiace și al tensiunii arteriale, după cum urmează:

În absența contraindicațiilor, beta-blocarea intravenoasă trebuie inițiată și titrată la o frecvență cardiacă țintă de 60 bătăi/min sau mai puțin. (Nivel de dovezi: C)

La pacienții cu contraindicații clare la beta-blocare, agenții de blocare a canalelor de calciu nondihidropiridină trebuie utilizați ca alternativă pentru controlul ratei. (Nivel de dovezi: C)

Dacă tensiunea arterială sistolică rămâne mai mare de 120 mm Hg după ce a fost atins un control adecvat al frecvenței cardiace, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și/sau alți vasodilatatori trebuie administrați intravenos pentru a reduce și mai mult tensiunea arterială la niveluri care să mențină perfuzia adecvată a organului terminal. (Nivel de dovezi: C)

Agenții beta-blocante trebuie utilizați cu prudență în cazul insuficienței aortice acute, deoarece vor bloca tahicardia compensatorie. (Nivel de dovezi: C)

Clasa III

Terapia vasodilatatoare nu trebuie inițiată înainte de controlul frecvenței pentru a evita tahicardia reflexă asociată, care poate crește stresul peretelui aortic și poate duce la propagarea sau extinderea unei disecții aortice toracice. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru managementul definitiv

Clasa I

Consultația chirurgicală urgentă trebuie obținută pentru toți pacienții la care este diagnosticată disecția de aortă toracică indiferent de localizarea anatomică (ascendente versus descendentă) imediat ce diagnosticul este pus sau se suspectează foarte mult. (Nivel de dovezi: C)

Disecția acută a aortei toracice care implică aorta ascendentă trebuie evaluată de urgență pentru reparație chirurgicală de urgență din cauza riscului ridicat de complicații asociate care pun viața în pericol, cum ar fi ruptura. (Nivel de dovezi: B)

Disecția acută a aortei toracice care implică aorta descendentă trebuie gestionată medical, cu excepția cazului în care se dezvoltă complicații care pun viața în pericol (de exemplu, sindromul de perfuzie defectuoasă, progresia disecției, mărirea anevrismului, incapacitatea de a controla tensiunea arterială). (Nivel de dovezi: B)

Recomandare de intervenție chirurgicală pentru disecția acută de aortă toracică

Clasa I

Pentru pacienții cu disecție aortică toracală ascendentă, toată aorta anevrismală și extinderea proximală a disecției trebuie rezecate. O rădăcină aortică parțial disecată poate fi reparată prin resuspendarea valvei aortice. Disecția extinsă a rădăcinii aortice trebuie tratată prin înlocuirea rădăcinii aortice cu o grefă compozită sau cu o înlocuire a rădăcinii care economisește valva. Dacă este prezentă o disecție DeBakey de tip II, întreaga aortă disecată trebuie înlocuită. (Nivel de dovezi: C)

Recomandare pentru Hematomul Intramural Fara Defect Intim

Clasa IIa

Este rezonabil să se trateze hematoul intramural similar cu disecția aortică în segmentul corespunzător al aortei. (Nivel de dovezi: C)

ABORDAREA GENERALĂ A PACIENTULUI

Recomandare pentru anamneza și examenul fizic pentru boala aortică toracică

Clasa I

Pentru pacienții cu antecedente de simptome cardiace și noncardice acute asociate cu o probabilitate semnificativă de apariție a bolii aortice toracice, clinicianul trebuie să efectueze un examen fizic concentrat, inclusiv o căutare atentă și completă a diferențelor de perfuzie arterială atât la nivelul extremităților superioare, cât și la cele inferioare, dovezi de ischemie viscerală, deficite neurologice focale, un suflu de insuficiență aortică, posibile tamponări, bătăi compatibile cu posibile tamponări cardiace. (Nivel de dovezi: C)

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOALA AORTICĂ TORACICĂ

Recomandare pentru Tratamentul Medical al Pacienților cu Afecțiuni Aortice Toracice

Clasa I

Controlul strict al hipertensiunii arteriale, optimizarea profilului lipidic, renunțarea la fumat și alte măsuri de reducere a riscului de ateroscleroză ar trebui instituite pentru pacienții cu anevrisme mici care nu necesită intervenție chirurgicală, precum și pentru pacienții care nu sunt considerați a fi candidați la operație sau la grefa de stent. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru sânge

Controlul presiunii

Clasa I

Terapia antihipertensivă trebuie administrată pacienților hipertensivi cu afecțiuni aortice toracice pentru a atinge un obiectiv mai mic de 140/90 mm Hg (pacienți fără diabet) sau mai puțin de 130/80 mm Hg (pacienți cu diabet sau boală renală cronică) pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral, infarct miocardic, infarct cardiovascular și deces, insuficiență cardiacă. (Nivel de dovezi: B)

Medicamentele beta-blocante adrenergice trebuie administrate la toți pacienții cu sindrom Marfan și anevrism de aortă pentru a reduce rata de dilatare a aortei, dacă nu este contraindicat. (Nivel de dovezi: B)

Clasa IIa

La pacienții cu anevrism de aortă toracică este rezonabil să se reducă tensiunea arterială cu agenți beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau agenți de blocare a receptorilor de angiotensină până la cel mai scăzut punct pe care pacienții îl pot tolera fără efecte adverse. (Nivel de dovezi: B)

Un agent de blocare a receptorilor de angiotensină (losartan) este rezonabil pentru pacienții cu sindrom Marfan pentru a reduce rata de dilatare a aortei, dacă nu este contraindicat. (Nivel de dovezi: B)

Recomandare pentru dislipidemie

Clasa IIa

Tratamentul cu o statină pentru a atinge un nivel țintă de colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă de mai puțin de 70 mg/dL este rezonabil pentru pacienții care au un echivalent de risc de boală coronariană, cum ar fi boala aterosclerotică noncoronariană, anevrismul aortic aterosclerotic și boala coronariană coexistentă și prezintă risc crescut de evenimente coronariene. (Nivel de dovezi: A)

Recomandare pentru renunțarea la fumat

Clasa I

Se recomandă renunțarea la fumat și evitarea expunerii la fumul de tutun din mediu la locul de muncă și acasă. Urmărirea, trimiterea către programe speciale și/sau farmacoterapia (inclusiv înlocuirea nicotinei, bupropionul sau vareniclină) sunt utile, la fel ca și adoptarea unei strategii treptate care vizează renunțarea la fumat (cele cinci A sunt Întreabă, Consiliază, Evaluatează, Asistează și Aranja). (Nivel de dovezi: B)

TRATAMENT CHIRURGIC ȘI ENDOVASCULAR DUPĂ LOCALIZAREA BOLII

Aorta ascendentă și sinusurile aortice

Recomandări pentru pacienții asimptomatici

cu anevrisme de aortă ascendentă

Clasa I

Pacienți asimptomatici cu anevrism toracic degenerativ, disecție cronică de aortă, hematom intramural, ulcer aterosclerotic penetrant, anevrism micotic sau pseudoanevrism, care altfel sunt candidați potriviți și la care diametrul aortei ascendente sau al sinusului aortic trebuie evaluat pentru reparație chirurgicală de 5,5 cm sau mai mare. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu sindrom Marfan sau alte afecțiuni mediate genetic (sindromul Ehlers-Danlos vascular, sindromul Turner, valva aortică bicuspidă sau anevrism și disecție de aortă toracică familială) trebuie să fie supuși unei intervenții chirurgicale electivă la diametre mai

mici (4,0 până la 5,0 cm în funcție de afecțiune) sau pentru a evita disecția acută. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu o rată de creștere mai mare de 0,5 cm/an într-o aortă care este mai mică de 5,5 cm în diametru ar trebui luați în considerare pentru intervenție chirurgicală. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții supuși reparației sau înlocuirii valvei aortice și care au o aortă ascendentă sau o rădăcină aortică mai mare de 4,5 cm trebuie luați în considerare pentru repararea concomitentă a rădăcinii aortice sau înlocuirea aortei ascendente. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

Înlocuirea electivă a aortei este rezonabilă pentru pacienții cu sindrom Marfan, alte boli genetice sau valve aortice bicuspidate atunci când raportul dintre suprafața maximă ascendentă sau rădăcină aortică în centimetri pătrați împărțit la înălțimea pacientului în metri depășește 10. (Nivel de evidență: C)

Este rezonabil ca pacienții cu sindrom Loeys-Dietz sau cu o mutație confirmată a TGFBR1 sau TGFBR2 să fie supuși unei reparații aortice atunci când diametrul aortei atinge 4,2 cm sau mai mare prin ecocardiografie transesofagiană (diametrul intern) sau 4,4 până la 4,6 cm sau mai mare prin computer tomografie/dimagnetică (resonant și diametru imagistic). (Nivel de dovezi: C)

Recomandare pentru pacienții simptomatici cu anevrisme aortice toracice

Clasa I

Pacienții cu simptome care sugerează extinderea unui anevrism toracic trebuie evaluați pentru o intervenție chirurgicală promptă, cu excepția cazului în care speranța de viață este limitată din cauza condițiilor comorbide sau a calității vieții este substanțial afectată. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru chirurgia deschisă

pentru anevrismele de aortă ascendentă

Clasa I

Înlocuirea valvulară separată și a aortei ascendente este recomandată la pacienții fără dilatare semnificativă a rădăcinii aortice, la pacienții vârstnici și la pacienții tineri cu dilatare minimă, care au boală valvulară aortică. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu sindroame Marfan, Loeys-Dietz și Ehlers-Danlos și alți pacienți cu dilatarea rădăcinii aortice și a sinusurilor Valsalva ar trebui supuși exciziei sinusurilor în combinație cu o operație de reimplantare David modificată, dacă este fezabil din punct de vedere tehnic sau, dacă nu, ar trebui supuși înlocuirii rădăcinii cu un conduct de grefă valvulară. (Nivel de dovezi: B)

Recomandări pentru anevrismele arcului aortic

Clasa IIa

Pentru anevrismele de aortă toracică care implică și arcul aortic proximal, înlocuirea parțială a arcului împreună cu repararea aortei ascendente folosind afluxul arterei subclaviei/axilare drepte și stopul circulator hipotermic sunt rezonabile. (Nivel de dovezi: B)

Înlocuirea întregului arc aortic este rezonabilă pentru disecția acută atunci când arcul este anevrismal sau sunt prezente distrugerii și scurgeri extinse ale arcului aortic. (Nivel de dovezi: B)

Înlocuirea întregului arc aortic este rezonabilă pentru anevrismele întregului arc, pentru disecția cronică când arcada este mărită și pentru anevrismele arcului distal care implică și aorta toracică descendentă proximală, de obicei cu procedura trunchiului de elefant. (Nivel de dovezi: B)

Pentru pacienții cu risc operator scăzut la care este prezent un anevrism izolat degenerativ sau aterosclerotic al arcului aortic, tratamentul operator este rezonabil pentru pacienții asimptomatici când diametrul arcului depășește 5,5 cm. (Nivel de dovezi: B)

Pentru pacienții cu anevrisme izolate ale arcului aortic cu diametrul mai mic de 4,0 cm, este rezonabil să se reimagineze cu tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică la intervale de 12 luni pentru a detecta mărirea anevrismului. (Nivel de dovezi: C)

Pentru pacienții cu anevrisme izolate de arc aortic cu diametrul de 4,0 cm sau mai mare, este rezonabilă reimaginarea cu tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică la intervale de 6 luni pentru a detecta mărirea anevrismului. (Nivel de dovezi: C)

Aorta toracică descendentă și aorta toracoabdominală

Recomandări pentru aorta toracică descendentă și anevrismele aortice toracoabdominale clasa I

Pentru pacienții cu disecție cronică, în special dacă sunt asociate cu o tulburare a țesutului conjunctiv, fără boală comorbidă semnificativă și cu un diametru descendent al aortei toracice care depășește 5,5 cm, se recomandă repararea deschisă. (Nivel de dovezi: B)

Pentru pacienții cu anevrisme degenerative sau traumatice ale aortei toracice descendente care depășesc 5,5 cm, anevrisme saculare sau pseudoanevrisme postoperatorii, grefarea endovasculară de stent trebuie luată în considerare cu tărie atunci când este fezabilă. (Nivel de dovezi: B)

Pentru pacienții cu anevrisme toracoabdominale la care opțiunile de stent-grefă endovasculară sunt limitate și morbiditatea chirurgicală este crescută, se recomandă intervenția chirurgicală electivă dacă diametrul aortic depășește 6,0 cm - sau mai puțin dacă este prezentă o tulburare a țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan sau Loeys-Dietz. (Nivel de dovezi: C)

Pentru pacienții cu anevrisme toracoabdominale și ischemie de organ terminal sau stenoză semnificativă din boala arterelor viscerale aterosclerotice, se recomandă o procedură suplimentară de revascularizare. (Nivel de dovezi: B)

CONSILIEREA SI MANAGEMENTUL BOLILOR AORTICE CRONICE IN SARCINA

Recomandări pentru consilierea și managementul bolilor cronice de aortă în sarcină

Clasa I

Femeile cu sindromul Marfan și dilatarea aortei, precum și pacienții fără sindrom Marfan care au boala aortică cunoscută, ar trebui să fie consiliați cu privire la riscul lor de disecție aortică, pe lângă natura ereditară a bolii, înainte de sarcină. (Nivel de dovezi: C)

Pentru femeile însărcinate cu dilatare cunoscută a aortei toracice sau predispoziție familială sau genetică la disecția aortă, se recomandă controlul strict al tensiunii arteriale, în special pentru prevenirea hipertensiunii în stadiul II. (Nivel de dovezi: C)

Pentru toate gravidele cu rădăcină aortică cunoscută sau dilatare a aortei ascendente, se recomandă măsurarea ecocardiografică lunară sau bilunară a dimensiunilor aortei ascendente până la naștere pentru a detecta expansiunea aortei. (Nivel de dovezi: C)

Pentru imagistica gravidelor cu arc aortic, descendentă sau dilatație aortică abdominală, se recomandă imagistica prin rezonanță magnetică (fără gadolinu) în locul tomografiei computerizate pentru a evita expunerea atât a mamei, cât și a fătului la radiații ionizante. Ecocardiografia transesofagiană este o opțiune pentru imagistica aortei toracice. (Nivel de dovezi: C)

Femeile însărcinate cu anevrisme de aortă ar trebui să fie supuse nașterii în locații unde este disponibilă intervenția chirurgicală cardiotoracică. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

1. Nașterea fetală prin cezariană este rezonabilă pentru pacienții cu mărire semnificativă a aortei, disecție sau regurgitare severă a valvei aortice. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIb

1. Dacă este documentată dilatarea progresivă a aortei și/sau insuficiența valvulară aortică în avans, poate fi luată în considerare intervenția chirurgicală profilactică. (Nivel de dovezi: C)

ÎNGRIJIRI PERIOPERATIVE PENTRU REPARAȚII CHIRURGICALE ȘI ENDOVASCULARE AORTICĂ TORACICĂ DESCHISĂ

Recomandări pentru evaluarea preoperatorie

Clasa I

În pregătirea pentru intervenție chirurgicală, sunt recomandate studii imagistice adecvate pentru a stabili amploarea bolii și limitele potențiale ale procedurii planificate. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu boală de aortă toracică care necesită o intervenție chirurgicală sau pe bază de cateter și care prezintă simptome sau alte constatări de ischemie miocardică trebuie să fie supuși unor studii suplimentare pentru a determina prezența unei boli coronariene semnificative. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu sindroame coronariene instabile și boală coronariană semnificativă trebuie să fie supuși revascularizării înainte sau în momentul intervenției chirurgicale aortice toracice sau intervenției endovasculare cu intervenție coronariană percutanată sau intervenție chirurgicală concomitentă de bypass coronarian. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

Testarea suplimentară este rezonabilă pentru a cuantifica starea comorbidă a pacientului și pentru a dezvolta un profil de risc. Astfel de teste pot include teste funcționale pulmonare, cateterism cardiac, aortografie, monitorizare Holter 24 de ore, screening neinvaziv al arterei carotide, imagistică cerebrală, ecocardiografie și teste neurocognitive. (Nivel de dovezi: C)

Pentru pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale pentru boala aortică ascendentă sau arcada și care au o boală coronariană stabilă clinic, dar semnificativă (limitând fluxul), este rezonabil să se efectueze concomitent o intervenție chirurgicală de bypass coronarian. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIb

1. Pentru pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau intervenții endovasculare pentru boala aortică toracală descendentă și care au boală coronariană stabilă clinic, dar semnificativă (limitând fluxul), beneficiile revascularizării coronariene nu sunt bine stabilite. (Nivel de dovezi: B)

Recomandări pentru supravegherea bolii aortice toracice sau a pacienților reparați anterior

Clasa IIa

1. Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică a aortei toracice este rezonabilă după o disecție aortică de tip A sau B sau după repararea profilactică a rădăcinii aortei/aortei ascendente. (Nivel de dovezi: C)

Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică a aortei este rezonabilă la 1, 3, 6 și 12 luni după disecție și, dacă este stabilă, anual după aceea, astfel încât orice mărire amenințătoare să poată fi detectată în timp util. (Nivel de dovezi: C)

Când se monitorizează pacienții cu imagistică, utilizarea aceleiași modalități în aceeași instituție este rezonabilă, astfel încât imagini similare ale segmentelor anatomice care se potrivesc să poată fi comparate una lângă alta. (Nivel de dovezi: C)

Dacă un anevrism de aortă toracică este de dimensiuni moderate și rămâne relativ stabil în timp, imagistica prin rezonanță magnetică în loc de tomografia computerizată este rezonabilă pentru a minimiza expunerea pacientului la radiații. (Nivel de dovezi: C)

Imagistica de supraveghere similară cu cea pentru disecția clasică de aortă este rezonabilă la pacienții cu hematom intramural. (Nivel de dovezi: C)

Recomandare pentru angajare și stil de viață la pacienții cu boală aortică toracică

Clasa IIa

1. Pentru pacienții cu anevrism sau disecție de aortă toracică curentă sau disecție aortică reparată anterior, restricțiile privind angajarea și stilul de viață sunt rezonabile, inclusiv evitarea ridicării, împingerii sau efortului intens care ar necesita o manevră Valsalva. (Nivel de dovezi: C)

INSTITUȚIONAL/SPITALUL

PREOCUPĂRI DE CALITATE

Recomandări pentru evaluarea calității și îmbunătățirea toracică

Boala aortică

Clasa I

Spitalele care oferă asistență regională pacienților cu sechele acute ale bolii aortice toracice (de exemplu, proceduri de disecție și ruptură a aortei toracice) ar trebui să participe la activități standardizate de evaluare și îmbunătățire a calității, inclusiv registrele de boli aortice toracice. Astfel de activități ar trebui să includă măsurători periodice și comparații regionale/naționale între instituții ale volumelor procedurilor legate de boala aortică toracică, complicațiilor și ratelor de mortalitate ajustate în funcție de risc. (Nivel de dovezi: C)

Spitalele care oferă îngrijiri regionale pentru pacienții cu sechele acute ale bolii aortei toracice (de exemplu, proceduri pentru disecția și ruptura aortei toracice) ar trebui să

faciliteze și să coordoneze evaluarea standardizată a calității și activitățile de îmbunătățire cu instituțiile de transfer și echipele de servicii medicale de urgență. Astfel de activități pot include următoarele:

Întâlniri comune de cooperare ale facilităților pentru a discuta oportunitățile de îmbunătățire a calității

Comparații între instituții și echipe de servicii medicale de urgență ale îngrijirii înainte de transfer pe baza datelor disponibile despre rezultate și a măsurilor viitoare de performanță dezvoltate în conformitate cu acest ghid (Nivel de evidență: C)

DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOALA AORTICĂ TORACICĂ

Sindroame genetice asociate cu anevrisme aortice toracice și disecție

Recomandări pentru sindroame genetice

Clasa I

1. Se recomandă o ecocardiogramă în momentul diagnosticării sindromului Marfan pentru a determina rădăcina aortică și diametrele aortei ascendente și 6 luni după aceea pentru a determina rata de mărire a aortei. (Nivel de dovezi: C)

Imagistica anuală este recomandată pentru pacienții cu sindrom Marfan dacă stabilitatea diametrului aortic este documentată. Dacă diametrul aortic maxim este de 4,5 cm sau mai mare sau dacă diametrul aortic prezintă o creștere semnificativă față de valoarea inițială, trebuie luată în considerare imagistica mai frecventă. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu sindrom Loeys-Dietz sau cu o mutație genetică confirmată despre care se știe că predispune la anevrisme de aortă și disecții de aortă (TGFB1, TGFB2, FBN1, ACTA2 sau MYH11) trebuie supuși unei imagistici aortice complete la diagnosticul inițial și la 6 luni după aceea pentru a stabili dacă apare mărirea. (Nivel de dovezi: C)

Pacienții cu sindrom Loeys-Dietz trebuie să fie supuși anual la imagistica prin rezonanță magnetică de la circulația cerebrovasculară la pelvis. (Nivel de dovezi: B)

Pacienții cu sindrom Turner trebuie să fie supuși imagisticii inimii și aortei pentru evidențierea unei valve aortice bicuspidă, coarctăție a aortei sau dilatarea aortei toracice ascendente. Dacă rezultatele imagistice inițiale sunt normale și nu sunt prezenți factori de risc pentru disecția aortică, imagistica trebuie repetată la fiecare 5 până la 10 ani sau dacă este altfel indicat clinic. Dacă există anomalii, trebuie efectuată imagistică anuală sau imagistică de urmărire. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

Este rezonabil să se ia în considerare repararea chirurgicală a aortei la toți pacienții adulți cu sindrom Loeys-Dietz sau o mutație confirmată a TGFB1 sau TGFB2 și un diametru aortic de 4,2 cm sau mai mare prin ecocardiografie transesofagiană (diametrul intern) sau

4,4 până la 4,6 cm sau mai mare (tomografie magnetică și imagistică de rezonanță și imagistică). diametrul). (Nivel de dovezi: C)

Pentru femeile cu sindrom Marfan care au în vedere sarcina, este rezonabil să se înlocuiască profilactic rădăcina aortică și aorta ascendentă dacă diametrul depășește 4,0 cm. (Nivel de dovezi: C)

Dacă aria maximă a secțiunii transversale a aortei sau rădăcinii ascendente în centimetri pătrați împărțită la înălțimea pacientului în metri depășește un raport de 10, reparația chirurgicală este rezonabilă deoarece pacienții mai scunzi au disecție la o dimensiune mai mică și 15% dintre pacienții cu sindrom Marfan au disecție la o dimensiune mai mică de 5,0 cm. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIb

1. La pacientele cu sindrom Turner și factori de risc suplimentari, inclusiv o valvă aortică bicuspidiană, coarctarea aortei și/sau hipertensiune arterială și la pacientele care încearcă să rămână gravide sau care rămân însărcinate, poate fi rezonabil să se efectueze imagistica inimii și aortei pentru a ajuta la determinarea riscului de disecție aortică. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru anevrismele și disecțiile de aortă toracică familială

Clasa I

Imagistica aortică este recomandată rudelor de gradul I ale pacienților cu anevrism de aortă toracică și/sau disecție pentru a-i identifica pe cei cu boală asimptomatică. (Nivel de dovezi: B)

Dacă gena mutantă (FBN1, TGFBR1, TGFBR2, COL3A1, ACTA2, MYHJF) asociată cu anevrism de aortă și/sau disecție este identificată la un pacient, rudele de gradul I trebuie să fie supuse consilierii și testării. Apoi, numai rudele cu mutația genetică ar trebui să fie supuse imagisticii aortice. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

Dacă una sau mai multe rude de gradul întâi ale unui pacient cu anevrism și/sau disecție aortică toracică cunoscute se dovedesc a avea dilatație, anevrism sau disecție aortice toracice, imagistica rudelor de gradul doi este rezonabilă. (Nivel de dovezi: B)

Secvențierea genei ACTA2 este rezonabilă la pacienții cu antecedente familiale de anevrisme de aortă toracică și/sau disecție pentru a determina dacă mutațiile ACTA2 sunt responsabile pentru predispoziția moștenită. (Nivel de dovezi: B)

Clasa IIb

Secvențierea altor gene cunoscute că provoacă anevrisme familiale de aortă toracică și/sau disecție (TGFB1, TGFB2, MYH1F) poate fi luată în considerare la pacienții cu antecedente familiale și caracteristici clinice asociate cu mutații ale acestor gene. (Nivel de dovezi: B)

Dacă una sau mai multe rude de gradul întâi ale unui pacient cu anevrism și/sau disecție aortică toracică cunoscute se dovedesc a avea dilatație, anevrism sau disecție aortice toracice, poate fi luată în considerare trimiterea la un genetician. (Nivel de dovezi: C)

Recomandări pentru valva aortică bicuspidă și variantele congenitale asociate la adulți

Clasa I

Rudele de gradul I ale pacienților cu o valvă aortică bicuspidă, debut prematur al bolii aortice toracice cu factori de risc minim și/sau o formă familială de anevrism și disecție aortice toracice trebuie evaluate pentru prezența unei valve aortice bicuspidă și a bolii aortice toracice asimptomatice. (Nivel de dovezi: C)

Tuturor pacienților cu o valvă aortică bicuspidă ar trebui să li se evalueze atât rădăcina aortică, cât și aorta toracică ascendentă pentru semne de dilatare a aortei. (Nivel de dovezi: B)

Boli ale arterelor periferice

Mark A. Creager și Peter Libby

EPIDEMIOLOGIE, 1312

Factori de risc pentru boala arterială periferică, 1312 Fiziopatologia periferică

Boala arterială, 1313

Factori care reglează alimentarea cu sânge, 1313

Structura musculară scheletică și metabolismul

Funcție, 1314

CARACTERISTICI CLINICE, 1314

Simptome, 1314

Constatări fizice, 1315

Categorizare, 1316

TESTARE PENTRU ARTEREA PERIFERICA

BOALA, 1316

Măsurarea presiunii segmentare, 1316

Indexul gleznei-brahial, 1317

Testarea exercițiului pe banda de alergare, 1317

Înregistrare volum puls, 1317

Ultrasonografia Doppler, 1318

Imagistica cu ultrasunete duplex, 1318

Angiografie prin rezonanță magnetică, 1318 Angiografie tomografică computerizată, 1319

Angiografie cu contrast, 1319

PROGNOSTIC, 1320

TRATAMENT, 1321

Modificarea factorului de risc, 1321

Renunțarea la fumat, 1321

Tratamentul diabetului zaharat, 1321

Controlul tensiunii arteriale, 1322

Terapia antiplachetă, 1322

Farmacoterapia, 1323

Reabilitare la exercițiu, 1323

Angioplastie transluminală percutanată și stenturi, 1324

Chirurgia arterelor periferice, 1324

Algoritm pentru Tratamentul

Picior simptomatic, 1325

VASCULITA, 1325

TROBOANGIITA

OBLITERANI, 1325

Patologia și patogeneza, 1325

Caracteristici clinice, 1326

Diagnostic, 1326

Tratament, 1326

ARTERITĂ TAKAYASU ȘI ARTERITĂ A CELELOR GIGANTE, 1326

DISPLAZIE FIBROMUSCULARĂ, 1326

CAPTARE ARTERELOR POPLITEALE

SINDROM, 1327

ISCHEMIA ACUTA A MEMBRULUI, 1327

Proгноza, 1327

Patogeneza, 1327

Teste de diagnostic, 1327

Tratament, 1328

ATEREOEMBOLISM, 1329

Patogeneza, 1329

Caracteristici clinice, 1329

Teste de diagnostic, 1329

Tratament, 1330

REFERINȚE, 1330

Boala arterială periferică (PAD) se referă, în general, la o tulburare în care alimentarea cu sânge a extremităților inferioare sau superioare este obstrucționată.¹ Cel mai frecvent cauzată de ateroscleroză, PAD poate rezulta și din tromboză, embolie, vasculită, displazie

fibromusculară sau prindere. Termenul de boală vasculară periferică este mai puțin specific deoarece cuprinde un grup de boli care afectează vasele de sânge care includ alte afecțiuni aterosclerotice, cum ar fi boala arterei renale și boala arterei carotide, precum și vasculitide, vasospasm, tromboză venoasă, insuficiență venoasă și tulburări limfatice.

PAD se corelează puternic cu riscul de evenimente cardiovasculare majore, deoarece se asociază frecvent cu ateroscleroza coronariană și cerebrală.² În plus, simptomele PAD, inclusiv claudicația intermitentă, pun în pericol calitatea vieții și independența pentru mulți pacienți. PAD este de obicei subdiagnosticată și subtratată; astfel, practicienii cardiologiei au un interes din ce în ce mai mare pentru diagnosticul și managementul acesteia. Acest capitol oferă un cadru pentru diagnosticul și managementul pacienților cu PAD.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența PAD variază în funcție de populația studiată, metoda de diagnosticare utilizată și dacă simptomele sunt incluse pentru a obține estimări. Majoritatea studiilor epidemiologice au folosit o măsurătoare neinvazivă, indicele glezne-brahial (ABI), pentru a diagnostica PAD. ABI este raportul dintre glezna și tensiunea arterială sistolică brahială (descriș mai în detaliu mai târziu). Prevalența PAD pe baza valorilor anormale ABI variază de la aproximativ 6% la persoanele de 40 de ani și peste până la 15% până la 20% la cei de 65 de ani și peste.³⁻⁵ Prevalența PAD este mai mare la bărbați decât la femei în majoritatea studiilor.⁵⁻⁷ Luând în considerare numărul total de femei și bărbați din populația SUA, totuși, există o prevalență mai mare a PAD decât bărbații cu PAD⁷ decât bărbații. Albi non-hispanici o fac.⁴ În MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), negrii au avut șanse de dezvoltare a PAD care a fost de 1,47 ori mai mare decât la albi non-hispanici, în timp ce la hispanici și chinezi a fost mai mică de 0,5 ori față de cea a albilor non-hispanici.⁸ PAD.

Chestionarele concepute special pentru a provoca simptomele claudicației intermitente pot servi pentru a evalua prevalența bolii simptomatice la aceste populații. Estimările variază în funcție de vârstă și sex, dar în general indică faptul că doar 10% până la 30% dintre pacienții cu PAD au claudicație. În general, prevalența estimată a claudicației variază de la 1,0% la 4,5% la o populație mai în vârstă de 40 de ani.^{5,6} Prevalența și incidența claudicației cresc cu vârsta și sunt mai mari la bărbați decât la femei în majoritatea studiilor (Fig. 58-1).^{4,5,7} Sunt disponibile mai puține informații despre prevalența și incidența ischemiei critice ale membrelor. Incidența sa estimată este de 500 până la 1000 per milion de populație pe an și afectează 1% până la 2% dintre pacienții cu PAD.^{5,6} Incidența amputației variază de la 112 până la 250 la un milion de populație pe an.

Factori de risc pentru boala arterială periferică

Factorii de risc modificabili bine-cunoscuți asociați cu ateroscleroza coronariană contribuie și ei la ateroscleroza circulației periferice (vezi capitolul 42). Fumatul de țigară, diabetul zaharat, dislipidemia și hipertensiunea arterială cresc riscul de PAD (Tabelul 58-1). Datele din mai multe studii observaționale indică o creștere de două ori până la patru ori a prevalenței PAD la fumătorii actuali în comparație cu cei care nu au fumat niciodată.⁴ Există

o relație doză-răspuns între expunerea pe viață la țigări și incidența PAD simptomatică. În Studiul privind sănătatea femeilor, raportul de risc pentru PAD simptomatic incident la fumătorii a mai mult de 15 țigări pe zi a fost de 17 (interval de încredere [IC] 95%, 11 la 27); riscul a scăzut în urma renunțării la fumat.⁹ Pacienții cu diabet zaharat prezintă adesea PAD extinsă și severă și o predispoziție mai mare la calcifiere arterială.^{10,11} Implicarea arterelor femurale și poplitee seamănă cu aceea la persoanele nediabetice, dar boala distală care afectează arterele tibiale și peroneale apare mai frecvent. Riscul de dezvoltare a PAD crește de două ori până la patru ori la pacienții cu diabet zaharat.⁴ Dintre pacienții cu PAD, pacienții diabetici sunt

este mai probabil decât pacienții nediabetici să sufere o amputație, iar diabetul crește riscul de ischemie critică a membrelor.¹² În NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), rezistența la insulină a fost asociată cu o prevalență mai mare a PAD,¹³ și pacienții cu sindrom metabolic au avut un risc crescut pentru dezvoltarea PAD simptomatică în Studiul de Sănătate a Femeii, în Studiul Edinburg¹⁴, dar nu în Studiul Arterburg. Anomalii în metabolismul lipidelor se asociază, de asemenea, cu o prevalență crescută a PAD. Creșterile de colesterol total sau de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) cresc riscul de dezvoltare a PAD și claudicație în majoritatea studiilor. Hipertrigliceridemia prezice riscul de PAD atunci când este considerată ca o variabilă independentă, dar efectul său se diminuează atunci când este luată în considerare în contextul altor fracții lipidice.⁴ În plus, hipertensiunea crește riscul de PAD de 1,3 până la 2,2 ori.⁴ În Studiul privind sănătatea femeilor, incidentele PAD simptomatice legate de severitatea hipertensiunii arteriale și de boala renală cresc și riscul de dezvoltare a bolii renale cronice¹⁶. PAD și claudicația intermitentă crește progresiv odată cu povara factorilor contributivi.

Patobiologia PAD implică inflamația, la fel ca și ateroscleroza în alte paturi.¹⁸ Nivelurile ridicate de fibrinogen se asociază cu risc nu numai pentru evenimente coronariene, ci și pentru dezvoltarea PAD. Analizele actuale, totuși, sugerează că ajustarea pentru markerii inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă, elimină riscul de PAD asociat cu fibrinogenul. Astfel, nivelurile crescute de fibrinogen la pacienții cu PAD pot reflecta inflamația la fel de mult sau mai mult decât un efect procoagulant. Dovezi considerabile leagă leucocitele, celulele care mediază răspunsul inflamator, cu dezvoltarea PAD. Nivelurile formelor solubile ale moleculelor de adeziune a leucocitelor se corelează cu dezvoltarea și extinderea PAD și cu riscul de complicații.^{19,20} Nivelurile de proteină C reactivă și monocite din sângele periferic se asociază independent cu PAD, în concordanță cu rolul imunității înnăscute și al inflamației cronice în bilirudogena sa se²¹, patogenică, conversă. antioxidant cu proprietăți antiinflamatorii, se asociază cu o prevalență redusă a PAD.²³ Inflamația asigură legătura mecanică între mulți dintre factorii de risc obișnuiți pentru ateroscleroză și procesele fiziopatologice din peretele arterial care duc la PAD.

LU O z LU

LU cc

30-34

35-39

40-44

45-49 50-54 55-59

GRUPĂ DE VÂRĂ

60-64

65-69

70-74

FIGURA 58-1 Prevalența legată de vârstă a claudicației intermitente derivată din studii ample pe populație. (De la Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [TASCII]. Eur J Vasc Endovasc Surg 33:S1, 2007.)

TABELUL 58-1 Odd Ratio de boala arterială periferică la persoanele cu factori de risc

Date derivate din rapoartele National Health and Nutrition Examination (Selvin E, Erlinger TP: Prevalența și factorii de risc pentru boala arterială periferică în Statele Unite: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000). Circulation 110:738, 2004; Rezistența la insulină și inflamația cu boală arterială periferică: Sondajul de examinare a sănătății și nutriției naționale, 1999-2004. Circulație 118:33, 2008 O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY: Prevalența ridicată a bolii periferice a arterei periferice la persoanele cu excesul de nutriție la nivelul bolii arteriale periferice: Rezultatele de supraviețuire a sănătății naționale; 1999-2000, Circulation 109:320, 2004 și Guallar E, Silbergeld EK, Navas-Acien A, și colab.: Confuzing of the relation between homocysteine and peripheral arterial disease by plumb, cadmium, and renal function 163:.

Boli ale arterelor periferice

Fiziopatologia bolii arterelor periferice

Considerațiile fiziopatologice la pacienții cu PAD trebuie să țină cont de echilibrul aportului circulator de nutrienți către mușchiul scheletic și necesarul de oxigen și nutrienți al mușchilor scheletici (Tabelul 58-2). Claudicația intermitentă apare atunci când necesarul de oxigen al mușchilor scheletici în timpul efortului depășește aportul de oxigen din sânge și rezultă din activarea receptorilor senzoriali locali prin acumularea de lactat sau alți metaboliți. Pacienții cu claudicație intermitentă pot prezenta leziuni ocluzive simple sau multiple în arterele care alimentează membrul. Fluxul sanguin și consumul de oxigen la nivelul picioarelor sunt normale în repaus, dar leziunile obstructive limitează fluxul sanguin

și livrarea de oxigen în timpul efortului, astfel încât nevoile metabolice ale mușchilor care se antrenează depășesc aportul disponibil de oxigen și nutrienți. Pacienții cu ischemie critică a membrelor au de obicei leziuni ocluzive multiple care afectează adesea atât arterele proximale, cât și cele distale ale membrelor. Ca urmare, chiar și aportul de sânge în repaus se diminuează și nu poate satisface nevoile nutriționale ale membrului.

TABELUL 58-2 Considerații fiziopatologice în boala arterială periferică

Factori care reglează alimentarea cu sânge a membrelor

Factori care reglează alimentarea cu sânge

Fluxul printr-o arteră este direct legat de presiunea de perfuzie și invers legat de rezistența vasculară (vezi capitolul 49). Stenozele reduc fluxul prin arteră (Fig. 58-2), așa cum este descris în ecuația Poiseuille:

Leziune care limitează fluxul (severitatea stenozei, vase colaterale inadecvate)

Vasodilatație afectată (scăderea oxidului nitric și reacția redusă la vasodilatatoare)

Vasoconstricție accentuată (tromboxan, serotonină, angiotensină II, endotelină, norepinefrină)

Reologie anormală (deformabilitate redusă a globulelor roșii, aderență crescută a leucocitelor, agregare trombocitară, microtromboză, fibrinogen crescut)

APnr⁴

$Q = 8\pi$

Alterarea structurii și funcției mușchilor scheletici

unde AP este gradientul de presiune de-a lungul stenozei, r este raza lumenului rezidual, n este vâscozitatea sângelui și l este lungimea

Denervarea axonală a mușchiului scheletic Pierdere a fibrelor glicolitice cu contracție rapidă de tip II Deteriorarea activității enzimatice mitocondriale

vas afectat de stenoză. Pe măsură ce severitatea unei leziuni stenotice crește, fluxul devine progresiv redus. Gradientul de presiune de-a lungul stenozei crește într-o manieră neliniară, subliniind astfel importanța unei stenoze la debite mari ale fluxului sanguin. De obicei, un gradient de tensiune arterială există în repaus dacă stenoza reduce diametrul lumenului cu mai mult de 50% deoarece, pe măsură ce se dezvoltă fluxul distorsionat, se pierde energia cinetică. O stenoză care nu provoacă un gradient de presiune în repaus poate provoca unul în timpul efortului, când fluxul sanguin crește ca urmare a debitului cardiac mai mare și rezistența vasculară scade. În consecință, pe măsură ce fluxul printr-o stenoză crește, presiunea de perfuzie distală scade. Pe măsură ce cererea metabolică a mușchilor în exercițiu depășește aportul de sânge, metabolizii locali (inclusiv adenzină, oxid nitric, potasiu și ion de hidrogen) se acumulează, iar vasele de rezistență periferice se dilată. Presiunea de perfuzie scade apoi și mai mult deoarece stenoza limitează fluxul. În plus, presiunea intramusculară crește în timpul efortului și poate depăși presiunea arterială distală de o ocluzie și poate opri fluxul sanguin. Fluxul prin vasele de sânge colaterale poate satisface, de obicei, nevoile metabolice de repaus ale țesutului muscular scheletic în repaus, dar nu este suficient în timpul efortului.

Anomaliile funcționale ale reactivității vasomotorie pot interfera, de asemenea, cu fluxul sanguin. Pacienții cu ateroscleroză periferică au capacitatea vasodilatatoare redusă atât a conductelor, cât și a vaselor de rezistență. În mod normal, arterele se dilată ca răspuns la stimuli farmacologici și biochimici, cum ar fi acetilcolina, serotonina, trombina și bradikina, precum și ca răspuns la stresul de forfecare indus de creșterea fluxului sanguin. Acest răspuns vasodilatator rezultă din eliberarea de substanțe biologice active din endoteliu, în special oxid nitric (vezi capitolul 49). Relaxarea vasculară a unui vas conduct care are loc după un stimul de curgere, cum ar fi cel indus de exerciții fizice, poate facilita livrarea de sânge către mușchii care se antrenează la persoanele sănătoase. Arterele femurale aterosclerotice și vasele de rezistență ale gambei la pacienții cu PAD au vasodilație dependentă de endoteliu afectată ca răspuns la flux sau stimuli farmacologici. Acest eșec al vasodilației ar putea preveni o creștere a alimentării cu sânge a mușchilor care se antrenează, deoarece oxidul nitric derivat din endoteliu poate contribui la fluxul sanguin hiperemic după un stimul ischemic.

Anomaliile microcirculației contribuie, de asemenea, la patofiziologia ischemiei critice ale membrelor. Pacienții cu ischemie severă a membrelor au un număr redus de capilare cutanate perfuzate. Alte cauze potențiale ale scăderii perfuziei capilare în această afecțiune includ deformabilitatea redusă a celulelor roșii din sânge, adezivitatea crescută a leucocitelor, agregatele plachetare, fibrinogenul, tromboza microvasculară, vasoconstricția excesivă și edemul interstițial. Presiunea intravasculară poate scădea și din cauza dilatației arteriolare precapilare secundară metaboliților vasoactivi eliberați local.²⁴

Structura mușchilor scheletici și funcția metabolică

Examenul electrofiziologic și histopatologic a găsit dovezi de denervare axonală parțială a mușchiului scheletic la picioarele afectate de PAD. Fibrele de tip I, oxidative cu contracție lentă sunt păstrate, dar fibrele de tip II, glicolitice cu contracție rapidă se pierd în mușchiul scheletic al pacienților cu PAD. Pierderea fibrelor de tip II se corelează cu scăderea forței musculare și capacitatea redusă de efort. În mușchiul scheletic distal de PAD, trecerea la metabolismul anaerob are loc mai devreme în timpul efortului și persistă mai mult timp după efort. Pacienții cu claudicație au eliberare crescută de lactat și acumulare de acilcarnitine în timpul efortului și o cinetică încetinită de desaturare a oxigenului, ceea ce indică un metabolism oxidativ ineficient.^{24,25} Mai mult, activitatea respiratorie mitocondrială și timpul de recuperare a fosfocreatinei și adenosin trifosfatului (ATP) sunt întârziate la nivelul gambei, după efortul musculaturii subxamale PAD.³ spectroscopie de rezonanță magnetică.²⁶

CARACTERISTICI CLINICE

Simptome

Simptomele cardinale ale PAD includ claudicația intermitentă și durerea în repaus. Termenul claudicație este derivat din cuvântul latin claudicare, „a șchiopăta”. Claudicația intermitentă se referă la o durere, durere, senzație de oboseală sau alt disconfort care apare în grupul muscular afectat în timpul exercițiilor fizice, în special mersul pe jos, și se rezolvă cu odihnă. Localizarea simptomului este adesea legată de locul celei mai proximale stenoze. Claudicația feselor, șoldului sau coapsei apare de obicei la pacienții cu obstrucție a aortei și a arterelor iliace. Claudicația gambei este cauzată de stenoze ale arterei femurale sau poplitee. Mușchiul gastrocnemius consumă mai mult oxigen în timpul mersului decât alte grupe de mușchi din picior și, prin urmare, provoacă cele mai frecvente simptome raportate de pacienți. Claudicația gleznei sau piciorului apare la pacienții cu boală a arterei tibiale și peronee. În mod similar, stenozele arterelor subclaviei, axilare sau brahiale pot provoca claudicația umărului, bicepsului sau antebrațului, respectiv. Simptomele ar trebui să dispară la câteva minute după încetarea efortului. Durerea de gambe și coapsă care apare în timpul repausului, cum ar fi crampele nocturne, nu trebuie confundată cu claudicația și nu este un simptom al PAD. Istoricul obținut de la persoanele care raportează claudicație ar trebui să noteze distanța de mers pe jos, viteza și înclinația care precipită claudicația. O astfel de evaluare de bază este utilizată pentru a evalua dizabilitatea și oferă o măsură calitativă inițială cu care să se determine stabilitatea, îmbunătățirea sau deteriorarea în timpul

întâlnirilor ulterioare cu pacientul. Alte simptome decât claudicația pot limita, de asemenea, capacitatea funcțională. Pacienții cu PAD merg mai încet și au rezistență la mers mai mică decât pacienții fără PAD.²⁷

Se pot folosi mai multe chestionare pentru a evalua prezența și severitatea claudicației. Chestionarul pentru trandafiri a fost dezvoltat inițial pentru a diagnostica atât angina pectorală, cât și claudicația intermitentă în studiile epidemiologice. Se pune sub semnul întrebării dacă durerea se dezvoltă la fiecare gambe la mers și dacă durerea apare în repaus, în timpul mersului într-un ritm obișnuit sau grăbit sau la mers în sus. Au fost dezvoltate mai multe modificări ale acestui chestionar, inclusiv Chestionarul de claudicare din Edinburgh și Chestionarul de claudicare din San Diego²⁸, ambele fiind mai sensibile și mai specifice decât diagnosticul unui medic de claudicație intermitentă bazat pe distanța de mers pe jos, viteza de mers și natura simptomelor. Un alt instrument validat, Chestionarul pentru deficiențe de mers pe jos, pune o serie de întrebări și obține un punctaj bazat pe distanța de mers pe jos, viteza de mers pe jos și natura simptomelor.²⁹

Simptome asemănătoare claudicației membrelor rezultă ocazional din cauze nonaterosclerotice ale bolii ocluzive arteriale (Tabelul 58-3), inclusiv embolia arterială; vasculitide cum ar fi tromboangeita obliterantă, arterita Takayasu și arterita cu celule gigantice; coarctare aortică; displazie fibromusculară; iradiere; endofibroza arterei iliace externe; și compresie extravasculară ca urmare a blocării arteriale sau a unui chist adventițial (vezi capitolul 84). Mai multe cauze non-vasculare ale durerii la nivelul picioarelor la efort intră în diagnosticul diferențial al claudicației intermitente (vezi Tabelul 58-3). Radiculopatia lombosacrală rezultată din afecțiunile degenerative ale articulațiilor, stenoza coloanei vertebrale și hernia de disc poate provoca dureri la fese, șold, coapsă, gambe sau picior la mers, adesea după distanțe foarte scurte sau chiar în picioare. Acest simptom a fost numit pseudoclaudicație neurogenă. Boala coloanei vertebrale lombosacrale și PAD afectează în mod preferențial persoanele în vârstă și, prin urmare, pot coexista la același individ. Artrita șoldurilor și genunchilor provoacă, de asemenea, dureri de picioare la mers. De obicei, durerea este localizată pe articulația afectată și poate fi provocată la examenul fizic prin palpare și manevre de mișcare. Sindromul compartimental de efort apare cel mai adesea la sportivii cu mușchi mari ale gambei; Creșterea presiunii tisulare în timpul efortului limitează fluxul microvascular și are ca rezultat durere sau senzație de strângere a gambei. Simptomele se ameliorează după încetarea exercițiilor fizice. Rareori, tulburările mușchilor scheletici, cum ar fi miozita, pot provoca dureri de picioare la efort. Sensibilitate musculară, o constatare anormală la examenul neuromuscular, creșterea mușchiului scheletic

TABELUL 58-3 Diagnosticul diferențial al durerii de picior la efort

Cauze vasculare

Ateroscleroza

Tromboză

Embolie

Vasculita

Tromboangeita obliterantă

Arterita Takayasu

Arterita cel gigant

Coartația aortică

Displazia fibromusculară

Iradieria

Endofibroza arterei iliace externe

Compresie extravasculară

Prinderea arterială (de exemplu, captarea arterei poplitee, sindromul de evacuare toracică)

Chisturi adventițiale

Cauze nonvasculare

Radiculopatie lombosacrală

Artrita degenerativa

Stenoza coloanei vertebrale

Hernie de disc

Artrită

Șolduri, genunchi

Insuficiență venoasă

Miozita

Nivelurile enzimaticice ale bolii de stocare a glicogenului de tip V (sindrom McArdle) și constatările normale la examinarea pulsului ar trebui să distingă miozita de PAD. Boala de stocare a glicogenului de tip V, cunoscută și sub numele de sindrom McArdle, în care fosforilaza musculară scheletică este deficitară, poate provoca simptome care mimează claudicația PAD. Pacienții cu insuficiență venoasă cronică raportează uneori disconfort la nivelul picioarelor la efort, o afecțiune denumită claudicație venoasă. Hipertensiunea venoasă în timpul efortului crește rezistența arterială a membrului afectat și limitează fluxul sanguin. În cazul insuficienței venoase, presiunea extravasculară crescută cauzată de edem

interstițial diminuează și mai mult perfuzia capilară. Edemul periferic, pigmentarea stazei venoase și, ocazional, varicozitățile venoase demonstrate la examenul fizic vor identifica această cauză neobișnuită a durerii la nivelul picioarelor la efort.

Simptomele pot apărea în repaus la pacienții cu ischemie critică a membrelor. De obicei, pacienții se plâng de durere sau paretezii la nivelul piciorului sau degetelor extremității afectate. Acest disconfort se agravează la ridicarea picioarelor și se îmbunătățește odată cu dependența de picioare, așa cum ar putea fi anticipat de efectul gravitației asupra presiunii de perfuzie. Durerea poate fi deosebit de severă în zonele cu fisuri ale pielii, ulcerări sau necroze. Frecvent, pielea este foarte sensibilă și chiar și greutatea lenjeriei de pat sau a cearșafurilor provoacă durere. Pacienții pot sta pe marginea patului și își pot atârna picioarele pentru a atenua disconfortul. În schimb, pacienții cu neuropatie ischemică sau diabetică pot prezenta durere mică sau deloc, în ciuda prezenței ischemiei severe.

Ischemia critică a membrelor și digitală poate rezulta din ocluzii arteriale, altele decât cele cauzate de ateroscleroză, inclusiv afecțiuni precum tromboangeita obliterantă, vasculitide precum lupusul eritematos sistemic sau sclerodermia, vasospasmul, embolia ateromatoasă și ocluzia arterială acută secundară trombozei sau embolismului. Artrita gutoasă acută, traumatismele și neuropatia senzorială, cum ar fi cea cauzată de diabetul zaharat, radiculopatiile lombosacrale și sindromul de durere regională complexă (cunoscut anterior ca distrofie simpatică reflexă) pot provoca dureri de picior. Ulcerele picioarelor apar și la pacienții cu insuficiență venoasă sau neuropatie senzorială, în special cea legată de diabet. Aceste ulcere par să fie diferite de cele cauzate de boala arterială. Ulcerul insuficienței venoase se localizează de obicei în apropierea maleolei mediale și are o margine neregulată și o bază roz cu țesut de granulație. Ulcerele atribuite bolilor venoase produc dureri mai ușoare decât cele cauzate de boala arterială. Ulcerele neurotrofice apar la locurile de presiune sau traumatisme, de obicei pe talpa piciorului. Aceste ulcere sunt profunde, frecvent infectate și nu sunt în general dureroase din cauza pierderii senzației.

Descoperiri fizice

Un examen cardiovascular complet include palparea pulsurilor periferice și auscultarea arterelor accesibile pentru bruit (vezi și Fig. 11-4). Anomaliile pulsului și zgomotele cresc probabilitatea de PAD.³⁰ Pulsurile ușor palpabile la indivizii sănătoși includ arterele brahială, radială și ulnară din extremitățile superioare și arterele femurale, poplitee, dorsale ale pedilui și tibiale posterioare din extremitățile inferioare. Aorta poate fi palpată și la persoanele slabe. Un puls scăzut sau absent oferă o perspectivă asupra locației stenozei arteriale. De exemplu, un puls femural drept normal, dar absentul puls femural stâng sugerează prezența stenozei arteriale iliofemorale stângi. Un puls normal al arterei femurale, dar un puls al arterei poplitee absent ar indica o stenoză în artera femorală superficială sau artera popliteală proximală. Un puls palpabil al arterei poplitee cu pulsuri absente ale arterei dorsale sau tibiale posterioare indică boala arterelor tibiale anterioare și, respectiv, posterioare. Bruits sunt adesea un semn al vitezei accelerate a fluxului sanguin și al perturbării fluxului la locurile de stenoză. Un stetoscop trebuie utilizat pentru auscultarea foselor supraclaviculare și infraclaviculare pentru evidențierea stenozei arterei

subclaviculare; abdomenul, flancul și pelvisul pentru semne de stenoză în aortă și vasele sale ramificate; iar regiunea inghinală pentru semne de stenoze ale arterei femurale. Paloarea poate fi provocată la tălpile picioarelor unor pacienți cu PAD prin efectuarea unei manevre în care picioarele sunt ridicate deasupra nivelului inimii, iar mușchii gambei sunt exercitați prin flexii dorsale și plantare repetate.

flexia gleznei. Picioarele sunt apoi plasate în poziție dependentă și se masoară timpul până la apariția hiperemiei și a distenției venoase. Fiecare dintre aceste variabile depinde de rata fluxului sanguin, care, la rândul său, reflectă severitatea stenozei și adecvarea vaselor colaterale.

Picioarele pacienților cu boala aortoiliacă cronică pot prezenta atrofie musculară. Semne suplimentare de ischemie cronică de grad scăzut includ căderea părului, unghiile de la picioare îngroșate și casante, pielea netedă și strălucitoare și atrofia grăsimii subcutanate a tamponelor digitale. Pacienții cu ischemie severă ale membrelor au pielea rece și pot avea, de asemenea, peteșii, cianoză persistentă sau paloare, rubor dependent, edem al pedalei rezultat din dependența prelungită, fisuri ale pielii, ulceratii sau gangrenă. Ulcerele cauzate de PAD au de obicei o bază palidă cu margini neregulate și de obicei implică vârfurile degetelor de la picioare sau călcâiul piciorului sau se dezvoltă la locurile de presiune (Fig. 58-3). Aceste ulcere variază în dimensiune și pot fi de la 3 la 5 mm.

Categorizare

Clasificarea pacienților cu PAD depinde de severitatea simptomelor și a anomaliilor detectate la examenul fizic. Categorizarea manifestărilor clinice ale PAD îmbunătățește comunicarea între profesioniștii care îngrijesc acești pacienți și oferă o structură pentru definirea liniilor directe pentru intervențiile terapeutice. Fontaine a descris o schemă utilizată pe scară largă în care pacienții sunt clasificați în una din cele patru etape care progresează de la ischemia asimptomatică la ischemia critică a membrelor (Tabelul 58-4). Mai multe societăți vasculare profesionale au adoptat o clasificare contemporană, mai descriptivă, care include pacienți asimptomatici, trei grade de claudicație și trei grade de ischemie critică a membrelor, variind de la durerea în repaus la pierderea minoră și majoră de țesut (Tabelul 58-5).³¹

TESTARE PENTRU BOALA ARTERELOR PERIFERICE

Măsurarea presiunii segmentare

Măsurarea tensiunii arteriale sistolice de-a lungul segmentelor selectate ale fiecărei extremități este una dintre cele mai simple și mai utile măsuri neinvazive pentru a stabili prezența și severitatea stenozelor în arterele periferice. La extremitățile inferioare, manșetele pneumatice sunt plasate pe porțiunile superioare și inferioare ale coapsei, pe gambe, deasupra gleznei și adesea peste zona metatarsiană a piciorului. În mod similar, pentru extremitățile superioare, manșetele pneumatice sunt plasate pe partea superioară a brațului peste biceps, pe antebraț sub cot și la încheietura mâinii. Tensiunea arterială sistolică la fiecare respectiv

segmentul de membru este măsurat prin umflarea mai întâi manșeta pneumatică la presiunea suprasistolică și apoi determinând presiunea la care are loc fluxul de sânge în timpul deumflării manșetei. Debutul fluxului este evaluat prin plasarea unei sonde de flux cu ultrasunete Doppler peste o arteră distală de manșetă. La extremitățile inferioare, este cel mai convenabil să se plaseze sonda Doppler pe picior peste artera tibială posterioară, deoarece curge inferioară și posterior de maleola medială, sau peste artera pedis dorsală de pe dorsul arcului metatarsian. În extremitățile superioare, sonda Doppler poate fi plasată peste artera brahială din fosa antecubitală sau peste arterele radiale și ulnare de la încheietura mâinii.

Contracția ventriculară stângă conferă sângelui energie cinetică, care este menținută în vasele mari și medii. Tensiunea arterială sistolică poate fi mai mare în vasele mai distale decât în aortă și vasele proximale din cauza amplificării și reflectării undelor de tensiune arterială. O stenoză poate provoca pierderea energiei de presiune ca urmare a forțelor de frecare crescute și a perturbării fluxului la locul stenozei. Aproximativ 90% din aria secțiunii transversale a aortei trebuie îngustată înainte de a se dezvolta un gradient de presiune. În vasele mai mici, cum ar fi arterele iliace și femurale, o scădere cu 70% până la 90% a ariei secțiunii transversale va determina un gradient de presiune de repaus suficient pentru a scădea tensiunea arterială sistolică distal de stenoză. Luând în considerare precizia acestei metode neinvazive și variabilitatea tensiunii arteriale chiar și pe perioade scurte, un gradient al tensiunii arteriale mai mare de 20 mm Hg între manșetele succesive este în general utilizat ca dovadă a stenozei arteriale la extremitatea inferioară, în timp ce un gradient de 10 mm Hg indică o stenoză între manșetele succesive în extremitatea superioară. Tensiunea arterială sistolică la degetele de la picioare și de la mâini este de aproximativ 60% din tensiunea arterială sistolică la gleznă și, respectiv, încheietura mâinii, deoarece presiunea scade și mai mult în vasele distale mai mici.

Figura 58-4 oferă exemple de măsurători ale presiunii segmentare a piciorului la un pacient cu claudicație a gambei stângi. În piciorul drept nu există gradient de presiune între părțile superioare și inferioare ale coapsei și între gambe și glezne. În piciorul stâng, presiune

1,00 ABI 0,56

FIGURA 58-4 Măsurători de presiune segmentară la un pacient cu claudicație intermitentă a gambei stângi. Un gradient de presiune este prezent între manșetele coapsei superioare și inferioare stângi, manșetele coapsei inferioare și ale gambei și manșetele gambei și gleznelor, în concordanță cu boala multisegmentară care afectează arterele femuro-poplitee și tibiale. ABI stânga este 0,56, ceea ce este anormal. Măsurătorile de presiune segmentară și ABI în piciorul drept sunt normale.

gradientii între părțile superioare și inferioare ale coapsei, între partea inferioară a coapsei și gambei și între gambe și glezne indică stenoze în arterele femurale și poplitee superficiale și în arterele tibioperonee.

Indexul gleznei-brahial

Determinarea ABI este o aplicare simplificată a măsurătorilor tensiunii arteriale segmentare ale picioarelor, care poate fi utilizată cu ușurință la patul (vezi Fig. 58-4 și Fig. 11-4). Acest indice este raportul dintre tensiunea arterială sistolică măsurată la gleznă și tensiunea arterială sistolică măsurată la artera brahială.³² O manșetă pneumatică plasată în jurul gleznei este umflată până la presiunea suprasistolică și ulterior dezumflată în timp ce debutul fluxului este detectat cu o sondă cu ultrasunete Doppler plasată peste artera dorsală și pedicul și deci presiunea arterială tibială posterioară. Presiunea sistolică a arterei brahiale poate fi evaluată în mod obișnuit, fie cu un stetoscop pentru a asculta primul sunet Korotkoff, fie cu o sondă Doppler pentru a asculta instalarea fluxului în timpul dezumflării manșetei. Conform actualizării din 2011 a Fundației American College of Cardiology/American Heart Association (ACCF/AHA) a ghidurilor PAD, intervalul normal ABI este de 1,00 până la 1,40. O valoare ABI de 0,91 până la 0,99 este limită, iar un ABI de 0,90 sau mai puțin este anormal.³³ Un ABI de 0,90 sau mai mic are o specificitate de 83% până la 99% și o sensibilitate de 69% până la 73% în detectarea stenozelor mai mari de 50%.³³ Sensibilitatea ABI mai mică de 10%. ABI este adesea folosit pentru a măsura severitatea PAD. Pacienții cu simptome de claudicație a piciorului au adesea ABI care variază de la 0,5 la 0,8, iar pacienții cu ischemie critică a membrelor au de obicei un ABI mai mic de 0,5. Un ABI scăzut este asociat cu o distanță mai scurtă de mers pe jos și cu o viteză mai mică. Mai puțin de 40% dintre pacienții al căror ABI este mai mic de 0,40 pot completa o plimbare de 6 minute.³⁴ La pacienții cu ulceratii ale pielii, presiunea gleznei sub 55 mm Hg ar prezice o vindecare slabă a ulcerului. Înregistrările tensiunii arteriale la picioare nu sunt de încredere la pacienții cu vase calcificate, așa cum ar putea apărea la cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală. Umflarea manșetei pneumatice nu poate comprima vasul calcificat; sonda Doppler indică în consecință un flux sanguin continuu, chiar și atunci când presiunea depășește 250 mm Hg. Un ABI mai mare de 1,40 indică o arteră necompresibilă.

Teste de efort pe banda de alergare

Testarea de efort pe banda de alergare poate fi utilizată pentru a evalua semnificația clinică a stenozelor arterelor periferice și pentru a oferi dovezi obiective ale capacității de mers a pacientului. Timpul de debut al claudicației este definit ca momentul în care simptomele de claudicație se dezvoltă pentru prima dată, iar timpul maxim de mers pe jos apare atunci când pacientul nu mai poate continua mersul din cauza disconfortului sever la picioare. Această măsură standardizată și mai obiectivă a capacității de mers suplimentează istoricul pacientului și oferă o evaluare cantitativă a dizabilității pacientului, precum și o metrică pentru monitorizarea intervențiilor terapeutice.

Protocoalele de exerciții pe banda de alergare folosesc o bandă de alergare motorizată care încorporează viteze și unghiuri de înclinare fixe sau progresive. Un test de sarcină de lucru

fixă menține de obicei o cotă constantă de 12% și o viteză de 1,5 până la 2,0 mph. Un protocol de bandă de alergare progresivă sau gradată menține de obicei o viteză constantă de 2 mph, în timp ce gradul crește treptat cu 2% la fiecare 2 până la 3 minute. Rezultatele repetate ale testelor pe bandă de alergare au o reproductibilitate mai bună cu protocoale progresive decât cu protocoale constante.

Testarea pe bandă de alergare poate fi utilizată pentru a determina dacă stenozele arteriale contribuie la simptomele pacientului de durere de picioare la efort. În timpul efortului, fluxul sanguin printr-o stenoză crește pe măsură ce rezistența vasculară scade în mușchiul care se antrenează. Conform ecuației Poiseuille, descrisă anterior, gradientul de presiune pe stenoză crește direct proporțional cu debitul. Astfel, tensiunea arterială sistolică la gleznă și la braț este măsurată în timpul condițiilor de repaus înainte de exercițiul pe banda de alergare, în decurs de 1 minut după exercițiu și în mod repetat până când valorile de bază sunt restabilite. În mod normal, creșterea tensiunii arteriale care apare în timpul efortului ar trebui să fie aceeași atât la nivelul extremităților superioare, cât și la cele inferioare, menținându-se un ABI constant de 1,0 sau mai mare. În prezența stenozelor de artere periferice, totuși, ABI scade deoarece creșterea tensiunii arteriale observată la braț nu este egalată cu o creștere comparabilă a tensiunii arteriale la gleznă. O scădere cu 25% sau mai mare a ABI după efort la un pacient a cărui capacitate de mers este limitată de claudicație este considerată diagnostică și implică PAD ca o cauză a simptomelor pacientului.

Mulți pacienți cu PAD au și ateroscleroză coronariană. Adăugarea monitorizării cardiace la protocolul de efort poate oferi informații suplimentare despre prezența ischemiei miocardice. Claudicarea poate limita atingerea unui volum de muncă suficient pentru a crește necesarul miocardic de oxigen și a provoca ischemia miocardică. Cu toate acestea, modificările electrocardiografice, în special în timpul unui nivel scăzut de efort pe banda de alergare, pot furniza dovezi ale bolii coronariene severe (CAD).

Înregistrarea volumului pulsului

Înregistrarea volumului pulsului ilustrează grafic modificarea volumetrică într-un segment al membrului care are loc la fiecare puls. Instrumentele pletismografice, care folosesc de obicei extensometre sau manșete pneumatice, pot transduce modificările volumetrice ale membrului, care pot fi afișate pe un înregistrator grafic. Aceste traductoare sunt plasate strategic de-a lungul membrului pentru a înregistra volumul pulsului în diferitele sale

segmente, cum ar fi coapsa, gambele, glezna, regiunea metatarsiană și degetele de la picioare sau partea superioară a brațului, antebrăului și degetelor de la mâini. Conturul normal al volumului pulsului depinde atât de presiunea arterială locală, cât și de distensibilitatea peretelui vascular și seamănă cu o formă de undă a tensiunii arteriale. Constă dintr-o cursă ascendentă sistolică ascuțită care se ridică rapid până la un vârf, o creștătură dicrotică și o pantă în jos concavă care coboară treptat spre linia de bază. Conturul undei de puls se modifică distal față de stenoză, cu pierderea creștăturii dicrotice, o rată mai lentă de creștere, un vârf mai rotunjit și o coborâre mai lentă. Amplitudinea devine mai mică odată cu creșterea severității bolii și unda pulsului poate să nu poată fi

înregistrată deloc într-un membru critic ischemic. Analiza segmentară a undei de puls poate indica localizarea unei stenoze arteriale, care probabil se află în arteră între o înregistrare normală și anormală a volumului pulsului. Valul de volum al pulsului oferă, de asemenea, informații despre integritatea fluxului sanguin atunci când măsurătorile tensiunii arteriale nu pot fi obținute cu precizie din cauza vaselor necompresibile.

Ecografia Doppler

Sistemele Doppler cu undă continuă și undă pulsată transmit și primesc semnale cu ultrasunete de înaltă frecvență. Schimbarea frecvenței Doppler cauzată de mișcarea celulelor roșii din sânge variază direct cu viteza fluxului sanguin. De obicei, schimbarea de frecvență percepută este între 1 și 20 kHz și se află în intervalul audibil al urechii umane. Prin urmare, plasarea unei sonde Doppler de-a lungul unei artere permite examinatorului să audă dacă fluxul sanguin este prezent și vasul este permeabil. Procesarea și înregistrarea grafică a semnalului Doppler permit o analiză mai detaliată a componentelor de frecvență.

Instrumentele Doppler pot fi utilizate fără sau cu imagistica la scară de gri pentru a evalua o arteră pentru prezența stenozelor. Sonda Doppler este poziționată la un unghi de aproximativ 60 de grade peste arterele femurale comune, femurale superficiale, poplitee, dorsale pedis și tibiale posterioare. Forma de undă Doppler normală are trei componente: o componentă de curgere rapidă înainte în timpul sistolei, o inversare tranzitorie a fluxului în timpul diastolei precoce și o componentă anterogradă lentă în timpul diastolei târzii. Forma de undă Doppler devine modificată dacă sonda este plasată distal față de stenoza arterială și este caracterizată prin încetinirea fluxului sistolic, pierderea inversării diastolice precoce și frecvențele de vârf diminuate. Arterele dintr-un membru cu ischemie critică pot să nu prezinte nicio modificare a frecvenței Doppler. Ca și în cazul înregistrărilor volumului pulsului, schimbarea de la o formă de undă Doppler normală la una anormală pe măsură ce artera este interogată mai distal sugerează localizarea unei stenoze.

Imagistica cu ultrasunete duplex

Imagistica cu ultrasunete duplex oferă un mijloc direct, neinvaziv de evaluare atât a caracteristicilor anatomice ale arterelor periferice, cât și a semnificației funcționale a stenozelor arteriale. Metodologia încorporează imagistica cu ultrasunete în modul B în scară de gri, măsurători ale vitezei Doppler pulsate și codificarea culorilor informațiilor deplasării Doppler (Fig. 58-5). Scanerul ultrasonografic în timp real emit și primesc unde sonore de înaltă frecvență, care variază de obicei de la 2 la 10 MHz, pentru a construi o imagine. Proprietățile acustice ale peretelui vascular diferă de cele ale țesutului înconjurător, permițând astfel imaginea lor cu ușurință. Placa aterosclerotică poate fi prezentă și vizibilă pe imaginile la scară de gri. Sistemele Doppler cu undă pulsată emit fascicule de ultrasunete la momente precise și, prin urmare, pot eșantiona undele ultrasunete reflectate la adâncimi specifice pentru a permite examinatorului să determine viteza celulelor sanguine în lumenul arterei. Prin poziționarea fasciculului Doppler pulsat la un unghi cunoscut, examinatorul poate calcula viteza fluxului sanguin conform ecuației

$$Df = 2VF\cos \theta /C$$

unde Df este deplasarea de frecvență, V este viteza, F este frecvența sunetului transmis, θ este unghiul dintre sunetul transmis și vectorul vitezei și C este viteza sunetului și a țesutului. Pentru măsurători optime, unghiul Doppler pulsat

FIGURA 58-5 Ecografia duplex a bifurcării arterei femurale comune (CFA) în artera femurală superficială (SFA) și artera femurală profundă. Imaginea de sus prezintă o imagine normală în scară de gri a arterei în care intima nu este îngroșată și lumenul este larg permeabil. Imaginea de jos este o înregistrare a vitezei Doppler a pulsului prelevată din artera femurală superficială. Profilul trifazic este aparent, învelișul este subțire, iar viteza sistolică de vârf este în limite normale.

fasciculul trebuie să fie mai mic de 60 de grade. Cu Doppler color, informațiile despre schimbarea frecvenței în întregul câmp eșantionat de fasciculul de ultrasunete pot fi suprapuse imaginii în scară de gri. Această abordare oferă o afișare compozită în timp real a vitezei curgerii în interiorul vasului.

Imagistica cu ultrasunete duplex asistată de culoare este un mijloc eficient de localizare a stenozelor arteriale periferice (Fig. 58-6). Arterele normale au flux laminar, cea mai mare viteză având loc în centrul arterei. Imaginea color corespunzătoare este de obicei omogenă, cu nuanță și intensitate relativ constante. În prezența unei stenoze arteriale, viteza fluxului sanguin crește prin lumenul îngustat. Pe măsură ce viteza crește, are loc o desaturare progresivă a afișajului color, iar perturbarea fluxului distal de stenoză determină modificări ale nuanței și culorii. Măsurătorile de viteză Doppler pulsate pot fi făcute pe lungimea arterei și în special în zonele cu anomalii ale fluxului sugerate de imaginile color. O creștere de două ori sau mai mare a vitezei sistolice de vârf la locul unei plăci aterosclerotice indică o stenoză de 50% sau mai mare (vezi Fig. 58-6). O creștere de trei ori a vitezei sugerează o stenoză de 75% sau mai mare. O arteră blocată nu generează semnal Doppler. Cu angiografia cu contrast ca standard de referință, imagistica cu ultrasunete duplex pentru identificarea locurilor de stenoză arterială are aproximativ 89% până la 99% specificitate și 80% până la 98% sensibilitate^{35,36}.

Angiografie prin rezonanță magnetică

Angiografia prin rezonanță magnetică (ARM) poate fi utilizată pentru a vizualiza în mod neinvaziv aorta și arterele periferice (vezi capitolele 17 și 60). Rezoluția anatomiei vasculare cu MRA îmbunătățită cu gadoliniu se apropie de cea a angiografiei digitale prin scădere cu contrast convențional (Fig. 58-7). O meta-analiză a 32 de studii care compară ARM cu angiografia digitală cu scădere intra-arterială a găsit o sensibilitate combinată pentru ARM de 94,7% (IC 95%, 92,1% până la 96,4%) și o specificitate comună de 95,6% (IC 95%, 94,0% până la 96,8%) pentru detecții și detecții segmentare stenotice ocluzive.

MRA are în prezent cea mai mare utilitate în evaluarea pacienților simptomatici pentru a ajuta la luarea deciziilor înainte de intervenția endovasculară și chirurgicală sau la pacienții cu risc de complicații renale, alergice sau alte complicații în timpul angiografiei convenționale.

Angiografie computerizată

Noile scanere de tomografie computerizată utilizează tehnologia multidetectoare pentru a obține imagini transversale (vezi capitolul 18). Acest progres permite imagistica arterelor periferice cu rezoluție spațială excelentă într-un timp relativ scurt și cu o cantitate redusă de material de radiocontrast (Fig. 58-8). Reconstrucțiile imaginilor în trei dimensiuni permit rotația pentru a optimiza vizualizarea stenozelor arteriale. În comparație cu angiografia convențională cu contrast, sensibilitatea și specificitatea pentru stenoze mai mari de 50% sau ocluzie raportate pentru angiografia tomografică computerizată (CTA) folosind tehnologia multidetectorului sunt de 95% (95% CI, 92% până la 97%) și 96% (95% CI, 93% până la 93%, respectiv 937%), în CTA, poate fi utilizată în MRA. pacienți cu stenturi, cleme metalice și stimulatoare cardiace, deși are dezavantajul de a necesita material de radiocontrast și radiații ionizante.

Angiografie cu contrast

Angiografia convențională poate ajuta la evaluarea anatomiei arteriale înainte de o procedură de revascularizare. Are încă o utilitate ocazională atunci când diagnosticul este în dubiu. Cele mai contemporane

laboratoare de angiografie folosesc tehnici de scădere digitală după administrarea intra-arterială a materialului de contrast pentru a îmbunătăți rezoluția. Injectarea materialului de radiocontrast în aortă permite

Vizualizarea Q a arterelor aortei și iliace și injectarea de substanță de contrast în segmentul iliofemural al piciorului implicat permite vizualizarea optimă a arterelor femurale, poplitee, tibiale și peroneale (Fig. 58-9). La pacienții cu ocluzie aortică, cateterizarea 3 a arterelor femurale nu este fezabilă. Aorta poate fi abordată JJ prin canulare a arterei brahiale sau axilare sau, dacă este necesar, direct prin 5ț un abord translombal.

O a

< PROGNOSTIC

w

1- Pacienții cu PAD au un risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse 2, precum și de pierdere a membrilor și deteriorarea calității vieții.2,4,6,27 Astfel de pacienți au frecvent concomitent CAD și boală cerebrovasculară g.5,6 Prevalența relativă a fiecăreia dintre aceste manifestări de ateroscleroză depinde parțial de criteriile utilizate pentru stabilirea diagnosticului. Pacienții cu ABI anormale au șanse de două ori până la patru ori mai mari

decât cei cu ABI normale de a avea antecedente de infarct miocardic (IM), angină, insuficiență cardiacă congestivă sau ischemie cerebrovasculară. Două registre internaționale au detectat o prevalență ridicată a CAD și a bolii cerebrovasculare concomitente la pacienții cu PAD. În registrul REACH (Reducerea Aterotrombozei pentru Sănătate Continuată), 62% dintre pacienți au avut una sau ambele boli coronariene și cerebrovasculare.³⁹ Aproximativ 25% dintre pacienții cu PAD au avut antecedente de IM, 30% au avut angină pectorală, 16% au avut un accident vascular cerebral anterior și 15% au avut un atac ischemic tranzitoriu anterior. În registrul AGATHA (A Global Atherothrombosis Assessment), aproximativ 50% dintre pacienții cu PAD prezentau CAD și 50% prezentau un accident vascular cerebral anterior, atac ischemic tranzitoriu sau revascularizare a arterei carotide.⁴⁰ Specificitatea unui ABI anormal în prezicerea evenimentelor cardiovasculare viitoare este de aproximativ 90%. PAD, iar rata lor anuală de mortalitate este de 4,3% până la 4,9%.^{5,6,42,43} Cei cu PAD cea mai severă au cel mai mare risc de deces, iar mortalitatea se corelează cu scăderea ABI (Fig. 58-10).^{32,44,45} Aproximativ 25% dintre pacienții cu ischemie critică a membrelor, care au rata de mortalitate sub 11-an de an amputarea pentru PAD poate fi de până la 45%.⁵

Înrăutățirea simptomelor se dezvoltă la aproximativ 25% dintre pacienții cu claudicație. Progresia clinică apare la 7% până la 9% dintre pacienții cu claudicație în primul an după diagnostic și la aproximativ 2% până la 3% în fiecare an ulterior.^{5,6} Mai mult, pierderea mobilității apare mai frecvent la pacienții cu PAD decât la cei fără PAD, chiar și la pacienții fără simptome clasice de claudicație.⁴⁶ o probabilitate de amputare de cel puțin 12 ori mai mare decât o fac persoanele nediabetice.⁴⁷ Riscul de pierdere a membrelor este mai mare la pacienții cu PAD cu ischemie critică a membrelor la care revascularizarea eșuează sau nu este fezabilă și se apropiează la 40% la 6 luni.⁵

TRATAMENT

Tratamentul PAD are ca scop reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare, precum și îmbunătățirea calității vieții prin scăderea simptomelor de claudicație, eliminarea durerii în repaus și păstrarea viabilității membrelor. Considerațiile terapeutice includ, prin urmare, modificarea factorilor de risc prin modificări ale stilului de viață și utilizarea terapiei farmacologice pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare adverse, cum ar fi IM, accident vascular cerebral și deces. Simptomele claudicației se pot ameliora cu farmacoterapie sau cu reabilitarea exercițiilor fizice. Managementul optim al ischemiei critice a membrelor include adesea intervenții endovasculare sau reconstrucție chirurgicală pentru a îmbunătăți aportul de sânge și a menține viabilitatea membrelor. Revascularizarea este de asemenea indicată la unii pacienți cu simptome invalidante de claudicație care persistă în ciuda terapiei cu efort și a farmacoterapiei.^{5,6}

Modificarea factorului de risc

Terapia hipolipemiantă poate reduce riscul de evenimente cardiovasculare adverse (vezi capitolele 42 și 45). Studiul de protecție a inimii a constatat că terapia hipolipemiantă cu simvastatină a redus riscul de rezultate cardiovasculare adverse cu 25% la pacienții cu

ateroscleroză, inclusiv la peste 6700 de pacienți cu PAD.⁴⁸ Rezultatele grupate din 17 studii de scădere lipidelor au constatat că terapia hipolipemiantă a redus riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu PAD.^{49/CFA26}. Ghidurile PAD și Ghidurile PAD ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă ca pacienții cu PAD să primească dietă și terapie medicamentoasă pentru a atinge un nivel țintă de colesterol LDL de 100 mg/dL sau mai puțin.^{6,50} De asemenea, mai multe studii prospective au descoperit că statinele îmbunătățesc distanța de mers pe jos la pacienții cu PAD. În studiul TREADMILL (Treatment of Peripheral Atherosclerotic Disease with Moderate or Intensive Lipid Lowering), atorvastatina (80 mg) a crescut distanța de mers pe jos fără durere cu mai mult de 60% față de o creștere de 38% cu placebo, iar studii suplimentare susțin aceste constatări.⁵¹ singur.⁵² Dovezile actuale nu au stabilit că alte terapii hipolipemiente (cum ar fi niacina, ezetimibil sau fibratii) reduc riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu PAD. În studiul FIELD (Fenofibrate and Event Lowering Intervention in Diabetes), fenofibratul a redus riscul de amputare minoră, în primul rând la pacienții care nu aveau PAD cunoscut.⁵³

Renunțarea la fumat £

Lipsește studiile prospective care să examineze beneficiile renunțării la fumat, dar dovezile observaționale arată fără echivoc că fumatul crește riscul de ateroscleroză și sechelele sale clinice. Nefumătorii cu PAD au rate mai scăzute de IM și mortalitate decât cei care au fumat sau continuă să fumeze, iar pacienții cu PAD care renunță la fumat au aproximativ de două ori rata de supraviețuire la 5 ani față de cei care continuă să fumeze.⁵⁴ Renunțarea la fumat scade, de asemenea, riscul de dezvoltare a ischemiei critice a membrelor. Pe lângă sfaturile frecvente ale medicului, intervențiile farmacologice care promovează eficient renunțarea la fumat includ terapia de înlocuire a nicotinei, bupropiona și vareniclina.⁵⁵ Ghidurile ACCF/AHA PAD recomandă ca pacienții cu PAD să primească sfaturi pentru a renunța la fumat și instrucțiuni cuprinzătoare pentru renunțarea la fumat, inclusiv modificarea comportamentului și tratamentul farmacologic.³³

Tratamentul diabetului zaharat

Tratamentul agresiv al diabetului scade riscul de evenimente microangiopatice, cum ar fi nefropatia și retinopatia (vezi capitolul 61), dar datele actuale nu susțin ideea că tratamentul agresiv al diabetului zaharat cu agenți de scădere a glicemiei afectează în mod favorabil manifestările clinice și rezultatele aterosclerozei în general și ale PAD în special.¹² controlul glicemic are ca rezultat o reducere cu 17% a evenimentelor nefatale de infarct miocardic și o reducere cu 15% a evenimentelor de boală coronariană, dar nu a avut un efect semnificativ asupra accidentului vascular cerebral sau mortalității de orice cauză. IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal sau deces cardiovascular⁵⁷, dar a crescut riscul de deces și a scăzut riscul de IM nonfatal, care au fost măsuri secundare de rezultat. În studiul ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), controlul intensiv al glucozei nu a afectat evenimentele macrovasculare, inclusiv decesul.⁵⁸ Amputația pentru gangrenă ischemică.⁵⁹ Studiul PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) a evaluat efectul pioglitazonei versus placebo asupra unei game largi de obiective

cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și ateroscleroză stabilită, incluzând CAD, boala cerebrovasculară și nici un beneficiu semnificativ al pioglitazonei asupra pioglitazonei primare și primare. rezultatul.56,60

La pacienții fără PAD la momentul inițial, ratele compozite ale evenimentelor primare și secundare au fost mai scăzute cu pioglitazonă decât cu tratamentul placebo. La pacienții cu PAD, totuși, pioglitazona nu a afectat aceste evenimente cardiovasculare.⁶¹ Urmărirea pe termen lung a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 a constatat că tratamentul intensiv cu sulfoniluree sau insulină asociat cu o reducere cu 15% a IM, dar nici o scădere a incidenței diabetului zaharat cu PAD⁶² recomandă ca pacienții cu PAD să fie tratați în mod variabil. agenți de scădere a glicemiei pentru a atinge un nivel al hemoglobinei A1c fie mai mic de 6,5%, fie mai mic de 7,0%.^{6M63}

Controlul tensiunii arteriale

Terapia antihipertensivă reduce riscul de accident vascular cerebral, CAD și deces vascular (vezi și capitolele 42 și 44). Controlul intensiv al tensiunii arteriale (față de controlul moderat al tensiunii arteriale) poate reduce evenimentele cardiovasculare la pacienții diabetici cu PAD.¹² Studiul ACCORD al pacienților cu diabet zaharat cu risc crescut de evenimente cardiovasculare nu a arătat nicio diferență în rezultatele cardiovasculare între terapia intensivă antihipertensivă pentru a atinge o tensiune arterială sistolică mai mică de 120 mm Hg și terapia standard până la o presiune sistolică țintă mai mică decât HDVG4640 mm Hg⁴⁴⁰. studiu, tratamentul cu perindopril și indapamidă a scăzut tensiunea arterială și a redus evenimentele macrovasculare și microvasculare, inclusiv decesul din cauza bolilor cardiovasculare.⁶⁵ Nu se știe dacă terapia antihipertensivă limitează progresia PAD. Tratamentul hipertensiunii arteriale poate reduce presiunea de perfuzie la extremitățile deja compromise de stenozele arterelor periferice. În plus, agenții de blocare a receptorilor beta-adrenergici (beta-blocante) ar putea reduce teoretic fluxul sanguin periferic și simptomele claudicației sau ischemiei critice ale membrelor. Cu toate acestea, o revizuire sistematică care a inclus șase studii de terapie cu agenți beta-blocant versus placebo nu a găsit nicio afectare semnificativă a capacității de mers la un total de 119 pacienți cu claudicație intermitentă. Astfel, dacă sunt indicate clinic pentru alte afecțiuni, aceste medicamente nu trebuie reținute la pacienții cu PAD.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reduc evenimentele cardiovasculare la pacienții cu ateroscleroză. În studiul HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei ramipril a scăzut riscul de deces vascular, IM sau accident vascular cerebral cu 22%.⁶⁷ Patruzeci și patru la sută dintre pacienții înrolați în studiul HOPE au avut dovezi de PAD, manifestată printr-un ABI mai mic de 0,9. În ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), care a inclus pacienți cu boală vasculară sau diabet, efectul telmisartanului și ramiprilului asupra obiectivului compozit de deces cardiovascular, IM, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă a fost similar.⁶⁸ Mai mult de 13% dintre pacienții din ONTARGET au avut BAP. Recomandările actuale sunt ca pacienții cu

PAD și hipertensiune arterială să primească agenți de scădere a tensiunii arteriale pentru a atinge o tensiune arterială țintă de 140/90 mm Hg sau mai mică.^{6,69}

Terapia antiagregant plachetar

Dovezi substanțiale susțin utilizarea agenților antiplachetari pentru a reduce incidența rezultatelor cardiovasculare adverse la pacienții cu ateroscleroză (vezi capitolul 82). O meta-analiză care a revizuit sistematic 12 studii cuprinzând 12168 de pacienți cu claudicație intermitentă a constatat că agenții antiplachetari au redus mortalitatea cardiovasculară cu 46%, dar nu au redus semnificativ evenimentele cardiovasculare totale⁷⁰. Cu toate acestea, cele mai multe dintre studiile PAD din acest raport au inclus terapia antiplachetă, alta decât aspirina. O meta-analiză care a inclus 18 studii prospective, controlate randomizate, cuprinzând 5269 de persoane cu PAD, a constatat că terapia cu aspirină nu a conferit reduceri semnificative ale mortalității de orice cauză sau cardiovasculare, IM sau sângerării majore în comparație cu placebo. care a constatat că aspirina nu a scăzut riscul pentru un obiectiv primar compozit care a inclus decesul din cauza bolii coronariene sau accident vascular cerebral, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral sau amputarea deasupra gleznei pentru ischemie critică a membrelor.⁷² Într-un studiu suplimentar (procesul Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis), din cei 3350 de participanți cu 0 mg pe zi (9510) reduce semnificativ evenimentele vasculare mai mult decât placebo.⁷³ Studiul CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) a comparat clopidogrel cu aspirina pentru eficacitatea în prevenirea evenimentelor ischemice la pacienții cu IM recent, accident vascular cerebral ischemic recent sau PAD. În general, o reducere cu 8,7% a riscului relativ de IM, accident vascular cerebral ischemic sau deces vascular a fost raportată în grupul tratat cu clopidogrel. Studiul CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) a comparat eficacitatea terapiei antiplachetare duale constând din clopidogrel plus aspirină cu aspirină în monoterapie la pacienții cu CAD, boală cerebrovasculară sau PAD stabilită, precum și la pacienții cu factori de risc multiplachetari, cu apariție multiplachetă. terapia nu a produs niciun beneficiu semnificativ față de aspirina în monoterapie cu privire la obiectivul principal de eficacitate, un compus de IM, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular. Dintre cei 3096 de pacienți cu PAD din studiul CHARISMA, terapia antiplachetă dublă a redus ratele de IM și de spitalizare pentru evenimente ischemice (Fig. 58-11).⁷⁵ În studiul CASPAR (Clopidogrel și Acid acetilsalicilic în arteria periferică), combinația dintre clopidogrel și aspirina compozită nu a afectat compozitul primar și clopidogrel. Obiectivul final al ocluziei grefei, revascularizării, amputației sau decesului la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass sub genunchi pentru PAD.⁷⁶ În studiul TrA2°P-TIMI 50, vorapaxar, un nou antagonist al receptorului 1 activat de protează, un receptor prezent pe trombocite, endoteliu și riscul vascular muscular și cardiovascular la pacienții cu infarct miocardic¹, netezi², cardiovasculare¹, reduce cu ateroscleroză stabilită, inclusiv infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral sau PAD.⁷⁷ Printre pacienții cu PAD din studiu, vorapaxar a redus semnificativ ratele de spitalizare pentru ischemia acută a membrelor și revascularizarea arterelor periferice. PAD.⁷⁹ Cele două tratamente nu au

diferit semnificativ în ceea ce privește obiectivul principal compozit de IM, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular, dar sângerările care pun viața în pericol au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat combinație.

— Semnificativ din punct de vedere statistic

FIGURA 58-11 Efectul clopidogrel plus aspirină versus placebo plus aspirină asupra ratei obiectivului compozit (moarte cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral), deces cardiovascular, IM, accident vascular cerebral și spitalizare (pentru angină instabilă, atac ischemic tranzitoriu sau o procedură de revascularizare). (Din Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG și colab.: Pacienții cu boală arterială periferică în studiul CHARISMA. Eur Heart J 30:192, 2009.)terapie antiplachetă și anticoagulantă. Orientările actuale recomandă ca pacienții simptomatici cu PAD să fie tratați cu un medicament antiagregant plachetar, cum ar fi aspirina sau clopidogrel, pentru a reduce evenimentele cardiovasculare adverse.^{33,50} Antiagularea orală cu warfarină nu este recomandată pentru a reduce evenimentele cardiovasculare la pacienții cu PAD deoarece nu este mai eficientă decât terapia antiagregant plachetar și conferă un risc mai mare de sângerare.

Farmacoterapia

Dezvoltarea farmacoterapiei eficiente pentru simptomele PAD a rămas substanțial în urma tratamentului medicamentos al CAD. Majoritatea studiilor privind terapia vasodilatatoare nu au reușit să demonstreze nicio eficacitate la pacienții cu claudicație intermitentă. Mai multe explicații fiziopatologice pot explica eșecul terapiei vasodilatatoare la pacienții cu PAD. În timpul efortului, vasele de rezistență distale de o stenoză se dilată ca răspuns la ischemie. Vasodilatatoarele ar avea un efect minim, dacă ar avea vreun efect asupra acestor vase dilatate endogen, dar ar scădea rezistența în alte vase și ar crea un fenomen relativ de furt și, prin urmare, ar reduce fluxul sanguin și presiunea de perfuzie la piciorul afectat. Mai mult decât atât, spre deosebire de efectele lor asupra consumului de oxigen miocardic la pacienții cu CAD (din cauza reducerii postsarcinii), vasodilatatoarele nu reduc cererea de oxigen a mușchilor scheletici.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat două medicamente, pentoxifilină (Trental) și cilostazol (Pletal), pentru tratamentul claudicației la pacienții cu PAD. Organismele de licențiere din Europa, Asia și America de Sud au aprobat medicamente suplimentare. Pentoxifilina este un derivat de xantină utilizat pentru a trata pacienții cu claudicație intermitentă. Acțiunea sa poate fi mediată prin proprietățile sale hemoreologice, inclusiv prin capacitatea sa de a reduce vâscozitatea sângelui și de a îmbunătăți flexibilitatea eritrocitelor. Poate avea efecte antiinflamatorii și antiproliferative.

Pentoxifilina are o eficacitate marginală^{5,6}; a crescut distanța maximă de mers pe jos cu doar 14% față de placebo într-un studiu.⁸⁰ Cilostazolul este un derivat de chinolinonă care

inhibă fosfodiesteraza 3, scăzând astfel degradarea adenosin monofosfatului ciclic și crescând concentrația acestuia în trombocite și vasele de sânge. Deși cilostazolul inhibă agregarea plachetară și provoacă vasodilatație la animalele de experiment, mecanismul său de acțiune la pacienții cu PAD nu este cunoscut. Metaanalizele mai multor studii au descoperit că cilostazolul îmbunătățește distanța absolută de claudicație cu 40% până la 50% în comparație cu placebo (Fig. 58-12).^{81,82} Măsuri ale calității vieții, așa cum au fost evaluate de Scala de rezultate medicale de formă scurtă cu 36 de articole (SF-36) și Chestionarul de îmbunătățire a deficienței de mers pe jos. Un aviz FDA a declarat că cilostazolul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece s-a demonstrat că alți inhibitori ai fosfodiesterazei 3 scad supraviețuirea la acești pacienți. Un studiu de siguranță pe termen lung a constatat că cilostazolul (față de placebo) nu a făcut-o

LLI

FIGURA 58-12 Efectul cilostazolului versus placebo asupra distanței maxime de mers pe jos, pe baza unei meta-analize a nouă studii randomizate. (Modificat din Pande RL, Hiatt WR, Zhang P și colab.: O analiză combinată a durabilității și a predictorilor răspunsului la tratament cu cilostazol la pacienții cu claudicație intermitentă. Vasc Med 15:181, 2010.)

crește riscul de mortalitate totală sau cardiovasculară, dar studiul a fost limitat deoarece mai mult de 60% dintre pacienți au întrerupt tratamentul înainte de finalizarea studiului.⁸³ Ghidurile ACCF/AHA PAD recomandă cilostazolul pentru a îmbunătăți simptomele și distanța de mers pe jos la pacienții cu PAD.⁶

Alte clase de medicamente - inclusiv statine, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai serotoninei (5-HT₂), antagoniști alfa-adrenergici, L-arginină, derivați de carnitină, prostaglandine vasodilatatoare, antibiotice și factori de creștere angiogenici - au fost studiate sau sunt în prezent în curs de investigare sau sunt în curs de investigare critică a limbului. ischemie.⁵⁴ După cum sa menționat anterior, mai multe studii au descoperit că statinele îmbunătățesc distanța de mers pe jos la pacienții cu PAD. Un grup de cercetători a raportat că inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei ramipril îmbunătățește timpul maxim de mers la pacienții cu claudicație.⁸⁴ Naftidrofurilul, un antagonist al serotoninei, a îmbunătățit simptomele claudicației în unele studii și este disponibil în prezent pentru utilizare în Europa. buflomedilul, un medicament cu proprietăți antagoniste ai receptorilor adrenergici, a scăzut riscul de evenimente cardiovasculare critice - definite ca un compus de deces cardiovascular, IM non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal, deteriorare simptomatică a PAD sau amputație a piciorului - cu 26% în comparație cu placebo la pacienții cu claudicație.⁸⁷ util în ameliorarea simptomelor PAD.⁸⁸ Propionil-L-carnitina, un cofactor pentru metabolismul acizilor grași, a îmbunătățit claudicația în unele studii, dar nu în altele.⁸⁹ Analogii de prostaciclina nu au îmbunătățit

timpul de mers la pacienții cu claudicație intermitentă.⁸⁰ Agentul antichlamidian rifalazil nu a îmbunătățit timpul de mers în comparație cu pacienții cu claudicație.⁹⁰

Factorii de creștere angiogenici au dat rezultate preliminare încurajatoare la pacienții cu ischemie critică a membrelor.⁹¹⁻⁹³ Cu toate acestea, factorul de creștere a fibroblastului neviral administrat prin injecție intramusculară nu a redus rata de supraviețuire fără amputare la pacienții cu ischemie critică a membrelor într-un studiu de fază III controlat cu placebo. timpul de mers.^{95,96} În rapoartele inițiale, terapiile pe bază de celule stem pentru PAD au fost descoperite că îmbunătățesc ABI, durerea de repaus și timpul de mers fără durere și previn amputația la pacienții cu ischemie cronică a membrelor.^{54,97,98} Aceste constatări necesită confirmare cu studii clinice suplimentare.

Reabilitare la efort

Programele de reabilitare a exercițiilor fizice supravegheate îmbunătățesc simptomele claudicației la pacienții cu PAD (vezi capitolul 47). Meta-analizele studiilor controlate de reabilitare la efort au descoperit că programele de mers supravegheat cresc distanța maximă medie parcursă cu 50% până la 200% (Fig. 58-13).⁹⁹ Cel mai mare beneficiu apare atunci când sesiunile au o durată de cel puțin 30 de minute, când sesiunile au loc de cel puțin trei ori pe săptămână timp de 6 luni și când mersul este modul de exercițiu. Antrenamentul la domiciliu, atunci când este guvernat cu un monitor activat în pas, a îmbunătățit, de asemenea, timpul de mers la pacienții cu claudicație.¹⁰⁰ Antrenamentul de forță pentru picioare îmbunătățește timpul de mers, deși nu la fel de mult ca antrenamentul pe banda de alergare.¹⁰¹ Ergometria brațului îmbunătățește, de asemenea, performanța de mers.¹⁰² În CLEVER (Claudication Exercise versus Endoluminal Stevascularization of Endoluminal Revascularisation, iliad artery muscle improvement). timpul mediu de mers pe jos mai mult decât intervenția endovasculară și ambele au fost mai eficiente decât terapia medicală optimă; cu toate acestea, măsurile de calitate a vieții s-au îmbunătățit mai mult în grupul de intervenție endovasculară¹⁰³ (Fig. 58-14). Mecanismele postulate prin care antrenamentul fizic îmbunătățește claudicația includ formarea de vase colaterale și îmbunătățirea vasodilatației dependente de endoteliu, hemoreologiei, structurii musculare și metabolismului și eficienței mersului. Exercițiul crește expresia factorilor angiogenici, în special în țesutul hipoxic.^{104,105} Antrenamentul fizic îmbunătățește și vasodilatația dependentă de endoteliu la pacienții cu PAD. Cu toate acestea, îmbunătățirea fluxului sanguin la gambe nu a fost demonstrată în mod constant la pacienții cu claudicație.¹⁰⁶ Un studiu recent a constatat că antrenamentul a crescut densitatea capilară a mușchilor gambei și că această schimbare a precedat îmbunătățirea consumului maxim de oxigen.¹⁰⁷ Până în prezent, niciun studiu imagistic nu a demonstrat creșterea vaselor de sânge colaterale după antrenamentul fizic la pacienții cu PAD.

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Exercițiu	Placebo/îngrijire obișnuită	Diferența de medie
-----------	-----------------------------	--------------------

-400 -300 -200 -100 0 100 200 300 400

FIGURA 58-13 Meta-analiză a efectului antrenamentului cu efort versus îngrijirea obișnuită asupra distanței maxime de mers pe jos la pacienții cu claudicație intermitentă. (Din Watson L, Ellis B, Leng GC: Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev [4]:CD000990, 2008.)

</> LU

7

6

5

4

3

2

1

0

Vârf de mers pe jos

Modificare de la valoarea de bază la șase (6) luni

sau farmacoterapie (vezi capitolul 60).5,6,108,109 Intervenția endovasculară trebuie luată în considerare la pacienții simptomatici cu semne clinice de boală de influx, manifestată prin claudicație fesieră sau coapsă și diminuarea pulsului femural. Pacienții cu ischemie critică a membrelor a căror anatomie este susceptibilă de terapie pe bază de cateter ar trebui, de asemenea, să fie supuși unei intervenții endovasculare.

EXERCITIUL OMC

n = 22 n = 43

COMPARAȚII ÎN PERECHI

Diferența (minute)

4,6 (95% CI, 2,7-6,5)

2,5 (95% CI, 0,6-4,4)

2,1 (95% CI, 0,0-4,2)

STENTING

n = 46

Valoarea p <0,001 0,02 0,04

Exercițiu vs OMC

Stentarea vs. Exercițiu OMC vs. Stentarea

FIGURA 58-14 Efectul îngrijirii medicale optime (OMC), antrenamentului fizic și endovascular

intervenție asupra timpului de mers de vârf la 6 luni la pacienții cu stenoză de arteră iliacă. Antrenamentul cu exerciții supravegheate a îmbunătățit timpul mediu de mers mai mult decât intervenția endovasculară și ambele au fost mai eficiente decât OMC. (Modificat din Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al: Exercițiu supravegheat versus stentarea primară pentru claudicație rezultată din boala arterei periferice aortoiliace: rezultate de șase luni din studiul Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization [CLEVER]. Circulation; 125:0130,) 2:0120.

Beneficiile antrenamentului la pacienții cu PAD pot rezulta din modificări ale structurii sau funcției mușchilor scheletici, cum ar fi creșterea activității enzimelor mitocondriale musculare, metabolismul oxidativ și rata de producție de ATP. La pacienții cu PAD, îmbunătățirea performanței la efort este asociată cu o scădere a concentrațiilor de acilcarnitină cu lanț scurt în plasmă și mușchii scheletici, ceea ce indică o îmbunătățire a metabolismului oxidativ și creșterea consumului maxim de oxigen. Nivelurile mai ridicate de activitate fizică la pacienții cu PAD sunt asociate cu o suprafață și o densitate mai mare a mușchilor gambei.³⁴ Antrenamentul poate, de asemenea, să îmbunătățească performanța biomecanică și să permită pacienților să meargă mai eficient, cu o cheltuială mai mică de energie. Ghidurile actuale recomandă ca pacienții cu claudicație intermitentă să fie supuși reabilitării sub formă de efort supravegheat ca terapie inițială.

Angioplastie transluminală percutanată și stenturi

Intervențiile pe bază de cateter periferic sunt indicate pentru pacienții cu claudicație care limitează stilul de viață, în ciuda unui proces de reabilitare a efortului fizic

Chirurgia arterelor periferice

Revascularizarea chirurgicală îmbunătățește, în general, calitatea vieții la pacienții cu claudicație invalidantă, în ciuda terapiei medicale maxime și este indicată pentru ameliorarea durerilor de repaus și păstrarea viabilității membrelor la pacienții cu ischemie critică a membrelor care nu este susceptibilă de intervenții percutanate. Operația specifică trebuie să țină cont de localizarea anatomică a leziunilor arteriale și de prezența unor afecțiuni comorbide. Planificarea procedurilor chirurgicale necesită identificarea obstrucției arteriale prin imagistică pentru a asigura un flux arterial suficient de intrare și de ieșire din grefă pentru a menține permeabilitatea. Ar trebui efectuată evaluarea preoperatorie pentru

a evalua riscul asociat chirurgiei vasculare, deoarece mulți dintre acești pacienți au BC coexistente. Există linii directoare pentru o astfel de evaluare (vezi capitolul 80).^{110,111}

Bypass-ul aortobifemoral este cea mai frecventă operație efectuată la pacienții cu boală aorto-iliacă. De obicei, o proteză tricotată sau țesută din Dacron sau politetrafluoretilenă (PTFE) este anastomozată proximal de aortă și distal de fiecare arteră femurală comună.^{112,113} Ocazional, artera iliacă este utilizată pentru anastomoza distală pentru a menține fluxul anterograd în cel puțin o arteră hipogastrică. O revizuire sistematică a 29 de studii din 1970 până în 2007, care a comparat 5738 de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală de bypass aortobifemoral, a constatat o rată a mortalității operatorii de 4%¹¹⁴, deși centrele cu volum mare din Statele Unite raportează rate mai scăzute ale mortalității.

Procedurile chirurgicale reconstructive extra-anatomice pentru boala aorto-iliacă includ bypass-ul axilobifemural, bypass-ul iliobifemural și bypass femuro-femural. Aceste grefe de bypass, realizate din Dacron sau PTFE, ocolesc aorta și arterele iliace și sunt în general utilizate la pacienții cu risc ridicat cu ischemie critică a membrelor. Ratele de permeabilitate pe termen lung sunt inferioare celor ale procedurilor de bypass aortobifemoral. Ratele de permeabilitate pe cinci ani variază de la 50% la 70% pentru operațiile de bypass axilobifemural și de la 70% la 80% pentru grefele de bypass femuro-femural⁶.

Chirurgia reconstructivă pentru boala arterială infrainghinală include bypass-ul arterei femuro-poplitee și femuro-tibiale sau femuro-peroneale. Bypass-ul infrainghinal folosește vene safene autologe in situ sau inversate sau grefe sintetice din PTFE ca conducte. Ratele

de permeabilitate pentru grefele autologe de bypass de venă safenă le depășesc pe cele cu grefe de PTFE.^{5,6,113} Grefele cu anastomoză distală plasate în artera popliteă deasupra genunchiului au rate de permeabilitate mai bune decât cele plasate sub genunchi. Pentru grefe de venă autogenă și, respectiv, grefe de PTFE și aproximativ 65% și, respectiv, 45%, la pacienții cu ischemie critică a membrelor. Pentru bypass-ul femural sub genunchi, inclusiv reconstrucția arterei tibioperoneale, ratele de permeabilitate pe 5 ani pentru grefele de venă safenă la pacienții cu claudicație sau ischemie critică ale membrelor sunt similare cu cele pentru grefele femuro-poplitee deasupra genunchiului (60% până la 80%). Rata de permeabilitate pe 5 ani pentru grefele PTFE în poziție infrapoplitee este considerabil mai mică, aproximativ 65% la pacienții cu claudicație și 33% la pacienții cu ischemie critică a membrelor. Rata de mortalitate operativă pentru operațiile de bypass infrainguinal este de 2% până la 3%.¹¹²

Stenozele grefei pot rezulta din erori tehnice la momentul intervenției chirurgicale, cum ar fi reținerea manșetelor valvei sau leziuni ale lamboului intimal sau valvotomului; din hiperplazia intimă fibroasă, de obicei în decurs de 6 luni de la operație; sau din ateroscleroză, care apare de obicei în interiorul grefei venoase la cel puțin 1 până la 2 ani după intervenție chirurgicală. Instituirea protocoalelor de supraveghere a grefei cu utilizarea ultrasonografiei duplex asistate de culoare a permis identificarea stenozelor grefei, determinând astfel revizuirea grefei și evitând eșecul complet al grefei.^{6,113} Supravegherea ultrasonografică de rutină îmbunătățește rezultatul grefei. Agenții antitrombotici, inclusiv medicamentele antiplachetare și derivații de cumarină, îmbunătățesc, de asemenea, permeabilitatea grefei. Mai multe studii au sugerat că medicamentele antiplachetare pot fi mai eficiente în conservarea grefelor sintetice, în timp ce derivații de cumarină pot fi mai eficienți pentru grefele de bypass venos.^{116,117.}

Algoritm pentru tratamentul piciorului simptomatic

Figura 58-15 oferă un algoritm de management pentru tratamentul claudicației intermitente.

o <75'

VASCULITA %

(Vezi capitolul 84.)

TROBOANGIITA OBLITERANTE

Tromboangeita obliterantă (TAO), o vasculită segmentară care implică arterele distale, venele și nervii extremităților superioare și inferioare, afectează de obicei persoanele mai tinere care fumează.^{118,119.}

Patologie și patogeneză

TAO afectează în primul rând vasele medii și mici ale brațelor, inclusiv arterele radiale, ulnare, palmare și digitale și ale acestora.

omologii la nivelul picioarelor, inclusiv arterele tibiale, peroniere, plantare și digitale. Implicarea se poate extinde la arterele cerebrale, coronare, renale, mezenterice, aortoiliace și pulmonare.¹¹⁸ Constatările patologice includ un tromb ocluziv, foarte celular, care încorporează leucocite polimorfonucleare, microabcese și, ocazional, celule gigantice multinucleate. Infiltratul inflamator poate afecta și peretele vascular, dar membrana elastică internă rămâne intactă. În faza cronică a bolii, trombul se organizează, iar peretele vascular devine fibros.

Cauza exactă a TAO nu este cunoscută. Consumul de tutun sau expunerea este prezentă la aproape fiecare pacient. Hipercoagulabilitatea, mecanismele imunologice și disfuncția endotelială pot contribui la patogenia TAO. Mecanismele imunologice potențiale includ sensibilitatea celulară crescută la colagenul de tip I și III și prezența anticorpilor anti-celule endoteliale. Celulele T CD4+ au fost identificate în infiltratele celulare ale vaselor pacienților cu TAO.^{118,119} Celulele endoteliale ale arterelor afectate prezintă o expresie crescută a moleculelor de adeziune a leucocitelor.¹¹⁹ Scăderea vasodilatației dependente de endoteliu poate apărea atât la membrele afectate, cât și la cele neafectate ale pacienților cu TAO. Unele rapoarte au găsit o frecvență crescută a unei mutații a genei protrombină, concentrație crescută de homocisteină în plasmă sau niveluri crescute de anticorpi anticardiolipină la pacienții cu TAO.

Caracteristici clinice

Prevalența TAO este mai mare în Asia decât în America de Nord sau Europa de Vest. În Statele Unite, TAO apare la aproximativ 13 la 100.000 de locuitori.¹¹⁹ Simptomele se dezvoltă la majoritatea pacienților înainte de vârsta de 45 de ani, iar 75% până la 90% sunt bărbați. Pacienții pot avea claudicație la mâini, antebrațe, picioare sau gambe. Majoritatea pacienților cu TAO au dureri în repaus și ulceratii digitale; frecvent, mai mult de o extremitate este afectată. Fenomenul Raynaud apare la aproximativ 45% dintre pacienți, iar tromboflebita superficială, care poate fi migratoare, se dezvoltă la aproximativ 40%. Riscul de amputare în decurs de 5 ani este de aproximativ 25%.¹²⁰

Pulsul radial, ulnar, dorsal pedis și tibial posterior poate fi absent. Două treimi dintre pacienți au rezultate anormale ale testului Allen. Pentru a efectua testul Allen, atât arterele radiale, cât și cele ulnare sunt comprimate în timp ce mâna este strânsă și apoi deschisă. Această manevră provoacă albire palmară. Eliberarea compresiei fiecărei puls ar trebui să producă în mod normal eritem palmar dacă arcadele palmare sunt patente. Dacă sunt ocluzate, paloarea persistă pe partea în care se menține compresia. Aspectele distale ale extremităților pot avea cordoane subcutanate discrete, sensibile, eritematoase, indicative de tromboflebită superficială.

Diagnostic

Niciun test de laborator specific, în afară de biopsie, nu poate diagnostica TAO. Prin urmare, majoritatea testelor urmăresc să excludă alte boli care ar putea avea caracteristici clinice similare, inclusiv boli autoimune precum sclerodermia sau lupusul eritematos sistemic,

stările de hipercoagulare, diabetul și ocluzia arterială acută secundară emboliei. Indicatorii de fază acută, cum ar fi viteza de sedimentare a eritrocitelor sau proteina C reactivă, sunt de obicei normali. Markerii imunologici serici, inclusiv anticorpii antinucleari și factorul reumatoid, nu ar trebui să fie prezenți, iar nivelurile serice ale complementului ar trebui să fie normale. Dacă este indicată clinic, o sursă proximală de embolie trebuie exclusă prin ecografie cardiacă și vasculară sau prin tomografie computerizată, MRA sau arteriografie convențională. Arteriografia unui membru afectat susține diagnosticul de TAO dacă există ocluzie segmentară a arterelor mici și mijlocii, absența aterosclerozei și vasele colaterale de tirbușon care ocolesc ocluzia (Fig. 58-16). Cu toate acestea, aceleași descoperiri pot apărea la pacienții cu sclerodermie, lupus eritematos sistemic, boală mixtă a țesutului conjunctiv și sindrom de anticorpi antifosfolipidici. Testul concludent este o probă de biopsie care arată constatările patologice clasice. Cu toate acestea, această procedură este rar indicată și locurile de biopsie pot să nu se vindece din cauza ischemiei severe. Diagnosticul deci

FIGURA 58-16 Angiografia unei tinere cu tromboangită obliterantă. Panoul din stânga demonstrează ocluzia arterelor tibiale anterioare și peronee (săgeți). Panoul din dreapta demonstrează o ocluzie a porțiunii distale a arterei tibiale posterioare (săgeată) cu vasele colaterale de legătură.

depinde de obicei de vârsta la debut mai mică de 45 de ani, antecedente de consum de tutun, examenul fizic care demonstrează ischemia distală a membrelor, excluderea altor boli și, dacă este necesar, demonstrarea angiografică a leziunilor tipice.

Tratament

Piatra de temelie a tratamentului este încetarea consumului de tutun. Pacienții fără gangrenă care se opresc de fumat necesită rareori amputare.^{119,120} În schimb, una sau mai multe amputații pot fi necesare în cele din urmă la 40% până la 45% dintre pacienții cu TAO care continuă să fumeze.

Nu este disponibilă nicio terapie medicamentoasă definitivă pentru ischemia membrelor la pacienții cu TAO. Chirurgia reconstructivă vasculară nu este de obicei o opțiune viabilă din cauza naturii segmentare a acestei boli și a implicării vaselor distale. O grefă autogenă de bypass venos safene poate fi luată în considerare dacă este disponibil un vas țintă pentru anastomoza distală. Ratele de permeabilitate pe termen lung sunt mai bune la foștii fumători decât la fumători.

ARTERITĂ TAKAYASU ȘI

ARTERITĂ CELULUI GIGANTE

(Vezi capitolul 84.)

DISPLAZIE FIBROMUSCULARĂ

Displazia fibromusculară afectează arterele medii și mari, de obicei arterele renale și carotide. De asemenea, poate implica arterele care furnizează piciorul, în special arterele iliace și mai puțin arterele femurale, poplitee, tibiale și peronee.^{121,122} Displazia fibromusculară cauzează rareori fie claudicație intermitentă, fie ischemie critică a membrelor. Cel mai adesea se dezvoltă la femeile albe tinere, dar poate apărea la orice vârstă la ambele sexe. Examenul histopatologic arată fibroplazia care afectează cel mai adesea mediul, dar poate implica intima sau adventitia. Clasificarea histologică a displaziei fibromusculare include subtipurile mediale (fibroplazia medială, fibroplazia perimedială și hiperplazia medială), precum și fibroplazia intimală și hiperplazia adventițială.¹²¹ În funcție de tipul histopatologic, stenoza rezultă din hiperplazia componentelor fibroase sau musculare ale peretelui vasului. Angiografia demonstrează un aspect cu mărgelile al arterelor afectate de fibroplazie medială și perimedială și

stenoză focală sau tubulară în arterele afectate de fibroplazia intimală. Pacienții simptomatici pot suferi angioplastie transluminală percutanată.

ARTERIA POPLITEALA

SINDROMUL DE PRINCIRE

Sindromul de prindere a arterei poplitee este o cauză mai puțin frecventă a claudicației intermitente. Apare atunci când o variație anatomică a configurației sau inserției capului medial al mușchiului gastrocnemian comprimă artera popliteă.^{123,124} Mușchiul popliteu poate comprima și artera popliteă și poate provoca acest sindrom. Captarea arterei poplitee este bilaterală la aproximativ o treime dintre pacienții afectați. Ar trebui suspectat atunci când o persoană tânără, de obicei athletică, de obicei de sex masculin, este evaluată pentru claudicație. Consecințele potențiale includ tromboza arterei poplitee, embolia și formarea anevrismului.

Constatările la examinarea pulsului periferic pot fi normale dacă nu se efectuează manevre provocatoare. Mersul sau manevrele repetate de dorsiflexie a gleznei și de flexie plantară pot determina atenuarea sau dispariția pulsurilor pedalei și scăderea ABI la pacienții cu blocarea arterei poplitee. Studiile imagistice precum ultrasonografia duplex, tomografia computerizată, MRA sau angiografia convențională, efectuate în repaus și în timpul manevrelor de flexie a gleznei, pot confirma diagnosticul. Imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată vor oferi, de asemenea, informații despre relația dintre mușchiul gastrocnemian și artera poplitee.

Tratamentul sindromului de captare a arterei poplitee implică eliberarea arterei poplitee, care poate necesita divizarea și reatașarea capului medial al mușchiului gastrocnemius. Ocazional, dacă artera poplitee este ocluză, este necesară o bypass chirurgicală.

ISCHEMIE ACUTA A MEMBRULUI

Ischemia acută a membrelor apare atunci când o ocluzie arterială reduce brusc fluxul de sânge către braț sau picior. Nevoile metabolice ale țesutului depășesc perfuzia, punând astfel în pericol viabilitatea membrelor. Constatările clinice la pacienții cu ischemie acută a membrelor sunt legate de localizarea ocluziei arteriale și de scăderea rezultată a fluxului sanguin. În funcție de severitatea ischemiei, pacienții pot observa claudicație invalidantă sau durere în repaus. Durerea se poate dezvolta pe o perioadă scurtă și poate afecta partea distală a extremității de locul obstrucției. Nu se limitează neapărat la picior sau degete sau mână sau degete, așa cum este de obicei cazul ischemiei cronice ale membrelor. Ischemia concomitentă a nervilor periferici determină pierderea senzorială și disfuncția motorie. Constatările la examenul fizic pot include absența pulsurilor distal de ocluzie, piele rece, paloare, întoarcere capilară întârziată și umplere venoasă, percepție senzorială diminuată sau absentă și slăbiciune sau paralizie musculară. Această constelație de simptome și semne este adesea amintită ca cei șase p: durere, parestezii, paloare, lipsă de puls, poikilotermie și paralizie.

Prognost

Pacienții cu ischemie acută a membrelor au de obicei tulburări cardiovasculare comorbide, care pot fi chiar responsabile pentru ischemie. Prin urmare, această populație are un rezultat slab pe termen lung. Rata de supraviețuire la 1 an este de aproximativ 15% până la 20% și este legată de afecțiunile comorbide care predispuneau pacientul la ischemie acută a membrelor.¹²⁵ Amputația se efectuează la 10% până la 15% dintre pacienți în timpul spitalizării inițiale.¹²⁵ Riscul de pierdere a membrelor depinde de severitatea ischemiei înainte de revascularizarea timpului trecut.

Societatea pentru Chirurgie Vasculară și Societatea Internațională pentru Chirurgie Cardiovasculară au dezvoltat o clasificare care ia în considerare severitatea ischemiei și viabilitatea membrului, împreună cu constatările neurologice aferente și semnalele Doppler (Tabelul 58-6).³¹

Patogeneza

Cauzele ischemiei acute ale membrelor includ embolia arterială, tromboza in situ, disecția și traumatismele. Majoritatea emboliilor arteriale provin din surse trombotice din inimă. Fibrilația atrială care complică boala cardiacă valvulară, insuficiența cardiacă congestivă, CAD și hipertensiunea reprezintă aproximativ 50% din emboliile cardiace la nivelul membrelor. Alte surse includ valve cardiace reumatice sau protetice, trombi ventriculari care rezultă din MI sau anevrism ventricular stâng, embolie paradoxală a trombilor venosi prin comunicații intra-atriale sau intraventriculare și tumori cardiace, cum ar fi mixoamele atriale stângi. Aneurismele aortei sau ale arterelor periferice pot găzdui trombi, care ulterior se embolizează în locurile arteriale mai distale și, de obicei, se găsesc în punctele de ramificare în care artera scade în dimensiune.

Tromboza in situ apare în arterele periferice aterosclerotice, grefele by-pass infrainghinale, anevrismele arterelor periferice și arterele normale ale pacienților cu stări hipercoagulabile. La pacienții cu ateroscleroză periferică, tromboza in situ poate complica ruptura plăcii și poate provoca ocluzie arterială acută și ischemie a membrelor, așa cum se întâmplă în arterele coronare ale pacienților cu IM acut. Tromboza care complică anevrismele arterei poplitee este o complicație mult mai frecventă decât ruptura și poate reprezenta 10% din cazurile de ischemie acută a membrelor la bărbații în vârstă.⁵ Una dintre cele mai frecvente cauze ale ischemiei acute a membrelor este ocluzia trombotică a unei grefe de bypass infrainguinal, așa cum sa discutat anterior. Ocluzia trombotică acută a unei artere normale este neobișnuită, dar poate apărea la pacienții cu tulburări trombofile dobândite, cum ar fi sindromul de anticorpi antifosfolipidici, trombocitopenia indusă de heparină, coagularea intravasculară diseminată și bolile mieloproliferative. Există dovezi limitate că tulburările trombofile moștenite, cum ar fi rezistența activată la proteina C (factor V Leiden), mutația genei protrombină G20210 sau deficiențele de antitrombină III și proteinele C și S cresc riscul de tromboză arterială periferică acută.

Teste de diagnosticare

Anamneza și examenul fizic stabilesc de obicei diagnosticul de ischemie acută a membrelor. Testele nu ar trebui să întârzie procedurile urgente de revascularizare pentru a salva un membru cu viabilitatea amenințată. Presiunea în membrul afectat și ABI corespunzător pot fi măsurate dacă debitul este detectabil prin ultrasonografia Doppler. O sondă Doppler

poate interoga prezența fluxului sanguin în arterele periferice, în special atunci când pulsurile nu sunt palpabile. Ultrasonografia duplex asistată de culoare poate fi utilizată pentru a determina locul ocluziei. Este aplicabil în special pentru evaluarea permeabilității grefelor by-pass infrainghinale. Imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată și arteriografia convențională cu contrast pot demonstra locul ocluziei și pot oferi un ghid anatomic pentru revascularizare.

Tratament

Medicamentele analgezice trebuie administrate pentru a reduce durerea. Pentru pacienții cu ischemie acută a picioarelor, patul trebuie poziționat astfel încât picioarele să fie mai jos decât nivelul pieptului, crescând astfel presiunea de perfuzie a membrelor prin efecte gravitaționale. Trebuie făcut eforturi pentru a reduce presiunea asupra călcâielor, asupra proeminențelor osoase și între degete de la picioare prin plasarea adecvată a materialului moale pe pat (cum ar fi pielea de oaie) și între degete (cum ar fi lâna de miel). Camera trebuie ținută caldă pentru a preveni vasoconstricția cutanată indusă de frig.

Heparina trebuie administrată intravenos imediat.¹²⁶ Doza trebuie să mențină timpul parțial de tromboplastină la 2,0 până la 2,5 ori valorile de control pentru a preveni propagarea trombilor sau a emboliei recurente. Nu se știe dacă heparina cu greutate moleculară mică este la fel de eficientă ca heparina nefracționată la pacienții cu ischemie acută a membrelor.

Revascularizarea este indicată atunci când viabilitatea membrului este amenințată sau când simptomele de ischemie persistă. Opțiunile pentru restabilirea fluxului sanguin includ revascularizarea endovasculară prin terapie trombolitică intra-arterială, trombectomia mecanică percutanată și revascularizarea chirurgicală. Tromboliza intraarterială dirijată de cateter plus trombectomia este o opțiune de tratament inițială pentru pacienții cu ischemie acută a membrelor de categoria I sau II dacă

nu au nicio contraindicație pentru tromboliza.¹²⁶ Tromboliza pe bază de cateter poate fi luată în considerare și pentru pacienții cu risc crescut de intervenție chirurgicală. Identificarea și repararea stenozei grefei după o tromboliză reușită îmbunătățesc permeabilitatea grefei pe termen lung.¹²⁵ Regimurile trombolitice utilizate în prezent includ activatorii de plasminogen recombinant în țesut alteplază, reteplază și tenecteplază. Terapia trombolitică pe bază de cateter trebuie continuată în general timp de 24 până la 48 de ore pentru a obține un beneficiu optim și pentru a limita riscul de sângerare. Utilizarea adjuvantă a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa trombocitare scurtează timpul de tromboliza, dar nu îmbunătățește rezultatul.¹²⁵ Trombectomia mecanică percutanată, pe bază de cateter, cu dispozitive care îndepărtează trombul prin aspirație, reoliză, fragmentare sau ultrasunete cu energie înaltă, poate fi utilizată în monoterapie sau în asociere cu pacienții cu trombofarmacologie. ischemie.¹²⁶ Revascularizarea chirurgicală, inclusiv tromboembolctomia și bypass-ul zonei ocluzate, este o opțiune pentru restabilirea fluxului sanguin la un membru ischemic. Abordările hibride care combină tehnicile chirurgicale și endovasculare pot fi utilizate pentru cazuri complexe. Cinci studii prospective randomizate au comparat beneficiile și riscurile trombolizei și reconstrucției chirurgicale la pacienții cu ischemie acută a membrelor.¹²⁵ În general, nu s-a observat nicio diferență în rata decesului sau amputației pe parcursul a 1 an dintre cele două intervenții, deși pacienții supuși trombolizei au avut un risc mai mare de sângerare majoră în decurs de 30 de zile. Constatările din studiile individuale sugerează că tromboliza pe bază de cateter este o opțiune inițială adecvată la pacienții cu membre viabile sau marginal amenințate și când ischemia durează mai puțin de 14 zile, în timp ce revascularizarea chirurgicală este mai adecvată la cei cu membre imediat amenințate și la cei ale căror simptome au durat mai mult de 14 zile. Pacienții cu leziuni ireversibile necesită amputare (Fig. 58-17).

Ateroembolismul se referă la ocluzia arterelor rezultată din detașarea și embolizarea resturilor ateromatoase, inclusiv fibrină, trombocite, cristale de colesterol și fragmente de calciu. Alți termeni includ embolia aterogenă și embolia colesterolului. Ateroembolii provin cel mai frecvent din ateromul proeminent al aortei și mai rar din arterele ramificate aterosclerotice. Ateroembolii oclud de obicei arterele mici și arteriolele din aval ale pielii, extremităților, creierului, ochilor, rinichilor sau mezenterului.¹²⁷ Majoritatea persoanelor afectate sunt bărbați cu vârsta peste 60 de ani cu dovezi clinice de ateroscleroză.

Patogeneza

Pacienții cu ateroscleroză aortică caracterizată prin ateroame complexe mari au cel mai mare risc de ateroembolism¹²⁸ (Fig. 58-18). Identificarea ateroamelor mari proeminente prin ecografie transesofagiană prezice evenimente embolice viitoare.¹²⁹ Ateroembolii

oclud de obicei arteriolele și arterele mici. Aproximativ 50% dintre ateroembolii implică vase din extremitățile inferioare. Manipularea cateterului provoacă o mare proporție de ateroemboli, care se dezvoltă la aproximativ 1% până la 2% dintre pacienții supuși procedurilor endovasculare.^{127,128} În mod similar, manipularea chirurgicală a aortei în timpul operațiilor cardiace sau vasculare poate precipita ateroembolismul. Rămâne controversă dacă anticoagulantele sau medicamentele trombolitice contribuie la ateroembolism.¹²⁹ Studii clinice recente cu medicamente anticoagulante au descoperit o incidență relativ scăzută a ateroembolismului la pacienții cu plăci aortice mari.¹²⁷

Caracteristici clinice

Cele mai notabile caracteristici clinice ale ateroembolismului care implică extremitățile includ degetele cianotice dureroase, o afecțiune numită sindromul degetului albastru (Fig. 58-19). Livedo reticularis apare la aproximativ 50% dintre pacienți. Zonele locale de decolorare eritematoasă sau violacee pot fi prezente pe părțile laterale ale picioarelor și tălpilor, precum și pe gambe. Alte constatări includ ulceratii digitale și ale piciorului, noduli, purpură și peteșii. Pulsurile pedalei sunt de obicei prezente deoarece emboliile tind să se încadreze în arterele și arteriolele digitale mai distale. Trebuie căutate simptome și semne care indică implicarea suplimentară a organelor cu ateroembolie. Funduscopia poate fi utilizată pentru a vizualiza plăcile Hollenhorst la pacienții cu pierdere de vedere secundară ischemiei sau infarctului retinian. Afectarea renală, manifestată prin creșterea tensiunii arteriale și azotemie, apare frecvent la pacienții cu ateroembolie periferică. De asemenea, pacienții prezintă uneori semne de ischemie mezenterică sau vezică și infarct splenic.

Cadrul clinic și constatările sunt de obicei suficiente pentru diagnosticul de ateroembolism, dar alte boli pot avea unele dintre manifestările ateroemboliei. După cum sa discutat anterior, ischemia critică a membrelor apare la pacienții cu ateroscleroză periferică severă, iar ischemia acută a membrelor rezultă din tromboembolism, ambele condiții care ar avea constatări anormale la examinarea pulsului. Vasculitele de hipersensibilitate secundare bolilor țesutului conjunctiv, infecțiilor, medicamentelor, poliarteritei nodoase sau crioglobulinemiei implică, în general, mai multe sisteme de organe și provoacă constatări cutanate de purpură, ulcere și ischemie digitală, similare cu cele rezultate din ateroemboli (vezi capitolul 84). Tulburările procoagulante, cum ar fi sindromul de anticorpi antifosfolipidici, trombocitopenia indusă de heparină și tulburările mieloproliferative, cum ar fi trombocitemia esențială, pot provoca tromboza arterei digitale cu ischemie digitală, cianoză și ulceratii rezultate.

Teste de diagnosticare

Rezultatele de laborator în concordanță cu ateroembolismul includ o viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor, eozinofilie și eozinofilurie. Alte constatări pot include anemie, trombocitopenie, hipocomplementemie și azotemie. Imagistica aortei cu ultrasunete transesofagian, MRA sau tomografie computerizată poate identifica locurile de ateroscleroză severă și aterom shaggy indicând o sursă de ateroemboli. Singurul test definitiv pentru ateroembolie este confirmarea patologică pe probe de biopsie cutanată sau

musculară. Descoperirile patognomonice includ despicături alungite în formă de ac în arterele mici cauzate de cristale de colesterol și adesea însoțite de infiltrate inflamatorii compuse din limfocite și posibil celule gigant și eozinofile, îngroșarea intimale și fibroză perivasculară.

Tratament

Nu a fost stabilit un tratament definitiv pentru ateroembolism. Pentru durere trebuie administrate analgezice. Îngrijirea locală a piciorului trebuie oferită așa cum a fost descris anterior pentru pacienții cu ischemie acută a membrelor. Poate fi necesară excizia sau amputarea zonelor necrotice.

Pacienții cu această afecțiune sunt expuși riscului de evenimente ateroembolice recurente. Modificarea factorilor de risc, cum ar fi terapia hipolipemiantă cu statine și renunțarea la fumat, poate afecta în mod favorabil rezultatul general al aterosclerozei, dar nu se știe dacă o astfel de intervenție va preveni ateroembolismul recurent. Utilizarea medicamentelor antiplachetare pentru a preveni ateroembolismul recurent rămâne controversată. Este rezonabil, totuși, să se administreze agenți antiplachetari, chiar și în absența unor dovezi clinice puternice de eficacitate, deoarece agenții pot preveni alte evenimente cardiovasculare adverse la pacienții cu ateroscleroză. Utilizarea warfarinei generează, de asemenea, controverse, iar unii cercetători chiar au sugerat că anticoagulantele precipită ateroembolii, în timp ce alții au descoperit că warfarina reduce evenimentele ateroembolice, în special la pacienții cu aterom aortic mobil.¹²⁸ Utilizarea corticosteroizilor pentru a trata ateroembolismul este, de asemenea, controversată.

Îndepărtarea chirurgicală a sursei trebuie luată în considerare la pacienții cu ateroembolism, în special la cei cu recidivă. Procedurile chirurgicale includ excizia și înlocuirea porțiunilor afectate ale aortei, endarterectomia și operațiile de bypass. Intervenția chirurgicală vizează locul aortei și arterelor iliace sau femurale unde este evidentă formarea anevrismului sau placa aterosclerotică mobilă. Frecvent, boala aortică difuză face dificilă identificarea segmentului precis responsabil pentru ateroembolism. În plus, mulți dintre acești pacienți sunt în vârstă și au CAD coexistent, ceea ce crește riscul asociat cu operațiile vasculare majore. Mai multe serii de cazuri mici au raportat plasarea endovasculară a stentului și a grefelor de stent pentru a preveni ateroembolismul recurent.^{127,128}

Referințe

Referințe generale

Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC, Jr, și colab.: Simpozionul II de boală vasculară periferică aterosclerotică: Nomenclatură pentru bolile vasculare. *Circulație* 118:2826, 2008.

Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW și colab.: Ratele evenimentelor cardiovasculare pe un an la pacienții ambulatori cu aterotromboză. *JAMA* 297:1197, 2007.

Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA: Prevenirea secundară și mortalitatea în boala arterială periferică: Studiul național de examinare a sănătății și nutriției, 1999 până în 2004. *Circulație* 124:17, 2010.

Criqui MH: Epidemiologia bolii arterelor periferice. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 211-222.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Consensul inter-societate pentru managementul bolii arteriale periferice (TaSc II). *J Vasc Surg* 45(Suppl S):S5, 2007.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al: ACC/AHA 2005 ghiduri pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (extremități inferioare, renale, mezenterice și aortice abdominale): Rezumat executiv al unui raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Societatea pentru Societatea de Medicină și Biografie Cardiovasculară și Biografie Radiologie intervențională și ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică) aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul inter-societal transatlantic; și Fundația pentru boli vasculare. *J Am Coll Cardiol* 47:1239, 2006.

Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, și colab.: A call to action: Women and peripheral artery disease: O declarație științifică de la American Heart Association. *Circulație* 125:1449, 2012.

Factori de risc pentru boala arterială periferică

Allison MA, Criqui MH, McClelland RL și colab.: Efectul noilor factori de risc cardiovascular asupra șanselor etnice specifice pentru boala arterială periferică în studiul multiethnic al aterosclerozei (MESA). *J Am Coll Cardiol* 48:1190, 2006.

Conen D, Everett BM, Kurth T, et al: Fumatul, renunțarea la fumat, [corectat] și riscul de boală arterială periferică simptomatică la femei: un studiu de cohortă. *Ann Intern Med* 154:719,

2011.

Marso SP, Hiatt WR: Boala arterială periferică la pacienții cu diabet. *J Am Coll Cardiol* 47:921, 2006.

Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO și colab: Factori de risc pentru progresia bolii arteriale periferice în vasele mari și mici. *Circulație* 113:2623, 2006.

Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA: Diabet și boli vasculare: Fiziopatologie, consecințe clinice și terapie medicală: Partea II. *Eur Heart J* 34:2444, 2013.

Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA: Asociația rezistenței la insulină și a inflamației cu boala arterială periferică: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției, 1999 până în 2004. *Circulație* 118:33, 2008.

Conen D, Rexrode KM, Creager MA și colab: Sindrom metabolic, inflamație și risc de boală arterială periferică simptomatică la femei: un studiu prospectiv. *Circulație* 120:1041, 2009.

Wild SH, Byrne CD, Tzoulaki I, și colab: Sindrom metabolic, markeri hemostatici și inflamatori, boală arterială cerebrovasculară și periferică: Studiul Artery Edinburgh. *Ateroscleroza* 203:604, 2009.

Powell TM, Glynn RJ, Buring JE, et al: Importanța relativă a controlului tensiunii arteriale sistolice versus diastolice și boala arterială periferică simptomatică incidentă la femei. *Vasc Med* 16:239, 2011.

Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, et al: Funcția rinichilor și riscul de boală arterială periferică: Rezultatele studiului privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC). *J Am Soc Nephrol* 18:629, 2007.

Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR: Inflamație în boala arterelor periferice. *Circulație* 122:1862, 2010.

Owens CD, Ridker PM, Belkin M și colab: Nivelurile crescute de proteină C reactivă sunt asociate cu evenimente postoperatorii la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass venos la nivelul extremităților inferioare. *J Vasc Surg* 45:2, discuție 9, 2007.

Pradhan AD, Shrivastava S, Cook NR și colab.: Boala arterială periferică simptomatică la femei: biomarkeri netradiționali de risc crescut. *Circulație* 117:823, 2008.

Nasir K, Guallar E, Navas-Acien A, și colab.: Relația dintre numărul de monocite și boala arterială periferică: Rezultatele din Sondajul Național de Sănătate și Nutriție 1999-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1966, 2005.

Wildman RP, Muntner P, Chen J, și colab.: Relația dintre inflamație și boala arterială periferică în Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției, 1999-2002. *Am J Cardiol* 96:1579,

2005.

Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, Creager MA: Nivelul seric de bilirubină totală și boala arterială periferică a extremităților inferioare predominante: Sondajul național de sănătate și nutriție (NHANES) 1999 până în 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:166, 2008.

Fiziopatologia bolii arterelor periferice

Hiatt WR, Brass EP: Fiziopatologia bolii arterelor periferice, claudicația intermitentă și ischemia critică a membrelor. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 223-230.

Bauer TA, Brass EP, Barstow TJ, Hiatt WR: Cinetica StO₂ a mușchilor scheletici este încetinită în timpul exercițiului de vițel cu ritm scăzut de lucru în boala arterială periferică. Eur J Appl Physiol 100:143, 2007.

Isbell DC, Berr SS, Toledano AY, et al: Recuperarea întârziată a fosfocreatinei în mușchii gambei după exercițiu identifică boala arterială periferică. J Am Coll Cardiol 47:2289, 2006.

McDermott MM, Hoff F, Ferrucci L, et al: Ischemia extremităților inferioare, caracteristicile mușchilor scheletici ale gambei și afectarea funcțională în boala arterială periferică. J Am Geriatr Soc 55:4006, 2007.

Testarea și prognosticul în boala arterială periferică

Golomb BA, Criqui MH: Epidemiologie. În Creager MA (ed.): Peripheral Arterial Disease. a 2-a ed. Londra, Remedica, 2008, pp 1-21.

Coyne KS, Margolis MK, Gilchrist KA și colab.: Evaluarea efectelor metodei de administrare asupra chestionarului de afectare a mersului. J Vasc Surg 38:296, 2003.

Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al: Examenul clinic prezice boala arterială periferică a extremităților inferioare? JAMA 295:536, 2006.

Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al: Standarde recomandate pentru rapoartele care se ocupă de ischemia extremităților inferioare: versiunea revizuită. J Vasc Surg 26:517, 1997. Eroare în J Vasc Surg 33:805, 2001.

Aboyans V, Criqui MH, Abraham P și colab.: Măsurarea și interpretarea indexului glezne-brahial: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 126:2890, 2012.

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al: 2011 ACCF/AHA axat actualizarea ghidului pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (actualizarea ghidului din 2005): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 58:2020, 2011.

McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L și colab.: Activitatea fizică, exercițiul de mers pe jos și caracteristicile mușchilor scheletici ale gambei la pacienții cu boală arterială periferică. J Vasc Surg 46:87,

2007.

Collins R, Cranny G, Burch J, și colab.: O revizuire sistematică a ultrasunetelor duplex, angiografiei prin rezonanță magnetică și angiografiei cu tomografie computerizată pentru

diagnosticul și evaluarea bolii arteriale periferice simptomatice ale membrelor inferioare. Evaluarea tehnologiei în sănătate 11:1,

2007.

Gerhard-Herman M, Beckman JA, Creager MA: Testare de laborator vasculară. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 148-165.

Menke J, Larsen J: Meta-analiză: acuratețea angiografiei prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru evaluarea steno-ocluziilor în boala arterială periferică. Ann Intern Med 153:325, 2010.

Met R, Bipat S, Legemate DA și colab.: Performanța diagnostică a angiografiei tomografice computerizate în boala arterială periferică: o revizuire sistematică și meta-analiză. JAMA 301:415, 2009.

Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, et al: Controlul factorilor de risc cardiovascular și rezultatele la pacienții cu boală arterială periferică în Registrul Reducerea Aterotrombozei pentru Sănătate Continuată (REACH). Ateroscleroza 204:e86, 2009.

Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J: Indexul gleznei-brahial și extinderea aterotrombozei la 8891 de pacienți cu sau cu risc de boală vasculară: Rezultatele studiului internațional AGATHA. Eur Heart J 27:1861, 2006.

Doobay AV, Anand SS: Sensibilitatea și specificitatea indexului glezne-brahial pentru a prezice viitoarele rezultate cardiovasculare: o revizuire sistematică. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25:1463, 2005.

Fowkes FG, Murray GD, Butcher I și colab: Indexul gleznei-brahial combinat cu Scorul de risc Framingham pentru a prezice evenimentele cardiovasculare și mortalitatea: O meta-analiză. JAMA 300:197,

2008.

Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM și colab.: Indicele glezne-brahial și evenimentele cardiovasculare incidente în MESA (Studiu multi-etnic al aterosclerozei). J Am Coll Cardiol 56:1506, 2010.

Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL și colab: Progresia bolii arteriale periferice prezice morbiditatea și mortalitatea bolilor cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 52:1736, 2008.

O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG și colab.: Mortalitatea și riscul cardiovascular în spectrul indexului gleznei: Rezultatele studiului de sănătate cardiovasculară. Circulație 113:388,

2006.

McDermott MM, Ferrucci L, Liu K, et al: categoriile de simptome ale picioarelor și ratele de declin de mobilitate în boala arterială periferică. J Am Geriatr Soc 58:1256, 2010.

Fosse S, Hartemann-Heurtier A, Jacqueminet S, et al: Incidența și caracteristicile amputațiilor membrelor inferioare la persoanele cu diabet. Diabet Med 26:391, 2009.

Tratamentul bolii arterelor periferice

Grupul de colaborare pentru studiul de protecție a inimii: studiu randomizat al efectelor scăderii colesterolului cu simvastatină asupra vasculare periferice și a altor rezultate vasculare majore la 20.536 de persoane cu boală arterială periferică și alte afecțiuni cu risc ridicat. J Vasc Surg 45:645, discuția 653, 2007.

Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG și colab.: Scăderea lipidelor pentru boala arterială periferică a membrului inferior. Cochrane Database Syst Rev (4): CD000123, 2007.

Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al: ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases: Document care acoperă boala aterosclerotică a arterelor carotide extracraniene și vertebrale, mezenterice, renale, superioare și inferioare: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Society of Peripheral Cardesal Society (ES). Eur Heart J 32:2851, 2011.

Momsen AH, Jensen MB, Norager CB și colab.: Terapia medicamentoasă pentru îmbunătățirea distanței de mers pe jos în claudicația intermitentă: o revizuire sistematică și meta-analiză a unor studii controlate randomizate robuste. Eur J Vasc Endovasc Surg 38:463, 2009.

Hiatt WR, Hirsch AT, Creager MA și colab.: Efectul niacinei ER/lovastatinei asupra simptomelor de claudicație la pacienții cu boală arterială periferică. Vasc Med 15:171, 2010.

Rajamani K, Colman PG, Li LP și colab.: Efectul fenofibratului asupra evenimentelor de amputație la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 (studiu FIELD): O analiză prespecificată a unui studiu controlat randomizat. Lancet 373:1780, 2009.

Gornik HL, Creager MA: Tratamentul medical al bolii arterelor periferice. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 242-248.

Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL și colab.: Eficacitatea și siguranța vareniclinei pentru renunțarea la fumat la pacienții cu boli cardiovasculare: un studiu randomizat. Circulație 121:221, 2010.

Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S și colab.: Efectul controlului intensiv al glucozei asupra rezultatelor cardiovasculare și a morții la pacienții cu diabet zaharat: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Lancet 373:1765, 2009.

Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colab.: Efectele scăderii intensive a glucozei în diabetul de tip 2. N Engl J Med 358:2545, 2008.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 358:2560, 2008.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T și colab: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 360:129, 2009.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ și colab.: Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în Studiul PROactiv (Prospective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): Un studiu randomizat controlat. Lancet 366:1279, 2005.

Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G și colab.: Impactul bolii arteriale periferice la pacienții cu diabet zaharat - rezultate din PROactive (PROactive 11). Ateroscleroza 202:272, 2009.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA și colab.: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2. N Engl J Med 359:1577, 2008.

Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al: Control intensiv glicemic și prevenirea evenimentelor cardiovasculare: Implicații ale studiilor cu diabet zaharat ACCORD, ADVANCE și VA: o declarație de poziție a Asociației Americane de Diabet și o declarație științifică a Fundației American College of Cardiology și a Asociației Americane a Inimii. Circulație 119:351, 2009.

Accord Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab.: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. N Engl J Med 362:1575, 2010.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Efectele unei combinații fixe de perindopril și indapamidă asupra rezultatelor macrovasculare și microvasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (procesul ADVANCE): un studiu controlat randomizat. Lancet 370:829, 2007.

Paravastu SC, Mendonca D, Da Silva A: Beta-blocante pentru boala arterială periferică. Cochrane Database Syst Rev (9):CD005508, 2008.

Bosch J, Lonn E, Pogue J, et al: Efectele pe termen lung ale ramiprilului asupra evenimentelor cardiovasculare și asupra diabetului: Rezultatele extinderii studiului HOPE. Circulație 112:1339, 2005.

Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al: Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med 358:1547, 2008.

Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al: O abordare eficientă a controlului hipertensiunii arteriale: un aviz științific de la American Heart Association, Colegiul

American de Cardiologie și Centers for Disease Control and Prevention. Hipertensiune arterială 63:878, 2014.

Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP și colab.: Agenți antiplachetari pentru claudicația intermitentă. Cochrane Database Syst Rev (11): CD001272, 2011.

Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR: Aspirina pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală arterială periferică: o meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA 301:1909, 2009.

Belch J, MacCuish A, Campbell I, și colab.: Studiul privind prevenirea progresiei bolii arteriale și diabetului (POPADAD): studiu controlat cu placebo, randomizat factorial, al aspirinei și al antioxidanților la pacienții cu diabet și boală arterială periferică asimptomatică. BMJ 337:a1840, 2008.

Fowkes FG, Price JF, Stewart MC și colab.: Aspirina pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare într-o populație generală examinată pentru un indice gleznă-brahial scăzut: un studiu controlat randomizat. JAMA 303:841, 2010.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel și aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice. N Engl J Med 354:1706, 2006.

Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG și colab: Pacienți cu boală arterială periferică în studiul CHARISMA. Eur Heart J 30:192, 2009.

Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, et al: Rezultatele studiului randomizat, controlat cu placebo, clopidogrel și acid acetilsalicilic în chirurgia bypass pentru boala arterială periferică (CASPAR). J Vasc Surg 52:825, 833.e1-2, 2010.

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 366:1404, 2012.

Bonaca M, Scirica BM, Creager MA, et al: Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: Results from TRA2°P-TIMI 50. Circulation 127:1522, 1529.e1-6, 2013.

Anand S, Yusuf S, Xie C și colab.: Terapia anticoagulantă orală și antiplachetă și boala arterială periferică. N Engl J Med 357:217, 2007.

Creager MA, Pande RL, Hiatt WR: Un studiu randomizat de iloprost la pacienții cu claudicație intermitentă. Vasc Med 13:5, 2008.

Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP: Cilostazol pentru boala arterială periferică. Cochrane Database Syst Rev (1):CD003748, 2008.

Pande RL, Hiatt WR, Zhang P și colab.: O analiză comună a durabilității și a predictorilor răspunsului la tratament a cilostazolului la pacienții cu claudicație intermitentă. Vasc Med 15:181, 2010.

Hiatt WR, Money SR, Brass EP: Siguranța pe termen lung a cilostazolului la pacienții cu boală arterială periferică: studiul CASTLE (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). J Vasc Surg 47:330, 2008.

Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C și colab.: Efectul ramiprilului asupra timpilor de mers pe jos și a calității vieții în rândul pacienților cu boală arterială periferică și claudicație intermitentă: un studiu controlat randomizat. JAMA 309:453, 2013.

Hiatt WR, Hirsch AT, Cooke JP și colab.: Studiu randomizat al AT-1015 pentru tratamentul claudicației intermitente. Un nou antagonist al 5-hidroxitriptaminei, fără dovezi de eficacitate. Vasc Med 9:18, 2004.

Norgren L, Jawien A, Matyas L și colab.: Sarpogrelate, un antagonist al receptorului 5-HT_{2A} în claudicația intermitentă. Un studiu european de faza II. Vasc Med 11:75, 2006.

Limbs International Medicinal Buflomedil Study Group, Leizorovicz A, Becker F: Buflomedil oral în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală obstructivă arterială periferică: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 4 ani. Circulație 117:816, 2008.

Wilson AM, Harada R, Nair N și colab: Suplimentarea cu L-Arginine în boala arterială periferică: Niciun beneficiu și posibil rău. Circulație 116:188, 2007.

Hiatt WR, Creager MA, Amato A, Brass EP: Efectul propionil-L-carnitinei pe fundalul exercițiului monitorizat la pacienții cu claudicație secundară bolii arterelor periferice. J Cardiopulm Rehabil Prev 31:125, 2011.

Jaff MR, Dale RA, Creager MA, et al: Terapia cu antibiotice anti-chlamydia pentru ameliorarea simptomelor în boala arterială periferică: evaluarea prospectivă a efectului rifalazilului asupra simptomelor vasculare ale claudicației intermitente și a altor obiective la pacienții seropozitivi cu Chlamydia pneumoniae (PROVIDENCE-1). Circulație 119:452, 2009.

Rajagopalan S, Olin J, Deitcher S, și colab: Utilizarea unei transgene factor-1alpha inductibil de hipoxie constitutiv activ ca strategie terapeutică la pacienții cu ischemie critică a membrelor fără opțiuni: experiență de escaladare a dozei de faza I. Circulație 115:1234, 2007.

Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, et al: Rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo pentru a evalua siguranța injectării intramusculare a plasmidei factorului de creștere a hepatocitelor pentru a îmbunătăți perfuzia membrelor la pacienții cu ischemie critică a membrelor. Circulație 118:58, 2008.

Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E și colab.: Angiogeneza terapeutică cu NV1FGF intramuscular îmbunătățește supraviețuirea fără amputare la pacienții cu ischemie critică a membrelor. Mol Ther 16:972, 2008.

Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, și colab.: Efectul factorului de creștere a fibroblastelor NV1FGF asupra amputației și decesului: un studiu randomizat controlat cu placebo de terapie genetică în ischemia critică a membrelor. *Lancet* 377:1929, 2011.

Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, et al: Angiogeneza regională cu factor de creștere endotelial vascular în boala arterială periferică: un studiu de fază II randomizat, dublu-orb, controlat al eliberării adenovirale a factorului de creștere endotelial vascular 121 la pacienții cu claudicație intermitentă invalidantă. *Circulation* 108:1933, 2003.

Creager MA, Olin JW, Belch JJ și colab.: Efectul terapiei genetice cu factor-1 alfa inductibil de hipoxie asupra performanței de mers la pacienții cu claudicație intermitentă. *Circulație* 124:1765, 2011.

Powell RJ, Comerota AJ, Berceli SA, și colab: Rezultatele analizei intermediare din RESTORE-CLI, un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, care compară celulele de reparare a țesutului derivate din măduva osoasă extinse și placebo la pacienții cu ischemie critică a membrelor. *J Vasc Surg* 54:1032, 2011.

Perin EC, Silva G, Gahremanpour A, și colab: Un studiu randomizat, controlat al terapiei autologe cu celule luminoase de aldehydă dehidrogenază derivate din măduva osoasă la pacienții cu ischemie critică a membrelor. *Catheter Cardiovasc Interv* 78:1060, 2011.

Watson L, Ellis B, Leng GC: Exercițiu pentru claudicație intermitentă. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD000990, 2008.

Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS și colab.: Eficacitatea exercițiului cuantificat la domiciliu și a exercițiului supravegheat la pacienții cu claudicație intermitentă: un studiu controlat randomizat. *Circulație* 123:491, 2011.

McDermott MM, Ades P, Guralnik JM și colab: Exerciții pe banda de alergare și antrenament de rezistență la pacienții cu boală arterială periferică cu și fără claudicație intermitentă: un studiu controlat randomizat. *JAMA* 301:165, 2009.

Bronas UG, Treat-Jacobson D, Leon AS: Comparația efectului antrenamentului aerob cu ergometria superioară a corpului vs antrenamentul cu banda de alergare asupra îmbunătățirii cardiorespiratorii centrale și a distanței de mers pe jos la pacienții cu claudicație. *J Vasc Surg* 53:1557, 2011.

Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG și colab.: Exercițiu supravegheat versus stentarea primară pentru claudicația rezultată din boala arterei periferice aortoiliace: Rezultate de șase luni din studiul Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER). *Tiraj* 125:130, 2012.

Sandri M, Adams V, Gielen S, et al: Efectele exercițiului și ischemiei asupra mobilizării și activării funcționale a celulelor progenitoare derivate din sânge la pacienții cu sindroame ischemice: Rezultatele a 3 studii randomizate. *Circulație* 111:3391, 2005.

Arany Z, Foo SY, Ma Y și colab.: Reglarea independentă de HIF a VEGF și angiogeneza de către coactivatorul transcripțional PGC-1alfa. *Nature* 451:1008, 2008.

Parmenter BJ, Raymond J, Fiatarone Singh MA: Efectul exercițiului asupra hemodinamicii în claudicația intermitentă: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. *Sports Med* 40:433, 2010.

Duscha BD, Robbins JL, Jones WS și colab.: Angiogeneza în mușchii scheletici precedă îmbunătățirile în absorbția maximă de oxigen la pacienții cu boală arterială periferică. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:2742, 2011.

Schillinger M, Minar E: Tratamentul percutan al bolii arterelor periferice: tehnici noi. *Circulație* 126:2433, 2012.

White CJ, Gray WA: Terapii endovasculare pentru boala arterială periferică: o revizuire bazată pe dovezi. *Circulație* 116:2203, 2007.

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al: Ghid pentru evaluarea riscului cardiac preoperator și managementul cardiac perioperator în chirurgia non-cardiacă. *Eur Heart J* 30:2769, 2009.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA și colab.: 2009 ACCF/AHA axat actualizarea asupra beta blocadei perioperatorii încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie și îngrijirea chirurgiei noncardiace: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Tiraj* 120:e169, 2009.

Slovut DP, Lipsitz EC: Tehnica chirurgicală și boala arterială periferică. *Circulație* 126:1127, 2012.

Menard MT, McPhee JT, Belkin M: Chirurgie reconstructivă pentru boala arterelor periferice. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 268-284.

Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG și colab: Revizuirea managementului chirurgical deschis anatomic direct al bolii ocluzive aorto-iliace aterosclerotice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39:460, 2010.

Dimick JB, Cowan JA Jr, Henke PK și colab: Diferențele legate de volumul spitalului în mortalitatea operativă de bypass aorto-bifemoral în Statele Unite. *J Vasc Surg* 37:970, 2003.

Brown J, Lethaby A, Maxwell H și colab.: agenți antiplachetari pentru prevenirea trombozei după intervenția chirurgicală de bypass arterial periferic. Cochrane Database Syst Rev (4):CD000535, 2008.

Geraghty AJ, Welch K: Agenți antitrombotici pentru prevenirea trombozei după intervenția chirurgicală de bypass arterial infrainguinal. Cochrane Database Syst Rev (6):CD000536, 2011.

Tromboangeita obliterantă, displazia fibromusculară,
și sindroame de compresie

Piazza G, Creager MA: Thromboangiitis obliterans. Circulație 121:1858, 2010.

Piazza G, Olin JW: Tromboangeita obliterantă (boala Buerger). În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 533-546.

Cooper LT, Tse TS, Mikhail MA, et al: Supraviețuirea pe termen lung și riscul de amputație în tromboangeita obliterantă (boala Buerger). J Am Coll Cardiol 44:2410, 2004.

Olin JW, Sealove BA: Diagnostic, management și evoluții viitoare ale displaziei fibromusculare. J Vasc Surg 53:826, 2011.

Olin JW, Froehlich J, Gu X și colab.: Registrul Statelor Unite pentru displazie fibromusculară: rezultate la primii 447 de pacienți. Circulație 125:3182, 2012.

Korngold EC, Jaff MR: Cauze neobișnuite ale claudicației intermitente: sindromul de captare a arterei poplitee, boală adventițială chistică, displazie fibromusculară și endofibroză. Curr Treat Options Cardiovasc Med 11:156, 2009.

Williams TK, Harthun N, Machleder HI, Freischlag JA: Sindroame de compresie vasculară. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 755-770.

Ischemia acută a membrelor și ateroembolismul

Creager MA, Kaufman JA, Conte MS: Practică clinică. Ischemie acută a membrelor. N Engl J Med 366:2198, 2012.

Sobieszczyk PS: Ocluzie arterială acută. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 557-571.

@ GHIDURI

Boli ale arterelor periferice

Mark A. Creager și Peter Libby

Fundația American College of Cardiology/American Heart Association (ACCF/AHA) Task Force on Practice Guidelines a publicat ghiduri pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (PAD) în 2005,¹ le-a actualizat în 2011,² și le-a integrat într-o singură compilație în 2013.³ Acest rezumat prezintă caracteristici importante și recomandări importante din aceste ghiduri. Omitem unele recomandări înlocuite de declarații sau date mai recente.

ANTERIORUL VASCULUI ȘI EXAMENUL FIZIC

Ghidurile ACCF/AHA afirmă că practicienii ar trebui să întrebe pacienții cu risc de PAD cu privire la limitările mersului cauzate de simptome de oboseală, durere, amorțeală sau durere la fese, coapse, gambe sau picioare și despre disconfortul la nivelul picioarelor asociat cu efortul și odihna. Întrebări suplimentare pot determina dacă pacientul are dureri chiar și în repaus sau răni slab vindecate sau nevindecatoare ale picioarelor sau picioarelor. Orientările recomandă efectuarea unei examinări complete a pulsului și o inspecție atentă a picioarelor. Aceasta include măsurarea tensiunii arteriale la ambele brațe; auscultarea arterelor carotide, a abdomenului și a arterelor femurale pentru bătaie; și palparea pulsurilor brahial, radial, ulnar, femural, popliteu, dorsal pedis și a arterei tibiale posterioare. Picioarele sunt inspectate pentru a evalua culoarea pielii, temperatura, integritatea și prezența ulcerărilor (Tabelul 58G-1).

TESTE DE DIAGNOSTIC

Tehnicile de diagnostic vascular neinvaziv furnizează informații de diagnostic adjuvant la istoric și la examenul fizic. Astfel de teste

Shepherd RFJ: Ateroembolism. În Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 572-586.

Kronzon I, Saric M: Sindromul de embolizare a colesterolului. *Circulație* 122:631, 2010.

Molisse TA, Tunick PA, Kronzon I: Complicații ale aterosclerozei aortice: Ateroemboli și tromboemboli. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 9:137, 2007.

inclus măsurători fiziologice și studii imagistice. Evaluarea fiziologică neinvazivă poate include indicii gleznă-brahial și deget-brahial, măsurători ale presiunii segmentare, analiza Doppler a formei de undă, înregistrări ale volumului pulsului și teste de efort (Tabelul 58G-2; vezi Capitolul 58).

MANAGEMENTUL MEDICAL AL PACIENȚILOR CU BOALA ARTERELOR PERIFERICE

Tratamentul medical al pacienților cu PAD este îndreptat spre reducerea evenimentelor cardiovasculare adverse și îmbunătățirea simptomelor claudicației intermitente. Medicamentele, alte măsuri de modificare a factorilor de risc și agenții antiplachetari pot

scădea riscul de infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral și deces cardiovascular. Antrenamentul fizic supravegheat și cilostazolul îmbunătățesc distanța de mers pe jos la pacienții cu claudicație (Tabelul 58G-3). Nu s-a demonstrat că terapiile medicale păstrează viabilitatea membrelor la pacienții cu ischemie critică a membrelor, iar acești pacienți ar trebui supuși unei evaluări urgente pentru revascularizare.

STRATEGII DE REVASCULARIZARE PENTRU PACIENȚI CU BOALA ARTERELOR PERIFERICE

Procedurile de revascularizare pot îmbunătăți simptomele și pot păstra viabilitatea membrelor. Aceste proceduri sunt clasificate în general ca intervenții endovasculare și reconstrucție chirurgicală, deși sunt utilizate și proceduri hibride constând atât în revascularizare endovasculară, cât și în revascularizare chirurgicală. În determinarea tipului de procedură de revascularizare, o considerație importantă este locația obstrucției, care este clasificată în linii mari ca flux, implicând aorta și arterele iliace; ieșire, inclusiv arterele femurale și poplitee; sau scurgere, care afectează arterele tibiale și peronee. Decizia de a efectua proceduri endovasculare sau chirurgicale depinde și de contextul clinic și de caracteristicile morfologice și distribuția leziunilor stenotice și ocluzive. Grupul de lucru TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) a dezvoltat un sistem de clasificare care caracterizează leziunile stenotice.⁴ Intervențiile endovasculare pot implica angioplastie transluminală percutanată (PTA) cu dilatarea cu balon, stenturi, aterectomie și tromboliza. Procedurile chirurgicale includ bypass aortobifemoral; endarterectomie iliacă; bypass extra-anatomic, cum ar fi bypass femuro-femural și axilobifemur; și proceduri de bypass infrainghinal, cum ar fi bypass femuro-popliteu și femuro-tibial. Procedurile de bypass infrainghinal folosesc în general vene safene pentru conducta de bypass, dar pot fi utilizate și alte vene sau material sintetic, cum ar fi politetrafluoretilena (PTFE) (Tabelul 58G-4).

MANAGEMENTUL ISCHEMIEI ACUTE DE MEMBRE

Ghidurile ACCF/AHA afirmă că pacienții cu simptome și semne de ischemie acută a membrelor trebuie să fie supuși unei evaluări și tratament de urgență pentru a păstra viabilitatea într-o extremitate salvabilă. Strategiile de revascularizare includ tromboliza pe bază de cateter/

Boli ale arterelor periferice

TABEL 58G-4 Ghid ACCF/AHA pentru revascularizarea pacienților cu boală arterială periferică—continuare

INDICARE CLASĂ NIVEL DE DOVĂ

IIb 1. Eficacitatea stenturilor, aterectomiei, baloanelor de tăiere, dispozitivelor termice și laserelor pentru tratamentul A

leziunile arteriale femuro-poplitee (cu excepția salvării unui rezultat suboptim de la dilatarea balonului) nu sunt bine stabilite.

Eficacitatea stenturilor neacoperite/decoperite, aterectomiei, baloanelor de tăiere, dispozitivelor termice și laserelor C

pentru tratamentul leziunilor infrapoplitee (cu excepția salvării unui rezultat suboptim de la dilatarea balonului) este

nu bine stabilit.

Deoarece prezența unei boli ocluzive aterosclerotice mai agresive este asociată cu B

rezultate la pacienții mai tineri de 50 de ani, eficacitatea intervenției chirurgicale pentru intermitent

claudicația la această populație este neclară.

III 1. Intervenția endovasculară nu este indicată dacă nu apare un gradient de presiune semnificativ pe o stenoză în ciuda C

mărirea fluxului cu vasodilatatoare.

Intervenția endovasculară nu este indicată ca terapie profilactică la pacienții asimptomatici cu C inferioară

PAD de extremitate.

Intervenția chirurgicală nu este indicată pentru a preveni progresia spre ischemie care amenință membrele la pacienții cu B

claudicație intermitentă.

Intervenția chirurgicală și endovasculară nu este indicată la pacienții cu scăderi severe ale perfuziei membrelor C

(de exemplu, indicele gleznă-brahial $<0,4$) în absența simptomelor clinice de ischemie critică a membrelor.

trombectomie sau revascularizare chirurgicală. Considerațiile pentru determinarea tipului de procedură de revascularizare utilizată pentru tratarea ischemiei acute ale membrelor includ cauza ocluziei arteriale acute, durata de timp de la debutul simptomelor și severitatea ischemiei membrelor (Tabelul 58G-5).

Referințe

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al: ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Rezumat executiv al unui raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Society for Vascular Surgery Society, Society for Vascular Surgery Society, și Biologie, Societatea de Radiologie Intervențională și ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică) aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul inter-societal transatlantic; și Fundația pentru boli vasculare. J Am Coll Cardiol 47:1239, 2006.

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al: 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients with Peripheral Artery Disease (actualizarea Ghidului 2005): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 58:2020, 2011.

Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al: Management of Patients with Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulație 127:1425, 2013.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA și colab.: Consens inter-societat pentru managementul bolii arteriale periferice (TASC II). J Vasc Surg 45(Suppl S):S57, 2007.

Prevenirea și gestionarea accidentului vascular cerebral ischemic

Larry B. Goldstein

TERAPIA MEDICALĂ PENTRU PREVENIREA

STROKE, 1336

Antiagreganți trombocitari, 1336

Anticoagulare, 1337

Hidroximetilglutaril-coenzima A

Inhibitori de reductază (statine), 1340

Antihipertensive, 1341

MANAGEMENTUL ACUTE

Accident vascular cerebral ischemic, 1342

Plasminogen tisular recombinant intravenos

Activator, 1342

Terapia endovasculară, 1342

Alte Măsuri pentru Tratamentul

AVC, 1343

Accident vascular cerebral după coronarian percutan

Intervenții și tratamentul trombolitic al infarctului miocardic, 1345

PERSPECTIVE FUTURE, 1346

REFERINȚE, 1346

În fiecare an, peste 795.000 de americani suferă de accident vascular cerebral și peste 150.000 mor, făcând astfel accidentul vascular cerebral a patra principală cauză de deces în țară.¹ Mai mult de 25% dintre supraviețuitorii accidentului vascular cerebral cu vârsta peste 65 de ani sunt instituționalizați într-un azil de bătrâni 6 luni mai târziu.¹ Accidentul vascular cerebral afectează disproporționat populația. Mai mult de 60% dintre decesele cauzate de AVC apar la femei, iar femeile au mai puțin de jumătate de șanse ca bărbații de a putea trăi independent după un AVC. procesele, iar intervențiile terapeutice pot conferi niveluri de beneficiu și risc care diferă de cele pentru alte forme de boală vasculară.² Această discuție se concentrează pe intervențiile terapeutice pentru prevenirea și tratarea accidentului vascular cerebral care au o relevanță deosebită pentru cardiologi. Asociația Americană a Inimii/Asociația Americană pentru AVC (AHA/ASA) a furnizat ghiduri detaliate, actuale, bazate pe dovezi, pentru prevenirea primului AVC², prevenirea AVC recurent³ și managementul de urgență al pacienților cu AVC ischemic.⁴

Acest capitol trece în revistă diferite aspecte ale terapiei medicale pentru accidentul vascular cerebral ischemic. Cititorii sunt îndrumați către ghidurile AHA care revizuiesc utilizarea endarterectomiei carotidiene și a angioplastiei/stentajului pentru prevenirea primară și secundară a accidentului vascular cerebral și la capitolul 60.5 COSS (Studiu de chirurgie cu ocluzie carotidiană) nu a constatat niciun beneficiu al intervenției chirurgicale de bypass arterial extracranian-intracranian față de terapia medicală la pacienții cu ocluzie simptomatică a arteriei carotide interne și hemodinamice cerebrale. (obiectiv primar, accident vascular cerebral și deces după intervenție chirurgicală până la 30 de zile și

accident vascular cerebral ischemic ipsilateral în decurs de 2 ani de la randomizare): 21,0% (interval de încredere [IC] 95%, 12,8% până la 29,2%) pentru grupul chirurgical și 22,7% (IC 95%, 13,9% până la grupul medical) (13,9% = 6,8%).

TERAPIE MEDICALĂ PENTRU PREVENIRE

DE AVC

Aproximativ 78% dintre accidente vasculare cerebrale sunt primele evenimente, ceea ce face ca prevenirea primară să fie de o importanță capitală.¹ Prevenirea evenimentelor recurente este, de asemenea, critică. În funcție de vârstă și rasă sau etnie, între aproximativ 6% și 25% dintre supraviețuitori vor avea un al doilea accident vascular cerebral în decurs de 5 ani.¹ Riscul de accident vascular cerebral ischemic după un atac ischemic tranzitoriu (AIT, o afecțiune frecvent diagnosticată greșit, este definită ca „un episod tranzitoriu de disfuncție neurologică cauzată de o disfuncție neurologică cauzată de un accident vascular cerebral cerebral, fără retinală focală sau spinală mare”), în măsura în care este o închemie focală sau spinală mare. 17% pe o perioadă de 90 de zile (cu cel mai mare risc în prima săptămână).⁷ Scorul ABCD2 poate fi util în evaluarea riscului pe termen scurt de accident vascular cerebral la pacienții cu AIT (Tabelul 59-1).⁸ Riscul de accident vascular cerebral în decurs de 2 zile este scăzut (1%) la cei cu un scor de la 0 la 3, moderat (4%) la cei cu un scor de 4 la 5, de la cei cu un scor mare (4%) și la cei cu un scor de 4 la 5. 6 până la 7.⁸ Mai multe studii sugerează că pacienții cu un scor ABCD2 scăzut pot fi evaluați rapid și gestionați într-un ambulatoriu, clinică specializată sau o unitate similară, dar chiar și cei cu risc aparent scăzut pot avea o afecțiune care necesită tratament urgent.⁹ Riscurile și beneficiile intervențiilor terapeutice diferă pentru prevenirea primară și secundară a accidentului vascular cerebral.

Antiagreganți plachetari

Prevenție primară

Utilizarea antiagreganților plachetari pentru prevenirea primară a accidentului vascular cerebral depinde de riscul global al pacientului pentru evenimente cardiovasculare și accident vascular cerebral. Nicio dovadă nu a arătat că antiagregantele plachetare reduc riscul de accident vascular cerebral la persoanele cu risc scăzut.²

Beneficiul aspirinei pentru profilaxia cardiovasculară primară depășește riscul asociat de complicații hemoragice la persoanele cu un risc de 10 ani pentru evenimente coronariene de 6% până la 10%, dar nu există dovezi ale unei reduceri a riscului de accident vascular cerebral chiar și la acești pacienți (predominant bărbați), iar aspirina nu este recomandată în acest scop. (infarct miocardic nefatal [IM], accident vascular cerebral nefatal sau deces cardiovascular) cu aspirină (100 mg în zile alternative), a existat o reducere cu 17% a riscului de accident vascular cerebral, deși cu o creștere a riscului de sângerare. Astfel, aspirina poate fi luată în considerare la femeile al căror risc de accident vascular cerebral depășește riscul de sângerare asociat.⁸ Nu există dovezi de beneficiu în reducerea riscului unui prim accident vascular cerebral cu orice alt antiagregant plachetar.

Anticoagularea este, în general, recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială care prezintă un risc mare de embolizare sistemică.³ În plus față de warfarină, au devenit disponibili noi agenți pentru prevenirea primului accident vascular cerebral și recurent la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară (vezi mai târziu și capitolele 38 și 82).³ predominant accident vascular cerebral) și accident vascular cerebral (Fig. 59-1) în comparație cu aspirina în monoterapie la pacienții cu fibrilație atrială care nu pot lua anticoagulante, dar combinația este asociată cu un risc crescut de complicații hemoragice majore, astfel încât nu a fost atins niciun beneficiu net global (MVE au scăzut cu 0,8% pe an, hemoragiile majore au crescut 0,5% [97%RR]; 0,5% [97%RR]; CI, 0,89 până la 1,06 P = 0,54).¹¹ Apixaban poate fi superior aspirinei în prevenirea accidentului vascular cerebral sau a embolizării sistemice și are o rată similară de sângerare majoră (fig. 59-2).^{3,12};

Prevenție secundară

Aspirina (cea mai mică doză eficientă în comparație cu placebo, 50 mg/zi) scade riscul de accident vascular cerebral recurent cu aproximativ 15% la persoanele cu accident vascular cerebral ischemic noncardioembolic.⁷ Dipiridamolul cu eliberare susținută (200 mg de două ori pe zi) este la fel de eficient ca aspirina în reducerea riscului de recidivă, cu 3%).

atunci când cele două medicamente sunt combinate.^{7,13} Aspirina plus dipiridamol cu eliberare susținută este disponibilă în Statele Unite într-o combinație cu doză fixă (25 mg aspirină plus 200 mg dipiridamol) care se administrează de două ori pe zi. Cardiologii sunt adesea îngrijorați de faptul că dipiridamolul ar putea crește riscul de ischemie cardiacă, dar studiile clinice nu au fundamentat această rezervă. Există, de asemenea, îngrijorarea că doza totală de aspirină (50 mg/zi), deși eficientă pentru profilaxia accidentului vascular cerebral secundar, este sub doza dovedită a fi eficientă pentru profilaxia cardiacă. Pentru a aborda această limită potențială, o doză suplimentară mică de aspirină poate fi adăugată (de exemplu, 81 mg/zi) la combinația fixă de aspirină și dipiridamol.¹³

Monoterapia cu clopidogrel administrată la pacienții cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică simptomatică reduce riscul combinat de infarct cerebral, accident vascular cerebral sau deces vascular cu 8,7% în comparație cu aspirina. ⁷ Nu a fost găsită nicio reducere a criteriului final compozit de IM, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular la pacienții cu boală cardiovasculară (inclusiv accident vascular cerebral) sau factori de risc multipli cu aspirina plus clopidogrel față de aspirina în monoterapie.¹⁴ Atunci când a fost testată direct la pacienții cu accident vascular cerebral, combinația de aspirină și clopidogrel a fost asociată cu o creștere a complicațiilor hemoragice (reducerea sângerării fără apariția stromică). Studiul de prevenire 3) a constatat, în mod similar, un risc mai mare de hemoragie fără reducerea evenimentelor ischemice după AVC lacunar la cei tratați cu

LLI

>

< 0,4 - uo

9 12 18

LUNI

2140 1571 642

2120 1521 622

FIGURA 59-2 Apixaban versus aspirină la pacienții cu fibrilație atrială. Ratele de risc cumulate sunt prezentate pentru rezultatele primare de eficacitate și siguranță în funcție de grupul de tratament. A, Rate de risc cumulate pentru rezultatul primar de eficacitate (accident vascular cerebral sau embolie sistemică). B, Rate pentru rezultatul primar de siguranță (sângerare majoră) în grupurile cu apixaban și aspirină. (Din Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C și colab.: Apixaban la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med 364:806, 2011.)

combinație versus aspirină singură (Fig. 59-3).¹⁶ Aspirina și clopidogrelul nu trebuie utilizate în asociere pentru profilaxia accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc crescut sau la pacienții cu accident vascular cerebral recent.⁷

O comparație directă a constatat că aspirina plus dipiridamol a fost comparabilă cu monoterapia cu clopidogrel pentru prevenirea secundară a AVC la pacienții cu AVC noncardioembolic (Fig. 59-4).¹⁷ Aspirina, aspirina plus dipiridamol cu eliberare susținută și clopidogrelul sunt opțiuni rezonabile pentru prevenirea secundară la aceste tipuri de pacienți⁷⁷.

Anticoagulare

Prevenție primară

Utilizarea anticoagulării pe termen lung pentru a reduce riscul pentru o primă embolie cardiogenă la pacienții cu risc crescut din cauza unor afecțiuni precum valvele cardiace mecanice, fibrilația atrială și cardiomiopatia este abordată în capitolele 25, 38, 63 și 82.

FIGURA 59-4 Clopidogrel versus aspirină plus dipiridamol cu eliberare prelungită (ERDP) pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral. Rezultatul principal este momentul primului accident vascular cerebral recurent. (De la Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al: Aspirina și dipiridamol cu eliberare prelungită versus clopidogrel pentru accident vascular cerebral recurent. N Engl J Med 359:1238, 2008.)

combinația de aspirină și clopidogrel este inferioară warfarinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială (Fig. 59-5).¹⁸

Prevenție secundară

Dovezile care susțin utilizarea anticoagulării pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent la pacienții fără fibrilație atrială sau alte surse cardiogenice cu risc ridicat sunt incerte sau dovezile sugerează că beneficiul nu depășește riscul complicațiilor hemoragice asociate cu warfarină.

Pentru pacienții cu accident vascular cerebral noncardioembolic, WARSS (WarfarinAspirin Recurrent Stroke Study) a comparat direct warfarina (raportul internațional normalizat [INR] de 2 la 3) și aspirina (325 mg/zi).¹⁹ Un avantaj nesemnificativ a fost asociat cu tratamentul cu aspirina (rata de 17,8% a recurenței accident vascular cerebral, comparativ cu aspirina = 16,0% cu aspirina). 0,25) (Fig. 59-6). Utilizarea agenților antiplachetari

FIGURA 59-6 Warfarină versus aspirina pentru prevenirea secundară la pacienții cu AVC noncardioembolic. Analizele Kaplan-Meier ale timpului până la accidentul vascular cerebral ischemic recurent sau deces sunt prezentate în funcție de atribuirea tratamentului. (De la Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM și colab.: O comparație a warfarinei și a aspirinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic recurent. N Engl J Med 345:1444, 2001.)

se recomandă mai degrabă decât anticoagularea orală pentru a reduce riscul de AVC recurent și alte evenimente cardiovasculare la pacienții cu AVC noncardioembolic sau AIT.⁷

Deși bazate pe o analiză post-hoc, datele de la WARSS au fost, de asemenea, evaluate pentru a aborda problema „eșecurilor aspirinei.” Acest termen este folosit variabil pentru a se referi la pacienții care iau aspirină care nu au efect antiagregant plachetar măsurabil sau la pacienții care au un eveniment ischemic recurent, cum ar fi accidentul vascular cerebral, în ciuda tratamentului. Ultima definiție a fost folosită în analiza WARSS. repartizarea aleatorie (adică, „eșecuri cu aspirina”) și alocate aleatoriu pentru a primi aspirină au avut o rată de 31,8% a accidentelor vasculare cerebrale recurente, comparativ cu o rată de 16,9% la cei care au fost repartizați aleatoriu la aspirină, dar care nu au luat-o înainte de repartizare (adică, rata de accident vascular cerebral recurent a fost mai mare la cei care au avut „a

eșuat, totuși, rata recurenței a fost de 29%. care au eșuat cu aspirina și au fost repartizați aleatoriu la warfarină. Prin urmare, pe baza datelor de la WARSS, în ciuda unei rate ridicate de accident vascular cerebral recurent la pacienții care nu au administrat aspirină și care au fost tratați ulterior cu aspirină.

O analiză retrospectivă a datelor a sugerat că pacienții cu boală steno-ocluzivă simptomatică, intracraniană, a vaselor mari au beneficiat de warfarină în comparație cu aspirina.²⁰ Această ipoteză a fost testată ulterior în studiul WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease), în care warfarina (IN30) a fost comparată cu aspirina² cu aspirina (IN30). mg/zi).²¹ Rata accidentelor vasculare cerebrale ischemice recurente, hemoragiei intracerebrale sau decesului vascular nerelatat cu accidentul vascular cerebral nu a diferit între cele două regimuri de tratament (22% cu warfarină versus 21% cu aspirină, $P = 0,83$), dar rata hemoragiilor majore a fost mai mare cu warfarină, = 3,2% ($p = 8,20\%$). Din cauza lipsei de eficacitate și a ratei mai mari de complicații hemoragice, warfarina nu trebuie utilizată în general la pacienții cu boală steno-ocluzivă intracraniană simptomatică a vaselor mari.⁷ Studiul SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) a constatat, în plus, că pacienții cu angioplastie agresivă a simptomatologiei/stenoplastice. boală steno-ocluzivă a vaselor mari din cauza riscului precoce ridicat de accident vascular cerebral în cazul tratamentului endovascular și deoarece riscul de accident vascular cerebral numai în cazul terapiei medicale agresive a fost mai mic decât se aștepta (fig. 59-7).²²

Angioplastia și stentarea la pacienții cu această afecțiune care „eșuează” terapia medicală pot fi, de asemenea, luate în considerare în conformitate cu Excepția dispozitivelor umanitare a Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA, cu aprobarea consiliului de revizuire instituțional local; utilizarea sa ar trebui să fie limitată, totuși, la cei care au avut accidente vasculare cerebrale recurente pe teritoriul arterei stenozate, în ciuda terapiei medicale, și nu trebuie utilizat în cadrul unui accident vascular cerebral acut.

Deși un foramen oval patent (PFO, cu sau fără anevrism septal atrial) este găsit mai frecvent la pacienții tineri cu AVC criptogen, terapia optimă pentru profilaxia accidentului vascular cerebral secundar este incertă. Acest lucru se datorează în parte deoarece relația dintre prezența unui PFO (fie mare sau mic și cu sau fără anevrism de sept atrial) și riscul de accident vascular cerebral recurent și deces nu este clară. O revizuire sistematică a literaturii de specialitate a 129 de articole a identificat 4 care îndeplinesc criteriile minime de calitate și a constatat, în comparație cu cele fără PFO, nicio creștere semnificativă a accidentului vascular cerebral recurent sau a decesului pentru cei

1,00

0,90

0,80

0,70

0,60

0,50

0,40

0,30

0,20

0,10

0,00

LUNI DE LA RANDOMIZARE

Nu. în pericol

Medical 227 196 164 132 115 92

management

grup

Grupa PTAS 224 182 153 125 98 83

FIGURA 59-7 Angioplastie transluminală percutanată și stentare plus terapie medicală versus terapia medicală singură la pacienții cu stenoză intracraniană simptomatică de grad înalt. Sunt prezentate curbele Kaplan-Meier pentru probabilitatea cumulativă a obiectivului principal în funcție de atribuirea tratamentului. Obiectivul principal a fost accidentul vascular cerebral sau decesul în decurs de 30 de zile de la înscriere sau după o procedură de revascularizare pentru leziunea calificată în timpul perioadei de urmărire sau accidentul vascular cerebral pe teritoriul arterei eligibile dincolo de 30 de zile. Curbele au fost trunchiate la 15 luni deoarece relativ puțini pacienți au fost urmăriți peste acest interval de timp și doar două evenimente ale obiectivului primar au avut loc după 15 luni, ambele în grupul care a primit angioplastie transluminală percutanată și stenting (unul la 26,1 luni și unul la 26,2 luni). Durata maximă a urmăririi este de 28,9 luni pentru grupul care primește doar management medical și 28,1 luni pentru grupul PTAS. Insertul arată aceleași date pe un segment mărit al axei y. (De la Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 365:993, 2011.) cu un PFO (odds ratio [OR], 0,95; 95% CI, 1,462 la PFO, 0,462), mic (OR 0,462) 1,23; 95% CI, 0,76 până la 2,00), un PFO mare (OR, 0,59; 95% CI, 0,28 până la 1,24) sau un PFO combinat și anevrism septal atrial (OR, 2,10; 95% CI, 0,86 până la 5,06). (PFO în Cryptogenic Stroke Study), care a găsit rate aproape identice de accident vascular cerebral recurent sau deces, indiferent de prezența unui PFO.²⁴ În esență, niciun studiu prospectiv randomizat nu a comparat terapia antiplachetă și anticoagulantă în acest cadru, iar PICSS a raportat rate

aproape identice de accident vascular cerebral recurent sau deces cu aspirina sau fără warfarină PFO.

Mai multe studii randomizate au evaluat beneficiile potențiale ale închiderii PFO endovasculară versus terapia medicală și nu au găsit niciun beneficiu al închiderii (vezi capitolul 62).²⁵⁻²⁷ Actuala scutire a dispozitivelor umanitare de la FDA pentru închiderea PFO endovasculară cu un dispozitiv proiectat în acest scop necesită ca pacientul să fi eșuat cel mai bun tratament medical. Este incert dacă închiderea PFO endovasculară este benefică chiar și în această populație.

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cu fracție de ejeție scăzută sunt, de asemenea, expuși riscului de embolizare sistemică, dar datele din studiile randomizate prospective mari nu au fost disponibile anterior pentru a determina terapia antitrombotică optimă. Studiul WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure) a comparat warfarina deschisă (INR țintă de 2,5 până la 3,0) și tratamentul dublu-orb fie cu clopidogrel, fie cu aspirină la pacienții cu ritm sinusal care aveau insuficiență cardiacă congestivă cronică (fracția de ejeție între 28% și diferența dintre warfarin și raportul de ejeție <35%). [HR], 0,98; 95% CI, 0,86 până la 1,12; P = 0,77), între warfarină și clopidogrel (HR, 0,89; 95% CI, 0,68 până la 1,16; P = 0,39) sau între clopidogrel și aspirina (8, 91,0% 1,40; P = 0,57) pentru rezultatul primar (timpul până la accident vascular cerebral nefatal, IM nefatal sau deces). De asemenea, studiul nu a găsit nicio dovadă că warfarina este superioară aspirinei sau că clopidogrelul este superior aspirinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cu fracție de ejeție scăzută. Studiul WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) a comparat warfarina (INR țintă de 2,0 până la 3,5) cu aspirina (325 mg/zi) la pacienții cu ritm sinusal normal care au avut o fracție de ejeție ventriculară stângă redusă.²⁹ a avut loc la o rată de 7,47 evenimente la 100 pacient-ani cu warfarină față de 7,93 cu aspirină (HR cu warfarină, 0,93; IC 95%, 0,79 până la 1,10; P = 0,40). O reducere a accidentului vascular cerebral ischemic cu warfarină a fost echilibrată de o creștere a hemoragiei intracraniene (Fig. 59-8). Luate împreună, WATCH și WARCEF nu au găsit nicio reducere a accidentului vascular cerebral cu warfarină comparativ cu aspirina la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu o fracție de ejeție ventriculară scăzută.

FIGURA 59-8 Warfarină versus aspirină la pacienții cu insuficiență cardiacă și fără fibrilație atrială. Este prezentată incidența cumulativă a rezultatului primar. Rezultatul primar a fost timpul până la primul eveniment în obiectivul final compus de accident vascular cerebral ischemic, hemoragie intracerebrală sau deces din orice cauză. (De la Homma S, Thompson JLP Pul- licino PM, et al: Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med 366:1859, 2012.)

Diferitele coagulopatii moștenite (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină III; factor V Leiden; sau mutația protrombină G20210A) și dobândite (de exemplu, anticoagulant lupus, anticardiolipină sau anticorpi antifosfolipidici) sunt asociate

mai frecvent cu trombozele venoase decât cu trombozele arteriale (a se vedea, de asemenea, cazuri clare). tulburările sunt asociate cu accidentul vascular cerebral ischemic, în special la copii sau adulți tineri, relațiile cauzale rămân controversate. De exemplu, în APASS (Antiphospholipid Antibody Stroke Study), un alt substudiu al WARSS, 41% din 1770 de subiecți au fost pozitivi pentru unul sau mai mulți anticorpi antifosfolipidici.³⁰ Ratele evenimentelor tromboembolice recurente au fost oarecum mai mari la cei care au fost anticorpi antifosfolipizi pozitivi, dar nu a existat nicio diferență între pacienții tratați cu anticorpi sau cu aspirina pozitivi în ceea ce privește rezultatul războiului cu aspirina. Pacienții cu evenimente tromboembolice venoase care au o coagulopatie subiacentă sau cei cu accident vascular cerebral sau AIT care îndeplinesc în alt mod criteriile pentru sindromul anticorpilor antifosfolipidici (boală ocluzivă venoasă și arterială în mai multe organe, avorturi spontane și livedo reticularis) primesc în mod corespunzător warfarină. Deoarece coagulopatiile (în special formele genetice enumerate mai sus) sunt asociate mai frecvent cu trombozele venoase, accidentul vascular cerebral criptogen în acest caz ar trebui să determine o evaluare a surselor de potențial embolism paradoxal. Randamentul imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN) a pelvisului și a extremităților inferioare este mai mare decât cel al ecografiei Doppler, așa că RMN trebuie luat în considerare la pacienții cu un presupus embol paradoxal.³¹ În absența sindromului de anticorpi antifosfolipidici, cei cu accident vascular cerebral care se dovedesc a avea doar niveluri crescute de anticorpi antifosfolipidici pot fi tratați în mod rezonabil cu anticorpi antifosfolipidici⁷.

a rezultatelor studiului pentru managementul pacientului constituie un subiect de dezbatere.² Beneficiul reducerii accidentului vascular cerebral cu terapia cu statine se poate extinde la cei cu risc mai mic (5% până la 10% la 5 ani) de evenimente vasculare (Fig. 59-12).³⁸

Prevenție secundară

Spre deosebire de cantitatea mare de date care arată o reducere a riscului pentru un prim AVC la pacienții cu CHD sau la cei cu risc crescut de CHD care sunt tratați cu o statină, mai puține dovezi susțin tratamentul cu statine pentru a reduce riscul pentru un al doilea accident vascular cerebral. HPS (Studiul privind protecția inimii) a inclus 3280 de subiecți cu antecedente de accident vascular cerebral (inclusiv 1820 cu accident vascular cerebral și fără antecedente de CHD), care au fost tratați fie cu o statină, fie cu placebo. (care apare la 10,5% dintre cei tratați cu placebo față de 10,4% dintre cei tratați cu statină). Cea mai importantă explicație ar putea fi aceea că pacienții repartizați aleatoriu au fost randomizați în medie la aproximativ 4 ani după evenimentul index. Cele mai multe accidente vasculare cerebrale recurente apar curând (în primii câțiva ani), astfel încât cei randomizați în HPS au avut un risc relativ scăzut de accident vascular cerebral recurent.

Studiul SPARCL (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) a repartizat aleatoriu peste 4700 de subiecți

Control activ

grup (%) grup (%) RR (95% CI) RR (95% CI)

Inhibitori ai hidroximetilglutaril-coenzimei reductazei (statine) (vezi și capitolele 42 și 45)

Prevenție primară

Tratamentul pacienților cu boală coronariană (CHD) sau al celor cu risc crescut de CHD cu statine reduce nu numai evenimentele cardiace, ci și riscul pentru un prim accident vascular cerebral (Fig. 59-9).³² O meta-analiză a studiilor randomizate cu statine, care au inclus 165.792 de subiecți, a constatat că fiecare 40 mg/dl de colesterol a fost asociat cu o scădere a colesterolului scăzut al apoproteinei. Reducerea cu 21,1% (IC 95%, 6,3% până la 33,5%; P = 0,009) a riscului pentru un prim AVC (Fig. 59-10).³² Studiile specifice au arătat o reducere a riscului pentru primul AVC cu tratament cu statine la diabetici,^{33,34} hipertensivi³⁵ și adulți mai în vârstă.

JUPITER (Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) a evaluat efectul unei statine la persoanele cu proteină C reactivă cu sensibilitate ridicată mai mare decât mediana (>2 mg/dL) care nu erau altfel candidați pentru tratament. revascularizare, spitalizare pentru angină instabilă sau deces din cauze cardiovasculare, IC 95%, 0,46 până la 0,69, inclusiv o reducere de aproximativ 50% a accidentului vascular cerebral; Implicațiile

Prevenirea primară a accidentului vascular cerebral

Subtotal: P < 0,0001 (eterogenitate: I² = 26,6%, P = 0,12)

Prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral

Subtotal: P = 0,003 (eterogenitate: I² = 0,8%, P = 0,39)

Total: P < 0,0001 (eterogenitate: I² = 7,3%, P = 0,36)

0,91

0,52

0,89

0,83

0,87

0,76

0,90

0,53

1.09

0,79

0,73

0,91

0,53

0,67

1.04

0,50

1.05

0,82

0,84

1.12

0,67

0,90

0,72

0,81

(0,77 (0,34 (0,56) (0,57 (0,70 (0,60) (0,58) (0,31 (0,59 (0,48 (0,56) (0,76 (0,24) (0,57 (0,82)
(0,75

-1,08)

-0,78)

-1,40)

-1,20)

-1,08) -0,96) -1,42) -0,90) -2,01) -1,29) -0,96) -1,09) -1,18) -0,77) -1,31) -1,00) -1,96) -1,67)
-1,05) -2,18) -1,05) -1,31) -1,31) -1,31)

-0,87)

0,85 (0,73-0,99)

0,99 (0,81-1,21)

0,72 (0,46-1,12)

0,68 (0,37-1,25)

0,88 (0,78-0,99)

0,82 (0,77-0,87)

0,1 0,2 0,5 1 2 5 10

Scară logaritmică

FIGURA 59-9 Meta-analiză a efectelor statinelor asupra prevenirii accidentului vascular cerebral. Rezultatele provin din 24 de studii care au inclus 165.792 de pacienți cu accident vascular cerebral letal și nefatal. BCV = boli cardiovasculare. (Din Amarenco P Labreuche J: Managementul lipidic în prevenirea accidentului vascular cerebral: revizuire și meta-analiză actualizată a statinelor pentru prevenirea accidentului vascular cerebral. Lancet Neurol 8:453, 2009; date despre LIPID și CARE cu sau fără BCV anterioară de la Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M. accident vascular cerebral la pacienții cu antecedente de boală cerebrovasculară Accident vascular cerebral 39:497, 2008.)

în decurs de 6 luni de la un accident vascular cerebral noncardioembolic sau AIT și nu se cunoaște

CHD la statine cu doze mari sau placebo pentru un obiectiv primar al primei apariții a unui accident vascular cerebral nefatal sau fatal.⁴⁰ Cei randomizați la tratament cu statine cu doze mari au avut o reducere relativă de 16% a accidentului vascular cerebral nefatal sau fatal, precum și o reducere relativă de 35% a evenimentelor coronariene majore. Adăugat la datele anterioare privind prevenirea unui prim AVC, SPARCL a arătat că tratamentul cu o statină în doză mare poate reduce riscul de AVC recurent după AVC sau AIT (Fig. 59-13). Pe baza acestui studiu, terapia cu statine cu efecte hipolipemiante intensive este recomandată la pacienții cu AVC ischemic aterosclerotic sau AIT și fără CHD cunoscută pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral și evenimente cardiovasculare.

Antihipertensive

Prevenție primară

Hipertensiunea arterială este unul dintre cei mai importanți factori de risc tratabili atât pentru accidentul vascular cerebral ischemic, cât și pentru hemoragia intracerebrală parenchimoasă (vezi capitolele 43 și 44). Ghidurile indică faptul că alegerea unui regim antihipertensiv specific trebuie individualizată, dar că scăderea tensiunii arteriale este în general mai importantă decât agentul sau agenții specifici utilizați pentru atingerea acestui obiectiv.^{2,41} O meta-analiză a studiilor controlate randomizate care compară medicamentele antihipertensive cu placebo sau fără tratament al accidentului vascular cerebral, la care participanții au inclus mai mult de 73,500 de evenimente și reduceri

similare au fost găsite aproape 290 de evenimente. cu risc cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (28%), blocante ale receptorilor beta-adrenergici (beta-blocante) sau diuretice (35%) și antagoniști ai canalelor de calciu (39%); reducerile riscului au corespuns unor reduceri ale tensiunii arteriale de 5/2, 13/6, respectiv 10/5 mm Hg (Fig. 59-14).⁴² Lucrări ulterioare acum

Raportul de risc Valoarea P

0 0,5 1,0 1,5 2,0

Rosuvastatină mai bună Placebo mai bine

FIGURA 59-11 Rezultatele studiului JUPITER, în care efectele tratamentului cu statine au fost evaluate la pacienții cu proteină C reactivă de înaltă sensibilitate mai mare de 2 mg/dL și fără altă indicație pentru terapia cu statine. Cifrele indică estimări punctuale; liniile orizontale indică 95% CI. (De la Goldstein LB: JUPITER and the world of stroke medicine. Lancet Neurol 8:130, 2009; date de la Ridker PM: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease between patients with low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and the JUPITER design trial. 108:2292, 2003.)

sugerează că reducerea accidentului vascular cerebral poate fi mai mică în cazul variabilității mai mari a tensiunii arteriale.⁴³ Beta-blocantele, care sunt asociate cu o variabilitate mai mare a tensiunii arteriale decât alte clase de antihipertensive, pot fi mai puțin eficiente.⁴⁴ Meta-analiza sugerează că clortalidona poate fi mai eficientă decât hidroclorotiazida în reducerea evenimentelor cardiovasculare.⁴⁵

Prevenție secundară

Doar datele limitate abordează direct rolul tratamentului tensiunii arteriale în prevenția secundară în rândul persoanelor cu antecedente de accident vascular cerebral sau AIT. O revizuire sistematică sa concentrat pe relația dintre reducerea tensiunii arteriale și prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral și a altor evenimente vasculare și a inclus șapte studii.

Prevenirea și gestionarea accidentului vascular cerebral ischemic

LU

1-2-1

</>

1.1 -

GISSI

Post, CABG dovedește-o

LU

o cc

o cc 0

1,0-

PROSPERA

</) CC o

o cc

0) ra o <0 u> o

0,9-

0,8-

ALIANȚĂ

cc

LU

o

0

</)

0,7-

0,6-

LU CC

</) cc LU

0,5-

0,4-

cu o dimensiune combinată a eșantionului de 15.527 de participanți cu accident vascular cerebral ischemic, AIT sau hemoragie intracerebrală repartizați aleatoriu de la 3 săptămâni la 14 luni după evenimentul index și observați între 2 și 5 ani.⁴⁶ Tratatamentul cu medicamente antihipertensive a fost asociat cu reduceri semnificative ale tuturor accidentelor vasculare cerebrale recurente, nonfatale (24%) (24%). (21%) (Fig. 59-15) și

toate evenimentele vasculare (21%). Datele privind beneficiile relative ale regimurilor antihipertensive specifice pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral sunt rare. Această meta-analiză a constatat o reducere a accidentului vascular cerebral recurent cu diuretice (32%), și cu diuretice și inhibitori ai ECA în asocieră (45%), dar nu și cu beta-blocante sau inhibitori ai ECA utilizați singuri.⁴⁶ Reducerile generale atât ale accidentului vascular cerebral cât și ale tuturor evenimentelor vasculare au fost legate de gradul de scădere a tensiunii arteriale.

De asemenea, rămâne incert dacă inhibitorii ECA au un beneficiu specific în reducerea riscului de accident vascular cerebral recurent. Studiul HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) a comparat efectele unui inhibitor ECA și placebo la persoanele cu risc ridicat și a constatat o reducere cu 24% a riscului de accident vascular cerebral, IM sau deces vascular la cei 1013 pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral sau AIT. incluzând un inhibitor ECA, la 6105 pacienți cu AVC sau AIT în ultimii 5 ani.⁷ Randomizarea a fost stratificată prin intenția de a utiliza terapie unică (inhibitorul ECA) sau combinație (inhibitorul ECA plus indapamidă diuretică) atât la pacienții hipertensivi (>160 mm Hg sistolici sau >90 mm Hg diastolici) cât și la pacienții nonhipertensivi. Combinația, care a redus tensiunea arterială cu o medie de

□ SPARCL-CS(-)

ALLHAT-LLT WOSCOPS

■ ■ ASPEN

LIPID AFCAPS-TexCAPS" SPARCL

CĂUTARE

IDEE

MEGA

A la Z

— « ASCOT-LLA

TNT hp⁻,s,,ss[^]5parcl CARE

CARDURI ■ ■ Jupiter;^^

GREACE miRacl

0 -10-15 -20 -25 -30 -35 -40 -45 -50 -55

**DIFERENȚELE ÎNTRE GRUPURI ÎN
REDUCEREA COLESTEROLULUI LDL (%; grupurile de control activ minus)**

Estimări ale reducerii riscului relativ

Reducere de 10% LDL: reducerea riscului relativ 7,5% (2,3-12,5) global

reducerea riscului relativ 13,5% (7,7-18,8) pentru prevenirea primară a accidentului vascular cerebral

1 mmol/L (39 mg/dL) Reducere LDL: reducerea riscului relativ 21,1% (6,3-33,5) global

reducerea riscului relativ 35,9% (21,7-47,6) pentru prevenirea primară a accidentului vascular cerebral

FIGURA 59-10 Scăderea colesterolului cu statine și risc de accident vascular cerebral. Liniile de regresie ponderate cu variația inversă au fost reprezentate după includerea tuturor celor 24 de studii (165.792 de pacienți; linie continuă) și excluderea celor cu grupuri de pacienți clar identificate în prevenirea secundară a AVC (subgrupuri SPARCL; HPS, LIPID și CARE cu boală cerebrovasculară anterioară; linie întreruptă). Cauzele de bază ale accidentului vascular cerebral sunt importante atunci când se ia în considerare asocierea dintre lipide și riscul de accident vascular cerebral, astfel încât rezultatele SPARCL sunt prezentate și în conformitate cu prezența sau absența CS documentată. Datele pentru studiul SEARCH au fost prezentate la reuniunea American Heart Association din 2008. CS = stenoza carotidiană; LDL = lipoproteine cu densitate joasă. (De la Amarenco P Labreuche J: Managementul lipidelor în prevenirea accidentului vascular cerebral: revizuire și meta-analiză actualizată a statinelor pentru prevenirea accidentului vascular cerebral. Lancet Neurol 8:453, 2009.)

Boli cardiovasculare aterosclerotice

12/5 mm Hg, a condus la o reducere de 43% a riscului de AVC recurent și o reducere de 40% a riscului de evenimente vasculare majore, cu efect prezent atât la grupurile hipertensive, cât și la cele normotensive. Cu toate acestea, nu s-a găsit niciun beneficiu semnificativ cu nici un antihipertensiv singur. Caracteristicile specifice ale pacientului și condițiile comorbide ar trebui să ghideze alegerea unui regim antihipertensiv specific.

Risc de MVE pe 5 ani la momentul inițial

Evenimente (% pe an) RR (CI) per reducere de 1,0 mmol/L Test de tendință în colesterolul LDL

Statină/mai mult Control/mai puțin

MANAGEMENTUL AVC ISCHEMIC ACUT

Ca și în cazul sindroamelor coronariene acute, timpul este esențial în tratamentul pacienților cu AVC ischemic acut. Accidentul vascular cerebral are o mare varietate de cauze și mecanisme fiziopatologice potențiale care ar trebui utilizate pentru a determina rațiunea utilizării terapiilor preventive secundare, dintre care unele au fost revizuite în secțiunile precedente. O varietate de afecțiuni pot provoca simptome și semne care pot fi confundate cu cele ale unui accident vascular cerebral. Totuși, în perioada imediat următoare apariției simptomelor ischemice, evaluarea trebuie să determine cu promptitudine dacă pacientul trebuie să primească terapie de reperfuzie.

Deși nu este utilizată pentru diagnostic, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) este atât o scală de evaluare a AVC fiabilă, cât și validă și este acum utilizată în mod obișnuit ca măsură a severității accidentului vascular cerebral și pentru a monitoriza pacienții cu AVC pentru agravarea sau îmbunătățirea clinică.⁴⁷ După cum se reflectă mai târziu în acest capitol, scorul NIHSS este important pentru determinarea țesutului activator intravenos al pacientului.

Recombinant intravenos

limite de 99% | limite de 95% 0,50 0,75 1 1,25 1,50

Statină/mai bine Control/mai puțin mai bine

FIGURA 59-12 Efecte asupra evenimentelor coronariene majore, accidentelor vasculare cerebrale, procedurilor de revascularizare coronariană și evenimentelor vasculare majore la reducerea cu 1,0 mmol/L a colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă la diferite niveluri de risc. MVE = eveniment vascular major. (De la Colaboratorii Cholesterol Treatment Trialists [CTT]: Efectele scăderii colesterolului

LDL cu terapia cu statine La persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: Meta-analiză a datelor individuale din 27 de studii randomizate. Lancet 380:581, 2012.)

Activator tisular de plasminogen

T-PA recombinant IV (rt-PA) este în prezent singurul tratament specific al accidentului vascular cerebral ischemic acut care a primit aprobarea de la FDA. Tratamentul vizează liza unui cheag care oclude o arteră cerebrală. Pe baza studiului clinic randomizat pivot sponsorizat de NIH, tratamentul pacienților corespunzători este asociat cu o creștere absolută de aproximativ 13% (32% relativă) a proporției de pacienți fără dizabilități 3 luni mai târziu.⁴ Beneficiile sunt similare la pacienții cu AVC ischemic care implică artere mici penetrante și la cei cu ocluzie a arterelor intracrane mai mari. Deși tratamentul este asociat și cu o creștere a riscului de hemoragie (risc de 6,4% pentru hemoragie intracerebrală simptomatică cu tratament față de 0,6% cu placebo, risc de 2,9% pentru hemoragie fatală față de 0,3% cu placebo), beneficiul global este menținut în ciuda acestor evenimente adverse. Medicamentul trebuie administrat în 4,5 ore de la apariția simptomelor, ceea ce înseamnă că pacientul trebuie, în general, să ajungă la un spital echipat și organizat corespunzător în termen de 3,5 ore de la debutul simptomelor pentru a avea evaluările necesare, inclusiv tomografia computerizată a creierului (CT) pentru a exclude hemoragia sau alte afecțiuni. În această „fereastră”, cu cât tratamentul poate fi inițiat mai devreme, cu atât este mai mare

probabilitatea unui răspuns favorabil.⁴⁸ Pentru a utiliza medicamentul în siguranță, trebuie urmat îndeaproape un protocol strict și pacienții trebuie selectați cu atenție (Tabelele 59-2 și 59-3).⁴ Deși recomandat de AHA/ASA, tratamentul cu t-PA IV între 3 și 4,5 ore după apariția simptomelor nu a fost aprobat de FDA. Dezvoltarea unor sisteme organizate de îngrijire a accidentului vascular cerebral a fost susținută pentru a efectua rapid evaluările clinice necesare, pentru a minimiza întârzierile în tratament, pentru a se asigura că sunt urmate alte intervenții asociate cu rezultate îmbunătățite și pentru a se asigura că pacienții beneficiază de prevenire secundară adecvată.⁴⁹

Până la o treime dintre pacienți pot avea reocluzie arterială precocă după tromboliza intravenoasă. Un studiu a sugerat facilitarea lizei cheagurilor prin expunerea concomitentă la undele ultrasunete furnizate de Doppler transcranian, care poate fi folosit și pentru a monitoriza dizolvarea cheagurilor.⁵⁰ Un studiu prospectiv evaluează utilitatea acestei abordări.

Terapia endovasculară

Abordările endovasculare bazate pe cateter pentru reperfuzia acută au avantajele teoretice de a permite vizualizarea directă a cheagurilor și de administrare localizată mai degrabă decât sistemică de trombolitice, de asemenea

ca oportunitate pentru perturbarea mecanică a cheagurilor. Dar niciun studiu prospectiv randomizat nu a arătat un avantaj al terapiei endovasculare în comparație cu IV-tPA ca terapie de primă linie la pacienții cu AVC ischemic acut. În plus, terapia endovasculară necesită acces imediat la intervenționistii neurovasculari, nu este în general fezabilă la pacienții cu ocluzii arteriale distale și poate implica timpi mai lungi până la reperfuzie (legat de necesitatea accesului la o suită intervențională, timpul de plasare a cateterului etc.).

ANI DE LA RANDOMIZARE

Nu. în pericol

Atorvastatină

Placebo

2365

2366

2208

2213

2106

2115

2031

2010

1935

1926

922

887

126

137

FIGURA 59-13 Efectul terapiei cu statine asupra accidentului vascular cerebral la pacienții cu un accident vascular cerebral recent sau AIT. Este afișată curba Kaplan-Meier pentru cursa sau TIA în SPARCL. Datele raportează o analiză intenție de tratare cu ajustări prespecificate pentru regiunea geografică, evenimentul de intrare, timpul de la evenimentul de intrare, sexul și vârsta inițială pentru prima apariție a unui accident vascular cerebral sau AIT fatal sau nefatal. (Din Amarenco P Bogousslavsky J, Callahan AIII, și colab.: Doză mare de atorvastatină după accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. N Engl J Med 355:549, 2006.)

Studii de scădere a tensiunii arteriale

Vârsta medie la intrare

<60 de ani

60-69 ani

70+ ani

TAS medie inițială

<140 mm Hg

140-160 mm Hg

>160 mm Hg

Istoric de accident vascular cerebral/AIT

Puțini/niciun participanți

Majoritatea/toți participanții

Diferența netă în SBP/DBP

12/4

6/3

13/6

3/1

10/4

13/6

11/5

9/4

Istoricul bolilor vasculare

Puțini/niciun participanți 13/6

Majoritatea/toți participanții 6/3

În general

Reducerea relativă a riscului de accident vascular cerebral (IC 95%)

Datele prospective randomizate care compară tromboliza intra-arterială cu terapia medicală netrombolitică au fost derivate în primul rând dintr-un singur studiu clinic.⁵¹ Acest studiu a evaluat tromboliza intra-arterială cu prourokinază la pacienți în decurs de 6 ore de la ocluzia arterei cerebrale medii proximale dovedite angiografice și a constatat o îmbunătățire semnificativă a rezultatului tratamentului cu 3% față de 2-4% la pacienții de control. a avut un handicap redus sau deloc) în ciuda tendinței de creștere a hemoragiei intracerebrale simptomatice (10% față de 2%, respectiv). Prourokinaza nu a fost aprobată de FDA și nu este disponibilă în prezent în Statele Unite. rt-PA intra-arterial este utilizat în mod obișnuit în acest scop la pacienții care nu se califică pentru tratamentul cu rt-PA IV (cel mai frecvent din cauza sosirii prea târziu la spital) și în alt mod îndeplinesc criteriile de includere pentru studiul citat cu prourokinaza. În plus față de pacienții cu ocluzie a arterei cerebrale medii cu până la 6 ore mai devreme, pe baza datelor din seria de cazuri, pacienții selectați cu ocluzie a arterei bazilare cu până la 12 ore sau mai devreme pot fi, de asemenea, tratați cu această abordare. Studiul IMS-3 (Managementul intervențional al AVC-3) a evaluat terapia endovasculară de salvare la pacienții cu ocluzie arterială persistentă după tratamentul primar cu t-PA IV. Procesul a fost oprit de NIH înainte ca înscrierea planificată să fi fost finalizată din cauza inutilității.⁵²

Recuperarea mecanică a cheagurilor are avantajul teoretic de a evita riscul de sângerare asociat cu medicamentele trombolitice. Retrieverul „Merci” a fost primul dispozitiv aprobat de FDA pentru îndepărtarea cheagurilor de sânge din vasele de sânge ale creierului (dar nu ca tratament specific al accidentului vascular cerebral acut). Această aprobare sa bazat pe rezultatele unei serii de cazuri necontrolate care a implicat 151 de pacienți înrolați (dintre care 141 ar putea fi tratați) cu ocluzii arteriale proximale (carotide interne, cerebrale medii sau vertebrobazilare) în decurs de 6 ore (media de 4,3 ore până la cateterizare). 30 de zile. Aproximativ 30% au murit în decurs de 90 de zile, dar 46% dintre cei care au supraviețuit până la 90 de zile au avut o dizabilitate mică sau deloc. Complicațiile procedurale au apărut la 13% (șase perforații arteriale, patru disecții arteriale, trei cazuri de embolizare la o altă arteră, trei hemoragii subarahnoidiene și trei hematoame inghinale), cu 28% având hemoragii intracerebrale asimptomatice și 8% având hemoragii simptomatice. Frecvența hemoragiilor parenchimatoase poate părea la început surprinzătoare, dar endoteliul arterial poate fi supus leziunilor legate de ischemie, iar reperfuzia unei artere deteriorate (cu sau fără trombolitic) poate duce la sângerare. Acest studiu nu a avut controale concomitente, lăsând astfel deschisă întrebarea dacă rezultatele ar fi similare, mai bune sau mai rele decât în cazul altor tratamente de reperfuzie. Alte două dispozitive (Solitaire, Trevo) au fost comparate direct cu dispozitivul Merci și s-au dovedit a avea rate de recanalizare și rezultate clinice mai bune^{54,55}; acestea și un dispozitiv suplimentar (Penumbra) au câștigat, de asemenea, aprobarea FDA ca instrumente pentru îndepărtarea trombilor din vasele de sânge ale creierului. Această abordare are aceleași limitări logistice ca și terapia trombolitică endovasculară, dar oferă posibilitatea de a trata pacienți selecționați care nu pot fi tratați cu un medicament trombolitic (de exemplu, pacienți deja anticoagulați, care au suferit recent o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă, sau cu un embol care complică cateterismul cardiac sau de altă natură după îndepărtarea tecii cateterului).

40% (26%-52%)

28% (23%-35%)

28% (21%-35%)

30% (15%-42%)

26% (17%-34%)

32% (25%-38%)

35% (28%-41%)

22% (12%-31%)

38% (30%-45%)

24% (16%-31%)

30% (26%-32%)

u

< ro

3

o'

Q)

î

Q)

Q)

0

3

o

r+

o

0

3

un o

TT

(0

eu 1 r

50% 25% 0

— eu 1

-25% -50%

Alte măsuri pentru tratarea accidentului vascular cerebral

Câteva alte întrebări importante apar adesea în managementul pacienților cu AVC ischemic acut, precum și alte intervenții care sunt utilizate în general chiar și fără date de susținere definitive.

Reducerea riscului Creșterea riscului

FIGURA 59-14 Studii controlate randomizate care compară medicamentele antihipertensive cu un placebo (sau fără tratament) pe subgrup. Meta-analizele studiilor de scădere a tensiunii arteriale au fost stratificate în subgrupuri pe baza vârstei medii a participanților la studiu la intrarea în studiu, a nivelului inițial al tensiunii arteriale sistolice și dacă participanții la studiu au avut în mod predominant un istoric de accident vascular cerebral/AIT sau boală vasculară. Diamantele sunt centrate pe estimarea grupată a efectului și reprezintă CI de 95%. Diamantul solid reprezintă riscul relativ cumulat și IC de 95% pentru toate studiile care contribuie. DBP = tensiunea arterială diastolică; SBP = tensiunea arterială sistolică. (De la Lawes CM, Bennett DA, Feigin FL, Rodgers A: Tensiunea arterială și accidentul vascular cerebral: O prezentare generală a recenziilor publicate. *Stroke* 35:1024, 2004.)

Anticoagulare și terapie antiagregantă trombocitară

Indicațiile pentru anticoagularea acută a pacienților cu AVC ischemic sunt extrem de limitate. Cele mai recente linii directoare AHA/Academiei Americane de Neurologie reflectă acest punct de vedere și indică în mod specific acea urgență

anticoagularea cu scopul de a îmbunătăți rezultatele neurologice sau de a preveni accidentul vascular cerebral recurent precoce nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC ischemic acut, că anticoagularea urgentă nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC moderat până la sever din cauza riscului ridicat de complicații hemoragice intracraniene și că inițierea terapiei anticoagulante cu pacienți cu PA intravenos nu este recomandată în 24 de ore. AVC asociat fibrilației beneficiază de anticoagularea pe termen lung, cu excepția cazului în care este contraindicată din cauza riscului de sângerare ridicat (de exemplu, hemoragie intracerebrală anterioară, căderi).³ Riscul de recidivă precoce la pacienții cu AVC asociat fibrilației atriale este în general scăzut (=0,3% până la 0,5% pe zi), astfel încât riscul de inițiere a anticoagulantei este necesar în primele 2 săptămâni. sângerare. Cei cu AVC mari și cei cu hipertensiune arterială necontrolată au, în general, cel mai mare risc de transformare hemoragică spontană a unui AVC ischemic.

Utilizarea anticoagulantelor la pacienții cu AVC asociat endocarditei infecțioase este problematică (vezi și capitolul 64). Embolizarea sistemică apare la 22% până la 50% dintre pacienții cu endocardită infecțioasă, cu până la 65% din embolii care afectează sistemul nervos central, dintre care majoritatea (90%) implică artera cerebrală medie. Endocardita valvulară protetică cu *Staphylococcus aureus*.⁵⁷ O preocupare deosebită este posibila dezvoltare a anevrismelor intracraniene micotice. Aceste anevrisme sunt adesea multiple și pot fi fie asimptomatice, asociate cu semne neurologice focale, fie pentru că afectează cel mai frecvent ramurile distale ale arterei cerebrale medii, asociate cu semne și simptome de hemoragie subarahnoidiană sau o meningită sterilă⁵⁷. anevrism micotic, deoarece porțiunile distale ale arterei sunt cel mai frecvent afectate, angiografia cu cateter este „standardul de aur” pentru detectarea acestor leziuni (porțiunile distale ale arterei cerebrale medii pot fi dificil de vizualizat cu angiografia CT sau RM). Managementul pacienților cu anevrisme micotice intracraniene este complex și mulți regresează cu tratamentul cu antibiotice. În funcție de o varietate de factori, pot fi luate în considerare și tăierea chirurgicală sau obliterarea endovasculară. Anticoagularea este în general evitată la pacienții cu anevrisme micotice cunoscute din cauza tendinței lor la rupere.

După cum sa reflectat mai devreme, utilizarea antiagreganților plachetari reduce riscul de accident vascular cerebral recurent la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau AIT. În situația acută, aspirina inițiată în decurs de 48 de ore de la accidentul vascular cerebral ischemic acut poate aduce beneficii (aceste medicamente antiagregante plachetare sunt interzise în primele 24 de ore la pacienții tratați cu rt-PA IV). O analiză combinată a două studii relevante a constatat că tratamentul cu aspirină (160 mg sau 325 mg pe zi) a fost asociat cu o reducere mică, dar semnificativă statistic, constând în 9 (± 3) mai puține decese sau accidente vasculare cerebrale nefatale la 1000 de pacienți tratați.

SAU

(95% CI aleatoriu)

0,84 [0,57, 1,23]

1,01 [0,71, 1,44]

0,93 [0,72, 1,20]

0,33 [0,14, 0,82]

0,80 [0,49, 1,29]

0,71 [0,58, 0,88]

0,68 [0,50, 0,92]

0,85 [0,56, 1,30]

0,94 [0,75, 1,19]

0,92 [0,75, 1,13]

0,55 [0,45, 0,68]

0,55 [0,45, 0,68]

Favoruri Favoruri

controlul tratamentului

Studiul Events), realizat în China, sugerează că o cură scurtă de aspirină plus clopidogrel poate scădea riscul de accident vascular cerebral recurent precoce la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic minor sau AIT cu risc ridicat. Este incert dacă aceste rezultate sunt generalizabile la alte populații.⁵⁸

Managementul tensiunii arteriale

Managementul tensiunii arteriale în cazul accidentului vascular cerebral ischemic acut rămâne în mare măsură empiric. Tratamentul tensiunii arteriale crescute la pacienții care altfel ar putea fi candidați pentru rt-PA IV diferă de cel al pacienților care nu sunt candidați trombolitici și urmează un protocol specific (Tabelele 59-4 și 59-5).⁴ Tratamentul relativ agresiv al tensiunii arteriale crescute este utilizat la pacienții care au fost tratați cu un trombolitic din cauza unui risc crescut de hipertensiune arterială necontrolată asociată cu complicații necontrolate.

Câteva linii de dovezi sugerează o gestionare prudentă a tensiunii arteriale la pacienții netratați cu trombolitic cu AVC ischemic acut care nu au hipertensiune arterială malignă (adică la pacienții cu encefalopatie hipertensivă, disecție aortică, insuficiență renală acută,

edem pulmonar acut, IM acut sau tensiune arterială crescută > 220/120 mm Hg, în ciuda dereglării constante a fluxului sanguin cerebral (FCB)⁵⁹). fluctuații ale tensiunii arteriale sistemice. CBF este determinată prin împărțirea presiunii de perfuzie cerebrală (în general, presiunea arterială medie [MAP]) la rezistența cerebrovasculară (CVR). Acidoza locală care însoțește ischemia cerebrală duce la o vasodilatație maximă. Ca urmare, scăderile MAP sunt reflectate direct ca modificări ale CBF local (dacă CVR

TABEL 59-2 Caracteristicile pacienților cu AVC ischemic care ar putea fi tratați cu activator de plasminogen tisular intravenos în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor

Criterii de includere

Diagnosticul accidentului vascular cerebral ischemic care provoacă deficit neurologic măsurabil

Debutul simptomelor <3 ore înainte de începerea tratamentului

Vârsta > 18 ani

Criterii de excludere

Traumatism capului sau accident vascular cerebral anterior în ultimii 3 luni

Simptome care sugerează hemoragie subarahnoidiană

Puncție arterială la locul necompresibil în ultimele 7 zile

Istoricul hemoragiei intracraniene anterioare

Tensiune arterială crescută (sistolice > 185 mm Hg sau diastolică > 110 mm Hg)

Dovezi de sângerare activă la examinare

Diateza hemoragică acută, incluzând, dar fără a se limita la

Numărul de trombocite <100.000/mm³

Heparina primită în 48 de ore, rezultând un aPTT mai mare decât limita superioară a normalului

Utilizarea curentă a anticoagulantului cu un INR >1,7 sau PT >15 sec

Concentrația de glucoză din sânge <50 mg/dL (2,7 mmol/L)

CT care demonstrează infarct multilobar (hipodensitate > emisfera cerebrală)

Criterii de excludere relativă

Experiența recentă sugerează că, în anumite circumstanțe - cu o analiză atentă și cântărirea riscului față de beneficiu - pacienții pot primi terapie fibrinolitică în ciuda uneia sau mai multor contraindicații relative. Luați în considerare cu atenție raportul risc-beneficiu al administrării de rt-PA dacă oricare dintre aceste contraindicații relative este prezentă

Doar simptome minore sau care se îmbunătățesc rapid (eliminarea spontană)

Convulsii la debut cu tulburări neurologice reziduale postictale

intervenții chirurgicale majore sau traumatisme grave în ultimele 14 zile

Hemoragie gastrointestinală sau urinară recentă (în ultimele 21 de zile)

IM acut recent (în ultimele 3 luni)

aPTT = timpul parțial de tromboplastină activat; PT = timpul de protrombină.

De la Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al: Part 11: Adult stroke. 2010 Ghidul Asociației Americane a Inimii pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Îngrijire Cardiovasculară de Urgență. Circulație 122(18 Suppl 3):S818, 2010.

TABEL 59-3 Criterii suplimentare pentru pacienții care sunt candidați pentru tratament între 3 și 4,5 ore de la debutul simptomelor

Criterii de includere

Diagnosticul accidentului vascular cerebral ischemic care provoacă deficit neurologic măsurabil

Debutul simptomelor cu 3 până la 4,5 ore înainte de începerea tratamentului

Criterii de excludere relativă

Vârsta > 80 de ani

Accident vascular cerebral sever (NIHSS >25)

Luarea unui anticoagulant oral indiferent de INR

Istoric atât de diabet zaharat, cât și de accident vascular cerebral ischemic anterior

Note:

Lista de verificare include unele indicații și contraindicații aprobate de FDA pentru administrarea de rt-PA pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut. Recenziile recente ale ghidurilor au modificat criteriile originale ale FDA. Un medic cu expertiză în îngrijirea accidentului vascular cerebral acut poate modifica această listă

Ora de debut este fie observată, fie ultima cunoscută normală

La pacienții fără utilizarea recentă de anticoagulante orale sau heparină, tratamentul cu rt-PA poate fi inițiat înainte de disponibilitatea rezultatelor studiului de coagulare, dar trebuie întrerupt dacă INR este > 1,7 sau PT este crescut conform standardelor locale de laborator.

La pacienții fără antecedente de trombocitopenie, tratamentul cu rt-PA poate fi inițiat înainte de disponibilitatea numărului de trombocite, dar trebuie întrerupt dacă acesta este <100 000/mm³.

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; P = timpul de protrombină.

De la Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al: Part 11: Adult stroke. 2010 Ghidul Asociației Americane a Inimii pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Îngrijire Cardiovasculară de Urgență. Circulație 122(18 Suppl 3):S818, 2010.

TABELUL 59-4 Abordări potențiale ale hipertensiunii arteriale la pacienții cu AVC ischemic acut care sunt potențiali candidați pentru terapia de reperfuzie acută

Pacientul este eligibil pentru terapia de reperfuzie acută, cu excepția faptului că TA este > 185/110 mm Hg:

Labetalol, 10-20 mg IV timp de 1-2 min; se poate repeta o dată sau

Nicardipină, 5 mg/oră IV; se titra cu 2,5 mg/h la fiecare 5-15 min; maxim, 15 mg/h; când TA dorită este atinsă, coborâți pentru a menține TA în limite adecvate sau

Alți agenți (hidralazină, enalaprilat etc) pot fi luați în considerare atunci când este cazul

Dacă TA nu este menținută la sau sub 185/110 mm Hg, nu administrați rt-PA
Managementul TA în timpul și după rt-PA sau alte terapii de reperfuzie acută:

Monitorizați TA la fiecare 15 minute timp de 2 ore de la începutul terapiei rt-PA, apoi la fiecare 30 de minute timp de 6 ore și apoi la fiecare oră timp de 16 ore

Dacă TA sistolică 180-230 mm Hg sau TA diastolică 105-120 mm Hg:

Labetalol, 10 mg IV, urmat de perfuzie IV continuă la 2-8 mg/min, sau Nicardipină, 5 mg/h IV; se titează până la efectul dorit cu 2,5 mg/h la fiecare 5-15 min; maxim, 15 mg/h

Dacă TA nu este controlată sau TA diastolică >140 mm Hg, luați în considerare nitroprusiatul de sodiu

BP = tensiunea arterială.

De la Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al: Part 11: Adult stroke. 2010 Ghidul Asociației Americane a Inimii pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Îngrijire Cardiovasculară de Urgență. Circulație 122(18 Suppl 3):S818, 2010.

TABELUL 59-5 Abordarea hipertensiunii arteriale la pacienții cu AVC ischemic acut care nu sunt potențiali candidați pentru terapia de reperfuzie acută

Luați în considerare scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu AVC ischemic acut dacă tensiunea arterială sistolică > 220 mm Hg sau tensiunea arterială diastolică > 120 mm Hg

Luați în considerare reducerea tensiunii arteriale așa cum este indicat pentru alte leziuni concomitente ale sistemului de organe:

Infarct miocardic acut

Insuficiență cardiacă congestivă

Disecția aortică acută

Un obiectiv rezonabil este scăderea tensiunii arteriale cu 15% până la 25% în prima zi

De la Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al: Part 11: Adult stroke. 2010 Ghidul Asociației Americane a Inimii pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Îngrijire Cardiovasculară de Urgență. Circulație 122(18 Suppl 3):S818, 2010.

rămâne constantă). Prin urmare, scăderea tensiunii arteriale poate compromite și mai mult un creier deja ischemic și poate crește dimensiunea accidentului vascular cerebral. Dacă este necesar tratamentul, picăturile abrupte trebuie evitate.

Accident vascular cerebral după intervenții coronariene percutanate și tratamentul trombolitic al infarctului miocardic

Deși apare rar, accidentul vascular cerebral poate fi o complicație majoră a intervențiilor coronariene percutanate (ICP). Se aplică aceleași principii prezentate pentru gestionarea accidentului vascular cerebral acut în alte situații. Dacă simptomele neurologice sunt recunoscute în timp ce teaca cateterului este încă în poziție, pacientul ar putea primi rt-PA IV, cu condiția ca toate celelalte criterii de includere să fie îndeplinite și pacientul să nu aibă alte contraindicații la terapie. Dacă simptomele sunt observate pentru prima dată după ce teaca cateterului a fost îndepărtată, pacientul ar putea fi evaluat pentru tratament endovascular pe bază de cateter. Este important să existe un sistem care să asigure că pacienții cu AVC după PCI pot fi evaluați și tratați rapid.

Hemoragia intracerebrală după administrarea unui trombolitic pentru IM acut este o altă complicație gravă legată de tratament. Perfuzia trebuie oprită și administrarea heparinei la orice pacient la care apar simptome neurologice acute. Deoarece aceste simptome pot rezulta fie din hemoragie, fie din ischemie, este obligatoriu un studiu de imagistică cerebrală înainte de a continua cu un tratament suplimentar. Tratamente pentru reducerea cantității de trombolitice asociate

hemoragia intracerebrală odată ce a apărut nu sunt bine stabilite. S-a recomandat administrarea de crioprecipitat și/sau plasmă proaspătă congelată. Cei cu compresie a

trunchiului cerebral legat de hemoragia cerebeloasă pot beneficia de evacuarea chirurgicală a hematomului. Pacienții trebuie transferați într-un cadru cu experiență în terapie intensivă neurologică cât mai curând posibil.

PERSPECTIVE DE VIITOR

O mare parte din reducerea cu peste 30% a mortalității prin accident vascular cerebral care a avut loc în Statele Unite în ultimul deceniu este asociată cu o prevenire mai eficientă. Accentul continuu pe prevenire promite să aibă cel mai mare impact asupra îmbunătățirilor ulterioare. Trebuie făcute lucrări suplimentare pentru a stabili utilitatea clinică a neuroimagisticului avansat pentru a selecta mai bine pacienții pentru intervenții de reperfuzie acută. Trebuie stabilit dacă terapia endovasculară are rezultate mai bune la subgrupuri de pacienți cu AVC acut care nu pot fi tratați cu t-PA IV. Noile abordări ale recuperării post-accident vascular cerebral oferă potențialul de îmbunătățire a rezultatelor la cei cu deficite funcționale care persistă după perioada acută.

Referințe

Orientări

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - Actualizare 2012. Tiraj 125:e125, 2012.

Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al: Ghid pentru prevenirea primară a accidentului vascular cerebral. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 42:517, 2011.

Furie KL, Goldstein LB, Albers GW și colab.: Agenți antitrombotici orali pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială nonvalvulară: un consilier științific pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Asociația Americană a Inimii/Asociația Americană pentru AVC. Stroke 43:3442, 2012.

Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al: Part 11: Adult stroke. 2010 Ghidul Asociației Americane a Inimii pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Îngrijire Cardiovasculară de Urgență. Circulație 122(18 Suppl 3):S818, 2010.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al: Ghidul 2011 privind managementul pacienților cu boală carotidă extracraniană și arterelor vertebrale. Stroke 42:e464, 2011.

Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL și colab.: Chirurgie de bypass extracranian-intracranian pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în ischemia cerebrală hemodinamică. JAMA 306:1983, 2011.

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al: Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. Stroke 42:227, 2011.

Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN și colab.: Validarea și rafinarea scorurilor pentru a prezice riscul de accident vascular cerebral foarte precoce după un atac ischemic tranzitoriu. *Lancet* 369:283, 2007.

Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P: Pacienții cu atac ischemic tranzitoriu cu ABCD2 <4 pot avea un risc similar de accident vascular cerebral la 90 de zile ca și pacienții cu atac ischemic tranzitoriu cu ABCD2 ≥4. *Stroke* 43:863, 2012.

Terapie antiplachetare și anticoagulante

Ridker PM, Cook NR, Lee IM și colab.: Un studiu randomizat al aspirinei cu doze mici în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la femei. *N Engl J Med* 352:1293, 2005.

Investigatorii ACTIVI: Efectul clopidogrelului adăugat la aspirina la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 360:2066, 2009.

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C și colab.: Apixaban la pacienții cu fibrilație atrială. *N Engl J Med* 364:806, 2011.

Grupul de studiu ESPRIT: Aspirina plus dipiridamol versus aspirină în monoterapie după ischemie cerebrală de origine arterială (ESPRIT): studiu controlat randomizat. *Lancet* 367:1665, 2006.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel și aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice. *N Engl J Med* 354:1706, 2006.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, și colab: Aspirina și clopidogrel în comparație cu clopidogrel în monoterapie după un accident vascular cerebral ischemic recent sau un atac ischemic tranzitoriu la pacienții cu risc ridicat (MATCH): studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet* 364:331, 2004.

Investigatorii SPS3: Efectele clopidogrelului adăugat la aspirina la pacienții cu accident vascular cerebral lacunar recent. *N Engl J Med* 367:817, 2012.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al: Aspirina și dipiridamol cu eliberare prelungită versus clopidogrel pentru accident vascular cerebral recurent. *N Engl J Med* 359:1238, 2008.

Connolly S, Pogue J, Hart R, et al: Clopidogrel plus aspirină versus anticoagularea orală pentru fibrilația atrială în Trialul Clopidogrel de fibrilație atrială cu Irbesartan pentru prevenirea evenimentelor vasculare (ACTIVE W): Un studiu controlat randomizat. *Lancet* 367:1903, 2006.

Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM și colab: O comparație a warfarinei și a aspirinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic recurent. *N Engl J Med* 345:1444, 2001.

Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al: Studiul Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease. *Neurology* 45:1488, 1995.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H și colab.: Comparație între warfarină și aspirina pentru stenoza arterială intracraniană simptomatică. N Engl J Med 352:1305, 2005.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP și colab: Stenting versus agresive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 365:993, 2011.

Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, și colab.: Parametru de practică: accident vascular cerebral recurent cu foramen oval patent și anevrism septal atrial - Raport al Subcomitetului pentru standarde de calitate al Academiei Americane de Neurologie. Neurologie 62:1042, 2004.

Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, și colab: Efectul tratamentului medical la pacienții cu AVC cu foramen oval patent: Patent Foramen Ovale în Cryptogenic Stroke Study. Circulation 105:2625, 2002.

Furlan AJ, Reisman M, Massaro J și colab.: Închidere sau terapie medicală pentru accident vascular cerebral criptogenic cu foramen oval patent. N Engl J Med 366:991, 2012.

Meier B, Kalesan B, Mattle HP și colab: Închiderea percutanată a foramenului oval patentat în embolia criptogenă. N Engl J Med 368:1083, 2013.

Carroll JD, Saver JL, Thaler DE și colab.: Închiderea foramenului oval patentat versus terapia medicală după accident vascular cerebral criptogenic. N Engl J Med 368:1092, 2013.

Massie BM, Collins JF, Ammon SE și colab.: Studiu randomizat de warfarină, aspirină și clopidogrel la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiul Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH). Circulație 119:1616, 2009.

Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM și colab.: Warfarină și aspirina la pacienții cu insuficiență cardiacă și ritm sinusal. N Engl J Med 366:1859, 2012.

Levine SR, Brey RL, Tilley BC și colab.: Anticorpi antifosfolipidici și evenimente trombo-oculative ulterioare la pacienții cu AVC ischemic. JAMA 291:576, 2004.

Cramer SC, Rordorf G, Maki JH și colab.: Trombi venoase pelvine crescute în accidentul vascular cerebral criptogenic - Rezultatele studiului emboliilor paradoxali din venele mari în accidentul vascular cerebral ischemic (PELVIS). Stroke 35:46, 2004.

Terapia cu statine

Amarenco P, Labreuche J: Managementul lipidelor în prevenirea accidentului vascular cerebral: revizuire și meta-analiză actualizată a statinelor pentru prevenirea accidentului vascular cerebral. Lancet Neurol 8:453, 2009.

Grupul de colaborare pentru studiul de protecție a inimii: MRC/BHF Studiul de protecție a inimii privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 5963 de persoane cu diabet: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 361:2005, 2003.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN și colab.: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu atorvastatină în diabetul de tip 2 în studiul colaborativ asupra diabetului cu atorvastatină (CARDS): studiu multicentric randomizat controlat cu placebo. Lancet 364:685, 2004.

Terapia antihipertensivă

Sever PS, Dahlof B, Poulter NR și colab.: Prevenirea evenimentelor coronariene și de accident vascular cerebral cu atorvastatină la pacienții hipertensivi care au concentrații medii sau mai mici decât media de colesterol, în studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): Un control tricentric randomizat multicentric. Lancet 361:1149, 2003.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB și colab.: Pravastatina la persoanele în vârstă cu risc de boală vasculară (PROSPER): Un studiu controlat randomizat. Lancet 360:1623, 2002.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH și colab.: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. N Engl J Med 359:2195, 2008.

Colaboratori CTT (Cholesterol Treatment Trialists): Efectele scăderii colesterolului LDL cu terapia cu statine la persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: Meta-analiză a datelor individuale din 27 de studii randomizate. Lancet 380:581, 2012.

Grupul de colaborare pentru studiul de protecție a inimii: Efectele scăderii colesterolului cu simvastatină asupra accidentului vascular cerebral și a altor evenimente vasculare majore la 20 536 de persoane cu boală cerebrovasculară sau alte afecțiuni cu risc ridicat. Lancet 363:757, 2004.

Investigatorii pentru prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a nivelurilor de colesterol (SPARCL): doze mari de atorvastatină după accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. N Engl J Med 355:549, 2006.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA 289:2560, 2003.

Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A: Tensiunea arterială și accidentul vascular cerebral. O prezentare generală a recenziilor publicate. Stroke 35:776, 2004.

Rothwell PM, Howard SC, Dolan E și colab.: Semnificația prognostică a variabilității vizitei la vizită, a tensiunii arteriale sistolice maxime și a hipertensiunii episodice. Lancet 375:895, 2010.

Webb AJ, Fischer U, Rothwell PM: Efectele selectivității p-blocantelor asupra variabilității tensiunii arteriale și a accidentului vascular cerebral. Neurologie 77:731, 2011.

Roush GC, Holford TR, Guddati AK: Clortalidona comparativ cu hidroclorotiazida în reducerea evenimentelor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analize de rețea. Hipertensiune arterială 59:1110, 2012.

Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Reducerea tensiunii arteriale și prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral și a altor evenimente vasculare - O revizuire sistematică. Stroke 34:2741, 2003.

Goldstein LB, Bertels C, Davis JN: Fiabilitatea interevaluatoare a scalei de accident vascular cerebral NIH. Arch Neurol 46:660, 1989.

Terapii fibrinolitice, mecanice și alte terapii pentru managementul accidentului vascular cerebral acut

Hacke W, Donnan G, Fieschi C și colab.: Asocierea rezultatului cu tratamentul precoce al accidentului vascular cerebral: Analiza grupată a trialurilor ATLANTIS, ECASS și NINDS rt-PA. Lancet 363:768, 2004.

Schwamm LH, Pancioli A, Acker JE, 3rd și colab: Recomandări pentru stabilirea sistemelor de îngrijire pentru AVC. Circulație 111:1078, 2005.

Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N Engl J Med 351:2170, 2004.

Lee M, Hong KS, Saver JL: Eficacitatea fibrinolizei intra-arteriale pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut: Meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Stroke 41:932, 2010.

Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM și colab.: Terapia endovasculară după t-PA intravenos versus t-PA singur pentru accident vascular cerebral. N Engl J Med 368:893, 2013.

Smith WS, Sung G, Starkman S, et al: Siguranța și eficacitatea embolectomiei mecanice în accidentul vascular cerebral ischemic acut: Rezultatele studiului MERCI. Stroke 36:1432, 2005.

Saver JL, Jahan R, Levy EI și colab.: Dispozitiv de restabilire a fluxului Solitaire versus Merci Retriever la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (SWIFT): un studiu randomizat, cu grupuri paralele, de non-inferioritate. Lancet 380:1241, 2012.

Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta RC și colab.: Trevo versus Merci retrievers pentru revascularizarea tromboectomiei ocluziilor de vase mari în accidentul vascular cerebral ischemic acut (TREVO 2): un studiu randomizat. Lancet 2012.

Coull BM, Williams LS, Goldstein LB și colab.: Anticoagulante și agenți antiplachetari în accidentul vascular cerebral ischemic acut. Raportul Comitetului de Dezvoltare a Ghidului

Comun pentru AVC al Academiei Americane de Neurologie și al Asociației Americane pentru AVC. *Neurologie* 59:13, 2002.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS și colab.: Endocardita infecțioasă: Diagnostic, terapie antimicrobiană și managementul complicațiilor. *Tiraj* 111:e394, 2005.

Wang Y, Wang Y, Zhao X și colab: Clopidogrel cu aspirină în accident vascular cerebral minor acut sau atac ischemic tranzitoriu. *N Engl J Med* 369:11, 2013.

Adams HP, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB: Orientări pentru managementul precoce al pacienților cu AVC ischemic: 2005 Guidelines Update. O declarație științifică a Stroke Council al American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 36:916, 2005.

Goldstein LB: Managementul tensiunii arteriale la pacienții cu AVC ischemic acut. *Hipertensiune* 43:137, 2004.

Tratamentul bolii vasculare obstructive noncoronariene

Scott Kinlay și Deepak L. Bhatt

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALA DE ARTERE PERIFERICE, 1347 Calitatea dovezilor
Evaluarea endovasculară

Tratamente, 1348

TEHNOLOGII ENDOVASCULARE, 1348

Angioplastie cu balon, 1348

Stenturi Bare Metal, 1348

Stenturi periferice cu eliberare de medicamente, 1348 Stenturi acoperite, 1349

Baloane cu eliberare de droguri, 1349

Tromboliza și trombectomia, 1349

Aterectomia și alte tratamente, 1351

PLANIFICAREA O INTERVENȚIE, 1351

Imagistica vasculară, 1351

Acces vascular, 1351

TRATAMENTUL ENDOVASCULAR AL

BOLI ARTERIALE, 1353

Boala arterială periferică a inferioarei

Extremități, 1353

Boala arterei cervicale, 1357

Boala arterelor mezenterice și renale, 1360

TRATAMENTUL ENDOVASCULAR AL VENOSULUI

BOALA, 1361

Tromboza venoasă profundă a extremităților, 1361 Sindromul venei cave superioare, 1363

REFERINȚE, 1363

Boala vasculară periferică este un termen general care include procesele patologice care afectează arterele, venele și limfaticile (vezi și capitolul 58). Acest capitol se concentrează pe tratamentul endovascular pe bază de cateter al arterelor mari și mijlocii afectate predominant de ateroscleroză, precum și pe obstrucția venelor mari secundară bolii cronice. Deși boala arterială periferică (PAD) se referă la boala arterială a membrelor inferioare, uneori este folosită pentru a descrie boala arterială în arterele mari și medii ale membrelor superioare, arterelor cervicale și arterelor aortomezenterelor. Incidența și prevalența PAD cresc odată cu vârsta și cu alți factori de risc pentru ateroscleroză. Astfel, aceste două forțe demografice sunt susceptibile să crească PAD în țările industrializate și în curs de modernizare rapidă din întreaga lume, unde vârsta medie este în creștere și factorii de risc sunt dominați.

Creșterea gradului de conștientizare a PAD, impactul pe care PAD îl are asupra riscului cardiovascular și a calității vieții și dezvoltarea rapidă a tehnicilor percutanate de revascularizare continuă să accelereze numărul de proceduri endovasculare pentru PAD. Utilizarea adecvată a acestei tehnologii costisitoare necesită o înțelegere clară a obiectivelor terapilor medicale și de revascularizare.

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALA ARTERELOR PERIFERICE

PAD cronică este fie asimptomatică, fie asociată cu simptome precum claudicația, ischemia critică a membrelor sau infarctul embolic al unui organ distal (de exemplu, accident vascular cerebral). Boala asimptomatică este frecventă. La extremitățile inferioare, boala asimptomatică apare la cel puțin jumătate și la 80% dintre subiecții cu rezultate anormale ale testelor funcționale care indică boala arterială obstructivă (de exemplu, indicele glezne-brahial anormal [ABI]). Chiar și boala asimptomatică este un marker al riscului cardiovascular crescut.¹⁻⁴ Prin urmare, un obiectiv principal al terapiei este modificarea intensivă a factorilor de risc de ateroscleroză pentru a reduce riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral, care sunt cele mai frecvente cauze de deces la pacienții cu PAD.^{3,5}

Claudicația se referă în mod clasic la disconfortul la nivelul picioarelor sau durerea legată de exerciții fizice și ameliorată prin odihnă, dar este folosită și pentru a descrie disconfortul la nivelul membrelor superioare cauzat de ischemia legată de efort. Claudicația afectează funcția (abilitatea de a merge sau de a folosi un membru) și calitatea vieții. Prin urmare, tratamentul claudicației are ca scop îmbunătățirea funcției și reducerea disconfortului la nivelul maxim de activitate dorit de un pacient. Cele mai importante două intervenții ale stilului de viață pentru claudicație sunt oprirea fumatului și începerea unui regim regulat de mers pe jos. Împreună, aceste intervenții reduc mecanismele responsabile pentru progresia bolii și schimbă favorabil biologia arterială - de exemplu, funcția vasodilatatoare, funcția musculară și angiogeneza.^{2,3,5} Este important să le spunem pacienților că durerea sau disconfortul asociat cu claudicația nu este dăunătoare și că odată ce acest disconfort scade odată cu odihna, ei ar trebui să continue să-și împingă din nou activitatea de rezistență pentru a-și îmbunătăți rezistența. Strategiile de revascularizare urmăresc să îmbunătățească fluxul sanguin arterial în arterele mari și mijlocii obstrucționate atunci când terapiile neinvazive eșuează. Intervenția pe bază de cateter, atunci când este indicată, ar trebui implementată împreună cu stilul de viață și tratamentul medical.⁶

Ischemia critică a membrelor se referă la PAD cu durere ischemică în repaus sau pierdere de țesut (de exemplu, ulcer sau gangrenă).^{2,3} Acest scenariu are urgență clinică din cauza riscului pe termen scurt de amenințare a membrelor care necesită amputare majoră. Amputația majoră la nivelul membrelor inferioare se referă la amputarea la nivelul gleznei sau deasupra nivelului gleznei și necesită o proteză pentru ca pacientul să meargă.³ Este desfigurantă, iar nivelurile mai ridicate de amputare au un impact mai mare asupra independenței funcționale a pacientului. Spre deosebire de aceasta, amputațiile minore (de exemplu, degetul de la picior sau transmetatarsian) au de obicei un impact redus asupra capacității pacientului de a merge. Terapiile pe bază de cateter pentru ischemia critică a membrelor urmăresc să îmbunătățească fluxul sanguin pentru a vindeca țesutul ischemic, pentru a salva membrul (preveni amputarea majoră) sau pentru a permite un nivel mai scăzut de amputație care ar putea avea un impact mai mic asupra capacității pacientului de a merge.

Boala cervicală a carotidei, vertebrale și subclaviei, deși adesea asimptomatică, poate duce la embolie de la arteră la arteră cu atac ischemic tranzitoriu și accident vascular cerebral.

Riscul de accident vascular cerebral major este mare la scurt timp după un eveniment simptomatic, dar mai puțin la câteva luni după un eveniment sau cu o boală asimptomatică.⁷ Boala mezenterică și a arterei renale afectează funcția acestor organe. Ischemia cronică a intestinului provoacă disconfort abdominal postprandial și evitarea alimentelor care duc la pierderea în greutate, dar poate evolua spre infarct mezenteric franc cu o rată mare de mortalitate.⁸ Stenoza arterei renale poate precipita crize hipertensive asociate cu edem pulmonar, hipertensiune arterială rezistentă la tratament și disfuncție renală cu agravare rapidă⁹.

Boala simptomatică care amenință un organ distal (de exemplu, ischemia critică a membrelor, atacul ischemic tranzitoriu sau angina mezenterică) justifică o abordare mai agresivă deoarece aceste manifestări implică cel mai mare risc de pierdere funcțională și deces fără tratament. PAD asociată cu scenarii clinice mai puțin amenințătoare (de exemplu, claudicația) poate permite o abordare mai puțin agresivă, cu mai mult timp pentru implementarea stilului de viață și a terapiilor medicale (Fig. 60-1). Rareori există o justificare pentru revascularizarea pe bază de cateter sau chirurgicală a PAD asimptomatică a membrelor inferioare sau superioare, a bolii mezenterice sau a bolii arterei subclaviere sau vertebrale. Valoarea revascularizării asimptomatice

boala carotidiană extracraniană, dincolo de terapia medicală, este incertă, deși este susținută de ghidurile recente care implică pacienți cu risc mai mare de accident vascular cerebral și risc scăzut de evenimente adverse periprocedurale.⁷

Calitatea dovezilor de evaluare a tratamentelor endovasculare

Spre deosebire de boala coronariană, doar câteva studii bine controlate au evaluat tratamentul endovascular al PAD și al bolii venoase. Multe studii sunt cu un singur braț, iar cele mai multe se concentrează pe permeabilitate (lipsa restenozei) și revascularizarea repetată pe o perioadă relativ scurtă. Deși aceste obiective oferă informații despre mecanismele care pot conduce la un control îmbunătățit al simptomelor, funcției, calității vieții și conservarea țesuturilor, ele nu oferă îndrumări directe asupra simptomelor și funcției la pacienții cu claudicație sau ischemie critică a membrelor. Intervenționistii ar trebui să recunoască limitările din multe studii și să încurajeze studiile viitoare pentru a aborda obiectivele orientate spre pacient și rezultatele cardiovasculare adjuocate.^{10,11}.

TEHNOLOGII ENDOVASCULARE

Angioplastie cu balon

Angioplastia cu balon rămâne principala intervenție endovasculară pentru PAD și boala venoasă (Fig. 60-2). Angioplastia remodelează artera prin expansiune și găzduiește placa de ateroscleroză pentru a extinde lumenul vasului. Această procedură determină de obicei disecția plăcii care poate afecta sau nu fluxul sanguin. Angioplastia este limitată pe termen scurt de recul acut al arterei și disecțiile care limitează fluxul, care pot provoca închiderea bruscă a arterei. În intervalul de timp intermediar, hiperplazia neointimală supraexuberantă și remodelarea negativă a arterei pot duce la restenoză simptomatică. În

ciuda acestor limitări, angioplastia cu balon poate obține rezultate durabile, în special în cazul leziunilor mai scurte, și este mai puțin probabil decât stentarea să obtureze ramurile laterale asociate leziunii. Majoritatea operatorilor folosesc umflări prelungite (un minut sau mai mult).¹² Sunt disponibile atât platforme de schimb rapid, cât și platforme over-the-wire, precum și lungimi de arbore scurte și lungi pentru leziuni apropiate sau mai îndepărtate de locul de acces.

Stenturi Bare Metal

Stenturile metalice goale sunt disponibile în două tipuri — fie stenturile extensibile cu balon (Fig. 60-3), fie stenturile auto-expandabile (Fig. 60-4). Implantarea stentului necesită terapie cu aspirină și o tienopiridină (de exemplu, clopidogrel), deși dovezile pentru terapia antiplachetă duală sunt derivate în mare parte prin extrapolarea din literatura de specialitate a stenturilor coronariene.

Stenturile extensibile cu balon au o rezistență radială mai mare și sunt mai puțin probabil să se miște la desfășurare – ceea ce este important pentru plasarea ostială. Astfel de stenturi pot fi zdrobite prin compresie externă și, prin urmare, sunt evitate în afara trunchiului. Acestea sunt uneori folosite pentru a trata bolile tibiale, dar numai pentru ischemia critică a membrelor, pentru care permeabilitatea pe termen lung poate fi o problemă mai mică odată ce a avut loc vindecarea țesuturilor.

Stenturile auto-expandabile au fost inițial fabricate din oțel inoxidabil, dar acum sunt mai frecvent fabricate din nitinol.¹² Stenturile cu nitinol se re-expandă la compresie și, prin urmare, sunt utilizate în afara trunchiului, unde este mai probabil să apară compresia externă. Ele pot fi, de asemenea, utilizate în arterele sinuoase, unde probabil se conformează mai bine decât stenturile extensibile cu balon. Cu toate acestea, forța lor radială mai scăzută crește riscul de recul. Modelele mai recente sunt mai durabile și mai puțin susceptibile de a se fractura.^{12,13} Stenturile cu nitinol nu pot fi supradilatate dacă stentul este subdimensionat pentru arteră, ceea ce poate duce la malapunerea stentului sau chiar la embolizare.

Stenturi periferice cu eliberare de medicamente

Încercările anterioare de acoperire a stenturilor auto-expandabile periferice au fost inițial asociate cu mai puțină restenoză pe termen scurt, dar au eșuat la o urmărire mai lungă, parțial din cauza platformelor inferioare de stenturi.

predispus la fracturi. Modelele de stenturi mai durabile¹²⁻¹⁴ și eluția medicamentului cu everolimus¹⁵ sau paclitaxel¹⁶ oferă rate mai mici de restenoză, deși amploarea beneficiului pe termen lung rămâne în curs de investigare. Durata terapiei antiplachetare duale necesară pentru aceste stenturi este, de asemenea, incertă, dar studiile randomizate recente au folosit, în general, 2 până la 6 luni de tratament cu o tienopiridină.^{15,16}

Stenturi acoperite

Stenturile acoperite cu sau izolarea unui polimer precum politetrafluoretilena (PTFE) s-au dovedit foarte utile pentru tratarea perforațiilor legate de tratamentul endovascular sau excluzând anevrismele (Fig. 60-5). Unele studii au sugerat că aceste modele pot oferi rate mai mici de restenoză atunci când se tratează boala femurală și artera iliacă,^{17,18} dar beneficiul poate reflecta rate neobișnuit de ridicate de restenoză în grupurile de control ale acestor studii. Dezavantajele stenturilor acoperite includ ocluzia neintenționată a vaselor de ramuri importante, îngrijorarea cu privire la riscul de tromboză tardivă a stentului și dacă restenoza a fost doar întârziată, mai degrabă decât prevenită.

Baloane cu eliberare de droguri

Baloanele acoperite cu agenți antirestenoză (baloane cu eluție de medicamente) reprezintă o dezvoltare interesantă în ultimii câțiva ani. Această tehnologie folosește o metodă care nu este legată de stent pentru a administra medicamente precum paclitaxelul în peretele arterial după tratamentele convenționale de angioplastie. Studiile inițiale au arătat o mare promisiune pentru această tehnologie în prevenirea restenozei în arterele infrainguinale (femorale și mai jos).¹⁹⁻²³ Riscul de restenoză tinde să se situeze între cel al angioplastiei cu balon simplu și al stentului cu eliberare de medicament. Un astfel de rezultat nu este surprinzător, deoarece această tehnologie nu combate reculul arterial, un contributor important la pierderea tardivă a diametrului lumenului. Durabilitatea acestui tratament față de angioplastia cu balon simplu și stenturile metalice goale sau cu eluție de medicamente necesită o definiție suplimentară. În mod similar, necesitatea terapiei antiplachetare dublă este incertă.

Tromboliza și trombectomia

Tromboliza dirijată de cateter este o terapie adjuvantă importantă pentru tromboza arterială, tromboza stentului și tromboza ocluzivă.

boala venoasă. Tromboliza poate fi indicată pentru tromboza acută cu o extremitate amenințată, dar viabilă, dar un membru imediat amenințat (de exemplu, cu deficite senzoriale sau motorii precoce) trebuie tratat prin embolectomie chirurgicală, care oferă reperfuție mai rapidă. O mare parte din experiența cu tromboliza pe bază de cateter este derivată din utilizarea acesteia pentru ischemia acută a membrelor, tromboza venoasă sau embolia pulmonară. Acesta servește ca tratament adjuvant al manifestărilor semiacute, cum ar fi tromboza stentului periferic. Rezultatele pe termen lung tind să fie mai bune atunci când tromboliza relevă o stenoză anatomică care probabil a precipitat tromboza și este tratabilă, de exemplu, prin angioplastie repetată.

Tromboliza dirijată de cateter este mai eficientă decât tromboliza intravenoasă numai dacă un cateter de perfuzie (cu mai multe orificii de perfuzie) este introdus în vasul trombozat. De asemenea, este mai puțin eficient dacă este administrat la mai mult de 14 zile după

tromboză.^{3,4} De obicei, perfuzia este continuată timp de 12 până la 24 de ore, deoarece tratamentul pe o perioadă de 48 de ore este asociat cu epuizarea fibrinogenului circulant și un risc mai mare de sângerare majoră. tromboză venoasă profundă proximală (iliac)²⁵ și este utilizată ca terapie adjuvantă pentru emboliile pulmonare masive (vezi și capitoul 73).^{26,27}

Există un risc mic de sângerare fatală sau majoră cu orice regim de tromboliză. Contraindicațiile absolute ale trombolizei^{3,26} includ (1) un eveniment cerebrovascular cu mai puțin de 2 luni înainte, (2) sângerare activă, (3) sângerare gastrointestinală cu mai puțin de 10 zile înainte și (4) neurochirurgie (chirurgie intracraniană sau spinală) sau traumatisme cu mai puțin de 3 luni înainte. Contraindicațiile relative includ (1) resuscitarea cardiopulmonară cu mai puțin de 10 zile înainte, (2) intervenții chirurgicale nevasculare sau traumatisme cu mai puțin de 10 zile înainte, (3) hipertensiune arterială necontrolată (sistolic susținut).

Trombectomia prin aspirație cu cateter folosește catetere cu un orificiu de schimb rapid pentru a direcționa cateterul către tromb și un orificiu mare de aspirație pentru a aspira cateterul cu o seringă mare.^{3,4,26} Aceste catetere pot fi utilizate pentru a aspira trombi mai mici, dar sunt în general inadecvate pentru o sarcină mare de trombus (de exemplu, tromboză lungă a femurală).

Trombectomia mecanică include o varietate de dispozitive care pot include agenți trombolitici pentru a ajuta la ruperea trombului înainte de aspirare printr-un cateter de aspirație sau catetere folosind efectul Venturi.^{3,4,26} Deși trombectomia mecanică este un tratament mai rapid decât tromboliza dirijată de cateter, embolizarea poate occlude și poate duce la pierderea țesutului arterial în pat și la distanță.

Aterectomie și alte tratamente

Dispozitivele de aterectomie, deși sunt atractive din punct de vedere conceptual, nu s-au dovedit mai bune decât angioplastia în comparații directe în majoritatea patului arterial.^{12,28,29} Aterectomia este unul dintre mai multe instrumente de nișă și este cel mai utilă în arterele puternic calcificate pentru a îmbunătăți expansiunea balonului și a stentului sau în regiunile în care vasele sunt supuse la flexia repetitivă a articulațiilor, precum și evitarea flexiei peste articulații, precum (din cauza îndoirii și fracturii crescute). În aceste situații, aterectomia poate îmbunătăți distensibilitatea unei artere pentru a permite o expansiune adecvată prin angioplastie cu balon fără disecție care limitează fluxul. Baloanele cu eluție medicamentoasă au reînnoit interesul pentru această tehnologie, deoarece pot reduce contribuția hiperplaziei neointimale excesive la restenoză. Această strategie necesită testare oficială în studiile clinice.

Dispozitivele de aterectomie cu rotație coronariană (Rotablator) sunt în general prea mici pentru arterele periferice mai mari și nu este sigur cum o cantitate mare de placă ablată dintr-o leziune periferică lungă ar afecta microcirculația din aval (Fig. 60-6). Dispozitivele de aterectomie rotațională periferică includ Jetstream, care are un profil de tăiere de 2,0, 3,1

și 3,5 mm (Fig. 60-7) și Diamond-back, care utilizează o locație excentrică pentru a realiza un arc de tăiere mai mare.^{12,28,29} Dispozitivele de aterectomie direcțională includ dispozitivul Silverhawk-8 (Fig.60-8). Toate dispozitivele periferice au tendința de a emboliza placa în microvase. Dispozitivele de protecție embolică distală pot reduce această complicație.

Crioplastia implică utilizarea tehnologiei de umflare și a balonului proprietar pentru a umfla balonul cu protoxid de azot, care se răcește la expansiune la -10°C (Fig. 60-9). Un studiu pilot a sugerat rate mai mici de restenoză în arterele femurale atunci când sunt utilizate cu stenturi cu nitinol decât atunci când a fost efectuată angioplastia cu balon,³⁰ dar rezultatele pe termen lung sunt incerte.^{12,28,29}

PLANIFICAREA O INTERVENȚIE

Imagistica vasculară

Imagistica vasculară este prima etapă a planificării unei intervenții endovasculare^{3,4} (Fig. 60-10). În mod tradițional, angiografia invazivă a fost utilizată pentru a determina amploarea și severitatea bolii obstructive. Angiografia convențională poate utiliza rate de cadre mai mici decât cele necesare pentru angiografia coronariană, deoarece majoritatea arterelor periferice sunt relativ statice. Imaginile cu scădere digitală îndepărtează osul și țesutul moale din imagine, lăsând imaginea cu contrast îmbunătățită a arterei pentru mai multă claritate, cu condiția ca imaginile scăzute să rămână nemișcate.

Imagistica noninvazivă este din ce în ce mai utilizată pentru a planifica accesul vascular și instrumentele probabil necesare pentru procedură. Aceasta include imagistica prin rezonanță magnetică (RM) folosind gadolinu sau alți agenți de contrast sau tehnici de timp de zbor.³¹ Tehnicile de timp de zbor se bazează pe fluxul sanguin laminar și au avantajul de a nu necesita substanță de contrast, care rareori poate provoca efecte adverse grave (de exemplu, fibroza sclerozantă nefrogenă, vezi capitolul 17). Dar tehnicile de timp de zbor pot supraestima severitatea bolii în regiunile cu flux perturbat din apropierea plăcii obstructive sau neobstructive. Angiografia tomografică computerizată (CT) folosind material de contrast iodat oferă o imagistică mai rapidă, dar calcificarea puternică poate masca stenozele și poate face interpretarea severității leziunii mai dificilă.^{32,33} Substanțele de contrast iodate pot provoca hipersensibilitate și alte reacții alergice sau pot afecta funcția renală.

Imagistica RM nu poate fi utilizată la pacienții care au reținut metale ferice (de exemplu, majoritatea stimulatoarelor cardiace, schije). Majoritatea stenturilor sunt compatibile cu imagistica RM, dar lasă un gol în flux care nu permite interpretarea bolii obstructive. Scanările CT cu contrast de înaltă rezoluție pot discerne permeabilitatea stenturilor și reprezintă o modalitate de imagistică mai avansată pentru evaluarea permeabilității stentului. Atât imagistica RM cât și CT tind să supraestimeze severitatea stenozei în comparație cu angiografia invazivă convențională.

Ecografia duplex este foarte utilă pentru imagistica arterelor din membre și a arterelor și venelor cervicale. Cu toate acestea, această modalitate necesită timp considerabil pentru a mapa sistemele arteriale mari, de unde utilizarea mai frecventă a angiografiei RM și CT ca tehnici neinvazive pentru a planifica intervențiile endovasculare.

Acces vascular

Cel mai frecvent acces vascular pentru membrul inferior este din artera femurală comună contralaterală. Un cateter este direcționat din partea de acces peste bifurcația aortei și în arterele iliace ținută printr-un fir de sprijin. O teacă este îndreptată în sus și peste bifurcația aortică și

îndreptat în artera iliacă ținută (Fig. 60-11). Această abordare este familiară pentru mulți operatori și poate fi utilizată pentru a accesa artera femurală comună în locația sa cea mai superficială. De asemenea, permite comprimarea arterei împotriva capului femural pentru a ajuta la hemostaza manuală după îndepărtarea tecii.

Abordarea femurală anterogradă implică accesul pielii la câțiva centimetri cranian la artera femurală comună și unghiuri spre capul femural (vezi Fig. 60-11). Această abordare oferă o mai mare capacitate de împingere pentru ocluziile totale și este mai aproape de leziunile tibiale distale, dar este dificilă la pacienții supraponderali, la care acul de acces trebuie să parcurgă o distanță mare prin grăsimea subcutanată.

Rareori, accesul retrograd din artera popliteă sau dintr-o arteră tibială poate ajuta la traversarea unei ocluzii totale care nu poate fi traversată printr-un abord anterograd³⁴⁻³⁶ (Fig. 60-12 și 60-13). Dezavantajele accesului retrograd sunt potențialul de a provoca leziuni ale locului de acces distal din cauza dimensiunii mai mici a arterei (arterele tibiale) sau a hemostazei mai dificile dintr-o locație mai profundă (poplitee). Tehnicile care combină abordările retrograde și anterograde pot ajuta la traversarea ocluziilor totale dificile. O procedură nereușită dintr-un loc de acces retrograd, totuși, ar putea duce la un ulcer nevindecător și ischemie critică a membrelor și, din acest motiv, este folosită în general ca „ultimă soluție”.

Accesul la artera brahială poate permite accesul la arterele iliace, dar este de obicei la o distanță prea mare de arterele femurale superficiale pentru majoritatea baloanelor și dispozitivelor de livrare a stentului. Leziunile membrelor superioare pot fi abordate cu o teacă navetă din abord femural sau prin acces retrograd din abord radial sau brahial. Accesul la arterele brahiale sau radiale ofera adesea un sprijin mai bun pentru arterele mezenterice și renale, deoarece aceste artere sunt de obicei angulate caudal.

TRATAMENT ENDOVASCULAR

DE BOLI ARTERIALE

Boala arterială periferică a extremităților inferioare

Istoricul clinic și examenul fizic pot fi utilizate în general pentru a diferenția PAD de alte cauze ale disconfortului la nivelul picioarelor. Testele fiziologice precum ABI (vezi capitolul 58) sunt rapid și ușor de efectuat, dar presiunile segmentare ale picioarelor pot indica nivelul bolii obstructive. Boala infrainghinală diminuează de obicei pulsurile distale și afectează ABI în repaus. Simptomele tipice ale PAD cu un ABI normal în repaus ar trebui să ridice suspiciunea de boală iliacă sau aortică, caz în care un ABI la efort este în general anormal (vezi capitolul 58). Imagistica mai avansată, cum ar fi RM, CT sau angiografia invazivă, este în general indicată numai dacă se ia în considerare revascularizarea. Imagistica RM sau CT pot ajuta la identificarea nivelului, amploarea și severitatea PAD și pot ajuta la indicarea probabilității de succes endovascular față de tratamentul chirurgical, precum și a site-ului de acces și a tehnologiilor endovasculare adjuvante. În general, tratamentul bolii proximale oferă o durabilitate mai mare pe termen lung decât tratamentul bolii distale.

Boala aortoiliaca

Boala aortoiliaca este abordată din artera femurală ipsilaterală, artera femurală contralaterală sau artera brahială. O abordare femurală ipsilaterală este mai directă și asociată cu o mai mare capacitate de împingere a firului printr-o ocluzie. Mulți operatori vor obține adesea acces femural contralateral cu o teacă mică, deoarece aceasta va oferi acces rapid la aortă sau artera iliacă proximală pentru ocluzia temporară cu balon în cazul perforației și hemoragiei rapide. Deși angioplastia cu balon simplu produce un rezultat foarte durabil, stenturile extensibile cu balon sunt acum preferate pentru o durabilitate mai bună pe termen lung, în special în cazul leziunilor lungi.^{3,4} „Stenturile cu sărut” sunt o opțiune bine descrisă pentru boala care implică aorta distală, dar în

multe cazuri de boală iliacă, stenturile de aterizare la ostiumul arterei iliace dă un răspuns bun. Stenturile extensibile cu balon sunt de obicei de preferat pentru majoritatea leziunilor datorită rezistenței radiale mai mari și preciziei de plasare, dar stenturile auto-expandabile pot fi mai bune în leziunile mai sinuoase (Fig. 60-14). Deși stenturile acoperite previn prolapsul plăcii, valoarea lor adăugată este incertă și au dezavantajul potențial de a oclude artera iliacă opusă dacă sunt desfășurate prea sus sau de a oclude artera iliacă internă ipsilaterală dacă sunt desfășurate prea jos. Ele sunt utile pentru tratarea anevrismelor și pot salva viața pentru tratarea rupturii sau perforației vaselor.¹² Ocluziile care implică aorta distală sunt în general tratate chirurgical, deși angioplastia transluminală percutanată și stentarea oferă o opțiune pacienților cu risc chirurgical prohibitiv și ischemie critică a membrelor.

Artera iliacă externă iese din pelvis și se unește cu artera femurală comună chiar deasupra capului femural. Această ascensiune din pelvis este înșelătoare pe angiografie, care poate fi legată de

riscul mai mare de perforare sau disecție cu tratament endovascular. Odată ce artera părăsește pelvisul, poate suferi o compresie externă, caz în care ar trebui luate în considerare stenturile auto-expandabile. Succesul tehnic al angioplastiei endovasculare și al

stentului, în special pentru leziunile iliacă mai scurte și comune, este foarte bun cu durabilitate excelentă (>80% permeabilitate) pe o perioadă de 5 ani și este similar cu cel al revascularizării chirurgicale.^{3,12}

Boala arterei femuro-poplitee

Ateroscleroza obstructivă este mai frecventă în femurul superficial decât în arterele poplitee sau femurale comune. De obicei, femurul profund servește ca o sursă importantă de flux sanguin colateral către picior la pacienții cu boală obstructivă a arterei femurale superficiale. Artera femurală comună este mai dificil de tratat deoarece este supusă unei flexii și extensii mai mari odată cu mișcarea șoldului, iar complicațiile care oclud această arteră sunt susceptibile să conducă la un membru amenințat acut ca urmare a obstrucției arterelor femurale profunde și superficiale. Chiar dacă angioplastia cu balon poate fi utilizată pentru a trata cu succes boala obstructivă a arterei femurale secundare aterosclerozei sau complicațiilor accesului femural comun pentru alte proceduri, reparația chirurgicală cu angioplastie plasture este standardul de îngrijire pentru majoritatea pacienților cu risc chirurgical acceptabil. Stenturile extensibile cu balon nu trebuie utilizate în această locație din cauza compresiei repetitive în timpul mișcării șoldului, iar stenturile auto-expandabile trebuie evitate din cauza durabilității. Femurul profund este o arteră mai mică, cu un perete mai subțire decât artera femurală superficială, iar riscul de complicații și dovezile de succes pe termen lung cu intervenția pe cateter sunt incerte.

Majoritatea intervențiilor femurale percutanate implică arterele femurale și poplitee superficiale, iar tehnicile intervenționale sunt similare cu ambele artere. PAD implică în mod obișnuit aceste artere, care sunt supuse torsiunii și întinderii odată cu mișcarea piciorului. Artera poplitee este supusă în special torsiune și îndoire și

Stenturile sunt în general evitate sub nivelul vârfului rotulei și deasupra plăcii metafizare tibiale atunci când sunt privite cu piciorul drept (Fig. 60-15). Stentul între această regiune supune stenturile la flexie, compresie și torsiune extremă și este asociat cu fractura stentului, restenoză și durabilitate slabă pe termen lung. Ca urmare, stentarea pe genunchi ar trebui luată în considerare numai la pacienții cu ischemie critică a membrelor și un rezultat slab al angioplastiei și la cei cu risc chirurgical prohibitiv.

Rata de succes a procedurilor acute cu intervenții bazate pe cateter se apropie acum de 90%, în parte din cauza unei game largi de fire, catetere încrucișate și catetere de reintrare pentru ocluziile totale. Ratele de restenoză sunt mai mari decât în artera iliacă și pot necesita intervenții repetate. Terapiile bazate pe cateter ar trebui considerate parte a unei strategii pe termen lung de supraveghere a bolii recidivante și noi și a intervențiilor repetate atunci când este necesar.^{37,38} Doar angioplastia cu balon are o durabilitate similară cu cea a stentului primar pentru leziunile scurte (<50 până la 100 mm lungime)³⁹ și, în acest caz, stentarea provizorie pentru închiderea bruscă a fluxului sau limitativ (disecție, disecție sterozică, disecție sau stenting). >30% până la 50%) este o strategie acceptabilă. Pentru leziuni mai lungi (>100 mm), stentul primar cu stenturi auto-expandabile cu nitinol poate oferi o durabilitate mai bună și o funcție de mers mai bună

decât angioplastia cu balon cu cutie de stenting provizoriu¹⁴ (Fig. 60-16; vezi, de asemenea, Fig. 60-4 și Videoclipurile 60-1 până la 60-10). Stenturile cu nitinol au rate de restenoză mai mici decât stenturile auto-expandibile din oțel inoxidabil. Rezultatele inițiale din studiile cu stenturi auto-expandibile cu nitinol cu eluție de droguri sugerează mai puțină restenoză decât în cazul angioplastiei cu balon și stenturile cu nitinol fără metal,^{15,16} dar se așteaptă rezultate pe termen mai lung.

Aterectomia (direcțională, rotațională sau cu laser), baloanele de tăiere și crioterapia oferă puține avantaje de rutină în ciuda valorii lor teoretice.^{14,28} Aterectomia poate, totuși, să permită o expansiune luminală mai mare cu baloane și stenturi în boala calcifiată. Embolii apar în unele cazuri cu aterectomie, iar mulți operatori recomandă dispozitive de protecție embolică. Nu există comparații directe randomizate ale tehnicilor adjuvante la angioplastia cu balon sau stentarea în artera femurală, dar pe baza dovezilor disponibile și extrapolării din experiența coronariană, utilizarea lor de rutină nu reduce riscurile pe termen lung pentru restenoză. Baloanele cu eluție medicamentoasă oferă rate mai mici de restenoză decât angioplastia cu balon^{19,20,22,23} și pot

oferă un rezultat durabil cu sau fără aterectomie în regiunile în care stenturile ar trebui evitate, cum ar fi peste articulații.

Intervenționistii trebuie să stabilească sisteme de monitorizare a pacienților pentru boli recidivante sau noi și să trateze intens factorii de risc de ateroscleroză. Colaborarea cu colegii chirurghi și specialiștii în medicină vasculară ar trebui să îmbunătățească rezultatele, deși această presupunere nu a fost supusă unor teste oficiale.

Boala Tibială

Artera popliteă se împarte în trei artere tibiale: tibial anterioară, care devine dorsal pedis în picior; tibialul posterior, care formează arcada pedalei cu artera tibială anterioară; și artera peroneană, care de obicei se termină chiar deasupra gleznei, dar poate fi o colaterală importantă pentru picior. În general, claudicația este rară, cu pierderea chiar și a două din cele trei artere tibiale. Intervențiile pe bază de cateter au rate ridicate de restenoză, în parte din cauza diametrului mic și a lungimii lungi a leziunii și sunt rareori justificate la pacienții cu claudicație. Frecvent, corectarea bolii obstructive proximale va rezolva claudicația chiar și atunci când boala tibială extinsă este lăsată netratată.

În schimb, tratarea bolii tibiale severe la pacienții cu ischemie critică a membrelor poate promova vindecarea rănilor, poate rezolva durerea în repaus și poate preveni amputația majoră (Fig. 60-17). Pot fi necesare mai multe intervenții pe bază de cateter pe o perioadă de câteva luni pentru a vindeca un ulcer dacă restenoza încetinește vindecarea. Odată vindecată, totuși, restenoza poate fi o problemă mai mică, cu condiția ca îngrijirea și protecția adecvată a picioarelor să fie utilizate pentru a preveni deteriorarea pielii. Gestionarea ischemiei critice ale membrelor cu ulcerări sau gangrenă necesită o urmărire atentă a

VIDEO 60-1

Angiografie diagnostic

VIDEO 60-2

Artera femurală superficială distală

VIDEO 60-3

Avansarea firului prin artera femurală superficială

VIDEO 60-4

Angioplastia transluminală percutanată (PTA) a arterei femurale superficiale

VIDEO 60-5

Angiografie după angioplastie transluminală percutanată (PTA)

VIDEO 60-6

Angiografie după introducerea primei stent

VIDEO 60-7

Angiografia leziunii mai proximale

VIDEO 60-8

Angiografie după introducerea celui de-al doilea stent

VIDEO 60-9

Angiografie post-dilatare a stentului

VIDEO 60-10

Angiografie post-stent

FIGURA 60-17 Revascularizarea unei artere tibiale anterioare total ocluzate la un pacient cu ulcer nevindecător la degetul mare drept. A, Ocluzia proximală a arterei tibiale anterioare (săgeată) fără flux în picior. B, Sârmă care traversează artera tibială anterioară la gleznă. C, Angioplastie cu balon a întregii artere tibiale anterioare (imaginea prezintă un balon la artera tibială anterioară proximală). D, angiografia finală. AT = artera tibială anterioară; P = artera peroneană.

debridează țesutul mort din zonele ulcerate și ajută la vindecare. Degetele gangrenoase pot fi de obicei lăsate uscate până când se mumifică și se autoamputa. Gangrena infectată necesită amputare chirurgicală pentru a evita osteomielita. În general, este necesară o abordare de echipă a îngrijirii care include specialiști în plăgi, podiatri, chirurgi și specialiști în proteză.

Boala tibială este cel mai adesea tratată prin umflarea prelungită a balonului, dar stenturile sunt utilizate ca tratament de salvare a disecției care limitează fluxul¹² (Fig. 60-18; vezi și Fig. 60-13). Deși se folosesc stenturi expansibile cu balon, acestea sunt predispuse la compresiune externă, iar baloanele cu eliberare a medicamentului pot oferi o durabilitate mai mare.²¹

Boala arterei cervicale

Boala carotidiană extracraniană

Boala extracraniană a arterei carotide interne și comune este o sursă potențială de embolism de la arteră la arteră, una dintre cauzele accidentului vascular cerebral ischemic (vezi și capitolul 59). În ultimele două decenii, îmbunătățirile tehnicilor bazate pe cateter au permis pacienților cu risc crescut de accident vascular cerebral din această cauză să fie tratați cu rezultate similare cu cele ale endarterectomiei carotide tradiționale.⁷

Simptomele sunt cel mai important factor legat de riscul de AVC invalidant și de indicația de revascularizare. Boala simptomatică se referă la pacienții cu un accident vascular cerebral minor sau un atac ischemic tranzitoriu. În circulația carotidiană, simptomele sunt de obicei disfazie, hemipareză sau hemiparestezie contralaterală sau orbire monoculară tranzitorie ipsilaterală (amaurosis fugax).⁴⁰ Simptomele care durează mai puțin de 24 de ore și fără infarct observate la imagistică sunt clasificate ca atacuri ischemice tranzitorii. Accidentele vasculare cerebrale minore sunt clasificate ca deficite clinice ușoare sau fără deficite clinice reziduale cu dovezi de infarct la imagistică.⁴⁰ Sensibilitatea mai mare a tehnicilor imagistice mai noi (de exemplu, imagistica RM ponderată prin difuzie) în comparație cu tehnologiile mai vechi poate să fi crescut probabilitatea de a găsi infarcte mici fără deficite clinice reziduale.⁴⁰

Al doilea factor legat de riscul de accident vascular cerebral este severitatea stenozei arterei carotide interne extracraniene. Pentru pacienții cu simptome recente și stenoză mai mare de 70%, riscul de AVC în următorii 5 ani este de până la 30%, cu un risc de aproximativ 10% în primele 3 luni.^{7,40} După 3 luni însă, riscul de AVC scade și se apropie de riscul la pacienții asimptomatici cu un grad similar de stenoză (per=2% tonoză).

Endarterectomia carotidiană și stentarea implică ambele un risc procedural/operator mic pentru accident vascular cerebral, iar acest lucru limitează beneficiul acestora la pacienții cu risc scăzut de evenimente perioperatorii, dar cu risc mai mare de accident vascular cerebral pe termen lung fără revascularizare (Tabelele 60-1 și 60-2). Pe baza studiilor de intervenție chirurgicală versus terapie medicală cu 20 de ani în urmă, endarterectomia carotidiană este recomandată pentru pacienții simptomatici cu stenoză mai mare de 50% până la 99% prin

angiografie invazivă sau stenoză mai mare de 70% prin imagistică neinvazivă și cu un risc periprocedural de accident vascular cerebral și deces mai mic de 7,40,6% pentru pacienții cu indicații simptomatice. la 99% stenoză la cei cu un risc periprocedural de accident vascular cerebral sau deces mai mic de 3%.⁷

Stentul carotidian cu protecție embolică a evoluat ca un tratament care este echivalent cu endarterectomia carotidiană chirurgicală bazat pe comparații directe în studiile randomizate ale pacienților cu risc ridicat și mediu de evenimente cardiovasculare periprocedurale din intervenții chirurgicale.^{42,43} Riscul periprocedural acceptabil scăzut depinde de pregătirea adecvată a operatorilor.⁴⁴ evenimente adverse periprocedurale cu stentarea decât cu intervenția chirurgicală,^{45,46} deși după câțiva ani chiar și aceste studii nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește accidentul vascular cerebral sau deces.^{47,48} Indicațiile potențiale pentru stentarea carotidiană sunt aceleași cu cele enumerate mai devreme pentru endarterectomie. Ca și în cazul endarterectomiei, mai mulți factori determină succesul stentului carotidian. Pe lângă pregătirea și experiența adecvată a operatorului, este necesară selecția pacienților cu risc scăzut de complicații de la stentarea carotidiană. Selectarea pacientului este foarte importantă la pacienții asimptomatici sau la cei câțeva luni după simptome, la care beneficiul absolut al endarterectomiei chirurgicale sau al stentului este mai mic decât la pacienții recent simptomatici.⁴⁴

La pacienții asimptomatici, reducerea riscului cu revascularizare se realizează lent pe termen lung și trebuie să compenseze riscul periprocedural/operator mic, dar important. Acest beneficiu durează de obicei câțiva ani pentru a se acumula, iar pacienții asimptomatici trebuie să aibă o supraviețuire rezonabilă de 5 ani pentru a avea șanse realiste de a obține un beneficiu net din revascularizare. Pacienții cu risc scăzut de accident vascular cerebral periprocedural, infarct miocardic sau deces sunt, de asemenea, selectați astfel încât beneficiul net pe termen lung să fie maximizat. Pentru stentarea carotidiană, aceasta include pacienții fără tortuozitate severă a vaselor, calcifiere puternică sau deficite cognitive semnificative.⁴⁴ Pacienții cu vârsta peste 80 de ani au un risc mai mare de evenimente adverse perioperatorii cu stentarea sau intervenția chirurgicală.⁴⁴ Rezultatul primar al studiului recent CREST al pacienților cu risc chirurgical mediu a sugerat nicio diferență între rezultatele analizate pe termen lung și cele secundare⁴². risc ușor mai mare de accident vascular cerebral periprocedural cu stenting (în special la cei cu vârsta peste 80 de ani) și un risc ușor mai mare de infarct miocardic cu intervenție chirurgicală.⁴²

Stentarea carotidiană începe cu accesul la artera carotidă comună cu un cateter de diagnostic și apoi o teacă de livrare. Protecția embolică constă în protecție distală folosind filtre sau baloane obstructive desfășurate distal de stenoza carotidiană sau dispozitive de ocluzie proximală desfășurate proximal de stenoză. Filtrele permit fluxului de sânge către creier să continue și teoretic conduc la mai puțină ischemie cerebrală dacă cercul lui Willis este incomplet. Stenturile auto-expandibile care utilizează sisteme de livrare pe o platformă de 0,014 inchi sunt utilizate pentru a rezista compresiei externe (Figurile 60-19 și 60-20).

TABELUL 60-1 Factori asociați cu risc crescut de complicații la plasarea stentului în artera carotidă

Arcul aortic tortuos

Tulburare de trombocite sau de coagulare

Acces vascular dificil

Leziune sau calcificare a vaselor

Tromb vizibil

Vârsta avansată (>75-80 ani)

*Riscul de accident cerebrovascular cu plasarea stentului de artera carotidă este crescut și riscul de infarct miocardic cu endarterectomie carotidiană este crescut.

TABELUL 60-2 Factori asociați cu risc crescut de la chirurgia arterei carotide

Criterii anatomice

Leziuni cervicale sau intratoracice ridicate

Operații anterioare ale gâtului sau radioterapie

Ocluzia arterei carotide contralaterale

Endarterectomie carotidiană ipsilaterală anterioară

Paralizia nervului laringian contralateral

Traheostomie

Comorbidități medicale

Vârsta > 80 de ani*

Insuficiență cardiacă congestivă de clasa III sau IV

Clasa III sau IV angina pectorală

Boala coronariană principală stângă

Boala coronariană cu două sau trei vase

Necesitatea unei intervenții chirurgicale pe cord deschis

Fracția de ejeție <30%

Infarct miocardic recent

Boală pulmonară obstructivă cronică severă

Boala vertebrală și subclavie

Arterele vertebrale stângi și drepte apar de obicei din arterele subclaviei stângi și drepte, trec prin vertebrele superioare în partea posterioară a craniului și se unesc ca artera bazilară. O arteră vertebrală este adesea mai mare (dominantă) decât cealaltă, iar pierderea unei astfel de artere este de obicei bine tolerată. Insuficiența vertebrobazilară este un diagnostic clinic cu simptome care afectează trunchiul cerebral și cerebelul, incluzând amețeli, ataxie, diplopie și sincope.⁴⁰ Ateroscleroza afectează de obicei arterele vertebrale proximale, dar insuficiența vertebrobazilară poate fi cauzată de o boală proximală mai extinsă a arterelor subclaviei sau brahiocefalice. Pacienții cu insuficiență vertebrobazilară au un risc de 5 ani de accident vascular cerebral de aproximativ 30% fără niciun tratament.

Tratamentul medical al bolii arterelor vertebrale include agenți antiplachetari și inhibitori ai 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reductazei. Controlul tensiunii arteriale pentru a reduce accidentul vascular cerebral ischemic necesită titrare atentă pentru a evita hipotensiunea arterială și hipoperfuzia, care pot precipita simptomele. Terapia chirurgicală constând în secțiunea și reimplantarea într-o arteră subclavie adiacentă este asociată cu morbiditate ridicată, incluzând sindromul Horner (2%), limfocel (10% până la 15%), chilotorax (<1%) și tromboză (5% până la 10%), precum și mortalitate ridicată (5%). Tratamentul percutanat extracranian, în special cu stentarea, are morbiditate și mortalitate pe termen scurt mult mai scăzute, iar mortalitatea pe termen lung este similară cu cea cu intervenția chirurgicală (10% până la 20% la 3 ani), parțial legată de prevalența ridicată a altor afecțiuni comorbide.⁴⁹

Stenoza subclaviei afectează mai des originea subclaviei stângi decât arterele brahiocefalice sau subclaviei drepte. Această predilecție poate rezulta din fluxul sanguin mai perturbat la originea arterei subclaviei stângi. Stenoza subclaviei determină de obicei o diferență de 15 mm Hg sau mai mare a tensiunii arteriale brahiale neinvazive între cele două brațe⁵⁰, cu excepția cazului în care boala semnificativă este prezentă bilateral. Majoritatea stenozei subclaviei sunt însă asimptomatice și nu necesită investigație sau revascularizare. Simptomele stenozei subclaviei includ claudicația brațului cu activitate, angina pectorală la pacienții cu grefă de arteră mamară/toracică internă stângă din intervenția chirurgicală anterioară de bypass coronarian⁵¹ (Fig. 60-21), insuficiență vertebrobazilară

FIGURA 60-19 Stentarea carotidiană pentru stenoza carotidiană simptomatică. A, Stenoza la originea arterei carotide interne stângi. B, Stent implementat. Săgețile indică marcasele filtrului de protecție embolică. C, Angiografia finală cu săgeți care indică marginile stentului.

o) 1)

0)

oz

o

?

oo

?

Q)

O in

<'

0)

c

Q)

FIGURA 60-20 Angiografii intracraniene de la pacient în Figura 60-19. A, angiografia carotidă dreaptă care arată artera carotidă internă dreaptă (IC), artera cerebrală medie (MC) și artera cerebrală anterioară (AC). Există o umplere încrucișată prin artera comunicantă anterioară în artera cerebrală anterioară stângă din cauza perfuziei slabe din partea stângă a stenozei carotidei interne cervicale stângi (Fig. 60-19A). B, angiografia carotidă stângă care arată o umplere slabă a AC stângă în raport cu MC. C, perfuzie îmbunătățită a AC stâng după stentarea arterei carotide interne stângi (vezi Fig. 60-19D).

o <75'

0) Q) în

0)

FIGURA 60-21 Stentarea unei stenoze subclaviei stângi la un pacient cu angină pectorală și ischemie a peretelui ventricular stâng anterior observată la testul de stres. A, Teaca Shuttle plasată la originea arterei subclaviei și stenoza. IMA = artera mamară internă; Vert = artera vertebrală. B, Stent implementat pentru a îmbunătăți fluxul de sânge către IMA.

cu activitate brațului din cauza furtului vertebral sau a sindromului de furt ischemic (mâna) la pacienții cu fistulă de dializă.⁵² Deși imagistica neinvazivă poate identifica fluxul invers în artera vertebrală distal de stenoza subclaviei, această anomalie fiziologică nu duce întotdeauna la simptome, în special dacă implică o arteră vertebrală nedominantă sau fluxul sanguin în artera vertebrală contralaterală nu este împiedicat. Astfel, inversarea fiziologică a fluxului în artera vertebrală fără simptome nu este o indicație pentru revascularizare.

Terapia medicală vizează progresia aterosclerozei (de exemplu, agenți antiplachetari, inhibitori de HMG-CoA reductază, controlul tensiunii arteriale). Deoarece cea mai mare parte a bolii subclaviei este proximală sau ostială, revascularizarea chirurgicală implică cel mai frecvent bypass carotidian de la subclavie la comună, o procedură asociată cu un risc de 5% de morbiditate, inclusiv accident vascular cerebral. Din acest motiv, revascularizarea percutanată cu stenturi este mai frecvent utilizată pentru revascularizarea bolii subclaviei simptomatice. Stenturile extensibile cu balon sunt în general utilizate deoarece permit o plasare mai precisă pentru a acoperi ostiumul arterei și pentru a evita originile arterei mamare interne și vertebrale stângi. În cazul în care aceste ramuri distale sunt acoperite de „plurirea zăpezii” a plăcii în vasul de ramură, stenturile expansibile cu balon permit dilatarea prin suporturile stentului în vasul de ramură. Accidentul vascular cerebral embolic este rar, posibil din cauza curgerii inverse pe artera vertebrală în timpul dilatării balonului și stentului. Astfel, protecția embolică este utilizată rar pentru stentarea arterei vertebrale și subclaviei. Rezultatele pe termen lung ale bolii subclaviei și brahiocefalice de stenting sunt excelente (>90% permeabilitate globală).⁵³

Boala arterelor mezenterice și renale

Artera mezenterica

Trei artere alimentează viscerele mezenterice: artera celiacă, artera mezenterică superioară și artera mezenterică inferioară. Deși ateroscleroza avansată a aortei este frecventă, angina sau infarctul mezenteric sunt foarte rare, probabil din cauza multiplelor rețele colaterale din mezenter. Ischemia mezenterică acută cu infarct este o urgență chirurgicală deoarece este de obicei asociată cu infarctul intestinului subțire sau gros.⁸ O embolă (de exemplu, de la trombul mural al inimii asociat cu fibrilația atrială) este o cauză frecventă și se încadrează de obicei în artera mezenterică proximală (de obicei, artera mezenterică superioară). Este necesară intervenția chirurgicală de urgență în 24 de ore pentru rezecția intestinului mort și revascularizarea intestinului ischemic, cu moartea în aproape toate cazurile când diagnosticul este întârziat peste acest timp.

Ischemia mezenterică cronică este un sindrom mai insidios care provoacă disconfort sau dureri abdominale sincere la mâncare și scădere substanțială în greutate din cauza evitării alimentelor.⁸ În mod clasic, mai mult de două artere mezenterice sunt stenozate sau ocluzate. Boala este de obicei adiacentă și implică ateroscleroza avansată a aortei și originile arterelor mezenterice. Boala asimptomatică a arterelor mezenterice nu necesită revascularizare.

Endoscopia poate fi utilizată pentru a detecta modificările asociate cu ischemie, dar imagistica neinvazivă cu ultrasunete duplex sau angiografie RM sau CT identifică în general amploarea bolii. Angiografia invazivă necesită de obicei o aortogramă laterală pentru a identifica clar originile arterelor mezenterice. Revascularizarea chirurgicală cu reimplantare a arterelor are o mortalitate și morbiditate ridicată (10% până la 15%) din cauza vârstei înaintate și a altor afecțiuni comorbide vasculare ale pacienților. Angioplastia percutanată cu stentare are mortalitate și morbiditate mai scăzute (<5%) și realizează o bună rezoluție a simptomelor la aproximativ 70% până la 80% dintre pacienți pe o perioadă de câțiva ani⁸ (Fig. 60-22). Restenoza poate necesita intervenții suplimentare și poate fi identificată prin ecografie duplex și angiografie CT sau RM.

Artera Renală

Stenoza arterei renale poate provoca hipertensiune arterială secundară sau deteriorarea rapidă a funcției renale. Indiciile clinice pentru diagnosticarea stenozei arterei renale includ debutul hipertensiunii arteriale înainte de vârsta de 55 de ani, hipertensiunea rezistentă sau malignă (în special într-o situație anterioară).

TABELUL 60-3 Predictorii clinici ai stenozei arterei renale

Debutul hipertensiunii arteriale la pacienții <30 ani sau >55 ani

Hipertensiune arterială malignă, accelerată sau rezistentă

Disfuncție renală inexplicabilă

Dezvoltarea azotemiei sau înrăutățirea funcției renale după tratamentul cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al receptorilor angiotensinei

Edem pulmonar „flash”.

Rinichi atrofic sau discrepanță de dimensiune > 1,5 cm între rinichi

Boală coronariană multivasală sau boală arterială periferică

Modificat de la Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al: ACC/AHA 2005 ghiduri pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (extremități inferioare, renale, mezenterice și aortică abdominală): Rezumat executiv: Un raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Societatea pentru Intervenție Vasculară și Biologie, Societatea pentru Intervenție Vasculară și Biologie Societatea de Radiologie Intervențională și ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică) aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul inter-societal transatlantic; și Fundația pentru boli vasculare. J Am Coll Cardiol 47:1239, 2006.

pacient bine controlat), creșterea rapidă a nivelului de creatinine pe o perioadă de câteva luni sau mai devreme și edem pulmonar brusc fără o cauză cardiacă clară (de exemplu, din cauza hipertensiunii arteriale bruște cu sau fără insuficiență mitrală acută) (Tabelul 60-3). Imagistica cu ultrasunete duplex sau cu RM, CT sau angiografie invazivă poate identifica stenoza arterei renale.

Hipertensiunea arterială rezistentă în ciuda multiplelor agenți antihipertensivi este un marker al riscului cardiovascular crescut⁵⁴, iar stenoza arterei renale în sine nu se corelează bine cu îmbunătățirea tensiunii arteriale după stentarea arterei renale. Denervarea simpatică a arterei renale este o tehnologie endovasculară promițătoare pentru hipertensiunea arterială rezistentă⁵⁵, dar este încă în curs de investigare.⁵⁶ (Vezi capitolele 43 și 44)

Deși stenoza arterei renale este relativ frecventă, este dificil să se determine dacă este o cauză reversibilă a hipertensiunii arteriale sau a scăderii funcției renale.⁹ Screeningul în afara scenariilor clinice menționate mai sus este probabil cu randament scăzut și nu este justificat deoarece tratamentul nu are de obicei un impact asupra controlului tensiunii arteriale sau asupra funcției renale. susțin intervenția în afara scenariilor clinice menționate mai sus.^{58,59} Mulți critică aceste studii, totuși, deoarece au inclus pacienți cu boală nesemnificativă hemodinamic.^{9,60} Criterii angiografice mai stricte (de exemplu, >80% stenoză) sau stenoză cu gradient translezional folosind un cateter mic (<5 French [5F]) sau sârmă de presiune mai susceptibilă de a răspunde la arterele renale⁶⁰ mai susceptibile de a identifica leziunile renale. 60-23). Criteriile hemodinamice actuale bazate pe cateter în repaus includ un gradient sistolic de cel puțin 20 mm Hg sau un gradient mediu de cel puțin 10 mm Hg. Această abordare a fost testată în studiul CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) pentru a vedea dacă stentarea arterei renale îmbunătățește funcția renală, tensiunea arterială sau alte rezultate clinice la pacienții identificați prin

această abordare. CORAL a arătat că stentarea arterei renale nu a contribuit semnificativ la prevenirea evenimentelor clinice dincolo de terapia medicală intensivă la pacienții cu stenoză aterosclerotică a arterei renale și hipertensiune arterială sau boală cronică de rinichi.⁶¹

Restenoza după stentarea renală depinde de dimensiunea arterei, arterele mai mari (diametru > 6 mm) având rate mai mici de restenoză decât arterele cu diametru mai mic. Cele mai multe restenoze apar în primul an, iar libertatea pe termen lung de restenoză apare în 80% până la 90% din arterele stentate. Markerii propuși pentru a indica probabilitatea unui răspuns clinic la stentarea arterei renale includ scenariile clinice menționate mai devreme, gradient translezional mare cu vasodilatatoare (analog cu rezervele de flux fracționat coronarian), peptidă natriuretice cerebrală crescută și un indice de rezistență ridicat (raportul [pic sistolic - sfârșitul diastolic] măsoară viteza sistolică a segmentului diastolic în duplexul arterei] cu ultrasunete. Cu toate acestea, studii mai recente nu susțin valoarea peptidei natriuretice cerebrale⁶² sau indicii rezistiv⁶⁴ ca indicatori ai răspunsului la tensiunea arterială.

Deși unii pacienți cu insuficiență renală și stenoză semnificativă pot observa o îmbunătățire a funcției renale cu stentarea, aproximativ o treime dintre pacienți nu văd nicio îmbunătățire și la alți 20% până la 30% dintre pacienți funcția renală se înrăutățește, posibil din cauza ateroembolizării. Chiar dacă mulți operatori folosesc dispozitive de protecție embolică în timpul stentului renal, valoarea acestora în prevenirea ateroemboliei sau înrăutățirea funcției renale este necunoscută.

Displazia fibromusculară este o cauză mai rară a hipertensiunii arteriale și apare adesea la pacienții mai tineri, cu o prevalență mai mare la femei.⁶⁵ Deși a fost definită histologic în trecut, o clasificare recentă bazată pe imagistică (boala „multifocală” versus unifocală) are o anumită valoare prognostică.⁶⁶ implică ostium sau artera renală proximală.⁹ Displazia fibromusculară este adesea însoțită de o boală similară în alte paturi arteriale (de exemplu, arterele carotide).⁶⁵ Acest diagnostic are o importanță deosebită prin faptul că angioplastia cu balon fără stentare controlează adesea foarte eficient tensiunea arterială cu un răspuns durabil.

TRATAMENT ENDOVASCULAR

DE BOLI VENOSE

Tromboza venoasă profundă a extremităților

Tromboza venoasă profundă a extremităților superioare și inferioare rezultă din mai mulți factori adesea incluși în triada Virchow

(anomalii ale coagulării, fluxului hemodinamic sau leziuni endoteliale) (vezi capitolul 73). Astfel de factori includ stări de hipercoagulare, stază venoasă, obstrucție externă, cicatrici sau anomalii congenitale ale venelor sau leziuni ale venelor. O distincție clinică importantă este dacă tromboza venoasă profundă este asociată cu o cauză reversibilă evidentă

(provocată) sau fără o cauză evidentă (neprovocată și care necesită anticoagulare mai lungă).

Tromboza venoasă profundă a extremităților inferioare este tratată în primul rând medical cu anticoagulare, dar tratamentul endovascular este o opțiune pentru pacienții cu tromboză venoasă proximală definită ca fiind la nivelul venei femurale comune sau mai mare.

Tromboza la acest loc apare în aproximativ o treime din toate cazurile de tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare²⁶ și obstrucționează întoarcerea venoasă de la membrul inferior. Tromboza venoasă profundă proximală apare mai frecvent la nivelul piciorului stâng ca urmare a comprimării venei iliace stângi de către artera iliacă dreaptă supraiacentă (sindromul May-Thurner). Ocluzia venoasă profundă proximală acută severă, caracterizată printr-un membru albastru, durere și ischemie a membrelor (flegmasia cerulea dolens) este adesea asociată cu malignitate. Sindromul post-trombotic cronic apare pe o perioadă de câțiva ani în aproximativ jumătate din cazurile de tromboză venoasă profundă iliofemurală²⁵ și se caracterizează prin umflarea membrelor, greutate și durere.

Tratamentul medical include ciorapi compresivi și anticoagulare. Tratamentul endovascular al trombozei venoase profunde proximale prin tromboliza dirijată de cateter cu sau fără angioplastie cu balon și stenturi auto-expandabile reduce incidența sindromului posttrombotic cu aproximativ 20%²⁵ (Fig. 60-24).

Tromboza venoasă profundă a extremităților superioare este legată de tromboza venoasă proximală legată de efort la sportivi (sindromul Paget-Schroetter), sindromul de evacuare venoasă toracală, tromboza asociată cateterului sau malignitatea. Sindromul de ieșire venoasă toracală este legat de compresia venei subclaviei pe măsură ce iese din cușca toracică dintre claviculă, prima coastă, ligamentul costoclavicular și mușchii scaleni subclavi și anteriori. Tromboza legată de cateter este asociată cu cateterele permanente, porturile și derivațiile stimulatorului cardiac sau defibrilatorului. Malignitatea cu obstrucție externă este asociată mai frecvent cu sindromul venei cave superioare (vezi secțiunea următoare). Anticoagularea este cel mai frecvent tratament al trombozei venoase profunde ale extremităților superioare, dar terapia endovasculară poate oferi ameliorarea sindromului post-trombotic. Terapia endovasculară include tromboliza dirijată de cateter și tratamentul oricărei cauze precipitante. De exemplu, sindromul de evacuare toracică necesită, în general, decompresie chirurgicală (rezeckia primei coaste sau a altor structuri) și venoplastie imediat după tromboliza, deoarece stenturile sunt supuse strivirii și fracturării în această locație. Cateterele venoase centrale trebuie îndepărtate dacă nu mai sunt necesare sau pacientul trebuie menținut pe un regim de anticoagulare pe termen lung.

Sindromul Venei Cave Superioare

Sindromul venei cave superioare rezultă din obstrucția venei cave superioare cu afectarea întoarcerii venoase din cap și membrele superioare (vezi și capitolul 69). Cauzele tipice includ compresia externă, invazia unei tumori sau tromboza legată de un cateter central permanent (de exemplu, pentru chimioterapie) sau derivații de la stimuloare cardiace sau defibrilatoare.⁶⁸ Simptomele includ umflarea și plenitudinea capului, dureri de cap, dispnee și senzație de sufocare. Angioplastia singură rareori ameliorează cu succes această afecțiune

din cauza reculului vasului, dar stentarea reduce foarte eficient simptomele. Tromboza unei stenoze este adesea prezentă și necesită terapie trombolitică dirijată de cateter înainte de terapia cu balon și stent (Fig. 60-25). De obicei, stentul trebuie să fie supradimensionat și extins mult deasupra și parțial sub leziune, astfel încât să rămână ancorat și să fie mai puțin probabil să se embolizeze. Anticoagularea este în general prescrisă, adesea pe termen nelimitat pentru obstrucția venei cave superioare sau tromboza asociată cu malignitate. De obicei, simptomele răspund rapid în 24 de ore. În mod ideal, cateterele reziduale și derivațiile stimulatoare cardiace ar trebui îndepărtate înainte de montarea stentului și reimplantate după aceea, dacă este necesar. Rezultatele pe termen lung depind mai mult de cauza obstrucției venei cave superioare, dar în cazurile nemaligne, prevalează rate mari de permeabilitate (>80%) pe parcursul mai multor ani.⁶⁹⁷⁰

Referințe

Context și orientări

Aboyans V, Criqui MH, Abraham P și colab.: Măsurarea și interpretarea indexului glezne-brachial: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 126:2890, 2012.

2011 ACCF/AHA Accented Update of the Guideline for the Management of Patients with Peripheral Artery Disease (Actualizarea Ghidului 2005): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force privind ghidurile de practică. Tiraj 124:2020, 2011.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Consensul inter-societății pentru managementul bolii arteriale periferice (TASC II). *J Vasc Surg* 45(Suppl S):S5, 2007.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (extremități inferioare, renale, mezenterice și aortice abdominale): un raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Societatea pentru Intervenție Cardiovasculară și Societatea de Medicină Vasculară, Societatea de Intervenție Cardiovasculară și Societatea de Medicină și Biologie Vasculară. Radiologie intervențională și ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică): aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul inter-societal transatlantic; și Fundația pentru boli vasculare. Tiraj 113:e463, 2006.

Hamburg NM, Balady GJ: Reabilitarea la efort în boala arterială periferică: impact funcțional și mecanisme de beneficii. *Circulație* 23:87, 2011.

Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV și colab.: Terapie suplimentară cu exerciții supravegheate după o intervenție vasculară percutanată pentru boala arterială periferică: un studiu clinic randomizat. *J Vasc Interv Radiol* 22:961, 2011.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al: 2011

ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Ghid privind managementul pacienților cu boală carotidă extracraniană și arterelor vertebrale: rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și Asociația Americană pentru AVC, Asociația Americană a Asistentelor în Neuroscience, Asociația Americană a Chirurgilor Neurologici, Colegiul American de Radiologie, Societatea Americană de Neuroradiologie, Congresul Chirurgilor Neurologici, Societatea de Imagistica și Prevenirea Aterosclerozei, Societatea de Intervenție și Angiografie Cardiovasculară, Societatea de Radiologie și Intervenție Chirurgie NeuroIntervențională, Societatea pentru Medicină Vasculară și Societatea pentru Chirurgie Vasculară. Circulație 124:489, 2011.

Zeller T, Rastan A, Sixt S: Ischemia mezenteric aterosclerotică cronică (CMI). Vasc Med 15:333, 2010.

Dworkin LD, Cooper CJ: Practică clinică. Stenoza arterelor renale. N Engl J Med 361:1972, 2009.

Abbott JD: Lecții învățate din studii clinice randomizate recente pentru claudicația intermitentă. Circ Cardiovasc Interv 5:139, 2012.

Kinlay S: Prinderea urzicii și a stentului arterei femurale. Circ Cardiovasc Interv 4:407, 2011.

Abordări intervenționale percutanate

Schillinger M, Minar E: Tratatamentul percutan al bolii arterelor periferice: tehnici noi. Circulație 126:2433, 2012.

Laird JR, Katzen BT, Scheinert D și colab.: Implantarea de stent cu nitinol versus angioplastia cu balon pentru leziuni în artera femurală superficială și artera popliteală proximală: rezultate de douăsprezece luni din studiul randomizat RESILIENT. Circ Cardiovasc Interv 3:267, 2010.

Schillinger M, Sabeti S, Dick P și colab.: Beneficii susținute la 2 ani de stentare femoropopliteală primară în comparație cu angioplastia cu balon cu stentarea opțională. Circulație 115:2745, 2007.

Lammer J, Bosiers M, Zeller T, și colab: Primul studiu clinic al implantării de stent cu everolimus cu autoexpansiune cu nitinol pentru boala ocluzivă arterială periferică. J Vasc Surg 54:394, 2011.

Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al: Stenturile cu eluție de paclitaxel arată superioritate față de angioplastia cu balon și stenturile metalice goale în boala femoropoplitee: rezultatele studiului randomizat Zilver PTX de 12 luni. Circ Cardiovasc Interv 4:495, 2011.

Saxon RR, Dake MD, Volgelzang RL și colab.: Studiu multicentric, randomizat, care compară plasarea de endoproteze acoperite cu politetrafluoretilenă expandată cu angioplastia transluminală percutanată în tratamentul bolii ocluzive a arterei femurale superficiale. J Vasc Interv Radiol 19:823, 2008.

Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J și colab.: O comparație între stenturile expandabile acoperite și goale pentru tratamentul bolii ocluzive aortoiliace. J Vasc Surg 54:1561, 2011.

Cassese S, Byrne RA, Ott I și colab.: Angioplastia cu balon acoperită cu paclitaxel versus neacoperită reduce revascularizarea leziunii țintă la pacienții cu boală arterială femoropopliteală: o meta-analiză a studiilor randomizate. Circ Cardiovasc Interv 5:582, 2012.

Micari A, Cioppa A, Vadala G și colab.: Evaluarea clinică a unui balon cu eluție de paclitaxel pentru tratamentul bolii arteriale femoropoplitee: rezultate de 12 luni dintr-un registru italian multicentric. JACC Cardiovasc Interv 5:331, 2012.

Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, și colab.: Prima experiență cu baloane cu eluție de droguri în arterele infrapoplitee: rata de restenoză și rezultatul clinic. J Am Coll Cardiol 58:1105, 2011.

Tepe G, Zeller T, Albrecht T și colab.: Livrarea locală de paclitaxel pentru a inhiba restenoza în timpul angioplastiei piciorului. N Engl J Med 358:689, 2008.

Werk M, Langner S, Reinkensmeier B și colab.: Inhibarea restenozei în arterele femoropoplitee: balon acoperit cu paclitaxel versus balon neacoperit: studiu pilot randomizat cu paclitaxel femural. Circulație 118:1358, 2008.

Tromboliza

van den Berg JC: Tromboliza pentru ocluzia arterială acută. J Vasc Surg 52:512, 2010.

Enden T, Haig Y, Klow NE și colab.: Rezultat pe termen lung după tromboliza suplimentară direcționată de cateter versus tratamentul standard pentru tromboza acută venoasă profundă iliofemorală (studiul CaVenT): un studiu controlat randomizat. Lancet 379:31, 2012.

Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL și colab.: Managementul embolismului pulmonar masiv și submasiv, trombozei venoase profunde iliofemorale și hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice: o declarație științifică de la American Heart Association. Circulație 123:1788, 2011.

Sobieszczyk P: Embolectomie pulmonară asistată de cateter. Tiraj 126:1917, 2012.

Abordări mecanice

Rogers JH, Laird JR: Prezentare generală a noilor tehnologii pentru revascularizarea extremităților inferioare. Circulație 116:2072, 2007.

Zeller T: Starea actuală a tratamentului endovascular al bolii arterelor femoro-poplitee. Vasc Med 12:223, 2007.

Banerjee S, Das TS, Abu-Fadel MS, et al: Pilot trial of cryoplasty or conventional balloon postdilatation of nitinol stents for revascularization of peripheral arterial segments: The COBRA trial. J Am Coll Cardiol 60:1352, 2012.

Lakshminarayan R, Simpson JO, Ettles DF: Angiografia prin rezonanță magnetică: Starea actuală în planificarea și urmărirea tratamentului endovascular în boala arterială a membrelor inferioare. Cardiovasc Intervent Radiol 32:397, 2009.

Keeling AN, Farrelly C, Carr JC, Yaghmai V: Considerații tehnice pentru angiografia tomografică computerizată cu multidetector al membrelor inferioare. Vasc Med 16:131, 2011.

Met R, Bipat S, Legemate DA și colab.: Performanța diagnostică a angiografiei tomografice computerizate în boala arterială periferică: o revizuire sistematică și meta-analiză. JAMA 301:415, 2009.

Montero-Baker M, Schmidt A, Braunlich S, et al: abordare retrogradă pentru ocluzii complexe poplitee și tibioperoneale. J Endovasc Ther 15:594, 2008.

Noory E, Rastan A, Schwarzwald U, et al: Recanalizarea transpopliteală retrogradă a ocluziei cronice a arterei femurale superficiale după reintrarea eșuată în timpul angioplastiei subintimale antegrade. J Endovasc Ther 16:619, 2009.

Rogers RK, Dattilo PB, Garcia JA și colab.: abordare retrogradă a recanalizării bolii tibiale complexe. Catheter Cardiovasc Interv 77:915, 2011.

Connors G, Todoran TM, Engelson BA, și colab: Revascularizarea percutanată a leziunilor arterei femurale lungi pentru claudicație: Permeabilitate peste 2,5 ani și impactul supravegherii sistematice. Catheter Cardiovasc Interv 77:1055, 2011.

Todoran TM, Connors G, Engelson BA, et al: Revascularizarea percutanată a arterei femurale pentru pacienții cu ischemie critică a membrelor: Rezultate în comparație cu pacienții cu claudicație peste 2,5 ani. Vasc Med 17:138, 2012.

Krankenbergh H, Schluter M, Steinkamp HJ și colab.: Implantarea de stent cu nitinol versus angioplastia transluminală percutanată în leziunile arterei femurale superficiale de până la 10 cm lungime: The Femoral Artery Stenting Trial (FAST). Circulație 116:285, 2007.

Boala arterelor carotide și vertebrale

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al: Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 42:227, 2011.

Rothwell PM: Stentarea carotidiană: mai riscantă decât endarterectomia și, adesea, nu este mai bună decât numai tratamentul medical. *Lancet* 375:957, 2010.

Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, et al: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotide-artery stenosis. *N Engl J Med* 363:11, 2010.

Gurm HS, Yadav JS, Fayad P și colab.: Rezultatele pe termen lung ale stentingului carotidian versus endarterectomie la pacienții cu risc ridicat. *N Engl J Med* 358:1572, 2008.

Kinlay S: Foc în gaură: Stentarea carotidiană versus endarterectomie. *Circulație* 123:2522, 2011.

Amarenco P, Labreuche J, Mazighi M: Lecții din endarterectomia carotidiană și studiile de stenting. *Lancet* 376:1028, 2010.

Ederle J, Dobson J, Featherstone RL și colab.: Stentarea arterei carotide în comparație cu endarterectomia la pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică (Studiu internațional de stenting carotidian): o analiză intermediară a unui studiu controlat randomizat. *Lancet* 375:985, 2010.

Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR și colab.: Rezultatele studiului Angioplastie protejată cu stent versus endarterectomie carotidiană (SPACE) pentru a trata stenozele simptomatice la 2 ani: un studiu multinațional, prospectiv, randomizat. *Lancet Neurol* 7:893, 2008.

Mas JL, Trinquart L, Leys D și colab.: Endarterectomie versus angioplastie la pacienții cu stenoză carotidiană severă simptomatică (EVA-3S): Rezultate de până la 4 ani dintr-un studiu randomizat, multicentric. *Lancet Neurol* 7:885, 2008.

Boala arterei subclaviei

Jenkins JS, Patel SN, White CJ și colab.: Stentarea endovasculară pentru stenoza arterei vertebrale. *J Am Coll Cardiol* 55:538, 2010.

Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM și colab.: Prognosticul vital al stenozei subclaviei. *J Am Coll Cardiol* 49:1540, 2007.

Tsyvine D, Hartzell M, Bonaca MP și colab.: Stenoza subclaviană care provoacă angină după grefarea bypassului coronarian. *Med J August* 190:331, 2009.

Zamani P, Kaufman J, Kinlay S: Sindromul de furt ischemic în urma fistulei arteriovenoase ale brațului pentru hemodializă. *Vasc Med* 14:371, 2009.

Patel SN, White CJ, Collins TJ și colab.: Tratamentul pe bază de cateter al arterelor subclavice și innominate. *Catheter Cardiovasc Interv* 71:963, 2008.

Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP și colab.: Hipertensiune rezistentă: o descoperire frecventă și de rău augur printre pacienții hipertensivi cu aterotromboză. *Eur Heart J* 34:1204, 2013.

Esler MD, Krum H, Sobotka PA și colab.: Denervarea simpatică renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament (procesul Symplicity HTN-2): un studiu controlat randomizat. *Lancet* 376:1903, 2010.

Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA și colab.: Denervarea renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: rațiunea și proiectarea studiului SYMPPLICITY HTN-3. *Clin Cardiol* 35:528, 2012.

Safian RD, Madder RD: Rafinarea abordării revascularizării arterei renale. *JACC Cardio-vasc Interv* 2:161, 2009.

Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ și colab.: Plasarea de stent la pacienții cu stenoză a arterei renale aterosclerotice și insuficiență renală: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 150:840, W150-841, 2009.

Wheatley K, Ives N, Gray R și colab.: Revascularizare versus terapia medicală pentru stenoza arterei renale. *N Engl J Med* 361:1953, 2009.

White CJ: Optimizarea rezultatelor pentru intervenția arterei renale. *Circ Cardiovasc Interv* 3:184, 2010.

Cooper CJ, Murphy RP, Cutlip DE și colab.: pentru anchetatorii CORAL: Stentarea și terapia medicală pentru stenoza arterei renale aterosclerotice. *N Engl J Med* 370:13, 2014.

Jaff MR, Bates M, Sullivan T, et al: Reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice după stentarea arterei renale la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată: Rezultatele studiului HERCULES. *Catheter Cardiovasc Interv* 80:343, 2012.

Rocha-Singh K, Jaff MR, Lynne Kelley E: Stentarea arterei renale cu urmărire cu ultrasunete duplex neinvaziv: rezultate de 3 ani din studiul RENAISSANCE cu stent renal. *Catheter Cardiovasc Interv* 72:853, 2008.

Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, et al: Utilitatea clinică a indicelui rezistiv în boala renovasculară aterosclerotică. *J Vasc Surg* 49:148, 155 e141; discuția 155, 2009.

Olin JW, Froehlich J, Gu X și colab.: Registrul Statelor Unite pentru displazie fibromusculară: rezultate la primii 447 de pacienți. *Circulație* 125:3182, 2012.

Savard S, Steichen O, Azarine A, et al: Asocierie între 2 subtipuri angiografice de displazie fibromusculară renală și caracteristici clinice. *Tiraj* 126:3062, 2012.

Boala venoasă a extremităților superioare

Engelberger RP, Kucher N: Managementul trombozei venoase profunde a extremității superioare. *Circulație* 126:768, 2012.

Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J: Practică clinică. Sindromul venei cave superioare cu cauze maligne. *N Engl J Med* 356:1862, 2007.

Canales JF, Cardenas JC, Dougherty K, Krajcer Z: Experiență cu un singur centru cu repararea endovasculară percutanată a sindromului venei cave superioare. *Cateter Cardiovasc Interv* 77:733,

2011.

Zartner P, Toussaint-Goetz N, Wiebe W, Schneider M: Intervenții vasculare la pacienții tineri supuși revizuirii stimulatorului cardiac transvenos. *Catheter Cardiovasc Interv* 78:920, 2011.

DOMENIUL PROBLEMEI

Diabet zaharat

Diabetul zaharat este un grup de boli caracterizate prin producerea insuficientă de insulină sau prin incapacitatea de a răspunde adecvat la insulină, ceea ce duce la hiperglicemie. Criteriile de diagnostic sunt rezumate în Tabelul 61-1.1 Diabetul este de obicei clasificat fie ca diabet de tip 2, caracterizat prin rezistență la insulină și deficiență relativă de insulină, reprezentând mai mult de 90% din toate cazurile de diabet, fie diabet de tip 1, caracterizat prin deficiență absolută de insulină. Având în vedere excesul și prevalența crescândă a diabetului de tip 2 și a riscului cardiovascular incremental în comparație cu diabetul de tip 1, acest capitol se concentrează pe diabetul de tip 2, cu excepția cazului în care este indicat altfel.

Diabetul este printre cele mai frecvente boli cronice din lume, afectând aproximativ 285 de milioane de adulți în 2010 (6,4% din populația adultă globală).² Incidența și prevalența crescândă a diabetului de tip 2, determinate de creșterea vârstei populației, obezitate și inactivitate fizică, agravează această povară globală mare (vezi capitolele 1 și 42), la fel ca și longevitatea pacienților cu diabet zaharat în creștere. Estimările arată că diabetul zaharat va afecta peste 430 de milioane de persoane (7,7% din populația adultă globală) până în 2030 (Fig. 61-1).

Deși din punct de vedere istoric s-a concentrat multă atenție pe prevenirea și tratamentul complicațiilor bolilor microvasculare ale diabetului (adică retinopatie, nefropatie și neuropatie), boala cardiovasculară (BCV) rămâne principala afecțiune comorbidă și principalul contributor la mortalitatea în cazul diabetului zaharat - cel mai frecvent sub formă de boală coronariană (CHD), dar și în riscul incremental asociat cu boala vasculară, diabet și insuficiență vasculară cerebrală (per diabet și insuficiență cardiacă cerebrală). Din

aceste motive, eforturile continue pentru atenuarea riscului de BCV în diabet rămân un imperativ global de sănătate publică.

Ateroscleroza

Comparativ cu persoanele nediabetice, pacienții cu diabet au un risc crescut de două până la patru ori pentru dezvoltarea și decesul din cauza CHD3 (Fig. 61-2). Deși studii mai vechi au sugerat un risc de BCV asociat diabetului similar cu cel pentru pacienții nediabetici cu un infarct miocardic (IM) anterior, observații mai recente din studiile clinice, inclusiv pacienți cu diabet, sugerează un risc substanțial mai scăzut de BC, reflectând cel mai probabil eficacitatea intervențiilor terapeutice contemporane.⁴⁻⁶

Diabetul este asociat cu un risc crescut de IM. În spectrul evenimentelor de sindrom coronarian acut (SCA), în care diabetul poate afecta mai mult de unul din trei pacienți^{7,8}, cei cu diabet au rezultate BCV mai proaste după evenimentele SCA⁹ (vezi capitolele 51 până la 53). În ciuda îmbunătățirilor generale ale rezultatelor în ultimele decenii pentru pacienții cu și fără diabet, gradientul de risc asociat diabetului a persistat⁹ (Fig. 61-3), deși amploarea riscului incremental de mortalitate în spital asociat cu diabetul zaharat după un eveniment SCA a scăzut în ultimul deceniu⁸ (Fig. 61-4). Mai mult, asocierea gradată a riscului crescut observat cu diabetul în cadrul SCA se extinde la valorile glucozei în intervalul mult sub pragul diabetului, reflectate fie de valorile glucozei la momentul prezentării, fie de cele observate pe parcursul spitalizării¹⁰ (Fig. 61-5).

În plus față de CHD, diabetul crește riscul de accident vascular cerebral și de boli cerebrovasculare și arteriale periferice. Diagnosticul de diabet prezintă un risc de accident vascular cerebral de două ori mai crescut în comparație cu persoanele nediabetice (vezi capitolul 59). Hiperglicemia afectează aproximativ unul din trei pacienți cu accident vascular cerebral acut și este asociată cu un risc crescut de două până la șase ori pentru rezultate clinice adverse după accident vascular cerebral.¹¹ Dintre pacienții cu boală arterială periferică simptomatică, prevalența diabetului zaharat variază de la 20% la 30% și reprezintă aproximativ 50% din toate amputațiile la nivelul extremităților inferioare (cap.58e).

Insuficiență cardiacă

În mediul ambulatoriu, diabetul este asociat în mod independent cu un risc crescut de IC de două până la cinci ori față de cel la persoanele fără diabet, cuprinzând atât IC sistolică, cât și IC diastolică, iar pacienții cu diabet au rezultate mai proaste odată ce IC s-a dezvoltat. În plus, diabetul se asociază cu un risc crescut de IC în cadrul evenimentelor SCA. Factorii multipli care cresc riscul de IC în diabet includ tulburările miocardice ischemice, metabolice și funcționale.¹³

BOALA CORONARĂ LA PACIENTUL CU DIABET

Considerații mecanice care leagă diabetul și ateroscleroza

Factorii tradiționali de risc pentru CHD, cum ar fi hipertensiunea arterială, dislipidemia și grupul de adipozitate la pacienții cu diabet (vezi capitolele 42-45) — dar această grupare nu ține cont în totalitate de riscul crescut observat la pacienții cu diabet, cu numeroase alte mecanisme implicate¹⁴ (Tabelul 61-2).

Mecanismele prin care hiperglicemia crește riscul de BCV rămân puțin înțelese, dar având în vedere asocierile clare dintre severitatea hiperglicemiei și riscul de BCV atât la tipul 1, cât și la tipul 2.

VII

TABELUL 61-1 Criteriile de diagnosticare ale Asociației Americane de Diabet pentru diabetul zaharat

Boli cardiovasculare aterosclerotice

Glicemia plasmatică a jeun > 7,0 mmol/litru (126 mg/dL)

sau

Glucoză plasmatică de 2 ore > 11,1 mmol/litru (200 mg/dL) în timpul testului standardizat de toleranță la glucoză orală de 75 g

sau

Simptome de hiperglicemie plus glucoză plasmatică fără repaus alimentar > 11,1 mmol/litru (200 mg/dL)

sau

HbA1c > 6,5%

Modificat de la Asociația Americană de Diabet: Diagnostic și clasificare a diabetului zaharat. Diabetes Care 2010 33(Suppl 1):S62, 2010.

DIABET DIABET

TABELUL 61-2 Exemple de mecanisme implicate în boala vasculară diabetică

DIABET DIABET

AG Es = produse finale de glicație avansată; ICAMs = molecule de adeziune intracelulare; IL = interleukină; mCp = proteina chemoattractantă a monocitelor; NF = factor nuclear; RAG E = receptor pentru produsele finale de glicație avansată; VCAMs = molecule de adeziune a celulelor vasculare.

Modificat din Orasanu G, Plutzky J: Continuum patologic al bolii vasculare diabetice. J Am Coll Cardiol 53:S35, 2009.

FIGURA 61-2 Ratele de mortalitate ajustate în funcție de vârstă (sus) și BCV (jos) în rândul participanților la studiul Framingham Heart Study cu și fără diabet zaharat, în funcție de sex și perioadă de timp. Barele roz reprezintă perioada anterioară (1950-1975); barele albastre reprezintă perioada ulterioară (1976-2001). Notă: barele indică intervale de încredere de 95%. Tarifele sunt ajustate în funcție de vârstă la intervale de 10 ani. (Din Preis SR, Hwang SJ, Coady S și colab.: Tendințe în mortalitatea prin toate cauzele și bolile cardiovasculare în rândul femeilor și bărbaților cu și fără diabet zaharat în Framingham Heart Study, 1950 până în 2005. Circulation 119:1728, 2009.)

GRUPĂ DE VÂRĂ 20-39 40-59 60-79

(ani)

FIGURA 61-1 Numărul estimat de adulți cu diabet zaharat în 2010 și proiectat pentru 2030 stratificat pe grupe de vârstă, cu proiecții pentru populația globală globală și pe categorii de țări dezvoltate și în curs de dezvoltare. (Din Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ: Estimări globale ale prevalenței diabetului zaharat pentru 2010 și 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87:4, 2010.)

cu infarct miocardic acut. Arch Intern Med 169:438, 2009.)

diabet, probabil influențează direct dezvoltarea, progresia și instabilitatea aterosclerozei.¹⁴ Principalele perturbații vasculare legate de hiperglicemie includ disfuncția vasomotorie endotelială, efectele vasculare ale produselor finale de glicare avansată, efectele adverse ale acizilor grași liberi circulanți și inflamația sistemică crescută. În plus, efectele pernicioase ale hipoglicemiei care complică terapia diabetului, dezechilibrul simpatovagal datorat neuropatiei autonome diabetice și efectele vasculare ale expunerii constitutive la exces de insulină pot contribui și mai mult la riscul aterosclerotic.

Disfuncția vasomotorie endotelială, un semn distinctiv al bolii vasculare diabetice, este asociată cu hipertensiune arterială crescută și rezultate adverse BCV. Nenumăratele mecanisme care contribuie la disfuncția endotelială includ biologia anormală a oxidului nitric, creșterea endotelinei și angiotensinei II și activitate redusă a prostacilinei (adică prostaglandinei I₂), toate acestea contribuind la controlul anormal al fluxului sanguin. În cadrul evenimentelor SCA, fenomenul de nereflux după intervenția percutanată care reflectă disfuncția endotelială acută apare mai frecvent în prezența hiperglicemiei, independent de starea diabetului și poate contribui la creșterea riscului miocardic, ducând la infarcte mai mari, aritmie crescută și funcție sistolică mai proastă.

Anomaliile metabolismului lipidic contribuie, de asemenea, la creșterea riscului de ateroscleroză asociat diabetului (vezi capitolele 42 și 45). Nivelurile ridicate de trigliceride,

concentrația scăzută de lipoproteine de înaltă densitate (HDL) și particulele aterogene mici dense de lipoproteine de joasă densitate (LDL) caracterizează dislipidemia diabetică și fiecare poate contribui la dezvoltarea și progresia accelerată a aterosclerozei.

Perturbațiile în căile de coagulare și fibrinolitice și în biologia trombocitelor se adaugă la riscul vascular de diabet, producând un mediu protrombotic constitutiv.¹⁵ Aceste anomalii includ creșterea factorului tisular circulant, factorul VII, factorul von Willebrand și inhibitorul de activare a plasminogenului 1, cu niveluri scăzute de antitrombină III și tulburări de agregare a proteinei C, agregare a plăcii, tulburări de activare a morfologiei, agregarea plăcii, și durata de viață contribuie în continuare la creșterea potențialului trombotic, precum și la accelerarea aterosclerozei.

Inflamația sistemică crescută prefigurează un risc crescut pentru diabet și boala aterosclerotică diabetică, iar diabetul este asociat cu stres oxidativ crescut și acumularea de produse finale de glicaj avansată. De exemplu, diabetul zaharat este asociat cu placă aterosclerotică bogată în lipide și conținut crescut de celule inflamatorii, expresie crescută a factorului tisular și expresie crescută a receptorului pentru produsele finale de glicaj avansată, producând plăci cu caracteristici de risc mai mare atât în arterele coronare, cât și în arterele carotide.¹⁴

Prevenirea bolilor coronariene și a complicațiilor acesteia în contextul diabetului zaharat Intervențiile terapeutice ale stilului de viață rămân piatra de temelie a prevenirii complicațiilor aterosclerotice asociate diabetului. După cum recomandă Asociația Americană de Diabet (ADA) și Asociația Americană a Inimii (AHA), obiectivele generale ale stilului de viață terapeutic includ abstinența fumatului, cel puțin 150 de minute de activitate aerobă de intensitate moderată pe săptămână și recomandări nutriționale pentru controlul greutateii și compoziția dietei. beneficii.^{18,19}

Dincolo de stilul de viață, strategiile farmacologice reduc în mod eficient riscul de BCV în diabet.^{16,17,20} Astfel de intervenții includ controlul asiduu al tensiunii arteriale și al lipidelor pentru toți pacienții, iar pentru pacienții cu cel mai mare risc, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) independenți de tensiunea arterială și, de asemenea, aspirina zilnică. atenuarea riscurilor rămân mai puțin robuste.^{16,21,22}

Diabetul de tip 2 este asociat cu un model caracteristic de dislipidemie, revizuit în detaliu în capitolul 45. Fiecare componentă a profilului dislipidemie diabetice este asociată în mod independent cu riscul de BCV, incluzând creșterea particulelor mici și dense de LDL, creșterea concentrației de apolipoproteină B, creșterea trigliceridelor și scăderea colesterolului HDL. În ciuda cercetărilor ample în modificarea nivelurilor de trigliceride și colesterol HDL cu o varietate de agenți farmacologici, influența netă asupra riscului de BCV a acestor strategii rămâne incertă, iar tratamentul cu statine rămâne piatra de temelie a intervenției terapeutice cu lipide la pacienții cu diabet (vezi și capitolul 42).

Statine

Ghidurile contemporane pentru managementul dislipidemiei diabetice se concentrează pe utilizarea medicamentelor cu statine,^{16,17,23} cu metaanalize ale studiilor clinice randomizate care au înrolat un număr mare de pacienți cu diabet, care dă estimări ale numărului necesar pentru a trata pentru a preveni o complicație adversă majoră a BCV peste 5 ani în cadrul diabetului zaharat: 39 și prevalență pentru pacienții cu BC924.

Recomandările multor societăți profesionale contemporane nu necesită creșterea colesterolului LDL ca o cerință pentru inițierea unei statine, sfătuind o astfel de terapie la toți pacienții cu diabet zaharat peste 40 de ani cu unul sau mai mulți factori BCV, sau mai tineri în cadrul unei BCV predominante, susținând o țintă de reducere a LDL mai mică de 100 mg/dl de la 100 mg/dl la 4035% de la 1003% la 4035% sau 403%. Țintă opțională, mai intensivă a fost aprobată pentru pacienții cu diabet zaharat de colesterol LDL sub 70 mg/dL și colesterol non-HDL mai mic de 100 mg/dL.¹⁷

Ghidul AHA/ACC pentru lipide din 2013 recomandă tratamentul cu statine pentru persoanele cu diabet cu vârste cuprinse între 40 și 75 de ani, cu niveluri de colesterol LDL între 70 și 189 mg/dL, chiar dacă nu au avut un eveniment cardiovascular anterior. Acest ghid nu recomandă nivelurile țintă de LDL (vezi secțiunea Ghid care urmează capitolului 42).²³ Ghidul din 2013 sugerează că la pacienții intoleranți la statine o opțiune secundară este adăugarea unui alt agent de modificare a lipidelor, cum ar fi ezetimibil, lianți ai acizilor biliari, derivați ai acidului fibric, ulei de pește sau niacină. Eficacitatea netă CVD și siguranța generală asociate cu o astfel de terapie suplimentară, totuși, rămân nefondate.

Cele mai recente linii directoare de la AHA și Colegiul American de Cardiologie (ACC) susțin prescrierea medicamentelor cu statine și intensitatea bazată pe riscul estimat de 10 ani pentru boală vasculară aterosclerotică,²³ independent de concentrațiile de colesterol LDL sau țintele terapeutice specificate pentru colesterolul LDL sau colesterolul non-HDL. Pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2, terapia cu statine de intensitate moderată este aprobată pentru toți pacienții cu diabet zaharat care depășește 7,5% risc estimat la 10 ani pentru complicații cardiovasculare aterosclerotice. Aceste linii directoare descurajează, de asemenea, terapiile suplimentare de modificare a lipidelor, rezervându-le utilizarea pentru pacienții cu intoleranță la statine.

Terapia cu statine în doză intensivă versus doză moderată reduce riscul cardiovascular în continuare,²⁴ dar o meta-analiză mare și analize ale datelor din mai multe studii clinice randomizate au identificat un risc crescut de diabet nou debut asociat cu terapiile cu statine în doză intensivă în comparație cu placebo sau tratamentul standard (revizuit în detaliu în capitolul 42).²⁵ glicemie, din cauza unor mecanisme necunoscute. Dacă terapia cu statine în doză intensivă afectează negativ controlul glicemiei în rândul pacienților cu diabet zaharat, rămâne incert. Având în vedere influența favorabilă puternică a terapiei cu statine în reducerea riscului de BCV, totuși, riscul incremental observat de diabet incident nu ar trebui să descurajeze utilizarea agresivă a terapiei cu statine în doză intensivă la pacienții eligibili cu diabet.

Acizi grași Omega-3

În măsura în care acizii grași omega-3 (vezi capitolele 45 și 46) pot reduce trigliceridele circulante cu până la 40%, astfel de preparate – în principal preparate cu ulei de pește în uz clinic – sunt deosebit de promițătoare în tratamentul dislipidemie diabetice. În plus, în absența interacțiunilor raportate cu statinele, uleiul de pește este deosebit de atractiv ca terapie suplimentară la statine dacă se dorește o reducere progresivă a trigliceridelor odată ce obiectivele de colesterol LDL au fost atinse cu terapia cu statine. O serie de studii clinice randomizate au demonstrat efecte benefice asupra rezultatelor BCV cu ulei de pește, cum ar fi datele dintr-o subanaliză a 4565 de pacienți cu glicemie a jeun afectată sau diabet care au participat la Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS), un studiu randomizat care compară tratamentul cu 1800 mg de eicosatin și acid simtatin (EPA) pe zi. singur.²⁶ În acest subgrup, tratamentul cu EPA a conferit o reducere de 22% a riscului ($P = 0,048$) pentru evenimentele adverse majore BCV, comparativ cu simvastatină în monoterapie. Dar rezultatele ulterioare ale studiului randomizat Reducerea rezultatului cu o intervenție inițială Glargine (ORIGIN) au contestat aceste constatări. În ORIGIN, 12.536 de pacienți cu glucoză a jeun afectată, toleranță alterată la glucoză sau diabet au fost desemnați aleatoriu să primească fie o capsulă de 1 g care conține cel puțin 900 mg (90% sau mai mult) de esteri etilici de acizi grași n-3, fie o capsulă care conține 1 g de ulei de măsline zilnic. Pe o perioadă mediană de urmărire de

ani, nu a avut loc nicio reducere semnificativă a rezultatului primar cu tratamentul cu acizi grași n-3 față de control (9,1% față de 9,3%, respectiv; $P = 0,72$), cu un total de 1155 de evenimente de deces cardiovasculare de analizat - dând o putere statistică substanțială. De remarcat, în contrast cu studiul JELIS, doza totală de acizi grași n-3 utilizată în studiul ORIGIN a fost semnificativ mai mică (1800 mg față de 900 mg, respectiv); formula de ulei de pește din ORIGIN conținea un amestec de acid docosahexaenoic (DHA) (aproximativ 45%) și EPA, în timp ce studiul JELIS a folosit o formulă numai de EPA, iar comparatorul din ORIGIN nu a fost un placebo adevărat, ci o capsulă care conține 1 g de ulei de măsline luat zilnic. Gradul în care aceste contraste au contribuit la diferitele rezultate observate rămâne neclar. După cum indică datele acumulate, uleiul de pește rămâne un adjuvant rezonabil al terapiei cu statine la pacienții cu diabet zaharat sau care au niveluri extrem de ridicate de trigliceride (>500 mg/dL), pentru a atenua complicațiile hipervâscozității.

Derivați de acid fibrin (fibrati)

Fibrații sunt agoniști ai receptorului alfa activat de proliferatorul peroxizomului regulator transcripțional nuclear (PPAR- α) care scad trigliceridele și cresc modest colesterolul HDL. Deși afectează în mod favorabil două dintre anomaliile fundamentale ale dislipidemie diabetice, efectele nete ale BCV ale acestei clase de medicamente rămân incerte. Studiile randomizate ale gemfibrozil versus placebo au demonstrat eficacitatea la subiecții cu diabet zaharat, dar aceste studii au fost efectuate înainte ca utilizarea statinelor să devină răspândită în populațiile studiate, iar un risc crescut de miopatie limitează utilizarea gemfibrozilului cu statine. Ulterior, studiul Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) a evaluat efectul BCV al fenofibratului comparativ cu placebo la o populație de 9795 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nu a arătat nicio reducere

semnificativă statistic a obiectivului principal de deces coronarian sau IM nonfatal, în ciuda acumulării de 544% pentru evaluarea rezultatului primar (risc 5,92%; [HR], 0,89 [interval de încredere 95% {CI}, 0,75 până la 1,05]).²⁸ Scăderea predominantă a utilizării statinei în brațul placebo poate să fi contribuit la acest rezultat negativ, dar în epoca actuală, când statinele sunt indicate pentru toți pacienții eligibili pentru studiul FIELD, rezultatele studiului au riscul de generalizare limitat al terapiei CV și provocării de atenuare a fenigfibratei. În studiul cu lipide ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), finalizat mai recent, care a inclus 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular ridicat, fenofibratul în comparație cu placebo, fiecare adăugat la terapia de fond cu simvastatină, nu a reușit, de asemenea, să producă îmbunătățiri semnificative ale rezultatelor adverse majore, în ciuda acumulării primare a evenimentelor cardiovasculare, a evenimentelor cardiovasculare și a riscului cardiovascular. accident vascular cerebral.²⁹

Fibrații rămân o opțiune pentru pacienții cu intoleranță la medicamentele cu statine, pentru hipertrigliceridemia izolată la pacienții diabetici cu risc de BCV altfel scăzut și ca terapie suplimentară la monoterapie cu statine maxim tolerată atunci când pacienții nu ating obiectivele terapeutice (cu recunoașterea unui risc crescut de miopatie).

Gemfibrozilul nu trebuie adăugat niciodată la terapia cu statine din cauza unui risc inacceptabil de complicații musculare. Deși studiile individuale nu au reușit să demonstreze în mod concludent un beneficiu al fibraților asupra riscului de BCV, o meta-analiză a datelor publicate sugerează îmbunătățiri modeste, dar semnificative ale rezultatelor cardiovasculare compozite și componente, cu sau fără terapie de fond cu statine. terapie – o ipoteză care așteaptă confirmarea într-un studiu randomizat dedicat.

niacina

Niacina este un modulator puternic al metabolismului lipidic (deși mecanismul de acțiune rămâne prost înțeles) și are cel mai mare efect dintre medicamentele disponibile în prezent asupra creșterii HDL-colesterolului, în timp ce scade trigliceridele. Dar efectele nete ale BCV și siguranța niacinei, în special în contextul terapiei de fond cu statine, rămân nedeterminate. Ca și în cazul fibraților, setul de date acumulat privind efectele nete ale niacinei asupra BCV rămâne limitat în primul rând de studii relativ mici, cu rate substanțiale de abandon; o metaanaliză recentă a estimat o reducere de 27% a riscului relativ asociat cu niacină în absența terapiei de fond cu statine.

Două studii randomizate pe scară largă au evaluat recent eficacitatea și siguranța BCV incrementală a niacinei adăugate la terapia cu statine, comparând formulările de niacină față de placebo, fiecare adăugată la terapia de bază cu simvastatină. În cadrul studiului sponsorizat de National Institutes of Health (NIH) - Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH), 3414 de pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită au fost repartizați aleatoriu unui tratament orb cu niacină cu eliberare prelungită la 12000000 mg, 12000000 mg/zi rezultatul primului studiu al primului eveniment de deces din CHD, infarct miocardic nefatal, accident vascular cerebral ischemic, spitalizare pentru un SCA sau

revascularizare coronariană sau cerebrală determinată de simptome.³¹ Toți pacienții au primit simvastatină, 40 până la 80 mg/zi, plus ezetimib 10 mg/zi dacă este necesar, pentru a menține un nivel LDL/colesterol de 80 mg/40 mg/zi. Acest studiu a fost oprit prematur, cu o urmărire medie de 3 ani, din cauza inutilității intervenției asupra rezultatului primar pentru niacină versus placebo (16,4% față de 16,2%, respectiv; $P = 0,79$), în contextul unui exces numeric nesemnificativ pentru accidentul vascular cerebral ischemic la pacienții cu niacină față de brațul placebo (16,4% față de 16,2%, respectiv $P = 189$; Observațiile în rândul subgrupului de 1158 de pacienți înrolați cu diabet zaharat au fost similare cu rezultatele generale ale studiului, fără interacțiuni statistice observate.

Studiul Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) a înrolat 25.673 de pacienți cu boală vasculară aterosclerotică prevalentă repartizați aleatoriu unui tratament orb cu comprimat combinat de niacină/loropirant cu eliberare prelungită (ER) sau placebo, ambele adăugate la fondul terapiei primare cu simvasi2 sau ezitină. Criteriul final al studiului a fost timpul până la primul eveniment de moarte coronariană, IM non-fatal, accident vascular cerebral sau revascularizare coronariană, fără nicio diferență semnificativă observată între grupurile randomizate la ER niacină/loropirant față de placebo (14,5% față de 15,0%; $P = 0,29$), deși pentru obiectivul final de componentă de reducere vasculară 1% reducere coronariană semnificativă 1% niacină/loropirant față de placebo (4,6% față de 5,2%; $P = 0,04$). Eficacitatea comparativă în subgrupul de pacienți cu diabet zaharat la intrarea în studiu ($n = 8299$ [32%]) s-a conformat cu rezultatele generale ale studiului, cu o valoare P de interacțiune de 0,98. De îngrijorare considerabilă, riscul de evenimente adverse a crescut semnificativ cu ER niacină/loropirant, inclusiv un risc absolut semnificativ statistic de 3,7% crescut pentru evenimente hiperglicemice și hipoglicemice în rândul pacienților cu diabet zaharat și un risc absolut crescut de 1,8% (27% relativ) pentru diabet incident cu niacină/loropirant (9,1% față de 7,1%, 7,1%, 7,1% IC 7,1%) 1.41)).

La fel ca fibratii, niacina rămâne o opțiune pentru pacienții cu intoleranță la statine, pentru hipertrigliceridemia izolată la pacienții diabetici cu risc de BCV altfel scăzut și ca terapie suplimentară la monoterapie cu statine maxim tolerată, deși rezultatele studiului AIM-HIGH și HPS2-THRIVE contestă ultima aplicare. Datele actuale nu susțin utilizarea niacinei ca supliment la terapia cu statine la pacienții care ating nivelurile țintă de colesterol LDL.

Managementul hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială (vezi capitolul 44) afectează aproximativ 70% dintre pacienții diabetici (de două ori rata observată la subiecții non-diabetici), cu o asocieri puternică și gradată între tensiunea arterială și rezultatele adverse cardiovasculare³³ (Fig. 61-6). În acest context, numeroase clase de medicamente antihipertensive reduc riscul diabetic de BCV,³⁴ și având în vedere beneficiile puternice atât pentru complicațiile bolilor macrovasculare, cât și microvasculare, managementul tensiunii arteriale are o mare importanță în această populație cu risc ridicat. În plus, țintele tensiunii arteriale pentru pacienții cu diabet zaharat sunt mai agresive decât pentru populația generală, cu un obiectiv de mai puțin de 130/80 mm Hg pentru pacienții cu diabet care pot tolera un astfel de

management agresiv fără o povară clinică nejustificată și un obiectiv de sub 140/80 pentru toți ceilalți.^{16,17}

Antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II (BRA) au devenit pietrele de temelie ale terapiei hipertensiunii în diabet datorită efectelor favorabile demonstrate pe scară largă asupra nefropatiei diabetice și a rezultatelor BCV, precum și efectelor lor modeste favorabile asupra măsurilor metabolismului glucozei.

INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI. Datele din studiile randomizate cu pacienți cu și fără hipertensiune arterială susțin recomandarea pentru inhibitorii ECA ca agenți de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în cadrul diabetului zaharat. De exemplu, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE),³⁶ care a comparat ramipril (10 mg pe zi) cu placebo la pacienții cu risc crescut de BCV, ramiprilul a fost superior placebo în subgrupul de diabet zaharat de 3577 de pacienți HOPE pentru rezultatul primar de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral (25% reducere a riscului relativ), [RRR.0004]; (24% RRR; P = 0,027). Observații similare derivă din subanaliza diabetului a studiului EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease) studiului,³⁷ care a testat perindopril versus placebo; estimarea punctuală a efectului tratamentului cu perindopril în comparație cu placebo, o reducere a riscului relativ de 19% în rândul celor 1502 participanți cu diabet, seamăna cu reducerea de 20% a riscului observată în studiul general. Pe baza acestor rezultate și a susținerii unei meta-analize a datelor din studiile raportate³⁴, inhibitorii ECA sunt recunoscuți ca agenți de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în cadrul diabetului și ar trebui să fie luați în considerare pentru toți pacienții diabetici cu BCV prevalentă sau o grupare a factorilor de risc de BCV.^{16,17}

BLOCANTE DE RECEPTORI ANGIOTENSIN II. Datele privind rezultatele cardiovasculare pentru ARB sunt mult mai puțin solide decât pentru inhibitorii ECA, în special la pacienții cu diabet. Studiul Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) a înrolat 5926 de pacienți cu intoleranță la inhibitorii ECA, repartizați aleatoriu pentru a primi telmisartan (80 mg pe zi) sau placebo, inclusiv 2118 pacienți cu diabet zaharat³⁸. compusul primar al morții cardiovasculare, IM, accident vascular cerebral și spitalizare IC (HR, 0,92 [95% CI, 0,81 până la 1,05]), dar a redus semnificativ compozitul secundar deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral (HR, 0,87 [95% CI, 0,76 până la 1,00]). Deși analizele subgrupurilor nu au avut putere statistică, estimările punctuale ale efectului atât pentru rezultatele primare, cât și pentru cele secundare cheie au fost semnificativ atenuate la subgrupul de pacienți cu diabet. Ghidurile ADA și AHA au aprobat ARA și inhibitori ai ECA cu niveluri similare de recomandare,^{16,17} dar cu puține dovezi disponibile cu privire la efectele ARB asupra rezultatelor BCV, inhibitorii ECA ar trebui să rămână agenți de primă linie, cu

ARA rezervați pacienților care nu pot tolera inhibitorii ECA din cauza tusei, angioedemului sau erupției cutanate.

Blocante ale canalelor de calciu

Blocanții canalelor de calciu dihidropiridină sunt, în general, bine tolerați și scad efectiv tensiunea arterială. Analize de date pentru

subseturile de diabet din studiile clinice randomizate sugerează o amplitudine a beneficiului clinic BCV similar sau mai mare decât cel observat în cohortele nondiabetice, inclusiv evaluări ale nitrendipină, nisoldipină și amlodipină. blocante ale canalelor de calciu față de inhibitorii ECA, inhibitorii ECA oferă rezultate superioare.

Blocante beta

Antagoniștii receptorilor beta-adrenergici (beta-blocante) sunt o altă componentă cheie a reducerii eficiente a riscului de BCV în diabet. La începutul utilizării clinice, beta-blocantele au fost considerate a fi relativ contraindicate în cazul diabetului zaharat din cauza preocupărilor legate de mascarea simptomelor hipoglicemiei și a efectelor adverse asupra metabolismului glucozei și lipidelor. Rezultatele studiilor privind rezultatele BCV au atenuat aceste preocupări și susțin beneficiul beta-blocantelor pentru pacienții cu diabet zaharat în ambulatoriu cronic⁴⁰ și în populația post-SCA.⁴¹ În plus, efectele metabolice ale diferitelor beta-blocante pot diferi: cu beta-blocante noncardioselective care au și proprietăți de blocare a receptorilor alfa, deși efectele diferențiale ale markerilor metabolici pot fi îmbunătățite, deși efectele diferențiale ale acestor markeri metabolici se pot îmbunătăți. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate susține utilitatea beta-blocantelor în tratamentul pacienților cu diabet zaharat.³⁴

Diuretice tiazidice

Preocuparea cu privire la efectele adverse glicemice și trigliceridemice ale clasei de medicamente diuretice tiazidice - inclusiv hidroclorotiazidă, clortalidonă, indapamidă și bendroflumetiazida - are

a dus la un anumit grad de ezitare în ceea ce privește utilizarea acestor medicamente la pacienții diabetici. De remarcat, totuși, studiile randomizate cu diuretice tiazidice care au inclus un număr substanțial de pacienți cu diabet au demonstrat în mod constant beneficii BCV. Într-o subanaliză a studiului Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT), efectele BCV ale clortalidonei în comparație atât cu lisinopril, cât și cu amlodipină au fost similare la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență a glicemiei a jeun, în ciuda creșterilor modeste, dar semnificative din punct de vedere statistic, ale consumului de diabet zaharat incidental asociate cu clortalidonea metadonei. a susținut beneficiile diureticelor tiazidice în tratamentul pacienților cu diabet.³⁴

Terapie combinată pentru hipertensiune arterială

Pe lângă faptul că demonstrează eficacitatea medicamentelor individuale, studiile au demonstrat și beneficiile terapiei antihipertensive combinate la pacienții cu diabet. În studiul Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE), care a comparat terapia combinată cu perindopril plus indapamidă versus placebo la 11140 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, terapia combinată a fost asociată cu o reducere relativă de 9% a

AVC LETAL ȘI NEFATAL

1 1 1 1 1 1

110 120 130 140 150 160 170

PRESIUNEA SISTOLICA MEDIA ACTUALIZATA (mm Hg)

un rezultat primar compozit care combină obiectivele bolii microvasculare și macrovasculare, comparativ cu placebo. În anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Group (ASCOT-BPLA),⁴⁴ care a repartizat aleatoriu pacienții la tratament cu amlodipină, cu perindopril adăugat la nevoie, sau atenolol cu bendroflumetiazid adăugat la nevoie, combinația amlodipină-perindopril a produs o reducere relativă semnificativă a riscului ($P = 0,002$) semnificativă. Rezultatele BCV la cei 923 de pacienți cu diabet zaharat, în comparație cu atenolol-bendroflumetiazida. În cele din urmă, în studiul Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)³⁹, în care toți pacienții au fost tratați cu benazepril, cu randomizare pentru a adăuga amlodipină versus hidroclorotiazidă în asociere, tratamentul cu benazeprilamlodipină versus hidroclorotiazide a fost asociat cu 2% reducere de benazeprilamlodipină. În rezultatele BCV în rândul celor 6946 de pacienți cu diabet (60,4% din cohorta de studiu; $P = 0,003$). Prin urmare, în combinație cu diuretice tiazidice și cu amlodipină, inhibitorii ECA sunt asociați cu rezultate îmbunătățite ale BCV, asocierea cu amlodipină dovedindu-se superioară în comparație directă.

Țintele tensiunii arteriale pentru pacienții cu diabet

Având în vedere riscul crescut de BCV asociat cu hipertensiunea arterială în diabetul zaharat și asocierea gradată clar demonstrată între reducerea tensiunii arteriale și riscul BCV, datele observaționale sugerează că pacienții cu diabet zaharat constituie o populație specială care necesită un control mai agresiv al tensiunii arteriale (vezi, de asemenea, Capitolul 44 și secțiunea Ghid de la sfârșitul acestui capitol). Studiile clinice randomizate recente au susținut, în general, acest concept, inclusiv studiul ACCORD, sponsorizat de Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI), în care 4733 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular ridicat au fost repartizați aleatoriu pentru tratament pentru a atinge obiectivele de presiune sistolică de sub 120 mm Hg sau mai puțin de 145 mm Hg, comparativ cu 145 mm Hg și mai puțin intensiv. brațe, estimarea punctuală a unei

reduceri de 12% a riscului relativ în obiectivul final compozit primar de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral nu a reușit să atingă semnificația statistică (HR, 0,88 [95% CI, 0,73 până la 1,06]); un control mai intens a fost asociat cu o reducere semnificativă de 41% a accidentului vascular cerebral (HR, 0,59 [95% CI, 0,39 până la 0,89]). De notat, la momentul randomizării, când ghidurile clinice au aprobat ținte de tensiune arterială sistolică mai mici de 130/80 mm Hg, tensiunea arterială medie la intrarea în studiu a fost de 139/76 mm Hg în această cohortă cu risc ridicat. În timpul studiului, presiunea sistolică medie atinsă în brațul cu sub 120 mm Hg a fost de 119,3 mm Hg, în contrast cu o medie de 133,5 mm Hg la pacienții alocați aleatoriu la o țintă de sub 140 mm Hg, necesitând o medie de 3,4 și, respectiv, 2,3 medicamente. Prin urmare, deși studiul nu a reușit să dovedească beneficiul unui control mai intens al tensiunii arteriale față de țintele contemporane, presiunile atinse în grupul mai puțin intensiv au scăzut destul de aproape de astfel de ținte, iar în contextul unor rezultate secundare favorabile fără semnale prohibitive de siguranță observate, ținta actuală de sub 130/80 mm Hg pare prudentă pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat, fără un control imperativ mai clar.

Bangalore și colegii săi au analizat 13 studii randomizate cu 37.736 de participanți pentru a evalua obiectivele țintă a tensiunii arteriale pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2, glicemie insuficientă (IPG) sau intoleranță la glucoză (IGT)⁴⁶. 0,90; $P < 0,05$) și o reducere de 17% a accidentului vascular cerebral, comparativ cu nivelurile standard de control al tensiunii arteriale (< 140 mm Hg). De asemenea, a fost asociată cu o creștere de 20% a evenimentelor adverse grave, inclusiv o creștere de 17 ori a hipotensiunii și o creștere de 10 ori a hiperkaliemiei. Controlul intensiv al tensiunii arteriale nu a îmbunătățit rezultatele cardiace, renale sau retiniene față de cele obținute cu controlul standard al tensiunii arteriale. Analiza de metaregresie a arătat o reducere continuă a riscului de accident vascular cerebral cu o presiune sistolică mai mică de 120 mm Hg, dar la niveluri sub 130 mm Hg, evenimentele adverse grave au crescut cu 40%, fără beneficii observate pentru rezultatele renale, retiniene sau cardiace. Anchetatorii au concluzionat că, pe baza dovezilor disponibile, un obiectiv de tratament al presiunii sistolice de 130 până la 135 mm Hg este acceptabil. Deși riscul de accident vascular cerebral a continuat să scadă cu obiective mai agresive, riscul de evenimente adverse legate de tratament a crescut substanțial, fără niciun beneficiu în ceea ce privește riscul altor evenimente macrovasculare sau microvasculare.

Pentru a explora în continuare relațiile epidemiologice dintre intensitatea controlului tensiunii arteriale obținute și rezultatele cardiovasculare, Redon și colegii săi au efectuat analize post-hoc ale studiului Telmisartan în curs de monoterapie și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).⁴⁷ În studiu, 25.584 de pacienți, inclusiv 9.603 cu diabet zaharat, au fost repartizați aleatoriu sau aleatoriu la tratament cu telmisartan sau ramipril. observat pentru o perioadă medie de urmărire de 4,8 ani. Obiectivul principal, un compus de deces cardiovascular, IM non-fatal, accident vascular cerebral nefatal și spitalizare IC, a apărut la 20,2% dintre pacienții cu diabet și 14,2% dintre pacienții fără diabet. Pacienții cu diabet au avut un risc semnificativ crescut cu 48% din punct de vedere statistic pentru obiectivul principal, precum și riscuri semnificativ crescute din punct de vedere statistic pentru obiectivul component al morții cardiovasculare, IM, accident

vascular cerebral și spitalizare IC congestivă. Relația dintre tensiunea arterială atinsă și riscul cardiovascular general a arătat modele similare la participanții cu și fără diabet, deși diabetul a schimbat relația dintre evenimentele cardiovasculare în sus la orice nivel de tensiune arterială atins. La pacienții cu și fără diabet, o reducere progresivă mai mare a presiunii sistolice a însoțit o reducere a riscului de rezultat primar, dar numai dacă presiunea inițială a variat între 143 și 155 mm Hg (cu excepția accidentului vascular cerebral). În ceea ce privește rezultatele fatale și nefatale, cu excepția evenimentelor de accident vascular cerebral, reducerea presiunii sistolice la mai puțin de 130 mm Hg la pacienții cu diabet nu a avut niciun beneficiu suplimentar. Incidența evenimentelor de accident vascular cerebral a fost redusă la niveluri ale tensiunii arteriale în timpul tratamentului de 115 mm Hg, fără nicio dovadă de inflexiune ascendentă a „curbei J”. Relația curbei AJ a fost observată cu alte obiective. Pentru rezultatul primar, nadir-ul curbei J a fost de 129 mm Hg tensiune arterială sistolică atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără. Aceste observații sunt paralele cu cele din studiul ACCORD, iar cele mai recente ghiduri ADA pentru managementul pacienților cu diabet încorporează acum aceste date și aprobă o țintă de tensiune arterială mai mică de 140/80 mm Hg pentru toți pacienții cu diabet și hipertensiune arterială, cu o țintă mai intensă a tensiunii arteriale de mai puțin de 130/80 mm Hg pentru acei pacienți care o pot atinge fără sarcina de tratament. 44.)

Rezumatul terapiei antihipertensive

În rezumat, cinci clase de medicamente antihipertensive reduc riscul de BCV la pacienții cu diabet: inhibitori ai ECA, blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante, diuretice tiazidice și BRA. În plus, dovezile susțin o țintă a tensiunii arteriale de mai puțin de 140/80 mm Hg pentru toți pacienții cu diabet și hipertensiune arterială, cu o țintă mai intensă a tensiunii sistolice de mai puțin de 130 mm Hg pentru acei pacienți care pot atinge această țintă fără efecte adverse excesive.

Terapia antiagregant plachetar

După cum sa discutat mai devreme, pacienții cu diabet au aberații ale structurii, funcției și activității trombocitelor, producând în total un mediu protrombotic. În plus, rezistența absolută sau relativă la aspirina poate apărea la până la 40% dintre pacienții cu diabet zaharat, cu o prevalență în creștere asociată cu un control metabolic slab. Pe baza acestor observații, mult interes și investigație s-au concentrat pe optimizarea terapiei antiplachetare pentru această cohortă de pacienți cu risc ridicat.

Aspirina zilnică

În prezent, ADA și AHA recomandă aspirina zilnică (75 până la 162 mg/zi) pentru toți pacienții cu diabet zaharat care au stabilit BCV, sau pentru prevenirea primară la pacienții cu diabet zaharat peste 50 de ani pentru bărbați sau 60 de ani pentru femei, cu factori de risc BCV suplimentari (sau mai tineri în prezența riscului BCV predominant).16,20 meta-analiză a prevenției primare cu aspirină la pacienții cu diabet nu a arătat un beneficiu semnificativ statistic (fig. 61-7).20

Două studii clinice randomizate sunt în curs de desfășurare pentru a explora în continuare rolul aspirinei în stabilirea prevenției primare a riscului de BCV în diabetul de tip 2. A Study of Cardiovascular Events In Diabetes (ASCEND) intenționează să înscrie 10.000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 fără BCV, repartizați aleatoriu la tratament cu 100 mg acid acetilsalicilic (ASA) zilnic sau placebo, cu un obiectiv primar de evenimente cardiovasculare adverse majore (<http://www.ctsu.uk/ascens/>). Trialul privind combinația de aspirină și simvastatină pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare în diabet (ACCEPT-D) intenționează să înroleze 4700 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 pentru a primi 100 mg ASA plus simvastatină, comparativ cu simvastatină în monoterapie, într-un studiu prospectiv, OpenLabel, în orb, evaluarea trial a eficacității cardiovasculare (PROBESA). profilaxia la pacienti cu diabet zaharat tratati cu statine.⁴⁸

Pe scurt, până când vor fi disponibile dovezi suplimentare, aspirina zilnică (75 până la 162 mg) este recomandată tuturor pacienților cu diabet zaharat care

au BCV sau cu risc crescut de BCV evaluat în funcție de vârsta mai mare de 50 de ani pentru bărbați și 60 de ani pentru femei cu factori suplimentari de risc BCV.^{16'20}

Tienopiridine

Datele acumulate sugerează că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 necesită un tratament antiagregant mai agresiv pentru a modifica riscul de BCV. Tienopiridinele și antagoniștii nontienopiridinici ai receptorului plachetar P2Y₁₂ inhibă activarea indusă de adenzin difosfat (ADP) a glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, un mediator al agregării plachetare, producând efecte antiplachetare mai puternice decât cele obținute numai cu aspirina. Observațiile din studiile privind tienopiridinele clopidogrel și prasugrel și antagonistul nontienopiridinic al receptorului P2Y₁₂ ticagrelor susțin eficacitatea acestora la pacienții cu diabet zaharat în cadrul ambulatoriului cronic și, așa cum este analizat mai târziu în acest capitol, în cadrul ACS. of Ischemic Events), care a comparat rezultatele la pacienții cu infarct miocardic anterior fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI), accident vascular cerebral ischemic sau boala arterială periferică stabilită randomizat la tratament cu aspirină versus clopidogrel, a înrolat 3866 de pacienți cu diabet. La subgrupul de pacienți cu diabet zaharat, reducerea cu 12,5% a evenimentelor adverse majore BCV cu clopidogrel față de aspirina a fost paralelă cu efectul observat în cohorta generală de studiu. Având în vedere costurile incrementale ale clopidogrelului și creșterea asociată a riscului de sângerare, totuși, această strategie nu este recomandată în mod obișnuit față de utilizarea aspirinei în monoterapie pentru majoritatea pacienților, dar clopidogrelul rămâne o opțiune pentru pacienții cu indicație de aspirina, dar intoleranță sau alergie la aspirină.

Diabetul este asociat cu o prevalență crescută a rezistenței la clopidogrel, un promedicament care necesită conversie metabolică care tinde să fie afectată în diabet, ceea ce duce la scăderea metabolitului activ circulant.⁴⁹ Aceste observații i-au determinat pe unii cercetători să exploreze efectele dozării crescute de clopidogrel la pacienții cu diabet zaharat, cu date preliminare care sugerează creșterea efectului strategiei antiplachetare. Siguranța clinică netă și eficacitatea dozei crescute de clopidogrel pentru tratamentul cronic

de prevenție secundară necesită totuși o evaluare suplimentară înainte de aplicarea în practica clinică.

Managementul glucozei

Numeroase clase de medicamente sunt aprobate pentru uz clinic pentru tratamentul hiperglicemiei asociate diabetului (Tabelul 61-3). Aceste medicamente acționează prin stimularea eliberării endogene de insulină, afectarea producției hepatice de glucoză, îmbunătățirea răspunsului organismului la insulină, întârzierea absorbției intestinale a carbohidraților, furnizarea de insulină exogenă sau creșterea pierderilor urinare de glucoză.

Raportul de risc

(95% CI) % Greutate

0,91 (0,79-1,05)

7

5

Raportul de risc

(95% CI) % Greutate

0,85 (0,66-1,11)

Efectele cardiovasculare ale medicamentelor selectate pentru diabet

Până în prezent, aprobarea medicamentelor pentru diabet depindea aproape exclusiv de dovada scăderii glicemiei, fără a fi necesară demonstrarea eficacității asupra rezultatelor clinice. Peisajul de reglementare pentru medicamentele pentru diabet a suferit recent schimbări majore, astfel încât toate medicamentele viitoare pentru diabet (și probabil cele aflate în prezent pe piață) trebuie să demonstreze marje desemnate de siguranță BCV pentru a obține sau pentru a menține aprobarea de reglementare, ceea ce duce la o proliferare rapidă a studiilor clinice în curs sau în planificarea evaluării rezultatelor BCV cu aceste terapii⁵⁰ (Tabelul 61-4). În acest context, datele disponibile despre siguranța și eficacitatea netă a bolilor cardiovasculare ale unor astfel de medicamente sunt limitate, iar strategiile și ghidurile actuale de management rămân bazate pe beneficiile dovedite ale bolii microvasculare demonstrate cu controlul glicemiei.^{16'22}.

TABELUL 61-3 Medicamente pentru scăderea glicemiei pentru diabetul zaharat de tip 2

Diabetul și sistemul cardiovascular

Boli cardiovasculare aterosclerotice

VII

TABEL 61-3 Medicamente pentru scăderea glicemiei pentru diabetul zaharat de tip 2 – continuare

*Nu este licențiat în Statele Unite.

+Prescriere foarte restricționată în Statele Unite; retras în Europa.

*Utilizare limitată în Statele Unite/Europa.

§ Nu este licențiat în Europa.

„Depinde de tip (analogi > insuline umane) și de doză.

AMP = adenzin monofosfat; CKD = boală cronică de rinichi; DPP-4 = dipeptidil peptidaza 4; GIP = peptidă insulino-tropă dependentă de glucoză; GLP-1 = proteina 1 asemănătoare glucagonului; HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; PROactive = Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Microvascular Events; STOP-NIDDM = Studiu de prevenire a diabetului zaharat non-insulino-dependent; UKPDS = Studiu prospectiv asupra diabetului în Regatul Unit.

De la Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia In type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 35:1364, 2012.

METFORMINĂ. Metforminul, din clasa biguanidelor, scade glicemia în primul rând prin scăderea debitului hepatic de glucoză și cu o oarecare îmbunătățire a sensibilității la insulină.⁵¹ În plus, utilizarea metforminei este asociată cu scăderea în greutate, efecte favorabile asupra parametrilor lipidici, profiluri îmbunătățite de coagulare și risc scăzut de hipoglicemie. În Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit (UKPDS) al diferitelor strategii de scădere a glicemiei într-o populație de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat, pacienții care erau supraponderali la intrarea în studiu au fost eligibili pentru randomizare la terapia cu metformină în plus față de sulfoniluree, insulină și îngrijire obișnuită. Cei tratați cu metformină au avut rezultate statistic superioare pentru toate criteriile de evaluare a diabetului zaharat, IM și mortalitatea de orice cauză în comparație cu oricare dintre celelalte două strategii de tratament medicamentos sau cu îngrijirea obișnuită, observată timp de până la 10 ani de urmărire post-test.⁴

Preocupările legate de potențialul metforminei de a provoca acidoză lactică au întârziat aprobarea de reglementare a metforminei în Statele Unite și au împiedicat absorbția sa clinică, ca urmare a observațiilor cu utilizarea anterioară a unei alte biguanide, fenformină, care a cauzat în mod clar acidemia lactică și a fost eliminată de pe piață pe această bază. Ca răspuns la această îngrijorare, metformina a fost contraindicată pentru utilizare în cazul insuficienței renale; timp de 48 până la 72 de ore după administrarea substanței de contrast iodate; iar în IC simptomatică. De remarcat, totuși, în contextul utilizării pe scară largă a metforminei de mai bine de cinci decenii și a unei baze de date agregate substanțiale de studii clinice comparative, nu a fost identificat un semnal convingător pentru creșterea acidemiei lactice cu tratamentul cu metformin. În acest sens, recunoscând că utilizarea metforminei este probabil sigură la pacienții cu rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) de până la 30 ml/min în majoritatea cazurilor.^{22,53} Contraindicația de utilizare în IC a fost eliminată de pe toate etichetele produselor cu metformină din SUA în 2006, pe baza siguranței clinice demonstrate și a asociațiilor observaționale îmbunătățite ale cohortelor cardiovasculare. pacienți.⁵¹

Pe baza siguranței, tolerabilității, riscului scăzut de hipoglicemie, datelor privind rezultatele clinice cardiovasculare și costului relativ scăzut al formulării generice, metforminul ar trebui să fie medicamentul de primă linie pentru diabetul de tip 2 în absența contraindicațiilor sau a intoleranței.^{16,22,51} Metformin

este singurul medicament pentru terapie orală recomandat în mod obișnuit a fi continuat după inițierea terapiei cu insulină.

SULFONILUREE. Sulfonilureele, în uz clinic din 1950, sunt cele mai vechi medicamente orale de scădere a glicemiei. Ei scad glucoza prin creșterea eliberării de insulină prin inhibarea canalelor de potasiu dependente de adenozin trifosfat (ATP) (KATP) în celulele beta pancreatice. Deși aceste medicamente sunt în mod obișnuit bine tolerate și sunt relativ puternice, utilizarea lor are ca rezultat cea mai mare rată de hipoglicemie dintre toate medicamentele orale disponibile și este asociată cu creșterea în greutate. Deși tolbutamida, o sulfoniluree de prima generație, a crescut mortalitatea cardiovasculară și de toate cauzele într-un studiu randomizat timpuriu, nu au apărut astfel de semnale adverse de siguranță cardiovasculară din studiile randomizate ulterioare cu atribuire la sulfoniluree de a doua și a treia generație⁵¹. Studiile clinice, sulfonilureele au fost aprobate printre medicamentele de linia a doua (după metformină) pentru tratamentul diabetului de tip 2.²²

Preocupările persistă, totuși, cu privire la utilizarea sulfonilureelor în cohortele de BCV, determinată de creșterea în greutate asociată cu medicamentele, riscul crescut de hipoglicemie și stimularea proporțională a sistemului de răspuns la stres adrenergic cu potențiale efecte adverse BCV și potențialul acestor medicamente de a inhiba așa-numita condiționare ischemică prin blocarea canalelor miocardice ale modelelor miocardice. canalele miocardice KATP reduc dimensiunea infarctului - un efect numit condiționare ischemică care este blocat de sulfoniluree. Relevanța acestor observații la om rămâne prost înțeleasă, dar acest efect de blocare este o potențială explicație a ratei crescute de letalitate prin IM observată la pacienții tratați mai intens în studiul ACCORD - o coniecție care rămâne nedovedită din cauza capacității limitate de a analiza rezultatele în funcție de alocarea medicamentelor în acel studiu, deoarece observațiile intensive ale unui astfel de efect precum PD, precum UK. Politica de control al glucozei cu două sulfoniluree diferite - clorpropamidă și gliburidă - a dat rezultate de IM și decese cardiovasculare similare cu cele cu insulină.⁴

Pe baza acestor preocupări, au fost dezvoltate sulfoniluree care sunt relativ specifice pentru canalele KATP pancreatice - cum ar fi glimepirida - deși nici un studiu clinic privind rezultatele cardiovasculare nu a evaluat încă siguranța și eficacitatea cardiovasculară a acestor membri mai noi ai clasei. Cu toate acestea, date observaționale mai recente, provenite dintr-un registru național danez, susțin preocupările în curs de desfășurare cu privire la toate cauzele și efectele asupra mortalității cardiovasculare ale sulfonilureelor, cu șanse crescute semnificative statistic după ajustarea multivariabilă și a tendinței asociate cu toate sulfonilureele analizate în comparație cu metformină, inclusiv medicamentul specific

pancreatic asociat cu glimepirida, excepție asociată cu semnalul de mortalitate al glimepiridei, neaprob. pentru utilizare în Statele Unite.⁵⁴

INHIBITORI DE DIPEPTIDIL PEPTIDAZA 4. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) inhibă selectiv acțiunea DPP-4, o enzimă care degradează proteina endogenă a incretinei glucagon-like (GLP)-1, care inhibă eliberarea glucagonului. Inhibarea DPP-4 crește nivelul GLP1, scade eliberarea de glucagon și crește secreția de insulină, scăzând astfel nivelul de glucoză. Patru inhibitori ai DPP-4 - saxagliptin, alogliptin, sitagliptin și linagliptin - au fost aprobați pentru utilizare clinică în Statele Unite, cu un al cincilea medicament (vildagliptin) aprobat în altă parte. Fiecare dintre acestea este furnizat ca o tabletă administrată o dată pe zi, cu potență modestă de scădere a glicemiei și cu beneficiile clinice ale efectelor neutre asupra greutății și risc scăzut de hipoglicemie. În metaanalizele datelor de fază II din această clasă de medicamente, tratamentul cu inhibitori ai DPP-4 a redus statistic riscul de evenimente cardiovasculare majore (odds ratio, 0,71 [95% CI, 0,59 până la 0,86]),⁵⁵ un set de date combinat care cuprinde un total de doar 495 de evenimente adverse majore (MACE) în timpul unei perioade de urmărire a unei săptămâni dificile de analiză observată doar 444. generalizare la perioade mai lungi de tratament. Au fost finalizate studiile randomizate privind rezultatele cardiovasculare pentru două dintre aceste medicamente, fiind în curs de desfășurare alte trei studii (vezi Tabelul 61-4).

În studiul Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-Thrombolysis in Myocardial Infarct (TIMI) 53, 16.492 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu sau cu risc crescut pentru ateroscleroză au fost repartizați aleatoriu la pacienți cu o boală cardiovasculară orbiți 5 mg pe zi, cu 5 mg pe zi sau 25 mg pe zi. cu o rată estimată de filtrare glomerulară [eGFR] <50 ml/min) față de placebo, adăugată la tratamentul de fond pentru diabet, cu utilizarea terapiei deschise pentru scăderea glicemiei

(excluzând antagoniștii DPP-4) pentru a atinge ținte glicemice standard de îngrijire la pacienții din ambele brațe de studiu.⁵⁶ Pe o perioadă mediană de urmărire de 2,1 ani, saxagliptinul nu a crescut și nici nu a redus riscul pentru obiectivul primar al MACE-un compus de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral ischemic (HR, 0,98% IC00, 0,98% IC. 1,12]; P < 0,001 pentru non-inferioritate și P = 0,99 pentru superioritate). O observație neașteptată în acest studiu a fost o creștere a riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă asociată cu saxagliptin (289 față de 228 evenimente—3,5% față de 2,8%; HR, 1,27 [95% CI, 1,07 până la 1,51]), o observație care rămâne prost înțeleasă și necesită evaluarea ulterioară a celorlalte studii de explorare și evaluare.^{4. antagoniști.}

În studiul Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE), 5380 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și un eveniment recent de SCA au fost repartizați aleatoriu pentru un tratament orb cu alogliptin sau pentru a primi placebo. mL/min/1,73 m² de suprafață corporală sau mai mare; 12,5 mg cu eGFR 30 până la sub 60 mL/min/1,73 m²; și 6,25 mg pentru eGFR sub 30 mL/min/1,73 m². Ca și în cazul SAVOR-

TIMI 53, tratamentul cu etichetă deschisă pentru scăderea glucozei (excluzând antagoniștii DPP-4) a fost permis pentru ambele grupuri. Cu același obiectiv primar ca și în studiul SAVOR-TIMI 53, alogliptina nu a crescut incidența obiectivului primar (raportul de risc, 0,96; limita superioară de încredere de 97,5% = 1,16; $P < 0,001$ pentru non-inferioritate). Nu au fost raportate cazuri de IC în publicația primară a studiului.

TIAZOLIDINEDIONE. Tiazolidinedione (de exemplu, rosiglitazonă, pioglitazonă) scad nivelurile de glucoză în diabetul zaharat de tip 2 prin creșterea sensibilității la insulină a țesuturilor țintă și induce o mare varietate de efecte nonglicemice mediate prin activarea receptorului nuclear PPAR- γ , inclusiv unele efecte favorabile asupra markerilor intermediari ai BCV și ai riscului BCV, ceea ce duce la mult interes pentru morbiditatea și probabilitatea lor de mortalitate⁵⁸. Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (studiul PROactive), primul studiu randomizat conceput pentru a evalua efectul oricărui medicament pentru scăderea glicemiei asupra rezultatelor clinice cardiovasculare, tratamentul cu pioglitazonă a condus la o reducere semnificativă a riscului relativ de 16% pentru obiectivul secundar prioritizat compozit al pacienților cu infarct miocardic de toate cauzele, în comparație cu diabet zaharat de tip 2 și cu diabet zaharat de tip 2, BCV prevalentă la intrarea în studiu, tratată într-o perioadă de urmărire de 34,5 luni, deși efectul asupra obiectivului primar nu a atins semnificație statistică.⁵⁹ În schimb, rosiglitazona poate crește riscul de BCV – și, în special, riscul de IM.⁵⁸ Deși datele nu sunt definitive, semnalul pentru creșterea riscului de IM cu rosiglitazona a condus la retragerea de la restricții severe pentru utilizarea medicamentului în Statele Unite ale Americii. piata in alta parte.

Atât rosiglitazona, cât și pioglitazona cresc riscul de edem periferic, cu o creștere mică, dar consistentă, a riscului pentru noua sau agravarea IC.⁵⁸ Pe această bază, etichetele produselor pentru ambii agenți avertizează împotriva utilizării lor la pacienții cu IC, cu o contraindicație la inițierea la pacienții cu IC de clasa III sau IV de la New York Heart Association (NYHA) și orice precauție împotriva IC la pacienții cu IC. Deși mecanismul creșterii observate a edemului și a insuficienței cardiace rămâne neclar, pare să rezulte în principal din recuperarea crescută a sodiului renal și expansiunea volumului plasmatic, fără nicio dovadă până în prezent de efecte cardiace periculoase ale acestor medicamente.^{58,60}

INSULINĂ. Beneficiile BCV sugerate cu insulină derivă din studiile selectate, inclusiv diabet de tip 2 și tip 1, dar toate aceste studii au avut putere statistică limitată de a evalua astfel de efecte. Cel mai recent, au apărut rezultate din studiul Reducerea rezultatelor cu o intervenție inițială cu Glargine (ORIGIN). Acest studiu a repartizat aleatoriu 12.537 de pacienți cu factori de risc cardiovascular plus glucoză a jeun afectată, toleranță alterată la glucoză sau diabet zaharat tip 2 predominant la tratament cu insulină glargin sau management standard de îngrijire, cu rezultate duble ale studiului primar de (1) IM nefatal, accident vascular cerebral nefatal sau deces din cauze cardiovasculare și (2) evenimente de revascularizare sau spitalizare mediană⁶¹. perioada de urmărire de 6,2 ani, nu au fost găsite diferențe între

grupurile tratate cu insulină glargin și placebo în rata primului rezultat coprimary (2,94 față de 2,85 evenimente la 100 pacient-ani; $P = 0,63$) sau al doilea rezultat coprimary (5,52 față de 5,28/100 persoane; $P = 0,28/100$ ani). Deși ORIGIN nu a demonstrat superioritatea insulinei glargin, rezultatele coprimare au avut estimări punctuale ale efectului de 1,02 și, respectiv, 1,04, ambele cu o limită superioară de încredere de 1,11 - cu mult în standardul actual de reglementare a limitei superioare de încredere pentru efectele cardiovasculare mai mici de 1,3 pentru a demonstra siguranța cardiovasculară mai scăzută a glucozei. După cum era de așteptat, utilizarea insulinei a fost asociată cu mai multă hipoglicemie și creștere în greutate; De importanță, nu a fost observat un risc crescut de cancer cu insulina glargin, respingând un corp substanțial de date epidemiologice care sugerează un astfel de risc crescut.

AGONIST RECEPTOR DE DOPAMINĂ D2. Bromocriptina cu eliberare rapidă (bromocriptina-QR) este un agonist al receptorului dopaminergic D2, introdus inițial pentru utilizare clinică în tratamentul hiperprolactinemiei și, de asemenea, utilizat pentru a trata acromegalia, boala Parkinson și sindromul neuroleptic malign. Ulterior a fost dezvoltat și aprobat (doar în Statele Unite) pentru tratamentul hiperglicemiei în diabetul de tip 2. Deși mecanismul efectului de scădere a glicemiei rămâne puțin înțeles, acesta pare să mărească nivelul de dopamină în sistemul nervos central (SNC) și să inhibe tonusul simpatic excesiv, ducând la scăderea debitului hepatic postprandial de glucoză, cu efecte neutre asupra greutății, lipidelor și tensiunii arteriale și rate scăzute de hipoglicemie. Într-un studiu randomizat de 52 de săptămâni de siguranță cardiovasculară care a înrolat 3095 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, repartizați aleatoriu în raport de 2:1 pentru a primi bromocriptină-QR (eliberare rapidă) sau placebo, o reducere semnificativă a rezultatului cardiovascular compozit al infarctului cerebral, accident vascular cerebral, revascularizare coronariană și spitalizare pentru angină pectorală sau congestivă a fost realizată cu IC-QR congestiv (1% placebo). față de 3,2%, respectiv, HR, 0,60 [IC 95%, 0,35 până la 0,96]], deși doar 69 de evenimente cardiovasculare au fost disponibile pentru analiză, generând o incertitudine semnificativă în ceea ce privește precizia eficacității estimate. algoritmul de tratament recent de la ADA/Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) nu aprobă medicamentul.²²

ALTE MEDICAMENTE DE SCADERE A GLUCOZEI. Sunt disponibile date limitate cu privire la rezultatele BCV cu alte medicamente pentru scăderea glicemiei, numeroase noi clase de medicamente devenind disponibile recent sau în stadiile târzii ale investigației de fază III, rezumate în Tabelul 61-4.51 Acești agenți mai noi împărtășesc avantajul unui risc foarte scăzut de hipoglicemie și mulți sunt neutri din punct de vedere ponderal sau provoacă pierderea în greutate. Colesevelam, un sechestrant a acizilor biliari aprobat inițial pentru tratamentul hipercolesterolemiei, a primit acum aprobare pentru utilizare ca medicament pentru scăderea glicemiei pentru tratarea diabetului, iar inhibitorii de alfa-glucozidază întârzie absorbția intestinală a carbohidraților. Efectele acestor medicamente asupra rezultatelor

cardiovasculare rămân necunoscute, iar intoleranța gastrointestinală le-a limitat utilizarea clinică.²² Analogii injectabili ai hormonului incretinic GLP-1 măresc secreția de insulină adecvată pentru glucoză.⁵¹ Meta-analiza unor studii mici, cu foarte puține evenimente cardiovasculare în această clasă de medicamente, sugerează că aceștia pot reduce astfel de efecte definitive,⁶³ testele de BCV sunt teste definitive. în curs de desfășurare. Antagoniștii transportorului renal de sodiu-glucoză-2 (SGLT-2) inhibă recuperarea glucozei urinare, ducând la creșterea pierderilor urinare de glucoză cu pierderi calorice rezultate de până la 400 kcal/zi, producând o pierdere semnificativă în greutate.⁶⁵ Ca diuretice osmotice, antagoniștii SGLT-2 sunt, de asemenea, asociați cu reducerea tensiunii arteriale. Sunt în curs de desfășurare studii privind rezultatele cardiovasculare definitive.

Efectele cardiovasculare ale strategiilor de control al glucozei mai intense versus mai puțin intensive

Studiul UKPDS⁴ a repartizat aleatoriu 5102 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticați la controlul intensiv al glucozei cu sulfoniluree sau insulină sau la gestionarea numai cu dietă; cei supraponderali la intrarea în studiu (n = 795) ar putea fi, de asemenea, aleși aleatoriu pentru brațul intensiv pentru a primi metformină. În analizele de insulină și sulfoniluree, se evidențiază niveluri ale hemoglobinei A1c (HbA1c) de 7,0% și 7,9%,

respectiv, pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 10 ani, controlul intensiv a scăzut riscul pentru un obiectiv compozit al tuturor complicațiilor legate de diabet (RRR, 12%; P = 0,029) și a îmbunătățit semnificativ riscul de boală microvasculară (RRR, 25%; P = 0,01). Deși s-a observat o tendință spre scăderea riscului de IM cu control intensiv (14,8% versus 16,8%; P = 0,052), numărul de accidente vasculare cerebrale a fost crescut, deși diferența nu a atins semnificație statistică (5,6% versus 5,2%; P = 0,52). La subiecții supraponderali, metforminul a oferit un control mai bun al glucozei (HbA1c 7,4% față de 8,0%) și a scăzut semnificativ riscul de IM (RRR, 39%; P = 0,01) și mortalitate de orice cauză (RRR, 36%; P = 0,011). Publicarea rezultatelor derivate din urmărirea pe termen lung post-trial a cohortei de studii UKPDS a extins aceste observații la o durată medie de 10 ani după finalizarea studiului⁴, timp în care controlul glucozei a convergit rapid după întreruperea tratamentului de studiu. Aceste analize dezvăluie un risc semnificativ redus de IM la cei repartizați inițial aleatoriu controlului intensiv, atât în grupul cu insulină și sulfoniluree (RRR, 15%; P = 0,01) cât și în grupul cu metformină (RRR, 33%; P = 0,005). Divergența continuă a curbelor evenimentelor cardiovasculare de-a lungul întregii urmăririi post-test după ce tratamentul din studiu randomizat a fost întrerupt și, în ciuda convergenței rapide a controlului glicemiei la sfârșitul studiului, sugerează un beneficiu cardiovascular moștenire al controlului glicemic asiduu precoce, o constatare observată în mod similar în perioada de urmărire pe termen lung a studiului pentru controlul diabetului și complicații la pacienții cu diabet de tip DCCT⁶⁶⁶ (DCCT).

Mai recent, au devenit disponibile rezultatele a trei studii care evaluează efectele BCV ale controlului mai intensiv versus standard al glicemiei în rândul pacienților cu diabet de tip 2 cu risc cardiovascular crescut^{5,6,67,68} (Tabelul 61-5). Cuprinzând mai mult de 23.000 de

pacienți tratați pe protocolul de studiu de la 3 la 5 ani, toate cele trei studii nu au arătat niciun beneficiu semnificativ pentru BCV al controlului intensificat al glucozei.

Studiul ACCORD a comparat controlul intensiv versus standard al glicemiei la 10.251 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezentau un risc crescut de BCV, obținând un contrast HbA1c de 6,4% față de 7,5%.⁶⁸ Acest studiu a fost oprit devreme la recomandarea comitetului de monitorizare a siguranței datelor din cauza unui exces de mortalitate în toate cauzele; în grupul tratat intensiv, fără nicio diferență semnificativă observată în obiectivul final compozit primar BCV de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral (HR, 0,90 [95% CI, 0,78 până la 1,04]). Observațiile inițiale ale studiului au persistat până la 17 luni de urmărire post-proces în această cohortă⁶⁸, timp în care riscurile de rezultat compozit primar au rămas similare între grupuri, iar riscul de deces din orice cauză a fost cu 19% mai mare la pacienții repartizați aleatoriu la strategia de control mai intensivă a glicemiei în studiu ($P < 0,05$, iar MIHR $< 0,05$, 3 a fost $< 0,05$). Baza pentru creșterea mortalității rămâne nerezolvată; Explicațiile posibile aflate în prezent în cercetare includ creșterea hipoglicemiei care precipită decesul cardiovascular, efectele periculoase ale unor medicamente specifice sau combinații de medicamente și o descoperire întâmplătoare în contextul celorlalte studii raportate recent. Mai mult de 75% dintre pacienții tratați intensiv au fost tratați cu insulină în timpul studiului, iar majoritatea pacienților au primit trei sau mai mulți agenți orali simultan. Absența randomizării la terapii specifice face ca analiza post-hoc a cauzei să fie deosebit de dificilă.

Studiul ADVANCE a înrolat 11.140 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care aveau BCV, boală microvasculară sau alt factor de risc vascular la intrarea în studiu. Similar cu studiul ACCORD, studiul ADVANCE nu a reușit să obțină o îmbunătățire semnificativă statistic a rezultatului BCV compozit al decesului cardiovascular, IM și accidentului vascular cerebral cu control intensiv (a atins HbA1c de 6,4% față de 7,0%), în ciuda constatării a 1147 de evenimente (10,0%, 6% vs. la 16%).

În Studiul privind diabetul pentru afacerile veteranilor (VADT), 1791 de veterani din SUA cu diabet de tip 2 și control inadecvat al glucozei au fost repartizați aleatoriu unui control intensiv sau standard al glucozei⁶⁷. rezultate cardiovasculare cu control intensiv (29,5% versus 33,5%; $P = 0,14$).

Din analizele post-hoc ale datelor pentru fiecare dintre aceste studii recente și susținute de observațiile pe termen lung raportate de UKPDS la pacienții cu diabet nou diagnosticat la intrarea în studiu, a reieșit conceptul că un control glicemic mai intens poate fi atât mai sigur, cât și să aibă efecte cardiovasculare mai favorabile atunci când este utilizat la pacienți.

mai devreme în cursul diabetului, în special în rândul celor fără BCV prevalentă. Corolarul acestei strategii este că țintele glicemice mai liberale pot fi acceptabile pentru pacienții selectați cu risc crescut, cum ar fi pacienții foarte vârstnici, cei cu o povară mare de comorbiditate subiacentă și în special cei cu BCV prevalentă. Sprijinul pentru această strategie derivă dintr-o analiză observațională a peste 25.000 de pacienți înscriși în sistemul de asistență medicală Kaiser Permanente Northwest, care a analizat rezultatele

mortalității cardiovasculare și de orice cauză în funcție de HbA1c obținută, demonstrând o relație în formă de U cu riscul de boală cardiovasculară incremental statistic observat în mod similar la valorile HbA1c mai mici de 6,89% și o posibilitate de creștere a adversității CV mai mare de 6,89%D. și riscul de mortalitate asociat cu un control mai strict decât cel susținut de ghidurile și dovezile actuale.⁶⁹ Deși aceste ipoteze necesită confirmare în studii clinice suplimentare, cele mai recente ghiduri ADA/EASD pentru managementul cronic al glicemiei pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 susțin o astfel de strategie de țintire a intensității controlului glicemiei în contextul riscului global de BCV.^{16,22}

În rezumat, în timp ce aceste studii randomizate recente nu au demonstrat beneficii cardiovasculare incrementale semnificative cu un control mai intens al glicemiei, analizele obiectivelor primare compozite pentru fiecare studiu au evidențiat estimări punctuale ale reducerilor de risc relativ variind de la 6% la 12%, fiecare cu limite superioare de încredere de 95% de 1,04 până la 1,06. Astfel de rezultate oferă o garanție semnificativă a unei marje de siguranță cardiovasculară cu un control mai intens al glicemiei, susținută de meta-analizele publicate recent ale datelor disponibile, care demonstrează reduceri semnificative statistic ale IM (HR, 0,83 [95% CI, 0,75 până la 0,93]), fără efecte semnificative asupra accidentului vascular cerebral (HR, 0,93 [95,86% CI]) sau mortalitate până la 10,86% -cauze de utilizare. (HR, 1,02 [95% CI, 0,87 până la 1,19]).²¹ Aceste limite superioare de încredere observate se încadrează cu mult în marjele de non-inferioritate adoptate recent de agențiile de reglementare din SUA și europene pentru înregistrarea medicamentelor pentru diabet⁵⁰ pentru a exclude limita superioară de încredere de 95% de non-inferioritate de 1,3% sau 397% mai mare decât 1,3% sau 390% mai rău decât un comparator siguranța cardiovasculară.

Eficacitatea comparativă a furnizării de insulină versus sensibilizarea la insulină

Într-un studiu care compară două strategii de control al glucozei (spre deosebire de intensități diferite), studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) a înrolat pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană obstructivă prevalentă, randomizați la terapia cu furnizare de insulină (IP) (insulină sau sulfoniluree) versus sensibilizare sau insulină (IS) tiazolidindionă.⁷⁰ Într-un eșantion de 2368 de pacienți cu obiectivele principale coprimare ale mortalității de toate cauzele și compozitul decesului cardiovascular, IM și accident vascular cerebral (MACE), și cu o durată medie a tratamentului de studiu de 5,3 ani, nu s-a găsit nicio diferență statistică între cele două strategii de tratament cu glucoză, cu niciunul dintre obiectivele primare, favorizând diferența de context de a 10%, în favoarea diferențelor de H. IS (7,0% față de 7,5%; $P < 0,001$). Mortalitatea de orice cauză a apărut la 115 pacienți din grupul IP față de 117 din grupul IS (11,8% față de 12,1%; $P = 0,89$), iar compozitul primar MACE a apărut la 218 față de 238 de pacienți (22,3% față de 24,6%; $P = 0,13$). Edemul periferic a fost mai frecvent în grupul IS (56,6% față de 51,9%; $P = 0,02$), iar hipoglicemia a fost mult mai frecventă în grupul IP (53,3% față de 73,8%; $P < 0,001$). Utilizarea aproape exclusivă a rosiglitazonei ca tratament cu tiazolidindionă în acest studiu confundă interpretarea sa, având în vedere efectele cardiovasculare incerte ale acestui agent (așa cum s-a subliniat mai devreme).

Rezumatul managementului glucozei

În timp ce controlul intensiv al glucozei afectează în mod favorabil riscul de boli microvasculare, importanța acestuia în modificarea riscului de BCV rămâne incertă. Reflectând datele acumulate, cele mai recente linii directoare din ADA și EASD susțin o abordare mai individualizată decât cea recomandată anterior, cu ținte HbA1c mai libérale pentru pacienții cu durate de viață așteptate mai scurte și cu comorbiditate semnificativă, inclusiv boli cardiovasculare prevalente (Fig. 61-8), sugerând o țintă de HbA1c de 8% (sau mai mare)^{16,22}. Terapiilor utilizate pentru diabetul de tip 2, adăugarea ordonată a medicamentelor ulterioare pentru scăderea glicemiei după metformină este lăsată la latitudinea furnizorului, luând în considerare caracteristicile individuale ale pacientului și ale medicamentului în astfel de determinări de tratament.

Sindroame coronariene acute

Având în vedere riscul ridicat asociat diabetului zaharat în cadrul SCA, multe investigații s-au concentrat asupra acestei populații. În general, așa cum este susținut de cele mai recente ghiduri ACS,^{41,71} tratamentul pacienților cu diabet ar trebui să imite cel al populației generale (vezi capitolele 51-53). Unele terapii specifice sunt, de asemenea, recomandate pacienților cu diabet.

Controlul insulinei și al glucozei

Miocardul metabolizează de preferință acizii grași liberi în condiții fiziologice, dar poate metaboliza și o varietate de substraturi în perioadele de stres (cum ar fi ischemia), în principal glucoza. Contracarând trecerea metabolică la metabolismul glucozei în timpul ischemiei, miocardul dezvoltă o rezistență relativă la insulină, susținând cercetări extinse în modularea metabolică a miocardului ischemic, cu insulina ca obiectiv principal al investigației. Dar este esențial să se diferențieze rezultatele studiului în populațiile de SCA care derivă din protocoalele concepute pentru a furniza doze mari de insulină susținută de administrarea exogenă de glucoză (adică, terapia glucoză-insulină-potasii [GIK]), cuprinzând practic toate datele din acest domeniu, spre deosebire de evaluarea administrării insulinei pentru a obține controlul clinic țintit al glucozei, la care nu există date clinice mari de control al glucozei. (Tabelul 61-6).

Terapia cu glucoză-insulină-potasii

Utilizarea insulinei pentru SCA a fost descrisă pentru prima dată în 1963 de către Sodi-Pallares, cu intenția de a facilita fluxul de potasiu în miocardul ischemic, așa-numita „terapie polarizantă”. După zeci de ani de investigații, această combinație de glucoză, insulină și potasiu a devenit cunoscută sub numele de terapie GIK, iar centrul atenției s-a mutat de la efectele polarizante la efectele directe ale insulinei, inclusiv promovarea oxidării miocardice a glucozei, reducerea acizilor grași liberi neesterificați circulanți, care pot contribui la creșterea cererii miocardice de acizi grași liberi și acizilor, asociată cu o creștere a cererii de acid acid și de oxigen liber. acumularea de metaboliți ai acizilor grași liberi toxici, parametrii de coagulare îmbunătățiți și efecte antiinflamatorii⁷² (Fig. 61-9). În ciuda acestor beneficii

mecaniciste propuse ale insulinei și a sugestiei de beneficiu clinic derivat din numeroase studii mici de terapie GIK, strategia sa dovedit inutilă într-un studiu care cuprindea 20.201 de pacienți cu IM cu supradenivelarea ST (STEMI), randomizați la terapia GIK față de îngrijirea obișnuită și acumulând 1980 de evenimente de mortalitate - demonstrând niciun beneficiu de îngrijire obișnuită în comparație cu tratamentul cu GIK. 9,7%; HR, 1,03 [95% CI, 0,95 până la 1,13]).⁷³ Protocolul GIK specifică doze mari de insulină susținută de administrarea de glucoză pentru a menține niveluri modeste de hiperglicemie (pentru a evita hipoglicemia), în special în contrast cu țintirea nivelurilor normale de glucoză cu insulină (vezi tabelul 661-6).

Controlul direcționat al glucozei

Până în prezent, niciun studiu clinic la scară largă nu a evaluat efectul cardiovascular al controlului intensiv al glucozei în cadrul evenimentelor SCA. Studiul Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarct (DIGAMI) a înrolat 620 de pacienți cu hiperglicemie la prezentarea cu IM, repartizați aleatoriu pentru perfuzia acută de insulină, urmată de injecție subcutanată cu mai multe doze de insulină, sau îngrijiri obișnuite, cu o reducere semnificativă a mortalității în timpul tratamentului cu insulină demonstrată pe termen lung.⁷ DIGAMI a folosit o perfuzie acută de insulină în doză mare (5 unități/oră), cuplată cu administrarea intravenoasă de glucoză cu hiperglicemie ținută de protocol variind de la 126 la 198 mg/dL, un protocol de dozare a insulinei care a fost utilizat în fiecare studiu GIK ulterior (vezi Tabelul 61-6). Adesea

Atitudinea pacientului și eforturile de tratament așteptate

Riscuri potențial asociate cu hipoglicemie, alte evenimente adverse

Durata bolii

Speranța de viață

Condiții comorbide importante

MAI STRINGENT

MAI STRINGENT

Foarte motivat, aderent, excelente capacități de autoîngrijire

Capacități slabe de auto-îngrijire mai puțin motivate, neaderente

Scăzut

Ridicat

Nou diagnosticat

De mult timp

Lung Scurt

Absent

Puține/ușoare

Severă

o ăi' c a>

0)

3

Q.

r+ 3"

0) n

Q)

Q. o'

<

Q) în

C

Q)

0)

3

Complicații vasculare stabilite

Resurse, sistem de suport

TABELUL 61-6 Rezumatul studiilor randomizate selectate care evaluează efectul perfuziei de insulină asupra rezultatelor adverse cardiovasculare majore în rândul pacienților cu evenimente de sindrom coronarian acut

* Nu este semnificativ.

Studii: DIGAMI = Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarct trial¹⁰⁴; ECLA = Estudios Cardiológicos Latinoamerica test pilot glucoză-insulină-potasiu¹⁰⁵; GIPS = studiu glucoză-insulină-potasiu¹⁰⁶; CREATE = Clinical Trial of REviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarct Treatment Evaluation⁷³; Hi-5 = Hiperglicemie: studiu Intensiv Insulinic Infusion in Infarct¹⁰⁷; Pol-GIK = Poland glucose-insulin-potassium trial.¹⁰⁸

interpretat greșit ca un studiu de control intensiv al glucozei, acest studiu a oferit baza recomandărilor ghid pentru controlul intensiv al glucozei în managementul evenimentelor SCA începând cu 2004, susținând normalizarea sau aproape normalizarea concentrației de glucoză din sânge. infuzii de insulină pentru a normaliza concentrația de glucoză din sânge la cel mai rău 76-80 (Tabelul 61-7), ghidurile profesionale au evoluat substanțial către ținte mult mai conservatoare în îngrijirea pacienților cu evenimente SCA, recomandând perfuzia de insulină pentru a atinge ținte mai mici de 180 mg/dL.^{71,81}.

Riscul de hipoglicemie asociat cu controlul intensiv al glicemiei la pacienții bolnavi acut rămâne o preocupare importantă, cu o incidență a hipoglicemiei severe de până la 19% observată în studiile randomizate raportate. Această îngrijorare poate fi deosebit de importantă în tratamentul SCA, în care răspunsul contrahormonului asociat cu hipoglicemia se poate dovedi a fi deosebit de dăunător pentru miocardul ischemic și infarctant. Datele din studiile observaționale au arătat un risc crescut asociat cu hipoglicemia în rândul cohortelor SCA, dar dacă hipoglicemia marchează pur și simplu severitatea bolii sau contribuie la

rezultate adverse rămâne neclar.⁸¹ În studiul Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR),⁸⁰

hipoglicemia asociată cu perfuzia de insulină a fost cea mai scăzută (6,8%) dintre toate studiile raportate, totuși acesta este singurul studiu care demonstrează o mortalitate crescută semnificativă statistic cu control glicemic intensiv în cadrul UTI, crescând posibilitatea ca mecanisme alternative să mediaze efectele adverse ale perfuziei cu insulină. Importanța acestei observații este că capacitatea de a evita excesul de hipoglicemie nu ar trebui să mai justifice utilizarea în continuare a perfuziilor de insulină care vizează un control strâns al glicemiei.

Puține dintre studiile raportate care evaluează controlul țintit al glucozei în setările de terapie intensivă au inclus pacienți cu evenimente SCA, astfel încât generalizarea observațiilor rămâne incertă. În acest context și cu puține date în setarea SCA, ar trebui utilizată o abordare mai conservatoare a managementului glucozei pentru pacienții cu evenimente SCA decât a fost recomandat anterior. Cele mai recent recomandate ținte de glucoză sub 180 mg/dL sunt cele mai rezonabile, pe baza datelor existente.^{71,81}

Medicamente antiagregante plachetare

Terapia cu aspirină este eficientă într-un cadru SCA, cu sau fără diabet. Din cauza aberațiilor funcției plachetare asociate cu diabetul, totuși, interesul și investigațiile semnificative s-au concentrat asupra potențialului terapiei antiplachetare mai intensive pentru a oferi beneficii deosebite pacienților cu diabet zaharat care se confruntă cu evenimente SCA. Sprijinul pentru acest concept derivă din datele din studiile clinice ale medicamentelor cu tienopiridină și ale antagoniștilor GP IIb/IIIa.

Tienopiridine și antagoniști nontienopiridinici ai receptorului trombocitar P2Y₁₂

Eficacitatea incrementală a adăugării de antagoniști tienopiridinici și nontienopiridinici ai receptorului plachetar P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel și ticagrelor) la terapia cu aspirină în tratamentul SCA (vezi capitolele 52 și 53) a fost demonstrată în studii clinice randomizate, care au inclus pacienți cu diabet zaharat, în număr substanțial²⁴⁸. studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recidivante (CURE)⁸², care a inclus 2840 de pacienți cu diabet, estimarea beneficiului tratamentului cu clopidogrel în această subpopulație de 15% RRR a fost numeric similară cu rezultatele generale ale studiului (14,2% versus 16,7%; $P > 0,05$). Prasugrel (o tienopiridină de a treia generație) adăugat la terapia cu aspirină, în comparație cu clopidogrel plus aspirină, a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de BCV în subgrupul de diabet al studiului pentru evaluarea îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-tromboliza infarctului miocardic (TRITON-MI)³⁸ studiu, incluzând pacienți cu SCA supuși unei strategii primare de management invaziv (12,2% față de 17,0%; $P < 0,001$).⁹ De remarcat, reducerea progresivă a riscului de BCV cu prasugrel în cadrul subgrupului de diabet nu a implicat o creștere semnificativă a complicațiilor hemoragice majore (2,6% față de 2,5%). Cu toate acestea, studiul ulterior privind inhibarea

trombocitară direcționată pentru a clarifica strategia optimă de gestionare medicală a sindroamelor coronariene acute (TRILOGY ACS),

care au înrolat pacienți cu IM tratați medical fără revascularizare, repartizați aleatoriu în tratamentul cu clopidogrel sau prasugrel⁸⁵, nu au găsit diferențe semnificative între grupurile în rezultatul compozit primar de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral în populația totală din studiu sau în subgrupul de diabet zaharat, în care interacțiunea eficacității tratamentului observată a prasugrelului nu a fost evidentă de TRITON în diabetul zaharat. În cele din urmă, în studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO), care a înrolat 18.624 de pacienți cu SCA, cu sau fără supradenivelare a segmentului ST, repartizați aleatoriu pentru a primi ticagrelor sau clopidogrel, ticagrelor (un antagonist P2Y₁₂ nontienopiridină) a fost asociat cu rezultatul reducerii primare a compoziției vasculare, cauzată de reducerea semnificativă a decesului. IM și accident vascular cerebral (9,8% față de 11,7%; $P < 0,001$).⁸⁴ Constatări similare au apărut la subgrupul de 4662 de pacienți cu diabet la intrarea în studiu.⁸⁶ În total, aceste observații susțin beneficiile incrementale ale unui tratament antiagregant mai puternic adăugat la terapia cu aspirina la pacienții cu diabet zaharat cu SCA, iar acestea ar trebui să facă parte din evenimentele clinice de rutină ale managementului.

Blocante glicoproteinei IIb/IIIa

Inhibitorii GP IIb/IIIa inhibă puternic agregarea trombocitelor (vezi capitolul 82). În practica clinică curentă, eptifibatida și tirofibanul sunt aprobate pentru utilizare în cazul SCA; abciximab este aprobat pentru intervenția coronariană percutanată (ICP), dar nu în mod specific pentru SCA. Pe baza rezultatelor unei meta-analize a studiilor cu antagoniști ai GP IIb/IIIa pentru tratamentul evenimentelor SCA, care demonstrează un beneficiu semnificativ al mortalității cu blocanții GP IIb/IIIa în subgrupul cu diabet zaharat, dar nu la subiecții non-diabetici, utilizarea antagoniștilor GP IIb/IIIa pentru pacienții cu diabet zaharat care suferă de un eveniment ACS/AA este recomandată la un nivel de ACCA. linii directoare.⁴¹

Antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitorii ACE au mai multe efecte favorabile în stabilirea evenimentelor SCA care pot fi deosebit de benefice în stabilirea diabetului zaharat, inclusiv îmbunătățiri ale structurii și funcției ventriculare, funcției endoteliale, sistemului fibrinolitic și efecte metabolice și neurohormonale. Pe baza datelor observaționale și a subanalizelor pacienților diabetici din studiile randomizate, efectele benefice asupra incidenței și mortalității IC par mai mari în cadrul diabetului. Astfel, utilizarea de rutină a inhibitorilor ECA pentru pacienții cu diabet zaharat este o recomandare de nivel I (A) pe tot spectrul evenimentelor SCA.^{41,71}

Deși ARB-urile au efecte similare asupra markerilor intermediari ai structurii și funcției miocardice cu cele ale inhibitorilor ECA, baza de dovezi cu privire la efectele lor generale asupra rezultatelor clinice rămâne mai puțin robustă, în special pentru subgrupul de pacienți cu diabet. De exemplu, în Optimal Trial in Myocardial Infarct with Angiotensin II

Antagonist Losartan (OPTIMAAL), un studiu randomizat cuprinzând pacienți cu evenimente de IM complicate de IC, losartan versus captopril asociat cu o tendință de creștere a mortalității (RR, 1,13 [95% CI, 0,99 până la 95% CI, 0,99 până la 1,280]; diferența nu a fost observată; $P = 1,20$), statistic semnificativ.⁸⁷ În schimb, în Valsartan in Acute Myocardial Infarct Trial (VALIANT), care a înrolat pacienți în decurs de 10 zile de la un IM acut complicat de IC, inclusiv 3400 de pacienți cu diabet zaharat, nu a evidențiat nicio diferență semnificativă a mortalității între pacienții repartizați aleatoriu la tratament cu captopril și cei tratați cu valsartan, cu efecte subsetate în studiul diabetului zaharat.

Pe lângă efectele sale asupra retenției de sodiu și excreției de potasiu, aldosteronul poate stimula direct producția de mediatori inflamatori, poate provoca fibroză miocardică și poate promova disfuncția endotelială și rigidizarea vasculară, determinând investigarea rolului blocării aldosteronului în apariția SCA. Studiul de supraviețuire și eficacitate cu infarct miocardic post-infarct miocardic Eplerenone (EPHESUS), a comparat antagonistul aldosteronului mineralocorticoid selectiv eplerenonă cu placebo, adăugat la terapia optimă, într-o populație de 6632 de pacienți cu infarct miocardic și fracție de ejeție scăzută, care au avut fie în studiul clinic, fie în absența IC, fie în absența generală a diabetului zaharat, HF89. cohorta, tratamentul cu eplerenonă comparativ cu placebo a redus riscul de deces cardiovascular cu 17% (RR, 0,83 [95% CI, 0,72 până la 0,94]), cu observații similare numeric la subgrupul de 2232 de pacienți cu diabet. Pe baza acestui studiu, se recomandă utilizarea unui antagonist aldosteronului la pacienții cu diabet zaharat și fracție de ejeție redusă după IM este recomandată pe tot spectrul evenimentelor SCA^{41,71}, cu avertismentul important că o astfel de terapie nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 2,0 mg/dL) sau hiperkaliemie > 5,0 mEq/liter. În plus, pacienții cu diabet ar trebui să aibă monitorizare în serie a concentrației de potasiu, având în vedere prevalența ridicată a acidozei tubulare renale de tip 4 în populația cu diabet.

Agenți de blocare beta-adrenergici

În ciuda dovezilor privind eficacitatea lor incrementală în tratamentul pacienților cu diabet zaharat după evenimentele SCA, beta-blocantele continuă să fie sub prescrise în acest grup. Efectele biologice care susțin eficacitatea incrementală a beta-blocantelor în cadrul diabetului includ restabilirea echilibrului simpatovagal la pacienții diabetici cu neuropatie autonomă și scăderea metabolismului acizilor grași în miocard, reducând necesarul miocardic de oxigen. Prin urmare, acestea ar trebui prescrise tuturor pacienților după evenimentele SCA, independent de starea diabetului zaharat, cu excepția cazului în care există alte contraindicații.^{41,71}

Strategie primară invazivă pentru sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST

În studiile randomizate care compară strategiile primare invazive versus neinvazive pentru tratamentul evenimentelor SCA, subgrupurile de pacienți cu diabet au obținut beneficii similare sau mai mari decât cele ale pacienților nediabetici, asociate cu o strategie de management primar invaziv, deși ratele mortalității și reinfarctului au fost încă mai mari în

grupurile cu diabet zaharat în ambele brațe de tratament⁴¹ (vezi capitolul 53). În ciuda acestor beneficii, o strategie invazivă primară pentru pacienții cu diabet continuă să fie subutilizată la pacienții cu evenimente SCA.⁸

Terapia de reperfuzie primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST

La începutul dezvoltării terapiei trombolitice, a apărut îngrijorarea cu privire la potențialul unei astfel de intervenții de a provoca hemoragie retiniană la pacienții cu diabet, având în vedere prevalența retinopatiei diabetice de fond. Analizele subgrupurilor de diabetici în studiile randomizate cu trombolitice nu au confirmat astfel de preocupări. Într-adevăr, grupul cu diabet a obținut un beneficiu absolut mult mai mare din terapia trombolitică decât pacienții nediabetici.⁹⁰ În mod similar, analizele din studiile cu PCI primară sugerează un beneficiu mai mare în rândul pacienților cu diabet zaharat, angioplastia primară dovedindu-se superioară trombolizei la acești pacienți^{91, 52}).

Considerații privind revascularizarea coronariană

Intervenție coronariană percutanată

Strategia optimă de revascularizare coronariană pentru pacienții cu diabet rămâne controversată (vezi capitolul 54). Deși ratele inițiale de succes la pacienții diabetici și nediabetici sunt similare, pacienții diabetici prezintă rate mai mari de restenoză după PCI și rezultate mai proaste pe termen lung. Mecanismul care stă la baza ratei crescute de restenoză în diabet după intervenția coronariană este neclar. O varietate de anomalii metabolice și anatomice asociate cu diabetul zaharat și un grad mai mare de încărcare a plăcii pot contribui la restenoză la pacienții diabetici. Deși stenturile cu eluție medicamentoasă au redus nevoia de revascularizare a leziunii țintă la acești pacienți, susținând utilizarea lor preferențială, acești pacienți prezintă totuși mai multă restenoză (vezi capitolul 55).⁹²

Antagoniștii GP IIb/IIIa au demonstrat eficacitate similară sau crescută în stabilirea PCI la pacienții cu diabet, comparativ cu pacienții nediabetici, atât în boala coronariană stabilă, cât și în cea instabilă. Având în vedere dimensiunile relativ mici ale eșantionului de pacienți diabetici care participă la studiile raportate, totuși, puterea de a evalua pe deplin

dacă există o interacțiune a tratamentului cu diabetul este limitat, iar cele mai recente ghiduri PCI nu diferențiază recomandările pentru utilizarea antagoniștilor GP IIb/IIIa în funcție de starea diabetului.⁹²

Grefa de bypass arterial coronarian

Cele mai multe studii care compară rezultatele la pacienții diabetici și nediabetici supuși grefei de bypass coronarian (CABG) arată un risc crescut de deces postoperator și de mortalitate la 30 de zile și pe termen lung și o nevoie crescută de reoperație ulterioară la populația diabetică. În comparație cu pacienții nediabetici, mortalitatea lor mai mare pe

termen lung nu depinde în totalitate de acești factori și continuă să divergă de cea a pacienților nediabetici în timpul urmăririi pe termen lung, diferență care reflectă probabil progresia accelerată a bolii atât în vasele coronariene bypassate, cât și în cele netratate.

Controlul perioperator al glicemiei

Utilitatea controlului intensiv al glicemiei pentru îmbunătățirea rezultatelor în rândul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale cardiace a fost studiată pe larg, inclusiv evaluarea studiilor longitudinale de cohortă și comparații ale studiilor randomizate.^{94,95} Society of Thoracic Surgeons a publicat recomandări actualizate pentru managementul perioperator al glucozei la pacienții supuși intervenției chirurgicale cardiace cu insuline sau menținerea infuziei cu diabet zaharat. 180 mg/dL sau mai puțin, cu o țintă mai strictă de 150 mg/dL sau mai puțin recomandată pentru acei pacienți cu sejururi anticipate în UTI care depășesc 3 zile.⁹⁴

Bypass coronarian versus intervenție coronariană percutanată

În general, studiile randomizate care compară PCI și CABG au raportat rezultate similare. La pacienții cu diabet zaharat, totuși, CABG dă rezultate superioare de mortalitate în comparație cu PCI, cu beneficii incrementale asociate cu creșterea severității bolii coronariene subiacente.^{90,91} Această interacțiune a modului de revascularizare cu starea diabetului a apărut mai întâi din studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), care a comparat pacienții cu boala coronariană prin chirurgie cu balon (bypass angioplasty revascularization Investigation - BARI) cu 54). În timp ce rezultatele au fost comparabile în studiul general și în subgrupul de pacienți fără diabet, pacienții cu diabet au avut o mortalitate semnificativ mai mică în brațul de bypass decât la cei supuși angioplastiei (19% față de 34%; $P < 0,003$), determinând o alertă clinică NHLBI care susținea CABG în fața angioplastiei pentru toți astfel de pacienți diabetici. Ulterior, în ciuda disponibilității pe scară largă a stenturilor cu eluție de medicamente și a altor progrese în dispozitive, tehnici și farmacoterapie adjuvantă, beneficiul de mortalitate al CABG față de PCI rămâne, așa cum s-a demonstrat cel mai clar în Evaluarea viitoare a revascularizării la pacienții cu diabet zaharat: managementul optim al pacienților cu boală multivasală (LIBERDOM⁹⁶) aleatoriu. cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană obstructivă cu mai multe vase au fost randomizați la PCI cu mai multe vase utilizând stenturi cu eluție de medicament și terapii adjuvante contemporane prescrise de protocol față de CABG. Pe o perioadă mediană de urmărire de 3,8 ani, CABG versus PCI a fost asociată cu o reducere semnificativă statistic a estimării Kaplan-Meier pe 5 ani pentru compozitul primar al timpului până la primul eveniment de mortalitate de orice cauză, IM și accident vascular cerebral (18,7% față de 26,6%; $P = 0,005$). În analizele componente, CABG a fost asociat cu un risc semnificativ mai scăzut de IM ($P = 0,001$) și deces ($P = 0,049$), dar cu un risc crescut de accident vascular cerebral (2,4 față de 5,2%; $P = 0,03$). Prin urmare, CABG continuă să fie recomandată ca modalitate preferată de revascularizare pentru pacienții cu diabet zaharat și boală coronariană multivasală, deși riscul incremental de accident vascular cerebral nefatal asociat cu CABG merită luat în considerare în determinarea strategiei optime de revascularizare^{92,93,96}.

Revascularizare versus terapia medicală optimă

Studiul BARI 2D a repartizat aleatoriu 2368 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană obstructivă pentru a primi revascularizare promptă plus terapie medicală intensivă pentru reducerea riscului de BCV sau numai terapie medicală intensivă. Pe parcursul a 5 ani de urmărire a studiului, ratele globale de mortalitate între cele două grupuri nu au diferit semnificativ – 11,7% la cei supuși revascularizării și 12,2% la cei tratați numai cu terapie medicală intensivă ($P = 0,97$). În analizele secundare stratificate în funcție de modul de revascularizare, toate rezultatele cardiovasculare au fost similare statistic între grupurile PCI și terapie medicală, dar CABG comparativ cu terapia medicală a fost asociată cu o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (22,4% față de 30,5%; $P = 0,01$). Aceste date oferă sprijin pentru o strategie inițială de terapie medicală intensivă și sugerează, în plus, beneficiul operației de bypass, deși comparațiile directe între PCI și CABG nu sunt posibile din designul acestui studiu.

Aplicarea reducerii riscului de boală coronariană în practica clinică

Deși nenumăratele intervenții farmacologice și stilul de viață pot reduce riscul de BCV a diabetului în situații cronice și acute, utilizarea clinică a unor astfel de terapii rămâne suboptimă, contribuind probabil la o parte din excesul de risc BCV asociat diabetului. Aplicarea sistematică a modificării riscului global de BCV la pacienții cu diabet îmbunătățește în mod măsurabil rezultatele BCV (vezi și capitolul 42). De exemplu, într-un studiu mare de registru din Germania, rata totală a mortalității spitalicești la pacienții diabetici internați pentru IM a scăzut de la 29% în 1999 la 17% în 2001, iar riscul de deces în 24 de ore de la internare a scăzut de la 16% la 4% în aceeași perioadă. terapie) la pacienții diabetici în această perioadă. În mod similar, în populația cronică stabilă, într-un studiu randomizat care cuprinde o cohortă de pacienți cu diabet zaharat și risc crescut de BCV definit de prezența albuminuriei, o strategie intensivă de modificare a riscului global de BCV (inclusiv intervenții intensive ale stilului de viață, glucozei, lipidelor și tensiunii arteriale) a redus evenimentele cardiovasculare majore cu 50% comparativ cu îngrijirea obișnuită.⁹⁸

Deși o mare parte a decalajului dintre dovezile rezultatelor și aplicarea sa clinică rămâne prost înțeleasă, unii factori care contribuie pot apărea. De exemplu, pacienților cu diabet zaharat li s-a refuzat în mod obișnuit beta-blocante din cauza preocupărilor legate de metabolism, așa cum a fost descris anterior, deși studiile cu rezultate au demonstrat beneficiile clinice ale beta-blocantelor în rândul cohortelor de diabet similare cu sau depășind cele observate în populația non-diabetică. Folosirea insuficientă a terapiilor antiplachetare și anticoagulante a fost atribuită preocupărilor privind riscul crescut de hemoragie retiniană, dar studiile clinice nu au confirmat aceste preocupări. Prin urmare, diligența continuă în ceea ce privește aplicarea terapiilor bazate pe dovezi cu beneficii dovedite la populația diabetică rămâne un imperativ cheie de sănătate publică.

INSUFICIENTIA CARDIACA LA PACIENTUL CU DIABET

Sfera problemei

Deși IM și hipertensiunea arterială sunt cei mai frecvenți factori de risc asociați cu IC, diabetul zaharat și măsurile de rezistență la insulină înainte de apariția diabetului sunt, de asemenea, factori de risc puternici și independenți pentru IC, cu un risc asociat de două până la cinci ori mai mare (vezi capitolele 22 până la 25). În plus, odată ce IC este prezentă, diabetul prezintă un prognostic deosebit de advers pentru morbiditatea și mortalitatea ulterioară, cu estimări ale creșterilor relative ale riscului de mortalitate variind de la 30% la 60%, bazate pe subanalizele datelor dintr-o serie de studii clinice randomizate.

TABELUL 61-8 Anomalii fiziopatologice asociate cu disfuncția cardiacă, insuficiența cardiacă congestivă și efectele adverse în diabet

Activarea sistemului nervos simpatic

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Creșterea retenției de sodiu și apă liberă

Scăderea complianței vasculare

Niveluri crescute de endotelina (în diabet)

Pierderea tiparului de „scădere” a tensiunii arteriale nocturne

Creșterea nivelului de acizi grași liberi

Dereglarea metabolismului miocardic al glucozei și al acizilor grași

Creșterea hipertrofiei sau a masei ventriculare stângi prin hipertrofia miocitelor Depunerea produselor finale de glicajie avansată în matricea extracelulară Fibroză cardiacă crescută

Steatoză cardiacă crescută

strategiile pentru prevenirea și tratamentul IC la această populație rămân considerații cheie de sănătate publică.

Considerații mecaniciste

Subiecții diabetici și nondiabetici au cauze comune ale IC, cum ar fi boala cardiacă ischemică, hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară stângă, fibrilația atrială și boala valvulară. Cu toate acestea, acești factori de risc obișnuiți nu țin cont complet de riscul incremental de IC cu diabet, sugerând o vulnerabilitate miocardică crescută în contextul diabetului și efecte sinergice probabile între astfel de factori și diabet care cresc riscul de IC, generând conceptul de „cardiomiopatie diabetică”. Fundamentele patologice ale structurii și funcției cardiace anormale în diabet rămân slab înțelese¹³ (Tabelul 61-8).

Boala cardiacă ischemică și hipertensiune arterială

Având în vedere prevalența sa ridicată în rândul pacienților cu diabet zaharat, cardiopatia ischemică rămâne principalul factor de risc pentru IC la acești pacienți atât în ambulator cronic, cât și după evenimentele SCA. În plus față de povara aterosclerozei coronariene, alți factori care contribuie la acest risc crescut pot include prevalența crescută a simptomelor silențioase sau atipice de ischemie care întârzie diagnosticul și intervenția, utilizarea suboptimă a intervențiilor terapeutice, echilibrul simpatovagal perturbat, mediul protrombotic care poate atenua beneficiul terapiei antitrombotice, afectarea funcției coronariene și dicardiocardice. În total, aceste efecte și altele cresc probabil sarcina ischemică, măresc dimensiunea infarctului și afectează negativ remodelarea în cadrul bolii cardiace ischemice și evenimentelor SCA. Afectând atât boala cardiacă ischemică, cât și riscul de IC, prevalența hipertensiunii arteriale depășește 70% în populațiile cu diabet zaharat. În rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, riscul de IC crește cu 12% pentru fiecare creștere de 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice (vezi Fig. 61-6).³³

Metabolismul și structura miocardului

Efectele directe ale hiperglicemiei și rezistenței la insulină asupra metabolismului celular miocardic pot contribui la disfuncția cardiacă în diabet zaharat¹³, cu alimentarea modificată a substratului energetic și afectarea schimbării substratului metabolic în condiții de stres (vezi capitolul 21). Miocardul folosește predominant acizi grași liberi în condiții aerobe, dar se trece din ce în ce mai mult la glicoliză și oxidarea piruvatului în timpul ischemiei¹³ (Fig. 61-10). În inima diabetică, rezistența la insulină afectează schimbarea substratului și transportul glucozei în celule, ducând la oxidarea anaerobă a acizilor grași și compromiterea eficienței energetice miocardice, precum și generând produse secundare oxidative periculoase. Excesul sistemic de acizi grași liberi, combinat cu dereglarea celulară a metabolismului lipidic în diabetul de tip 2, contribuie la acumularea de trigliceride miocelulare (steatoză miocardică), ducând la perturbări ulterioare ale metabolismului miocitelor și inducerea apoptozei din cauza lipotoxicității, în plus față de influența adversă a funcției mecanice cardiace atribuită creșterii masei miocardice¹⁰¹.

Diabetul provoacă o varietate de modificări morfologice la nivelul miocardului, cu anomalii la nivelul miocitelor, matricei extracelulare și microvasculare.¹³ În timp ce astfel de anomalii sunt prezente în mod obișnuit în cauzele cardiomiopatiei, ele tind să fie mai frecvente și mai severe în cazul diabetului zaharat. În plus, mai specific diabetului zaharat, acumularea miocardică a produselor finale de glicare avansată (AGE) (inclusiv macromolecule modificate neenzimatic de glucoză), a căror formare și acumulare depind de severitatea hiperglicemiei – poate contribui la riscul de IC. Depunerea de AGE în matricea extracelulară miocardică afectează negativ atât funcția cardiacă sistolică, cât și cea diastolică, în mare parte atribuită reticularii AGE a colagenului matricei.

Prevenirea și managementul insuficienței cardiace în diabet

Obiectivele prevenirii și tratamentului IC la pacienții diabetici seamănă cu cele ale pacienților nediabetici: păstrarea funcției miocardice, ameliorarea congestiei pulmonare, încetinirea progresiei bolii și prelungirea supraviețuirii. În general, terapiile

medicamentoase pentru IC evaluate în populația totală de pacienți cu risc și boală au, în general, o eficacitate similară, dacă nu mai bună, la pacienții cu diabet, comparativ cu cei fără diabet (vezi capitolul 25).⁹⁹

Modularea renină-angiotensinei-

Sistemul aldosteronului

Meta-analiză a efectului inhibitorilor ECA pentru prevenirea primară a IC la cohortele cu risc ridicat de pacienți cu diabet zaharat demonstrează o reducere a riscului relativ de 18% (HR, 0,82 [IC 95%, 0,69 până la 0,98]).

Metabolismul FFA

PPAR-a

FFA >> glucoză)

■ a ' activitate

Ischemie

Hipertrofie

Rezumatul schematic al modificărilor metabolice adaptative și dezadaptative cardiace apar-
cu un beneficiu semnificativ al mortalității în rândul pacienților cu diabet zaharat comparativ cu placebo (RR, 0,84 [95% CI, 0,7 până la 1,0])¹⁰² — similar numeric cu cel observat în rândul pacienților din grupul nondiabetic. Prin urmare, inhibitorii ECA ar trebui să fie agenți de primă linie pentru prevenirea și tratamentul IC la pacienții cu diabet.

Sunt disponibile date mai limitate despre eficacitatea BRA pentru prevenirea și tratamentul IC în rândul pacienților cu diabet. În contextul prevenției primare a IC la pacienții cu diabet, într-o meta-analiză a studiilor controlate cu placebo, utilizarea BRA a fost asociată cu o reducere semnificativă a IC incidentă, proporțională cu efectul tratamentului observat cu inhibitorii ECA (HR, 0,70 [95% CI, 0,59 până la 0,83]). Pe baza datelor acumulate, BRA pot fi considerate alternative la inhibitorii ECA pentru prevenirea și tratamentul IC¹⁰⁰, cu cele mai riguroase date privind prevenirea IC obținute pentru losartan și cu eficacitatea dovedită atât a candesartanului, cât și a valsartanului în stabilirea IC prevalentă cu fracție de ejeție scăzută.

Efectul antagoniștilor aldosteronului (de exemplu, spironolactonă și eplerenonă) la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă sistolică nu a fost studiat pe larg. În studiul randomizat EPHESUS la pacienții cu infarct miocardic, s-a observat o eficacitate superioară a eplerenonei la subgrupul de diabet zaharat de 2122 de pacienți, similară cu cea din studiul general. Pe baza acestor rezultate, eplerenona este recomandată tuturor pacienților cu diabet zaharat și infarct miocardic acut cu fracție de ejeție scăzută, cu

excepția prezenței unor contraindicații precum insuficiența renală sau hiperkaliemia, așa cum s-a descris mai devreme^{41,71}.

Agenți de blocare beta-adrenergici

Beta-blocantele și medicamentele diuretice reduc semnificativ IC incidentă în rândul pacienților cu diabet.³⁴ În plus, unele beta-blocante - inclusiv succinatul de metoprolol, carvedilolul și bisoprololul - au demonstrat beneficii în cazul IC cu disfuncție sistolică (vezi capitolul 25), iar aceste efecte par a fi similare, independent de starea sa de diabet zaharat, deoarece pacienții cu diabet zaharat pot oferi avantaje²⁹⁹, carvedilo¹⁰. efecte asupra sensibilității la insulină și a profilurilor lipidelor plasmatică, dar relevanța clinică a acestor observații rămâne incertă. Pe scurt, toate beta-blocantele dovedite eficiente în tratamentul IC par să producă efecte similare la pacienții cu diabet zaharat.¹⁰⁰

Managementul glucozei

Controlul slab al glicemiei este asociat cu riscul de IC în diabet, asocierea fiind mai puternică la femei decât la bărbați. Dacă disglicemia este cauzală sau pur și simplu asociat unui marker al riscului de BCV, rămâne de elucidat.¹⁰³ Niciun studiu până în prezent nu a evaluat riguros efectul țintirii controlului glicemiei către niveluri terapeutice specifice sau efectul comparativ al terapiilor existente singure sau în combinație cu privire la influența acestora asupra evenimentelor adverse majore ale IC. Prin urmare, rolul controlului glicemiei în prevenirea și tratamentul IC rămâne prost înțeles și, în așteptarea unor date suplimentare, pacienții cu diabet și IC ar trebui tratați pentru a atinge ținta recent liberalizată de HbA1c de mai puțin de 8%, aprobată pentru pacienții cu BCV recunoscute^{16,22}.

Unele considerații specifice merită atenție cu privire la medicamentele și strategiile utilizate pentru tratarea hiperglicemiei în cadrul IC.⁵¹ Medicamentele cu predispoziție la precipitarea hipoglicemiei, în special sulfonilureele și administrarea de insulină exogenă, trebuie utilizate cu oarecare precauție, deoarece răspunsul la stres la hipoglicemie stimulează axa neurohormonală implicată în complicațiile clinice ale IC. Medicamentele cu tiazolidindionă au tendința de a crește volumul plasmatic și de a precipita IC incidentă sau agravarea; utilizarea lor necesită prudență la pacienții cu orice grad de IC și sunt contraindicate la pacienții cu IC clasa III sau IV NYHA.⁵⁵ Deși modulatorii axei incretinei care au ajuns cel mai recent în utilizare clinică, inclusiv mimeticii incretinei și inhibitorii DPP-4, par să aibă unele efecte favorabile asupra unei varietăți de markeri intermediari asociați cu cercetarea miocardică și cu experiența lor clinică limitată, cu privire la IC și funcția miocardică. siguranța și eficacitatea generală în cohortele cardiovasculare, inclusiv pacienții cu risc de IC sau cu IC evidentă.⁵¹

Deși în istoric se credea că metforminul este contraindicat în cazul IC, acele precauții au fost eliminate în 2006 pe baza unui risc incremental pentru mediul academic lactic într-o meta-analiză a tuturor datelor comparative,⁵² precum și în studii observaționale la populațiile cu IC care nu au furnizat niciun semnal de risc de acidoză lactică și sugerează un beneficiu

clinic net. Eticheta produsului a păstrat o atenție pentru utilizare în mod specific în cazul IC acută sau decompensată.⁵¹ Cele mai bune dovezi disponibile susțin luarea în considerare a utilizării metforminei la pacienții cu IC stabilă și compensată, în special în contextul datelor disponibile privind rezultatele BCV, risc scăzut de hipoglicemie, cost scăzut și profil de tolerabilitate favorabil.

Terapia cu insulină rămâne o opțiune la pacienții care nu reușesc să obțină beneficii cu terapiile orale convenționale de scădere a glicemiei, deși persistă o anumită îngrijorare pe baza plauzibilității că insulina poate exacerba semnele și simptomele IC prin creșterea recuperării renale de sodiu, contribuind la creșterea volumului intravascular. IC, deși această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (4,9% față de 5,5%; $P = 0,16$).⁵⁸ Aceste observații dintr-un studiu randomizat amplu care analizează 653 de evenimente adjuocate de spitalizare pentru IC susțin probabilitatea ca asocierile epidemiologice ale rezultatelor mai proaste la pacienții cu IC tratați cu insulină, mai degrabă ca urmare a indicației de efect persulinabil, mai degrabă și provoacă conceptul că insulina poate fi dăunătoare din cauza efectelor sale asupra manipulării sodiului. Prin urmare, la pacienții cu IC care nu reușesc să atingă ținte acceptabile de HbA1c cu agenți orali, insulina rămâne o opțiune acceptabilă.

În rezumat, IC este obișnuită în rândul pacienților cu diabet și, pe lângă contributorii patologici obișnuiți la IC, în comun cu populația generală, numeroase anomalii metabolice și patologice asociate diabetului pot explica riscul crescut de IC și pot informa eforturile de dezvoltare a medicamentelor către noi ținte terapeutice. Deși siguranța și eficacitatea medicamentelor și strategiile de control al glucozei la pacienții cu IC rămân incerte, cea mai mare parte a dovezilor acumulate pentru arsenalul terapeutic mai larg pentru tratamentul IC în populația generală sugerează că pacienții cu diabet obțin cel puțin la fel de mult beneficiu (și adesea mai mult) din astfel de terapii bazate pe dovezi. În consecință, pe lângă cercetările în curs în acest domeniu, eforturile clinice ar trebui să se concentreze pe aplicarea optimă a terapiilor existente de atenuare a riscului la pacienții cu diabet și IC.

REZUMAT ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR

În general, diabetul crește riscul pentru aproape toate complicațiile BCV și, mai ales, boala vasculară aterosclerotică și IC. Practic, toate progresele în îngrijirea pacienților cu risc de complicații BCV din ultimele decenii se aplică pacienților cu diabet, cu beneficii similare sau chiar mai mari în această populație cu risc ridicat. Cu toate acestea, gradientul de risc asociat diabetului persistă. Progresele suplimentare necesită eforturi continue în două domenii: în primul rând, aplicarea sporită și optimă a dovezilor existente pentru reducerea riscului de BCV este de o importanță capitală, studiile care demonstrează în mod constant un decalaj substanțial între dovezile acumulate și aplicarea acestora la pacienții cu diabet zaharat. În al doilea rând, investigarea continuă a terapiilor și strategiilor specifice care vizează riscurile unice pentru BCV asociate diabetului rămâne un imperativ esențial de sănătate publică la nivel mondial. În această lumină, condusă în mare măsură de evoluția reglementării către necesitatea evaluărilor de siguranță și eficacitate BCV pentru toate medicamentele dezvoltate pentru gestionarea diabetului, o proliferare de studii clinice

randomizate BCV sunt în prezent în curs sau în dezvoltare, oferind o mare promisiune pentru viitorul management al BCV diabetic.

CONFIRMARE

Autorul recunoaște cu recunoștință contribuțiile Dr. Richard W. Nesto la versiunile anterioare ale acestui capitol din edițiile anterioare ale acestui text.

Sfera problemei

Asociația Americană de Diabet: Diagnosticul și clasificarea diabetului zaharat. *Diabetes Care* 2010 33(Suppl 1):S62, 2010.

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ: Estimări globale ale prevalenței diabetului zaharat pentru 2010 și 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87:4, 2010.

Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al: Tendințe în toate cauzele și mortalitatea bolilor cardiovasculare în rândul femeilor și bărbaților cu și fără diabet zaharat în Framingham Heart Study, 1950 până în 2005. *Circulation* 119:1728, 2009.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA și colab.: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* 359:1577, 2008.

Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colab.: Efectele scăderii intensive a glucozei în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* 358:2545, 2008.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *N Engl J Med* 358:2560, 2008.

Fang J, Alderman MH: Impactul sarcinii crescânde a diabetului zaharat asupra infarctului miocardic acut în New York City: 1990-2000. *Diabet* 55:768, 2006.

Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M, et al: Diabet zaharat și tendințe în supraviețuirea spitalicească după infarctul miocardic, 1994 până în 2006: date din Registrul național al infarctului miocardic. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:791, 2012.

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ și colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei antiplachetare orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-tromboliza în infarctul miocardic 318, 21.

Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM și colab.: Normalizarea glucozei și rezultatele la pacienții cu infarct miocardic acut. *Arch Intern Med* 169:438, 2009.

Martini SR, Kent TA: Hiperglicemia în accidentul vascular cerebral ischemic acut: o perspectivă vasculară. *J Cereb Blood Flow Metab* 27:435, 2007.

Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF, Connolly VM: Incidența amputației extremităților inferioare legate de diabet și non-diabet înainte și după introducerea unei îngrijiri mai bine organizate a piciorului diabetic: monitorizare longitudinală continuă folosind o metodă standard. *Diabetes Care* 31:459, 2008.

Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK: Cardiomiopatie în diabetul de tip 2: Actualizare privind mecanismele fiziopatologice. *Herz* 33:184, 2008.

Boala coronariană la pacientul cu diabet

Orasanu G, Plutzky J: Continuul patologic al bolii vasculare diabetice. *J Am Coll Cardiol* 53:S35, 2009.

Mathewkutty S, McGuire DK: Perturbații trombocitelor în diabet: implicații pentru riscul și tratamentul bolilor cardiovasculare. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 7:541, 2009.

Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet-2013. *Diabetes Care* 36 (Suppl 1):S11, 2013.

Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL și colab.: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat: o declarație științifică de la American Heart Association și American Diabetes Association. *Circulație* 115:114, 2007.

Wing RR, Bolin P, Brancati FL și colab: Efectele cardiovasculare ale intervenției intensive în stilul de viață în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* 369:145, 2013.

Gerstein HC: Schimbările stilului de viață reduc efectele grave în diabet? *N Engl J Med* 369:189, 2013.

Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet: o declarație de poziție a Asociației Americane de Diabet, o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii și un document de consens al Colegiului American de Cardiologie. *Circulație* 121:2694, 2010.

Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S și colab.: Efectul controlului intensiv al glucozei asupra rezultatelor cardiovasculare și a morții la pacienții cu diabet zaharat: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Lancet* 373:1765, 2009.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35:1364, 2012.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 7 noiembrie 2013. [Epub înainte de tipărire].

Kearney PM, Blackwell L, Collins R și colab.: Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet în 14 studii randomizate cu statine: o meta-analiză. *Lancet* 371:117, 2008.

Preiss D, Seshasai SR, Welsh P și colab: Risc de diabet incident cu doză intensivă în comparație cu terapia cu statine în doză moderată: O meta-analiză. *JAMA* 305:2556, 2011.

Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H și colab.: Efectul supresor al EPA asupra incidenței evenimentelor coronariene în hipercolesterolemie cu metabolizare afectată a glucozei: Sub-analiză a studiului de intervenție lipidic EPA din Japonia (JELIS). *Atherosclerosis* 206:535, 2009.

Origin Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, et al: N-3 acizi grași și rezultate cardiovasculare la pacienții cu disglucemie. *N Engl J Med* 367:309, 2012.

Keech A, Simes RJ, Barter P, et al: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul de teren): studiu controlat randomizat. *Lancet* 366:1849, 2005.

Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC și colab: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* 362:1563, 2010.

Jun M, Foote C, Lv J și colab.: Efectele fibraților asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* 375:1875, 2010.

Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al: Niacină la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine. *N Engl J Med* 365:2255, 2011.

Grupul de colaborare HPS-THRIVE: studiu randomizat controlat cu placebo HPS2-THRIVE la 25 673 de pacienți cu risc ridicat de niacină/laropirant ER: designul studiului, rezultatele prespecificate ale mușchilor și ficatului și motivele pentru oprirea tratamentului din studiu. *Eur Heart J* 34:1279, 2013.

Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al: Asocierea tensiunii arteriale sistolice cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 36): Studiu observațional prospectiv. *BMJ* 321:412, 2000.

Turnbull F, Neal B, Algert C și colab.: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu și fără diabet zaharat: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Arch Intern Med* 165:1410, 2005.

McGuire DK, Winterfield JR, Rytlewski JA, Ferrannini E: Blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron pentru a preveni diabetul zaharat. *Diab Vasc Dis Res* 5:59, 2008.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Efectele ramiprilului asupra rezultatelor cardiovasculare și microvasculare la persoanele cu diabet zaharat: Rezultatele studiului speranță și ale substudiului micro-speranță. Lancet 355:253, 2000.

Fox KM: Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților cu boală coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul EUROPA). Lancet 362:782, 2003.

Yusuf S, Teo K, Anderson C și colab.: Efectele telmisartanului blocant al receptorilor de angiotensină asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: un studiu controlat randomizat. Lancet 372:1174, 2008.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL și colab.: Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc ridicat. N Engl J Med 359:2417, 2008.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA și colab.: Urmărire pe termen lung după un control strict al tensiunii arteriale în diabetul de tip 2. N Engl J Med 359:1565, 2008.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile pacienților pentru managementul meu de cardiopatii non-elevabile cu ST-Elevation). Infarct): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurșilor Toracici: aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 116:e148, 2007.

Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, și colab.: Nivelurile de glucoză a jeun și diabetul zaharat incident la adulții vârstnici nediabetici randomizați pentru a primi 3 clase diferite de tratament antihipertensiv: Un raport de la Tratatamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). Arch Intern Med 166:2191, 2006.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Efectele unei combinații fixe de perindopril și indapamidă asupra rezultatelor macrovasculare și microvasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (procesul ADVANCE): un studiu controlat randomizat. Lancet 370:829, 2007.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR și colab.: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină care adaugă perindopril la nevoie versus atenolol care adaugă bendroflumetiazid după cum este necesar, în anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Armed: control aleatoriu tricentric ACOT-BPLA (ASCOT controlat aleatoriu). Lancet 366:895, 2005.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. N Engl J Med 362:1575, 2010.

Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH: Țintele tensiunii arteriale la subiecții cu diabet zaharat de tip 2/glicemie cu afectare a jeun: Observații din metaanalizele tradiționale și bayesiene cu efecte aleatorii ale trialurilor randomizate. Circulație 123:2799, 2011.

Redon J, Mancia G, Sleight P, et al: Siguranța și eficacitatea tensiunii arteriale scăzute în rândul pacienților cu diabet: analize de subgrup din ONTARGET (Telmisartan în curs de desfășurare în monoterapie și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol 59:74, 2012.

De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al: Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): Design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in preventing of cardiovascular events in the subjects with diabetes mellitus treated with statine. Procesele 8:21, 2007.

Hall HM, Banerjee S, McGuire DK: Variabilitatea răspunsului la clopidogrel la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Diab Vasc Dis Res 8:245, 2011.

Gore MO, McGuire DK: Boli cardiovasculare și diabet zaharat de tip 2: Reglarea glucozei și medicamentele de reglare. Curr Cardiol Rep 11:258, 2009.

Inzucchi SE, McGuire DK: Noi medicamente pentru tratamentul diabetului: partea a II-a: Terapia pe bază de incretin și nu numai. Circulație 117:574, 2008.

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risc de acidoză lactică fatală și nefatală cu utilizarea metforminei în diabetul zaharat de tip 2. Cochrane Database Syst Rev (4): CD002967, 2007.

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE: Utilizarea metforminei în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate. Diabetes Care 34:1431, 2011.

Schramm TK, Gislason GH, Vaag A și colab.: Mortalitatea și riscul cardiovascular asociat cu diferiți secretagogi de insulină în comparație cu metformin în diabetul de tip 2, cu sau fără un infarct miocardic anterior: un studiu la nivel național. Eur Heart J 2011.

Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E: Inhibitori de dipeptidil peptidază-4 și risc cardiovascular: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Diabetes Obes Metab 15:112, 2013.

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E și colab.: Saxagliptin și rezultate cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 369:1317, 2013.

White WB, Cannon CP, Heller SR și colab.: Alogliptin după sindromul coronarian acut la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 369:1327, 2013.

McGuire DK, Inzucchi SE: Noi medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat: partea I: Tiazolidinedione și implicațiile lor cardiovasculare în evoluție. *Circulație* 117:440, 2008.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ și colab.: Prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în studiul PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): Un studiu controlat randomizat. *Lancet* 366:1279, 2005.

McGuire DK, Vezi R, Abdullah SM, și colab.: Efectul rosiglitazonei asupra performanței cardiovasculare integrate, structurii cardiace, funcției și trigliceridelor miocardice: proiectarea și justificarea studiului. *Diab Vasc Dis Res* 6:43, 2009.

Origin Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al: Insulină bazală și cardiovasculare și alte rezultate în disglucemie. *N Engl J Med* 367:319, 2012.

Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM și colab.: Studiu clinic randomizat al bromocriptinei cu eliberare rapidă în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 privind siguranța generală și rezultatele cardiovasculare. *Diabetes Care* 33:1503, 2010.

Monami M, Cremasco F, Lamanna C și colab: Agoniști ai receptorului peptidei-1 de tip glucagon și evenimente cardiovasculare: O meta-analiză a studiilor clinice randomizate. *Exp Diabet Res*. 2011:215764, 2011.

Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E: Siguranța inhibitorilor dipeptidil peptidază-4: O meta-analiză a studiilor clinice randomizate. *Curr Med Res Opin* 27(Suppl 3):57, 2011.

Foote C, Perkovic V, Neal B: Efectele inhibitorilor SGLT2 asupra rezultatelor cardiovasculare. *Diab Vasc Dis Res* 9:117, 2012.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY și colab.: Tratamentul intensiv al diabetului și bolile cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. *N Engl J Med* 353:2643, 2005.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T și colab: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet zaharat de tip 2. *N Engl J Med* 360:129, 2009.

Accord Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al: Efectele pe termen lung ale scăderii intensive a glicemiei asupra rezultatelor cardiovasculare. *N Engl J Med* 364:818, 2011.

Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S: Controlul glicemic și riscul de spitalizare pentru boli cardiovasculare și mortalitate de toate cauzele. *J Am Coll Cardiol* 62:121, 2013.

Frye RL, August P, Brooks MM, și colab.: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala coronariană. *N Engl J Med* 360:2503, 2009.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013.

Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, et al: Insulin infusion in acute illness. J Clin Invest 115:2069, 2005.

Mehta SR, Yusuf S, Diaz R și colab.: Efectul perfuziei de glucoză-insulină-potasiu asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiul controlat randomizat CREATE-ECLA. JAMA 293:437, 2005.

Malmberg K: Studiu prospectiv randomizat al tratamentului intensiv cu insulină asupra supraviețuirii pe termen lung după infarct miocardic acut la pacienții cu diabet zaharat. Grupul de studiu DIGAMI (Diabet zaharat, perfuzie cu insulina în glucoza în infarctul miocardic acut). BMJ 314:1512, 1997.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitet to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct). Tiraj 110:e82, 2004.

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G și colab.: Terapia intensivă cu insulină în ICU medical. N Engl J Med 354:449, 2006.

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F și colab.: Terapie intensivă cu insulină și resuscitare cu pentaamidon în sepsis sever. N Engl J Med 358:125, 2008.

Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA și colab.: Perfuzii cu glucoză-potasiu-insulină în managementul hiperglicemiei post-accident vascular cerebral: The UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). Lancet Neurol 6:397, 2007.

Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, și colab: Un studiu prospectiv randomizat controlat multicentric privind controlul strict al glucozei prin terapie intensivă cu insulină în unitățile de terapie intensivă pentru adulți: studiul glucontrol. Terapie intensivă Med 35:1738, 2009.

Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Control intensiv versus controlul convențional al glucozei la pacienții în stare critică. N Engl J Med 360:1283, 2009.

Kosiborod M, McGuire DK: Țintele de scădere a glicemiei pentru pacienții cu boli cardiovasculare: Se concentrează pe managementul în regim internat al pacienților cu sindroame coronariene acute. Circulație 122:2736, 2010.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR și colab: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 345:494, 2001.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 357:2001, 2007.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 361:1045, 2009.

Roe MT, Armstrong PW, Fox KA și colab: Prasugrel versus clopidogrel pentru sindroame coronariene acute fără revascularizare. N Engl J Med 367:1297, 2012.

James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al: Ticagrelor vs. clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute și diabet: un substudiu din studiul PLATO privind inhibiția trombocitară și rezultatele pacientului. Eur Heart J 31:3006, 2010.

Dickstein K, Kjekshtus J: Efectele losartanului și captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu risc ridicat după infarct miocardic acut: studiul randomizat OPTIMAAL. Studiu optim în infarctul miocardic cu Losartanul antagonist al angiotensinei II. Lancet 360:752, 2002.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ și colab.: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 349:1893, 2003.

Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med 348:1309, 2003.

Collet JP, Montalescot G: Managementul reperfuziei acute a STEMI la pacienții cu toleranță redusă la glucoză și diabet de tip 2. Diab Vasc Dis Res 2:136, 2005.

Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ și colab.: Intervenția coronariană percutanată primară în comparație cu fibrinoliza pentru infarctul miocardic în diabetul zaharat: Rezultatele angioplastiei coronariene primare vs. tromboliza-2. Arch Intern Med 167:1353, 2007.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Tiraj 124:e574, 2011.

Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM și colab.: Chirurgia de bypass a arterei coronare în comparație cu intervențiile coronariene percutanate pentru boala multivasală: O analiză în colaborare a datelor individuale ale pacienților din zece studii randomizate. Lancet 373:1190, 2009.

Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR și colab.: Seria de ghiduri de practică a Societății Chirurgilor Toracici: Managementul glicemiei în timpul chirurgiei cardiace la adulți. Ann Thorac Surg 87:663, 2009.

Van den Berghe G: Terapia intensivă cu insulină în timpul intervenției chirurgicale cardiace îmbunătățește rezultatul postoperator? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:630, 2007.

Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet. *N Engl J Med* 367:2375, 2012.

Schnell O, Schafer O, Kleybrink S, și colab.: Intensificarea abordărilor terapeutice reduce mortalitatea la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut: registrul din München. *Diabetes Care* 27:455, 2004.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Efectul unei intervenții multifactoriale asupra mortalității în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* 358:580, 2008.

Insuficiență cardiacă la pacientul cu diabet

Masoudi FA, Inzucchi SE: Diabet zaharat și insuficiență cardiacă: epidemiologie, mecanisme și farmacoterapie. *Am J Cardiol* 99:113B, 2007.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: actualizare concentrată din 2009 încorporată în ghidurile ACC/ AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. *Tiraj* 119:e391, 2009.

Saunders SA, Wallymhamed M, Macfarlane IA: Îmbunătățiri ale controlului glicemic și ale factorilor de risc cardiovascular la o cohortă de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 pe o perioadă de 5 ani. *QJM* 102:29, 2009.

Shekelle PG, Rich MW, Morton SC și colab.: Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a beta-blocantelor în gestionarea disfuncției sistolice ventriculare stângi în funcție de rasă, sex și starea diabetică: o meta-analiză a studiilor clinice majore. *J Am Coll Cardiol* 41:1529, 2003.

Aguilar D: Managementul diabetului de tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 10:465, 2008.

Malmberg K, Ryden L, Efendic S și colab.: Studiu randomizat al perfuziei de insulină-glucoză urmată de tratament subcutanat cu insulină la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut (studiu DIGAMI): Efecte asupra mortalității la 1 an. *J Am Coll Cardiol* 26:57, 1995.

Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS și colab.: Modularea metabolică a infarctului miocardic acut. Grupul de colaborare ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica). *Circulation* 98:2227, 1998.

van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, și colab.: Pacienți internați cu perfuzie de glucoză-insulină-potasiu tratați cu angioplastie primară pentru infarct miocardic acut: Studiul glucoză-insulină-potasiu: un studiu randomizat. *J Am Coll Cardiol* 42:784, 2003.

Cheung NW, Wong VW, McLean M: Studiul hiperglicemiei: perfuzie intensivă de insulină în infarct (HI-5): un studiu controlat randomizat al terapiei cu perfuzie cu insulină pentru infarctul miocardic. *Diabetes Care* 29:765, 2006.

Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A, și colab: Low-dose glucose-insulin-potassium is inefficient in acute myocardial infarct: Results of a randomized multicentric Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 13:191, 1999.

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F și colab.: Terapia intensivă cu insulină la pacienții critici. *N Engl J Med* 345:1359, 2001.

@ GHIDURI

Diabet și boli de inimă

Darren K. McGuire

Recomandări pentru managementul pacienților cu diabet zaharat apar în diverse ghiduri și declarații științifice de la Fundația American College of Cardiology (ACCF)/AHA, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și alte societăți cardiovasculare; de la ADA, EASD și alte societăți endocrinologice; și de la Programul Național de Educație pentru Colesterol - Grupul de tratament pentru adulți și Comitetul național mixt, printre altele. Principalele dintre aceste publicații sunt declarațiile științifice dedicate, elaborate de ACCF/AHA în colaborare cu ADA, axate pe îngrijirea pacienților cu diabet zaharat pentru prevenirea primară a BCV1, managementul hiperglicemiei pentru pacienții spitalizați² și utilizarea aspirinei pentru prevenirea primară a complicațiilor BCV3. (NSTEMI)⁴ și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI)⁵ și managementul pacienților cu IC. Îndrumări similare au fost încorporate în ghidurile ESC pentru aceste afecțiuni care sunt în mare măsură paralele cu recomandările ACCF/AHA, cu comentarii suplimentare incluse atunci când recomandările diferă între aceste societăți profesionale. În cele din urmă, ADA oferă recomandări pentru gestionarea globală a pacienților cu diabet zaharat, incluzând, dar extinzându-se mult dincolo de problemele cardiovasculare, în „Standardele de îngrijire medicală în diabet”,⁶ actualizate anual – o gamă largă de îndrumări care depășesc domeniul de aplicare al acestui capitol și îndrumări specifice în colaborare cu EASD cu privire la țintele și strategiile de management al glucozei cronice.

PREVENȚIA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE

Consiliere terapeutică pentru stilul de viață

Intervențiile de consiliere terapeutică privind stilul de viață (TLC) reprezintă piatra de temelie pentru tratamentul tuturor pacienților cu diabet zaharat, inclusiv consiliere pentru activitatea fizică regulată, consiliere nutrițională pentru gestionarea greutateii și alegeri alimentare sănătoase și consiliere pentru abținerea fumatului. aportul de fibre recomandat. Țintele de activitate fizică în timpul liber sunt cel puțin 150 de minute săptămânal de exerciții de intensitate modestă sau cel puțin 90 de minute săptămânal de exerciții viguroase. Dincolo de acestea, sunt disponibile recomandări specifice pentru tratamentul altor factori de risc cardiovascular, cu recomandările ACCF/AHA rezumate în Tabelul 61G-1.

Lipide (vezi, de asemenea, secțiunea Ghid de la Capitolul 42 privind ghidurile actualizate pentru lipide)

Profilurile lipidice trebuie obținute la toți adulții cu diabet zaharat.^{1,6,7} Ca adjuvant la intervențiile TLC, tratamentul primar pentru dislipidemie

TABELUL 61G-1 Recomandări ACCF/AHA pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet

Managementul stilului de viață

Greutate

Programele structurate care pun accentul pe modificări ale stilului de viață, cum ar fi reducerea grăsimilor (<30% din energia zilnică) și aportul total de energie și creșterea activității fizice regulate, împreună cu contactul regulat cu participanții, pot produce o scădere în greutate pe termen lung de ordinul a 5% până la 7% din greutatea inițială, cu îmbunătățirea tensiunii arteriale.

Pentru persoanele cu trigliceride plasmatice crescute și colesterol HDL scăzut, controlul glicemic îmbunătățit, pierderea moderată în greutate (5% până la 7% din greutatea inițială), restricția alimentară a grăsimilor saturate, creșterea activității fizice și înlocuirea modestă a carbohidraților din dietă (5% până la 7%) cu grăsimi mononesaturate sau polinesaturate pot fi benefice.

Terapie de nutriție medicală

Pentru a obține reduceri ale colesterolului LDL:

Grăsimile saturate ar trebui să fie <7% din aportul de energie.

Aportul de colesterol alimentar trebuie să fie <200 mg/zi. Aportul de acizi grași trans-nesaturați ar trebui să fie <1% din aportul de energie.

Aportul total de energie ar trebui ajustat pentru a atinge obiectivele de greutate corporală.

Aportul total de grăsimi din dietă ar trebui să fie moderat (25% până la 35% din kaloriile totale) și ar trebui să fie format în principal din grăsimi mononesaturate sau polinesaturate.

Un aport amplu de fibre alimentare (>14 g/1000 de calorii consumate) poate fi benefic.

Dacă persoanele aleg să bea alcool, consumul zilnic ar trebui limitat la o băutură pentru femeile adulte și două băuturi pentru bărbații adulți. O băutură este definită ca o bere de 12 oz, un pahar de vin de 4 oz sau un pahar de 1,5 oz de băuturi spirtoase distilate. Ingestia de alcool crește aportul caloric și ar trebui redusă la minimum atunci când scăderea în greutate este scopul.

Persoanele cu niveluri plasmatice crescute de trigliceride ar trebui să limiteze consumul de alcool, deoarece poate exacerba hipertrigliceridemia.

Atât la persoanele normotensive, cât și la cele hipertensive, o reducere a aportului de sodiu poate scădea tensiunea arterială. Scopul ar trebui să fie reducerea aportului de sodiu la 1200 până la 2300 mg/zi (50 până la 100 mmol/zi), echivalent cu 3000 până la 6000 mg/zi de clorură de sodiu.

Activitatea fizică

Pentru a îmbunătăți controlul glicemic, a ajuta la pierderea sau întreținerea în greutate și pentru a reduce riscul de BCV, se recomandă cel puțin 150 de minute de activitate fizică aerobă de intensitate moderată sau cel puțin 90 de minute de exercițiu aerob viguros pe săptămână. Activitatea fizică trebuie să fie distribuită pe o perioadă de cel puțin 3 zile pe săptămână, cu cel mult 2 zile consecutive fără activitate fizică.

Pentru menținerea pe termen lung a pierderii majore în greutate, o cantitate mai mare de exerciții fizice (7 ore de activitate fizică aerobă moderată sau viguroasă pe săptămână) poate fi de ajutor.

Tensiunea arterială

Tensiunea arterială trebuie măsurată la fiecare vizită de rutină pentru diabet. Pacienților care s-a dovedit a avea tensiune arterială sistolică > 130 mm Hg sau tensiune arterială diastolică > 80 mm Hg ar trebui să li se confirme tensiunea arterială într-o zi separată.

Pacienții cu diabet ar trebui tratați pentru a obține o tensiune arterială sistolică (TAS) de cel puțin < 140 mm Hg și o tensiune arterială diastolică (TAD) < 90 mm Hg, iar pentru pacienții care pot tolera fără simptome adverse, pot viza până la TAS < 130 și TAD < 80. până la 89 mm Hg ar trebui să inițieze singur modificarea stilului de viață (controlul greutateii, creșterea activității fizice, moderarea consumului de alcool, reducerea sodiului și accent pe consumul crescut de fructe proaspete, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi) timp de maximum 3 luni. Dacă, după aceste eforturi, obiectivele nu sunt atinse, trebuie inițiat tratamentul cu agenți farmacologici.

Pacienții cu hipertensiune arterială (tensiune arterială sistolică > 140 mm Hg sau tensiune arterială diastolică > 90 mm Hg) trebuie să primească terapie medicamentoasă în plus față de terapia comportamentală și stilul de viață.

Toți pacienții cu diabet și hipertensiune arterială trebuie tratați cu un regim care include fie un inhibitor ECA, fie un BRA. Dacă o clasă nu este tolerată, cealaltă trebuie înlocuită. Alte clase de medicamente au demonstrat că reduc evenimentele BCV la pacienții cu diabet zaharat - beta-blocante, diuretice tiazidice și blocante ale canalelor de calciu - ar trebui adăugate după cum este necesar pentru a atinge țintele de tensiune arterială.

Dacă se utilizează inhibitori ai ECA, BRA sau diuretice, funcția renală și concentrațiile serice de potasiu trebuie monitorizate în primele 3 luni. Dacă tensiunea arterială este stabilă, urmărirea poate avea loc la fiecare 6 luni după aceea.

Terapia cu medicamente multiple este, în general, necesară pentru a atinge obiectivele de tensiune arterială.

La pacienții vârstnici hipertensivi, tensiunea arterială trebuie scăzută treptat pentru a evita complicațiile.

Măsurarea ortostatică a tensiunii arteriale trebuie efectuată la persoanele cu diabet zaharat și hipertensiune arterială atunci când este indicat clinic.

Pacienții care nu ating tensiunea arterială țintă în ciuda terapiei cu mai multe medicamente ar trebui să fie îndrumați către un medic specializat în îngrijirea pacienților cu hipertensiune arterială.

Lipidele

La pacienții adulți, nivelurile lipidelor trebuie măsurate cel puțin anual și mai des dacă este necesar pentru a atinge obiectivele. La adulții cu vârsta sub 40 de ani cu valori ale lipidelor cu risc scăzut (colesterol LDL < 100 mg/dL, colesterol HDL > 50 mg/dL și trigliceride < 150 mg/dL), evaluările lipidelor pot fi repetate la fiecare 2 ani.

Modificarea stilului de viață merită un accent primar la toți indivizii diabetici. Pacienții trebuie să se concentreze pe reducerea aportului de grăsimi saturate și colesterol, scăderea în greutate (dacă este indicat) și creșterea fibrelor alimentare și a activității fizice. S-a demonstrat că aceste modificări ale stilului de viață îmbunătățesc profilul lipidic la pacienții cu diabet. La persoanele cu diabet cu vârsta peste 40 de ani, fără BCV evidentă, dar cu unul sau mai mulți factori majori de risc BCV, obiectivul principal este un nivel al colesterolului LDL < 100 mg/dL (2,6 mmol/L). Dacă se utilizează medicamente care scad LDL, ar trebui să se obțină o reducere de cel puțin 30% până la 40% a nivelului de colesterol LDL.

Dacă valoarea inițială a colesterolului LDL este < 100 mg/dL, tratamentul cu statine trebuie inițiat pe baza evaluării factorilor de risc și a raționamentului clinic. Factorii de risc majori din această categorie includ fumatul de țigară, hipertensiunea arterială (tensiune arterială > 140/90 mm Hg sau utilizarea de medicamente antihipertensive), colesterol HDL scăzut

(<40 mg/dL) și antecedentele familiale de CHD prematură (CHD la rudele de gradul I de sex masculin < 55 de ani; CHD la rudele de gradul I de sex feminin < 65 ani).

La persoanele cu diabet zaharat cu vârsta sub 40 de ani, fără BCV evidentă, dar despre care se estimează că prezintă un risc crescut de BCV, fie prin judecata clinică, fie prin calculatorul de risc, obiectivul de colesterol LDL este <100 mg/dL, iar medicamentele care scad LDL ar trebui luate în considerare dacă modificările stilului de viață nu ating scopul.

ADA și AHA sugerează abordări diferite pentru gestionarea riscului de BCV asociat cu HDL și trigliceride.

AHA sugerează că la pacienții cu niveluri de trigliceride de 200 până la 499 mg/dL, un obiectiv de colesterol non-HDL (colesterol total minus colesterol HDL) de <130 mg/dL este o țintă secundară. Dacă trigliceridele sunt > 500 mg/dL, opțiunile terapeutice includ fibrat sau niacin înainte de terapia de scădere a LDL și tratamentul colesterolului LDL până la obiectiv după terapia de scădere a trigliceridelor. Un nivel de colesterol non-HDL < 130 mg/dL ar trebui atins dacă este posibil.

ADA sugerează scăderea trigliceridelor la <150 mg/dL (1,7 mmol/L) și creșterea colesterolului HDL la > 40 mg/dL (1,15 mmol/L). La femei, trebuie luat în considerare un obiectiv HDL cu 10 mg/dL mai mare (>50 mg/dL).

Terapia combinată cu medicamente care scad LDL (de exemplu, statine) și fibrați sau niacină poate fi necesară pentru a atinge obiectivele lipidice, dar această strategie nu a fost evaluată în rezultatele studiate fie pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare, fie pentru siguranță.

TABELUL 61G-1 Recomandări ACCF/AHA pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat—continuare

Tutun

Toți pacienții cu diabet ar trebui să fie întrebați despre starea consumului de tutun la fiecare vizită.

Fiecare consumator de tutun ar trebui sfătuit să renunțe.

Ar trebui evaluată dorința consumatorului de tutun de a renunța.

Pacientul poate fi asistat prin consiliere și prin elaborarea unui plan de renunțare.

Urmărirea, trimiterea către programe speciale sau farmacoterapie (inclusiv înlocuirea nicotinei și bupropiona) trebuie încorporate după cum este necesar.

Agenți antiplachetari

Terapia cu aspirină (75 până la 162 mg/zi) ar trebui recomandată ca strategie de prevenție primară la cei cu diabet zaharat cu risc cardiovascular crescut, inclusiv cei care au peste 40

de ani sau care au factori de risc suplimentari (antecedente familiale de BCV, hipertensiune arterială, fumat, dislipidemie sau albuminurie).

Persoanele cu alergie la aspirină, tendință de sângerare, terapie anticoagulantă existentă, sângerare gastrointestinală recentă și boală hepatică activă clinic nu sunt candidați pentru terapie cu aspirină. Alți agenți antiplachetari pot fi o alternativă rezonabilă pentru pacienții cu risc crescut.

Terapia cu aspirină nu trebuie recomandată pacienților cu vârsta mai mică de 21 de ani din cauza riscului crescut de sindrom Reye asociat cu utilizarea aspirinei la această populație. Persoanele sub 30 de ani nu au fost studiate.

Controlul glicemic

Obiectivul A1c pentru pacienți în general este <7%.

Obiectivul A1c pentru pacientul individual este un nivel A1c cât mai aproape de normal (<6%) posibil, fără a provoca hipoglicemie semnificativă.

Diabet zaharat de tip 1

În prezent, toate recomandările enumerate mai sus pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 par a fi potrivite și pentru cei cu diabet zaharat de tip 1.

De la Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL și colab.: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat: o declarație științifică de la American Heart Association și American Diabetes Association. Circulație 115:114, 2007.

este terapia cu statine,^{1,6,7} cu terapia combinată rezervată acelor pacienți care nu tolerează terapia cu statine, recunoscând rezultatele limitate disponibile pentru a susține eficacitatea oricăreia dintre terapiile suplimentare disponibile în prezent. Medicamentele cu statine trebuie prescrise tuturor pacienților cu diabet cu vârste cuprinse între 40 și 75 de ani, cu niveluri de colesterol LDL între 70 și 189 mg/dL.^{1,7,8} În prezent, nu sunt recomandate terapii medicale care să vizeze în mod specific tratamentul colesterolului HDL scăzut sau al trigliceridelor ridicate și nu s-a ajuns la un consens și nici nu există date convingătoare disponibile pentru acest scop, inclusiv alte opțiuni pentru a susține alte terapii. Ioni de acizi biliari, ulei de pește, fibrați și niacină.^{6,7}

Tensiunea arterială

Tensiunea arterială ar trebui măsurată la fiecare întâlnire clinică la pacienții cu diabet zaharat.¹ Toți pacienții cu diabet zaharat trebuie tratați cu o țintă de cel mult 140/80 mm

Hg, cu o țintă mai intensă de sub 130/80 mm Hg pentru cei care o pot atinge fără efecte secundare sau povara clinică nejustificată a terapiei. Inhibitorii ECA trebuie utilizați ca terapie antihipertensivă primară în absența contraindicațiilor sau intoleranței sau, alternativ, ARA pot fi utilizați la persoanele care prezintă tuse, erupții cutanate sau angioedem la inhibitorii ECA. Alte clase de medicamente ar trebui adăugate după cum este necesar pentru a atinge obiectivele terapeutice, cu diuretice tiazidice, blocante ale canalelor de calciu dihidropiridine și beta-blocante preferate pe baza dovezilor de reducere a riscului de BCV la populațiile cu diabet zaharat.¹

Aspirină

Terapia zilnică cu aspirina este recomandată pacienților cu diabet zaharat, cu vârsta peste 50 de ani pentru bărbați și cu vârsta peste 60 de ani pentru femei, în contextul unui sau mai multor factori de risc BCV suplimentari. Doza de aspirină recomandată este de 75 până la 162 mg zilnic.^{6,9}

Managementul glucozei

În general, o țintă de HbA1c de sub 7% este recomandată pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat.^{1,6} Îndrumări mai recente din ADA/EASD susțin o abordare mai personalizată pentru determinarea celor mai adecvate ținte de HbA1c pe baza caracteristicilor pacientului și a medicamentului, luând în considerare un control mai intens pentru pacienții mai tineri, o durată mai scurtă a diabetului zaharat și/sau mai puține comorbidități Hb-A1 cu risc mai mare și mai puține. pacienți.^{6,10} Pe lângă TLC, metforminul este recomandat tuturor pacienților cu diabet zaharat de tip 2 în absența contraindicației sau intoleranței, cu adăugarea altor terapii lăsate la latitudinea îngrijitorului.¹⁰

În general, liniile directoare pentru managementul prevenției secundare BCV sunt similare pentru pacienții cu și fără diabet. Recomandările specifice diabetului zaharat pentru prevenirea secundară sunt rezumate în Tabelul 61G-2.¹¹

Sindroame coronariene acute

Cu câteva excepții, managementul pacienților cu angină instabilă sau NSTEMI (UA/NSTEMI) și STEMI ar trebui să fie similar cu cel al pacienților fără diabet zaharat.^{4,5,12}

Recomandările specifice diabetului zaharat sunt rezumate în Tabelul 61G-3. În general, recomandările unice pentru populația cu diabet se concentrează pe un nivel crescut de dovezi pentru inhibitorii ECA pentru toți pacienții și antagoniștii aldosteronului pentru cei cu FEVS mai mică de 40%, cu sau fără IC clinică; un nivel mai ridicat de recomandare pentru utilizarea adjuvantă a antagoniștilor GP IIb/IIIa la pacienții cu UA/NSTEMI; și utilizarea preferențială a CABG față de PCI pentru pacienții cu boală coronariană (CAD) mai extinsă, independent de funcția sistolică VS. În plus, recomandările oferă îndrumări pentru utilizarea insulinei pentru controlul țintit al glicemiei, observând o evoluție substanțială față de ghidurile originale din 2004 și 2007, care susțineau niveluri țintă de glucoză normale sau aproape normale,^{4,13} până la actualele ținte ale hiperglicemiei permissive, rezervând insulina doar pentru a menține glicemia sub 185,122,185,185,185.

Revascularizare coronariană

Pentru pacienții care necesită revascularizare coronariană, pacienții cu diabet zaharat au fost printre populația cea mai controversată în ceea ce privește meritele PCI față de CABG. Cele mai recente linii directoare ACCF/AHA/SCAI (Society for Cardiac Angiography and Interventions)

De la Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO și colab.: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. *Circulație* 124:2458, 2011.

Diabetul și sistemul cardiovascular

TABELUL 61G-3 Recomandări ACCF/AHA pentru managementul anginei instabile/infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (UA/NSTEMI) și a infarctului miocardic cu denivelare a segmentului ST (STEMI) la pacienții cu diabet zaharat4-5-12

STEMI

I Un antagonist aldosteron trebuie administrat pacienților cu STEMI și fără
contraindicații care sunt B

care primesc deja un inhibitor ECA și un beta-blocant și care au o FE < 40% și au diabet, cu sau fără insuficiență cardiacă clinică.

pentru PCI au o singură recomandare gradată specific diabetului – clasa IIb (B): CABG este probabil recomandată în detrimentul PCI pentru a îmbunătăți supraviețuirea la pacienții cu CAD multivasale și diabet zaharat, în special dacă o grefă de arteră mamară internă stângă poate fi anastomozată la artera descendentă anterioară stângă.¹⁴

Pacienții cu diabet reprezintă aproximativ o treime din toți pacienții supuși ICP. În plus față de această recomandare gradată, pentru pacienții supuși PCI, diabetul zaharat se numără printre caracteristicile care favorizează utilizarea preferențială a stenturilor cu eluție medicamentoasă față de stenturile metalice goale, fără nicio dovadă clară care să favorizeze un tip de stent cu eliberare de medicament față de altele. Chiar și cu utilizarea de stenturi cu eliberare de medicamente, totuși, diabetul rămâne asociat cu un risc semnificativ crescut de restenoză în stent. În plus, diabetul zaharat este identificat ca un factor de risc specific pentru complicațiile post-PCI, inclusiv moartea periprocedurală și dezvoltarea leziunii renale acute induse de contrast, cu recomandări pentru hidratarea pregătitoare adecvată și reducerea la minimum a volumului de substanțe de contrast utilizate la astfel de pacienți. În cele din urmă, în contextul UA/NSTEMI, diabetul se numără printre caracteristicile pacientului care favorizează o strategie de management invaziv timpuriu.

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Diagnosticul și gestionarea IC sunt în general aceleași pentru pacienții cu și fără diabet. Tabelul 61G-4 rezumă recomandările specifice diabetului zaharat din cea mai recentă actualizare a ghidurilor ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul IC la adulți. Cel mai recent sistem de stadializare pentru HF15 identifică diabetul singur ca stadiul IC A, reflectând riscul ridicat asociat cu diabetul pentru dezvoltarea IC, cu un risc incremental modest la bărbați, dar un risc crescut de trei ori la femei de a dezvolta IC în cadrul diabetului.

Aproximativ o treime dintre pacienții cu IC au diabet. Importanța controlului tensiunii arteriale, de preferință cu inhibitori ai ECA sau BRA, este subliniată pentru prevenirea IC la pacienții cu diabet. Metformina poate fi utilizată la pacienții cu IC stabilă cu funcție renală

păstrată, dar trebuie evitată la pacienții cu IC instabilă sau care necesită spitalizare.⁶ Pioglitazona nu trebuie inițiată la pacienții cu IC clasa III sau IV NYHA, cu precauție pentru utilizare la pacienții cu orice grad de IC.¹⁶

Referințe

Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL și colab.: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat: o declarație științifică de la American Heart Association și American Diabetes Association. *Circulație* 115:114, 2007.

Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al: Hiperglicemia și sindromul coronarian acut: o declarație științifică a Comitetului pentru Diabet al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism. *Circulație* 117:1610, 2008.

Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet: o declarație de poziție a Asociației Americane de Diabet, o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii și un document de consens al Colegiului American de Cardiologie. *Circulație* 121:2694, 2010.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile pacienților pentru managementul meu de cardiopatii non-elevabile cu ST-Elevation). *Infarct*: dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgicalilor Toracici: aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. *Tiraj* 116:e148, 2007.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD și colab: Ghid ACCF/AHA pentru managementul infarctului miocardic cu supradenivelare ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Tiraj* 127:e362, 2013.

Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet-2013. *Diabetes Care* 36 (Supl 1):S11, 2013.

Asociația Europeană pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară, Reiner Z, Catapano AL și colab.: ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32:1769, 2011.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN și colab.: Implicații ale studiilor clinice recente pentru liniile directe ale grupului III de tratament pentru adulți din Programul național de educație pentru colesterol. *Circulation* 110:227, 2004.

Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al: Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabet (ACCORD) studiu: Design și metode. Am J Cardiol 99:21i, 2007.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 35:1364, 2012.

Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. Circulație 124:2458, 2011.

Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, et al: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST (actualizarea ghidului din 2007 și înlocuirea actualizării concentrate din 2011): Un raport al Fundației American College of Cardiology Guidelines/American Force on Heart Association. Circulație 126:875, 2012.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitet to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct). Tiraj 10:e82, 2004.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Tiraj 124:e574, 2011.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: actualizare concentrată din 2009 încorporată în ghidurile ACC/ AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. Tiraj 119:e391, 2009.

Asociația Americană de Diabet: Rezumat: Standarde de îngrijire medicală în diabet-2013. Diabetes Care 36 (Suppl 1):S4, 2013.

partea a VII-a

Boli ale inimii, pericardului și patului vascular pulmonar

Boli cardiace congenitale

Gary D. Webb, Jeffrey F Smallhorn, Judith Therrien și Andrew N. Redington

CAUZĂ, 1392

PREVENIRE, 1393

ANATOMIE, 1393

Anatomie cardiacă normală, 1393

Cardiologie fetală, 1394

CONSECINTE PATOLOGICE ALE

LEZIUNI CARDIACE CONGENITALE, 1394

Insuficiență cardiacă congestivă, 1394

Cianoza, 1395

Hipertensiune pulmonară, 1396

Sindromul Eisenmenger, 1397

Aritmii cardiace, 1398

Endocardita infecțioasă, 1398

Durere în piept, 1399

Sindroame în inima congenitală

Boala, 1399

EVALUAREA PACIENȚILOR CU

BOALA CARDIACA CONGENITALA, 1399

Examenul fizic, 1399

Electrocardiograma, 1400

Radiografia toracică, 1400

Rezonanța Magnetică Cardiovasculară

Imagistică, 1400 Ecocardiografie, 1401 Cateterism cardiac, 1406

Defecte cardiace specifice, 1407

Shunt de la stânga la dreapta, 1407

Boala cardiacă cianotică, 1415

Condiții valvulare și vasculare, 1432

Leziuni diverse, 1442

REFERINȚE, 1443

Acest capitol a fost scris pentru cardiologii practicieni și este compatibil cu recomandările existente de management al experților¹⁻³ pentru îngrijirea pacienților adulți cu defecte cardiace congenitale. Deși se concentrează asupra problemelor adolescenței târzii și a maturității, astfel de probleme pot fi apreciate doar în cadrul unei înțelegeri cuprinzătoare a anatomiei, fiziologiei și evenimentelor din timpul copilăriei, iar aceste probleme sunt discutate în fiecare secțiune. Informații suplimentare pot fi găsite în alte surse.^{4,5} Boala cardiovasculară congenitală este definită ca o anomalie a structurii sau funcției cardiocirculatorii care este prezentă la naștere, chiar dacă este descoperită mult mai târziu. Malformațiile cardiovasculare congenitale rezultă de obicei din dezvoltarea embrionară alterată a unei structuri normale sau eșecul unei astfel de structuri de a progresa dincolo de un stadiu incipient al dezvoltării embrionare sau fetale. Modelele aberante de curgere create de un defect anatomic pot, la rândul lor, să influențeze semnificativ dezvoltarea structurală și funcțională a restului circulației. De exemplu, prezența în uter a atreziei mitrale poate interzice dezvoltarea normală a ventriculului stâng, a valvei aortice și a aortei ascendente. În mod similar, constricția canalului arterios fetal poate duce la dilatarea ventriculului drept și insuficiența tricuspidiană la făt și nou-născut, poate contribui în mod important la dezvoltarea anevrismelor arteriale pulmonare în prezența unui defect de sept ventricular (VSD) și a valvei pulmonare absente sau poate duce la o modificare a numărului și calibrului vaselor pulmonare de rezistență fetale și nou-născute.

Evenimentele postnatale pot influența semnificativ caracteristicile clinice ale unei malformații „izolate” specifice. Sugarii cu malformație Ebstein a valvei tricuspidiene se pot îmbunătăți dramatic pe măsură ce amplexarea insuficienței tricuspidiene scade odată cu scăderea normală a rezistenței vasculare pulmonare după naștere, iar sugarii cu atrezie pulmonară sau stenoză severă pot să nu devină cianotici până când nu are loc închiderea spontană normală a unui canal arterial permeabil (PDA). Constricția ductală la multe zile după naștere poate fi, de asemenea, un factor central la unii sugari în dezvoltarea coarctației aortei. Încă mai târziu în viață, pacienții cu VSD pot prezenta închidere spontană și dezvoltarea obstrucției tractului de ieșire a ventriculului drept și/sau insuficiență aortică,

odată cu creșterea duratei de urmărire. Aceste exemple selectate servesc pentru a sublinia faptul că modificările anatomice și fiziologice ale inimii și circulației pot continua să evolueze din perioada prenatală până la vârsta adultă târzie.

Incidența în copilărie. Incidența adevărată a malformațiilor cardiovasculare congenitale este dificil de determinat cu precizie, parțial din cauza dificultăților de definire. Incidența în viața fetală o depășește pe cea din copilăria timpurie deoarece leziunile foarte complexe sunt asociate cu nonviabilitatea timpurie sau cu moartea ulterioară in utero. În consecință, aproximativ 0,8% dintre născuții vii sunt complicate de o malformație cardiovasculară. Această cifră nu ține cont de ceea ce pot fi cele mai frecvente două anomalii cardiace: o valvă aortică bicuspidă congenitală, normală funcțional și prolapsul valvei mitrale.

Defectele specifice pot avea o preponderență sexuală certă: PDA, anomalia Ebstein a valvei tricuspide și defectul septal atrial secund (ASD) sunt mai frecvente la femei, în timp ce stenoza valvei aortice, coarctarea aortei, sindromul hipoplazic al inimii stângi, atrezia pulmonară și tricuspidiană și transpunerea arterelor mari (T malGA) sunt mai frecvente.

Anomaliile extracardiace apar la aproximativ 25% dintre sugarii cu boală cardiacă semnificativă, iar prezența lor poate crește semnificativ mortalitatea. Anomaliile extracardiace sunt adesea multiple. O treime dintre sugarii cu anomalii atât cardiace, cât și extracardiace au un sindrom stabilit.

Pacientul Adult. Datorită succeselor mari în îngrijirea cardiacă pediatrică, numărul total de pacienți adulți cu boală cardiacă congenitală (CHD) este acum mai mare decât numărul cazurilor pediatriche. Într-adevăr, peste 90% dintre pacienții născuți în 1990 în Belgia au supraviețuit până la vârsta de cel puțin 18 ani.⁶ În Statele Unite, 40.000 de copii se nasc în fiecare an cu defecte cardiace congenitale. Peste 35.000 dintre ei vor împlini 18 ani și mai mult. În prezent, aproximativ

milioane de adulți americani au defecte cardiace congenitale, dintre care peste 50% sunt clasificate ca fiind complexe și au nevoie de supraveghere expertă pe tot parcursul vieții. Acești pacienți moderat până la foarte complexi prezintă un risc semnificativ de mortalitate prematură, reoperare sau complicații viitoare ale stărilor și tratamentelor lor. Mulți pacienți, în special cei cu afecțiuni moderate până la foarte complexe, ar trebui să consulte un specialist instruit în îngrijirea bolii coronariene adulților. În prezent, nu sunt suficiente astfel de practicieni sau facilități disponibile pentru a face întotdeauna posibil acest lucru.

Pacienții adulți ar fi trebuit să fie învățați în adolescență despre starea lor, perspectiva lor de viitor și posibilitatea unor intervenții chirurgicale și complicații ulterioare, dacă este cazul, și ar fi trebuit să fie sfătuiți cu privire la responsabilitățile lor în asigurarea autoîngrijirii și a supravegherii profesionale. Copiile rapoartelor operatorii ar trebui să însoțească pacienții transferați pentru îngrijirea adulților, împreună cu alte documente cheie din dosarul pediatric.

Tabelul 62-1 enumeră tipurile de pacienți care ar trebui considerați „simplici” și potriviți pentru îngrijirea comunitară. Tabelele 62-2 și 62-3 prezintă diagnosticele pentru pacienții

„moderat complexi” și „foarte complexi”. Pacienții moderat și foarte complexi ar trebui monitorizați pe tot parcursul vieții într-un centru specializat.

CHD la un adult nu este doar o continuare a experienței copilăriei. Modelele multor leziuni se schimbă în viața adultă. Aritmiile sunt mai frecvente și de alt caracter (vezi capitolul 37). Camerele cardiace se măresc adesea, iar disfuncția sistolică tinde să se dezvolte în ventriculi. Valvele bioprotetice, predispuse la eșec timpuriu în copilărie, durează mai mult atunci când sunt implantate la o vârstă mai înaintată. Condițiile comorbide care tind să se dezvolte în viața adultă devin adesea factori importanți care necesită atenție. Ca rezultat, nevoile acestor pacienți adulți cu CHD sunt adesea satisfăcute cel mai bine de un medic sau de o echipă familiarizată cu problemele de cardiologie atât pediatrică, cât și adulților. Pentru cele mai bune rezultate, intervențiile chirurgicale cardiace congenitale și procedurile de cateterism intervențional trebuie efectuate în centre cu intervenții chirurgicale și adecvate.

TABELUL 62-1 Tipuri de pacienți adulți cu boală cardiacă congenitală simplă

Boala nativă

Boala congenitală izolată a valvei aortice

Boală congenitală izolată a valvei mitrale (cu excepția supapei parașutei, a despicăturii)

Foramen oval permeabil izolat sau ASD mic

VSD mic izolat (fără leziuni asociate)

Stenoză pulmonară ușoară

Condiții reparate

Ductus arteriosus ligat sau oclus anterior

ASD secundum sau sinus venosus reparamentat fără reziduuri

VSD reparamentat fără reziduuri

*Acești pacienți pot fi îngrijiți de obicei în comunitatea medicală generală.

Din Webb G, Williams R, Alpert J, et al: 32nd Bethesda Conference: Care of the Adult with Congenital Heart Disease, 2-3 octombrie 2000. J Am Coll Cardiol 37:1161, 2001.

TABELUL 62-2 Tipuri de pacienți adulți cu boală cardiacă congenitală de severitate moderată*

Fistule aorto-ventriculare stângi

Drenaj venos pulmonar anormal, parțial sau total

defecte septale AV (parțiale sau complete)

Coarctăția aortei

anomalie Ebstein

Obstrucție semnificativă a fluxului ventricular drept infundibular

Ostium primum ASD

PDA (neînchis)

Regurgitarea valvei pulmonare (moderată până la severă)

Stenoza valvei pulmonare (moderată până la severă)

Fistulă/anevrism sinusului Valsalva

ASD sinus venos

Stenoza aortică subvalvulară sau supravalvulară (cu excepția HOCM)

Tetralogia lui Fallot

Defect de sept ventricular cu următoarele:

Supapă sau supape absente

Regurgitare aortică

Coarctăția aortei

Boala mitrală

Obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept

Valapă tricuspida/mitral călare

Stenoza subaortică

*Acești pacienți trebuie consultați periodic la centrele regionale pentru adulți CHD.

AV = atrioventricular; HOCM = cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Din Webb G, Williams R, Alpert J, et al: 32nd Bethesda Conference: Care of the Adult with Congenital Heart Disease, 2-3 octombrie 2000. J Am Coll Cardiol 37:1161, 2001.

volume instituționale de cazuri cardiace congenitale la orice vârstă. Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale într-un mediu nespecializat, chiar și atunci când sunt operați de un

chirurg cardiac congenital, suferă o mortalitate crescută de trei ori în comparație cu cei din centrele specializate de inimă congenitală.⁷ În majoritatea cazurilor mediul de specialitate este un spital de copii, probabil un model nesustenabil de îngrijire optimă pe măsură ce această populație se extinde.

Studiile ecocardiografice, cateterizări cardiace diagnostice, studii electrofiziologice, imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) și alte imagini ale cazurilor complexe (vezi capitolele 14 până la 19) sunt cel mai bine efectuate acolo unde personalul calificat are pregătire, experiență și echipament relevante. În mod ideal, îngrijirea pacientului ar trebui să fie multidisciplinară. Abilitățile speciale de cardiologie și ecocardiografie sunt esențiale, dar trebuie să fie accesibile și persoanele cu altă pregătire, experiență și interes special, inclusiv chirurghi cardiaci congenitali și echipele acestora, asistente, personal de sănătate reproductivă, profesioniști în sănătate mintală, specialiști în imagistică medicală, consultanți respiratori și alții.

CAUZA

Malformațiile cardiace congenitale pot apărea prin moștenirea mendeliană direct ca urmare a unei anomalii genetice, pot fi puternic asociate cu o tulburare genetică subiacentă (de exemplu, trisomia), pot fi legate direct de efectul unei toxine de mediu (de exemplu, diabetul matern, alcool) sau pot rezulta dintr-o interacțiune între influențe genetice multifactoriale și de mediu prea complexe pentru a permite o definiție unică a cauzei (de exemplu, sindromul cardiac congenital). Boală]]. Cel din urmă grup se micșorează, deoarece cercetarea genetică identifică noi anomalii genetice care stau la baza multor afecțiuni.

Genetic. O singură mutație a genei poate fi cauzală în formele familiale de TSA cu conducție atrioventriculară (AV) prelungită; prolapsul valvei mitrale; VSD; bloc cardiac congenital; situs inversus; hipertensiune pulmonară; și sindroamele Noonan, LEOPARD, Ellis-van Creveld și Kartagener (vezi mai târziu Sindroame în bolile cardiace congenitale). Au fost identificate acum genele responsabile pentru mai multe defecte (de exemplu, sindromul QT lung, sindromul Holt-Oram, sindromul Marfan, cardiomiopatie hipertrofică, stenoza aortică supralvalvulară) și defectele genice contigue pe brațul lung al cromozomului 22 stau la baza malformațiilor cono-truncate ale sindromului DiGcardioeorg. Cu toate acestea, în prezent, mai puțin de 15% din toate malformațiile cardiace pot fi cauzate de aberații cromozomiale sau mutații genetice sau transmisie (vezi capitolele 32 și 33).

Este interesant, dar inexplicabil, că mai multe defecte ale genelor diferite pot duce la aceeași malformație cardiacă (de exemplu, defect de sept AV). În plus, constatarea că, cu unele excepții, doar unul dintr-o pereche de gemeni monoziagoți este afectat de CHD indică faptul că majoritatea malformațiilor cardiovasculare nu sunt moștenite într-un mod simplu. Cu toate acestea, această observație ar fi putut în trecut să fi condus la o subestimare a contribuției genetice, deoarece cele mai recente studii pe gemeni dezvăluie mai mult decât dublul incidenței defectelor cardiace la gemenii monoziagoți, dar de obicei doar la unul dintre perechi. Studiile de familie indică o creștere de 2 până la 10 ori a incidenței CHD la

frații pacienților afectați sau la descendenții unui părinte afectat. Malformațiile sunt adesea concordante sau parțial concordante în cadrul familiilor. Rutină fetală

TABELUL 62-3 Tipuri de pacienți adulți cu cardiopatie congenitală de mare complexitate*

Conducte, cu supape sau fără supape

CHD cianotică (toate formele)

Ventricul cu dublă evacuare

sindromul Eisenmenger

Procedura Fontan

Atrezie mitrală

Un singur ventricul (numit și dublă intrare sau ieșire, comun sau primitiv)

Atrezie pulmonară (toate formele)

Boli obstructive vasculare pulmonare

Transpunerea marilor artere

Atrezie tricuspidiană

Truncus arteriosus/hemitruncus

Alte anomalii ale conexiunii AV sau ventriculo-arteriale neincluse mai sus (de exemplu, inimă încrucișată, izomerie, sindroame heterotaxie, inversie ventriculară)

screening-ul cardiac al sarcinilor ulterioare ar trebui efectuat în astfel de circumstanțe.

de mediu. Diabetul matern, rubeola, ingestia de talidomidă și izotretinoină la începutul gestației și abuzul cronic de alcool sunt insulte ale mediului cunoscute că interferează cu cardiogeneza normală la om. De exemplu, incidența tetralogiei Fallot cu atrezie pulmonară este crescută de 10 ori la descendenții mamelor diabetice. Sindromul rubeolic constă în cataractă; surditate; microcefalie; și fie individual, fie în combinație, PDA, valvă pulmonară și/sau stenoză arterială și ASD. Expunerea la talidomidă este asociată cu deformări majore ale membrelor și, ocazional, cu malformații cardiace fără predilecție pentru o anumită leziune. Anomaliile valvei tricuspide sunt asociate cu ingestia de litu în timpul sarcinii. Sindromul alcoolic fetal constă în microcefalie, micrognatie, microftalmie, întârziere de

creștere prenatală, întârziere în dezvoltare și defecte cardiace (adesea defecte ale septului ventricular) la aproximativ 45% dintre sugarii afectați.

PREVENIRE

Medicii care tratează femeile gravide ar trebui să fie conștienți de efectele teratogenelor cunoscute, precum și ale medicamentelor (de exemplu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei [ACE] și dezvoltarea renală fetală), care pot avea o influență dăunătoare mai degrabă funcțională decât structurală asupra inimii și circulației fetale și a nou-născutului. De asemenea, ar trebui să recunoască faptul că informațiile despre potențialul teratogen al multor medicamente sunt inadecvate. În mod similar, echipamentele și tehnicile radiologice adecvate pentru reducerea expunerii la radiații gonadale și fetale ar trebui întotdeauna utilizate pentru a reduce pericolele potențiale ale acestei cauze potențiale a malformațiilor congenitale.

Detectarea anomaliilor genetice în timpul vieții fetale devine o realitate din ce în ce mai mare. Celulele fetale sunt obținute din lichidul amniotic sau din biopsia vilozităților coriale. Mulți fetoși la care este detectată CHD vor fi supuși testelor genetice, iar ecocardiografia fetală este frecvent indicată atunci când o anomalie cromozomială este diagnosticată din alte motive. Multe considerații sociale, religioase și juridice influențează dacă întreruperea sarcinii este efectuată în aceste circumstanțe, dar rezultatele îmbunătățite chiar și cu cele mai complexe CHD argumentează frecvent împotriva utilizării afecțiunii cardiace ca unic motiv. Imunizarea copiilor cu vaccinul rubeolic a fost una dintre cele mai eficiente strategii preventive împotriva sindromului rubeolei fetale și a anomaliilor cardiace congenitale asociate acestuia.

ANATOMIE

Anatomie cardiacă normală

Cheia înțelegerii CHD este aprecierea abordării segmentare a diagnosticului atât a leziunilor simple, cât și a celor complexe.

Situs cardiac

Aceasta se referă la starea anexelor atriale. Apendicele atriului stâng normal este o structură asemănătoare unui deget, cu o bază îngustă și fără crista de protecție. Pe de altă parte, apendicele atrial drept are o bază largă și are o crista de protecție și mușchi pectinați. Situs solitus sau inversus se referă la inimile cu atât un atriu morfologic stâng, cât și un drept. Situs ambiguus se referă la inimile cu două apendice morfologice atriale stângi sau drepte. Aceste afecțiuni sunt tratate în secțiunea despre izomerie și au implicații în ceea ce privește anomaliile intracardiac și extracardiac asociate.

Conexiuni atrioventriculare

Aceasta se referă la conexiunile dintre atrii și ventriculi. Se spune că conexiunile AV sunt concordante dacă atrium stâng morfologic este conectat la ventriculul stâng morfologic prin

valva mitrală, iar atriu drept morfologic conectându-se la ventriculul drept morfologic printr-o valvă tricuspidă. Se spune că sunt discordante în alte circumstanțe, cum ar fi în TGA corectată congenital (cc-TGA) și că sunt univentriculare atunci când ambele atrii se conectează predominant la unul dintre ventriculi.

Conexiuni ventriculo-arteriale

Aceasta se referă la conexiunile dintre valvele semilunare și ventriculi. Concordanța ventriculoarterială apare atunci când ventriculul stâng morfologic este conectat la aortă și ventriculul drept morfologic este conectat la artera pulmonară. Discordanța ventriculoarterială apare atunci când ventriculul stâng morfologic este conectat la artera pulmonară, iar aorta este conectată la ventriculul drept morfologic. Ventriculul drept cu dublă evacuare apare atunci când mai mult de 50% din ambele artere mari sunt conectate la ventriculul drept morfologic. O inimă cu o singură ieșire are o singură arteră mare conectată la inimă.

Atria

Atribuirea fie a unui atriu stâng, fie a unui drept morfologic este determinată de morfologia anexelor atriale și nu de starea drenajului venos sistemic sau pulmonar. Apendicele atrial drept este larg și triunghiular, în timp ce cel stâng este mai mic și asemănător unui deget. Arhitectura internă este caracteristica cheie pentru un diagnostic precis, dreapta având mușchi pectinați estinși care circulă în jurul vestibulului atrialului, spre deosebire de omologul său stâng. Deși venele pulmonare se scurg de obicei într-un atriu stâng morfologic, iar venele sistemice se scurg într-un atriu drept morfologic, nu este întotdeauna cazul.

Valvele atrioventriculare

Valva mitrală morfologică este o valvă biliară cu valva anterioară sau aortică în continuitate fibroasă cu cuspidă necoronară a valvei aortice. Foilele valvei mitrale sunt susținute de două grupe de mușchi papilari situate în pozițiile anterolateral și posteromedial. Fiecare mușchi papilar susține partea adiacentă ambelor valve, cu variații considerabile în morfologia mușchilor papilari.

Valva tricuspidiană este o valvă cu trei foițe, deși poate fi frecvent dificil de identificat toate cele trei foițe din cauza variabilității comisurii anteroposterioare. Cu o inspecție atentă, coardele comisurale care apar din mușchii papilari pot permite identificarea celor trei foliole. Cele trei foliole ocupă o poziție septală anterioară, superioară și inferioară. Comisurile dintre foliole sunt comisurile septale anterioare, anterioare inferioare și inferioare. Mușchii papilari care susțin foioșoarele valvei provin în principal din trabeculoseptomarginalis și ramificațiile sale apicale.

Ventriculul drept morfologic

Ventriculul drept morfologic este o structură de formă triunghiulară cu componente de intrare, trabeculare și de evacuare. Componenta de intrare a ventriculului drept are

atașamente de la foița septală a valvei tricuspide. Inferioară acesteia este banda moderatoare, care ia naștere la baza trabeculoseptomarginalisului, cu trabeculații extinse spre vârful ventriculului drept. Componenta de ieșire a ventriculului drept constă dintr-o fuziune a trei structuri (adică, septul infundibular care separă aortica de valva pulmonară, pliul ventriculoinfundibular care separă valva tricuspidă de valva pulmonară și, în final, membrele anterioare și posterioare ale trabeculoseptomarginalisului).

Ventriculul stâng morfologic

Ventriculul stâng morfologic este o structură de formă eliptică cu un model trabecular fin și atașamente septale absente ale valvei mitrale într-o inimă normală. Constă dintr-o porțiune de intrare care conține valva mitrală și un aparat de tensionare, o zonă trabeculară apicală care este caracterizată prin trabeculații fine și o zonă de ieșire care susține valva aortică.

Supape semilunar

Valva aortică este o valvă cu trei foițe, cu cuspidii stângi și drepti dând naștere arterelor coronare stângi și, respectiv, drepte, iar cuspidul noncoronar lipsit de conexiune cu artera coronară. De remarcat, cuspidul noncoronar este în continuitate fibroasă cu foița anterioară a valvei mitrale. Valva aortică are un atașament semilunar la joncțiunea ieșirii ventriculare și arterele sale mari. Cuspidii aortici au un nucleu principal de țesut fibros cu căptușeli endocardice pe fiecare suprafață. Cuspidii sunt îngroșați la mijloc pentru a forma un nodul. Caracteristicile valvei pulmonare sunt similare cu

cele ale omologului său aortic, dar fără ostii coronare care să apară în porțiunea superioară a sinusurilor.

Arcul aortic și arterele pulmonare

Într-o inimă normală arcul aortic este orientat de obicei spre stânga, cu prima ramură, artera innominată, dând naștere arterelor carotide și subclaviere drepte. În general, arterele carotide stângi și subclaviei stângi apar separat de arcul aortic. Prin definiție, aorta ascendentă este proximală de originea arterei innominate, cu arcul aortic transvers extinzându-se de la artera innominată până la originea arterei subclaviei stângi. Istmul aortic este zona dintre artera subclavie stângă și un PDA sau ligamentum arteriosum.

Conexiuni venoase sistemice

Într-o inimă normală, venele innominate stânga și dreapta formează vena cavă superioară, care se conectează la acoperișul atrului drept. Vena cavă inferioară se conectează cu porțiunea inferioară a atrului drept morfologic, iar venele hepatice se unesc cu vena cavă inferioară înainte de introducerea acesteia în atriu. Venele coronare drenează în fluxul sinusului coronar, acesta din urmă mergând în șanțul AV posterior și se termină în atriu drept. Vena cavă inferioară este protejată de valva eustachiană și poate varia în dimensiune.

Drenaj venos pulmonar într-o inimă normală

Venele pulmonare se scurg în atriul din stânga. De obicei, trei vene pulmonare apar din plămânul drept trilobat și două vene pulmonare din plămânul stâng bilobat. Venele pulmonare drenează în atriul stâng în locurile superioare și inferioare. Există un segment scurt de venă pulmonară extraparenchimotoasă înainte de a dispărea în hila adiacentă a plămânilor.

Cardiologie fetală

CHD este diagnosticată cu o frecvență crescândă în timpul vieții fetale. Capacitatea noastră de a modifica evoluția bolilor cardiace structurale (prin intervenție fetală) și fiziologică (prin terapie medicamentoasă) este în creștere. Cunoașterea modificărilor structurii cardiovasculare, funcției și metabolismului care apar în timpul dezvoltării fetale este poate mai importantă astăzi decât oricând în trecut.

Copilul și Adolescentul. Ratele rapide de creștere somatică în copilărie și adolescență sunt perioade de schimbare hemodinamică rapidă. Leziunile stenotice care pot fi relativ lent progresive în timpul copilăriei timpurii necesită o supraveghere mai frecventă în timpul adolescenței. Copilăria și adolescența sunt momente pentru a începe educarea pacienților, nu doar a părinților lor, despre bolile lor de inimă și despre responsabilitățile care le implică. Probleme precum necesitatea respectării medicamentelor, evitarea fumatului și consumului ilicit de droguri și consilierea privind sarcina și contracepția nu sunt în niciun caz probleme exclusiv ale adulților cu CHD și necesită din ce în ce mai mult discuții în clinica cardiacă pediatrică.

Într-adevăr, primii ani de adolescență ar trebui să fie priviți ca parte a procesului de tranziție înainte de transferul către adulți. Managementul adolescenților mai în vârstă plus urmărirea adulților cu CHD nou descoperite sau tratate anterior este o nouă subspecialitate în plină dezvoltare, care va necesita o planificare atentă pentru a asigura resurse adecvate pentru numărul tot mai mare de „absolvenți” adulți ai programelor de pediatrie. O abordare coordonată cu specialiști dintr-o clinică afiliată pentru adulți CHD este în mod clar de dorit.

Adultul. Pacienții – și adesea membrii familiei – ar trebui să își înțeleagă starea cardiacă atât în ceea ce privește ceea ce s-a făcut până acum, cât și ceea ce s-ar putea întâmpla în viitor. Acest lucru este important pentru un pacient tânăr care absolvă în lumea adulților. Pacienții au nevoie de informații și ar trebui să devină parteneri în propria îngrijire.

Potențialele complicații pe termen lung la adulții cu CHD (cum ar fi aritmiile, insuficiența ventriculară, obstrucția conductei și endocardita) ar trebui explicate pacienților care prezintă un risc relativ ridicat de astfel de complicații. Posibila nevoie de terapie viitoare – medicală (antiaritmice, anticoagulante, terapie pentru insuficiență cardiacă), pe bază de cateter (dilatare valvă, stenturi, ablație a aritmiei) sau chirurgicală (operații repetate, transplant) – ar trebui discutată dacă pacientul poate necesita un astfel de tratament în viitorul scurt sau intermediar. Problemele de zi cu zi de îngrijorare pentru acești adulți tineri trebuie abordate, cum ar fi prescripțiile de exerciții fizice, restricțiile de conducere și

limitările de călătorie. Mulți tineri cu CHD au nevoie de sfaturi cu privire la alegerea carierei, intrarea în forța de muncă, asigurarea și speranța de viață.

Mulți vor dori să întemeieze o familie și, prin urmare, problemele de reproducere vor trebui abordate. Ar trebui să se discute despre metodele de contracepție adecvate pentru orice pacient. Consilierea înainte de concepție cu privire la riscul pentru mamă și făt pentru orice sarcină ar trebui să fie făcută de medici specializați. Ei vor lua în considerare anatomia cardiacă maternă, starea funcțională a mamei, speranța de viață a mamei, riscul de transmitere a CHD la urmași și riscul de naștere prematură. Pacienții cu risc ridicat (de exemplu, sindromul Marfan cu dilatarea rădăcinii aortice, hipertensiune pulmonară severă, New York Heart Association [NYHA] clasa III sau IV și stenoză aortică severă) trebuie sfătuiți împotriva sarcinii. Pacienții cu risc intermediar (de exemplu, pacienți care necesită cianoză, valve mecanice și alte warfarină [Coumadin], obstrucție moderată a tractului de evacuare al ventriculului stâng, disfuncție ventriculară stângă moderată până la severă) trebuie să știe că sarcina, deși este posibilă, poate fi complicată și că vor necesita o urmărire atentă.

Nu în ultimul rând, condițiile comorbide precum obezitatea, fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul și valorile ridicate ale colesterolului adaugă noi niveluri de complexitate acestor adulți pe măsură ce îmbătrânesc și trebuie să facă parte din mandatul cardiologului pacientului.

CONSECINTE PATOLOGICE ALE LEZIUNILOR CARDIACE CONGENITALE

Insuficiență cardiacă congestivă (vezi capitolele 21 până la 29)

Deși mecanismele de bază ale insuficienței cardiace sunt similare pentru toate vârstele, cauzele comune, momentul de debut și frecvent abordarea tratamentului variază în funcție de vârstă (vezi capitolele 24-27). Ecocardiografia fetală permite acum diagnosticul de insuficiență cardiacă intrauterină. Constatările cardinale ale insuficienței cardiace fetale sunt edemul scalpului, ascita, revărsatul pericardic și scăderea mișcărilor fetale. La nou-născuții prematuri, în special cei cu greutatea la naștere mai mică de 1500 g, permeabilitatea persistentă a canalului arterial este cea mai frecventă cauză de decompensare cardiacă, iar alte forme de boală cardiacă structurală sunt rare. La nou-născuții la termen, cele mai timpurii cauze importante ale insuficienței cardiace sunt sindroamele hipoplazice ale inimii stângi și coarctației aortice, tahiaritmia susținută, fistula arteriovenoasă cerebrală sau hepatică și miocardita. Printre leziunile care produc în mod obișnuit insuficiență cardiacă după vârsta de 1 până la 2 săptămâni, când rezistența vasculară pulmonară diminuată permite șunturi substanțiale de la stânga la dreapta, se numără VSD și defecte septale AV, TGA, truncus arteriosus și conexiunea venoasă pulmonară totală anormală. Sugarii mai mici de 1 an cu malformații cardiace reprezintă 80% până la 90% dintre pacienții pediatrici la care se dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă. La copiii mai mari, insuficiența cardiacă se datorează adesea unei boli dobândite sau este o complicație a procedurilor chirurgicale pe cord deschis. În categoria dobândită

sunt bolile reumatice și endomiocardice, endocardita infecțioasă, tulburările hematologice și de nutriție și aritmiile cardiace severe.

Distincția dintre insuficiența cardiacă stângă și cea dreaptă este mai puțin evidentă la sugari decât la copiii mai mari sau la adulți. În schimb, umplerea crescută sau presiunea crescută a ventriculului drept la sugari reduce complianța ventriculară stângă în mod disproporționat în comparație cu copiii mai mari sau adulții și dă naștere la semne de congestie venoasă sistemică și pulmonară.

Îngrijirea sugarilor cu insuficiență cardiacă trebuie să includă o analiză atentă a tulburărilor structurale sau funcționale subiacente. Scopurile generale ale tratamentului sunt de a obține o creștere a performanței cardiace, de a crește perfuzia periferică și de a reduce congestia venoasă pulmonară și sistemică. În multe condiții, managementul medical nu poate controla efectele sarcinilor anormale impuse de o serie de leziuni cardiace congenitale. În aceste circumstanțe, cateterismul intervențional sau intervenția chirurgicală (vezi capitolul 28) poate fi necesară urgent.

Insuficiența cardiacă congestivă nu este obișnuită în practica adulților CHD, deși prevenirea disfuncției miocardice este o preocupare comună. Insuficiența cardiacă se poate dezvolta la pacienții adulți cu CHD în prezența unui substrat (de exemplu, disfuncție miocardică, regurgitare valvulară) și a unui precipitant (de exemplu, aritmie susținută, sarcină sau hipertiroidism). Pacienții predispuși la dezvoltarea insuficienței congestive includ cei cu încărcări de volum de lungă durată (de exemplu, regurgitare valvulară și șunturi stânga-dreapta) și cei cu deprimare primară a funcției miocardice (de exemplu, ventriculi drepti sistemici, ventriculi deteriorați în timpul intervenției chirurgicale sau din cauza tratamentului tardiv al presiunii ventriculare sau supraîncărcării de volum). Tratamentul depinde de o înțelegere clară a elementelor care contribuie la decompensare și de abordarea fiecăreia dintre componentele tratabile. Regimurile paliative standard de insuficiență cardiacă pentru adulți sunt frecvent utilizate și pot include inhibitori ai ECA, blocați ai receptorilor de angiotensină, beta-blocante, diuretice, stimulare de resincronizare, transplant și alte terapii noi. Dovezile privind eficacitatea acestor strategii lipsesc relativ și multe dintre terapiile dovedite utilizate pentru insuficiența cardiacă la pacienții cu boală cardiacă dobândită nu au reușit să arate un beneficiu demonstrabil în tratarea CHD.⁸

CHD reprezintă 40% din transplanturile de inimă pediatrice, dar doar 2% din transplanturile de inimă la adulți. Pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală Fontan au tendința de a avea rezultate mai proaste, probabil pentru că au o boală multiorganică.¹⁰ Aproximativ o treime din transplanturile inimă-plămân sunt efectuate pentru CHD. Rata de supraviețuire la 3 ani este de aproximativ 50%, dar este mai bună la pacienții cu sindrom Eisenmenger.

Cianoză

Definiție

Cianoza centrală se referă la desaturarea oxigenului arterial rezultată din șuntarea sau amestecarea sângelui venos sistemic în circulația arterială. Amploarea șuntării sau amestecării și cantitatea de flux sanguin pulmonar determină severitatea desaturăției.

Morfologie

Defectele cardiace care au ca rezultat cianoză centrală pot fi împărțite în două categorii: (1) cele cu flux sanguin pulmonar crescut și (2) cele cu flux sanguin pulmonar scăzut (Tabelul 62-4).

Fiziopatologia

Hipoxemia crește producția renală de eritropoietină, care la rândul său stimulează măduva osoasă să producă globule roșii circulante, sporind astfel capacitatea de transport a oxigenului. Eritrocitoza secundară ar trebui să fie prezentă la toți pacienții cianotici, deoarece este un răspuns fiziologic la hipoxia tisulară. Oxigenarea îmbunătățită a țesuturilor care rezultă din această adaptare poate fi suficientă pentru a atinge un nou echilibru la un hematocrit mai mare. Cu toate acestea, eșecul adaptiv poate apărea dacă vâscozitatea crescută a sângelui total crește atât de mult încât livrarea de oxigen este afectată.¹¹

Caracteristici clinice

Sindromul de hipervâscozitate

Deși eritrocitoza este acum rară din cauza prevalenței în scădere a bolii coronariene cianotice netratate, poate provoca simptome de hipervâscozitate, inclusiv dureri de cap, leșin, amețeli, oboseală, mentalitate alterată, tulburări de vedere, parestezii, tinitus și mialgii. Deficitul de fier, o constatare comună la pacienții adulți cianotici dacă

TABELUL 62-4 Defecte cardiace care cauzează cianoză centrală

Observați cele cinci T și două E.

apar flebotomii repetate sau sângerare excesivă, trebuie tratate deoarece poate crește riscul de complicații.

hematologic

Anomalii hemostatice au fost documentate la pacienții cianotici cu eritrocitoză și pot apărea la până la 20% dintre pacienți. Tendința la sângerare poate fi ușoară și superficială și poate duce la vânătăi ușoare, peteșii ale pielii și sângerări ale mucoasei sau poate fi moderată sau pune viața în pericol cu hemoptizie sau sângerări intracraniene, gastrointestinale sau postoperatorii. un timp crescut de protrombină și tromboplastină parțială; niveluri scăzute ale factorilor V, VII, VIII și IX; tulburări calitative și cantitative ale trombocitelor; fibrinoliză

crescută; și disfuncția endotelială sistemică de la creșterea tensiunii de forfecare au fost toate implicate.

Sistemul nervos central

Complicațiile neurologice, inclusiv hemoragia cerebrală, pot apărea secundar defectelor hemostatice și pot apărea la pacienții care iau anticoagulante. Pacienții cu șunturi de la dreapta la stânga pot fi expuși riscului de embolii cerebrale paradoxale, mai ales dacă au deficit de fier. Un abces cerebral trebuie suspectat la un pacient cianotic cu o cefalee nouă sau diferită sau simptome neurologice noi. Filtrele de aer trebuie utilizate în liniile venoase periferice și centrale la pacienții cianotici pentru a evita emboliile paradoxale printr-un șunt de la dreapta la stânga.

Renal

Disfuncția renală la pacienții cu CHD cianotică se poate manifesta ca proteinurie, hiperuricemie sau insuficiență renală. Studiile patologice la nivelul glomerulilor arată dovezi de anomalii vasculare, precum și creșterea celularității și fibrozei. Hiperuricemia este frecventă și se crede că se datorează în principal reabsorbției scăzute a acidului uric, mai degrabă decât supraproducției asociate cu eritrocitoza. Pot să apară nefropatie cu urati, nefrolitiază cu acid uric și artrită gutoasă.

Artritic

Complicațiile reumatologice ale CHD cianotică includ guta și, în special, osteoartropatia hipertrofică, despre care se crede că este responsabilă pentru artralgiile și durerile osoase care afectează până la o treime dintre pacienți. La pacienții cu șunt de la dreapta la stânga, megacariocitele eliberate din măduva osoasă pot ocoli plămânul. Captarea megacariocitelor în arteriolele și capilarele sistemice induce eliberarea factorului de creștere derivat din trombocite și astfel promovează proliferarea celulară locală. Urmează o nouă formare osoasă cu periostita și dă naștere la artralгии și dureri osoase.

Arterele coronare

Pacienții cu cianoză centrală prezintă coronare dilatate, iar îngustarea aterosclerotică este rară. Nivelul lor de colesterol total este, de asemenea, mai mic decât cel al populației generale.

Opțiuni și rezultate intervenționale

Reparație completă

Reparația fiziologică sau anatomică are ca rezultat separarea totală sau aproape totală a circulațiilor pulmonare și sistemice în leziuni cianotice complexe, ceea ce duce la ameliorarea cianozei și șunturii. Astfel de proceduri ar trebui efectuate ori de câte ori este posibil. Reparațiile complete sunt rareori fără sechele pe termen lung, în ciuda inferenței

din nume, și atât medicii, cât și pacienții ar trebui să fie conștienți de necesitatea unei urmăriri regulate în aproape toate cazurile.

Intervenție chirurgicală paliativă

Intervențiile chirurgicale paliative pot fi efectuate la pacienții cu leziuni cianotice pentru a crește fluxul sanguin pulmonar, permițând în același timp cianoza să persistă. Șunturile chirurgicale paliative sunt rezumate în Tabelul 62-5. Șunturile Blalock-Taussig-Thomas, centrale și Glenn (numite și cavopulmonare) sunt încă utilizate astăzi. Șunturile Blalock-Taussig-Thomas au cauzat rareori hipertensiune pulmonară în comparație cu șunturile centrale și au fost mai puțin predispuse să provoace distorsiuni ale arterei pulmonare. Șunturile Glenn au avantajul de a crește nivelul pulmonar

TABELUL 62-5 Șunturi paliative sistemice-pulmonare

Arterial

Șunt Blalock-Taussig-Thomas (artera subclavie către PA)

Clasic—pulsuri braț ipsilaterale de la capăt la o parte, fără sau reduse

Curent - grefe tubulare laterale, pulsuri de braț conservate

Șunt central (grefă tubulară laterală, aortă la PA)

Șunt Potts (aortă descendentă spre LPA)

Șunt Waterston (aortă ascendentă la RPA)

Venos

Șunt Glenn (SVC la PA ipsilateral fără conexiune cardiacă sau altă conexiune PA)

Șunt cavopulmonar bidirecțional (Glenn) (sunt SVC-la-LPA și RPA)

LPA = PA stânga; PA = artera pulmonară; RPA = dreapta PA; SVC = vena cavă superioară.

flux fără a impune o sarcină de volum asupra ventriculului sistemic. Șunturile Glenn necesită presiuni scăzute în artera pulmonară pentru a funcționa și pot fi asociate cu dezvoltarea în timp a fistulelor arteriovenoase pulmonare, care pot agrava cianoza.

Transplant (vezi capitolul 28)

Transplantul de inimă, transplantul unuia sau ambilor plămâni cu reparație cardiacă chirurgicală și transplantul inimă-plămân au fost efectuate la pacienții cianotici cu sau fără paliativă care nu mai erau candidați pentru alte forme de intervenție. Boala obstructivă vasculară pulmonară împiedică transplantul de inimă izolat. Un număr tot mai mare de pacienți cu CHD cu paliativă anterioară și insuficiență ventriculară sunt supuși cu succes

transplant cardiac.⁹ Momentul transplantului la acești pacienți rămâne totuși dificil de determinat.

Alt management al cianozei

Flebotomie

Scopul flebotomiei este controlul simptomelor. Când pacienții prezintă simptome îngrijorătoare de hipervâscozitate, sunt plini de fier (volum corpuscular mediu normal, hematocrit > 65%) și nu sunt deshidratați, trebuie efectuată îndepărtarea a 250 până la 500 ml de sânge într-o perioadă de 30 până la 45 de minute cu înlocuirea concomitentă a volumului cantitativ. Procedura poate fi repetată la fiecare 24 de ore până când apare o ameliorare simptomatică sau nivelul hemoglobinei a scăzut sub 18 până la 19 g/dL. Flebotomia nu este indicată la pacienții asimptomatici.

Înlocuirea fierului

Dacă se constată anemie feriprivă, trebuie prescrise suplimente de fier.¹² Pacienții cianotici ar trebui să evite deficitul de fier, care poate provoca deteriorarea funcțională și este asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral și rezultat cardiovascular advers.

Diateza hemoragică

Transfuziile de trombocite, plasma proaspătă congelată, vitamina K, crioprecipitatul și desmopresina pot fi utilizate pentru a trata sângerările severe. Având în vedere tendința inerentă a pacienților cianotici de a sângera, aspirina, heparina și warfarina trebuie evitate, cu excepția cazului în care riscurile asociate tratamentului sunt depășite de riscurile inerente netratamentului. În mod similar, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene trebuie evitate pentru a preveni sângerările gastrointestinale.

Artrita gută

Hiperuricemia simptomatică și artrita gutoasă pot fi tratate după cum este necesar cu colchicină, probenecid sau alopurinol.

Probleme de reproducere

Sarcina la pacientele cu CHD cianotică (excluzând sindromul Eisenmenger) are ca rezultat o incidență de 32% a complicațiilor cardiovasculare materne și o incidență de 37% a prematurității fetale. Femeile însărcinate cu o saturație de oxigen în repaus mai mare de 85% se descurcă mai bine decât femeile cu o saturație de oxigen mai mică de 85% (vezi capitolul 78).

Urmare

Toți pacienții cianotici ar trebui să fie tratați de un cardiolog CHD și trebuie acordată o atenție deosebită afecțiunii cardiace de bază; simptome de hipervâscozitate; complicații sistemice ale cianozelor; modificarea toleranței la efort; modificarea nivelurilor de saturație;

și profilaxia împotriva endocarditei, gripei și infecțiilor pneumococice. Clinicianul trebuie să-și amintească să măsoare saturația de oxigen numai după ce pacientul s-a odihnit timp de cel puțin 5 minute și să măsoare tensiunea arterială în braț contralateral față de partea utilizată pentru șuntul aortopulmonar. La pacienții cianotici stabili, se recomandă monitorizarea anuală și ar trebui să includă vaccinări anuale antigripal, vaccinare pneumococică periodică, analize anuale de sânge (hemoleucograma completă, feritină, profil de coagulare, funcție renală, acid uric) și studii Doppler ecocardiografice regulate. Oxigenoterapia la domiciliu poate avea un rol în creșterea saturației de oxigen, dar indicațiile clinice și rezultatele nu sunt clare.

Hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară este un acompaniament frecvent al multor leziuni cardiace congenitale¹³, iar starea patului vascular pulmonar este adesea principalul determinant al manifestărilor clinice, evoluția și dacă tratamentul corectiv este fezabil (vezi capitolul 74). Declarațiile de consens recente oferă informații importante pe această temă generală.^{14,15} Creșterile presiunii arteriale pulmonare rezultă din creșterea fluxului sanguin pulmonar și/sau rezistență, aceasta din urmă fiind uneori cauzată de creșterea tonusului vascular dar de obicei fiind rezultatul subdezvoltării și/sau modificărilor structurale obstructive sau obliterative din patul vascular pulmonar. Deși hipertensiunea pulmonară afectează de obicei întregul pat vascular pulmonar, aceasta poate apărea focal. De exemplu, hipertensiunea pulmonară unilaterală poate apărea într-un plămân suprasuntat (celălalt plămân poate fiind protejat și alimentat de un șunt Glenn cavopulmonar) sau în segmentele pulmonare furnizate de fluxul colateral aortopulmonar.

Rezistența vasculară pulmonară scade în mod normal imediat după naștere din cauza debutului ventilației și a vasodilatației pulmonare care urmează. Ulterior, mușchiul neted medial al vaselor de rezistență arterială pulmonară se subțiază treptat. Acest din urmă proces este adesea întârziat cu câteva luni la sugarii cu comunicații aortopulmonare sau ventriculare mari, moment în care nivelurile rezistenței vasculare pulmonare sunt încă oarecum crescute. La pacienții cu presiune arterială pulmonară ridicată de la naștere, poate apărea eșecul creșterii normale a circulației pulmonare, iar modificările anatomice ale vaselor pulmonare sub formă de proliferare a celulelor intinale și îngroșarea intimală și medială progresează adesea astfel încât rezistența vasculară la un copil mai mare sau adult poate deveni relativ fixată prin modificări obliterative ale patului vascular pulmonar. Cauzele bolii obstructive vasculare pulmonare rămân necunoscute, deși au fost implicate creșterea tensiunii arteriale pulmonare, creșterea presiunii venoase pulmonare, eritrocitoza, hipoxia sistemică, acidemia și natura circulației bronșice. Destul de probabil, leziunea celulelor endoteliale vasculare pulmonare inițiază o cascadă de evenimente care implică eliberarea sau activarea factorilor care modifică matricea extracelulară, induc hipertrofia, provoacă proliferarea celulelor musculare netede vasculare și promovează sinteza proteinelor din țesutul conjunctiv. Luați în considerare împreună, acești factori pot modifica permanent structura și funcția vaselor.

Mecanisme de dezvoltare. Deteriorarea intimă pare să fie legată de stresul de forfecare, deoarece deteriorarea celulelor endoteliale are loc la rate ridicate de forfecare. O reducere a dimensiunii lumenului arteriolar pulmonar din cauza fie a mușchiului medial îngroșat, fie a vasoconstricției crește viteza fluxului. Tensiunea de forfecare crește, de asemenea, pe măsură ce crește vâscozitatea sângelui; prin urmare, sugarii cu hipoxemie și niveluri ridicate ale hematocritului, precum și flux sanguin pulmonar crescut, prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea bolii vasculare pulmonare. La pacienții cu șunturi de la stânga la dreapta, hipertensiunea arterială pulmonară, dacă nu este prezentă la sugar sau copilărie, poate să nu apară niciodată sau să nu se dezvolte până în a treia sau a patra decadă sau mai târziu. Odată dezvoltate, modificările proliferative intinale cu hialinizare și fibroză nu sunt reversibile prin repararea defectului cardiac subiacent. La pacienții cu boală obstructivă vasculară pulmonară severă, se pot dezvolta malformații arteriovenoase și predispun la hemoptizie masivă.

Cel mai supărător este variabilitatea dintre pacienții cu leziuni cardiace identice sau similare atât în timpul apariției, cât și în rata de progresie a procesului obstructiv vascular pulmonar. Deși influențele genetice pot fi operative (un exemplu este accelerarea aparentă a bolii vasculare pulmonare la pacienții cu CHD și trisomie 21), acum se acumulează dovezi pentru modificatori genetici, prenatali și postnatali importanți ai patului vascular pulmonar care par, cel puțin parțial, să fie dependenți de leziune. Astfel, în patul vascular pulmonar există o variabilitate cantitativă legată de numărul, nu doar de dimensiunea și structura peretelui, a vaselor arteriale din circulația pulmonară, toate acestea putând fi modificate de CHD coexistente.

Sindromul Eisenmenger

Definiție

Sindromul Eisenmenger, un termen inventat de Paul Wood, este definit ca o boală obstructivă vasculară pulmonară care se dezvoltă ca o consecință a unui șunt preexistent mare de la stânga la dreapta, astfel încât presiunile arterelor pulmonare se apropie de niveluri sistemice și direcția fluxului devine bidirecțională sau de la dreapta la stânga. Defectele congenitale ale inimii care pot duce la sindromul Eisenmenger includ defecte „simple”, cum ar fi ASD, VSD și PDA, precum și defecte mai „complexe”, cum ar fi defectul septal AV, truncus arterios, fereastra aortopulmonară și inima univentriculară. Rezistența vasculară pulmonară mare se stabilește în general în copilăria timpurie (deseori până la vârsta de 4 ani, cu excepția celor cu TSA) și este uneori prezentă încă de la naștere.

Istoria naturală a pacienților neoperați

Pacienții cu defecte care permit comunicarea liberă între circuitele pulmonare și sistemice la nivel aortic sau ventricular au de obicei o copilărie destul de sănătoasă și treptat devin cianotici deschis în timpul celui de-al doilea sau al treilea deceniu. Intoleranța la efort (dispnee și oboseală) este proporțională cu gradul de hipoxemie sau cianoză. În absența complicațiilor, acești pacienți au, în general, o capacitate funcțională excelentă până la bună

până la a treia decadă și ulterior experimentează de obicei o scădere lent progresivă a abilităților lor fizice. Majoritatea pacienților supraviețuiesc până la vârsta adultă, cu rate de supraviețuire raportate de 77% și 42% la 15 și, respectiv, 25 de ani.

Insuficiența cardiacă congestivă la pacienții cu sindrom Eisenmenger apare de obicei după vârsta de 40 de ani. Cele mai frecvente moduri de deces sunt moartea subită (30%), insuficiența cardiacă congestivă (25%) și hemoragia pulmonară (15%). Sarcina, mortalitatea perioperatorie la momentul intervenției chirurgicale noncardiace și cauzele infecțioase (abcese cerebrale și endocardită) reprezintă cea mai mare parte a restului.

Manifestări clinice

Pacienții pot prezenta următoarele complicații: cele legate de starea lor cianotică; palpitații la aproape jumătate dintre pacienți (fibrilație/flutter atrială în 35%, tahicardie ventriculară în până la 10%); hemoptizie în aproximativ 20%; tromboembolism pulmonar, angină, sincopă și endocardită în aproximativ 10% fiecare; și insuficiența cardiacă congestivă. Hemoptizia se datorează de obicei sângerării vaselor bronșice sau infarctului pulmonar. Examenul fizic evidențiază cianoză centrală și bătăi ale patului unghial. Pacienții cu PDA Eisenmenger pot avea paturi de unghii roz pe mâna dreaptă (mai mult decât pe stânga) și cianoză și bătăi ale ambelor picioare, așa-numita cianoză diferențială. Acest lucru se întâmplă deoarece sângele venos trece prin canal și intră în aortă distal de arterele subclaviei. Presiunea venoasă jugulară la pacienții cu sindrom Eisenmenger poate fi normală sau crescută, în special cu unde v proeminente când este prezentă regurgitarea tricuspidiană. Semnele de hipertensiune pulmonară - înălțimea ventriculului drept, P2 palpabil și puternic și un S4 pe partea dreaptă - sunt de obicei prezente. La mulți pacienți se aud un clic de ejeție pulmonară și un suflu de ejeție sistolic moale și zgârietor, atribuit dilatării trunchiului pulmonar și un suflu decrescend diastolic înalt de regurgitare pulmonară (suflu Graham Steell). Edemul periferic este absent până când apare insuficiența cardiacă pe partea dreaptă.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. Undele P maxime în concordanță cu supraîncărcarea atrială dreaptă și dovezi de hipertrofie ventriculară dreaptă cu deviație pe axa dreaptă sunt regula. Pot fi prezente aritmii atriale.

Radiografia toracică. Arterele pulmonare centrale dilatate cu diminuarea rapidă a vascularizației pulmonare periferice sunt semnele distinctive radiografice ale sindromului Eisenmenger. Calcificarea arterei pulmonare poate fi observată și este diagnostic de hipertensiune pulmonară de lungă durată. Sindromul Eisenmenger secundar VSD sau PDA are de obicei un raport cardiotoracic normal sau doar ușor crescut. Sindromul Eisenmenger secundar unui TSA are de obicei un raport cardiotoracic mare din cauza dilatației atriale și ventriculare drepte, împreună cu o aortă discretă care reflectă un debit cardiac scăzut pe toată durata vieții. Calcificarea ductului poate fi observată în PDA Eisenmenger.

Ecocardiografie. Defectul intracardiac trebuie observat cu ușurință împreună cu șuntarea bidirecțională. Un PDA hipertensiv pulmonar nu se vede ușor. Se găsesc dovezi de hipertensiune pulmonară. Evaluarea funcției ventriculare drepte adaugă valoare prognostică.

Cateterismul cardiac. Cateterismul cardiac nu numai că oferă măsurarea directă a presiunii arterei pulmonare și poate documenta astfel existența hipertensiunii pulmonare severe, dar poate permite și evaluarea reactivității vascularizației pulmonare. Administrarea vasodilatatoarelor arteriale pulmonare (O₂, oxid nitric, prostaglandina I₂ [epoprostenol]) poate face discriminare între pacienții la care reparația chirurgicală este contraindicată și cei cu hipertensiune pulmonară reversibilă care pot beneficia de reparație chirurgicală. Materialul de contrast radiografic poate provoca hipotensiune arterială și agravarea cianozei și trebuie utilizat cu precauție.

Biopsie pulmonară deschisă. Biopsia pulmonară deschisă trebuie luată în considerare numai atunci când reversibilitatea hipertensiunii pulmonare este incertă din datele hemodinamice. Va fi necesară o opinie de specialitate pentru a determina severitatea modificărilor, folosind adesea clasificarea Heath-Edwards.

Indicații de intervenție

Principiul de bază al managementului clinic la pacienții cu sindrom Eisenmenger este evitarea oricărui factor care ar putea destabiliza fiziologia delicat echilibrată. În general, o abordare a neintervenției a fost recomandată în mod tradițional, deși cercetările privind tratamentul hipertensiunii pulmonare au furnizat dovezi ale beneficiului terapiei avansate.¹⁶ Prin urmare, principalele intervenții sunt direcționate către prevenirea complicațiilor (de exemplu, vaccinuri antigripale și vaccin pneumococic pentru a reduce morbiditatea infecțiilor respiratorii) sau restabilirea echilibrului fiziologic (de exemplu, înlocuirea de fier pentru deficiența de fier, managementul deficienței de fier, managementul antiaritmie al fierului). aritmii și diuretice pentru insuficiența cardiacă dreaptă). Ca regulă generală, primul episod de hemoptizie trebuie considerat o indicație de investigație. Repausul la pat este de obicei recomandat și, deși, în general, este autolimitat, fiecare astfel de episod ar trebui privit ca potențial care pune viața în pericol și trebuie căutată o cauză tratabilă. Atunci când pacienții sunt grav incapacitați de hipoxemie severă sau insuficiență cardiacă congestivă, principala intervenție disponibilă este transplantul pulmonar (plus repararea defectului cardiac) sau, cu rezultate ceva mai bune, transplantul inimă-plămân. Acest lucru este în general rezervat persoanelor fără contraindicații despre care se crede că au o rată de supraviețuire la un an mai mică de 50%. O astfel de evaluare este plină de dificultăți din cauza impredictibilității evoluției în timp a bolii și a riscului de moarte subită.

Chirurgia noncardiacă trebuie efectuată numai atunci când este absolut necesar din cauza mortalității sale mari asociate. Pacienții cu sindrom Eisenmenger sunt deosebit de vulnerabili la modificările hemodinamicii induse de anestezie sau intervenție chirurgicală, cum ar fi o scădere minoră a rezistenței vasculare sistemice, care poate crește șuntarea de la dreapta la stânga și poate potența colapsul cardiovascular. Anestezia locală trebuie utilizată ori de câte ori este posibil. Se recomandă evitarea postului prelungit și mai ales a

deshidratării, utilizarea profilaxiei cu antibiotice atunci când este cazul și monitorizarea atentă intraoperatorie. Alegerea anesteziei generale versus anestezie epidurală/rahidiană este controversată. Un anestezist cardiac cu experiență

o înțelegere a fiziologiei sindromului Eisenmenger ar trebui să administreze anestezie. Riscurile suplimentare asociate cu intervenția chirurgicală includ sângerări excesive, aritmii postoperatorii și tromboză venoasă profundă cu embolii paradoxale. Un „filtru de aer” sau „capcană cu bule” ar trebui utilizat pentru majoritatea liniilor intravenoase la pacienții cianotici. Se recomandă deambularea timpurie. Îngrijirea postoperatorie într-o unitate de terapie intensivă este optimă.

Opțiuni și rezultate intervenționale

Oxygen

S-a demonstrat că oxigenul nocturn suplimentar nu are niciun impact asupra capacității de efort sau asupra supraviețuirii la pacienții adulți cu sindrom Eisenmenger. Oxigenul suplimentar în timpul călătoriilor cu avionul comercial este adesea recomandat, dar lipsește o bază științifică pentru această recomandare.

Transplantul

Transplantul pulmonar poate fi efectuat în asociere cu repararea defectelor cardiovasculare existente. Alternativ, transplantul inimă-plămân poate fi necesar dacă anatomia intracardiacă nu este corectabilă. Rata de supraviețuire la 3 ani după transplantul inimă-plămân pentru CHD este de 50%.¹⁷ Subgrupul de pacienți cu sindrom Eisenmenger poate avea rezultate mai bune, cu o rată de supraviețuire de 50% la 5 ani. Aceste proceduri oferă cea mai bună speranță persoanelor cu CHD în stadiu terminal care se confruntă cu moartea și au o calitate intolerabilă a vieții.

Terapie medicală

ANTAGONISTI RECEPTORILOR DE ENDOTELINA. Un studiu randomizat al unui antagonist neselectiv al receptorilor de endotelină (bosentan) la pacienții cu sindrom Eisenmenger a arătat că pulsoximetria nu a fost modificată. În comparație cu placebo, bosentanul a redus indicele de rezistență vasculară pulmonară și presiunea arterei pulmonare și a îmbunătățit distanța de mers pe jos de 6 minute și clasa funcțională. Un studiu observațional mai mic al bosentanului, 125 mg de două ori pe zi, la nouă pacienți cu sindrom Eisenmenger a arătat o îmbunătățire a clasei funcționale și niveluri crescute de saturație a oxigenului în repaus. Într-un alt studiu, bosentanul a fost mai puțin eficient la pacienții cu sindrom Down.¹⁸

INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ. Sildenafil (Viagra) într-un studiu mare, dublu-orb, controlat cu placebo, administrat în diferite doze la 278 de pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară simptomatică de diferite cauze, a îmbunătățit distanța de mers pe jos de 6 minute, o îmbunătățire menținută pentru 1 an de studiu;

clasa funcțională crescută; iar presiunea arterială pulmonară și debitul cardiac au fost moderat îmbunătățite. Un al doilea studiu randomizat, controlat cu placebo, încrucișat dublu-orb, pe un grup mai mic de pacienți a produs îmbunătățiri similare. Recent a fost raportată experiență suplimentară^{19,20} și a fost evidențiată importanța luării în considerare a problemelor de siguranță în tratarea acestor pacienți.²¹

Urmare

Educația pacientului este esențială. Trebuie subliniată evitarea medicamentelor fără prescripție medicală, deshidratarea, fumatul, expunerea la altitudine mare și activitatea fizică excesivă. Evitarea sarcinii cu metode contraceptive adecvate este de o importanță capitală. Se recomandă vaccinuri anuale împotriva gripei, o singură doză de vaccin pneumococic și utilizarea profilaxiei endocarditei împreună cu igiena adecvată a pielii (evitarea mușchii unghiilor). Evaluarea anuală a numărului complet de celule sanguine și a nivelurilor de acid uric, creatininei și feritinei trebuie făcută pentru a monitoriza cauzele tratabile ale deteriorării.

Aritmii cardiace (vezi capitolele 34 până la 39) Majoritatea aritmiilor (vezi capitolul 37) întâlnite la adolescenți și adulții tineri se dezvoltă în asociere cu CHD operată anterior. Aritmiile pot reprezenta o provocare clinică majoră la pacienții adolescenți și adulți cu CHD. Ele sunt cel mai frecvent motiv pentru vizitele la departamentul de urgență și internările în spital și sunt de obicei recurente și se pot agrava sau deveni mai puțin receptivi la tratament în timp. Tratamentul poate fi o provocare.

Aritmii atriale

Flutterul atrial și, într-o măsură mai mică, fibrilația atrială sunt cele mai frecvente (vezi capitolul 38). Flutterul atrial tinde să reflecte anomalii atriale drepte, în timp ce fibrilația atrială tinde să reflecte anomalii atriale stângi. Flutterul atrial la astfel de pacienți este adesea atipic ca aspect și comportament și este mai bine numit tahicardie intra-atrială reintratoare. Recunoașterea flutterului atrial poate fi dificilă, iar observatorul trebuie să fie vigilent atunci când recunoaște conducerea 2:1 mascată în ritm sinusal. Recurența este probabilă și nu trebuie neapărat presupusă a reprezenta un eșec al strategiei de management. Condițiile în care flutterul atrial este cel mai probabil sunt reparațiile Mustard/Senning ale TGA, ASD reparate sau nereparate, tetralogia reparată a lui Fallot, anomalia Ebstein a valvei tricuspide și după o operație Fontan. Flutterul atrial poate reflecta deteriorarea hemodinamică la pacienții care au suferit reparații Mustard, Senning, tetralogie Fallot sau Fontan. Debutul său este de obicei asociat cu mai multe simptome și limitare funcțională.

Agenții farmaceutici cei mai frecvent utilizați pentru terapie sunt warfarina, beta-blocantele, amiodarona, sotalolul, propafenona și digoxina. De regulă, pacienții cu funcție ventriculară bună pot primi sotalol sau propafenonă, în timp ce cei cu funcție ventriculară

deprimată ar trebui să primească amiodaronă. Alte terapii, inclusiv stimulatoare cardiace, proceduri ablativă și intervenții chirurgicale inovatoare, sunt atât aplicate, cât și perfecționate. Tahicardia ventriculară susținută sau fibrilația ventriculară apare mai rar, în general în contextul dilatației, disfuncției și cicatricilor ventriculare. Deși moartea subită este comună în mai multe afecțiuni, mecanismul este puțin înțeles.

Tahicardie ventriculară

Această aritmie poate apărea ca o manifestare a efectelor proaritmice ale diversilor agenți, la pacienții cu leziuni miocardice acute sau infarct și la pacienții CHD cu disfuncție ventriculară severă. În special, tahicardia ventriculară susținută s-a dezvoltat la pacienții cu tetralogie reparată a lui Fallot, la care este văzută ca o manifestare a problemelor hemodinamice care necesită reparare, ca o reflectare a dilatației și disfuncției ventriculare drepte și în legătură cu cicatrizarea ventriculară.

Moarte subită (vezi capitolul 39)

Spre deosebire de adulți, copiii rareori mor brusc și neașteptat de boli cardiovasculare. Cu toate acestea, a fost raportată moarte subită la orice vârstă cu aritmii, stenoză aortică, cardiomiopatie obstructivă hipertrofică, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, sindrom Eisenmenger, miocardită, bloc cardiac complet congenital, fibroelastoză endocardică primară și anumite anomalii ale arterelor coronare.

Bloc atrioventricular

Blocul AV de gradul I este frecvent observat la pacienții cu defecte septale AV, anomalie Ebstein și TGA completă (D-TGA) și la pacienții mai în vârstă cu TSA. Blocul cardiac complet se poate dezvolta la pacienții cu cc-TGA și poate apărea postoperator la acești și alți pacienți. Când este necesară stimularea, derivațiile epicardice sunt de obicei plasate la pacienții cianotici din cauza riscului lor de embolism paradoxal. Mulți pacienți adulți cu CHD sunt predispuși la probleme de acces vascular ca urmare a intervențiilor chirurgicale anterioare și a sondelor de stimulare.

Endocardită infecțioasă (vezi capitolul 64)

Endocardita infecțioasă care complică CHD este mai puțin frecventă înainte de vârsta de 2 ani, cu excepția perioadei imediat postoperatorii. Ghidurile recente pentru profilaxia endocarditei au modificat substanțial practica clinică.^{22,23} Menținerea unei igiene orale excelente este încurajată cel mai puternic. Profilaxia antibiotică înaintea procedurilor stomatologice este recomandată pacienților cu valve cardiace protetice; atunci când materialul protetic este utilizat pentru repararea valvei cardiace; la cei cu antecedente de endocardită infecțioasă, CHD persistent cianotică sau defecte reziduale adiacente unui plasture protetic sau dispozitivului protetic; în primele 6 luni după plasarea materialului protetic sau a unui dispozitiv pentru CHD; și la primitorii de transplant cardiac la care se dezvoltă valvulopatia cardiacă.

Dureri în piept (vezi capitolul 50)

Angina pectorală este un simptom neobișnuit al CHD, deși la pacienții cu durere tipică este necesară supravegherea completă a anomaliilor coronariene (de exemplu, originea și evoluția anormale, stenoza ostială, puntea miocardică). Durerea cauzată de pericardită este de obicei de debut acut și asociată cu febră și poate fi identificată prin constatări fizice, radiografice și ecocardiografice specifice. Cel mai frecvent, durerea toracică postoperatorie tardivă este de origine musculo-scheletică și poate fi reprodusă prin mișcarea extremităților superioare sau prin palpare.

Sindroame în bolile cardiace congenitale

Sindromul ALCAPA. Acronimul ALCAPA înseamnă arteră coronară anomală/eft care provine din artera pulmonară. Se mai numește și sindromul Bland-White-Garland. (Consultați videoclipurile de la 62-1 la 62-3.)

Sindromul Alagille. Acest sindrom autosomal dominant constă în colestază intrahepatică, facies caracteristic, anomalii vertebrale asemănătoare fluturului și diferite grade de stenoză a arterei pulmonare periferice sau hipoplazie difuză a arterei pulmonare și a ramurilor sale. Cel mai frecvent este cauzată de mutații punctiforme ale genei JAG1 de pe cromozomul 20p și este mai rar cauzată de deleții ale cromozomului 20p (7% din cazuri) sau mutații punctuale ale NOTCH2 (1% din cazuri).

Sindromul de deleție 22q11. Acest sindrom este cauzat de o microdeleție a cromozomului 22q11, care are ca rezultat un spectru clinic larg și este cunoscut și sub numele de DiGeorge sau sindrom velocardiofacial sau Takao. Defectele cardiace includ defecte conotruncale, cum ar fi un arc aortic întrerupt, tetralogia Fallot, truncus arteriosus și ventricul drept cu dublă evacuare.

Sindromul CHARGE. CHARGE este un acronim pentru colobom ocular, defecte cardiace congenitale, atrezie coanală, întârziere a creșterii și dezvoltării, hipoplazie genitală și anomalii ale urechii asociate cu surditatea. Fenotipul este foarte variabil. Defectele cardiace congenitale observate în asocierea CHARGE sunt tetralogia Fallot cu sau fără alte defecte cardiace, defectul septului AV, ventriculul drept cu dublă ieșire, ventriculul stâng cu dublă intrare, TGA, arcul aortic întrerupt și altele. Cele mai multe cazuri sunt cauzate de mutații sau deleții ale unei gene care codifică o proteină de remodelare a cromatinei, CHD7.

Sindromul Down. Aceasta este cea mai frecventă malformație genetică și este cauzată de trisomia 21. Majoritatea pacienților (95%) au trisomie completă a cromozomului 21; unele au forme de translocare sau mozaic. Fenotipul este diagnostic (statură mică, aspect facial caracteristic, întârziere mintală, brahidactilie, instabilitate atlantoaxială și tulburări ale tiroidei și ale globulelor albe). Defectele cardiace congenitale sunt frecvente (40%), defectul de sept AV, VSD și PDA fiind cele mai frecvente. Pacienții cu sindrom Down sunt predispuși la o boală vasculară pulmonară mai precocă și mai severă decât se aștepta ca urmare a leziunilor identificate. Ghidurile de supraveghere a sănătății pentru pacienții cu sindrom Down oferă recomandări de management și screening.²⁴

Sindromul Ellis-van Creveld. Acesta este un sindrom de displazie scheletică autosomal recesiv în care atriu comun, primul ASD și defecte septale AV parțiale sunt cele mai frecvente leziuni cardiace. Acest sindrom este unul dintr-o clasă în creștere de „ciliopatii” și este cauzat de mutații în EVC1 sau EVC2.

Sindromul Holt-Oram. Acest sindrom autosomal dominant constă din anomalii radiale ale antebrațului și mâinii în asociere cu ASD secundum (cel mai frecvent), VSD sau, rar, alte malformații cardiace. Este cauzată de mutații în TBX5 și este caracterizată de variabilitatea fenotipică în interiorul și între familii.

Sindromul LEOPARD. Această afecțiune autosomal dominantă este o verișoară apropiată a sindromului Noonan și împărtășește un substrat genetic similar (deleția genei PTPN11). Include lentiginile, anomalii electrocardiografice, hipertelorismul ocular, stenoza pulmonară, organele genitale anormale, întârzierea creșterii și surditatea. Rareori, pot fi prezente cardiomiopatie sau CHD complexe.

Sindromul Noonan. Acest sindrom autosomal dominant este fenotipic oarecum similar cu sindromul Turner, dar are un complement cromozomial normal. Sindromul Noonan este cauzat de mutații ale genei PTPN11, precum și ale genelor KRAS, SOS1, NRAS și RAF1, ceea ce a condus la ideea că genele căii sistemului renină-angiotensină contribuie la Noonan și la sindroamele asociate. Sindromul Noonan este asociat cu anomalii cardiace congenitale, în special stenoza valvei pulmonare displazice, stenoza arterei pulmonare și TSA. Cardiomiopatia hipertrofică este mai puțin frecventă. Limfedemul congenital este o anomalie frecvent asociată.

Sindromul rubeolei. Această afecțiune anterior gravă a fost în mare parte eradicată în regiunile cu programe de vaccinare. Constă dintr-un spectru larg de malformații cauzate de infecția cu rubeolă la începutul sarcinii, inclusiv cataractă, retinopatie, surditate, CHD, leziuni osoase și retard mental. Spectrul de leziuni cardiace congenitale este larg și include stenoza arterei pulmonare, PDA, tetralogia Fallot și VSD.

Sindromul Scimitar (Videoclipurile 62-4 și 62-5). Aceasta este o constelație de anomalii care include conexiunea venoasă pulmonară anormală totală sau parțială (PAPVC) a plămânului drept la vena cavă inferioară și este adesea asociată cu hipoplazia plămânului drept și a arterei pulmonare drepte. Porțiunea inferioară a plămânului drept (lobul sechestrat) tinde să primească aport arterial suplimentar din aorta abdominală. Denumirea sindromului este derivată din apariția pe o radiografie a pieptului posteroanterior a umbrei formate de conexiunea venoasă pulmonară anormală, care seamănă cu o sabie turcească, sau scimitar.

Complexul Shone (sindrom). Aceasta este o asociere de niveluri multiple de obstrucție a fluxului și ieșirii ventriculului stâng (obstrucție subvalvulară și valvulară a tractului de ieșire al ventriculului stâng, coarctația aortei și stenoza mitrală [valva mitrală parașută și inelul supramitral] (Video 62-6). coarctația, este comună, dar în cea mai mare parte genele cauzale nu au fost găsite mutațiile NOTCH1 sunt asociate cu stenoza aortică.

Sindromul Turner. Acest sindrom clinic se datorează cariotipului 45 XO în aproximativ 50% din cazuri, cu diferite alte anomalii ale cromozomului X reprezentând restul. Există un fenotip caracteristic, dar variabil și o asociere cu anomalii cardiace congenitale, în special coarctația postductală a aortei și alte leziuni obstructive stângi, precum și PAPVC fără TSA. Fenotipul feminin variază cu vârsta la evaluarea inițială și este oarecum similar cu cel al sindromului Noonan.

Sindromul Williams. Acest sindrom genetic contigu este asociat cu deleții moștenite sau sporadice în cromozomul 7q11.23. Caracteristicile cardiovasculare sunt cauzate de pierderea funcției ELASTIN, una dintre cele aproximativ 30 de gene din deleție. Sindromul Williams este asociat cu deficit intelectual, hipercalcemie infantilă, un fenotip caracteristic și CHD, în special stenoză aortică supralvalvulară și stenoze pulmonare periferice multiple. Stenoza aortică supralvalvulară familială izolată este observată în familiile normale din punct de vedere fenotipic și intelectual care poartă mutații ELASTIN, dar nu și deleția completă.

EVALUAREA PACIENȚILOR CU CARDIACĂ CONGENITĂ

Examenul fizic

Deși progresele tehnologice ne-au îmbunătățit profund capacitatea de diagnosticare, există încă un rol pentru examinarea clinică detaliată în evaluarea și urmărirea pacienților cu CHD neoperate, paliative și reparate. Constatările relevante referitoare la anomalii specifice sunt prezentate în secțiunile corespunzătoare care urmează, dar unele principii generale trebuie luate în considerare (a se vedea capitolul 11).

Evaluarea fizică

Prezența trăsăturilor faciale sau somatice caracteristice unui sindrom de bază poate fi un indiciu puternic al tipului de boală cardiacă (de exemplu, Williams, Noonan, Down) la orice vârstă. Cianoza centrală poate fi dificil de diagnosticat clinic când este ușoară, dar ar trebui exclusă în mod activ prin oximetrie la orice pacient cu suspiciune de CHD. Ar trebui să evaluăm atât situsul cardiac, cât și cel visceral și să nu presupunem că inima va fi pe partea stângă. Supravegherea atentă a peretelui toracic pentru cicatrici este, de asemenea, importantă la adolescenți și adulți, care nu cunosc sau raportează întotdeauna tipul și succesiunea intervențiilor lor chirurgicale.

Este importantă examinarea pulsurilor periferice ale membrelor superioare și inferioare. Întârzierea, absența sau reducerea pulsului este un indiciu important pentru prezența obstrucției arteriale și a locului acesteia. Pulsul brahial stâng este adesea compromis de intervenția chirurgicală pentru coarctație și

VIDEO 62-1

Originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară. Această buclă luată în vederea pe axa lungă arată funcția ventriculară stângă redusă și mușchii papilari ecogeni.

VIDEO 62-2

Originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară. Această buclă cu ax scurt prezintă o arteră coronară stângă anormală care intră în artera pulmonară principală în imediata apropiere a sinusului aortic stâng. Observați fluxul retrograd în sistemul coronar stâng.

VIDEO 62-3

O tânără cu antecedente de ASD primum și valvă mitrală despicătură a fost evaluată pentru angină și ischemie a întregii distribuții coronare stângi. Angiografia a evidențiat o arteră coronară stângă anormală care provine din artera pulmonară dreaptă. Imaginile ecocardiografice au demonstrat flux anormal de culoare în sept, insuficiență mitrală moderată și o origine mare a arterei coronare drepte. Pacientul a fost tratat prin plasarea unui dop Amplatzer Vascular (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minn) în artera coronară principală stângă pentru a transforma artera coronară stângă dintr-un conduct venos într-o circulație arterială presurizată. După implantarea dispozitivului, observați încetinirea fluxului în artera coronară stângă și umplerea sinusului coronar. Ischemia s-a rezolvat complet la testele funcționale ulterioare.

VIDEO 62-4

Sindromul scimitarului. Această ansă pe axa lungă a venei cave inferioare prezintă vene pulmonare din partea dreaptă drenând în ea în imediata apropiere a atriului drept.

VIDEO 62-5

Sindromul scimitarului. Această ansă coronară suprasternală arată arterele pulmonare ramificate și venele pulmonare din partea stângă drenând în atriul stâng. Venele pulmonare din partea dreaptă nu sunt identificate deoarece se scurg în vena cavă inferioară.

VIDEO 62-6

Valva mitrală parașută. Această ansă cu ax scurt prezintă un singur mușchi papilar care susține valva mitrală.

tensiunea arterială nu trebuie măsurată doar la brațul stâng. În mod similar, alte proceduri paliative (șuntul Blalock-Taussig-Thomas, grefe de interpunere) pot afecta unul sau ambele pulsuri ale membrelor superioare. Evaluarea pulsurilor femurale și carotidiene în plus față de pulsurile membrelor superioare este importantă la astfel de pacienți. La fel ca în cazul bolilor dobândite, volumul și caracterul pulsului oferă, de asemenea, informații importante cu privire la severitatea bolii cardiace obstructive sau regurgitante pe partea stângă. Un impuls de volum mic (de obicei cu o presiune a pulsului îngustă) reflectă debitul cardiac

scăzut. Pulsus alternans semnifică disfuncție ventriculară sistemică severă. Pulsus paradoxus indică tamponada cardiacă. La adolescenți și adulți, examinarea presiunii venoase jugulare este adesea importantă. Poate furniza o indicație de decompensare cardiacă, hipertrofie sau restricție a camerei cardiace, regurgitare sau stenoză valvulară, aritmie sau tulburare de conducere, tamponare cardiacă, constricție pericardică și alte fenomene.

Auscultatie

Regulile de auscultatie urmeaza si pe cele dezvoltate pentru bolile de inima dobandite. Cu toate acestea, malpoziția cardiacă și vasculară poate afecta în mod semnificativ aprecierea zgomotelor și a murmurilor inimii. De exemplu, în TGA tratată printr-o procedură de comutare atrială, aorta rămâne anterioară arterei pulmonare. În consecință, componenta aortică a celui de-al doilea sunet poate fi excepțional de puternică, iar componenta pulmonară poate fi practic inaudibilă, făcând astfel dificilă estimarea clinică a presiunii arteriale pulmonare în astfel de circumstanțe. În schimb, atunci când este prezentă o conductă cu valve între ventriculul drept și artera pulmonară, sunetul de închidere pulmonară poate fi extrem de puternic, chiar dacă presiunea diastolică a arterei pulmonare este scăzută. Acest lucru se datorează faptului că conducta este adesea aderă de peretele toracic și ajută la transmiterea sunetului către un stetoscop plasat aproape de acesta. Calcificarea valvelor semilunare este relativ neobișnuită în copilărie și în viața adultă timpurie, ceea ce face diferențierea stenozei valvei de îngustarea subvalvă sau supravalvă prin prezența unui clic de eiecție mai precisă la acești pacienți. Diferențierea murmurilor multiple este uneori o provocare. Suflule sistolice și/sau diastolice la un individ pot avea mai multe cauze și pot fi necesare informații clinice suplimentare pentru a stabili semnificația lor în unele cazuri. Auscultarea pe întregul aspect anterior și posterior al peretelui toracic este importantă. Suflule continue ale arterelor colaterale aorto-aortice în coarctatie pot fi audibile numai între omoplați posterior, de exemplu și, în mod similar, prezența unei stenoze a arterei pulmonare distale localizate sau prezența unei artere colaterale aortopulmonare pot fi detectate numai într-o zonă localizată a peretelui toracic.

Electrocardiograma

Electrocardiograma (ECG) (vezi capitolul 12) rămâne un instrument important în evaluarea CHD. Pot fi evaluate ritmul și ritmul cardiac, precum și conducerea AV. Tema dominantă care trece prin ECG la pacienții cu CHD este prevalența bolilor cardiace pe partea dreaptă. Adesea ia forma deviației axei drepte împreună cu hipertrofia atrială dreaptă și a ventriculului drept. Hipertrofia ventriculară dreaptă poate reflecta hipertensiunea pulmonară, obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept sau un ventricul drept subaortic. Un bloc incomplet de ramură dreaptă indică adesea hipertrofie ventriculară dreaptă secundară presiunii (de exemplu, hipertensiune pulmonară sau stenoză pulmonară) sau supraîncărcării de volum (de exemplu, ASD). Supraîncărcarea volumului ventricular drept este probabilă atunci când r' în V] este mai mic de 7 mm. Complexele QRS foarte largi ar trebui văzute ca posibile manifestări ale ventriculilor dilatați și disfuncționali, în special la pacienții cu o combinație de tetralogie reparată a lui Fallot, bloc complet de

ramură dreaptă și regurgitare pulmonară severă. ECG poate fi de neinterpretat la pacienții cu situs cardiac sau visceral anormal, cu excepția cazului în care este clar unde au fost plasate derivațiile.

Flutterul atrial (adesea într-o formă atipică – așa-numita tahicardie intra-atrială reintratoare) este mult mai frecventă decât fibrilația atrială la pacienții tineri. Blocul de gradul I este frecvent observat la pacienții cu defecte septale AV, cc-TGA și anomalie Ebstein. Blocul cardiac complet apare cel mai adesea la pacienții cu cc-TGA, precum și la cei cu reparații VSD din era anterioară.

Supraîncărcarea atrială stângă poate reflecta creșterea fluxului sanguin pulmonar, precum și disfuncția valvei AV și insuficiența miocardică. Deviația axei stângi ar trebui să ne facă să ne gândim la un defect de sept AV, o inimă univentriculară și un ventricul drept hipoplazic. Undele q profunde în derivațiile toracice stângi pot fi cauzate de suprasolicitarea volumului ventricularului stâng la o persoană tânără cu insuficiență aortică sau mitrală. Undele Q patologice pot fi dovezi ale originii anormale a coronarei stângi din artera pulmonară.

Radiografia toracică

Radiografia toracică (vezi capitolul 15) este un alt instrument valoros pentru medicul cu discernământ care îngrijește pacienții cu malformații cardiace congenitale. Deși tehnologiile mai recente au atras pe bună dreptate multă atenție, este util să înveți cum să interpretezi radiografia toracică. Se pot face câteva puncte de predare care pot ancora interpretarea radiografiilor toracice ale unor pacienți cu CHD. Următoarele secțiuni oferă o serie de diagnostice diferențiale clinice și radiografice.

Criterii pentru vascularitatea șuntului. Criteriile includ (1) marcaje vasculare distribuite uniform, cu absența predominanței vasculare normale a lobului inferior, (2) diametrul arterei pulmonare descendente drepte care depășește 17 mm și (3) o ramură a arterei pulmonare care este mai mare decât bronhia ei însoțitoare (cel mai bine observată în zona parahilară dreaptă). Vascularitatea proeminentă este evidentă numai dacă raportul fluxului pulmonar-sistemic este mai mare de 1,5:1. De regulă, mărirea cardiacă evidentă implică de obicei un șunt mai mare de 2,5:1. Anemia, sarcina, tireotxicoza și o fistulă AV pulmonară pot imita vascularizarea șuntului.

Pacienți cianotici cu vascularitate șuntă. Acest grup include un singur ventricul cu transpoziție, truncus arteriosus persistent, atrezie tricuspidiană fără obstrucție semnificativă a fluxului pulmonar, conexiune venoasă pulmonară totală anormală, ventricul drept cu două orificii și un atriu comun.

Pacienți cianotici cu defect septal ventricular și vascularitate pulmonară normală sau scăzută. Acest grup include tetralogia Fallot, atrezie tricuspidiană cu stenoză pulmonară, ventricul unic și stenoză pulmonară, D-TGA cu stenoză pulmonară, cc-TGA cu stenoză pulmonară, ventricul drept cu dublă ieșire cu stenoză pulmonară, atrezie pulmonară și sindrom de asplenie.

Cauzele umplerii retrosternale pe radiografia laterală a toracelui. Cauzele includ dilatarea ventriculului drept, TGA, anevrismul de aortă ascendentă și mase necardiovasculare (de exemplu, limfom, timom, teratom și tiroida).

Cauzele unei margini drepte a inimii pe partea stângă. Astfel de cauze includ dilatarea ventriculului drept, dilatarea atriului stâng, cc-TGA, revărsatul pericardic, anomalia Ebstein și absența congenitală a pericardului stâng.

Boli cardiovasculare asociate cu scolioza. Astfel de boli includ CHD cianotică, sindromul Eisenmenger, sindromul Marfan și, ocazional, prolapsul mitral.

Cauzele arterelor pulmonare centrale mari. Cauzele includ creșterea fluxului pulmonar (artera pulmonară principală și ramuri), creșterea presiunii pulmonare (artera pulmonară principală și ramuri), stenoza pulmonară valvulară (artera pulmonară principală și stânga) și dilatarea idiopatică a arterei pulmonare (artera pulmonară principală).

Situs Solitus cu dextroversie cardiacă. Situs solitudine cu dextroversie cardiacă este asociată cu CHD în mai mult de 90% din cazuri. Până la 80% au o transpoziție corectată congenital, cu o incidență mare a VSD asociată, stenoza pulmonară și atrezie tricuspidiană. Situs inversus cu dextrocardie are o incidență scăzută a CHD, în timp ce situs inversus cu levocardie este aproape întotdeauna asociat cu CHD severă.

Cardiovascular Magnetic

Imagistica prin rezonanță

RMN cardiac (vezi capitolul 17) la adolescenți și adulți cu CHD a devenit de o importanță din ce în ce mai mare în ultimul deceniu. RMN-ul poate ocoli problema ecocardiografică a vizualizării suboptimale a inimii la pacienții adulți, în special la cei care au suferit o intervenție chirurgicală. Această tehnică poate genera acum informații care nu erau niciodată disponibile anterior și poate face acest lucru mai ușor sau mai precis decât prin alte mijloace. Noile metode de achiziție a imaginilor RMN sunt mai rapide și oferă o rezoluție temporală și spațială îmbunătățită. Progrese majore în designul hardware, noi secvențe de puls și tehnici mai rapide de reconstrucție a imaginii permit acum imagistica rapidă de înaltă rezoluție a anatomiei cardiovasculare complexe. RMN-ul poate produce măsuri cantitative ale volumului ventricular, masei și fracției de ejeție. RMN-ul poate cuantifica fluxul de sânge în orice vas.

RMN cardiac este de o valoare deosebită atunci când ecocardiografia transtoracică nu poate oferi informațiile de diagnostic necesare; ca alternativă la cateterismul cardiac diagnostic; și pentru capacitățile unice ale RMN, cum ar fi imagistica tisulară, etichetarea miocardică și cuantificarea fluxului specific vaselor. Valoarea RMN față de ecocardiografie pentru evaluarea ventriculului drept devine din ce în ce mai apreciată. Capacitatea RMN de a evalua ventriculul drept este de mare importanță deoarece ventriculul drept este o componentă cheie a multora dintre leziunile mai complexe de CHD. În plus, RMN poate fi utilizat pentru a evalua regurgitarea valvei, căile venoase sistemice și pulmonare postoperatorii, căile

Fontan și vasele mari. RMN-ul trebuie considerat principala modalitate de imagistică la adolescenți și adulți cu tetralogie reparată a Fallot, TGA, procedura Fontan și boli ale aortei. Amplificarea tardivă cu gadoliniu demonstrează frecvent cicatricile miocardice atât în CHD operate cât și neoperate și este din ce în ce mai mult raportat că este legată de rezultatele funcționale și aritmice. În viitorul apropiat vom vedea RMN în timp real pentru a permite proceduri intervenționale ghidate de RMN și imagistica moleculară, ceea ce va extinde și mai mult capacitățile RMN.

Ecocardiografie (vezi capitolul 14)

Ecocardiografia fetală

Considerații generale

Ecocardiografia fetală a trecut de la a fi un domeniu special de interes pentru unii cardiologi pediatri la unul de îngrijire standard. Ar trebui să fie oferit tuturor mamelor cu risc crescut pentru o anomalie cardiacă fetală, inclusiv celor cu sau care au un partener cu CHD și celor cu antecedente familiale puternice. Încă din 16 săptămâni de gestație, imagini excelente ale structurilor cardiace fetale pot fi obținute pe calea transabdominală, împreună cu o apreciere a fiziologiei cardiace și placentare prin utilizarea tehnologiei Doppler. Ecografia transvaginală este o abordare mai nouă, care permite ecocardiografului să obțină imagini la aproximativ 13 până la 14 săptămâni de gestație. Încep să apară date cu privire la beneficiile acestei abordări, deși opinia actuală ar sprijini screeningul cardiac de urmărire la 18 săptămâni de gestație. Chiar dacă are o anumită aplicație la pacienții cu risc mai mare de coronare coronariană recurentă (de exemplu, leziuni obstructive pe partea stângă), acuratețea sa nu a fost încă determinată, în parte din cauza numărului limitat de vizualizări care sunt posibile ca urmare a poziției relativ fixe a traductorului.

Impactul ecocardiografiei fetale

Cele mai multe malformații cardiace congenitale structurale majore sunt acum clasificate cu acuratețe cu ecocardiografia fetală. Odată ce anomaliiile sunt identificate, familiile și îngrijitorii obstetrici pot fi consiliați cu privire la impactul anomaliei atât asupra fătului, cât și asupra familiei. Pot fi apoi luate decizii adecvate familiei și fătului. Deși întreruperea sarcinii este una dintre consecințele diagnosticului prenatal, nu este obiectivul principal. De fapt, în literatură încep să apară date care indică faptul că diagnosticul prenatal al unor malformații cardiace majore are un impact direct asupra rezultatului, inclusiv asupra supraviețuirii, morbidității și costului. Acest lucru se datorează în parte faptului că atunci când se pune un diagnostic prenatal, îngrijitorii ulterioare sunt pregătiți pentru efectele imediate postnatale ale defectului. De exemplu, la cei cu sindromul inimii stângi hipoplazice și alte leziuni dependente de canal, prostaglandina E1 poate fi începută imediat după naștere, în mod optim într-un spital din cadrul sau atașat la o unitate de cardiologie pediatrică.

Ecocardiografia fetală a permis, de asemenea, o mai bună înțelegere a evoluției anumitor malformații cardiace congenitale. De exemplu, deși inima fetală este complet formată în

momentul în care se efectuează o scanare prenatală, trebuie să aibă loc o creștere extraordinară a structurilor cardiace. Prin urmare, în unele circumstanțe, o cameră cardiacă care poate apărea doar ușor hipoplazică la 16 săptămâni de gestație poate fi profund afectată în momentul nașterii. Acest lucru are un impact major asupra managementului nou-născutului, precum și asupra procesului de consiliere la 16 săptămâni de gestație.

Intervenție fetală directă

Următorul pas este intervenția directă pentru leziuni cardiace specifice. Aceasta a implicat inițial leziuni obstructive, până acum fiind limitate în principal la ventriculul stâng. Rațiunea din spatele acestei terapii se bazează pe ideea că ameliorarea leziunilor obstructive ale tractului de ieșire va permite creșterea ventriculului afectat și va schimba potențial o cale neonatală de la univentricular la biventricular. Chirurgia cardiacă asupra fătului este, de asemenea, o opțiune viitoare și, într-adevăr, există deja o cantitate considerabilă de cercetări cu privire la impactul acestui lucru asupra modelelor animale fetale.

Abordarea segmentară a ecocardiografiei în bolile cardiace congenitale

Următorii patru pași ecocardiografici de analiză segmentară sunt cruciali pentru orice pacient cu CHD. Pornind de la o vedere subcostală standard, ar trebui să se determine poziția apexului, situsul atriilor și relațiile AV și ventriculo-arteriale.

Poziția de vârf. Dintr-o vedere subcostală standard, determinați dacă vârful inimii este îndreptat spre dreapta (dextrocardie), spre stânga (levocardie) sau spre mijloc (mezocardie) (Fig. 62-1) (Videoclipurile 62-7 până la 62-9).

Situs atriilor (Fig. 62-2). Atriul drept și cel stâng diferă morfologic în ceea ce privește anexele lor. Un atriu drept morfologic are un apendice atrial drept larg, în timp ce un atriu stâng morfologic are un apendice atrial stâng îngust. Cu toate acestea, apendicele atriale drepte și stângi sunt dificil de vizualizat cu ecocardiografia transtoracică și de multe ori trebuie să se bazeze pe situs abdominal pentru a determina situsul atrial. Situația atrială urmează situsului abdominal în aproximativ 70% până la 80% din cazuri. Dintr-o vedere subcostală standard, cu sonda îndreptată în unghi drept spre coloana vertebrală, se poate vizualiza aorta abdominală, precum și vena cavă inferioară și coloana vertebrală din spate. Când aorta se află la stânga coloanei vertebrale și vena cavă inferioară la dreapta coloanei vertebrale, este prezent situs solitus abdominal și, după toate probabilitățile, situs solitus atrial corespunzător (adică atriul drept morfologic este pe partea dreaptă și atriul morfologic stâng este pe partea stângă, așa-numitul aranjament atrial obișnuit). În acest cadru situația obișnuită este ca venele sistemice să se conecteze la atriul drept morfologic și venele pulmonare la stânga (Fig. 62-3); totuși, drenajul venos sistemic și pulmonar nu definește morfologia atrială.

Când aorta este la dreapta coloanei vertebrale și vena cavă inferioară este la stânga coloanei vertebrale, este prezent situs inversus abdominal și, după toate probabilitățile, situs inversus atrial corespunzător (atriul drept morfologic pe partea stângă și atriul morfologic stâng pe partea dreaptă, adică aranjamentul atrial „în oglindă”). Când atât aorta, cât și vena cavă inferioară sunt de aceeași parte a coloanei vertebrale, este de obicei prezentă izomeria

abdominală și atrială dreaptă (două atrii drepte morfologice). Izomeria atrială stângă (două atrii stângi morfologice) este în general suspectată atunci când vena cavă inferioară intrahepatică este întreruptă, împreună cu prezența continuării azygos în jgheabul paravertebral, fie pe partea stângă, fie pe partea dreaptă.

Relație AV. Odată ce situsul atriilor este determinat, trebuie să se evalueze poziția ventriculilor în raport cu atriile. Ventriculul drept morfologic are patru trăsături caracteristice care îl deosebesc de ventriculul stâng morfologic: (1) un apex trabeculat, (2) o bandă moderatoare, (3) atașarea septală a valvei tricuspide și (4) inserția inferioară (apicală) a valvei tricuspide. Valva tricuspidiană este întotdeauna „atașată” de ventriculul drept morfologic (Fig. 62-4 și vezi Video 62-8). Ventriculul stâng morfologic are următoarele caracteristici: (1) un apex neted,

VIDEO 62-7

Imaginea este luată din vedere subcostală și arată o singură valvă AV pe partea stângă, un lambou foramen oval și țesut sulcus unde ar trebui să fie valva tricuspida.

VIDEO 62-8

Aceasta este o inimă normală cu concordanță AV. Observați ventriculul stâng morfologic neted din partea stângă față de ventriculul drept morfologic din partea dreaptă puternic trabeculat. În plus, valva tricuspida este situată mai jos decât omologul său mitral.

VIDEO 62-9

Această vedere este de la o inimă cu discordanță AV. Rețineți că ventriculul drept morfologic din stânga este puternic trabeculat, valva tricuspida fiind introdusă mai jos decât valva mitrală din dreapta.

Boli ale inimii, pericardului și patului vascular pulmonar

FIGURA 62-1 Poziția cardiacă. Acest montaj demonstrează evaluarea poziției cardiace la pacienții cu CHD complexă, obținută din poziția subcostală într-un plan coronal. Acesta este planul optim pentru a determina poziția vârfului inimii.

FIGURA 62-2 Montarea diferitelor tipuri de situs, așa cum se observă pe o scanare ecocardiografică subcostală. Rețineți că situs solitus și inversus sunt doar imaginea în oglindă unul a celuilalt. Imaginea din dreapta sus este în cadrul heterotaxiei cu o venă cavă inferioară intrahepatică întreruptă (IVC) și continuarea azygos (AZY) în stânga. Acest lucru se observă mai frecvent la izomeria atrială stângă. Imaginea din dreapta jos este, de asemenea, în cadrul heterotaxiei cu un IVC intrahepatic care este poziționat mai aproape de aortă (AO) decât în solitus sau inversus. Observați și linia mediană a ficatului. Acest model este observat mai frecvent în izomeria atrială dreaptă.

(2) fără bandă de moderare, (3) fără atașare septală a valvei mitrale și (4) inserție mai înaltă (bazală) a valvei mitrale. Valva mitrală este întotdeauna „atașată” de ventriculul stâng morfologic (vezi Fig. 62-4). Odată ce poziția ventriculilor este determinată, se poate stabili relația AV. Când atriul drept morfologic se varsă în ventriculul drept morfologic, iar atriul stâng morfologic se varsă în ventriculul stâng morfologic, este prezentă concordanța AV. Când atriul drept morfologic se varsă în ventriculul stâng morfologic, iar atriul stâng morfologic se varsă în ventriculul drept morfologic, este prezentă discordanța AV (vezi Fig. 62-4) (Video 62-10 și vezi Video 62-9).

- **Ventriculul drept morfologic.** Un ventricul drept morfologic este o structură de formă triunghiulară cu o componentă de intrare, trabeculară și ieșire. Componenta de intrare a ventriculului drept are atașamente de la foița septală a valvei tricuspide. Inferioară acesteia este banda moderatoare, care ia naștere la baza trabeculoseptomarginalisului, cu trabeculații extinse spre vârful ventriculului drept. Componenta de evacuare a ventriculului drept constă dintr-o fuziune a trei structuri (adică, septul infundibular care separă aorta de valva pulmonară, pliul ventriculoinfundibular care separă valva tricuspidă de valva pulmonară și, în final, membrele anterioare și posterioare ale trabeculoseptomarginalisului).

- **Ventriculul stâng morfologic.** Un ventricul stâng morfologic este o structură de formă eliptică cu un model trabecular fin și atașamente septale absente ale valvei mitrale într-o inimă normală. Constă dintr-o porțiune de intrare care conține valva mitrală și a

VIDEO 62-10

Această imagine, văzută din poziția subcostală, arată apexul din dreapta și ventriculul drept morfologic pe partea stângă, dând naștere aortei. Observați ventriculul drept morfologic puternic trabeculat și ventriculul stâng morfologic „comprimat” de joasă presiune.

aparatură de tensionare, o zonă trabeculară apicală care se caracterizează prin trabeculații fine și o zonă de evacuare care susține valva aortică.

- **Ventricul unic funcțional.** Ce se întâmplă atunci când aceste reguli de bază nu se aplică? Acest lucru se întâmplă în inimile în care ambele atrii sunt conectate predominant la un

ventricul (conexiune AV univentriculară), fie prin una sau două valve AV. A existat recent un consens în nomenclatură, astfel încât aceste inimi sunt denumite „ventricul unic funcțional”. În general, acestea sunt inimi în care ambele camere ventriculare nu pot fi folosite pentru a susține circulația venoasă sistemică și pulmonară, singura opțiune fiind abordarea Fontan. Această abordare a fost piatra Rosetta a morfologiei prin faptul că leagă clasificările europene și nord-americane. De remarcat, în aceste inimi, vârful poate fi pe partea stângă, pe linia mediană sau pe dreapta, niciunul dintre acestea nu are impact asupra clasificării unui singur ventricul funcțional. În plus, pot coexista cu toate tipurile de situs: solitus, inversus sau izomer. Mai mult, tipul de conexiune ventriculo-arterială nu influențează această clasă.

sificare. Este posibil să existe artere mari înrudite în mod normal, conexiuni arteriale discordante sau o singură ieșire cu atrezie fie aortică, fie pulmonară. Când sunt prezenți doi ventriculi, aceștia sunt de obicei conectați printr-un VSD, care în cele mai multe cazuri este de natură musculară.

- Ventricul cu dublu admisie. În aceste inimi, ambele atrii sunt conectate în principal la o cameră ventriculară, fie prin două valve, fie printr-o valvă AV comună. Acest lucru este dictat de regula 50% prin care mai mult de 50% din circumferința inelară totală este dedicată unui singur ventricular.

masa, aceasta fiind independentă de starea valvelor AV (Fig. 62-5) (Videoclipurile 62-11 până la 62-17). De remarcat, denumirea dublă admisie nu este dictată de morfologia sau dimensiunea supapelor AV de conectare. Ele se pot conecta în principal într-un ventricul cu morfologie ventriculară stângă sau dreaptă și rareori într-un ventricul, a cărui morfologie poate fi dificil de determinat (Fig. 62-6) (Video 62-18). Morfologia ventriculilor este determinată parțial de unii dintre

camera triculară fără o supapă AV de conectare poziția acelei camere în raport cu cea mai mare este o cheie importantă în determinarea statutului său ca ventricul stâng sau drept. De exemplu, un ventricul mai mic situat în spatele unuia mai mare este aproape întotdeauna un ventricul stâng morfologic. Un ventricul mai mic situat anterior unuia mai mare este un ventricul drept morfologic (Fig. 62-7) (Video 62-19).

Ansa ventriculară este, de asemenea, un aspect important. De exemplu, într-un ventricul stâng cu dublă intrare, o buclă L este mai frecventă cu ventriculul stâng morfologic situat în dreapta ventriculului drept morfologic hipoplazic. Într-o buclă D, ventriculul stâng morfologic se află în stânga ventriculului drept morfologic hipoplazic (Fig. 62-8) (Videoclipurile 62-20 și 62-21). Conexiune absentă. În aceste inimi există

absența valvei AV din stânga sau dreapta, cu o valvă unică care conectează ambele atrii de masa ventriculară principală. Acestea sunt

adesea denumită atrezie mitrală sau tricuspidiană,

VIDEO 62-11

Această imagine subcostală arată vârful îndreptat spre dreapta într-o inimă cu un ventricul stâng cu dublă intrare. Observați cele două valve AV care se deschid în ventriculul stâng. Vena cavă superioară poate fi văzută conectându-se cu atriul din partea dreaptă și unele vene pulmonare cu atriul din partea stângă.

VIDEO 62-12

Această măsurare subcostală demonstrează problema cu regula 50%. Adică, dacă mai mult de 50% din joncțiunea AV din partea stângă este angajată în ventriculul stâng morfologic din partea dreaptă, inima este atribuită ca un ventricul stâng cu dublă intrare. Dacă, pe de altă parte, există un angajament mai mic de 50% din acel inel, ar fi prezentă concordanța AV. Se poate vedea valva tricuspidă din stânga călăreață, la fel ca suprareglarea inelară a supapei AV din partea stângă. Există o VSD mare și hipoplazie a ventriculului drept morfologic stânga.

VIDEO 62-13

Această buclă arată un ventricul stâng cu dublă intrare cu două valve AV. Observați venele pulmonare care se scurg în atriul din stânga.

VIDEO 62-14

Această inimă prezintă un ventricul stâng cu dublă intrare cu două valve AV care se deschid în ventriculul stâng și cu un ventricul drept morfologic anterior hipoplazic. Observați VSD muscular anterior mare.

VIDEO 62-15

Această vedere subcostală arată o întindere a unei inimi cu un ventricul stâng cu dublă intrare și două valve AV cu un ventricul drept morfologic hipoplazic pe partea dreaptă. Imaginea este luată din poziția subcostală. Rețineți că vasele mari se încrucișează, cu aorta care provine din ventriculul stâng morfologic din stânga și artera pulmonară din ventriculul drept mic.

VIDEO 62-16

Această vedere subcostală arată vârful îndreptat spre stânga într-o inimă cu un ventricul stâng cu dublă intrare și un ventricul drept morfologic hipoplazic pe partea dreaptă. În acest caz, aorta ia naștere din ventriculul drept din partea dreaptă și artera pulmonară din ventriculul stâng. Rețineți că există un VSD mare și o bandă în jurul arterei pulmonare.

VIDEO 62-17

Această imagine arată o intrare dublă într-un ventricul drept morfologic. Rețineți că cele două valve AV se deschid într-un ventricul drept puternic trabeculat.

VIDEO 62-18

Această imagine arată o intrare dublă într-un ventricul care ar putea fi de morfologie ventriculară dreaptă sau nedeterminată dacă nu este identificat niciun alt ventricul pentru a ajuta la clasificare. Există un atriu comun și o valvă AV comună. Rețineți că prezența supapei AV comune nu afectează desemnarea unei admisii duble. Un stent iese dintr-o venă pulmonară din partea stângă în atriumul comun.

VIDEO 62-19

Această vedere pe ax scurt prezintă un ventricul stâng morfologic posterior hipoplazic și un ventricul drept anterior mare. Însăși localizarea ventriculului mare în raport cu cel hipoplazic ajută la stabilirea definiției.

VIDEO 62-20

Această imagine, luată din poziția subcostală, arată o inimă cu un apex pe partea stângă și o buclă L. Adică, ventriculul drept morfologic este la stânga și anterior ventriculului stâng morfologic. Observați suprafața septală netedă a ventriculului stâng morfologic. Inima are o singură ieșire care poate fi văzută ieșind din ventriculul drept morfologic. Există un VSD mare cu o supapă AV comună.

VIDEO 62-21

Această inimă are ventriculi inversați cu mezocardie, ventriculul stâng morfologic fiind în dreapta și ventriculul drept în stânga. În plus, există o valvă AV comună și un defect atrial primum.

terminologie care este încă în uz curent (Fig. 62-9) (Videoclipurile 62-22 și 62-23; vezi și Video 62-7). Deși valva AV rămasă este adesea denumită valvă mitrală sau tricuspidă, aceasta poate induce în eroare deoarece, în unele cazuri, morfologia valvei diferă de descrierea clasică într-o inimă normală. De importanță, podeaua conexiunii absente constă din țesut sulcus, astfel încât, dacă ar fi trecut un știft din atriumul drept prin acel țesut, acesta ar ajunge în afara inimii și nu în ventriculul stâng sau drept hipoplazic. Un singur ventricul funcțional în contextul concordanței sau discordanței AV, dar cu hipoplazie asociată a unui ventricul. Toate aceste inimi necesită o paliativă Fontan sau cu un singur ventricul, deoarece ventriculul mai mic este incapabil să susțină circulația venoasă sistemică sau pulmonară. Acestea includ inimi cu sindromul clasic hipoplazic al inimii stângi, atrezie pulmonară cu sept ventricular intact (Fig. 62-10) (Videoclipurile 62-24 și 62-25), defecte septului AV dezechilibrate și transpoziție corectată cu hipoplazie a unuia sau altuia ventricul. Din nou, această clasificare nu este afectată de starea valvelor AV de conectare sau a ventriculoarterialului

4. Relația ventriculo-arterială. Odată ce relația AV a fost determinată, ar trebui să se evalueze poziția arterei mari sau a arterelor în raport cu ventriculii (Fig. 62-11 și 62-12)

(vezi Videoclipurile 62-10, 62-15, 62-16 și 62-20). Este posibil să existe o aortă și o arteră pulmonară sau o ieșire solitară din fiecare ventricul, cealaltă arteră fiind atretică. De asemenea, în unele cazuri ieșirea solitară poate fi un trunchi solitar care dă naștere vaselor capului și gâtului, arterelor pulmonare și coronare. Artera pulmonară poate fi distinsă prin modelul său timpuriu de ramificare în arterele pulmonare stângi și drepte; valva pulmonară este întotdeauna „atașată” de artera pulmonară. În mod similar, aorta poate fi distinsă prin forma sa de „baston de bomboane” și prin decolarea celor trei vase ale capului și gâtului.

(arterele innominate, carotide și subclaviere).

VIDEO 62-22

Această vedere subcostală arată un ventricul stâng morfologic în stânga și un ventricul drept morfologic hipoplazic în partea dreaptă.

VIDEO 62-23

Această ansă prezintă o inimă cu levocardie și o conexiune dreaptă absentă (atrezie tricuspidiană). Observați țesutul sulcus unde trebuie să fie situată valva tricuspidă, aceasta din urmă separând atriul drept de masa ventriculară.

VIDEO 62-24

Inimă cu concordanță AV, dar un ventricul drept hipoplazic morfologic pe partea dreaptă. Acesta poate fi clasificat ca un singur ventricul funcțional, iar pacientul ar trebui să fie supus unei operații Fontan.

VIDEO 62-25

Această imagine este de la un pacient cu sindrom hipoplazic al inimii stângi în care ventriculul stâng morfologic din partea stângă este prea mic pentru a susține circulația sistemică. În ciuda acestui fapt, conexiunea AV este concordantă, la fel ca și conexiunea ventriculo-arterială. Cu toate acestea, este clasificat „funcțional” ca un singur ventricul, iar pacientul ar necesita o operație Fontan.

Valva aortică este întotdeauna „atașată” de aortă. Odată determinată poziția marilor artere, se poate stabili relația ventriculoarterială. Când ventriculul drept morfologic ejectează în artera pulmonară și ventriculul stâng morfologic ejectează în aortă, este prezentă concordanța ventriculo-arterială. Când ventriculul drept morfologic ejectează în aortă și ventriculul stâng morfologic ejectează în artera pulmonară, este prezentă discordanța ventriculo-arterială. Când mai mult de 50% din ambele artere mari ies dintr-un ventricul (dreapta sau stânga), se numește ventricul cu dublă evacuare (dreapta sau stânga).

Odată ce analiza segmentară a fost finalizată, se poate trece la ferestrele ecocardiografice obișnuite pentru a determina natura leziunilor specifice, precum și relevanța hemodinamică a acestora.

Alte modalități de imagistică ecocardiografică Ecocardiografie transesofagiană și tridimensională

Ecocardiografia transesofagiană (TEE) oferă o rezoluție bidimensională mai bună decât o face ecocardiografia transtoracică. Acest lucru este deosebit de important la pacienții adulți cu multiple operații cardiace anterioare, la care ferestrele transtoracice adecvate sunt adesea dificil de obținut.

TEE trebuie utilizat ori de câte ori ecocardiografia transtoracică și/sau RMN nu oferă informații anatomice sau funcționale adecvate. Adăugarea TEE tridimensională în timp real a deschis o nouă fereastră în această grupă de vârstă.¹³ Ecocardiografia tridimensională transtoracică a fost dezamăgitoare în populația adultă CHD din cauza dimensiunii pacientului și a operațiilor anterioare; cu toate acestea, omologul său TEE poate juca un rol major în evaluarea diagnosticului. TEE ar trebui luată în considerare în stabilirea condițiilor discutate în secțiunile următoare.

Defect septal atrial secundar. Utilizați TEE pentru a evalua fezabilitatea închiderii dispozitivului, măsurarea dimensiunii ASD, evaluarea adecvării marginilor pentru ancorarea dispozitivului și excluderea unei conexiuni venoase pulmonare anormale. Aceste informații pot fi îmbunătățite prin imagistica tridimensională în timp real, care oferă detalii anatomice precise ale ASD (Fig. 62-13).

Regurgitarea valvei atrioventriculare. Utilizați TEE pentru evaluarea preoperatorie a morfologiei valvei mitrale și a adecvării pentru repararea valvei mitrale versus înlocuirea. ETE tridimensională în timp real devine rapid standardul de referință pentru evaluarea formei și funcției valvei mitrale înainte de intervenția chirurgicală sau de cateter.²⁵ În plus, o astfel de imagistică este de neprețuit la pacienții cu CHD complexă și anomalii la una sau alta valvă AV. Leziunile precum un defect de sept AV postoperator sau transpoziție corectată (Fig. 62-14 și Videoclipurile 62-26 și 62-27) sau cele după procedura Fontan cu o valvă AV sistemică regurgitantă necesită frecvent intervenții suplimentare. Deși TEE tridimensional în timp real a fost dezamăgitor pentru evaluarea valvei tricuspide la cei cu conexiuni normale și fără hipoplazie ventriculară, așa nu a fost cazul inimii după o procedură Fontan, deoarece valva evaluată este invariabil mai perpendiculară pe fasciculul de ultrasunete, spre deosebire de situația cu o valvă tricupidă normală, care afectează rezoluția imaginii oblice. Planificare preoperatorie prin imagistică plus în timp real

VIDEO 62-26

Această imagine tridimensională transesofagiană în timp real arată o valvă AV din stânga la un pacient care a suferit anterior repararea unui defect de sept AV. Imaginea este privită din

partea ventriculară stângă. Observați mica despicatură reziduală din valva AV stângă și orificiul din valvă lângă suprafața septală. Există o oarecare scădere a valvelor AV din partea dreaptă mai anterioare, deoarece focalizarea imaginii a fost pe valva din partea stângă.

VIDEO 62-27

Această imagine tridimensională transesofagiană în timp real este din același caz cu cazul „preoperator tridimensional al valvei AV stângi” (Video 62-26) și arată cele două locuri de regurgitare a valvei AV stângi la acest pacient. O locație este la orificiul supapei și cealaltă la locul coaptării foișoarelor, care este mai central. Aceste două locuri sunt indicate de cele două săgeți albe. RV = ventricul drept.

VIII

Boli ale inimii, pericardului și patului vascular pulmonar

FIGURA 62-12 Discordanță ventriculo-arterială. Aceste două imagini sunt de la inimi diferite, una cu o aortă hipoplazică (panoul din dreapta) și cealaltă cu o arteră pulmonară principală hipoplazică (panoul din stânga). Rețineți în ambele cazuri că aorta este anterioară arterei pulmonare posterioare. Imaginea din stânga arată cele două artere mari, care sunt paralele una cu cealaltă. Imaginea din dreapta este realizată în planul cu axa scurtă. AO = aorta; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; PA = artera pulmonară; RV = ventricul drept; SVC = vena cavă superioară.

Doppler-ul color tridimensional este esențial pentru o reparație optimă (Fig. 62-15 și Video 62-28). Evaluarea Doppler color a locului de regurgitare este mai sensibilă decât testarea standard cu soluție salină²⁵ și, prin urmare, ar trebui utilizată în fiecare caz.

Anomalia Ebstein. Utilizați TEE pentru evaluarea preoperatorie a morfologiei valvei tricuspide și a potențialului de reparare a valvei tricuspide. Până acum, ecocardiografia tridimensională în timp real a fost dezamăgitoare în imagistica acestei leziuni, deoarece pliantele sunt adesea atât de subțiri încât există prea multe zone de abandon în imagini.

Evaluarea cheagurilor. Utilizați TEE atunci când se suspectează un cheag atrial drept după procedura Fontan din motive clinice sau prin ecocardiografie transtoracică sau când se suspectează obstrucția circuitului.

Înainte de cardioversie. Pentru orice pacient care nu este anticoagulat și care a prezentat flutter sau fibrilație atrială mai mult de 24 de ore, ETE trebuie efectuată înainte de cardioversia chimică sau electrică. Pacienții cu circuit Fontan trebuie să fie supuși TEE, indiferent de durata tahiaritmiei atriale, pentru a exclude un tromb atrial drept sau stâng.

Ghid pentru intervenția terapeutică. Atât TEE bidimensional standard, cât și, mai recent,

FIGURA 62-13 ASD secundum tridimensional. Această imagine ecocardiografică tridimensională în timp real, obținută de TEE, demonstrează marginile unui TSA secundum mare, văzute din atriul drept. IVC = vena cavă inferioară, SVC = vena cavă superioară.

Inferior

SVC

ASD

IVC

Superior

Posterior < A > Anterior

LAVV de jos

RAVV

RAVV

ETE tridimensională în timp real poate fi esențială pentru a ajuta la ghidarea terapiei în timpul procedurilor transcater sau chirurgicale. TEE este deosebit de util în următoarele situații.

Închiderea unui dispozitiv percutanat. TEE se efectuează în momentul închiderii ASD transcater pentru a ajuta la dimensionarea balonului întins cu ASD și la desfășurarea dispozitivului, cu excepția cazului în care este disponibilă ecocardiografia intracardiacă (ICE) (vezi mai târziu).

Evaluarea volumului ventricular. S-a demonstrat deja că ecocardiografia tridimensională în timp real oferă date precise cu privire la volumul și funcția ventriculului stâng și, mai recent, deși la populațiile mai tinere, aceeași tehnologie a fost aplicată cu destul de mult succes la ventriculul drept, în special, în post-tetralogia populației Fallot.²⁶

Ecocardiografie intracardiacă. ICE folosește traductoare de frecvență joasă care au fost miniaturizate și montate în catetere capabile să fie introduse percutanat în inimă.²⁷ ICE nu numai că furnizează date bidimensionale și hemodinamice de înaltă rezoluție cu capacități Doppler complete, dar elimină și nevoia de anestezie generală, care este adesea necesară pentru TEE. Două domenii specifice în care ICE este utilă sunt:

Închiderea dispozitivului percutanat a unui defect septal atrial. ICE sprijină închiderea percutanată a dispozitivului unui ASD prin dimensionarea adecvată a defectului și asistarea la poziționarea dispozitivului evitând în același timp necesitatea anesteziei generale. Mai recent, TEE tridimensională în timp real este utilizată nu numai pentru a evalua dimensiunea și

*adekvarea pentru închiderea dispozitivului unui ASD, ci și pentru a monitoriza procedura, fie într-un cadru intervențional, fie chirurgical folosind proceduri robotizate.*²⁸

*Studii electrofiziologice. ICE ajută la procedurile electrofiziologice prin ghidarea puncției transseptale, permițând vizualizarea endocardică și asigurând contactul electrod-țesut în momentul procedurilor ablativ. Recent, a fost dezvoltată o sondă de imagistică și ablație de perspectivă care va permite localizarea precisă a livrării de energie către un focar aritmogen*²⁹ (vezi capitolul 34).

LVOT

LVOT

LAVV

.AVV

FIGURA 62-14 Defect septal AV postoperator tridimensional (AVSD). Această imagine tridimensională în timp real TEE este luată de jos la un pacient după repararea unui AVSD. Imaginează de dedesubt valva AV stângă și demonstrează două mecanisme de regurgitare, unul dintr-o zonă de dehiscență a valvei indicată de săgeata neagră și al doilea central cauzat de coaptarea proastă a foilor. LAVV = valvă AV stângă; TSVS = tractul de evacuare ventricular stâng; RAVV = valva AV dreapta.

Cateterismul cardiac

Odată cu dezvoltarea ecocardiografiei transversale și introducerea ulterioară a metodelor RMN și tomografie computerizată rapidă (CT), cateterismul cardiac cu adevărat diagnostic (vezi capitolul 19) devine rară. Cateterismul „diagnostic” este rezervat pentru rezolvarea întrebărilor fără răspuns din tehnicile mai puțin invazive și pentru măsurarea hemodinamicii. Un bun exemplu în acest sens este

Aceste patru imagini au fost obținute din reformatarea multiplană a valvei tricuspide. În panoul din dreapta jos poate fi văzută imaginea tridimensională în față a valvei tricuspide. Valva mitrală hipoplasică poate fi văzută și în partea stângă sus a acestei imagini. Celelalte trei imagini sunt tăieturi ale acestei imagini tridimensionale. Cel imediat deasupra imaginii tridimensionale este planul roșu, așa cum se remarcă prin conturul casetei în care se află. Linia verde reprezintă nivelul tăieturii văzute pe imaginea tridimensională. Imaginea de sus cu caseta verde este o imagine văzută în acel plan, iar linia roșie este nivelul tăieturii așa cum se vede pe imaginea tridimensională. Caseta albastră arată imaginea frontală a valvei tricuspide. Imaginea tridimensională prezintă foița septală tricuspidiană legată și un anumit prolaps al foliei anterioare.

FIGURA 62-15 Valva tricuspidă tridimensională după o procedură Fontan. Imaginea TEE etichetată A demonstrează regurgitare moderată a valvei tricuspide după o procedură Fontan la un pacient cu sindrom de inimă stângă hipoplazică și dextrocardie. Deși regurgitarea moderată este evidentă din semnalul Doppler color, mecanismul și localizarea precise sunt neclare. Imaginea ecocardiografică tridimensională în timp real etichetată B afișează valva tricuspidă în modul de reformatare multiplan, precum și o vedere chirurgicală frontală a valvei tricuspide. Liniile roșii și verzi sunt în unghi drept unul față de celălalt și arată că problema principală este prolapsul foiței anterioare a valvei tricuspide. Imaginea din dreapta jos se află în locația spațială exactă ca cele două imagini de sus, în timp ce imaginea din stânga jos a fost înclinată pentru a arăta prolapsul mai detaliat. Deși nu este văzută din vedere chirurgicală în față, s-a observat că poziția aortei ajută la orientare. AL = folio anterior; AO = aorta; IL = pliant inferior; MV = valva mitrală; RA = atriul drept; RV = ventricul drept; SL = folie septală.

Boli cardiace congenitale

evaluarea arterelor colaterale aortopulmonare majore la pacienții cu tetralogie Fallot și atrezie pulmonară, la care prezența și distribuția lor pot fi arătate frumos prin angiografia prin rezonanță magnetică (ARM), dar cateterismul cardiac poate fi necesar pentru a demonstra prezența comunicațiilor cu arterele pulmonare centrale și pentru a măsura presiunea în interiorul acestora. Nu există un substitut adecvat pentru cateterismul cardiac pentru a măsura presiunea diastolică ventriculară sau presiunea și rezistența arterei pulmonare cu precizia necesară pentru planificarea sau evaluarea circulației Fontan. Mai mult, pot fi necesare teste de diagnosticare pentru a evalua posibila boală coronariană, în special înainte de operația pe inimă la adulți.

Cateterismul terapeutic

Septostomia atrială cu balon a fost prima intervenție cu cateter care s-a dovedit utilă în tratarea bolilor de inimă și rămâne paliatia inițială standard la mulți sugari cu D-TGA. Multe tehnici transcateter sunt acum utilizate cu succes pentru a trata CHD: septostomia atrială cu lamă; dispozitivul sau închiderea bobinei PDA; închiderea ASD și foramen oval patent (PFO); dilatarea cu balon transluminal a stenozei valvei pulmonare și aortice; perforarea prin radiofrecvență a atreziei valvei pulmonare; Stenturi intravasculare extensibile cu balon pentru tractul de ieșire al ventriculului drept, artera pulmonară, coarctația aortică și alte stenoze vasculare; și ocluzia dispozitivului a vaselor colaterale nedorite și a fistulelor AV. Toate acestea au devenit tratamente de alegere în centrele cu aceste capacități. Unele sunt

universal acceptate ca standard de îngrijire (de exemplu, valvuloplastia pulmonară cu balon), în timp ce dezbaterea continuă pentru alte intervenții (de exemplu, coarctația neoperată). Una dintre cele mai interesante dezvoltări noi a fost stenturile cu valve transcateter pentru tratamentul stenozei de flux ventricular drept și regurgitare la pacienții cu defecte congenitale, o procedură care a condus, de asemenea, la o explozie a tehnicilor de valve transcateter pentru bolile dobândite. Odată cu extinderea extraordinară a tehnicilor intervenționale pentru tratamentul anomaliilor structurale, tehnicile ablativă pentru tratamentul tahicardiilor sunt acum efectuate de rutină în centrele cu programe de electrofiziologie cardiacă congenitală și sunt cruciale în managementul adulților cu CHD operați și neoperați, la care aritmiile reprezintă o povară atât de gravă în ceea ce privește morbiditatea lor, cât și cauza semnificativă a mortalității. Indicațiile, rezultatele și starea actuală a fiecăreia dintre aceste tehnici sunt discutate mai târziu în detaliu în secțiunile care acoperă leziuni specifice.

Defecte cardiace SPECIFICE

Shunt-uri de la stânga la dreapta

Defect septal atrial

Morfologie

Există patru tipuri de ASD sau comunicații interatriale: ostium primum, ostium secundum, sinus venosus și defecte ale sinusurilor coronare (Fig. 62-16A și D) (Videoclipurile 62-29 și 62-30). (Ostium primum este discutat în secțiunea despre defectul septului AV.) Defectele Ostium secundum apar fie ca urmare a resorbției excesive a septului primum, fie a creșterii deficitare a septului secundum și sunt asociate ocazional cu o conexiune venoasă pulmonară anormală (<10%). Defectele sinusului venos de tip venă cavă superioară apar la joncțiunea cardiacă a venei cave superioare și dau naștere unei vene cave superioare conectate la ambele atri; sunt aproape întotdeauna asociate cu o conexiune venoasă pulmonară anormală (dreapta » stânga) (vezi Fig. 62-16D). Defectele de tip sinus venosus-vena cava inferioară sunt foarte rare și se află în apropierea joncțiunii venei cave inferioare inferioare fosei ovale. Defectele septului sinusului coronar sunt rare și apar dintr-o deschidere a peretelui său cu atriul stâng, permițând astfel șuntarea atrială stânga la dreapta.

Fiziopatologia

În orice tip de TSA, gradul de șuntare atrială stânga-dreapta depinde de mărimea defectului și de proprietățile relative de umplere diastolică a celor doi ventriculi. Orice afecțiune care provoacă o complianță redusă a ventriculului stâng (de exemplu, hipertensiune arterială sistemică, cardiomiopatie, infarct miocardic) sau creșterea presiunii atriale stângi (stenoză mitrală)

VIDEO 62-29

Defect de sinus coronarian. Această ansă prezintă un defect mare al sinusului coronarian cu un sept atrial intact. Observați cât de inferior este defectul.

VIDEO 62-30

Defect de sinus coronarian. Această ecocardiogramă tridimensională în timp real, văzută din aspectul atrial drept, arată defectul mare al sinusului coronarian.

Boli ale inimii, pericardului și patului vascular pulmonar

Defect de fosă ovală

Defectul sinusului venos inferior

Defect de sept
atrioventricular
(„ostium primum”)

Defect de sinus coronarian

Limitele septului atrial adevărat

FIGURA 62-16 A, Diagrama schematică care evidențiază diferitele tipuri de șunt interatrial care pot fi întâlnite. Rețineți că numai defectul central este potrivit pentru închiderea dispozitivului. B, Vedere oblică anterioară dreaptă subcostală a unui ASD secundum (asterisc) care este potrivită pentru închiderea dispozitivului. Panoul din dreapta este un exemplar văzut cu o vedere similară care conturează reperele defectului. C, Imaginea din stânga este o ecocardiogramă transesofagiană cu flux de culoare înainte de închiderea dispozitivului, în timp ce partea dreaptă arată un dispozitiv Amplatzer după eliberare. D, Montaj de comunicații interatriale care nu sunt ASD (asteriscuri) și, prin urmare, nu sunt potrivite pentru închiderea dispozitivului. Stânga sus este un defect al sinusului coronarian cauzat de desfacerea acoperișului, dreapta sus este un defect al sinusului venos superior, stânga jos este un defect al sinusului venos inferior, iar dreapta jos este un ASD în cadrul unui defect de sept AV. AO = aorta; CS = sinusul coronarian; Eust = eustachian; IVC = vena cavă inferioară; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; SVC = vena cavă superioară; Tric = tricuspid.

și/sau regurgitare) tinde să crească șuntul de la stânga la dreapta. Dacă forțe similare sunt prezente în partea dreaptă a inimii, acest lucru va diminua șuntarea de la stânga la dreapta și va promova șuntarea de la dreapta la stânga.

Istorie naturală

Un TSA mare (fluxul sanguin al arterei pulmonare în raport cu fluxul sanguin sistemic [Q_p/Q_s] >2.0:1.0) poate provoca insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență de a prospera la un sugar sau copil. Un TSA nedetectat cu un șunt semnificativ (Q_p/Q_s >1,5:1,0) cauzează probabil simptome în timp la adolescență sau la vârsta adultă, iar pacienții simptomatici devin de obicei progresiv mai limitați fizic pe măsură ce îmbătrânesc. Dispneea legată de efort este observată la aproximativ 30% dintre pacienți până în decada a treia și la peste 75% până în decada a cincea. Intoleranța la efort la testul cardiopulmonar

este și mai frecventă și reflectă faptul că astfel de pacienți nu știu adesea cum se simte „normal”. Aritmiile supraventriculare (fibrilație atrială sau flutter) și insuficiența cardiacă dreaptă se dezvoltă până la vârsta de 40 de ani la aproximativ 10% dintre pacienți și devin mai răspândite odată cu îmbătrânirea. Embolia paradoxală care are ca rezultat un atac ischemic tranzitoriu sau un accident vascular cerebral poate atrage atenția asupra diagnosticului. Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, deși probabil nu atât de comună pe cât se credea inițial, poate apărea la o vârstă fragedă. Dacă hipertensiunea pulmonară este severă, trebuie căutat un al doilea diagnostic cauzal. Speranța de viață este în mod clar redusă la pacienții cu TSA, deși nu la fel de sever cum a fost citat în lucrările anterioare, deoarece au fost raportați numai pacienții cu TSA mari.

Caracteristici clinice

Simptomele sunt rare în copilărie, iar decizia de a închide un TSA se bazează, de obicei, pe prezența supraîncărcării de volum a inimii pe partea dreaptă și ca profilaxie împotriva rezultatelor adverse ulterioare la pacienții cu un defect semnificativ (>10 mm). Cele mai frecvente simptome inițiale la adulți sunt intoleranța la efort (dispnee de efort și oboseală) și palpitațiile (de obicei din flutterul atrial, fibrilația atrială sau sindromul sinusului bolnav). Insuficiența ventriculară dreaptă poate fi simptomul inițial la pacienții în vârstă. Prezența cianozei ar trebui să avertizeze asupra posibilității inversării șuntului și a sindromului Eisenmenger sau, alternativ, la o valvă eustachian proeminentă care direcționează fluxul de vena cavă inferioară către atriul stâng printr-un ASD secundum sau ASD sinus venosus de tip vena cavă inferioară.

Examenul arată „atrializarea stângă” a presiunii venoase jugulare (undă A = undă V). Un impuls hiperdinamic ventricular drept poate fi resimțit la marginea sternului stâng la sfârșitul expirației sau în zona subxifoidiană la inspirația profundă. Un trunchi de arteră pulmonară dilatat poate fi palpat în al doilea spațiu intercostal stâng. O scindare largă și fixă a S2 este semnul distinctiv auscultator al ASD, deși nu este întotdeauna prezent. Un suflu de ejeție sistolic, de obicei de gradul 2 și adesea zgârietor, se aude cel mai bine în cel de-al doilea spațiu intercostal stâng, iar un zgomot mediu diastolic, de la creșterea fluxului prin valva tricuspidă, poate fi prezent la marginea sternală inferioară stângă. Când apare insuficiența ventriculară dreaptă, este obișnuit un suflu pansistolic de regurgitare tricuspidiană.

Investigații de laborator

Electrocardiogramă. Pot fi prezente ritmul sinusal sau fibrilația atrială sau flutterul. Axa QRS este de obicei spre dreapta în secundum ASD, iar „croșetarea” complexului QRS poate fi observată în derivațiile inferioare. Undele P negative în derivațiile inferioare indică un stimulator cardiac atrial scăzut, des întâlnit în defectele de tip sinus venos-vena cava superioară, care sunt localizate în zona nodului sinoatrial și îl fac deficitar. Blocul complet de ramură dreapta apare în funcție de vârstă. Undele R sau R' înalte în V1 indică frecvent hipertensiune pulmonară.

Radiografia toracică. Caracteristicile radiografice clasice sunt cardiomegalia (din mărirea atrială dreaptă și a ventriculului drept), arterele pulmonare centrale dilatate cu pletoră pulmonară care indică un flux pulmonar crescut și o mică articulație aortică (reflectând o stare cronică de debit cardiac scăzut).

Ecocardiografie (Videoclipuri 62-31 și 62-32). Ecocardiografia transtoracică poate fi utilizată pentru a documenta tipurile și dimensiunile (diametrul defectelor) ASD, direcțiile șunturilor (Fig. 62-16B) și uneori prezența întoarcerii venoase pulmonare anormale. Importanța funcțională a defectului poate fi estimată prin dimensiunea ventriculului drept, prezența sau absența supraîncărcării volumului ventricular drept (mișcarea septală paradoxală) și (mai puțin precis) estimarea Qp/Qs. Măsurarea indirectă a presiunii arterei pulmonare poate fi obținută din viteza Doppler a jetului de regurgitare tricuspidiană. TEE permite o mai bună vizualizare a septului interatrial și este de obicei necesară atunci când se are în vedere închiderea dispozitivului, parțial pentru a se asigura că drenajul venos pulmonar este normal. ICE poate fi utilizat în locul TEE în timpul închiderii dispozitivului pentru a ajuta la ghidarea inserției dispozitivului, reducând astfel timpul fluoroscopic și procedural și renunțând la necesitatea anesteziei generale.

Indicatii de interventie

Fracțiile de șunt sunt acum rar măsurate și sunt rezervate cazurilor „limită”. TSA nesemnificative din punct de vedere hemodinamic ($Qp/Qs < 1,5$) nu necesită închidere, cu posibila excepție a încercărilor de a preveni embolii paradoxale la pacienții în vârstă după un accident vascular cerebral. ASD „semnificative” ($Qp/Qs > 1,5$ sau ASD asociate cu suprasolicitarea volumului ventricular drept) trebuie închise, mai ales dacă închiderea dispozitivului este disponibilă și adecvată. Pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară (tensiune arterială pulmonară $> 2/3$ tensiune arterială sistemică sau rezistență arteriolară pulmonară $> 2/3$ rezistență arteriolară sistemică), închiderea poate fi recomandată dacă există un șunt net de la stânga la dreapta de cel puțin 1,5:1 sau dovezi de reactivitate a arterei pulmonare atunci când sunt provocate cu un vasodilatator pulmonar (de exemplu, oxigen sau nitric).

ÎNCHIDERE DISPOZITIV. Închiderea dispozitivului a ASD secundum percutanat sub fluoroscopie și TEE sau cu ghidare ICE este terapia de elecție atunci când este cazul (Fig. 62-16C și Video 62-33). Indicațiile pentru închiderea dispozitivului sunt aceleași ca și pentru închiderea chirurgicală, dar criteriile de selecție sunt mai stricte. În funcție de dispozitiv, această tehnică este disponibilă numai pentru pacienții cu ASD secundum care are un diametru întins mai mic de 41 mm și jante adecvate pentru a permite desfășurarea în siguranță a dispozitivului. Conexiunea venoasă pulmonară anormală sau apropierea defectului de valvele AV sau sinusul coronar sau drenajul venos sistemic exclud de obicei utilizarea acestei tehnici. Este o procedură sigură și eficientă în mâinile cu experiență, cu complicații majore (de exemplu, embolizare a dispozitivului, perforație atrială, formare de trombi) care apar la mai puțin de 1% dintre pacienți și închiderea clinică realizată la peste 80%. Închiderea dispozitivului a unui TSA îmbunătățește starea funcțională la pacienții simptomatici, independent

de vârstă de 30, 31 de ani și de capacitatea de efort la pacienții asimptomatici și simptomatici. Datele de urmărire intermediară au dovedit că închiderea dispozitivelor ASD este sigură și eficientă³², cu o mai bună conservare a funcției ventriculare drepte și rate mai scăzute de complicații decât cele raportate cu intervenția chirurgicală.

CHIRURGIE. Închiderea dispozitivului nu este o opțiune pentru cei cu defecte sinus venosus sau ostium primum sau cu defecte secundum cu anatomie necorespunzătoare. ASD-urile pot fi închise chirurgical prin închiderea prin sutură primară sau prin aplicarea unui platură pericardic sau sintetic. Procedura se efectuează în general printr-o sternotomie pe linia mediană, dar disponibilitatea unei abordări inframamare sau minitoracotomie la un TSA secundum tipic ar trebui să fie cunoscută pacienților sensibili din punct de vedere estetic. Mortalitatea chirurgicală la adulții fără hipertensiune pulmonară trebuie să fie mai mică de 1%. Închiderea chirurgicală a unui TSA îmbunătățește starea funcțională și capacitatea de efort la pacienții simptomatici, îmbunătățește (dar de obicei nu normalizează) supraviețuirea și îmbunătățește sau elimină insuficiența cardiacă congestivă, în special atunci când pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale la o vârstă mai fragedă. Cu toate acestea, închiderea chirurgicală a ASD în viața adultă nu previne fibrilația/flutterul atrial sau accidentul vascular cerebral, mai ales atunci când pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale după vârstă de 40 de ani. Trebuie luat în considerare rolul unei proceduri Cox-maze concomitente la pacienții cu antecedente de flutter sau fibrilație atrială (vezi capitolele 33, 35 și 38). În contextul tahiaritmiilor atriale preexistente, închiderea chirurgicală, precum și dispozitivul unui TSA scade incidența tahiaritmiei atriale postoperatorii.³³⁻³⁵

Probleme de reproducere

Sarcina este bine tolerată la paciente după închiderea ASD. De asemenea, este bine tolerat la femeile cu TSA nereparat, dar riscul de embolism paradoxal este crescut (totuși doar un risc foarte scăzut) în timpul sarcinii și în perioada postpartum. Sarcina este contraindicată celor cu sindrom Eisenmenger din cauza mortalității materne (-50%) și fetale (-60%) ridicate.

Urmare

După închiderea dispozitivului, pacienții necesită 6 luni de profilaxie cu aspirină și endocardită până la endotelizarea dispozitivului, urmând ca, presupunând că nu este prezent un șunt rezidual, nu necesită precauții speciale sau profilaxie a endocarditei. Pacienții cu defecte ale sinusului venos sunt expuși riscului de dezvoltare stenoză a venei cavale și/sau pulmonare și ar trebui ținuti sub control intermitent. Pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală sau repararea dispozitivului ca adulți, pacienții cu aritmii atriale preoperator sau postoperator și cei cu disfuncție ventriculară trebuie să rămână sub supraveghere cardiologică pe termen lung. Într-adevăr, toți pacienții care au fost supuși închiderii dispozitivului ar trebui probabil să aibă o ecocardiogramă la fiecare 5 ani și ceva din cauza posibilității de apariție a unor probleme tardive, în special de eroziune.

Patent Foramen Oval

Anatomie

Foramenul oval este un spațiu asemănător unui tunel între septum secundum și septum primum și se închide de obicei la 75% dintre oameni la naștere prin fuziunea septum primum și secundum. În utero, foramenul oval este necesar pentru fluxul de sânge prin septul atrial fetal. Sângele oxigenat din placentă revine în vena cavă inferioară, traversează foramenul oval și intră în circulația sistemică. La aproximativ 25% dintre oameni un PFO persistă până la vârsta adultă. PFO-urile pot fi asociate cu anevrisme septale atriale (o redundanță a septului interatrial), valve eustachiene (o rămășiță a valvei sinusului venos) și rețele Chiari (fire filamentoase în atriul drept).

Fiziopatologia. PFO-urile au fost recent analizate pentru implicarea lor în mecanismul accidentului vascular cerebral criptogenic. Multe dintre principiile de bază care leagă PFO și accidentul vascular cerebral par plauzibile, dar nu au fost demonstrate. Opiniile actuale pot fi rezumate după cum urmează. PFO-urile pot servi fie ca o conductă pentru embolizarea paradoxală din partea venoasă către circulația sistemică, fie, datorită structurii lor asemănătoare unui tunel și a predispoziției pentru fluxul stagnant, pot servi ca nidus pentru formarea in situ a trombului. Variația dimensiunii PFO, anatomia atriului drept, condițiile hemodinamice variate și apariția trombilor venosi pot contribui toate la șansa dezvoltării embolizării paradoxale. Riscul pentru un accident vascular cerebral criptogenic pare să fie crescut cu PFO mai mari. Prezența unui anevrism septal interatrial în combinație cu un PFO crește, de asemenea, riscul pentru un eveniment advers, poate

VIDEO 62-31

Defect de sinus venos. Această vedere oblică anterioară dreaptă, luată din poziția subcostală, prezintă un defect mare al sinusului venos.

VIDEO 62-32

Defect de sinus venos. Șuntarea de la stânga la dreapta este văzută prin defectul sinus venos.

VIDEO 62-33

Vedere pe axa scurtă a septului atrial cu o sondă ICE în timpul închiderii unui defect atrial cu un dispozitiv Amplatzer (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minn). Atriul drept se află în partea superioară a imaginii, iar aorta este în partea dreaptă a imaginii.

din cauza formării crescute de trombi in situ în țesutul anevrismului sau pur și simplu pentru că PFO-urile asociate cu un anevrism septal interatrial tind să fie mai mari. Valvele

Eustachian și o rețea Chiari pot direcționa fluxul sanguin din vena cavă inferioară către septul atrial, încurajând astfel șuntarea de la dreapta la stânga în prezența unei comunicări interatriale. Condițiile fiziologice (manevre Valsalva) și patologice care cresc presiunea în ventricul drept vor crește presiunea atrială dreaptă și vor favoriza șuntarea de la dreapta la stânga. În cele din urmă, trombii venei pelvine se găsesc mai frecvent la pacienții tineri cu AVC criptogen decât la cei cu o cauză cunoscută a AVC și pot furniza sursa de trombi venosi.

PFO-urile au fost, de asemenea, implicate în patofiziologia bolii de decompresie (embolie arterială gazoasă din partea venoasă), precum și în patogenia durerilor de cap migrenoase. Sindromul platypnee-ortodeoxie (dispnee și desaturare arterială în poziție verticală care se ameliorează atunci când este culcat) a fost de asemenea atribuit prezenței unui PFO (Video 62-34).

Impact clinic

Relația cauză-efect dintre PFO și accidentul vascular cerebral criptogen este încă provizorie și necesită clarificări. Literatura recentă ar sugera o asociere puternică, dacă nu o legătură cauzală, mai ales la pacienții mai tineri. Într-adevăr, pacienții tineri cu AVC criptogen au o incidență semnificativ mai mare a PFO (36% până la 54%) decât o fac martorii obișnuți (15% până la 25%). Asocierea este mai controversată la populația de pacienți în vârstă. Pacienții mai în vârstă au adesea mai mulți factori de risc pentru accident vascular cerebral, iar rolul cauzal al unui PFO la acești pacienți este mai dificil de stabilit.

Când un pacient este evaluat pentru accident vascular cerebral și este descoperit un PFO, cauzele obișnuite ale accidentului vascular cerebral trebuie mai întâi eliminate. Cauzele potențiale ale accidentelor vasculare cerebrale includ boala arterei carotide, ateroscleroza aortică ascendentă, fibrilația atrială, anomaliile neurovasculare și/sau tendințele protrombotice. Dacă după o investigație exhaustivă (vezi mai târziu) nu poate fi găsită nicio altă cauză a accidentului vascular cerebral, se poate considera că PFO ar fi avut posibil un rol cauzal. Diagnosticul unui PFO ca cauză a accidentului vascular cerebral criptogen este, în cel mai bun caz, un diagnostic de excludere.

Investigații. O PFO este de obicei detectată prin ecocardiografie transtoracică, TEE sau Doppler transcranian. TEE este cel mai sensibil test, mai ales atunci când este efectuat cu substanțe de contrast injectate în timpul unei manevre de tuse sau Valsalva. Un PFO este considerat a fi prezent dacă se observă microbule în camerele cardiace din stânga în decurs de trei cicluri cardiace de la opacificarea maximă a atriului drept.

Screeningul stărilor protrombotice (de exemplu, deficit de proteină C sau S, antitrombină III sau anticoagulant lupus), fibrilația atrială, ateroscleroza carotidiană semnificativă prin imagistica Doppler carotidian și anomaliile neurovasculare prin MRA cerebrală trebuie efectuate la fiecare pacient înainte ca PFO să poată fi considerat un posibil vinovat.

Opțiuni terapeutice

Odată ce diagnosticul prezumtiv al unui accident vascular cerebral criptogenic cauzat de un PFO este determinat, modalitățile de tratament pentru a preveni evenimentele recurente includ agenți antiplachetari sau anticoagulanți, închiderea dispozitivului percutanat sau închiderea chirurgicală a PFO. Terapia medicală pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral cu warfarină (Coumadin) sau agenți antiplachetari este adesea folosită ca terapie de „prima linie”, cu o eficacitate similară și o rată anuală de recurență de aproximativ 2%. Pacienții cu PFO și anevrism de sept atrial care au suferit accidente vasculare cerebrale par să aibă un risc mai mare de accident vascular cerebral recurent (până la 15% pe an) și ar trebui probabil luată în considerare o altă strategie preventivă decât aspirina sau Coumadin. Închiderea dispozitivului este sigură și pare să fie eficientă, cu o rată de recurență a accidentului vascular cerebral între ele

0% și 3,8% pe an. Închiderea chirurgicală a PFO este de obicei efectuată atunci când chirurgia cardiacă este necesară din alte motive.

Studiul Closure 1, un studiu clinic randomizat care compară dispozitivul STARFlex cu tratament medical (acid acetilsalicilic [ASA] sau warfarină) la pacienții cu PFO după un accident vascular cerebral, nu a evidențiat o diferență semnificativă între cele două brațe de tratament în ceea ce privește rata recurenței accidentului vascular cerebral la o urmărire medie de 2 ani³⁶. (ASA sau warfarină) a arătat o tendință de închidere a dispozitivului mai bine decât terapia medicală, în special la pacienții cu PFO mai mari și/sau un anevrism.

O meta-analiză recentă a închiderii transcaterului versus terapia medicală pentru PFO în prevenirea evenimentelor neurologice recurente (RNE) după presupusa embolie paradoxală oferă o privire de ansamblu asupra literaturii din iulie 2012.³⁸ Au fost determinate ratele de incidență ajustate ale RNE. Închiderea transcaterului s-a dovedit a fi superioară terapiei medicale în prevenirea RNE după un accident vascular cerebral criptogenic. În brațul medical, pacienții care au luat Coumadin au avut o rată de recurență mai mică decât cei care au primit terapie antiplachetă. După închiderea transcaterului, RNE-urile nu par să fie legate de dimensiunea șuntului pretratament sau de prezența șunturilor reziduale în perioada de urmărire. Închiderea PFO transcater a fost, de asemenea, benefică la pacienții vârstnici, cei cu anevrism de sept atrial concomitent și pacienții cu trombofilie. Sunt necesare studii ulterioare controlate randomizate pentru a compara în mod concludent aceste două strategii de management. O altă lucrare din 2012 a trecut în revistă starea actuală a cunoștințelor legate de PFO și a evidențiat lacune în înțelegerea noastră.³⁹

Defect septal atrioventricular

Terminologie

Termenii defect de sept AV, defect de canal AV și defect de pernă endocardică pot fi folosiți interschimbabil pentru a descrie acest grup de defecte. Componentele variabile ale acestor leziuni sunt explicate în secțiunile următoare.

Morfologie. Morfologia de bază a unui defect septal AV este comună tuturor tipurilor și este independentă de prezența sau absența unui TSA sau VSD; include o joncțiune AV comună cu absența septului AV membranos și muscular (rezultând ca valvele AV să fie la același nivel la ecocardiografie), disproporție de intrare/ieșire (care rezultă într-un tract de ieșire a ventriculului stâng alungit, așa-numita deformare a colului de găină), rotație laterală anormală a mușchiului posteromedial și configurația papilară anormală a mușchilor AV. 62-17 și 62-18). Supapa AV stângă este un trifolio

VIDEO 62-34

Platypnee-ortodeoxia s-a dezvoltat la un bărbat de vârstă mijlocie după pneumonectomie. Când materialul de contrast este injectat din vena cavă inferioară, se observă un sept atrial ondulat care transmite material de contrast în atriul stâng. Acesta este închis cu un dispozitiv PFO de 35 mm Amplatzer (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minn).

compuse din foliole de punte superioare și inferioare separate printr-o foliola murală. Spațiul dintre foliolele superioare și inferioare, pe măsură ce acestea unesc septul interventricular, se numește despicătură în valva AV stângă (Videoclipurile 62-35 până la 62-38). Folioarele de legătură pot fi complet aderente de creasta septului interventricular, flotantă liber sau atașate de un aparat cordal.

Defecte septale atrioventriculare partiționate versus complete. Un orificiu compartimentat este unul în care foliolele superioare și inferioare sunt unite printr-o limbă de țesut de legătură, în timp ce fac punte de sept interventricular. Aceasta împarte supapa în orificii separate stânga și dreapta. Un orificiu obișnuit al supapei AV este unul fără o astfel de limbă de conectare, ceea ce are ca rezultat un orificiu mare care cuprinde componentele din stânga și din dreapta. Defectele interatriale (ostium primum) și interventriculare sunt frecvente la pacienții cu defecte ale septului AV.

Tractul de ieșire al ventriculului stâng este alungit și predispune la stenoză subaortică. Mușchii papilari sunt mai apropiați decât în mod normal. Termenul defect septal AV dezechilibrat se referă la cazurile în care un ventricul este hipoplazic (videoclipurile 62-39 până la 62-41). Acest lucru este observat mai frecvent la pacienții cu heterotaxie și la cei cu defecte obstructive pe partea stângă.

Fiziopatologia

Nativ. Fiziopatologia celor cu un șunt izolat la nivel atrial (denumit în mod obișnuit ca un primum ASD) este similară cu cei cu o mare secundum ASD: șuntare nerestricționată de la

stânga la dreapta prin primul ASD care duce la suprasolicitarea volumului atrial și ventricular pe partea dreaptă. Regurgitarea cronică a valvei AV stângi poate produce supraîncărcare ventriculară stângă și atrială. Un defect septal AV complet are un grad mai mare de șuntare stânga-dreapta din primul ASD, precum și un VSD nerestrictiv, care declanșează dilatarea ventriculară stângă mai devreme și un grad mai mare de hipertensiune pulmonară.

După Corectare. Pot apărea o insuficiență reziduală semnificativă a valvei AV stângi și poate provoca dilatare semnificativă a atriului stâng și a ventriculului stâng. Poate să apară și stenoza valvei AV stângă din repararea excesivă a valvei. Tractul de ieșire al ventriculului stâng lung și îngust al unui defect de sept AV promovează obstrucția tractului de ieșire al ventriculului stâng și duce la stenoza subaortică la aproximativ 5% dintre pacienți.

Istorie naturală

Pacienții cu TSA primum izolat au un curs similar cu cel al celor cu TSA secundum mari, deși simptomele pot apărea mai devreme atunci când este prezentă o regurgitare semnificativă a valvei AV stângi. Pacienții pot fi asimptomatici până la a treia sau a patra decadă, dar simptomele progresive legate de insuficiență cardiacă congestivă, aritmii atriale, bloc cardiac complet și grade variabile de hipertensiune pulmonară se dezvoltă în aproape toți până în decada a cincea.

Majoritatea pacienților cu un defect septal AV complet au suferit reparații chirurgicale în copilărie. Astfel de sugari au dispnee, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență de a se dezvolta. Când au fost văzute inițial nereparate, majoritatea adulților au stabilit o boală vasculară pulmonară. Pacienții cu sindrom Down au tendința de a dezvolta hipertensiune pulmonară la o vârstă chiar mai devreme decât alți pacienți cu defecte septale AV.

SINDROMUL DOWN. Sindromul Down apare la 35% dintre pacienții cu defecte ale septului AV. Acești pacienți au mai frecvent un defect septal AV complet cu un orificiu valvular AV comun și un VSD asociat mare. Ele sunt adesea observate în copilărie cu hipertensiune pulmonară. Caracteristicile clinice includ cardiomegalie, o umflare a ventriculului drept și un suflu al tractului de ieșire pulmonară. Dacă există regurgitare valvulară AV asociată, este prezent un suflu pansistolic.

SINDROMUL NON-DOWN. Caracteristicile clinice depind de prezența și dimensiunea ASD și VSD și de competența valvei AV stângi. Un șunt mare de la stânga la dreapta dă naștere la simptome de insuficiență cardiacă (dispnee de efort sau oboseală) sau boli vasculare pulmonare (sincopă de efort, cianoză). La vârsta adultă, palpitațiile din aritmiile atriale sunt frecvente. Constatările cardiace la examenul fizic la pacienții cu șunt izolat la nivel atrial sunt similare cu cele ale pacienților cu TSA secundum, cu adăugarea importantă a apexului ventricular stâng proeminent și a suflului pansistolic atunci când este prezentă o regurgitare semnificativă a valvei AV stângi. Pacienții cu ASD primum și VSD restrictivă au constatări similare, dar cu adăugarea unui suflu VSD pansistolic se aude cel mai bine la marginea sternului stâng. Defectele

septale AV complete au un singur Sj (valvă AV comună), un suflu mijlociu-diastolic de la intrarea crescută a valvei AV și constatări de hipertensiune pulmonară și/sau șunt de la dreapta la stânga.

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. Majoritatea pacienților au deviație pe axa stângă. Blocul AV complet și/sau fibrilația sau flutterul atrial pot fi prezente la pacienții în vârstă. Blocul parțial sau complet al fasciculusului drept este de obicei asociat cu dilatarea ventriculului drept sau cu intervenții chirurgicale anterioare.

Radiografia toracică. La pacienții nereparați, radiografia toracică demonstrează cardiomegalie cu proeminență atrială și ventriculară dreaptă și marcaje vasculare pulmonare crescute. Cei cu o comunicare interatrială mică și regurgitare importantă a valvei AV stângi au cardiomegalie din cauza măririi ventriculului stâng și a marcajelor vasculare pulmonare normale. Descoperirile sindromului Eisenmenger sunt, de asemenea, posibile. Când sunt reparate, inima și plămânii pot părea normale.

Ecocardiografie. Aceasta a înlocuit angiografia în evaluarea practic tuturor pacienților cu defecte septale AV. Caracteristicile cardinale și comune discutate în secțiunea de morfologie sunt ușor de recunoscut prin ecocardiografie. În vizualizarea cu patru camere, supapa sau supapele AV apar la același nivel, indiferent de prezența sau absența unui VSD. Se vor căuta ASD inferioară tipică și un VSD poziționat posterior. Trebuie determinat gradul de regurgitare a valvei AV asociate, șuntul stânga-dreapta și presiunea sistolică estimată a ventriculului drept. Când se utilizează valva AV dreaptă pentru a evalua presiunea ventriculară dreaptă, trebuie avut grijă să se asigure că jetul nu este contaminat de un șunt obligatoriu ventricular stâng-atrial drept. Ecocardiografia tridimensională poate fi, de asemenea, utilă în planificarea intervențiilor chirurgicale, deoarece ne mărește înțelegerea acestei anatomii complexe.⁴⁰

Cateterismul cardiac. În general aceasta tehnica a fost înlocuită cu ecocardiografia pentru evaluarea pacienților cu un

VIDEO 62-35

Defect atrial prim. Această ansă tridimensională în timp real a fost obținută dintr-o vedere ventriculară stângă și arată despicătura dintre foliolele de punte superioare și inferioare, precum și cei doi mușchi papilari. Observați pliantul mural dintre cei doi mușchi papilari.

VIDEO 62-36

Defect atrial prim. Această buclă Doppler color tridimensională în timp real arată zona de regurgitare în acest defect atrial primum. Valva AV stângă este fotografiată de dedesubt, iar jetul regurgitant se desfășoară pe lungimea despicăturii dintre foilele de punte superioare și inferioare.

VIDEO 62-37

Defect atrial prim. O ansă cu patru camere arată regurgitare moderată a valvei AV stânga la un pacient cu un defect atrial primum.

VIDEO 62-39

Defect septal atrioventricular dezechilibrat. Această imagine TEE arată un defect septal AV complet dezechilibrat cu un ventricul drept dominant.

VIDEO 62-40

Defect septal atrioventricular dezechilibrat. Această ansă TEE este de la un pacient cu un defect septal AV complet dezechilibrat, un ventricul drept dominant și regurgitare moderată.

VIDEO 62-41

Defect septal atrioventricular dezechilibrat. Această buclă arată valva AV comună, așa cum este văzută de jos, în acest defect septal AV complet dezechilibrat. IBL = pliant de trecere inferior; SBL = pliant de trecere superior.

defect de sept AV. Singurul rol pe care îl mai are este acela de a evalua un pacient care este văzut inițial târziu în curs și poate avea asociată boală vasculară pulmonară sau coronariană.

Indicatii de interventie

Pacienții cu un defect septal AV neoperat sau nou diagnosticat și cu defecte hemodinamice semnificative necesită reparație chirurgicală. De asemenea, pacienții cu insuficiență persistentă a valvei AV stânga (sau stenoză de la reparația anterioară) care provoacă simptome, aritmie atrială sau deteriorarea funcției ventriculare sau pacienții cu obstrucție subaortică semnificativă (gradient mediu > 50 mm Hg în repaus) necesită intervenție chirurgicală.

În prezența hipertensiunii pulmonare severe (presiune arterială pulmonară > % tensiune arterială sistemică sau rezistență arteriolară pulmonară > 2/3 rezistență arteriolară sistemică), trebuie să existe un șunt net de la stânga la dreapta de cel puțin 1,5:1 sau dovezi de reactivitate a arterei pulmonare atunci când este provocată cu un vasodilatator pulmonar (de exemplu, oxigen, prooxid de azot și/sau prooxid de azot).

Opțiuni și rezultate intervenționale

SHUNT IZOLAT LA NIVEL ATRIAL (DEFECT SEPTAL ATRIAL PRIM). Închiderea plasturelui pericardic al unui primum ASD cu sutura concomitentă (cu sau fără anuloplastie) a valvei AV stânga „despicătură” este de obicei efectuată. Când repararea supapei AV stângă nu este posibilă, poate fi necesară înlocuirea. Pe termen scurt, rezultatele reparării defectelor septale AV parțiale sunt similare cu cele după

închiderea ASD secundum, dar sechelele insuficienței valvei AV stângi („mitrale”), stenoza subaortică și blocul AV se pot dezvolta sau progresa.

DEFECT SEPTAL ATRIOVENTRICULAR COMPLET. „Abordarea în etape” (bandarea arterei pulmonare urmată de repararea intracardiacă) a fost înlocuită de repararea intracardiacă primară la sugar. Obiectivele reparației intracardiace sunt septarea ventriculară și atrială cu reconstrucția adecvată a valvei AV stângă și dreaptă. Tehnicile cu un singur, dublu și fără plasture pentru închiderea ASD și VSD au fost descrise cu rezultate comparabile. Ocazional, înlocuirea supapei AV stângă este necesară atunci când repararea supapei nu este posibilă. Rezultatele intermediare ale reparației defectelor septale AV complete sunt bune la pacienții cu sindrom Down, precum și la cei fără

Sindromul Down, cu probleme similare cu defectele septale AV parțiale.

Probleme de reproducere

Sarcina este bine tolerată la pacientele cu reparare completă și fără leziuni reziduale semnificative. Femeile din clasele I și II NYHA cu TSA primum izolate, neoperate, tolerează de obicei bine sarcina. Sarcina este contraindicată celor cu sindrom Eisenmenger din cauza mortalității materne (=50%) și fetale (=60%) ridicate.

Probleme ulterioare

Toți pacienții supuși reparației necesită urmărire periodică de către un cardiolog expert, deoarece libertatea de 5 ani de la reoperație este de doar 74%.⁴¹ Complicațiile pe termen lung includ dehiscența plasturelui sau defecte septale reziduale (1%), dezvoltarea blocului cardiac complet (3%), fibrilație sau flutter atrială tardivă, disfuncție semnificativă a valvei AV stângi (10%) și subaortică (10%), steroză subaortică (10%), steroză. Regurgitarea valvei AV stângi care necesită repararea sau înlocuirea valvei AV stângi apare la cel puțin 10% până la 20% dintre pacienți.^{42,43} Stenoza subaortică se dezvoltă sau progresează la 5% până la 10% dintre pacienți după reparație, în special la cei cu TSA primum, mai ales dacă valva AV stângă ("mitral") a fost înlocuită. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu hipertensiune pulmonară preoperator. Profilaxia antibiotică este necesară numai în primele 6 luni după intervenție chirurgicală, cu excepția cazului în care există o scurgere reziduală de plasture sau o valvă protetică.

Defect septal ventricular izolat

Morfologie. Septul ventricular poate fi împărțit în trei componente majore - intrare, trabecular și ieșire - toate lipite de un mic sept membranos situat chiar sub valva aortică. VSD-urile sunt clasificate în trei categorii principale în funcție de locația și marginile lor (Fig. 62-19 și 62-20). VSD-urile musculare sunt mărginite în întregime de miocard și pot fi trabeculare, de intrare sau de ieșire în locație. VSD-urile membranoase prezintă adesea o extensie de intrare, ieșire sau trabeculară și sunt mărginite parțial de continuitate fibroasă între foilele unei valve AV și o valvă arterială. VSD sub-arteriale dublu comise sunt mai

frecvente la pacienții din Asia și America de Sud, sunt situate în septul de evacuare și sunt mărginite de continuitatea fibroasă a valvelor aortice și pulmonare (Videoclipurile 62-42 până la 62-44). Această secțiune tratează VSD care apar izolat de anomalii cardiace asociate majore.

Fiziopatologia. Un VSD restrictiv este un defect care produce un gradient de presiune semnificativ între ventriculul stâng și ventriculul drept (raportul presiunii sistolice pulmonare-aortice $<0,3$) și este însoțit de un șunt mic ($<1,4:1$). O VSD moderat restrictivă este însoțită de un șunt moderat (Q_p/Q_s de 1,4 până la 2,2) cu un raport al presiunii sistolice pulmonare-aortice mai mic de 0,66. O VSD mare sau nerrestrictivă este însoțită de un șunt mare ($Q_p/Q_s >2,2$) și un raport al presiunii sistolice pulmonare-aortice mai mare de 0,66. Un Eisenmenger VSD are un raport al presiunii sistolice de 1 și un Q/Q_s mai mic de 1:1 sau un șunt net de la dreapta la stânga.

Istorie naturală

O VSD restrictivă nu provoacă tulburări hemodinamice semnificative și se poate închide spontan în timpul copilăriei și uneori în viața adultă. Un defect perimembranos într-o poziție imediat subaortică – sau orice VSD dublu comisă – poate fi asociat cu insuficiență aortică progresivă. Dezvoltarea tardivă a subaortice și

VIDEO 62-42

VSD subarterial dublu comis. Această imagine cu axă scurtă arată un VSD dublu comis, cu cuspidul coronar drept dilatat bombat în ea. Rețineți că valvele aortice și pulmonare se înclină la același nivel din cauza absenței septului infundibular.

VIDEO 62-43

VSD subarterial dublu comis. Această imagine pe axa scurtă arată prolapsul cuspidului coronar drept, care ocluse aproape complet un VSD subarterial mare, dublu comis. Rețineți că defectul nu se extinde înapoi la valva tricuspidă.

VIDEO 62-44

VSD subarterial dublu comis. Această vedere pe axa lungă arată cuspidul coronar drept prolapsat în VSD subarterial dublu comis.

Ao

PT

Septul trabecular

Septul de intrare

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. ECG-ul reflectă dimensiunea șuntului și gradul de hipertensiune pulmonară. VSD-urile mici, restrictive produc de obicei o urmărire normală. VSD-urile de dimensiuni moderate produc o undă P largă, creștă, caracteristică supraîncărcării atriale stângi, precum și dovezi ale supraîncărcării de volum ventricular stâng, și anume, unde Q profunde și unde R înalte cu unde T înalte în derivațiile V5 și V6 și, eventual, fibrilație atrială. După repararea defectelor perimembranoase, este de obicei prezent un bloc de ramură dreaptă.

Radiografia toracică. Radiografia toracică reflectă amploarea șuntului, precum și gradul de hipertensiune pulmonară. Un șunt de dimensiuni moderate provoacă semne de dilatare a ventriculului stâng cu o oarecare pletoră pulmonară.

Ecocardiografie. Ecocardiografia transtoracică poate fi utilizată pentru a identifica locația, dimensiunea și consecințele hemodinamice ale VSD, în plus față de orice leziuni asociate (regurgitație aortică, obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului drept sau obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng) (Videoclipurile 62-45 până la 62-51).

Cateterismul cardiac. Cateterismul cardiac poate fi necesar atunci când semnificația hemodinamică a VSD este pusă sub semnul întrebării sau când este necesară evaluarea presiunii și rezistenței arterei pulmonare. În unele centre se efectuează cateterismul terapeutic pentru închiderea percutanată (vezi mai târziu).

Boli cardiace congenitale

Septul membranos

FIGURA 62-20 Cele patru componente ale septului ventricular prezentate aici din aspectul ventricularului drept sunt descrise acum de Anderson și asociați ca componente de intrare și ieșire ale ventriculului drept, deoarece aceste zone nu corespund structurilor septale așa cum sa sugerat inițial. Ao = aorta; PT = trunchi

pulmonar. (Modificat din Anderson RH, Becker AE, Lucchese E, et al: Morfology of Congenital Heart Disease. Baltimore, University Park Press, 1983.)

stenoza subpulmonară (vezi secțiunea despre ventriculul drept cu două camere), precum și formarea unui șunt ventricular stâng-atrial drept, sunt bine descrise și ar trebui excluse la urmărire. O VSD moderat restrictivă impune o povară hemodinamică asupra ventriculului stâng, ceea ce duce la dilatarea și disfuncția atriului stâng și ventricular, precum și la o creștere variabilă a rezistenței vasculare pulmonare. O VSD mare sau nerestrictivă, în absența obstrucției fluxului sanguin pulmonar, prezintă o suprasolicitare a volumului ventricularului stâng la începutul vieții, cu o creștere progresivă a presiunii în artera pulmonară și o scădere a șuntului stânga-dreapta. La rândul său, aceasta duce la o rezistență vasculară pulmonară mai mare și în cele din urmă la sindromul Eisenmenger.

Caracteristici clinice

Similar cu TSA și defectul septal AV, majoritatea pacienților cu defecte semnificative sunt supuși închiderii în copilărie. VSD-urile mari vor produce de obicei simptome în copilăria timpurie, iar închiderea la vârsta de 3 până la 6 luni este norma. Rolul închiderii „profilactice” a VSD la copiii cu un substrat pentru dezvoltarea incompetenței aortice este controversat, majoritatea unităților așteaptă ca incompetența aortică ușoară să se dezvolte înainte de a recomanda intervenția chirurgicală (care, în general, inversează sau stabilizează progresia acesteia). Majoritatea pacienților adulți cu un mic VSD restrictiv sunt asimptomatici. Examenul fizic evidențiază un suflu pansistolic aspru sau de înaltă frecvență, de obicei de gradul 3 până la 4/6 și auzit cu intensitate maximă la marginea sternului stâng în al treilea sau al patrulea spațiu intercostal. Pacienții cu o VSD moderat restrictivă prezintă adesea dispnee în viața adultă, poate declanșată de fibrilația atrială. Examenul fizic dezvăluie de obicei un apex cardiac deplasat cu un suflu pansistolic similar, precum și un zgomot diastolic apical și un al treilea zgomot cardiac la vârful ca urmare a fluxului crescut prin valva mitrală. Pacienții cu DVS Eisenmenger mari, nerestrictive, sunt văzuți inițial ca adulți cu cianoză centrală și bătăi ale patului unghial. Semnele de hipertensiune pulmonară - înălțimea ventriculului drept, P2 palpabil și puternic și un S4 pe partea dreaptă - sunt de obicei prezente. Se pot auzi un clic de ejeție pulmonară, un suflu de ejeție sistolic moale și zgârietor și un suflu diastolic decrescendo înalt de regurgitare pulmonară (Graham Steell). Edemul periferic reflectă de obicei insuficiența cardiacă pe partea dreaptă.

Indicații de intervenție

Prezența unei VSD semnificative (simptome, mărimea semnificativă a ventriculului stâng și a atriului stâng sau deteriorarea funcției ventriculare stângi) în absența hipertensiunii pulmonare ireversibile justifică închiderea chirurgicală. Dacă hipertensiunea pulmonară severă (vezi secțiunea ASD) este prezentă, închiderea este rareori fezabilă. Alte indicații relative pentru închiderea VSD includ prezența unei VSD perimembranoase sau de evacuare

cu insuficiență aortică mai mult decât ușoară și pacienții cu antecedente de endocardită recurentă.

Opțiuni și rezultate intervenționale

CHIRURGIE. Închiderea chirurgicală prin sutură directă sau cu plasture se efectuează de mai bine de 50 de ani cu mortalitate perioperatorie scăzută – chiar și la adulți – și o rată mare de închidere. Scurgerile de plasture nu sunt neobișnuite, dar rareori necesită reoperare. Poate să apară boala tardivă a nodului sinusal.

ÎNCHIDERE DISPOZITIV. S-a raportat închiderea cu succes a dispozitivului transcateter al VSD-urilor trabeculare (musculare) și perimembranoase. VSD-urile trabeculare s-au dovedit mai susceptibile la această tehnică datorită anatomiei lor relativ simple și a unei margini musculare de care dispozitivul se atașează bine și, prin urmare, are ca rezultat rate excelente de închidere cu mortalitate procedurală scăzută. Rezultatele imediate și pe termen scurt sunt bune. Închiderea VSD-urilor perimembranoase este mai dificilă din punct de vedere tehnic din cauza apropierii lor de structurile supapelor; este necesară o selecție atentă a pacientului. Nu a câștigat o acceptare pe scară largă și ar trebui efectuată numai în centre cu expertiză adecvată. Datele de urmărire pe termen scurt arată închiderea completă la 96% dintre pacienți și dezvoltarea de regurgitare aortică și/sau tricuspidiană și bloc cardiac complet la mai puțin de 15% dintre pacienți. Dispozitivul nu este aprobat pentru utilizare în Statele Unite. Nu sunt încă disponibile date de urmărire pe termen lung din altă parte.

Probleme de reproducere

Sarcina este bine tolerată la femeile cu DVS mici sau moderate și la cele cu DVS reparate. Sarcina este contraindicată la femeile cu sindrom Eisenmenger din cauza mortalității materne (=50%) și fetale (=60%) ridicate.

Urmare

La pacienții cu o clasă funcțională bună până la excelentă și funcție ventriculară stângă bună înainte de închiderea chirurgicală, speranța de viață după corecția chirurgicală este aproape de normal. Riscul de insuficiență aortică progresivă este redus după intervenție chirurgicală, la fel ca și riscul de endocardită, cu excepția cazului în care persistă o VSD reziduală. Evaluarea cardiacă anuală este sugerată pentru pacienții cu obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului drept, obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng și insuficiență aortică care nu sunt supuși unei reparații chirurgicale; pacienții cu sindrom Eisenmenger; și adulți cu aritmii atriale sau ventriculare semnificative. Cardiac

VIDEO 62-45

VSD de intrare perimembranoasă. Această ansă cu patru camere prezintă valvele mitrale și tricuspide la același nivel și o DVS mare de intrare perimembranoasă.

VIDEO 62-46

VSD de intrare perimembranoasă. Această vedere cu cinci camere de la același pacient ca în Video 62-45 arată că VSD se extinde înapoi la valva aortică, făcând-o astfel perimembranoasă.

VIDEO 62-47

VSD perimembranoasă cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subaortică. Această vizualizare TEE arată VSD-ul ridicat cu manevră de la stânga la dreapta.

VIDEO 62-48

VSD perimembranoasă cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subaortică. Această imagine TEE arată VSD și relația sa cu cuspidul coronar drept, precum și fasciculele musculare din ventriculul drept văzute mai anterior.

VIDEO 62-49

VSD perimembranoasă cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subaortică. Această ansă prezintă o mică creastă subaortică pe creasta septului interventricular.

VIDEO 62-50

VSD perimembranoasă cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subaortică. Această ansă arată fasciculele de mușchi ventricular drept la un pacient cu VSD perimembranoasă. Rețineți că fasciculele musculare se află la infundibulul „OS”, care se află deasupra VSD.

VIDEO 62-51

VSD perimembranoasă cu fascicule musculare ventriculare drepte și o mică creastă subaortică. Această buclă arată VSD și fasciculele de mușchi ventricular drept, așa cum sunt documentate prin Doppler color.

supravegherea este, de asemenea, recomandată pentru pacienții care au suferit repararea tardivă a defectelor moderate sau mari, care sunt adesea asociate cu afectarea ventriculului stâng și presiunea crescută în artera pulmonară în momentul intervenției chirurgicale.

Patent Ductus Arteriosus

Morfologie. Ductusul arteriosus este derivat din arcul aortic al șaselea primitiv stâng și conectează artera pulmonară stângă proximală de aorta descendentă, chiar distal de artera subclaviană stângă.

Fiziopatologia. Ductusul este larg permeabil la un făt normal și transportă sângele neoxigenat din ventriculul drept prin aorta descendentă până la placentă, unde sângele este oxigenat. Închiderea funcțională a canalului ca urmare a vasoconstricției are loc la scurt timp după o naștere la termen, în timp ce închiderea anatomică ca urmare a proliferării intime și a fibrozei durează câteva săptămâni. Unii pacienți au fiziologie „dependentă de canal” ca nou-născuți, ceea ce înseamnă că circulația lor depinde de canalul pentru fluxul sanguin pulmonar, cum ar fi cei cu coarctare aortică severă, sindromul inimii stângi hipoplazice și uneori D-TGA. Dacă la astfel de nou-născuți apare închiderea spontană a canalului, de obicei urmează deteriorarea clinică și moartea.

PDA-urile izolate, subiectul acestei secțiuni, sunt adesea clasificate în funcție de gradul de șuntare de la stânga la dreapta, care este determinat atât de dimensiunea și lungimea canalului, cât și de diferența dintre rezistența vasculară sistemică și cea pulmonară, după cum urmează:

Silențios: PDA minuscul detectat numai prin mijloace nonclinice (de obicei ecocardiografie)

Mic: suflu continuu frecvent; $Q_p/Q_s < 1,5$

Moderat: suflu continuu frecvent; Q_p/Q_s 1,5 până la 2,2

Mare: suflu continuu prezent; $Q_p/Q_s > 2,2$

Eisenmenger: murmur continuu absent; hipertensiune pulmonară substanțială, hipoxemie diferențială și cianoză diferențială (degete roz, degete albastre de la picioare)

Caracteristici clinice

Un mic canal audibil nu provoacă de obicei simptome, dar poate fi rareori o manifestare a unei infecții endovasculare. Examenul fizic poate evidenția un suflu continuu de gradul 1 sau 2 cu vârf în sistolă tardivă și cel mai bine auzit în primul sau al doilea spațiu intercostal stâng. Pacienții cu un canal de dimensiuni moderate pot prezenta dispnee sau palpitații din cauza aritmiilor atriale. Un suflu mai puternic continuu sau „mașinărie” în primul sau al doilea spațiu intercostal stâng este de obicei însoțit de presiunea sistemică largă a pulsului de la scurgerea diastolică aortică în trunchiul pulmonar și semne de supraîncărcare a volumului ventricularului stâng, cum ar fi un apex ventricular stâng deplasat și uneori un S3 pe partea stângă (semnificativ doar la adulți). Cu un grad moderat de hipertensiune pulmonară, componenta diastolică a suflului dispare, rămânând un suflu sistolic. Adulții cu un PDA mare necorectat au în cele din urmă un suflu scurt de ejeție sistolic, hipoxemie la picioare mai mult decât în mâini (cianoză diferențială) și fiziologia Eisenmenger.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. ECG reflectă dimensiunea și gradul de șuntare care are loc prin canal. Un canal mic produce rezultate normale pe ECG. Un canal moderat poate prezenta suprasolicitare a volumului ventricularului stâng cu unde P largi, crestate, împreună cu unde

Q profunde, unde R înalte și unde T cu vârf în V5 și V6. Un canal mare cu fiziologie Eisenmenger produce constatări de hipertrofie a ventriculului drept.

Radiografia toracică. Un canal mic produce rezultate normale pe o radiografie toracică. Un duct de dimensiuni moderate cauzează cardiomegalie moderată cu mărirea inimii pe partea stângă, o articulație aortică proeminentă și perfuzie pulmonară crescută. Calcificarea inelară a canalului poate fi observată prin densitatea țesuturilor moi a arcului aortic sau a trunchiului pulmonar la adulții în vârstă. Un PDA mare produce un aspect Eisenmenger cu un deget aortic proeminent.

Ecocardiografie. Ecocardiografia este utilizată pentru a determina prezența, dimensiunea și gradul de șunt și consecințele fiziologice ale șuntului. Un PDA este văzut cu dificultate într-un context Eisenmenger. Un studiu cu bule arată comunicarea.

Indicatii de interventie

Nu există nicio dezbateră despre dezirabilitatea închiderii unui PDA important din punct de vedere hemodinamic cu manevră semnificativă de la stânga la dreapta la orice vârstă. Cu toate acestea, există o dezbateră în curs de desfășurare cu privire la meritele închiderii unui PDA inaudibil sau mic strict pentru a reduce riscul de endarterită.⁴⁴ În prezența hipertensiunii pulmonare severe (vezi secțiunea anterioară despre TSA), închiderea este rareori indicată. Contraindicațiile închiderii ductale includ hipertensiunea pulmonară ireversibilă sau endarterita activă.

Opțiuni și rezultate intervenționale

TRATAMENT TRANSCATETER (Fig. e62-1). În ultimii 20 de ani, au fost stabilite eficacitatea și siguranța închiderii dispozitivului transcater la pacienții cu canale mai mici de 8 mm, închiderea ductală completă fiind realizată în mai mult de 85% până la 1 an de la plasarea dispozitivului la o rată a mortalității mai mică de 1%.⁴⁵ În centrele cu resurse și experiență adecvate, metoda de alegere a închiderii dispozitivului transcater ar trebui să fie metoda de alegere⁴⁶.

TRATAMENT CHIRURGICAL. Închiderea chirurgicală prin ligatură și/sau diviziune ductală a fost efectuată de mai bine de 50 de ani și are o rată de închidere marginal mai mare decât închiderea dispozitivului, dar morbiditate și mortalitate ceva mai mari. Închiderea clinică imediată (nu se aude șunturi la examenul fizic) se realizează la peste 95% dintre pacienți. Închiderea chirurgicală este o procedură cu risc scăzut la copii. Mortalitatea chirurgicală la adulți este de 1% până la 3,5% și este legată de prezența hipertensiunii arteriale pulmonare și de morfologia ductală dificilă (calcificată sau anevrismatică) des întâlnită la adulți. Închiderea chirurgicală ar trebui rezervată celor la care PDA-ul este prea mare pentru închiderea dispozitivului sau în centrele fără acces la închiderea dispozitivului.

Probleme de reproducere

Sarcina este bine tolerată la femeile cu PDA silențios și mici și la pacientele care erau asimptomatice înainte de sarcină. La femeile cu un PDA important din punct de vedere hemodinamic, sarcina poate precipita sau agrava insuficiența cardiacă. Sarcina este contraindicată celor cu sindrom Eisenmenger din cauza mortalității materne (=50%) și fetale (=60%) ridicate.

Urmare

După ocluzia dispozitivului sau închiderea chirurgicală, pacienții trebuie examinați periodic pentru o posibilă recanalizare. Șunturile reziduale silentioase pot fi găsite prin ecocardiografie transtoracică. Profilaxia endocarditei este recomandată timp de 6 luni după închiderea dispozitivului unui PDA sau pe viață dacă persistă orice defect rezidual. Pacienții cu un PDA silențios sau mic probabil nu necesită profilaxie sau urmărire a endocarditei.

Truncus Arteriosus persistent

Morfologie. Truncus arteriosus persistent este o anomalie în care un singur vas formează ieșirea ambilor ventriculi și dă naștere arterelor sistemice, pulmonare și coronare. Este întotdeauna însoțită de un VSD și frecvent de un arc aortic pe partea dreaptă. Valvula trunchială este de obicei tricuspida, dar este cvadricuspida la aproximativ o treime dintre pacienți. Regurgitarea valvei truncale și stenoza valvei truncale sunt observate fiecare la 10% până la 15% dintre pacienți. Poate exista o singură arteră coronară.

Trunchiul este clasificat anatomic după modul de proveniență al vaselor pulmonare din trunchiul comun. În tipul cel mai frecvent (tipul I), există un trunchi pulmonar parțial separat de lungime variabilă și dă naștere arterelor pulmonare stângi și drepte. În tipul II fiecare arteră pulmonară ia naștere separat, dar aproape de cealaltă din partea posterioară a trunchiului. În tipul III fiecare arteră pulmonară ia naștere separat de aspectul lateral al trunchiului. Mai rar, o ramură a arterei pulmonare poate fi absentă, cu artere colaterale aortopulmonare care alimentează plămânul care nu primește o ramură a arterei pulmonare din artera truncală.

Fiziopatologia. Fluxul sanguin pulmonar este guvernat de mărimea arterelor pulmonare și de rezistența vasculară pulmonară. În copilărie, fluxul sanguin pulmonar este de obicei excesiv, deoarece rezistența vasculară pulmonară nu este mult crescută. Astfel, la nou-născuți, este prezentă doar cianoză minimă. În timp, rezistența vasculară pulmonară crește, ceea ce ameliorează încărcarea volumului ventricular stâng, dar cu prețul creșterii cianozei. Când rezistența vasculară pulmonară atinge niveluri sistemice, apar fiziologia Eisenmenger și șuntarea bidirecțională. Regurgitarea semnificativă a valvei truncale produce o sarcină de volum atât pe ventriculul drept, cât și pe cel stâng din cauza originii biventriculare a arterei trunchiului.

Boli cardiace congenitale

FIGURA e62-1 Montarea unui canal arterial patent (săgeată) înainte și după ocluzia dispozitivului. AO = aorta; MPA = artera pulmonară principală.

Istorie naturală

Cele mai multe decese din cauza insuficienței cardiace congestive au loc înainte de vârsta de 1 an. Pacienții neoperați care au supraviețuit peste 1 an vor avea, cel mai probabil, hipertensiune pulmonară stabilită. Prevalența regurgitării valvei trunchiale crește odată cu vârsta și provoacă insuficiență cardiacă biventriculară și creșterea susceptibilității la endocardită.

Caracteristici clinice

Sugarii cu truncus arterios au, în general, cianoză ușoară care coexistă cu constatările cardiace ale unui șunt mare de la stânga la dreapta. Acesta este rezultatul fluxului sanguin pulmonar excesiv din cauza rezistenței vasculare pulmonare scăzute. Simptomele insuficienței cardiace și dezvoltarea fizică deficitară apar, în general, în primele săptămâni sau luni de viață. Cele mai frecvente constatări fizice includ cardiomegalie, pulsurile periferice în colaps, un zgomot puternic al inimii un singur al doilea, un suflu sistolic aspru precedat de un clic de ejeție și un suflu mediodiastolic cu frecvență joasă și pulsuri de limitare. Un suflu diastolic decrescendo sugerează o regurgitare valvulară trunchială asociată.

Sindromul DiGeorge poate fi observat cu trunchiul arterios. Dismorfismul facial, o incidență mare a malformațiilor extracardiace (în special ale membrilor, rinichilor și intestinului), atrofia sau absența glandei timus, deficiența limfocitelor T și predilecția la infecții pot fi, de asemenea, caracteristici.

Constatările fizice sunt diferite dacă fluxul sanguin pulmonar este restricționat de rezistența vasculară pulmonară mare: cianoza este proeminentă și doar un suflu sistolic scurt poate fi auzit în asocierie cu un clic de ejeție. Obstrucția vasculară pulmonară nu limitează de obicei fluxul sanguin pulmonar înainte de vârsta de 1 an.

Se poate aștepta ca adulții cu un truncus arteriosus nereparat să aibă sindromul Eisenmenger și constatările sale tipice.

Investigații de laborator (nereparate)

Electrocardiografie. ECG demonstrează hipertrofie biventriculară cu încordare pe măsură ce rezistența pulmonară crește.

Radiografia toracică. Aceasta demonstrează cardiomegalie cu marcaje proeminente ale arterei pulmonare și zone hilare neobișnuit de înalte. Un arc aortic drept apare în 50% din cazuri.

Ecocardiografie (Fig. e62-2). În cele mai multe cazuri, ecocardiografia bidimensională oferă un diagnostic complet. Studiul ar trebui să demonstreze rădăcina trunchială primordială, originea arterelor pulmonare, numărul de cuspizi trunchi, originea arterelor coronare, starea funcțională a valvei truncale și dimensiunea VSD.

Cateterism cardiac și angiografie. Acest lucru este rareori necesar și, de fapt, prezintă un risc atât pentru morbiditate, cât și pentru mortalitate. În general, desaturarea arterială semnificativă în absența stenozei arterei pulmonare de ramură indică faptul că leziunea nu poate fi reparată.

Indicații de intervenție

Intervenția chirurgicală precocă – în primele 2 luni de viață – este indicată în toate cazurile. În prezența hipertensiunii pulmonare severe (vezi secțiunea TSA), intervenția chirurgicală nu se efectuează în general.

Opțiuni și rezultate intervenționale

Chirurgia constă în închiderea VSD, cu aorta ieșind din ventriculul stâng; excizia arterelor pulmonare de la originea trunchiului lor; și plasarea unui conduct protetic care conține o valvă sau a unui conduct de valvă homogrefă aortică între ventriculul drept și arterele pulmonare pentru a stabili continuitatea circulatorie. Insuficiența supapei trunchiului este o problemă dificilă și poate necesita înlocuirea sau repararea supapei.

Factorii de risc importanți pentru moartea perioperatorie sunt regurgitarea valvulară severă a trunchiului, arcul aortic întrerupt, anomaliile arterei coronare și vârsta la operația inițială mai mare de 100 de zile. Pacienții cu o singură arteră pulmonară sunt în mod special predispuși la dezvoltarea precocă a bolii vasculare pulmonare severe.

Probleme de reproducere

Pacienții cu trunchiul arterios reparat și fără leziuni reziduale importante din punct de vedere hemodinamic trebuie să tolereze bine sarcina. Cei cu obstrucție semnificativă a conductei și/sau regurgitare importantă a valvei trunchiului au nevoie de consiliere înainte de sarcină, cu luarea în considerare a corectării leziunilor înainte de sarcină și/sau urmărire

atentă pe tot parcursul sarcinii. Sarcina este contraindicată la pacientele cu sindrom Eisenmenger, având în vedere mortalitatea maternă de 50%.

Urmare

Pacienții operați timpurii (cu vârsta < 1 an) se descurcă în general bine. Cu toate acestea, schimbarea conductei este adesea indicată în primii câțiva ani după reparație, deoarece pacientul își depășește dimensiunea. Pacienții cu stenoză și/sau regurgitare semnificativă a valvei troncale pot necesita în cele din urmă înlocuirea valvei troncale. Pacienții operați târziu (vârsta > 1 an) necesită o urmărire atentă pentru orice semne de progresie a hipertensiunii pulmonare. Profilaxia endocarditei este esențială la toți pacienții.

Boala cardiacă cianotică

Tetralogia lui Fallot (inclusiv tetralogia cu atrezie pulmonară)

Morfologie (Fig. 62-21 și 62-22). Cele patru componente ale tetralogiei lui Fallot sunt un VSD de ieșire, obstrucția la fluxul ventricular drept, depășirea aortei (>50%) și hipertrofia ventriculului drept. Anormalitatea fundamentală care contribuie la fiecare dintre aceste caracteristici este deviația anterioară și cefală a septului de ieșire, care este de-aliniat în raport cu septul trabecular. Astfel, tetralogia poate apărea în situația unui ventricul drept cu dublu orificiu (override aortică > 50%) și poate coexista cu un defect de sept AV. Obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept este variabilă. Frecvent, există o valvă pulmonară stenotică, bicuspidă, cu hipoplazie supravalvulară. Locul dominant de obstrucție este de obicei la nivelul subvalvei. În unele cazuri, tractul de ieșire este atretic și inima poate fi diagnosticată ca având tetralogie Fallot cu atrezie pulmonară (cunoscută și ca atrezie pulmonară complexă când sunt prezente artere colaterale aortopulmonare majore). Managementul și rezultatul pacienților cu artere colaterale aortopulmonare majore diferă semnificativ de cel al pacienților cu forme mai puțin extreme de tetralogie și sunt discutate separat la sfârșitul acestei secțiuni.

Anomalii asociate. Un arc aortic drept este observat la aproximativ 25% dintre pacienți, iar anomalii ale cursului arterelor coronare apar la aproximativ 5%. În cea mai frecventă anomalie, artera descendentă anterioară provine din artera coronară dreaptă și curge anterior pentru a traversa infundibulul ventriculului drept. În plus, originea bronhiei principale stângi este adesea

Boli cardiace congenitale

FIGURA e62-2 Vedere a originii arterei pulmonare în trunchiul arterios. Observați originea laterală a arterei pulmonare. AT = trunchi ascendent; PA = artera pulmonară; V = ventricul.

rotit în sensul acelor de ceasornic, ceea ce crește riscul de compresie coronariană în timpul stentării ulterioare a tractului de evacuare a ventriculului drept sau plasării stent-valve. Sindromul valvei pulmonare absente este o formă rară a tetralogiei în care stenoza și regurgitarea tractului de ieșire al ventriculului drept se datorează unui inel valvular pulmonar marcat stenotic, cu foișoare valvulare slab formate sau absente. Arterele pulmonare sunt de obicei marcat dilatate sau anevrismale și pot produce compresie a căilor respiratorii la naștere, o caracteristică de prognostic slab.

Fiziopatologia. În absența surselor alternative de flux sanguin pulmonar, gradul de cianoză reflectă severitatea obstrucției tractului de ieșire a ventriculului drept și nivelul rezistenței vasculare sistemice. Există manevră de la dreapta la stânga peste VSD. O „vrajă” de tetralogie este o scădere acută a saturației arteriale și poate pune viața în pericol. Tratamentul său are ca scop ameliorarea obstrucției și creșterea rezistenței sistemice. Ameliorarea hipoxiei cu oxigen și morfină, propranolol intravenos și vasoconstricție sistemică (de exemplu, ghemuit, poziție genunchi-piept, medicamente vasoconstrictoare) inversează în general cianoza.

Istorie naturală

Se preconizează hipoxemie progresivă în primii ani de viață. Supraviețuirea până la viața adultă este rară fără ameliorare sau corectare. Prezența unor surse suplimentare de alimentare cu sânge (a se vedea mai târziu) modifică rata de progresie a cianozelor și complicațiile acesteia.

Caracteristici clinice

PACIENȚI NEOPERAȚI. Există cianoză variabilă. Un impuls ventricular drept și un fior sistolic sunt adesea palpabile de-a lungul marginii sternului stâng. Un sunet de ejeție sistolic precoce, care este de origine aortică, poate fi auzit la marginea sternală inferioară stângă și la apex; al doilea zgomot cardiac este de obicei singur. Intensitatea și durata suflului de ejeție sistolic variază invers cu severitatea obstrucției subvalvare – opusul relației care există la pacienții cu stenoză de valvă pulmonară. Cu stenoză extremă a tractului de ieșire sau atrezie pulmonară și în timpul unui atac de hipoxemie paroxistică, nu poate fi detectat nici un suflu sau doar un suflu scurt și slab. Un suflu continuu ușor audibil pe partea anterioară sau posterioară a toracelui reflectă fluxul prin vasele colaterale aortopulmonare sau un canal.

DUPĂ CHIRURGIE PALIATIVĂ. Cianoză progresivă cu complicațiile sale poate rezulta din înrăutățirea obstrucției tractului de ieșire a ventriculului drept, stenoza treptată și ocluzia șunturilor aortopulmonare paliative sau dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (observată uneori după șunturile Waterston sau Potts). Pot apărea dilatarea progresivă a aortei ascendente și insuficiența aortică. Cianoză centrală și clubbing sunt invariabil prezente.

DUPĂ CHIRURGIE REPARATORIE. După repararea intracardiacă, mai mult de 85% dintre pacienți sunt asimptomatici la urmărire, deși testarea obiectivă va demonstra în general o reducere a performanței maxime la efort. Palpitațiile din aritmiile atriale și ventriculare și dispneea de efort din dilatarea progresivă a ventriculului drept secundară insuficienței pulmonare cronice sau obstrucției reziduale severe a tractului de ieșire a ventriculului drept apar la 10% până la 15% dintre pacienți în decurs de 20 de ani de la repararea inițială. De asemenea, pot fi prezente un anevrism de aortă ascendentă și o regurgitare aortică semnificativă de la o rădăcină aortică dilatată. Pot fi prezente o ridicare a ventriculului drept parasternal și un P2 moale și întârziat sau absent, cu un suflu diastolic scăzut din insuficiență pulmonară. Se pot auzi, de asemenea, un suflu de ejeție sistolic din obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept, un suflu diastolic ascuțit din insuficiență aortică și un suflu pansistolic de la o scurgere de plasture VSD.

TETRALOGIA FALLOT CU ATREZIE PULMONARĂ ȘI ARTERE COLATERALE AORTOPULMONARE MAJORE. Acest subgrup reprezintă una dintre cele mai mari provocări în gestionarea CHD. Scopul intervenției chirurgicale de unifocalizare este de a amalgama toate sursele de flux sanguin pulmonar și de a stabili o continuitate neobstrucționată între ventriculul drept și artera pulmonară, obținând în același timp o presiune normală în artera pulmonară și un sept ventricular închis. Când acest lucru nu este posibil, poate fi indicat un cateterism intervențional combinat și un abord chirurgical. Dilatarea cu balon și stentarea arterelor stenozate și a anastomozelor pot „reabilita” aportul segmentar și permit închiderea ulterioară a VSD sau, dacă este deja închis, poate reduce presiunea ventriculară drept (Video 62-52).

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. Deviația axei drepte cu hipertrofie ventriculară dreaptă și atrială dreaptă este frecventă. La adulții cu tetralogie reparată a lui Fallot, un bloc complet de ramură dreaptă după reparare a fost regula. Lățimea QRS poate reflecta gradul de dilatare a ventriculului drept și, atunci când este extrem (>180 milisecunde) sau rapid progresiv, poate fi un factor de risc pentru tahicardie ventriculară susținută și moarte subită.

Radiografia toracică. În mod caracteristic, un pacient nereparat are o inimă de mărime normală, în formă de cizmă (coeur en sabot), cu proeminență a ventriculului drept și o concavitate în regiunea tractului de flux ventricular drept subdezvoltat și a arterei pulmonare principale. Marcajele vasculare pulmonare sunt de obicei diminuate, iar arcu aortic poate fi pe partea dreaptă (25%). Aorta ascendentă este adesea proeminentă. După reparație, ventriculul drept este adesea proeminent, iar marginea stângă a inimii tinde să fie îndreptată de un tract de ieșire din ventricul drept dilatat.

Ecocardiografie (Fig. 62-23). Un diagnostic complet poate fi stabilit de obicei doar prin ecocardiografie Doppler. Studiul ar trebui să identifice VSD nealinat și nerestrictiv și aorta dominantă ($<50\%$ override), precum și prezența și gradul obstrucției tractului de ieșire a ventriculului drept (stenoză arterială infundibulară, valvulară și/sau pulmonară). Cateterismul cardiac este acum rar necesar înainte de intervenția chirurgicală corectivă. Excepția de la această regulă este atunci când sunt prezente surse suplimentare de flux sanguin pulmonar. La pacienții cu tetralogie reparată a lui Fallot, trebuie evaluate stenoza și regurgitația pulmonară reziduală, VSD reziduală, dimensiunea și funcția ventriculului drept și stâng, dimensiunea rădăcinii aortice și gradul de regurgitare aortică.

Cateterism cardiac și angiocardiografie. Deși ecocardiografia, MRA și CT rapid pot delimita prezența și cursul proximal al vaselor de sânge pulmonare, evaluarea preoperatorie a tetralogiei și atreziei pulmonare cu artere colaterale aortopulmonare majore include de obicei delimitarea aportului arterial la ambii plămâni prin cateterizare selectivă și angiografie pentru a arăta cursul și aportul segmentar din arterele pulmonare laterale și arterele colaterale centrale. Arterele colaterale aortopulmonare majore apar în general din aorta descendentă la nivelul bifurcației traheale.

VIDEO 62-52

Un copil mic cu tetralogie Fallot, atrezie pulmonară și stenoză semnificativă a conductei. Aici, un stent metalic gol expansibil cu balon este plasat printr-o tehnică de înveliș lung în interiorul conductei pentru a elimina stenoza.

Imagistica prin rezonanță magnetică. Obiectivele examinării RMN după repararea tetralogiei Fallot includ evaluarea cantitativă a volumelor ventriculare stângi și, în special, a volumelor

ventriculare drepte, a volumului vascular cerebral și a fracției de ejeție; imagistica a anatomiei tractului de ieșire ventricular drept (Fig. e62-3), arterelor pulmonare, aortei și colateralelor aortopulmonare; și cuantificarea insuficienței pulmonare, aortice și tricuspidiene.

Indicatii de interventie

COPII. Sugarii simptomatici sunt acum supuși unei reparații la orice vârstă, iar repararea electivă la sugarii asimptomatici în primele 6 luni este susținută de mulți. Acest lucru este adesea în detrimentul măririi plasturei transanular al tractului de ieșire ventricular drept, care este un factor de risc pentru reintervenția ulterioară. Hipoplazia marcată a arterelor pulmonare, dimensiunea corporală mică și prematuritatea sunt contraindicații relative pentru intervenția chirurgicală corectivă precoce, iar acești pacienți pot fi ameliorați cu succes prin dilatarea cu balon a tractului de flux ventricular drept (cu sau fără stenting) și arterelor pulmonare (Video 62-53).

ADULTI, NEOPERATI. Pentru adulții neoperați, reparația chirurgicală este în continuare recomandată deoarece rezultatele sunt îmbucurătoare și riscul operator este comparabil cu cel din seria pediatrică, cu condiția să nu fie prezentă o morbiditate coexistentă gravă.

PALIAT. Paliatia a fost rareori concepută ca o strategie de tratament permanent și majoritatea acestor pacienți ar trebui să fie supuși unei reparații chirurgicale. În special, pacienții paliati cu cianoză și eritrocitoză în creștere (de la stenoza șuntului treptat sau dezvoltarea hipertensiunii pulmonare), dilatarea ventriculului stâng sau formarea de anevrism în șunt trebuie să fie supuși unei reparații intracardiace cu îndepărtarea șuntului, cu excepția cazului în care s-a dezvoltat hipertensiune pulmonară ireversibilă.

REPARAT. Următoarele situații pot justifica intervenția după reparație: un VSD rezidual cu un șunt mai mare de 1,5:1; stenoză pulmonară reziduală (fie tractul de ieșire al ventriculului drept nativ, fie conducta valvulară dacă este prezentă) cu presiunea sistolică în ventricul drept de două treimi sau mai mult din presiunea sistemică; sau regurgitare pulmonară severă asociată cu dilatare sau disfuncție substanțială a ventriculului drept (adică, indicele volumului diastolic al ventriculului drept >150 până la 170 ml/m² sau o fracție de ejeție a ventriculului drept <45%), 47-49 intoleranță la efort sau aritmii susținute. Coexistența unei disfuncții ventriculare stângi substanțiale sau a unei durate QRS mai mare de 180 de milisecunde oferă un sprijin suplimentar atunci când sunt prezente alte indicații. Dezvoltarea aritmiilor cardiace majore crește în timp, cel mai frecvent flutter sau fibrilație atrială (prezentă la până la 20% dintre pacienți) sau tahicardie ventriculară susținută (prezentă la până la 14% dintre pacienți).⁵⁰ Prezența aritmiilor reflectă de obicei deteriorarea hemodinamică din partea dreaptă și/sau stângă a inimii și trebuie tratate în mod corespunzător.⁵⁰ Chirurgia este uneori necesară pentru

insuficiența aortică semnificativă asociată cu simptome sau dilatarea progresivă a ventriculului stâng și pentru mărirea rădăcinii aortice de 55 mm sau mai mare.⁵¹ Mărirea rapidă a unui anevrism al tractului de eflux al ventriculului drept necesită atenție chirurgicală.

Când o arteră coronară anormală traversează tractul de ieșire al ventriculului drept și împiedică un platur, un conduct extracardiac este plasat între ventriculul drept și artera pulmonară pentru a ocoli obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept. Un PFO sau secundum ASD poate fi închis. Leziunile suplimentare tratabile, cum ar fi VSD musculare, PDA și colaterale aortopulmonare, ar trebui, de asemenea, abordate în momentul intervenției chirurgicale.

Reoperarea este necesară la 10% până la 15% dintre pacienți după o intervenție chirurgicală reparatorie pe o perioadă de urmărire de 20 de ani. Pentru obstrucția persistentă a tractului de ieșire a ventriculului drept, se poate efectua rezecția stenozei infundibulare reziduale sau plasarea unui eflux ventricular drept sau a unui platur transanular, cu sau fără arterioplastie pulmonară. Ocazional, poate fi necesară o conductă valvulară extracardiacă. Înlocuirea valvei pulmonare (fie o homogrefă, fie o xenogrefă) este utilizată pentru a trata regurgitarea pulmonară severă. Anuloplastia valvei tricuspidiene concomitente poate fi efectuată pentru regurgitarea tricuspidiană moderată sau severă. Crioablația concomitentă poate fi efectuată în momentul intervenției chirurgicale pentru pacienții cu aritmii atriale sau ventriculare preexistente.

TRANSCATETER. Înlocuirea valvulară pulmonară percutanată (Videoclipurile 62-54 și 62-55) poate fi efectuată cu mortalitate similară și rezultate hemodinamice favorabile pe termen scurt și mediu, cu o morbiditate mai mică decât se întâmplă cu înlocuirea chirurgicală a valvei pulmonare, dar trebuie făcută numai în centrele pentru adulți CHD cu experiență în procedură. În prezent, aceste terapii sunt rezervate în primul rând pacienților cu conducte circumferențiale ventricul drept-artera pulmonară (adică, homogrefe, conducte valvulare) care măsoară 22 mm sau mai puțin, deși s-a efectuat înlocuirea valvei pulmonare transcateter în căile de evacuare ventriculare drepte native.⁵²

CARDIOVERTER-DEFIBRILATOR IMPLANTABLE. Selectarea candidaților adecvați pentru prevenția primară cu cardioverter-defibrilatoare (ICD) rămâne controversată. ICD-urile sunt probabil cele mai benefice la „pacienții cu risc ridicat” (de exemplu, sunt paliativ anterior, QRS > 180 milisecunde, tahicardie ventriculară inductibilă și disfuncție ventriculară stângă) și sunt poate cel mai bine rezervate celor cu un risc anual ridicat (>3,5% pe an) de moarte subită cardiacă. Când un pacient prezintă tahicardie ventriculară și nu

Acest nou-născut cu atrezie pulmonară și VSD a suferit dilatarea cu balon asistată de radiofrecvență a valvei pulmonare atretice. Din cauza stenozei recurente de flux, un stent a fost plasat în tractul de ieșire pentru a calma în continuare copilul până când a fost efectuată o intervenție chirurgicală electivă la vârsta de 5 luni.

VIDEO 62-54

În evaluarea posibilității de implantare a valvei pulmonare transcater, arterele coronare trebuie să fie la distanță de conductă atunci când sunt complet expandate de implant. În această secvență, artera coronară stângă este aderentă la peretele posterior al conductei și nu este candidată pentru implantarea valvei transcater.

VIDEO 62-55

Stenoza de conductă, observată în prima secvență de angiograme, s-a dezvoltat la un adolescent. O valvă pulmonară percutanată (Melody, Medtronic Inc., Minneapolis) a fost implantată și a dus la rezoluția gradientului și eliminarea regurgitației pulmonare.

care stă la baza leziunii hemodinamice semnificative, implantarea ICD trebuie considerată o măsură de prevenire secundară.⁵³

Rezultate intervenționale

Supraviețuirea globală a pacienților care au suferit o reparație chirurgicală inițială este excelentă, cu condiția ca VSD să fi fost închis și obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept să fi fost eliberată. A fost raportată o rată de supraviețuire la 25 de ani de 94%. Înlocuirea valvei pulmonare pentru insuficiența pulmonară cronică sau obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept după reparația intracardiacă inițială se poate face în siguranță cu o rată a mortalității de 2%.^{54,55} Înlocuirea valvei pulmonare, atunci când este efectuată pentru insuficiența pulmonară semnificativă, duce la îmbunătățirea toleranței la efort, precum și la remodelarea favorabilă a ventriculului drept.⁴⁹ Tahicardia ventriculară poate avea originea la locul ventriculotomiei drepte, din suturile plasturii VSD sau din tractul de ieșire al ventriculului drept. Pacienții cu risc crescut de moarte subită includ cei cu dilatare ventriculară dreaptă și o durată QRS de 180 milisecunde sau mai mult pe ECG. Disfuncția ventriculară stângă moderată până la severă este un alt factor de risc pentru moartea subită.^{50,53,56} Incidența raportată a morții subite este de aproximativ 5%, ceea ce reprezintă aproximativ o treime din decesele tardive în primii 20 de ani de urmărire.

Probleme de reproducere

Pacientele cu tetralogie reparată a lui Fallot pot trece în sarcină relativ în siguranță, cu o rată a evenimentelor cardiovasculare adverse cuprinsă între 8% și 17%^{35,56}; evenimentele adverse constau în principal în aritmii și înrăutățirea clasei NYHA din insuficiența cardiacă dreaptă.⁵⁷ Rezultatul urmașilor este legat de starea cardiovasculară a mamei înainte de sarcină, precum și de evenimentele cardiovasculare în timpul sarcinii. Femeile însărcinate cu tetralogie reparată a Fallot trebuie monitorizate cu atenție în timpul sarcinii.

Urmare

Toți pacienții ar trebui să aibă o monitorizare cardiologică de specialitate la fiecare 1 până la 2 ani.

Procedura Fontan—Leziuni care necesită. Următoarele patru secțiuni descriu leziuni tratate în mod obișnuit sau adesea cu o procedură Fontan, inclusiv atrezie tricuspidiană, sindromul hipoplazic al inimii stângi, ventricul dublu admis și izomerie. Procedura Fontan a devenit un termen generic folosit pentru a descrie o procedură chirurgicală paliativă care redirecționează întoarcerea venoasă sistemică direct către arterele pulmonare, fără a trece printr-un ventricul subpulmonar. Se efectuează la pacienții cu un ventricul „unic funcțional” sau când repararea intracardiacă biventriculară nu este posibilă, chiar dacă sunt prezenți doi ventriculi de dimensiuni bune. Deși fără îndoială imperfect, circuitul Fontan restabilește o circulație pulmonară-sistemică în serie prin îndepărtarea încărcăturii volumice cronice a ventriculului sistemic care susținea anterior un circuit paralel de circulații pulmonare și sistemice. Cea mai timpurie iterație a procedurii Fontan a fost o simplă conexiune „atriopulmonară” prin care atriul drept sau apendicele acestuia a fost anastomozat la arterele pulmonare. Din cauza problemelor pe termen lung de dilatare atrială, aritmie și tromboză, această procedură a fost abandonată în favoarea versiunilor superioare hemodinamice. La începutul anilor 1990 a fost introdusă procedura de anastomoză cavopulmonară totală sau tunel lateral Fontan. Ea a constatat dintr-o anastomoză cavopulmonară superioară directă, de la capăt la parte la alta (operație Glenn bidirecțională) în combinație cu o conexiune intra-atrială sau tub de conexiune a venei cave inferioare la partea inferioară a arterelor pulmonare confluențe. Mai recent, vena cavă inferioară a fost direcționată către arterele pulmonare printr-un conduct extracardiac, excluzând astfel complet atriul din circuit. Rămâne de văzut dacă aceste modificări vor avea efectul dorit de reducere a morbidității tardive, iar toți pacienții vor necesita o revizuire regulată și atentă în centre speciale.

Atrezie tricuspidiană (absența conexiune atrioventriculară dreaptă)

Morfologie. Atrezia tricuspidiană clasică este cel mai bine descrisă ca absența conexiunii AV drepte (Fig. 62-24 și 62-25A, B și vezi și Videoclipurile 62-22 și 62-23). În consecință, un ASD trebuie să fie prezent. Există de obicei hipoplazie a ventriculului drept morfologic, care comunică cu ventriculul dominant printr-un VSD. Pacienții pot fi împărțiți în cei cu conexiuni ventriculo-arteriale concordante și artere mari înrudite în mod normal (70%

până la 80% din cazuri) și cei cu conexiuni discordante, în care aorta ia naștere din ventriculul drept mic și este alimentată prin VSD. Leziunile asociate din ultimul grup includ stenoza subaortică și anomaliiile arcului aortic.

Fiziopatologia. Tabloul clinic și managementul sunt dominate de aspecte legate de conexiunile ventriculo-arteriale. Toți pacienții au „amestecare” de sânge atrial și, astfel, gradul lor de cianoză este guvernat de cantitatea de flux sanguin pulmonar și de saturația venoasă sistemică. Pacienții cu conexiuni ventriculo-arteriale concordante tind să fie mai cianozați (în funcție de dimensiunea VSD), în timp ce cei cu conexiuni discordante sunt mai roz și insuficiența cardiacă tinde să se dezvolte (deoarece circulația pulmonară neobstrucționată apare direct din ventriculul stâng). Unele sunt asociate cu

Electrocardiografie. Deviația axei stângi, mărirea atrială dreaptă și hipertrofia ventriculară stângă apar adesea. Mărirea atriului stâng poate fi prezentă dacă debitul pulmonar este ridicat.

Radiografia toracică. Apar de obicei situs solitudine, levocardie și un arc aortic pe partea stângă. Dimensiunea inimii și marcasele vasculare pulmonare variază în funcție de cantitatea de flux sanguin pulmonar. Trunchiul pulmonar principal este inaparent. Un arc aortic drept există la 25% dintre pacienți.

Ecocardiografie. Aceasta stabilește diagnosticul segmentar complet. Dimensiunea ASD, VSD și arcul aortic trebuie evaluate cu atenție.

Cateterismul cardiac. Cateterismul este rareori necesar pentru diagnosticul sau managementul inițial. Poate fi util să se evalueze gradul de stenoză subaortică (prin evaluarea modificării gradientului de presiune ventricul stâng la aortă în timpul efectuării unei provocări cu izoprenalină sau dobutamina) și este de obicei efectuat pentru a măsura presiunea și rezistența arterei pulmonare înainte de conexiunile venopulmonare.

Opțiuni de management

La cei cu conexiuni ventriculo-arteriale concordante și cianoză severă, se efectuează un șunt sistemic-pulmonar în primele 6 până la 8 săptămâni de viață, iar la copiii mai mari poate fi luată în considerare o procedură Glenn bidirecțională primară. La sugarii cu conexiuni arteriale discordante, paliția precocă variază de la bandarea arterei pulmonare pentru a reduce fluxul sanguin pulmonar la cei fără îngustare subaortică până la o procedură completă Norwood stadiul 1 la cei cu stenoză severă și o aortă și arcada ascendente hipoplazice.

Scopul paliției precocă este pregătirea pentru o procedură Fontan, care ar trebui efectuată numai atunci când există o funcție ventriculară bună, un flux sanguin sistemic neobstrucționat și o regurgitare minimă a valvei AV. Candidații pentru aceste proceduri corective trebuie să aibă, de asemenea, rezistență pulmonară scăzută, presiune medie în artera pulmonară mai mică de 15 mm Hg și artere pulmonare de dimensiuni adecvate.

Sindromul hipoplazic al inimii stângi

Definiție

Sindromul hipoplazic al inimii stângi este un termen generic folosit pentru a descrie un grup de anomalii cardiace strâns legate, caracterizate prin subdezvoltarea camerelor cardiace stângi în asociere cu atrezia sau stenoza orificiilor aortice și/sau mitrale și hipoplazia aortei. Termenul ar trebui să fie limitat la cei cu inimi conectate în mod normal și conexiuni AV și ventriculo-arteriale concordante. Sindromul hipoplazic al inimii stângi (fig. 62-26) se caracterizează prin flux sanguin sistemic dependent de conducte și, prin urmare, tinde să fie însoțit de simptome severe în prima săptămână de viață pe măsură ce apare constricția ductală. Netratată, boala este aproape uniform fatală în copilărie. În trecut, mulți sugari aveau colaps circulator acidotic sever, dar acest lucru devine mai puțin frecvent pe măsură ce screeningul ecografic fetal pentru anomalii cardiace devine mai general disponibil și de succes. Diagnosticul fetal permite livrarea planificată și instituirea terapiei cu prostaglandine de la naștere și acum s-a dovedit că reduce morbiditatea preoperatorie ulterioară și mortalitatea perioperatorie în timpul primei etape a reparației chirurgicale.

Fiziopatologia. Rămâne incert dacă sindromul hipoplazic al inimii stângi reflectă o boală miocardică primară sau este o consecință a unei anomalii structurale sau hemodinamice. Nu există nicio îndoielă că la unii pacienți o cardiomiopatie dilatată aparent izolată la începutul vieții fetale poate evolua (ca urmare a unei lipse ulterioare a creșterii ventricularului stâng) în sindromul inimii stângi hipoplazice mai târziu în gestație. Anomaliile structurale congenitale joacă, de asemenea, un rol semnificativ. Acest lucru este exemplificat prin efectul stenozei valvulare izolate în producerea unui continuum de sindrom al inimii stângi hipoplazice până la stenoza aortică critică cu un ventricul stâng de dimensiuni normale. Prin urmare, sindromul inimii stângi hipoplazice este probabil de origine multifactorială.

Caracteristici clinice

Diagnosticul trebuie luat în considerare la orice sugar cu debut brusc al colapsului circulator și acidoză lactică severă. Astfel, trebuie diferențiat de sepsisul neonatal și de tulburările metabolice. Până

exclus, orice copil cu această constatare ar trebui tratat cu prostaglandine, care poate avea un efect dramatic pozitiv dacă există o anomalie cardiacă subiacentă și un efect redus dacă nu există.

marcajele.

Ecocardiografie (Fig. e62-4). Ecocardiografia transversală oferă un diagnostic segmentar complet. În forma sa clasică, cavitatea ventriculară stângă este mică, cu o valvă mitrală diminuată. Miocardul poate fi subțire sau de grosime normală, dar endocardul este de obicei îngroșat, în concordanță cu fibroelastoza endocardică. Pot exista comunicații fistuloase între cavitatea ventriculară stângă și arterele coronare, o caracteristică mult mai probabilă atunci când valva mitrală este mai permeabilă decât atretică. Rădăcina aortică este în general

diminutivă, mai mică de 4 până la 5 mm în diametru la nivelul sinusurilor Valsalva și îngustată în porțiunea sa ascendentă. Arcul aortic este de obicei mai mare, dar coarctăția juxtaductală este adesea prezentă. Dimensiunea canalului variază în funcție de tratament, iar evaluarea acestuia și a mărimii comunicării interatriale este crucială pentru management. Poate exista desaturare profundă și dispariție rapidă (din cauza unei combinații de flux sanguin pulmonar redus și edem pulmonar) la copiii cu sept atrial intact sau PFO restrictiv.

Opțiuni de management

Tratamentul precoce cu prostaglandine este obligatoriu. Cele văzute inițial în șoc necesită paralizie, ventilație mecanică și suport inotrop. Esențial pentru gestionarea acestor pacienți este întreținerea

Boli cardiace congenitale

FIGURA e62-4 Vedere pe axa lungă a ventriculului stâng (LV) și aortei (AO) în sindromul hipoplazic al inimii stângi. Observați fibroelastoza endocardică asociată în specimen.

flux sanguin pulmonar și sistemic echilibrat. Debitul cardiac este fix și este distribuit în funcție de mărimea relativă a rezistenței vasculare sistemice și pulmonare. Astfel, sunt necesare frecvent măsuri de creștere a rezistenței pulmonare (prin impunerea hipercapniei sau hipoxie alveolară) și reducerea rezistenței sistemice (folosind vasodilatatoare).

TRATAMENT CHIRURGICAL. Managementul chirurgical în etape oferă acum o ameliorare pe termen lung pentru majoritatea pacienților cu sindrom hipoplazic al inimii stângi. Prima etapă, denumită adesea procedura Norwood, are acum multe versiuni, dar esența ei este crearea unei comunicări neobstrucționate între ventriculul drept și o aortă neobstrucționată. Conexiunea ventricular-aortică dreaptă se realizează prin conexiune directă între trunchiul pulmonar proximal secționat și aorta ascendentă, de obicei cu un plasture care se extinde în jurul arcului aortic mărit. Fluxul sanguin pulmonar este stabilit printr-un șunt sistemic-pulmonar sau

prin conducta mai recent introdusă de la ventricul drept la artera pulmonară. PDA-ul este legat și se creează o comunicare interatrială mare. Rezultatele timpurii ale acestei proceduri au fost slabe, dar ratele de supraviețuire mai mari de 85% au fost publicate recent. Variațiile instituționale, mortalitatea pe intervale și cele nepotrivite pentru a trece la stadiul 2 trebuie totuși luate în considerare, iar în unele centre operația preferată este transplantul cardiac.

Etapa 2 constă dintr-o conexiune dintre vena cava superioară și artera pulmonară (procedura Glenn bidirecțională) sau un hemi-Fontan (încorporând acoperișul atrului în anastomoza arterei pulmonare). Aceasta se realizează la aproximativ 6 luni ca pas intermediar înainte de etapa 3, o operație Fontan. O inovație mai nouă este așa-numita procedură hibridă prin care, în prima etapă, fiecare arteră pulmonară este bandată separat și apoi, pentru a menține permeabilitatea ductală, un stent este plasat de către cardiologul intervențional, fie direct prin artera pulmonară principală, împreună cu chirurgul, fie percutanat. A doua etapă combină anastomoza aortopulmonară chirurgicală cu procedura Glenn bidirecțională. Rămâne de văzut dacă această abordare conferă un avantaj de supraviețuire sau fiziologic.

Probleme pentru adulți

Supraviețuitorii primelor încercări de ameliorare în scenă Norwood intră acum în viața adultă. Problemele lor sunt probabil comune pentru toți supraviețuitorii târzii ai paliației Fontan cu un ventricul drept sistemic.

Ventricul cu dublu intrare

Definiție

O conexiune cu dublă intrare cade sub umbrela conexiunilor AV univentriculare. Aceste inimi sunt definite ca având mai mult de 50% din fiecare joncțiune AV conectată la un ventricul dominant. În practică, aceasta înseamnă, de obicei, că întreaga joncțiune alternativă și mai mult de 50% sunt conectate fie la un ventricul stâng, fie la un ventricul drept. Când este prezentă o joncțiune comună, mai mult de 75% din joncțiune trebuie să fie conectată la ventriculul dominant.

Morfologie. La aproximativ 75% dintre pacienți, ventriculul dominant este un ventricul stâng care este separat de ventriculul drept printr-un VSD. În 20% ventriculul dominant este un ventricul drept, iar ventriculul mic, incomplet, are morfologie apicală a ventriculului stâng. În doar 5% din cazuri există cu adevărat un singur ventricul în masa ventriculară. Cu un ventricul stâng cu dublă intrare, cea mai frecventă conexiune ventriculo-arterială este discordante. Astfel, aorta ia naștere din ventriculul drept mic și este alimentată prin VSD, iar artera pulmonară, în general, neobstrucționată, provine din ventriculul stâng. Anomaliile aortice și ale arcului aortic sunt frecvente la acești pacienți.

Fiziopatologia. Fiziologia circulatorie de bază a unui ventricul stâng cu dublă intrare este identică cu cea a atreziei tricuspide. Are loc o amestecare comună a sângelui venos sistemic

și pulmonar, iar sângele este apoi ejectat din ventriculul stâng în artera pulmonară (cu conexiuni discordante) sau în aortă (cu conexiuni concordante). În prima, sângele trebuie să treacă prin VSD pentru a obține ieșire în aortă. Stenoza subaortică, hipoplazia aortică și anomaliile arcului sunt, prin urmare, frecvente. Cu un ventricul drept cu dublă intrare, pacienții cu conexiuni ventriculo-arteriale concordante prezintă un risc deosebit de obstrucție sistemică a fluxului de ieșire. Una sau ambele dintre cele două valve AV (dacă sunt prezente) pot fi stenotice, atretice sau regurgitante. În aceste circumstanțe integritatea septului atrial devine importantă. Dacă este prezentă o obstrucție a fluxului atrial stâng sau drept, va fi necesară o septectomie sau septostomie.

Caracteristici clinice

Când fluxul sistemic este redus în mod critic, sugarii pot fi dependenți de conducte și au șoc acid. În schimb, atunci când fluxul sanguin pulmonar este redus, poate fi prezentă cianoză severă sau fluxul sanguin pulmonar dependent de canal. Este posibil ca alți pacienți să nu fie văzuți inițial în perioada neonatală și insuficiența cardiacă se va dezvolta din cauza fluxului sanguin pulmonar crescut. Pacienții sunt gestionați cu aceiași algoritmi chirurgicali ca și cei cu atrezie tricuspidiană și, prin urmare, vor fi supuși în cele din urmă unei operații Fontan. Problemele lor clinice sunt tipice pentru orice pacient după această procedură.

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. Constatările la ECG sunt foarte variabile. Este de așteptat o hipertrofie ventriculară adecvată ventriculului dominant.

Radiografia toracică. Acest lucru este la fel de variabil și rareori diagnostic.

Ecocardiografie (Fig. 62-27 și vezi și Videoclipurile 62-11 până la 62-13). Un diagnostic segmentar complet ar trebui să fie posibil la toți pacienții. O atenție deosebită trebuie acordată definirii anomaliilor valvei AV și prezenței și anatomiei oricărei obstrucții subaortice. Acest lucru se poate dezvolta, chiar dacă nu este prezent la naștere și ar trebui să facă parte din supravegherea de rutină a acestor pacienți.

Indicatii si optiuni de interventie

Supraviețuirea fără intervenție poate fi prelungită, dar în detrimentul creșterii cianozei (când fluxul sanguin pulmonar este restricționat) sau al bolii vasculare pulmonare (când fluxul sanguin pulmonar nu este restricționat). Cei născuți cu flux sanguin sistemic restricționat necesită o intervenție chirurgicală urgentă și, de obicei, sunt supuși unei reparații de tip Norwood pentru a stabili valva pulmonară ca tract de evacuare sistemic neobstrucționat. Bandarea arterei pulmonare este oferită numai sugarilor cu supracirculație pulmonară, insuficiență cardiacă și flux sistemic neobstrucționat. Ulterior, și uneori ca procedură primară, o anastomoză Glenn bidirecțională este efectuată ca preludiu la o procedură Fontan.

Izomerie

Definiție

În scopul ilustrării manifestărilor cardiace, izomerismul descrie situația în care ambele apendice atriale au caracteristici anatomice stângi sau drepte (adică apendicele atriale stângi bilaterale drepte sau bilaterale).

Morfologie. Experții au făcut multe încercări de a descrie inimile cu anomalii complexe în situsul visceral și atrial prin care se pierde lateralizarea normală. Termeni precum heterotaxie, asplenie și polisplenie nu reușesc să descrie în mod adecvat nici manifestările viscerale sau cardiace cu suficientă precizie. Apendicele atriului stâng se caracterizează prin forma sa tubulară și mușchii pectinați limitați la apendice. Mușchii pectinați ai apendicelui atrial drept triunghiular se extind de la joncțiunea sa largă cu atriul până în jurul vestibulului sau joncțiunii AV. Astfel, dispunerea atriilor (fie ea obișnuită, imagine în oglindă, izomerie dreaptă sau stângă) poate fi definită independent de anatomia venoasă.

În izomeria stângă nu este neobișnuit să existe o conexiune AV biventriculară cu joncțiuni AV separate. O joncțiune comună (cu un defect de sept AV) este observată în aproximativ 30% din cazurile de izomerie stângă și în mai mult de 90% din inimile cu izomerie dreaptă. Conexiunile ventriculo-arteriale concordante predomină în izomeria stângă, iar un ventricul drept cu dublă evacuare cu o aortă anterioară este observat cel mai frecvent la cei cu izomerie dreaptă. Conexiunile venoase sunt variabile. Aceste variații afectează semnificativ managementul clinic și intervențional al acestor pacienți.

Izomeria apendicelor atriale drepte

CARACTERISTICI CLINICE. „Dreapta” bilaterală are ca rezultat un model de anomalii viscerale uneori descrise ca sindrom de asplenie. Ficatul este pe linia mediană, ambii plămâni sunt trilobați cu bronhii scurte simetric pe radiografie toracică, iar splina este hipoplazică sau absentă. Acesta din urmă impune imunizarea împotriva infecției pneumococice și profilaxia continuă cu penicilină împotriva sepsisului gram-pozitiv. Diagnosticul poate fi dedus din modelul bronșic de pe radiografia toracică, dar cel mai adesea este stabilit prin ecocardiografie transversală din cauza dezvoltării precoce a CHD severă. Scanarea abdominală arată aranjamentul ipsilateral al aortei și o venă cavă anterioară inferioară. Anatomia intracardiacă este cel mai adesea cea a unui defect de sept AV cu grade variate de dominanță a ventriculului drept, iar un ventricul drept asociat cu dublu orificiu cu o aortă anterioară și stenoză sau atrezie subpulmonară este frecvent prezent. Astfel, cianoza este cea mai frecventă constatare. Vena cavă inferioară se poate conecta la oricare dintre atriul drept, iar venele cave superioare sunt adesea lateralizate și separate. Drenajul venos pulmonar este crucial pentru caracteristicile și rezultatul acestor copii. Prin definiție, venele pulmonare drenează anormal către unul sau altul din atriul drept, dar acesta este adesea indirect și/sau obstrucționat. Repararea adecvată a acestora din urmă este fundamentală pentru a obține un rezultat bun la acești copii, care în cele din urmă necesită o procedură Fontan aproape uniform.

OPȚIUNI DE MANAGEMENT ȘI REZULTATE. Paliția inițială este de obicei direcționată către reglarea fluxului sanguin pulmonar și tratarea anomaliilor conexiunii venoase pulmonare. Ulterior, acești pacienți (chiar și atunci când au ventriculi de dimensiuni egale) sunt tratați de-a lungul unui algoritm Fontan, deoarece repararea unui defect septal AV complet în stabilirea conexiunilor ventriculo-arteriale anormale este dificilă sau imposibilă din punct de vedere tehnic. Astfel se efectuează o anastomoză cavopulmonară superioară unilaterală sau bilaterală la aproximativ 6 luni, urmată când este posibil de o procedură Fontan la vârsta de 2 până la 4 ani.

Rezultatul pe termen lung al intervenției chirurgicale pentru izomeria dreaptă, totuși, a fost slab. Paliția precoce îmbunătățită și o abordare în etape îndreptată către procedura Fontan au condus la rezultate îmbunătățite. Prognosticul pentru acești sugari, în special cei cu obstrucție la întoarcerea venoasă pulmonară, trebuie să rămână precaut.

Izomeria apendicelor atriale stângi

CARACTERISTICI CLINICE. Acești pacienți au „stânga” bilateral. Prin urmare, au doi plămâni stângi și bronhii, tind să aibă polisplenie și au frecvent mal rotație a intestinului. Anomaliile cardiace tind să fie mai puțin severe decât cele ale izomeriei drepte. Acești pacienți sunt deosebit de predispuși la dezvoltarea aritmiilor atriale deoarece nodul sinoatrial normal este o structură atrială dreaptă și este de obicei absent la acești pacienți. ECG arată adesea o axă a undei P anormală sau un stimulator cardiac rătăcitor. Poate apărea și blocul cardiac complet. Diagnosticul anatomic se stabilește în general prin ecocardiografie. Vasele mari abdominale sunt atât la dreapta, cât și la stânga coloanei vertebrale, la fel ca în izomeria dreaptă, dar în izomeria stângă vena este o venă azygos posterioară care continuă să se conecteze la o venă cavă superioară stângă sau dreaptă. Vena cavă inferioară intrahepatică este absentă în 90%, iar în astfel de circumstanțe venele hepatice drenează direct în atri. Conexiunea venoasă pulmonară trebuie definită cu precizie înainte de orice intervenție chirurgicală. Malformațiile arteriovenoase pulmonare sunt întâlnite nu de puține ori la pacienții cu izomerie stângă. Aceste malformații pot duce la cianoză la pacienții neoperați sau operați. Anatomia intracardiacă variază de la normal la complex. Din nou, defectul de sept AV (parțial și complet) este suprareprezentat, dar cu dezechilibru ventricular mai puțin frecvent și anomalii ale conexiunii ventriculo-arteriale.

OPȚIUNI DE MANAGEMENT. Reparația biventriculară este realizată la mulți mai mulți dintre acești pacienți, deși cu necesitatea unei intervenții chirurgicale complexe cu deflector atrial pentru a separa întoarcerea venoasă sistemică și cea pulmonară. Rezultatul pe termen lung la pacienții cu izomerie stângă este, prin urmare, mult mai bun decât la cei cu izomerie dreaptă. Problemele sunt mult asemănătoare cu cele legate de tipul de intervenție chirurgicală, dar monitorizarea pentru aritmie trebuie să fie și mai intensă decât de obicei.

Pacientul Fontan (Fig. 62-28A, B)

Fundal

După cum s-a afirmat în introducerea acestei secțiuni, natura incertă a circulației Fontan și frecvența eșecului acesteia impun ca toți pacienții să fie monitorizați în mod regulat într-un centru specializat pentru CHD, iar simptomele noi ar trebui să determine reevaluarea precoce într-un astfel de centru.

De la descrierea sa pentru managementul chirurgical al atreziei tricuspide în 1971, procedura Fontan a devenit tratamentul chirurgical paliativ definitiv atunci când repararea biventriculară nu este posibilă. Principiul este devierea returului venos sistemic direct către arterele pulmonare fără a trece printr-un ventricul subpulmonar. De-a lungul anilor, au fost descrise și efectuate multe modificări ale procedurii originale, și anume conexiune atriopulmonară directă, conexiune cavopulmonară totală și un conduct extracardiac. Fenestrarea (4 până la 5 mm în diametru) a circuitului Fontan în atriul stâng este uneori efectuată la pacienții cu risc ridicat în momentul intervenției chirurgicale pentru a permite șuntarea și decompimarea de la dreapta la stânga a circuitului Fontan.

Fiziopatologia. Creșterea presiunii venoase centrale și reducerea debitului cardiac (uneori în repaus, dar întotdeauna în timpul efortului) sunt consecințe inevitabile ale procedurii Fontan. Micile modificări adverse ale funcției ventriculare (în special diastolică), eficiența circuitului (rezistență pulmonară crescută, obstrucție, tromboză) sau debutul aritmiei pot duce la o deteriorare simptomatică majoră.

Deși este rezonabil să descriem pacienții după procedura Fontan ca existe într-o formă de insuficiență cardiacă cronică (deoarece presiunea lor atrială dreaptă trebuie să fie ridicată), acest lucru se datorează rareori disfuncției sistolice marcate. Într-adevăr, o mică creștere a presiunii diastolice ventriculare poate fi mult mai dăunătoare. Astfel, poate fi incorect să se trateze acești pacienți cu medicamente tradiționale pentru insuficiență cardiacă. În două studii randomizate, oarbe, controlate cu placebo, inhibarea ECA nu a reușit să îmbunătățească funcția ventriculară⁵⁸ sau performanța funcțională, iar unii indici s-au înrăutățit.

Circulațiile Fontan mai „raționalizate” (anastomoză cavo-pulmonară totală, conductă extracardiacă) care exclud atriul drept din circulație au proprietăți fluidodinamice și performanțe funcționale îmbunătățite. Obstrucție fizică la oricare sau la toate anastomozele chirurgicale, arterele pulmonare distale sau

vene pulmonare (adesea secundare compresiei de către atriul drept dilatat) reduce însă eficiența circulatorie. În mod similar, rezistența arteriolară pulmonară crescută are efecte adverse deoarece rezistența vasculară pulmonară este cel mai mare contributor la afectarea întoarcerii venoase și creșterea presiunii venoase. Se știe relativ puține despre rezistența vasculară pulmonară târziu după procedură, dar s-a dovedit că este crescută la un număr semnificativ de pacienți și că este reactivă la oxidul nitric inhalat, sugerând astfel disfuncția endotelială pulmonară.

Recent, efectele benefice asupra performanței la efort au fost demonstrate cu tratamentul cu bosentan⁵⁹ și sildenafil⁶⁰, dar acest lucru rămâne să fie confirmat în studii mai mari.

Caracteristici clinice

Majoritatea pacienților (=90%) sunt în clasa funcțională I până la II la 5 ani de urmărire după o procedură Fontan. Deteriorarea progresivă a stării funcționale în timp este regula. Sunt frecvente aritmiile supraventriculare, cum ar fi tahicardia atrială, flutterul și fibrilația. Examenul fizic la un pacient altfel necomplicat evidențiază un puls venos jugular crescut, de obicei nepulsatil, un apex liniștit, un S₁ normal și un singur S₂ (artera pulmonară fiind legată). Un suflu cardiac nu ar trebui să fie prezent, iar identificarea unui suflu poate sugera prezența regurgitării valvei AV sistemice sau a obstrucției subaortice. Edemul generalizat și ascita pot fi un semn al enteropatiei cu pierdere de proteine (vezi mai târziu).

Complicații și sechele

ARITMIE. Deși adesea asociate cu declin simptomatic marcat, aritmiile atriale tind să reflecte consecințele anomaliilor funcției ventriculare și ale eficienței circulatorii descrise mai devreme. Atriul drept masiv dilatat după o conexiune atriopulmonară este frecvent asociat cu flutter și fibrilație atrială (în 15% până la 20% la 5 ani de urmărire). Flutterul sau fibrilația atrială prezintă o morbiditate semnificativă⁶¹, poate fi asociată cu o deteriorare hemodinamică profundă și necesită asistență medicală promptă. Combinația de incizii atriale și linii de sutură multiple la momentul intervenției chirurgicale Fontan împreună cu creșterea presiunii și dimensiunii atriale drepte explică probabil incidența mare a aritmiilor atriale la astfel de pacienți. Pacienții cu risc mai mare pentru tahiaritmii atriale sunt cei care au suferit o intervenție chirurgicală la o vârstă mai înaintată și au avut funcție ventriculară slabă, regurgitare sistemică a valvei AV sau presiune arterială pulmonară crescută. S-a sugerat că excluderea atriului drept ca urmare a presiunii venoase sistemice crescute (ca în conexiunile cavopulmonare totale sau în conductele extracardice) duce la o scădere a incidenței aritmiilor atriale.⁶² Acest beneficiu aparent se poate datora, totuși, exclusiv duratei mai scurte de urmărire la acest grup de pacienți. Disfuncția nodului sinusal și blocul cardiac complet pot apărea și necesită inserarea stimulatorului cardiac.

TROMBOZA ȘI AVC. Incidența raportată a complicațiilor tromboembolice în circuitul Fontan variază de la 6% la 25%, în funcție de metoda de diagnosticare utilizată și de durata urmăririi. Formarea trombilor poate fi legată de prezența aritmiilor supraventriculare, a dilatației atriale drepte, a „fumului” atriului drept și a materialului artificial utilizat pentru construirea circuitului Fontan. De asemenea, a fost descrisă embolia arterială sistemică la pacienți cu și fără circuit Fontan fenestrat. Deficitul de proteină C a fost raportat la acești pacienți și poate explica în parte tendința lor pentru tromboembolism. Există o dezbatere continuă cu privire la rolul anticoagulării, al terapiei antiplachetare sau al ambelor în managementul pe termen lung al acestor pacienți⁶³, dar majoritatea primesc o formă de terapie.

ENTEROPATIE CU PIERDERE DE PROTEINE. Enteropatia cu pierdere de proteine, definită ca pierdere severă de proteine serice în intestin, apare la 4% până la 13% dintre pacienți după o procedură Fontan.⁶⁴ Pacienții au edem generalizat, ascită, revărsat pleural și/sau diaree cronică. Se crede că enteropatia cu pierdere de proteine rezultă în principal din presiunea venoasă sistemică crescută cronic, care provoacă limfangiectazie intestinală, cu pierdere consecutivă de albumină, proteine, limfocite și imunoglobuline în tractul gastrointestinal. Diagnosticul este confirmat prin găsirea unui nivel scăzut al albuminei și proteinelor serice, a unui nivel scăzut al alfa1-antitripsinei în plasmă și a numărului de limfocite și, cel mai important, un clearance al scaunului ridicat al alfa1-antitripsinei. Are un prognostic sumbru, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 46% până la 59%.

COMPRESIA/OBSTRUCȚIA VENEI PULMONARE DREPT. Obstrucția sau compresia venei pulmonare drepte poate apărea ca urmare a măririi atriului drept sau a deflectorului atrial bombat în atriul stâng și poate duce la o spirală vicioasă de creștere a presiunii arterei pulmonare cu dilatarea suplimentară a atriului drept.

OBSTRUCȚIE FONTAN. Stenoza" sau obstrucția parțială a conexiunii Fontan duce la intoleranță la efort, tahiaritmii atriale și insuficiență cardiacă pe partea dreaptă. Obstrucția totală bruscă (de obicei trombotică) se poate manifesta ca moarte subită (Video 62-56).

DISFUNȚIA VENTRICULARĂ ȘI REGURGITAȚIA VALVULARĂ. Deteriorarea progresivă a funcției ventriculare sistemice, cu sau fără regurgitare progresivă a valvei AV, este frecventă. Pacienții cu ventricul drept sistemic morfologic se pot descurca mai puțin bine decât cei cu ventricul stâng morfologic.

DISFUNȚIE HEPATICĂ. Nivelurile ușor crescute ale transaminazelor hepatice secundare congestiei hepatice sunt frecvente, dar rareori importante din punct de vedere clinic.⁶⁵ Ciroza cauzată de hipertensiunea venoasă cronică este din ce în ce mai recunoscută și trebuie inițiată monitorizarea complicațiilor cirozei.⁶⁶

CIANOZĂ. Agravarea cianozei poate fi legată de înrăutățirea funcției ventriculare, de dezvoltarea canalelor colaterale venoase care drenează în atriul stâng sau de dezvoltarea pulmonară.

O tânără cu o modificare Bjork a procedurii Fontan (conductă atrială dreaptă-ventriculară dreaptă – nevalvată) s-a plâns de intoleranță la efort. S-a descoperit că ea avea stenoză de arteră pulmonară stângă și o conductă de regurgitare liberă. Artera pulmonară stângă a fost tratată cu un stent și conducta a fost tratată cu o valvă Melody (Medtronic Inc., Minneapolis).

malformații arteriovenoase (mai ales dacă o procedură Glenn clasică rămâne ca parte a circulației Fontan). La pacienții Fontan cu ciroză poate să apară sindromul hepatopulmonar.⁶⁷

Investigații de laborator

Electrocardiografie. Pot fi prezente ritmul sinusal, flutterul atrial, ritmul joncțional sau blocul cardiac complet. Complexul QRS reflectă anomalia cardiacă de bază. La pacienții cu atrezie tricuspidiană, deviația axei stângi este normă. La pacienții cu inimi univentriculare, modelul de conducere variază foarte mult și depinde de morfologia și poziția relativă a camerei rudimentare.

Radiografia toracică. O ușoară bombare a marginii inferioare drepte a inimii de la atriul drept dilatat este adesea observată la pacienții cu o conexiune atriopulmonară.

Ecocardiografie. Trebuie căutată prezența sau absența stazei atriale drepte, a trombului, a permeabilității unei fenestrări și a obstrucției circuitului Fontan. Modelele de flux bifazic și trifazic al venei cave superioare și inferioare și ale arterei pulmonare sugerează un flux neobstrucționat în circuitul Fontan, în timp ce un gradient mediu între circuitul Fontan și artera pulmonară de 2 mm Hg sau mai mare poate reprezenta o obstrucție semnificativă. Evaluarea fluxului venos pulmonar este importantă în detectarea obstrucției venei pulmonare (venă pulmonară dreaptă > venă pulmonară stângă) cauzată uneori de un atriu drept mărit. Evaluarea concomitentă a funcției ventriculare sistemice și regurgitarea valvei AV poate fi realizată cu ușurință. ETE poate fi necesară dacă vizualizarea anastomozei Fontan este inadecvată sau pentru a exclude trombul în atriul drept.

Imagistica prin rezonanță magnetică. Obiectivele RMN la pacienții cu Fontan includ evaluarea căilor de la venele sistemice la arterele pulmonare pentru obstrucție și tromb; detectarea fereștii sau scurgerii deflectorilor Fontan; evaluarea venelor pulmonare pentru compresie; evaluarea volumului ventricular sistemic, a masei și a fracției de ejeție; imagistica tractului de ieșire ventricular sistemic pentru obstrucție; și evaluarea cantitativă a valvelor AV și semilunare pentru regurgitare și aorta pentru obstrucție sau anevrism și evaluarea vaselor colaterale aortopulmonare, venoase sistemice sau venoase sistemice-pulmonare.

Cateterismul diagnostic. Cateterizarea cardiacă completă este recomandată dacă este planificată o reintervenție chirurgicală sau dacă nu se obține o evaluare adecvată a hemodinamicii prin mijloace neinvazive.

Opțiuni de management și rezultate

Selectarea pacientului pentru procedura Fontan este de cea mai mare importanță și are un impact major asupra rezultatului clinic. Rata de supraviețuire pe termen lung la candidații „ideali” este de 81% la 10 ani, față de 60% până la 71% la „toți veniți”. Moartea apare mai ales din cauza insuficienței cardiace congestive și aritmii atriale. Procedura Fontan rămâne o procedură paliativă, nu curativă. O abordare mai radicală a unei circulații Fontan atriopulmonare eșuate, inclusiv revizuirea chirurgicală a circuitului la un conduct

extracardiac în combinație cu o procedură Cox-maze și, frecvent, inserarea simultană a stimulatorului cardiac epicardic, s-a dovedit recent că oferă o bună paliativă timpurie și mijlocie. În cele din urmă, transplantul cardiac poate fi necesar de unii dintre acești pacienți, deși rezultatele sunt mai puțin favorabile la astfel de pacienți.^{9,10}

ARITMIILE. Tahiaritmiile atriale sunt destul de dificil de gestionat și ar trebui să ridice rapid gândul la terapia pe termen lung cu warfarină. Când este prezent flutterul sau fibrilația atrială, trebuie căutată întotdeauna o cauză hemodinamică subiacentă și, în special, obstrucția circuitului Fontan trebuie exclusă. Trebuie făcute încercări prompte de a restabili ritmul sinusal. Medicamentele antiaritmice, singure sau combinate cu un dispozitiv de stimulare antitahicardică epicardică și tehnicile de ablație cu cateter cu radiofrecvență au avut un succes limitat. Conversia chirurgicală de la un Fontan atriopulmonar la o conexiune cavopulmonară totală cu terapia concomitentă de crioablație atrială în momentul intervenției chirurgicale a fost raportată cu succes bun pe termen mediu. Poate fi necesară inserarea stimulatorului cardiac epicardic pentru disfuncția nodului sinusal și/sau blocul cardiac complet. Stimularea secvențială AV epicardică trebuie utilizată ori de câte ori este posibil.

TERAPIA ANTICOAGULANTA. Utilizarea anticoagulării profilactice pe termen lung este controversată.⁶³ Experții recomandă anticoagularea pacienților cu antecedente de aritmii documentate, fenestrare în conexiunea Fontan sau substanțe de contrast spontan (fum) în atriul drept la ecocardiografie. Pentru trombul stabilit, a fost descrisă terapia trombolitică versus îndepărtarea chirurgicală a cheagului și conversia circuitului Fontan, ambele cu rate ridicate de mortalitate (Video 62-57).

ENTEROPATIE CU PIERDERE DE PROTEINE. Modalitățile de tratament includ o dietă cu trigliceride cu lanț mediu, săracă în grăsimi, bogată în proteine, pentru a reduce producția limfatică intestinală; infuzii de albumină pentru creșterea presiunii osmotice intravasculare; și/sau introducerea de diuretice, agenți de reducere a postîncălcării și agenți inotropi pozitivi pentru a scădea presiunea venoasă centrală. Cel mai adesea aceste terapii sunt ineficiente și nu ar trebui continuate, dacă într-adevăr sunt încercate deloc. Au fost de asemenea susținute intervenții pe bază de cateter, cum ar fi dilatarea cu balon a obstrucției căii sau crearea unei fenestrări atriale, precum și intervenții chirurgicale, de la conversia sau eliminarea circuitului Fontan la transplantul cardiac. Alte modalități de tratament care se pare că sunt eficiente includ heparina subcutanată, tratamentul cu octreotidă și terapia cu steroizi. Toate terapiile au o rată de eșec similară de aproximativ 50%.

COMPRESIA/OBSTRUCȚIA VENEI PULMONARE DREPT. Când este semnificativ hemodinamic, se poate recomanda conversia Fontan la o conexiune cavopulmonară totală sau un conduct extracardiac.

OBSTRUCȚIE FONTAN. Se recomandă revizuirea chirurgicală a unui atriu drept obstrucționat la artera pulmonară sau la conexiunea venelor cave superioare și inferioare la artera pulmonară, de obicei la un circuit Fontan extracardiac. Alternativ,

angioplastia cu balon cu sau fără stentare poate fi utilizată atunci când este adecvat și fezabil (Videoclipurile 62-58 și 62-59).

INSUFICIENTA VENTRICULARA SI REGURGITAREA VALVULARA. Inhibitorii ECA au un beneficiu nedovedit⁵⁸, nu par să sporească capacitatea de efort și pot determina deteriorarea clinică la pacienții cu Fontan. Pacienții cu regurgitare sistemică a valvei AV pot necesita repararea sau înlocuirea valvei AV. Transplantul cardiac trebuie, de asemenea, luat în considerare.

CIANOZĂ. În cadrul unui circuit Fontan fenestrat, se poate încerca închiderea chirurgicală sau, de preferință, transcateter a fenestrației. Fistulele arteriovenoase pulmonare de la un șunt Glenn clasic pot fi îmbunătățite prin conversia chirurgicală la o conexiune Glenn bidirecțională.

Probleme de reproducere

Debitul cardiac destul de fix și starea de flux scăzut a unui circuit Fontan fac sarcina destul de problematică la aceste paciente. Complicațiile cardiovasculare, inclusiv aritmiile și congestia venoasă, precum și complicațiile obstetricale, cum ar fi travaliul prematur și întârzierea creșterii intrauterine⁶⁸, impun o abordare multidisciplinară de echipă de sarcină cu risc ridicat pentru gestionarea acestor paciente odată ce sunt gravide.

Urmare

Se recomandă o urmărire atentă și expertă, cu o atenție deosebită funcției ventriculare și regurgitarea valvulară AV sistemică. Dezvoltarea tahiaritmiei atriale ar trebui să instige la căutarea unei posibile obstrucții la anastomoza Fontan, obstrucție a venei pulmonare drepte sau tromb în atriul drept. Unele instituții au dezvoltat clinici Fontan multidisciplinare pentru a promova atât cercetarea clinică, cât și îngrijirea pacientului.

Conexiune venoasă pulmonară anormală totală

Definiție

Aceasta descrie situația în care toate venele pulmonare nu se conectează direct la atriul stâng morfologic. Ca urmare, toată returul venos sistemic și pulmonar se drenează de obicei în atriul drept, deși folosind căi variate.

Morfologie (Fig. 62-29A-D). Varietățile anatomice ale conexiunii venoase pulmonare anormale totale pot fi subdivizate, în funcție de traseul drenajului anormal. Conexiunea anormală este cel mai adesea supradiafragmatică și se conectează printr-o venă verticală cu vena brahiocefalică stângă, direct la atriul drept, la

O femeie de 35 de ani care a suferit o procedură Fontan în tunel lateral a fost evaluată din cauza unui istoric de 3 luni de agravare a cianozei și insuficiență cardiacă după dezvoltarea

flutterului atrial. A fost diagnosticată o embolie pulmonară care oclusea artera pulmonară stângă. Angiografia în tunelul lateral a sugerat aritmie atrială continuă. Leziunea a fost tratată percutan cu angioplastie cu balon și trombectomie reolitică. Ramura lobului inferior a fost recuperată, iar circulația pulmonară s-a îmbunătățit cu anticoagularea suplimentară.

VIDEO 62-58

Acest copil a suferit o operație Fontan extracardiacă, dar s-a dezvoltat o stenoză semnificativă a arterei pulmonare stângi. În primele secvențe, s-au încercat dilatarea vasului cu un balon de angioplastie convențional, dar a fost prezentă o talie persistentă. Un balon de tăiere a fost apoi folosit pentru a marca vasul, iar dilatățile ulterioare cu balon au fost efectuate cu succes. Gradientul a scăzut de la 4 la 1 mm Hg peste vas.

VIDEO 62-59

Adult tânăr cu o complicație imediat după ce a fost supus unei proceduri de completare Fontan. Observați drenurile prezente în cines. Angiografia a arătat că conducta plasată de la vena cavă inferioară la arterele pulmonare a fost îndoită, rezultând un flux venos slab din partea inferioară a corpului. Aceasta a fost tratată prin implantare de stent.

sinusului coronar sau direct la vena cavă superioară. În aproximativ 10% până la 15% calea este sub diafragmă. Trunchiul anormal se conectează apoi la vena portă sau la unul dintre afluenții săi, canalul venos sau, mai rar, la venele hepatice sau la alte vene abdominale.

Fiziopatologia. Consecințele fiziologice și, în consecință, tabloul clinic depind de dimensiunea comunicării interatriale și de gradul de obstrucție în altă parte a căii. Când comunicarea interatrială este mică, fluxul sanguin sistemic este sever limitat cu insuficiență cardiacă pe partea dreaptă. Obstrucția întoarcerii venoase pulmonare și hipertensiunea venoasă pulmonară sunt prezente invariabil la pacienții cu o conexiune venoasă pulmonară anormală infradiafragmatică.

Istorie naturală

Majoritatea pacienților cu o conexiune venoasă pulmonară totală anormală prezintă simptome în primul an de viață, iar 80% mor înainte de vârsta de 1 an dacă nu sunt tratați. Prezența obstrucției în calea venoasă pulmonară sau la nivelul septului atrial duce la un management mai devreme. Când obstrucția este severă, pot apărea cianoză severă și colaps cardiovascular în perioada neonatală. Acest lucru este incompatibil cu supraviețuirea fără intervenție chirurgicală urgentă.

Caracteristici clinice

Sugarii simptomatici cu o conexiune venoasă pulmonară totală anormală au semne de insuficiență cardiacă și/sau cianoză. Sugarii cu obstrucție venoasă pulmonară au un debut precoce de dispnee severă, edem pulmonar, cianoză și insuficiență cardiacă pe partea

dreaptă. Când nu este obstrucționată, cianoza poate fi minimă și poate rămâne nedetectată. Auscultația dezvăluie, în general, un zgomot al inimii fix, larg fracționat, cu o componentă pulmonară accentuată.

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. ECG arată de obicei deviația axei drepte și hipertrofie atrială dreaptă și ventriculară dreaptă.

Radiografia toracică. La un pacient nereparat, radiografiile toracice arată în general cardiomegalie cu flux sanguin pulmonar crescut. Atriul și ventriculul drept sunt dilatate și hipertrofiate, iar segmentul arterei pulmonare este mărit. Așa-numita inimă în formă de 8 sau omul de zăpadă se datorează măririi inimii și prezenței unei vene cave superioare drepte dilatate, a venei innominate și a venei verticale stângi.

Ecocardiografia (Fig. 62-30A-C/. Aceasta arată de obicei o mărire marcată a ventriculului drept și un mic atriul stâng. Demonstrarea întregii căi de drenaj venos pulmonar este de obicei posibilă, iar cateterizarea cardiacă (care poate fi periculoasă) nu este aproape niciodată efectuată acum. Un spațiu fără ecou reprezentând drenajul venos pulmonar în spatele tuturor patru se poate afla în general. trebuie identificate venele pulmonare și conexiunile acestora.

Imagistica prin rezonanță magnetică. Deși nu este adesea folosit, în special la sugari, RMN poate fi util la copiii mai mari pentru a delimita locul conexiunilor de întoarcere venoasă pulmonară totală anormală atunci când există mai multe locuri mixte și pentru a detecta stenoza la pacienții postoperatori.

Indicatii de interventie

Terapia medicală, alta decât ventilația mecanică, are un rol limitat la sugarii simptomatici, iar intervenția chirurgicală corectivă trebuie efectuată cât mai curând posibil. La copiii asimptomatici fără hipertensiune pulmonară, intervenția chirurgicală poate fi amânată până la vârsta de 3 până la 6 luni.

Opțiuni și rezultate intervenționale

Ocazional, este necesară septostomia atrială urgentă cu balon pentru a crește fluxul sanguin sistemic înainte de operație. În caz contrar, cateterismul intervențional este limitat la încercările de ameliorare a stenozei venoase pulmonare postoperatorii, deși acest lucru este adesea nerecompensator. Din punct de vedere istoric, repararea chirurgicală a restenozei a fost, de asemenea, dezamăgitoare. Cu toate acestea, o tehnică fără sutură prin care venele pulmonare sunt deschise larg în spațiul retroatrial a îmbunătățit semnificativ rezultatele unei astfel de intervenții chirurgicale. Pacienții adulți au suferit aproape întotdeauna reparații chirurgicale în copilărie. De regulă, ele funcționează normal și nu sunt prea predispuse la aritmii sau alte probleme. Sunt considerați adulți cu risc scăzut.

Urmare

Urmărirea precoce trebuie să fie frecventă și să vizeze depistarea precoce a stenozei venelor pulmonare sau a anastomozei chirurgicale. Dacă nu este prezentă în primul an, stenoza este rară, dar este necesară monitorizarea anuală în timpul copilăriei.

Complexe de transpunere

Caracteristica anatomică cheie care caracterizează acest grup de diagnostice este discordanța ventriculo-arterială. Este observată cel mai frecvent în contextul concordanței AV, cunoscută și sub numele de transpunere completă sau D-TGA. A doua condiție care este discutată în această secțiune este combinația dintre discordanța ventriculo-arterială cu discordanța AV, denumită în mod obișnuit cc-TGA sau L-TGA. Aranjamentele mai complicate nu sunt luate în considerare aici.

Transpunerea completă a marilor artere

DEFINIȚIE ȘI ISTORIE NATURALĂ. D-TGA este o formă comună și potențial letală de boală cardiacă la nou-născuți și sugari. Malformația constă din originea aortei din ventriculul drept morfologic și cea a arterei pulmonare din ventriculul morfologic stâng. În consecință, circulația pulmonară și cea sistemică sunt conectate în paralel, mai degrabă decât conexiunea normală în serie. Într-un circuit, sângele venos sistemic trece în atriul drept, ventriculul drept și apoi în aortă și înapoi în venele sistemice. În celălalt, sângele venos pulmonar trece prin atriul și ventriculul stâng către artera pulmonară și apoi înapoi în venele pulmonare. Această situație este incompatibilă cu viața dacă nu are loc amestecarea celor două circuite.

Aproximativ două treimi dintre pacienți nu prezintă anomalii asociate majore (transpunere simplă), iar o treime prezintă anomalii asociate (transpunere complexă). Cele mai frecvente anomalii asociate sunt VSD și stenoza pulmonară/subpulmonară. Este din ce în ce mai mult diagnosticat în utero. Fără tratament,

aproximativ 30% dintre acești sugari mor în prima săptămână de viață, iar 90% mor în primul an.

Morfologie. O anumită comunicare între cele două circulații trebuie să existe după naștere pentru a susține viața. 3 Aproape toți pacienții au o comunicare interatrială, n° flux sanguin prin care guvernează cantitatea de desatura- _{g} , . Două treimi au un PDA și aproximativ o treime au un VSD asociat .

Fiziopatologia. Gradul de hipoxie tisulară, natura și numărul anomaliiilor cardiovasculare asociate și starea anatomică și funcțională a patului vascular pulmonar determină evoluția clinică. Aranjamentul anatomic are ca rezultat două circulații separate și paralele. Saturația arterială sistemică în oxigen este guvernată de _{g}

cantitatea de sânge schimbată între cele două circulații (0

cultii. Sugarii cu D-TGA sunt deosebit de susceptibili la dezvoltarea precoce a bolii obstructive vasculare pulmonare chiar și în absența unui PDA și chiar cu un sept ventricular intact.

CARACTERISTICI CLINICE. Greutatea medie la naștere a sugarilor născuți cu D-TGA este mai mare decât în mod normal. Manifestările clinice uzuale sunt dispneea și cianoza de la naștere, hipoxemia progresivă și insuficiența cardiacă congestivă. Cea mai severă cianoză și hipoxemie sunt observate la sugarii care au doar un mic PFO sau duct arterios și un sept ventricular intact sau la sugarii cu flux sanguin pulmonar relativ redus din cauza obstrucției tractului de ieșire a ventriculului stâng. Cu un ASD sau PDA mare sau un VSD mare, cianoza poate fi minimă, iar insuficiența cardiacă este de obicei problema dominantă după primele câteva săptămâni de viață. Suflurile cardiace au o semnificație diagnostică mică.

O ecocardiogramă bidimensională ar trebui să stabilească diagnosticul complet, inclusiv modelul arterei coronare. Detectarea prenatală este posibilă și modifică favorabil morbiditatea și mortalitatea neonatală. Imagistica cu ultrasunete a devenit o procedură standard pentru a ghida plasarea și manipularea cateterului în timpul septostomiei atriale cu balon și pentru a evalua adecvarea anatomică a septostomiei.

OPȚIUNI DE MANAGEMENT. Menținerea permeabilității ductale cu prostaglandina E1 în perioada neonatală timpurie îmbunătățește saturația arterială prin îmbunătățirea amestecării la nivel arterial. Acest lucru se face de obicei ca un preludiv la crearea sau extinderea unei comunicări interatriale printr-un balon sau septostomie atrială cu lamă. Septectomia atrială chirurgicală este rareori necesară acum.

CHIRURGIE. *Deși septostomia atrială cu balon este adesea salvatoare, este paliativă și anticipează intervenția chirurgicală „corectivă”. Procedurile de redirecționare atrială au fost dezvoltate în anii 1950 și 1960, dar au fost înlocuite de operația de comutare arterială, care a fost adoptată pe scară largă în anii 1980.*

COMUTATOR ATRIAL (Fig. 62-31). *Cea mai frecventă procedură chirurgicală la pacienții care sunt adulți în vârstă este operația de comutare atrială. Pacienții vor fi supuși fie unei proceduri de muștar, fie unei proceduri Senning. Sângele este redirecționat la nivel atrial prin utilizarea unui deflector din Dacron sau pericard (operație cu muștar) sau lambouri atriale (operație Senning) pentru a obține corecția fiziologică. Returul venos sistemic este deviat prin valva mitrală în ventriculul stâng subpulmonar, iar întoarcerea venoasă pulmonară este redirecționată prin valva tricuspidă în ventriculul drept subaortic. În virtutea acestei reparații, ventriculul drept morfologic susține circulația sistemică.*

COMUTATOR ATRIAL PALIATIV (Videoclipuri 62-60 până la 62-64). *Mai puțin obișnuit, la pacienții cu DVS mare și boală vasculară pulmonară stabilită, se face o operație de comutare atrială paliativă pentru a îmbunătăți oxigenarea.*

VIDEO 62-60

Vedere postoperatorie a unei proceduri Senning paliative. Această măturare arată căile venoase sistemice și pulmonare după o procedură Senning. Rețineți că există o ușoară creștere a vitezei de curgere în porțiunea mediană a căii venoase pulmonare.

VIDEO 62-61

Vedere postoperatorie a unei proceduri Senning paliative. Această buclă arată drenajul venos pulmonar pe partea dreaptă neobstrucționată în deflectorul venos pulmonar.

VIDEO 62-62

Vedere postoperatorie a unei proceduri Senning paliative. Această buclă arată partea superioară a deflectorului venos sistemic.

VIDEO 62-63

Vedere postoperatorie a unei proceduri Senning paliative. Această buclă arată valva tricuspidiană după o procedură Senning paliativă la un pacient cu un VSD hipertensiv mare.

VIDEO 62-64

Vedere postoperatorie a unei proceduri Senning paliative. Această imagine tridimensională în timp real arată o bună coaptare a valvei tricuspide la acest pacient.

VSD este lăsat deschis sau mărit în momentul intervenției chirurgicale cu deflector atrial. Acești pacienți seamănă cu cei cu VSD Eisenmenger și ar trebui gestionați ca atare.

OPERAREA COMUTATORULUI ATERIAL (Fig. 62-32A-D). In aceasta operatie trunchiurile arteriale sunt sectate si reanastomozate la radacina contralaterala. Dacă este prezent, un VSD este închis. Arterele coronare trebuie transpuse în neoaortă. Aceasta este cea mai dificilă parte a procedurii și reprezintă cea mai mare parte a mortalității. Cu toate acestea, această rată a scăzut la mai puțin de 2% în majoritatea centrelor mari. Avantajele majore ale procedurii de comutare arterială, în comparație cu procedura de comutare atrială, sunt restaurarea ventriculului stâng ca pompă sistemică și potențialul de menținere pe termen lung a ritmului sinusal.

Studiile de urmărire după operația de comutare arterială au demonstrat o bună funcționare a ventriculului stâng și o capacitate normală de efort. Sechelele potențiale ale operației includ ocluzia coronariană; stenoză pulmonară supravalvulară (care poate fi tratată fie prin reoperație, fie prin angioplastie cu balon); stenoza aortică supravalvulară; anevrisme de aortă ascendentă; iar regurgitarea neoaortică, de obicei ușoară.⁶⁹⁻⁷¹ Permeabilitatea și creșterea pe termen lung a arterelor coronare par să fie satisfăcătoare.

PROCEDURA RASTELLI (Videoclipuri 62-65 până la 62-67). Sugarii cu TGA plus VSD și obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng pot necesita un șunt precoce sistemic-pulmonar atunci când există o diminuare pronunțată a fluxului sanguin pulmonar. O procedură corectivă ulterioară pentru acești pacienți ocolește obstrucția de ieșire a ventriculului stâng cu un conduct protetic extracardiac între ventriculul drept și capătul distal al unei artere pulmonare divizate și folosește un deflector ventricular intracardiac pentru a tunel ventriculul stâng până la aortă (procedura Rastelli). Rezultatele tardive după procedura Rastelli sunt deosebit de slabe (vezi mai târziu), iar în ultimii ani o altă procedură, operația Nikaidoh, a înlocuit procedura Rastelli pentru unele forme de TGA cu VSD și stenoză pulmonară. În această operație, tractul de ieșire pulmonară este rezecat și aorta translocată posterior pentru a sta mai „anatomic” deasupra ventriculului stâng, făcând astfel mai puțin probabilă obstrucția ulterioară a tractului de ieșire a ventriculului stâng. La fel ca și în cazul procedurii Rastelli, tractul de ieșire al ventriculului drept este reconstruit cu un conduct în această operație, dar din cauza translocării înapoi a aortei există mai mult spațiu în spatele sternului și speranța este că longevitatea conductei va fi îmbunătățită.

REZULTATELE MANAGEMENTULUI

COMUTATOR ATRIAL. După operația cu deflector atrial, majoritatea pacienților care ajung la vârsta adultă sunt în clasele I și II NYHA, dar în mulți, anomaliile de umplere ventriculară din cauza căilor atriale anormale pot avea o importanță mai directă pentru capacitatea funcțională decât problemele de performanță a ventriculului drept. S-a constatat inițial că unele au simptome de insuficiență cardiacă congestivă (2% până la 15%). Dovezile ecocardiografice ale disfuncției ventriculare drepte sistemice moderate sau severe sunt prezente la până la 40% dintre pacienți. Se crede că ischemia relativă a ventriculului drept (nepotrivire cerere-oferta) joacă un rol în disfuncția sistemică a ventriculului drept. Insuficiența tricuspidiană sistemică mai mult decât ușoară este prezentă în 10% până la 40%, atât reflectând cât și exacerbând disfuncția ventriculară dreaptă. Palpitațiile și aproape sincopa/sincopa de la tulburări de ritm sunt destul de frecvente.

Flutterul atrial se dezvoltă la 20% dintre pacienți până la vârsta de 20 de ani, iar disfuncția nodului sinusal " " x este observată la jumătate din

. pacienții până la acel moment. Aceste ritmuri

tulburările sunt o consecință a / atriale și sinusurilor directe și indirecte

afectarea ganglionilor în momentul intervenției chirurgicale cu deflector atrial.

O speranță de viață scurtă este regula, cu o rată de supraviețuire de 70% până la 80% după 20 până la 30 de ani. Pacienții cu TGA „complexă” în general se descurcă mai rău decât cei cu TGA „simplu”. Moartea cardiacă subită poate apărea la acești pacienți și poate fi legată de

disfuncția ventriculară dreaptă sistemică, prezența flutterului atrial și/sau hipertensiunea pulmonară. Boala vasculară pulmonară semnificativă se poate dezvolta în timp și este asociată cu vârsta mai înaintată în momentul operației de comutare atrială, în special la pacienții cu un VSD substanțial, precum și la cei cu șunturi de la stânga la dreapta de lungă durată printr-o scurgere a deflectorului. Vena cavă superioară sau vena inferioară

VIDEO 62-65

Vedere postoperatorie a unei proceduri Rastelli. Această buclă pe axă lungă arată o oarecare aglomerare a tractului de ieșire ventricular stâng secundară plasturelui VSD și acumularea de țesut fibromuscular în acest tract alungit de ieșire a ventriculului stâng.

VIDEO 62-66

Vedere postoperatorie a unei proceduri Rastelli. Evaluarea Doppler color a tractului de ieșire al ventriculului stâng arată o regurgitare a valvei aortice asociate.

VIDEO 62-67

Vedere postoperatorie a unei proceduri Rastelli. Această vedere cu patru camere arată regurgitare moderată a valvei tricuspide cu atriul drept dilatat după o procedură Rastelli.

obstrucția deflectorului cavei nu este detectată adesea deoarece drenajul colateral prin vena azygos previne congestia venoasă sistemică. Obstrucția defletoarelor venoase pulmonare determină o presiune crescută în artera pulmonară, iar pacienții pot prezenta dispnee și caracteristici de congestie venoasă pulmonară.

Examenul fizic al unui pacient a cărui stare nu este altfel necomplicată evidențiază o ridicare parasternală a ventriculului drept, un S1 normal, un singur S2 (P2 nu se aude din cauza locației sale posterioare), un suflu pansistolic din insuficiență tricuspidiană dacă este prezent (se aude cel mai bine la marginea sternală inferioară stângă, dar care nu crește odată cu inspirația ventriculară dreaptă) și un s3 este prezent ventricular drept.

COMUTATOR ATERIAL. *Apar date privind complicațiile pe termen lung la adulții care au fost supuși procedurii de comutare arterială.72-75 Dezvoltarea insuficienței valvei neoaortice progresive ca urmare a dilatației rădăcinii neoaortice este cea mai frecventă sechelă pe termen lung. Este dependentă de timp și, prin urmare, necesită urmărire periodică.70,71 Stenoza arterei supraneopulmonare este o constatare frecventă, dar rareori are consecințe clinice. Dezvoltarea bolii coronariene ostiale a fost, de asemenea, descrisă la unii pacienți.69 Aritmia are potențialul de a fi mai puțin o problemă la acest grup de pacienți. Constatările la examenul cardiac la pacienții necomplicați sunt normale.*

RASTELLI. În comparație fie cu procedura de comutare arterială, fie cu procedura Mustard, supraviețuirea după procedura Rastelli este slabă, iar nevoia de intervenție repetată este mare. Obstrucția progresivă a conductei ventriculului drept la artera pulmonară poate provoca intoleranță la efort sau angina ventriculară dreaptă. Obstrucția tunelului ventricular stâng este frecventă și se poate manifesta sub formă de dispnee de efort sau sincopă. Înlocuirea conductei sau implantarea stent-ului transcateter sau a stent-valvei este inevitabil necesară la pacienții supraviețuitori.^{76,77} Examenul fizic la pacienții necomplicați relevă, spre deosebire de cei după comutarea atrială, lipsa ridicării ventriculului drept, un suflu sistolic de ejecție din conductă și două componente ale S2.

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. Bradicardia sinusală sau ritmul joncțional (fără un model de supraîncărcare atrială dreaptă) cu dovezi de hipertrofie ventriculară dreaptă marcată este prezentă în mod caracteristic la pacienți după procedura de comutare atrială. Constatările la ECG sunt de obicei normale la pacienți după procedura de comutare arterială. ECG arată în general un bloc de ramură dreaptă după o procedură Rastelli.

Radiografia toracică. Pe vedere posteroanterior, un pedicul vascular îngust cu o silueta cardiacă alungită („ou pe lateral”) este de obicei observat la pacienți după procedura de comutare atrială. Pe vederea laterală aorta anterioară poate fi văzută umplend spațiul retrosternal. Pentru procedura de comutare arterială, marginile mediastinale normale sunt prezente în ciuda manevrei Lecompte. După procedura Rastelli, radiografia poate deveni normală.

Ecocardiografie (Videoclipuri 62-68 până la 62-70). După procedura de comutare atrială, arterele mari paralele sunt semnul distinctiv al TGA (Fig. 62-33). Ele sunt cel mai bine vizualizate pe o vedere parasternală pe ax lung (alergând una lângă alta) sau pe o vedere parasternală pe ax scurt (văzută în față, cu aorta anterioară și spre dreapta). Evaluarea calitativă a funcției sistemice a ventriculului drept, a gradului de regurgitare tricuspidiană și a prezenței sau absenței obstrucției ventriculare stângi subpulmonare (dinamică sau fixă) este importantă. Evaluarea scurgerii sau obstrucției deflectorului (Fig. 62-34) se face cel mai bine cu imagistica color și flux Doppler. Fluxul normal al deflectorului trebuie să fie de natură fazică și să varieze în funcție de respirație, cu o viteză maximă mai mică de 1 metru/sec. După arterială

trebuie căutate comutatorul, regurgitarea valvei neo-aortice, stenoza supapei supraneopulmonare și o anomalie de mișcare segmentară a peretelui din cauza ischemiei din cauza stenozei ostiale coronariene. La pacienții care au fost supuși operației Rastelli, trebuie evaluată obstrucția tunelului ventricul stâng până la aortă, precum și degenerarea conductei ventriculului drept la artera pulmonară (stenoză/regurgitație).

Imagistica prin rezonanță magnetică. Rolul major al RMN la pacienții cu comutare atrială este de a evalua deflectoarele și volumul sistemic al ventriculului drept și fracția de ejecție. De

regulă, RMN-ul raportează dimensiunea și funcționarea ventriculului drept mai bine decât ecocardiografia. Pentru pacienții care sunt claustrofobi sau au un stimulator cardiac, angiografia CT poate servi ca substitut.

Cateterismul cardiac. Cateterismul cardiac de diagnosticare poate fi necesar pentru a evalua prezența sau severitatea obstrucției sistemice/pulmonare a deflectorului, a scurgerii deflectorului și a hipertensiunii pulmonare; stenoza ostială coronariană; sau obstrucția tunelului sau a conductei atunci când nu este diagnosticată prin mijloace neinvazive.

INDICAȚII DE REINTERVENȚIE. După procedura de comutare atrială, disfuncția ventriculară dreaptă simptomatică severă poate justifica un tratament chirurgical sub forma unei proceduri de comutare arterială în două etape sau transplant cardiac. Repararea sau înlocuirea supapei tricuspide este

VIDEO 62-68

Vedere postoperatorie a unui pacient după o procedură Senning cu insuficiență a valvei tricuspide. Această ansă TEE cu patru camere prezintă un jet posterior moderat de regurgitare a valvei tricuspide. Rețineți că o parte a deflectorului atrial Senning este vizibilă în atri.

VIDEO 62-69

Vedere postoperatorie a unui pacient după o procedură Senning cu insuficiență a valvei tricuspide. Această serie de bucle de reformatare pe mai multe planuri arată locul regurgitării valvei tricuspide în mai multe planuri.

VIDEO 62-70

Vedere postoperatorie a unui pacient după o procedură Senning cu insuficiență a valvei tricuspide. Această buclă tridimensională în timp real arată supapa tricuspidă de jos. Observați partea relativ imobilă a foliei septale la locul comisurii anteroseptale (între orele 12 și 3).

se efectuează rar pentru insuficiența valvulară AV sistemică (tricuspidă) severă, dar poate fi adecvată dacă este cauzată de o perforație a foliolei sau a cuspidului, cu condiția ca funcția ventriculară dreaptă să fie adecvată. O scurgere a deflectorului care are ca rezultat un șunt semnificativ de la stânga la dreapta ($>1,5:1$), orice șunt de la dreapta la stânga sau simptome atribuibile necesită închidere chirurgicală sau transcateter. Obstrucția căii venei cave superioare sau inferioare poate necesita intervenție (Video 62-71). Stenoza venei cave superioare este de obicei benignă, în timp ce stenoza venei cave inferioare poate avea consecințe hemodinamice mai mari, în funcție de adecvarea căilor alternative de întoarcere venoasă, de obicei prin vena azygos către vena cavă superioară. Dilatarea cu balon a venei

cave superioare sau stenoza venei cave inferioare este o opțiune în mâinile experților. În general, stentarea ameliorează complet stenoza.

Obstrucția căii după operația Senning este, de obicei, mai susceptibilă de dilatare și stentare cu balon (vezi Video 62-71). Obstrucția venoasă pulmonară, deși este observată în general devreme și reoperată în copilărie, se poate dezvolta la vârsta adultă. Bradicardia simptomatică justifică implantarea permanentă a stimulatorului cardiac, în timp ce tahiaritmiile pot necesita ablația cu cateter, un dispozitiv de stimulare cardiacă antitahicardie sau terapie medicală. După o comutare atrială, derivațiile de stimulare transvenoasă trebuie să traverseze membrul superior al deflectorului pentru a intra în ventriculul stâng morfologic. Fixarea activă este necesară deoarece trabeculația grosieră este absentă în ventriculul stâng morfologic. Stimularea transvenoasă trebuie evitată la pacienții cu comunicații intracardice reziduale deoarece pot apărea embolii paradoxale.

După o procedură de comutare arterială, obstrucția semnificativă a tractului de ieșire a ventriculului drept la orice nivel (gradient > 50 mm Hg sau raportul presiunii ventriculare dreapta la stânga > 0,6) poate necesita mărirea chirurgicală sau prin cateter a tractului de ieșire ventricular drept. Ischemia miocardică secundară obstrucției arterei coronare poate necesita grefarea by-pass a arterei coronare, de preferință cu conducte arteriale. Regurgitarea semnificativă a valvei neoartice poate justifica înlocuirea valvei aortice.

La pacienții care au fost supuși procedurii Rastelli, stenoza semnificativă a conductei ventriculului drept la artera pulmonară (gradient de retragere >50 mm Hg sau gradient ecocardiografic mediu) sau regurgitare semnificativă necesită intervenție. Obstrucția subaortică din ventriculul stâng până la tunelul aortei necesită reconstrucția deflectorului ventriculului stâng la aortă. Un VSD rezidual semnificativ (shunt >1,5:1) poate necesita închidere chirurgicală.

OPȚIUNI DE REINTERVENȚIE

TERAPIA MEDICALĂ. *La pacienții care au fost supuși unei proceduri de comutare atrială, rolul reducerii postîncălcării cu inhibitori ai ECA, blocați ai receptorilor de angiotensină⁷⁸⁻⁸⁰ sau beta-blocante^{81,82} pentru a păstra funcția sistemică a ventriculului drept este necunoscut.*

SWITCH ARTERIAL ÎN DOUĂ ETAPE ȘI TRANSPLAN CARDIAC

TATION. *În urma unei proceduri de comutare atrială, pacienții cu disfuncție ventriculară sistemică (dreapta) simptomatică, cu sau fără regurgitare valvulară AV sistemică (tricuspidă) severă, pot necesita luarea în considerare a unei proceduri de conversie la o comutare arterială (comutație arterială în două etape) sau transplant de inimă. Comutarea arterială în două etape, sau procedura de conversie a comutatorului, constă în bandarea arterei pulmonare în prima etapă pentru a induce hipertrofia ventriculară stângă subpulmonară și pentru a „antrena” ventriculul stâng pentru a susține presiunea sistemică. Odată ce presiunea sistolică a ventriculului stâng este mai mare de 75% din presiunea sistemică și masa ventriculară stângă este*

considerată adecvată, defletoarele atriale și banda pulmonară sunt coborâte, septul atrial este reconstruit și arterele mari sunt comutate, ventriculul stâng morfologic fiind lăsat ca ventricul sistemic. Această procedură este încă experimentală la adulți, cu puține date disponibile pentru a evalua eficacitatea ei pe termen scurt și lung.

PROBLEME DE REPRODUCERE. Disfuncția ventriculară sistemică severă sau aritmiile insolubile pot fi o contraindicație pentru sarcină, iar obstrucția defletoarelor ar trebui, în mod ideal, ameliorată înainte de sarcină. Femeile care au suferit o procedură de comutare atrială tolerează de obicei bine sarcina, dar înrăutățirea funcției ventriculare drepte sau insuficiența tricuspidiană se va dezvolta în aproximativ 15% în timpul sarcinii.⁸³ În jumătate din aceste cazuri problema nu se ameliorează după naștere. Sarcina după schimbarea arterială este mai bine tolerată, presupunând că nu există leziuni hemodinamice semnificative înainte de sarcină.⁸⁴

URMARE. Se recomandă monitorizarea regulată de către medici cu expertiză specială în CHD.

COMUTATOR ATRIAL. Urmărirea în serie a funcției sistemice a ventriculului drept este justificată. Obstrucția asimptomatică a deflectorului și scurgerile trebuie căutate prin ecocardiografie sau RMN. Se recomandă monitorizarea regulată Holter pentru a diagnostica bradiaritmii sau tahiaritmii inacceptabile.

COMUTATOR ATERIAL ȘI RASTELLI. Se recomandă monitorizarea regulată cu ecocardiografie. Pe măsură ce pacienții avansează în vârstă, RMN-ul este mai potrivit pentru a evalua arterele pulmonare ramificate după manevra Lecompte, deoarece aceasta este o zonă dificil de văzut cu ecocardiografie (Fig. e62-5).

Transpunerea corectată congenital a marilor artere

DEFINIȚIE. Termenul de transpunere corectată congenital a arterelor mari descrie inimile cu conexiuni AV discordante în combinație cu conexiuni ventriculo-arteriale discordante.

Morfologie (Fig. 62-35). cc-TGA este o afecțiune rară care reprezintă mai puțin de 1% din totalul CHD. Când este prezent aranjamentul atrial obișnuit, sângele venos sistemic trece din atriul drept printr-o valvă mitrală către un ventricul stâng și apoi către artera pulmonară situată posterior. Sângele venos pulmonar trece din atriul stâng printr-o valvă tricuspidă către un ventricul drept din stânga și apoi către o aortă anterioară, din partea stângă. Circulația este astfel corectată „fiziologic”, dar ventriculul drept morfologic susține circulația sistemică. Anomaliile asociate apar la până la 95% dintre pacienți și constau în VSD (75%), stenoză pulmonară sau subpulmonară (75%) și anomalii valvulare din partea stângă (tricuspidă și adesea „asemănătoare Ebstein”) (75%).

Din cauza sistemului de conducere inerent anormal, 5% dintre pacienții cu cc-TGA se nasc cu bloc cardiac complet congenital.

Fiziopatologia. Pacienții fără anomalii asociate (cc-TGA „izolat”) pot supraviețui în mod excepțional până în decada a șaptea sau a opta. Regurgitarea valvulară AV sistemică (tricuspidă) progresivă și disfuncția ventriculară sistemică (dreapta) tind să apară începând cu a patra decadă, în timp ce tahiaritmiile atriale sunt mai frecvente începând cu decada a cincea. Pe lângă cei născuți cu bloc cardiac complet congenital, blocul AV complet dobândit continuă să se dezvolte cu o rată de 2% pe an, concentrat mai ales în momentul intervenției chirurgicale cardiace. Pacienți cu anomalii asociate (VSD, pulmonare

FIGURA 62-35 Reprezentarea schematică a cc-TGA. Ao = aorta; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; PA = artera pulmonară; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (Din Mullins CE, Mayer DC: Congenital Heart Disease: A Diagrammatic Atlas. New York, Wiley-Liss, 1988.)

VIDEO 62-71

Tânăr adult cu cianoză și intoleranță la efort după o operație de muștar la distanță pentru D-TGA. Investigația neinvazivă a sugerat o scurgere superioară a deflectorului și aproape de ocluzie. Angiografia a fost efectuată deasupra stenozei și scurgerii, peste nivelul de obstrucție și în deflectorul venos pulmonar. Un fir a fost folosit pentru a traversa stenoza de sus și a fost prins și exteriorizat. Scurgerea deflectorului a fost apoi traversată, de dimensiunea unui balon și închisă cu un dispozitiv ASD Amplatz (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minn). Deflectorul superior a fost apoi tratat cu un stent cu vas mari.

stenoză, anomalie de valvă [tricuspidă] stângă) au suferit adesea o paliativă chirurgicală (șunt de la artera sistemică la pulmonară pentru cianoză) sau repararea anomaliilor asociate (vezi Proceduri chirurgicale), dar un număr semnificativ de pacienți sunt echilibrați în mod natural printr-o combinație a VSD și a fluxului subpulmonar al ventriculului stâng. Deși cianozați, ele rămân adesea bine, fără a fi necesară nicio intervenție timp de mulți ani.

CARACTERISTICI CLINICE

NEOPERATĂ. Pacienții fără defecte asociate pot fi asimptomatici până la vârsta adultă târziu. Dispneea, intoleranța la efort de la dezvoltarea insuficienței cardiace congestive și palpitațiile ca urmare a aritmiilor supraventriculare apar cel mai adesea în decada a cincea. Pacienții cu VSD și stenoză pulmonară bine echilibrată pot prezenta embolii sau cianoză paradoxale, mai ales dacă stenoza pulmonară este severă. Examinarea fizică a unui pacient a cărui stare nu este de altfel necomplicată relevă un apex ceva mai medial din cauza orientării unul lângă altul a celor doi ventriculi. A2 este adesea palpabil în al doilea spațiu intercostal stâng ca urmare a locației anterioare a aortei.

Se aude un singur S2 (A2), P2 fiind adesea tăcut din cauza locației sale posterioare. Se poate auzi suflu al unei VSD asociate sau regurgitare a valvei AV stângi. Suflul stenozei pulmonare iradiază în sus și spre dreapta, având în vedere direcția spre dreapta a arterei pulmonare principale. Dacă este prezent un bloc cardiac complet, sunt prezente tunurile „a” cu un Si de intensitate variabilă.

REPARAȚIE DE PETICUL DE DEFECT SEPTAL VENTRICULAR ȘI REPARARE A CONDUITULUI VENTRICULUL STÂNG LA ARTERA PULMONARĂ. Majoritatea pacienților sunt în clasa funcțională I NYHA la 5 până la 10 ani după intervenție chirurgicală, în ciuda dezvoltării comune a insuficienței sistemice tricuspidiene și a disfuncției sistemice a ventriculului drept după repararea chirurgicală. Dispneea, intoleranța la efort și palpitațiile din aritmia supraventriculară apar adesea în decada a patra. Blocul cardiac complet poate complica intervenția chirurgicală cu încă 25%. Examenul fizic reflectă malformația cardiacă de bază cu sau fără anomalii reziduale coexistente.

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. O direcție anormală a depolarizării inițiale (septale) de la dreapta la stânga determină inversarea modelului de unde Q precordială (unde Q sunt adesea prezente în derivațiile precordiale drepte și absente în stânga). Blocul AV de gradul I apare la aproximativ 50%, iar blocul AV complet se dezvoltă la până la 25% dintre pacienți. Pot fi observate aritmii atriale.

Radiografia toracică. Radiografia toracică evidențiază în mod caracteristic absența segmentului normal de arteră pulmonară în favoarea unei convexități netede a marginii supracardice stângi produsă de aorta ascendentă stângă. Trunchiul pulmonar principal este deplasat medial și absent din silueta cardiacă; hilul pulmonar drept este adesea proeminent și ridicat în comparație cu cel stâng, producând astfel un aspect de „cascada” pe partea dreaptă.

Ecocardiografie (Fig. 62-36 și Videoclipuri 62-72 până la 62-74). Ecocardiografia permite identificarea malformației de bază, precum și a oricăror anomalii asociate. Ventriculul stâng morfologic din partea dreaptă se caracterizează prin suprafața sa endocardică netedă și este protejat de o valvă biliară AV (mitrală) fără atașament septal direct. Ventriculul drept morfologic este recunoscut după trabeculația apicală și banda de moderare și este protejat de o valvă AV deplasată apical cu trifoliol (valvă tricuspida) cu atașare directă la sept. Prin urmare, valvele AV prezintă o compensare inversă, un indiciu puternic pentru diagnostic. Malformația Ebstein-like a valvei AV stângă (tricuspida) este definită de deplasarea apicală excesivă (>8 mm/m2 suprafață corporală) a valvei AV stângi (tricuspida), cu sau fără displazie (videoclipurile 62-75 până la 62-79).

Imagistica prin rezonanță magnetică. Rolul major al RMN la pacienții cu cc-TGA este de a evalua volumul sistemic al ventriculului drept și fracția de ejeție. O face mai bine decât ecocardiografia în prezent. Pentru pacienții claustrofobi sau stimulatori cardiaci, o angiografie cu radionuclizi de înaltă calitate sau o angiografie CT cu estimări ale volumului poate servi ca un

substitui. RMN-ul poate evalua și alte probleme, inclusiv funcția conductei și regurgitarea valvei AV.

Cateterismul cardiac. Acest lucru este rareori necesar pentru diagnostic, dar poate fi indicat înainte de repararea chirurgicală pentru a demonstra anatomia arterei coronare, precum și presiunea ventriculară finală diastolică și artera pulmonară.

INDICAȚII DE INTERVENȚIE ȘI REINTERVENȚIE. Dacă se dezvoltă regurgitare valvulară AV sistemică moderată sau severă (tricuspidă, stânga), trebuie luată în considerare înlocuirea valvei. Înlocuirea valvei AV stângă trebuie efectuată înainte ca funcția ventriculară dreaptă sistemică să se deterioreze, și anume, la o fracție de ejeție de 45% sau mai mare. Atunci când regurgitarea tricuspidiană este asociată cu o funcție sistemică (dreapta) a ventriculară deficitară, ar trebui probabil luată în considerare procedura de comutare dublă. Pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică în stadiu terminal trebuie îndrumați pentru transplant cardiac. Prezența unei DVS semnificative hemodinamic ($Q_p/Q_s > 1,5$) sau reziduale cu stenoză semnificativă a tractului de eflux pulmonar nativ sau postchirurgical (conduct) (medie ecocardiografică sau gradient de cateter > 50 mm Hg) poate necesita o corecție chirurgicală, deși aceasta din urmă este uneori cel mai bine lăsată în pace, deoarece poate menține poziția septală neutră a sistemului și poate reduce la minimum regurgitarea sistemului septal. Înlocuirea valvei AV stângi în momentul intervenției chirurgicale pentru un VSD și stenoza pulmonară trebuie luate în considerare dacă este prezentă insuficiență concomitentă a valvei AV stângi. Implantarea stimulatorului cardiac este obișnuită atunci când este prezent un bloc AV complet. Modalitatea optimă de stimulare este DDD. Electrozii de fixare activi sunt necesari din cauza lipsei trabeculării apicale în ventriculul stâng morfologic. Stimularea transvenoasă trebuie evitată la cei cu șunturi intracardiacă deoarece pot apărea embolii paradoxale.⁸⁵ În aceste circumstanțe sunt preferate derivațiile epicardice.

OPȚIUNI DE INTERVENȚIE

TERAPIA MEDICALĂ. *Tratamentul cu inhibitori ECA, blocant al receptorilor de angiotensină sau beta-blocant pentru pacienții cu disfuncție ventriculară sistemică poate fi intuitiv, dar rolul unor astfel de agenți nu a fost încă demonstrat în mod concludent^{78,79,82,86}.*

ÎNLOCUIRE SAU REPARAȚIE DE CONDUIT. *Acest lucru este inevitabil necesar la supraviețuitorii acestui tip de intervenție chirurgicală inițială. Din fericire, acum este posibil la unii pacienți și în multe țări să se repare o conductă defectă cu o valvă stentată administrată percutan.⁸⁷*

ÎNLOCUIRE VALVĂ TRICUSPIDĂ. *Repararea valvei este de obicei nereușită din cauza anatomiei anormale, adesea asemănătoare Ebsteinului, a valvei. În consecință, pentru insuficiența semnificativă, înlocuirea este de preferat reparației, dar prezintă un risc*

mai mare dacă este prezentă o disfuncție semnificativă a ventriculului drept (fracția de ejeecție <45%).

PROCEDURA DE DUBLU COMUTARE. *Această procedură a fost efectuată cu succes la copii 88-90 și la adulți atent selectați. Ar trebui luat în considerare la pacienții cu insuficiență tricuspidiană severă și disfuncție ventriculară sistemică. Scopul său este de a reloca ventriculul stâng în circulația sistemică și ventriculul drept în circulația pulmonară pentru a obține corecția fiziologică. Un*

VIDEO 62-72

Transpoziție corectată cu displazie valvulară dar fără deplasare. Această buclă tridimensională a supapei tricuspide în timp real arată cele trei foiețe ale valvei tricuspide cu o zonă de coaptare slabă central. ANT = anterior; POST = posterior; SEPT = septal.

VIDEO 62-73

Transpoziție corectată cu displazie valvulară dar fără deplasare. Această buclă de culoare tridimensională în timp real este o vedere frontală și arată că jetul regurgitant este situat mai posterior între foliolele septale și posterioare.

VIDEO 62-74

Transpoziție corectată cu displazie valvulară dar fără deplasare. Această măturare arată jetul mare de regurgitare într-o valvă tricuspida nedeplasată.

VIDEO 62-75

Transpoziție corectată cu insuficiență valvulară tricuspidiană. Aceasta este imaginea unei valve tricuspide displazice și deplasate la un pacient cu transpoziție corectată a arterelor mari. Observați cât de legat este prospectul septal.

VIDEO 62-76

Transpoziție corectată cu insuficiență valvulară tricuspidiană. Această vedere cu patru camere prezintă un jet mare de regurgitare al valvei tricuspide la un pacient cu transpunerea corectată a arterelor mari. Există o deplasare a prospectului, descrisă ca o malformație „asemănătoare lui Ebstein”.

VIDEO 62-77

Transpoziție corectată cu insuficiență valvulară tricuspidiană. Această imagine tridimensională în timp real arată cele trei foiețe ale valvei tricuspide și comisurile. AL = folio anterior; LV = ventriculul stâng; PS = folio posterior; SL = folie septală.

VIDEO 62-78

Transpoziție corectată cu insuficiență valvulară tricuspidiană. Această imagine tridimensională în timp real arată valva tricuspidă de sus. De remarcat deplasarea foliolelor din inel, foliolele apărând mai „albastre”, indicând astfel că sunt mai departe de structurile mai maro.

VIDEO 62-79

Transpoziție corectată cu insuficiență valvulară tricuspidiană. Această imagine color tridimensională în timp real arată vena contractă văzută din vedere chirurgicală. Rețineți că este alungită și se datorează coaptării proaste a foilor.

Procedura de comutare atrială (Muștar sau Senning), împreună cu o procedură de comutare arterială (când stenoza pulmonară nu este prezentă) sau o reparație de tip Rastelli, așa-numita procedură Ilbawi (ventriculul stâng tunelat la aortă și o conductă valvulară de la ventriculul drept la artera pulmonară atunci când sunt prezente VSD și stenoza pulmonară), poate fi efectuată cu valva ventriculară regurgizantă și ventriculară stângă adecvată. ventriculul drept nefuncțional fiind lăsat pe partea pulmonară.

TRANSPLANTUL CARDIAC.

Pacienții cu deteriorare a funcției ventriculare sistemice (dreapte) trebuie tratați agresiv cu terapie medicală, dar poate fi necesar să fie luați în considerare pentru transplant.

REZULTATE INTERVENȚIONALE.

După repararea conductelor și plasarea VSD, supraviețuirea medie a pacienților care ajung la vârsta adultă este de 40 de ani. Cauzele obișnuite de deces sunt disfuncția ventriculară dreaptă subită (presupusă aritmică) sau, mai frecvent, progresivă, cu insuficiență sistemică (tricuspidă) a valvei AV. Predictorul major al unui rezultat slab este prezența insuficienței valvulare AV stângă (tricuspidă). Reoperarea este frecventă (15% până la 25%), înlocuirea valvei AV stângi fiind de obicei motivul principal. Datele privind procedura de comutare dublă la adulți lipsesc, iar această procedură ar trebui considerată experimentală la această populație de pacienți.

PROBLEME DE REPRODUCERE. Disfuncția ventriculară sistemică severă sau aritmiile insolubile pot fi o contraindicație pentru sarcină, iar regurgitarea tricuspidiană sistemică severă sau problemele conductelor ar trebui, în mod ideal, să fie ameliorate înainte de sarcină. La femeile cu o capacitate funcțională bună, sarcina este de obicei bine tolerată, dar poate apărea agravarea insuficienței tricuspidiene sau a disfuncției sau aritmii ventriculare și poate fi slab tolerată.

URMARE. Toți pacienții trebuie să fie supuși cel puțin o urmărire cardiologică anuală cu un expert în îngrijirea pacienților cu defecte cardiace congenitale. Trebuie efectuată evaluarea regulată a insuficienței valvei AV sistemice (tricuspidiene) prin studii ecocardiografice în serie și a funcției ventriculare sistemice prin RMN sau

angiografie cu radionuclizi. Înregistrarea Holter poate fi utilă dacă se suspectează aritmii atriale paroxistice sau un bloc AV complet tranzitoriu.

Ventricul drept cu dublă ieșire

Definiție

Termenul de ventricul drept cu dublă ieșire descrie inimile în care mai mult de 50% din fiecare valvă semilună provine din ventriculul drept morfologic. Poate coexista cu orice formă de aranjament atrial sau conexiune AV și este independentă de anatomia infundibulară (conală).

Morfologie (Fig. 62-37A, B). Puțini descriptori morfologici au invocat mai multe discuții și controverse decât ventriculul drept cu dublă evacuare. Definiția dată mai sus este greșită, dar pragmatică. Într-o oarecare măsură, această definiție anatomică este mai puțin importantă decât înțelegerea relației dintre marile vase și VSD și anatomia orificiilor de evacuare la marile vase, ambele fiind determinanți cruciali ai caracteristicilor clinice și a managementului.

Caracteristici clinice

Există trei categorii principale de ventricul drept cu dublu orificiu: (1) ventricul drept cu dublu orificiu cu VSD subaortică, (2) ventricul drept cu două orificii cu VSD subpulmonară și (3) ventricul drept cu două orificii cu o VSD necomisita.

Atunci când este prezentă, anatomia septului infundibular modifică și mai mult hemodinamica. Luând un ventricul drept cu dublă evacuare

Aortă

Pulmonar a.

vena cavă superioară

11

Coral

sept

. iJ

I R. atrium 1

Vena cavă inferioară

cu un VSD subaortic ca exemplu, în care aorta și valva sa semilunară sunt cele mai apropiate sau depășesc septul trabecular, deviația anterioară a septului de ieșire provoacă stenoză subpulmonară, iar scenariul clinic și algoritmul de management sunt similare sau identice

cu cele pentru tetralogia Fallot. În schimb, dacă septul de evacuare este deviat posterior, va fi prezentă stenoza subaortică, adesea cu o anomalie coexistentă a arcului aortic. Caracteristicile clinice și managementul acestei variații sunt, prin urmare, complet diferite. Dacă nu există nicio deviere a septului de ieșire și nicio obstrucție a ieșirii, scenariul clinic va fi cel al unui simplu VSD. Un ventricul drept cu dublă ieșire cu o VSD subpulmonară (anomalie Taussig-Bing) poate fi luat în considerare împreună cu TGA, deoarece poziția obișnuită a arterei pulmonare (posterior și stânga față de aortă) înseamnă că fluxul de sânge deoxigenat și oxigenat este similar cu cel al transpoziției, chiar dacă cea mai mare parte a valvei pulmonare este conectată la ventricul drept. Deviația anterioară a septului de ieșire determină stenoza subaortică și anomalii aortice, iar deviația posterioară determină stenoza subpulmonară și limitează fluxul sanguin pulmonar. De asemenea, este important să recunoașteți un ventricul drept cu dublă evacuare cu un VSD necomisionat. Acest lucru definește inimile în care VSD-ul este îndepărtat de prize, făcând astfel managementul chirurgical deosebit de dificil.

Leziuni asociate

Mai mult de jumătate dintre pacienții cu ventriculi drepti cu dublă evacuare au anomalii asociate ale valvelor AV. Stenoza sau atrezia valvei mitrale asociate cu un ventricul stâng hipoplazic este frecventă. Poate să apară anomalie Ebstein a valvei tricuspide, defect septal AV complet și depășirea sau deplasarea oricărei valve AV.

Investigații de laborator. Datorită diversității în anatomia de bază, discuția despre caracteristicile electrocardiografice și radiografice nu este inclusă aici.

Ecocardiografie. Acesta este principalul diagnostic. Se constată angajarea valvelor semilunare de ventriculi. Atunci când este prezentă, deviația septului de ieșire de sub o valvă semilună are probabil implicații pentru dezvoltarea în aval a marilor vase. De exemplu, când este prezentă stenoza subaortică, examenul ecocardiografic este incomplet până când anomaliiile arcului aortic sunt excluse. Evaluarea preoperatorie trebuie să ia în considerare, de asemenea, potențialele anomalii ale valvei AV și, în special, călare.

Indicații de intervenție

Scopurile tratamentului operator sunt de a stabili continuitatea între ventriculul stâng și aortă, de a crea o continuitate adecvată de la ventriculul drept la artera pulmonară și de a repara leziunile asociate. Chirurgia paliativă este rezervată celor la care repararea biventriculară nu este posibilă și celor cu flux sanguin pulmonar semnificativ redus. În cel din urmă, un șunt aortopulmonar poate fi plasat pentru a temporiza starea pacientului înainte de corectarea completă. Pentru restul, reparația completă este acum efectuată ca o procedură primară în majoritatea. În ventriculul drept cu dublă ieșire cu un VSD subaortic, reparația se realizează prin crearea unui deflector intraventricular care conduce sângele din ventricul stâng spre aortă. Dacă este prezentă stenoza subpulmonară coexistentă, reparația este similară cu cea pentru tetralogia Fallot. Când VSD este subpulmonară, dar fără stenoza subpulmonară, reparația se realizează prin închiderea VSD și comutatorul arterial. Stenoza

subpulmonară este frecvent prezentă într-un ventricul drept cu dublă evacuare, cu un VSD subpulmonar. În aceste cazuri, aorta este conectată la ventriculul stâng printr-un deflector intraventricular și se plasează un conduct de la ventriculul drept la artera pulmonară pentru a finaliza reparația (procedura Rastelli). Abordările chirurgicale clasice nu pot fi utilizate atunci când VSD este la distanță și neangajat la niciun orificiu semilunar. Ocazional, VSD poate fi derutat spre aortă, dar când acest lucru nu este posibil, ventriculul drept poate fi folosit ca ventricul sistemic. Acest lucru necesită o procedură de redirecționare atrială Mustard sau Senning, închiderea VSD și plasarea unui conduct între ventriculul stâng și trunchiul pulmonar.

Opțiuni și rezultate intervenționale

Urmărirea tardivă a procedurilor chirurgicale descrise mai devreme (de exemplu, tetralogia reparației Fallot, comutator arterial, Rastelli) tinde să fie mai puțin satisfăcătoare atunci când este prezent un ventricul drept cu dublu orificiu decât atunci când se efectuează intervenții chirurgicale pentru indicații mai clasice. Dezvoltarea stenozei subaortice este mai probabilă din cauza geometriei anormale a tractului de ieșire a ventriculului stâng care rezultă adesea după corecție. În mod similar, obstrucția conductei de la ventriculul drept la artera pulmonară este mai probabilă din cauza dificultăților spațiale impuse plasării conductului în raport cu poziția pe ventriculul drept și pe stern. Din cauza acestor considerații, opțiunile pentru intervenții cu cateter sunt adesea destul de limitate. Cu toate acestea, obstrucția recurentă a arcului și obstrucția arterei pulmonare distale sunt susceptibile de dilatare cu balon cu sau fără stenting.

Urmare

Toți acești pacienți necesită cel puțin o revizuire anuală de către un cardiolog congenital.

Anomalia Ebstein

Morfologie (Fig. 62-38). Trăsătura comună în toate cazurile de anomalie Ebstein este deplasarea apicală a foliei tricuspidiene septale în combinație cu displazia foliei. Multe, dar nu toate, au asociată deplasarea foliolelor murale posterioare, folia anterioară nefiind niciodată deplasată. Chiar dacă foița anterioară nu este niciodată deplasată apic, aceasta poate fi aderentă de peretele liber al ventriculului drept și poate cauza obstrucția tractului de evacuare a ventriculului drept. Deplasarea valvei tricuspide are ca rezultat „atrializarea” (funcționând ca o cameră atrială) a tractului de intrare al ventriculului drept și, în consecință, produce un ventricul drept funcțional variabil mic. Anomaliile asociate includ un PFO sau ASD la aproximativ 50% dintre pacienți; căi de conducere accesorii în 25% (de obicei pe partea dreaptă); și ocazional, diferite grade de obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului drept, VSD, coarctare aortică, PDA sau boală mitrală. Au fost descrise, de asemenea, anomalii ale ventriculului stâng asemănătoare cu sindromul de noncompactare.

Fiziopatologia. Grade variate de regurgitare tricuspidiană (sau, în mod excepțional, stenoză tricuspidiană) rezultă din morfologia anormală a foiței tricuspidiene cu o creștere ulterioară a atriului drept. De asemenea, poate fi prezentă supraîncărcarea volumului ventricular

drept ca urmare a insuficienței tricuspidiene semnificative și a dilatației infundibulare. Șuntarea de la dreapta la stânga printr-un PFO sau ASD apare dacă presiunea atrială dreaptă depășește presiunea atrială stângă (ceea ce este adesea cazul când este prezentă regurgitarea tricuspidiană severă).

Istorie naturală

Istoria naturală a pacienților cu anomalie Ebstein depinde de severitatea acesteia. Când deformarea și disfuncția valvei tricuspide sunt

Ao

PA1

RA

LV

Nivelul inelului
tricuspidian

FIGURA 62-38 Reprezentarea schematică a anomaliei Ebstein. Ao = aorta; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; PA = artera pulmonară; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (Din Mullins CE, Mayer DC: Congenital Heart Disease: A Diagrammatic Atlas. New York, Wiley-Liss, 1988.)

extrem, moartea in utero din hidrops fetalis este norma. Când deformarea valvei tricuspide este severă, simptomele se dezvoltă de obicei la nou-născuții. Pacienții cu deformare și disfuncție moderată a valvei tricuspide au, în general, simptome inițial în timpul adolescenței târzii sau în viața de adult tânăr. Adulții cu anomalie Ebstein pot rămâne ocazional asimptomatici de-a lungul vieții dacă anomalia este ușoară – s-a raportat o supraviețuire excepțională până în a noua decadă.

Caracteristici clinice

Cu deformarea severă a valvei tricuspide, nou-născuții și sugarii prezintă insuficiență cardiacă congestivă pe partea dreaptă. În general, copiii văzuți inițial după perioada neonatală rămân asimptomatici până la sfârșitul adolescenței sau la începutul vieții adulte. Majoritatea pacienților adulți prezintă intoleranță la efort (dispnee de efort și oboseală), palpitații de origine supraventriculară sau cianoză de la un șunt dreapta-stânga la nivel atrial. Ocazional, un embol paradoxal care are ca rezultat un atac ischemic tranzitoriu sau un accident vascular cerebral poate atrage atenția asupra diagnosticului. Este posibilă insuficiența cardiacă dreaptă din insuficiență tricuspidiană severă și disfuncție ventriculară dreaptă. Moartea subită (presupusă a fi de natură aritmică) a fost descrisă. Examenul fizic dezvăluie de obicei presiunea venoasă jugulară normală din cauza atriului drept mare și compliant și a ventriculului drept atrializat, a unui S larg divizat cu o componentă tricuspida

puternică („sunetul veleii”), un S2 larg divizat dintr-un bloc de ramură drept și un al treilea sunet al inimii pe partea dreaptă. Un suflu pansistolic (de obicei crescând la inspirație) din insuficiența tricuspidiană se aude cel mai bine la marginea sternală inferioară stângă. Cianoză de la un șunt de la dreapta la stânga la nivel atrial poate fi prezentă sau nu.

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. Constatările ECG la pacienții cu anomalie Ebstein variază foarte mult. Tensiunea joasă este tipică. Undele P cu vârf în derivațiile II și V1 reflectă mărirea atrială dreaptă. Intervalul PR este în general prelungit, dar poate fi prezent un interval PR scurt și o undă delta de la activarea precoce printr-o cale accesorie. Un model rsr' în concordanță cu întârzierea conducerii ventriculului drept este de obicei observat în derivația V1, iar blocul de ramură drept este frecvent la adulți. Flutterul atrial și fibrilația sunt frecvente. Rezultatele la ECG pot fi normale.

Radiografia toracică. O convexitate spre dreapta dintr-un atriu drept mărit și ventricul drept atrializat cuplată cu o convexitate spre stânga

dintr-un infundibul dilatat dau inimii un aspect de „sticlă cu apă” la radiografia toracică. Cardiomegalia, de grad foarte variabil, este regula. Articulația aortică și trunchiul pulmonar sunt neobservate. Vasculatura pulmonară este de obicei normală până la redusă.

Ecocardiografie (Fig. 62-39). Diagnosticul anomaliei Ebstein se face în general prin ecocardiografie. Deplasarea apicală a foiței septale a valvei tricuspidiene cu 8 mm/m² sau mai mare, combinată cu aspectul alungit de pânză a foioului anterior, confirmă diagnosticul. Se pot estima mărirea porțiunii atrializate a ventriculului drept (identificată între inelul tricuspidian și atașarea ventriculară a foițelor valvei tricuspidiene) și performanța sistolică a ventriculului drept funcțional. Se poate aprecia gradul de regurgitare tricuspidiană (și rar stenoză). Defectele asociate, cum ar fi ASD, precum și prezența și direcția de manevrare, pot fi, de asemenea, identificate (Videoclipurile 62-80 până la 62-83).

Angiografie. Cateterismul cardiac este necesar în principal atunci când se suspectează o boală coronariană concomitentă și pentru a determina dacă presiunea arterială pulmonară este crescută. Când este efectuată, angiografia selectivă a ventriculului drept arată amploarea deplasării valvei tricuspide, dimensiunea ventriculului drept funcțional și configurația tractului său de ieșire.

Imagistica prin rezonanță magnetică. RMN-ul poate oferi o perspectivă asupra volumului și funcției funcționale a ventriculului drept.

Indicatii de interventie

Indicațiile pentru intervenție includ cianoză substanțială, insuficiență cardiacă pe partea dreaptă, capacitate funcțională slabă și, probabil, apariția embolilor paradoxale. Aritmiile supraventriculare recurente necontrolate prin terapie medicală sau ablativă și

cardiomegalie asimptomatică substanțială (raport cardioracic >60%) sunt indicații relative.⁹¹

Opțiuni de intervenție

Când este fezabil, repararea supapei tricuspide este preferabilă înlocuirii supapei tricuspide. Fezabilitatea reparării valvei tricuspidiene depinde în primul rând de experiența și priceperea chirurgului, precum și de adecvarea foiței anterioare a valvei tricuspidiene pentru a forma o valvă monocuspidiană sau o structură conică.^{92,93} Repararea valvei tricuspidiene este posibilă atunci când marginile foiței anterioare ale valvei tricuspidiene nu sunt în jos până la valva tricuspidiană sever și nu sunt în jos până la valva tricuspidiană. ventriculul drept funcțional este de dimensiune adecvată (>35% din totalul ventriculului drept). Dacă valva tricuspidiană este ireparabilă, va fi necesară înlocuirea valvei, de obicei cu o valvă tricuspidiană bioprotetică.⁹⁴

Pentru pacienții cu „risc ridicat” (cei cu regurgitare tricuspidiană severă, un ventricul drept funcțional inadecvat [din cauza dimensiunii sau funcției] și/sau aritmii supraventriculare cronice), poate fi adăugată o conexiune cavopulmonară bidirecțională pentru a reduce preîncărcarea ventriculului drept dacă presiunea arterei pulmonare este scăzută. ventricul drept hipoplazic. La pacienții cu flutter sau fibrilație atrială cronică trebuie luată în considerare o procedură concomitentă de labirint atrial drept sau biatrial în momentul intervenției chirurgicale. Dacă este prezentă o cale accesorie, aceasta ar trebui să fie cartografiată și ștearsă fie în momentul reparației chirurgicale, fie preoperator în laboratorul de cateterism. Aritmiile recurente după ablație se dezvoltă din cauza căilor multiple și a anatomiei dificile și pot necesita ablația repetată cu cateter.⁹⁶ Orice comunicare atrială, dacă este prezentă, trebuie închisă. La pacienții ocazional cu o saturație de oxigen în repaus mai mare de 90% și intoleranță la efort din cauza agravării hipoxemiei, închiderea PFO sau ASD poate fi indicată fără a aborda valva tricuspida în sine.

După repararea satisfăcătoare a valvei, cu sau fără plicatura ventriculului drept atrializat sau conexiunea cavopulmonară bidirecțională, prognosticul pe termen mediu și lung este bun.⁹⁷ Pot apărea aritmii tardive.⁹⁸ La înlocuirea valvulară, rezultatele sunt la fel de satisfăcătoare. Reînlocuirea valvei poate fi necesară din cauza unei bioproteze anterioare eșuate sau a unei valve mecanice trombozate.

Probleme de reproducere

În absența cianozei materne, a insuficienței cardiace pe partea dreaptă sau a aritmiilor, sarcina este în general bine tolerată.⁹⁹

Urmare

Toți pacienții cu anomalie Ebstein trebuie să fie supuși unei urmăriri regulate, frecvența fiind dictată de severitatea bolii. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu cianoză, cardiomegalie substanțială, funcție slabă a ventriculului drept și aritmii atriale recurente. Pacienții cu insuficiență tricuspidiană substanțială după repararea valvei tricuspide au

nevoie de o urmărire atentă, la fel ca și pacienții cu aritmii atriale recurente, bioproteze degenerante sau valve mecanice disfuncționale.

Afecțiuni valvulare și vasculare (vezi capitolele 56 și 57)

Leziuni ale tractului de ieșire din ventricul stâng (Fig. 62-40)

Coarctația aortei

Obstrucția arcului aortic poate fi împărțită în (1) coarctație localizată în imediata apropiere a unui PDA sau a ligamentului, (2) hipoplazie tubulară a unei părți a sistemului arcului aortic și (3) întreruperea arcului aortic.

COARCTAȚIE AORTICĂ LOCALIZATĂ

Morfologie. Această leziune constă dintr-un raft localizat în peretele aortic posterolateral opus canalului arterios. O manifestare neonatală este asociată mai des cu un raft plus un arc aortic transversal și hipoplazie istmică, în timp ce cu o manifestare ulterioară aceste zone sunt mai mari. Acest lucru are implicații importante pe termen lung, în măsura în care hipoplazia persistentă a arcului, chiar și în absența unei obstrucții discrete, este unul dintre mecanismele hipertensiunii arteriale în curs.

CARACTERISTICI CLINICE. Coarctația apare de două până la cinci ori mai frecvent la bărbați și există un grad ridicat de asociere cu disgeneza gonadală (sindromul Turner) și o valvă aortică bicuspidă (>50%). Alte anomalii asociate frecvente includ VSD și stenoza sau regurgitarea mitrală. Leziunile suplimentare au un impact asupra rezultatului.

Nou-născuții au tendința de a avea insuficiență cardiacă odată ce canalul arterios s-a închis din cauza creșterii bruște a stresului pe perete în perioada postnatală timpurie și sunt supuși unei reparații chirurgicale la câteva zile după diagnostic. Majoritatea sugarilor și copiilor cu coarctație izolată sunt asimptomatici, constatările de puls femural redus și/sau hipertensiune arterială fiind detectate în timpul screening-ului de rutină în copilărie. Insuficiența cardiacă este neobișnuită, deoarece ventriculul stâng are șansa de a deveni hipertrofiat, menținând astfel stresul normal al peretelui. Plângeri ale

VIDEO 62-80

Malformația Ebstein a valvei tricuspide. Această ansă prezintă regurgitare de valvă tricuspida moderată până la severă. Rețineți că jetul regurgitant începe la nivelul foiței septale deplasate.

VIDEO 62-81

Malformația Ebstein a valvei tricuspide. Observați foița septală deplasată și displazică, cu o oarecare legare și displazie a foiței anterioare a valvei tricuspide.

VIDEO 62-82

Malformația Ebstein a valvei tricuspide. Această vedere parasternală pe axa lungă arată foița septală anormală a valvei tricuspidiene și foița anterioară mare „ca vânză”.

VIDEO 62-83

Malformația Ebstein a valvei tricuspide. Această imagine tridimensională a aceluiași pacient ca în Video 62-82 prezintă foliolele septale și anterioare, cu absența virtuală a foliolei posterioare, locul malcoaptației fiind zona jetului regurgitant.

Radiografia toracică. Trăsătura caracteristică pe vederea posteroanterioră este așa-numita configurație în figura 3 a aortei toracice descendente proximale, ca rezultat atât al dilatației prestenotice, cât și al poststenotice. Crestătura coastelor (unilaterală sau bilaterală, a doua până la a noua coastă) este prezentă în 50% din cazuri. Crestarea coastei este unilaterală dacă arterele subclaviei drepte sau stângi provin din aortă distal de coarctăție. Crestătura coastei este observată ca o eroziune a suprafeței inferioare a unei coaste posterioare, în general la treimea sa exterioară, cu o margine sclerotică.

Ecocardiografie. Acest lucru demonstrează un raft posterior, un istm bine extins și un arc aortic transversal (în cele mai multe cazuri) și un jet de mare viteză cu persistență diastolică prin locul coarctăției. Interesant este că se observă o cursă în sus lentă pe profilul vitezei aortei abdominale, spre deosebire de cea observată în aorta ascendentă.

Imagistica prin rezonanță magnetică. RMN oferă informații detaliate în această grupă de vârstă și poate fi efectuat înainte de intervenție¹⁰⁰, în special dacă dilatarea cu balon este tratamentul de elecție. RMN-ul este cel mai bun instrument pentru supravegherea imagistică postintervenție¹⁰¹ și a devenit o rutină în multe centre.

Angiocardiografie. Aceasta este rezervată pentru delimitarea coarctăției în momentul dilatării balonului sau plasării stentului (Videoclipuri 62-84 până la 62-86). Tratamentul primar în cazurile cu istm bine extins și arc aortic transvers implică invariabil dilatarea balonului și/sau plasarea stentului (Video 62-87).

REZULTATE INTERVENȚIONALE

Chirurgical. Repararea chirurgicală a coarctăției simple ameliorează de obicei obstrucția și este asociată cu minim

VIDEO 62-84

Acest adolescent a avut hipoplazie cu segment lung a arcului transversal, care a fost stentat secvențial cu două stenturi metalice goale.

VIDEO 62-85

Acest adult a avut coarctăție severă a aortei, care a fost tratată cu un stent acoperit. Observați cateterul marcator de coadă de porc în arc transversal plasat din artera radială dreaptă pentru a monitoriza presiunea și a obține angiograme secvențiale în timpul procedurii.

VIDEO 62-86

Un bărbat de vârstă mijlocie fusese tratat anterior chirurgical pentru coarctăția aortei cu o grefă de interpunere urmată de un bypass de la aorta ascendentă la cea descendentă care devenise stenotică. O serie de stenturi au fost utilizate pentru a trata conducta de bypass și grefa de interpunere subdimensionată stenotică.

VIDEO 62-87

Angiografia rotațională tridimensională dobândită în momentul intervenției care arată anatomia tridimensională a arcadei și a leziunii. A doua secvență obținută după plasarea stentului arată detaliile anatomice ale stentului în raport cu structurile arcului.

pacienții cu coarctăție care nu se adresează prin ameliorarea obstrucției.¹¹⁰

ÎNTRERUPAREA ARCULUI AORTIC. Întreruperea arcului aortic este o leziune rară, dar una în care succesul chirurgical a dus la un număr tot mai mare de copii mai mari, adolescenți și acum adulți cu antecedente de intervenție chirurgicală. De importanță, se asociază cu sindromul DiGeorge și cu microdeleția cromozomului 22. Întrerupțile distale de artera subclaviană stângă (tip A) apar cu o frecvență aproape egală ca întreruperi distal de artera carotidă comună stângă (tip B). Artera subclavia dreaptă este de origine variabilă dar apare frecvent din segmentul aortic descendent distal de întrerupere.

Practic, toți pacienții au anomalii intracardiac asociate, de obicei fie un VSD (80% până la 90% din cazuri) sau o fereastră aorticopulmonară (10% până la 20%). În plus, obstrucția musculară a tractului de evacuare a ventriculului stâng este o asociere frecventă la cei cu VSD și se datorează deviației posterioare a septului de evacuare. Alte malformații intracardiac complexe, cum ar fi transpunerea arterelor mari, fereastra aorticopulmonară și trunchiul arterios sunt frecvente.

MANAGEMENT. *Reparația primară este inițial principalul mod de tratament și include o legătură directă între segmentele întrerupte în legătură cu închiderea VSD. Rezecția chirurgicală a septului de evacuare deviat posterior este tratată în momentul reparației primare în unele centre, în timp ce altele o abordează la o dată ulterioară.*

REZULTAT. Rezultatele pe termen mediu și lung sunt rezonabile¹¹¹, dar poate fi necesară reintervenția pentru obstrucția tractului de eflux al ventriculului stâng și obstrucția recurentă a arcului.

sau se poate dezvolta endarterita la locul de coarctare sau pe leziuni intracardice; dacă apare la locul coarctării, manifestările embolice sunt limitate la picioare.

PROBLEME DE REPRODUCERE. Pacienții cu coarctare aortică reparată tolerează de obicei sarcina bine, cu excepția cazului în care sunt prezente leziuni reziduale semnificative hemodinamice, cum ar fi reoarctare severă sau stenoza aortică de la o valvă aortică bicuspidă. S-a semnalat totuși o tendință mai mare pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii.¹⁰⁹

URMARE. Toți pacienții trebuie să aibă o examinare de urmărire la fiecare 1 până la 3 ani. O atenție deosebită trebuie îndreptată către hipertensiunea reziduală; insuficiență cardiacă; boală intracardiacă, cum ar fi o valvă aortică bicuspidă asociată, care poate deveni stenotică sau regurgitantă mai târziu în viață; sau o aortopatie ascendentă, care se observă uneori în prezența valvei aortice bicuspidale. Complicațiile la locul reparației, cum ar fi restenoza și formarea anevrismului, ar trebui, de asemenea, căutate prin examen clinic, radiografie toracică, ecocardiografie și RMN sau CT periodic.¹⁰¹ Pacienții cu reparație de plasture Dacron ar trebui probabil să fie supuși unui examen RMN sau CT spirală la fiecare 3 până la 5 ani sau cam așa ceva pentru a detecta formarea anevrismului subclinic. Hemoptizia dintr-un anevrism cu scurgere sau ruptură este o complicație gravă care necesită investigații și intervenții chirurgicale imediate. Durerile de cap noi sau neobișnuite cresc posibilitatea apariției anevrismelor din boabe. Sa spus mult timp că pacienții cu coarctare sunt predispuși la boală coronariană prematură, dar un studiu recent nu a confirmat această suspiciune.¹⁰³ Există dovezi substanțiale ale unei arteriopatii generalizate în

Morfologie. Malformația constă într-o separare – sau lipsă de fuziune – între mediile aortei și inelul fibros al valvei aortice. Camera de primire a unei fistulei aorto-cardiace a sinusului aortic drept este de obicei ventriculul drept, dar ocazional, când este implicat cuspidul noncoronar, fistula se drenează în atriul drept. Cinci la sută până la 15% dintre anevrisme au originea în sinusul posterior sau necoronar. Sinusul aortic stâng este rar implicat. Anomaliile asociate sunt frecvente și includ VSD, valvă aortică bicuspidă și coarctare aortică.

CARACTERISTICI CLINICE. Deficiența mediei aortice pare a fi congenitală. Raportările la sugari sunt extrem de rare și sunt rare la copii, deoarece se dezvoltă dilatarea anevrismală progresivă a zonei slăbite, dar este posibil să nu fie recunoscută până în a treia sau a patra decadă de viață, când are loc ruptura într-o cameră cardiacă. Un anevrism congenital al unui sinus aortic Valsalva, în special al sinusului coronar drept, este o anomalie neobișnuită care apare de trei ori mai des la bărbați. Un anevrism nerupt nu produce de obicei o anomalie hemodinamică. Rareori, ischemia miocardică poate fi cauzată de compresia arterială coronariană. Ruptura este frecvent cu debut

brusc, provoacă dureri toracice și creează șunturi arteriovenoase continue și încărcare acută de volum atât a camerelor inimii din dreapta cât și din stânga, ceea ce duce rapid la insuficiență cardiacă. O complicație suplimentară este endocardita infecțioasă, care poate avea originea fie pe marginile anevrismului, fie pe zonele din partea dreaptă a inimii care sunt traumatizate de fluxul de sânge sub formă de jet care curge prin fistulă.

Prezența acestei anomalii trebuie suspectată la pacienții cu o combinație de durere toracică cu debut brusc; dispnee de repaus sau de efort; impulsuri limită; și un suflu puternic, superficial, continuu accentuat în diastolă atunci când fistula se deschide în ventriculul drept, precum și un fior de-a lungul marginii sternale inferioare drepte sau stângi.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. ECG poate prezenta hipertrofie biventriculară sau rezultatele pot fi normale.

Radiografia toracică. Aceasta poate demonstra cardiomegalie generalizată și, de obicei, insuficiență cardiacă după dezvoltarea fistulei.

Ecocardiografie. Studiile bazate pe ecocardiografia bidimensională și în impulsuri Doppler pot detecta pereții anevrismului și fluxul perturbat în interiorul anevrismului sau la locul perforației. ETE poate oferi informații mai precise decât cele obținute prin abordarea transtoracică.

Cateterismul cardiac. Aceasta dezvăluie un șunt stânga-dreapta la nivelul ventricularului sau, mai rar, la nivel atrial; diagnosticul poate fi stabilit definitiv prin aortografie toracică retrogradă.

OPȚIUNI DE MANAGEMENT ȘI REZULTATE. Managementul medical preoperator constă în măsuri pentru ameliorarea insuficienței cardiace și tratarea aritmiilor coexistente sau a endocarditei, atunci când sunt prezente. La intervenție chirurgicală anevrismul este închis și amputat, iar peretele aortic este reunit cu inima, fie prin sutura directă, fie cu o proteză. Trebuie depus toate eforturile pentru a păstra valva aortică la copii, deoarece închiderea cu plasture a defectului combinată cu înlocuirea valvei protetice crește foarte mult riscul asociat intervenției chirurgicale la pacienții mici. Rezultatele târzii ale reparației chirurgicale au fost excelente.¹¹² S-a încercat și închiderea cu dispozitiv a anevrismului rupt.

Inele vasculare

Morfologie. Termenul de inel vascular este folosit pentru malformațiile arcului aortic sau ale arterei pulmonare care prezintă o relație anormală cu esofagul și traheea și adesea provoacă disfagie și/sau simptome respiratorii.

Arcul aortic dublu (Fig. e62-6). Cel mai frecvent inel vascular este produs de un arc aortic dublu în care persistă atât arcurile aortice embrionare drepte, cât și cele stângi. În cel mai

frecvent tip de arc aortic dublu, este prezent un ligament arterios stâng sau ocazional un canal arterial. Deși ambele arcade pot fi permeabile la momentul diagnosticului, invariabil arcul stâng distal de artera subclaviană stângă este atretic și legat de aorta descendentă printr-un rest fibros care completează inelul. În cadrul în care ambele arcade sunt patente, arcul drept este de obicei mai mare decât cel stâng. Aceasta apare de obicei ca o leziune izolată, simptomele respiratorii fiind cauzate de compresia traheală și laringomalacia asociată frecvent, în general la nou-născuți și sugari mici.

Arcul aortic drept. Un arc aortic drept cu un canal sau ligamentul arterios stâng care conectează artera pulmonară stângă și partea superioară a aortei descendente este următorul cel mai important inel vascular observat. Deși toți pacienții cu această leziune au un inel vascular, nu toți sunt simptomatici. Într-adevăr, pacienții care sunt simptomatici au de obicei un diverticul Kommerell asociat. Aceasta este o pușcă mare la decolarea distală a arterei subclaviei stângi din aorta descendentă. Este combinația dintre diverticul și inelul care provoacă compresia căilor respiratorii.

Originea anormală a arterei subclaviei drepte. O origine anormală a arterei subclaviei drepte este una dintre cele mai frecvente anomalii ale arcului aortic. Deși artera subclaviană dreaptă aberantă trece în spatele esofagului, ea nu formează un inel vascular decât dacă este prezent un canal sau un ligament asociat pe partea dreaptă pentru a completa inelul. La vârsta adultă, aproximativ 5% dintre pacienții cu o arteră subclaviană dreaptă aberantă (și un canal stâng) prezintă simptome din cauza rigidității vasului aberant.

Aorta descendentă retroesofagiană. Cu acest tip de inel vascular mai rar, dar mai problematic, poate exista fie o aortă ascendentă stângă și descendentă dreaptă, fie o aortă ascendentă dreaptă și descendentă stângă. Componenta retroesofagiană a aortei descendente, în legătură cu ligamentul stâng sau drept, provoacă compresia traheală.

Sling de arteră pulmonară. Această afecțiune este, de obicei, cauzată de artera pulmonară stângă care iese din artera pulmonară dreaptă și merge posterior de trahee, dar anterior de esofag. Este de obicei observată izolat și este asociată cu hipoplazie semnificativă a arborelui bronșic, care este cauza predominantă a simptomelor căilor respiratorii.

CARACTERISTICI CLINICE. Simptomele produse de inelele vasculare depind de etanșeitarea constricției anatomice a traheei și esofagului și constau în principal din dificultăți respiratorii, inclusiv stridor, cianoză (în special la hrănire) și disfagie. Nu toți pacienții cu inel vascular sunt simptomatici, iar cazurile cu o arteră subclavică stângă aberantă sunt frecvent detectate în momentul evaluării pentru CHD asociată. Deși majoritatea pacienților cu un inel adevărat și o anumită compresie a căilor respiratorii sunt observați inițial devreme în viață, alții sunt evaluați mai târziu pentru disfagie, iar unii scapă de diagnostic pentru totdeauna.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. Rezultatele ECG par normale, cu excepția cazului în care sunt prezente anomalii cardiovasculare asociate.

Radiografia toracică. Dacă există dovezi ale unui arc aortic drept la un pacient simptomatic, trebuie suspectat un inel vascular. În unele cazuri, există dovezi de îngustare a căilor respiratorii. O esofagogramă cu bariu este o procedură de screening utilă. Indentația posterioară proeminentă a esofagului este observată în multe dintre aranjamentele inelare vasculare comune, deși o sling vasculară a arterei pulmonare produce o indentare anterioară.

Ecocardiografie. Chiar dacă ecocardiografia este un instrument sensibil pentru evaluarea lateralității arcului aortic, inclusiv o evaluare detaliată a vaselor brahiocefalice asociate, RMN devine rapid modul preferat de investigare înainte de intervenție. Această tehnică are avantajul în plus că este posibilă imaginea structurilor mai posterioare care rulează în spatele esofagului și traheei. În general, dacă există o ramificare normală a arterei innominate la dreapta pentru un arc aortic stâng și la stânga pentru unul drept, împreună cu „lateralitatea” corectă a aortei descendente, un inel vascular poate fi exclus. Majoritatea pacienților cu arc aortic dublu au un arc drept dominant, cu aorta descendentă părând să se afunde în spate, pe măsură ce trece în spatele esofagului. Un canal sau un ligament permeabil poate fi identificat în general prin ecocardiografie. Când ambele arcade sunt patente, o măturare în plan frontal de la inferioară la superioară demonstrează ambele arcade patentate, precum și vasele lor brahiocefalice. Un arc aortic drept cu o arteră subclavie stângă aberantă este suspectat atunci când nu este posibilă identificarea ramificării normale a arterei innominate stângi. O aortă descendentă retroesofagiană trebuie suspectată atunci când aorta ascendentă și arterele sale brahiocefalice sunt ușor identificate, dar este dificil să se identifice aorta descendentă deoarece traversează în spatele esofagului. O sling de arteră pulmonară stângă este suspectată atunci când modelul normal de ramificare a arterelor pulmonare nu poate fi identificat. În această setare, Doppler-ul color permite identificarea arterei pulmonare stângi, deoarece iese din artera pulmonară dreaptă și se desfășoară în direcția posterioară și spre stânga.

Imagistica prin rezonanță magnetică și tomografie computerizată. RMN și CT joacă un rol major în evaluarea pacienților cu inel vascular. De fapt, RMN-ul a devenit standardul de aur pentru evaluarea aortei și a ramurilor sale. Singurul dezavantaj la sugari este că anestezia generală este adesea necesară pentru a obține un examen cu succes. Pe de altă parte, CT spirală este o tehnică rapidă și oferă o mai bună definire a căilor respiratorii afectate. Această din urmă tehnică este deosebit de valoroasă pentru pacienții cu sling de arteră pulmonară, la care inelul vascular joacă un rol secundar față de anomaliile căilor respiratorii. Avantajele acestor tehnici sunt că, spre deosebire de ecocardiografie, ele permit evaluarea precisă a structurilor vasculare mai posterioare și a relațiilor lor cu esofagul și căile respiratorii. Aceste tehnici sunt deosebit de valoroase în evaluarea formelor mai complexe, cum ar fi o aortă descendentă retroesofagiană.

OPȚIUNI DE MANAGEMENT ȘI REZULTATE. Severitatea simptomelor și anatomia malformației sunt cei mai importanți factori în determinarea tratamentului. Pacienții, în special sugarii, cu obstrucție respiratorie necesită intervenție chirurgicală promptă. O toracotomie stângă este abordarea chirurgicală la majoritatea pacienților cu inel vascular. Repararea operativă a unui arc aortic dublu necesită divizarea arcului minor (de obicei

stânga) și a ligamentului. Pacienții cu arc aortic drept și ductus stâng sau ligamentum arteriosum necesită divizarea canalului sau ligamentului și/sau ligatura și divizarea arterei subclaviei stângi, care este componenta posterioară a inelului. Toracosopia video-asistată este promițătoare ca alternativă la toracotomia deschisă pentru management. La pacienții cu sling vascular de arteră pulmonară, intervenția chirurgicală constă în detașarea arterei pulmonare stângi la origine și anastomoză la nivelul

Boli cardiace congenitale

FIGURA e62-6 RMN-ul unui pacient cu un arc aortic dublu, un arc drept posterior dominant și un arc aortic stâng hipoplazic, dar patent.

artera pulmonară principală direct sau prin intermediul unui conduct cu capătul proximal adus anterior de trahee. Adăugarea îngustării traheale care necesită intervenție chirurgicală se adaugă la mortalitatea la acest grup de pacienți, la fel ca și asocierea acestora cu malformații intracardiace.

Stenoza congenitală a valvei aortice

CONSIDERAȚII GENERALE. Stenoza congenitală a valvei aortice este o anomalie relativ frecventă. Apare mult mai frecvent la bărbați, cu un raport de sex de 4:1. Anomalii cardiovasculare asociate au fost observate la până la 20% dintre pacienți. PDA și coarctația aortei apar cel mai frecvent în cazul stenozei valvei aortice; toate aceste trei leziuni pot coexista.

Morfologie. Malformația de bază constă în îngroșarea țesutului valvular cu diferite grade de fuziune comisurală. În ciuda fuziunii prospectului, în cele mai multe cazuri trei sinusuri sunt încă prezente. Valva este cel mai frecvent bicuspidă, care în cele mai multe cazuri este rezultatul fuziunii a două foi, mai degrabă decât absența reală a unuia dintre foile. Fuziunea implică de obicei cele două sinusuri coronare sau sinusurile drepte și necoronare. La unii pacienți (de obicei nou-născuți) valva aortică stenotică este unicuspidă și în formă de cupolă, fără nici o atașare laterală de aortă la nivelul orificiului. La sugari și copiii mici cu stenoza aortică severă, inelul valvei aortice poate fi relativ subdezvoltat.

CARACTERISTICI CLINICE. Pentru cardiologii care gestionează adulți, relevanța antecedentelor anterioare a unei manifestări la nou-născut a stenozei valvei aortice este că această populație în mod invariabil nu prezintă patologie izolată a valvei aortice. Este obișnuit ca aceștia să aibă asociată fibroelastoza endocardică, precum și anomalii ale valvelor mitrale. Acești pacienți sunt adesea observați inițial în insuficiență cardiacă, în general sunt tratați cu dilatarea cu balon în acel moment și au invariabil probleme de valvă aortică în curs de desfășurare sub formă de stenoza reziduală și/sau regurgitare. Mulți necesită reintervenție în anii lor tineri sub formă de dilatare suplimentară a balonului sau înlocuire a valvei aortice. Acești pacienți supraviețuiesc până la adolescență și vârsta adultă tânără și vor avea mai multe probleme în curs decât cele întâlnite inițial la o dată ulterioară. La copiii mai mari, adolescenții și adulții diagnosticul se pune de obicei după detectarea unui suflu; declinul funcțional simptomatic, presincope și sincope sunt rareori caracteristicile inițiale. Studiile de istorie naturală efectuate cu câțiva ani în urmă au demonstrat că progresia mai rapidă a stenozei valvei aortice este mai probabil să aibă loc în primii 2 ani de viață, după care rata obstrucției progresive este mai uniformă.

În general, copiii afectați sunt asimptomatici, cu pulsuri periferice normale dacă stenoza este mai puțin severă și de volum redus, pulsurile crescând lent când progresează. Oboseala legată de efort și durerea toracică sunt plângeri rare și apar numai atunci când stenoza este severă. La stenoza severă există un fior sistolic în aceeași zonă care poate fi simțit și în creștătura suprasternală și arterele carotide. Dincolo de perioada nou-născutului, un clic de ejeție apare de obicei la vârf și precede murmurul. Al doilea zgomot cardiac este în general normal la copii. Un suflu sistolic de ejeție se aude de-a lungul marginii sternului stâng, cu radiații în zona infraclaviculară dreaptă. Se poate auzi regurgitarea aortică asociată.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. Hipertrofia ventriculară stângă cu sau fără efort este caracteristica caracteristică.

Radiografia toracică. Dimensiunea totală a inimii este normală, cu excepția cazului în care remodelarea ventriculară stângă este severă sau este prezentă o insuficiență valvară asociată importantă.

Ecocardiografie. Ecocardiografia bidimensională oferă informații detaliate despre morfologia valvei, funcția ventriculară stângă și prezența leziunilor asociate pe partea stângă.

Ecocardiografia Doppler poate fi utilizată pentru a determina severitatea stenozei și prezența sau absența insuficienței aortice asociate. Doppler oferă gradienti de vârf instantaneu care sunt mai mari decât gradientii de la vârf la vârf determinați prin cateterizare cardiacă.

Importanța acestui lucru constă în faptul că studiile de istorie naturală și luarea deciziilor clinice s-au bazat până acum pe gradienti de cateterism de la vârf la vârf la sugari, copii și adolescenți. Zonele valvelor nu sunt de obicei calculate la această grupă de vârstă din cauza lipsei de date bune care să susțină utilizarea lor la copii și adolescenți. Gradientii medii, așa cum sunt derivați din examinarea Doppler și cateterismul, se corelează strâns, dar, din nou, nicio dată nu susține utilizarea lor în luarea deciziilor clinice. Unele date pot fi utilizate pentru a converti gradientii medii derivați de Doppler în gradienti de la vârf la vârf, cu adăugarea presiunii pulsului obținut din măsurătorile tensiunii arteriale. Indiferent de numărul absolut ales pentru a lucra, constatarea suplimentară a hipertrofiei ventriculare stângi pe electrocardiografie și ecocardiografie oferă date de susținere cu privire la momentul intervenției. Cardiologii pediatri sunt, în general, de acord că un gradient vârf-la-vârf de 60 mm Hg sau mai mare probabil justifică intervenția chiar și în absența simptomelor, deși în mod clar pragurile de intervenție sunt diferite de cele la adulți.

Cateterismul cardiac. Cateterismul cardiac este acum rar utilizat pentru a stabili locul și severitatea obstrucției la fluxul ventricular stâng. În schimb, cateterismul este întreprins atunci când este indicată valvuloplastia aortică cu balon intervențional terapeutic.

OPȚIUNI DE MANAGEMENT. În această epocă, dilatarea cu balon a înlocuit aproape complet valvotomia chirurgicală primară la copii (Video 62-88). Valvuloplastia cu balon își păstrează un loc în managementul adolescenților și adulților tineri, dar odată cu înaintarea în vârstă devine o opțiune mai puțin atractivă și rareori are succes la cei cu valve sclerotice și calcificate la orice vârstă. O lucrare din 2012 a comparat rezultatele terapiei chirurgicale și cu balon pentru stenoza aortică congenitală.¹¹³ Un altul a descris rezultatele pe termen mediu ale procedurii Ross la sugari.¹¹⁴

URMARE. Studiile ulterioare indică faptul că valvotomia aortică este un mijloc sigur și eficient de tratament paliativ care oferă o excelentă ameliorare a simptomelor.

Insuficiența aortică poate fi ocazional progresivă și necesită înlocuirea valvei. Mai mult, după comisurotomie, foilele valvei rămân oarecum deformate, iar modificările degenerative ulterioare, inclusiv calcificarea, vor duce probabil la stenoză semnificativă în anii următori. Astfel, înlocuirea protetică a valvei aortice este necesară la aproximativ 35% dintre pacienți în decurs de 15 până la 20 de ani de la operația inițială. La copiii și adolescenții care necesită înlocuirea valvei aortice, opțiunile chirurgicale includ înlocuirea cu o valvă aortică mecanică, o homogrefă aortică sau o autogrefă pulmonară în poziție aortică. Dovezile acumulate arată că o autogrefă pulmonară poate fi în cele din urmă preferabilă unei homogrefe de aortă. Într-o operație de autogrefă pulmonară, numită procedura Ross, valva pulmonară a

pacientului este îndepărtată și utilizată pentru a înlocui valva aortică bolnavă, iar tractul de ieșire al ventriculului drept este reconstruit cu o homogrefă de valvă pulmonară. Această abordare pare să confere un avantaj de supraviețuire la grupa de vârstă mai tânără, la care înlocuirea repetată a valvei mecanice este asociată cu o mortalitate crescută. În ciuda acestui avantaj, precauție este necesară atunci când se aplică la pacienții cu valvă aortică bicuspidă și insuficiență aortică din cauza dilatației rădăcinii aortice asociate, care este inerentă acestei leziuni și poate complica durabilitatea pe termen lung a procedurii Ross. Această abordare chirurgicală poate fi aplicată de la neonat până la viața adultă. Nici homogrefele, nici autogrefele nu necesită anticoagulare.

Stenoza subaortică

Morfologie

Fibromuscular discret. Această leziune constă dintr-o creastă sau un inel fibros care înconjoară tractul de ieșire al ventriculului stâng la distanțe diferite de valva aortică. Procesul fibros subvalvular se extinde de obicei pe cuspizii valvei aortice și aproape întotdeauna face contact cu aspectul ventricular al foitei mitrale anterioare de la baza acesteia. În cazurile cu discontinuitate fibroasă între valvele mitrală și aortică formează mai mult o obstrucție a tunelului.

Focal Muscular. Rareori, nu este prezent niciun element fibros, ci mai degrabă o obstrucție musculară focală pe creasta septului interventricular, care diferă de cazurile tipice cu cardiomiopatie hipertrofică.

Hipoplazia tractului de evacuare ventricular stâng. În unele cazuri, stenozele aortice valvulare și subvalvulare coexistă cu hipoplazia inelului valvei aortice și a foitelor valvei îngroșate și produc o îngustare asemănătoare unui tunel a tractului de ieșire al ventriculului stâng. Descoperirile suplimentare includ adesea o mică aortă ascendentă.

Acest copil de 3 zile are stenoză de valvă aortică critică (dependentă de conductă). Dilatarea balonului se realizează printr-o tehnică transatrială pentru (1) a evita compromisul arterial potențial și (2) a se asigura că balonul trece prin orificiul hemodinamic. Observați în ultima secvență inversarea fluxului ductal de la dreapta la stânga și de la stânga la dreapta, care coincide cu debitul cardiac îmbunătățit.

Stenoză subaortică discretă și defect septal ventricular. Această combinație este frecvent întâlnită în grupa de vârstă pediatrică, componenta fibromusculară fiind adesea absentă la evaluarea ecocardiografică inițială. Asocierea ar trebui să fie suspectată în VSD cu o oarecare aliniere anterioară asociată a aortei și un unghi aortoseptal mai acut. Stenoza subpulmonară se dezvoltă frecvent în aceste inimi. La un subgrup diferit de pacienți cu întrerupere a arcului

aortic și VSD, stenoza subaortică musculară este prezentă din cauza deviației posterioare a septului infundibular.

Stenoza subaortică complexă. Diverse leziuni anatomice, altele decât o creastă discretă, pot produce stenoza subaortică. Printre acestea se numără aderența anormală a foiței anterioare a valvei mitrale la sept și prezența țesutului accesoriu al pernei endocardice în tractul de ieșire al ventriculului stâng. Aceste leziuni sunt frecvent asociate cu o „despicătură în valva mitrală anterioară”, care trebuie diferențiată de cea observată într-un defect de sept AV. Aceste tipuri de obstrucție sunt prezente mai frecvent la pacienții cu anomalii ale conexiunii ventriculo-arteriale în asociere cu un VSD (de exemplu, ventricul drept cu dublă evacuare, transpoziție, VSD).

CARACTERISTICI CLINICE. Aceste tipuri de obstrucție sunt de obicei identificate ca leziuni secundare la pacienții cu VSD asociate, cu sau fără anomalii în conexiunile ventriculo-arteriale sau obstrucția arcului aortic. În general, substratul pentru obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng este prezent, deși în unele cazuri obstrucția fiziologică reală este absentă. În alte cazuri, pacienții cu suflu sistolic sunt trimiși pentru evaluare. La pacienții cu un gradient pe tractul de ieșire al ventriculului stâng, se aude un suflu sistolic de ejeție de-a lungul marginii sternale inferioare din stânga împreună cu absența unui clic de ejeție.

Investigatii de laborator

Electrocardiografie. La cei cu defecte asociate, ECG reflectă anomalia majoră mai degrabă decât obstrucția asociată a tractului de ieșire al ventriculului stâng. Cu forme izolate de obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng, hipertrofia ventriculară stângă poate fi prezentă atunci când obstrucția este semnificativă.

Radiografia toracică. Acest lucru nu este de obicei util în aceste cazuri.

Ecocardiografie (Videoclipuri 62-89 până la 62-91). Ecocardiografia este instrumentul standard de diagnostic pentru stenoza subaortică. Nu numai că poate permite delimitarea precisă a mecanismelor de obstrucție, dar oferă și date detaliate privind leziunile asociate. În toate formele, vederea parasternală pe axa lungă este cheia pentru a oferi un diagnostic precis. Prezența discontinuității mitro-aortice, relația unei creste fibromusculare cu valva aortică, prezența țesutului obstructiv accesoriu și dimensiunile inelului și rădăcinii aortice sunt toate bine ilustrate cu această vedere. În plus, cartografierea fluxului de culoare permite identificarea regurgitării valvei aortice asociate și oferă dovezi hemodinamice ale locului de debut al obstrucției. Extinderea unei creste fibromusculare pe foița mitrală anterioară este cel mai bine apreciată în vederea apicală cu cinci camere. Această vizualizare oferă, de asemenea, cel mai bun loc pentru evaluarea Doppler cu undă pulsată sau continuă a gradientului maxim pe tractul de ieșire al ventriculului stâng. La pacienții vârstnici ETE joacă un rol important în delimitarea patologiei. Ecocardiografia tridimensională în timp real oferă informații suplimentare, în special la cei cu mecanisme complexe de obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng (Fig. e62-7).

Cateterismul cardiac. Această tehnică nu mai are importanță în evaluarea acestei leziuni. S-a raportat recent că dilatarea cu balon a creștelor fibroase discrete de la un centru a avut rezultate favorabile pe termen lung.¹¹⁵

Imagistica prin rezonanță magnetică. În general, RMN-ul este inutil, cu excepția cazului în care există probleme la obținerea informațiilor necesare prin ecocardiografie.

OPȚIUNI DE INTERVENȚIE. **Intervenția chirurgicală este indicată fie în momentul reparării leziunii primare de bază, fie la pacienții cu obstrucție discretă când obstrucția este suficient de severă pentru a ridica îngrijorarea.**

STENOZA SUBAORTICA DISCRETA (FIBROSA SI MUSCULARA). *Rata de progresie este variată și poate fi lentă. În general, abordarea celui din urmă grup a fost de a interveni atunci când gradientul ecocardiografic mediu pe tractul de ieșire al ventriculului stâng este mai mare de 30 mm Hg pentru a evita leziunile viitoare ale foliei aortice. Intervenția chirurgicală implică fibromiectomie, cu grijă pentru a evita deteriorarea valvei aortice sau pentru a crea un VSD iatrogen. Stenoza subaortică poate recidiva și necesită reoperație în până la 20% din cazuri.¹¹⁶ La unii pacienți recidiva este sub forma unei creste fibroase, în timp ce alții au dobândit patologia valvei aortice sub formă de stenoză și/sau regurgitare. Reoperația poate implica doar rezecția repetată a unei creste fibroase recurente sau poate implica o intervenție chirurgicală pe valva aortică la pacienții cu insuficiență aortică semnificativă.*

FORME COMPLEXE DE OBSTRUCȚIE A TRACTULUI DE REVIZARE VENTRICULAR STÂNGA CU SEPTUM VENTRICULAR INTACT. *La pacienții cu sept ventricular intact, indicațiile de intervenție sunt similare cu cele pentru obstrucția discretă. Diferența constă în faptul că abordul chirurgical trebuie modificat în funcție de patologia subiacentă și că reoperația este mai frecventă.¹¹⁷ Rezecția oricărei componente fibromusculare sau țesut accesoriu (cu condiția să nu fie un mecanism de sprijin primar pentru valva mitrală), o operație Konno care economisește valva, iar la pacienții cu o intervenție aortică hipoplazică, o procedură clasică de înlocuire a valvei aortice hipoplazice este o procedură de suprafață aortică clasică. opțiuni.*

OBSTRUCȚIA TRACTULUI DE REVIZARE VENTRICULAR STÂNG ȘI FORME COMPLEXE DE CARDIACĂ CONGENITĂ. *În general, intervenția chirurgicală pe tractul de flux ventricular stâng face parte din repararea generală a leziunii și nu depinde de gradul precis de obstrucție în acest loc.*

REZULTATE. *Complicațiile imediate legate de intervenție chirurgicală includ blocul AV complet, crearea accidentală a unui VSD sau insuficiența mitrală din cauza afectării intraoperatorii a aparatului valvei mitrale. Complicațiile pe termen lung includ reapariția obstrucției fibromusculare subvalvulare a tractului de ieșire a ventriculului stâng (până la 20%), insuficiență aortică importantă clinic și stenoză aortică valvulară (mai ales în contextul unei valve aortice bicuspidale sau al coarctației aortice). alegere.*

URMARE. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu stenoză subaortică reziduală sau recurentă sau celor cu o valvă aortică bicuspidă asociată sau insuficiență aortică importantă, deoarece este cel mai probabil să necesite intervenție chirurgicală. Reoperarea este mai probabilă la pacienții cu forme complexe de obstrucție, vârsta mai mică la intervenție chirurgicală și ameliorarea incompletă a obstrucției la procedura inițială. Pacienții cu valve aortice bioprotetice în poziție aortică (în urma procedurii Konno) sau în poziție pulmonară (în urma procedurii Ross-Konno) au nevoie de o urmărire atentă. Profilaxia endocarditei trebuie utilizată pentru proteze valvulare.

Stenoza aortică supralvalvulară

Morfologie. Sunt recunoscute trei tipuri anatomice de stenoză aortică supralvalvulară, deși unii pacienți pot avea constatări de mai multe tipuri. Cel mai frecvent este tipul de clepsidră, în care îngroșarea și dezorganizarea marcată a mediei aortice produc o creastă inelară constrictivă la marginea superioară a sinusurilor Valsalva. Tipul membranos este rezultatul unui diafragm semicircular fibros sau fibromuscular cu o mică deschidere centrală întinsă pe lumenul aortei. Hipoplazia difuză a aortei ascendente caracterizează al treilea tip.

Deoarece arterele coronare apar proximal de locul obstrucției fluxului în stenoza aortică supralvalvulară, ele sunt supuse presiunii crescute care există în ventriculul stâng. Aceste vase sunt adesea dilatate și sinuoase, iar arterioscleroza coronariană prematură a fost descrisă. Mai mult, dacă marginile libere ale unora sau ale tuturor cuspidelor aortice aderă la locul stenozei supralvalvulare, fluxul de arteră coronară poate fi compromis. Ventriculul stâng poate avea o configurație „picior de balerină”, care poate duce la obstrucția musculară a tractului de ieșire a ventriculului stâng, în special atunci când este asociat cu o obstrucție supralvalvulară semnificativă.

CARACTERISTICI CLINICE. Tabloul clinic al obstrucției supralvalvulare diferă în privințe majore de cel observat la celelalte forme de stenoză aortică. Principala dintre aceste diferențe este asocierea stenozei aortice supralvalvulare cu hipercalcemia infantilă idiopatică, o boală care apare în primii ani de viață și poate fi asociată cu metabolismul tulburat al vitaminei D.

Sindromul Williams. Denumirea de sindrom de stenoză aortică supralvalvulară, sindrom Williams sau sindrom Williams-Beuren a fost aplicată tabloului distinctiv produs de coexistența

VIDEO 62-89

Stenoza subaortică fibromusculară. Această ansă în plan X prezintă o stenoză subaortică fibromusculară cu flutter al valvei aortice. Observați hipertrofia septului.

VIDEO 62-90

Stenoza subaortică fibromusculară. Această ansă TEE arată natura de tunel a obstrucției tractului de ieșire ventricular stâng cauzată de hipertrofia septului și extinderea pe zona joncțiunii mitro-aortice.

VIDEO 62-91

Stenoza subaortică fibromusculară. Această buclă de imagine tridimensională în timp real arată întinderea crestei subaortice fibromusculare, așa cum este văzută în vederea chirurgicală prin valva aortică. Observați aspectul orificiului cu butoniera, care arată că creasta se extinde pe tot parcursul tractului de evacuare ventricular stâng.

caracteristici cardiace în cadrul unei tulburări multisistemice. Dincolo de copilărie la acești pacienți, o provocare cu testele de încărcare cu vitamina D sau calciu demascează anomalii în reglarea 25-hidroxitamini D circulante. Sugarii cu sindrom Williams prezintă adesea dificultăți de hrănire, incapacitate de a se dezvolta și probleme gastrointestinale sub formă de vărsături, constipație și colici. Întregul spectru de manifestări clinice include hiperacuză auditivă, hernie inghinală, o voce răgușită și o personalitate tipică, care este deschisă și captivantă. Alte manifestări ale acestui sindrom includ deficiența intelectuală, „faciesul de elfin”, îngustarea arterelor sistemice și pulmonare periferice, strabismul și anomalii în dezvoltarea dentară constând în microdonție, hipoplazie a smalțului și malocluzie.

Multe afecțiuni medicale pot complica evoluția sindromului Williams, inclusiv hipertensiune arterială sistemică, probleme gastrointestinale și anomalii ale tractului urinar. La copiii mai mari sau la adulți, limitarea progresivă a articulațiilor și hipertonia pot deveni o problemă. Pacienții adulți sunt de obicei handicapați de dizabilitățile lor de dezvoltare.

Sindromul Williams era considerat anterior a fi nefamilial; cu toate acestea, un număr de familii în care a avut loc transmiterea de la părinte la copil a sindromului Williams au fost acum identificate. Toate aceste familii au un părinte și un copil afectați de sindromul Williams, inclusiv un caz de transmitere de la bărbat la bărbat. Acest lucru sprijină moștenirea autosomal dominantă ca tipar probabil, majoritatea cazurilor de sindrom Williams apar probabil ca rezultat al unei noi mutații. Noile informații indică faptul că un defect genetic pentru stenoza aortică supralvalvulară este localizat în aceeași subunitate cromozomială ca și elastina pe cromozomul 7q11.23. Elastina este o componentă importantă a peretelui arterial, dar nu se știe exact cum mutațiile în genele elastinei cauzează fenotipurile stenozei aortice supralvalvulare.

Manifestare autozomal dominantă familială. Ocazional, anomalia aortică și stenoza arterială pulmonară periferică se întâlnesc și în forme familiale și sporadice neasociate cu celelalte caracteristici ale sindromului. Pacienții afectați au inteligență normală și au aspectul facial normal. Studiile genetice sugerează că atunci când anomalia este familială, se transmite ca autosomal dominant cu expresie variabilă. Unii membri ai familiei pot avea stenoză pulmonară periferică fie ca leziune izolată, fie în combinație cu anomalia aortică supralvalvulară.

Caracteristici clinice. Pacienții cu sindrom Williams sunt provocați intelectual (Fig. e62-8). Aspectul tipic este similar cu cel al faciesului spiridușului observat în forma severă de hipercalcemie infantilă idiopatică și se caracterizează printr-o frunte proeminentă înaltă, modele de iris stelat sau dantelat, pliuri epicantale, punte subdezvoltată a nasului și a mandibulei, buza superioară proeminentă, strabism și anomalii ale dentiției. Recunoașterea acestui aspect distinctiv, chiar și în copilărie, ar trebui să avertizeze medicul cu privire la posibilitatea apariției bolii multisistem de bază. În plus, un istoric familial pozitiv la un pacient cu aspect normal și semne clinice care sugerează obstrucția fluxului ventricular stâng ar trebui să conducă la suspiciunea fie de stenoză aortică supravalvulară, fie de cardiomiopatie obstructivă hipertrofică.

Studiile anterioare ale istoriei naturale a principalelor leziuni vasculare la acești pacienți — stenoza aortică supravalvulară și stenoza arterei pulmonare periferice — indică faptul că leziunea aortică este de obicei progresivă, cu o creștere a intensității obstrucției asociată adesea cu creșterea slabă a aortei ascendente. Acest lucru a fost recent pus la îndoială într-un studiu longitudinal unicentric în care cei cu gradienti mai mici la evaluarea inițială păreau să aibă dovezi de regresie a stenozei lor.¹²⁰ Cei cu stenoză de ramură pulmonară, indiferent dacă este asociată cu leziunea aortică, tind să nu prezinte nicio modificare sau o reducere a presiunii ventriculare drepte în timp.

Cu puține excepții, constatările fizice majore seamănă cu cele observate la pacienții cu stenoză de valvă aortică. Printre aceste excepții se numără accentuarea închiderii valvei aortice din cauza presiunii crescute în aorta proximală de stenoză, un clic de ejeție absent și transmiterea deosebit de proeminentă a unui fior și suflu în creștătura jugulară și de-a lungul vaselor carotide. Îngustarea arterelor pulmonare periferice poate produce un suflu sistolic tardiv sau continuu auzit cel mai bine în câmpurile pulmonare și este în general accentuat de inspirație. Un alt semn distinctiv al stenozei aortice supravalvulare este că presiunea sistolică în brațul drept este de obicei mai mare decât cea din brațul stâng. Această diferență de puls poate fi legată de tendința unui curent cu jet de a adera la peretele unui vas (efect Coanda) și curgerea selectivă a sângelui în artera nenominată.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. ECG dezvăluie în general hipertrofie ventriculară stângă atunci când obstrucția este severă. Hipertrofia biventriculară sau chiar a ventriculului drept poate fi găsită dacă arterele pulmonare periferice sunt îngustate semnificativ.

Radiografia toracică. Spre deosebire de stenoza aortică valvulară și subvalvulară discretă, dilatarea aortei ascendente este absentă.

Ecocardiografie. Aceasta este o tehnică valoroasă pentru localizarea locului de obstrucție în zona supravalvulară. Cel mai adesea sinusurile Valsalva sunt dilatate, iar aorta ascendentă și arcada par a fi mici sau de dimensiuni normale. Diametrul inelului aortic este întotdeauna mai mare decât cel al joncțiunii sinotubulare. Examenul Doppler este utilizat pentru a determina locația obstrucției, dar în general supraestimează gradientul în comparație cu cel obținut la

cateterismul cardiac. Aceasta rezultă din faptul că obstrucția este îndelungată, iar gradientul Doppler este supraestimat din cauza fenomenelor de recuperare a presiunii.

Angiocardiografie. În majoritatea cazurilor, angiocardiografia este necesară pentru a defini un gradient hemodinamic precis în tractul de ieșire al ventriculului stâng, precum și pentru a determina starea arterelor coronare. De obicei, implică și evaluarea arterelor pulmonare ramificate, precum și a arterelor brahiocefalice, renale și mezenterice, toate putând fi stenotice. Din cauza naturii defectului anatomic, angioplastia cu balon transcateter, cu sau fără stentare, nu este o opțiune de tratament eficientă.

OPȚIUNI ȘI REZULTATE INTERVENȚIONALE. Intervenția chirurgicală pentru stenoza aortică supravalvulară a avut succes la majoritatea pacienților cu rezultate bune pe termen mediu și lung.¹²¹ Pot fi efectuate o varietate de proceduri chirurgicale, toate fiind adaptate tipului de patologie. Aplicarea unui plasture Y, rezecția cu anastomoză end-to-end și o procedură Ross sunt principalele tehnici utilizate. În unele cazuri, pot fi necesare proceduri suplimentare, inclusiv bypassul coronarian al stenozei ostiale, valvuloplastia aortică și rezecția subaortică.

Prognosticul cardiac este bun, unii pacienți necesitând intervenții chirurgicale suplimentare pentru stenoza supravalvulară recurentă.¹²² Deoarece stenoza arterei pulmonare periferice tinde să se amelioreze în timp, există o reticență în a încerca intervenția, fie chirurgicală, fie prin angioplastie cu balon. Problemele comportamentale și intelectuale pe termen lung persistă.

Anomalii congenitale ale valvei mitrale

Stenoza mitrală congenitală

Morfologie. Tipurile anatomice de stenoza mitrală includ o deformare parașută a valvei în care corzile tendinee scurtate converg și se inserează într-un singur mușchi papilar mare (vezi Video 62-6), foite îngroșate cu scurtarea și fuziunea cordelor tendinee, o arcada anormală de obstrucție a țesutului supraval papilar, accesoriu și mitral supraval. creasta sau „inelul” de țesut conjunctiv care se ridică la baza aspectului atrial al foilor mitrale. Defecte cardiace asociate sunt frecvente și includ fibroelastoza endocardică, coarctația aortei, PDA și obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng (Videoclipurile 62-92 și 62-93). există.

CARACTERISTICI CLINICE. În cele mai multe cazuri, constatările sunt incidente în momentul evaluării unei alte leziuni obstructive pe partea stângă, cum ar fi coarctația aortei sau stenoza valvei aortice. Constatările auscultatorii clasice observate cu stenoza reumatică a valvei mitrale sunt adesea absente în forma congenitală. Constatările tipice includ un S1 normal, un suflu mijlociu diastolic cu sau fără o anumită accentuare presistolă și nicio deschidere.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. În formele mai ușoare, constatările la ECG sunt de obicei normale sau poate exista suprasolicitare atrială stângă, cu sau fără hipertrofie ventriculară dreaptă din cauza hipertensiunii pulmonare asociate.

Radiografia toracică. Constatările sunt normale în formele mai ușoare, cu dovezi de edem pulmonar la pacienții cu obstrucție mai severă.

Ecocardiografie. Ecocardiografia bidimensională și, mai recent, ecocardiografia tridimensională, combinată cu studiile Doppler, oferă de obicei o analiză completă a anatomiei și funcției stenozei mitrale congenitale. Statutul mușchilor papilari este cel mai bine apreciat pe axa scurtă precordială. Dacă sunt prezenți doi mușchi papilari, ei sunt în general mai apropiați decât se întâmplă într-o inimă normală. O vedere precordială pe axa lungă permite identificarea unui inel mitral supravalvular, precum și gradul de mobilitate al valvei

FIGURA e62-8 Facies tipic de elfin la trei pacienți cu stenoză aortică supravalvulară. (De la Friedman WF, Kirkpatrick SE: Stenoza aortică congenitală. În Adams FH,

Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, et al [eds]: Boala de inimă a lui Moss la sugari, copii și adolescenți. a 4-a ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

Boli cardiace congenitale

VIDEO 62-92

Valva mitrală congenitală și stenoză subaortică. Această imagine TEE arată o buclă care demonstrează o valvă mitrală stenotică. Rețineți că foliolele sunt îngroșate și că există o creastă subanulară de țesut. Septul interventricular este de asemenea hipertrofiat.

VIDEO 62-93

Valva mitrală congenitală și stenoză subaortică. Această buclă arată jetul de culoare prin orificiul valvei mitrale, precum și stenoza subaortică, care este situată în regiunea subvalvei.

pliante. Color flow Doppler permite identificarea nivelului obstrucției, precum și prezența insuficienței valvei mitrale. Doppler cu undă pulsată sau continuă oferă o evaluare precisă a gradientului mediu de-a lungul valvei mitrale. Avantajul presiunii la jumătatea timpului constă în faptul că este independent de debitul cardiac, spre deosebire de gradientul mediu pe valva mitrală. Datorită frecvenței cardiace mai rapide la copii, jumătatea timpului de presiune are o valoare mai mică.

OPȚIUNI ȘI REZULTATE INTERVENȚIONALE. În cazurile asimptomatice, urmărirea clinică și ecocardiografică este tot ceea ce este necesar. Prezența unui singur mușchi papilar în sine nu prezice stenoza progresivă. Dacă hipertensiunea pulmonară sau simptomele încep să apară, de obicei este indicată intervenția chirurgicală. Dilatarea cu balon al valvei mitrale nu este la fel de reușită ca în cazul stenozei reumatice a valvei mitrale. Intervenția chirurgicală implică de obicei îndepărtarea unui inel supramitral atunci când este prezent și despicarea atât a mușchilor papilari, cât și a aparatului cordal fuzionat la cei cu forme mai frecvente de stenoză mitrală congenitală.^{123,124} În general, intervenția chirurgicală oferă o ușurare temporară, mulți pacienți operați necesitând înlocuirea valvei mai târziu în viață.^{125426.}

Regurgitarea mitrală congenitală

Morfologie

Regurgitarea valvei mitrale congenitale izolate. Acest lucru se datorează de obicei fie unei despicături izolate a valvei mitrale anterioare, fie este rezultatul displaziei valvei mitrale. În aceste din urmă cazuri există dovezi de corde scurtate în combinație cu foișoare valvulare displazice. La cei cu o despicatură de valvă mitrală izolată, deficiența foliei mitrale anterioare îndreaptă spre tractul de ieșire al ventriculului stâng, spre deosebire de cazurile cu defect de sept AV. În general, cu cât despicatură în foliola mitrală anterioară este mai mare, cu atât este mai mare gradul de regurgitare.

În cazurile cu valvă mitrală displazică, aparatul cordal este scurtat cu diferite grade de displazie a foilor. Alte leziuni anatomice, cum ar fi arcadele valvei mitrale, care au ca rezultat regurgitare, fac de obicei parte dintr-o anomalie mai generalizată a părții stângi a inimii.

REGURGITAȚIE COMPLEXĂ CONGENITĂ A VALVULUI MITRAL. Acest lucru este observat mai frecvent în asociere cu anomalii ale conexiunii ventriculo-arteriale, cum ar fi un ventricul drept cu dublu orificiu, transpoziție și VSD și transpoziție corectată. În primele două există adesea o despicătură în valva mitrală anterioară cu un aparat de susținere a coardelor care face valva mai puțin regurgitante decât la pacienții cu o despicătură izolată. În cc-TGA, valva mitrală morfologică poate avea o despicătură asociată, poate fi displazică sau are mușchi papilari multipli, toate acestea crescând tendința de a fi regurgitante.

CARACTERISTICI CLINICE. Prezența simptomelor este legată de severitatea regurgitării în cazurile în care patologia este izolată de valvă. Intoleranța la efort și un suflu pansistolic la vârf, cu sau fără suflu mijloc-diastolic, sunt caracteristicile clinice cardinale.

Investigații de laborator

Electrocardiografie. Rezultatele ECG sunt fie normale, fie demonstrează hipertrofie atrială stângă și ventriculară stângă.

Radiografia toracică. Aceasta demonstrează cardiomegalie care implică predominant ventriculul stâng și atriul.

Ecocardiografie. Doppler și ecocardiografia bidimensională oferă o evaluare precisă a mecanismelor și gradului de regurgitare valvulară. Despicătura din valva mitrală anterioară se observă cel mai bine pe axa scurtă precordială, îndreptată spre tractul de ieșire al ventriculului stâng (Videoclipurile 621-94 până la 62-99). Pacienții cu valvă mitrală displazică le lipsește mobilitatea foișoarelor valvei și au cordele scurtate. Interogarea Doppler color ajută la localizarea locului de regurgitare. Severitatea regurgitării este evaluată în mod standard. Ecocardiografia tridimensională permite o evaluare cuprinzătoare a mecanismelor de regurgitare, obținându-se informații suplimentare cu privire la lungimea comisuralei, aria foiței și locurile de regurgitare din fluxul Doppler color.

Angiocardiografie și imagistică prin rezonanță magnetică. Aceste proceduri sunt rareori utile în planificarea managementului.

OPȚIUNI ȘI REZULTATE INTERVENȚIONALE. Necesitatea intervenției depinde de severitatea regurgitării și de impactul acesteia asupra funcției ventriculare stângi. Operația nu trebuie amânată până când pacienții devin simptomatici. Chirurgia presupune sutura unei despicaturi izolate, cu sau fara comisuroplastii asociate. La pacienții cu valvă mitrală displazică, extensia prospectului în combinație cu o anuloplastie și comisuroplastie are ca rezultat, de obicei, un control eficient al regurgitației pe termen scurt și mediu.¹²⁷ Cu toate acestea, mulți dintre acești pacienți ajung cu o înlocuire a valvei mitrale la un moment dat în viitor. Încercarea de reparare chirurgicală, mai degrabă decât înlocuirea, este importantă în grupa de vârstă pediatrică, deoarece permite o ușurare temporară care permite copilului să crească, astfel încât intervenția chirurgicală viitoare să poată fi efectuată atunci când

inelul mitral este mai mare. Atunci când este necesar, înlocuirea valvei mitrale a avut rezultate bune pe termen scurt și mediu în cazurile în care repararea nu este posibilă.

În mod clasic, patogeneza PE a fost dihotomizată ca fiind cauzată fie de factori de risc moșteniți (primari) fie dobândiți (secundari). Cu toate acestea, o combinație de trombofilie și factori de risc dobândiți precipită de obicei tromboza.

Cele mai frecvente două cauze genetice identificate ale trombofiliei sunt factorul V Leiden⁵⁷ și mutația genei protrombinei (vezi capitolul 82). În mod normal, o cantitate specificată de proteină C activată (aPC) poate fi adăugată în plasmă pentru a prelungi timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT). Pacienții cu „rezistență la aPC” prezintă o prelungire aPTT tocită și sunt predispuși la dezvoltarea PE și TVP. Fenotipul rezistenței la aPC este asociat cu o mutație unică, denumită factor V Leiden, în gena factorului V. Factorul V Leiden triplează riscul de TEV și este asociat cu pierderea recurentă a sarcinii, probabil ca o consecință a trombozei venei placentare. Utilizarea contraceptivelor orale care conțin estrogeni de către pacienții cu factor V Leiden crește riscul de TEV de cel puțin 10 ori. O mutație cu un singur punct în regiunea 3' netradusă a genei protrombinei (tranziția G-la-A la poziția nucleotidică 20210) este asociată cu niveluri crescute de protrombină. Mutația genei protrombină dublează riscul de TEV. Sindromul antifosfolipidic, cea mai frecventă trombofilie dobândită, poate provoca venoase sau arteriale

tromboză, trombocitopenie, pierdere fetală recurentă sau encefalopatie ischemică acută.

Obținerea unui istoric familial rămâne cea mai rapidă și cea mai rentabilă metodă de identificare a unei predispoziții la tromboză venoasă. Investigarea cu teste de sânge pentru a detecta cauzele cunoscute de hipercoagulabilitate poate fi înșelătoare. Coagulopatia de consum cauzată de tromboza venoasă, de exemplu, poate fi diagnosticată greșit ca deficiență de antitrombină, proteină C sau proteină S. Administrarea de heparină poate scădea nivelurile de antitrombină. Utilizarea warfarinei cauzează de obicei o deficiență ușoară a proteinei C sau a proteinei S. Atât contraceptivele orale, cât și sarcina scad nivelul proteinei S.

DIAGNOSTIC

Una dintre cele mai mari provocări în diagnosticarea PE este că se poate masca ca alte boli, cum ar fi astmul, pneumonia, pleurezia, sindromul coronarian acut și insuficiența cardiacă congestivă. PE apare adesea concomitent cu alte boli, confundând astfel diagnosticul. Cea mai utilă abordare este o evaluare clinică a probabilității, bazată pe prezentarea simptomelor și semnelor, împreună cu teste diagnostice judicioase. Atunci când PE nu se numără printre cele mai probabile diagnostice, un test imunosorbent legat de enzimele D-dimer (ELISA) în plasmă normală poate exclude de obicei această afecțiune.⁵⁸ Când PE este puternic suspectată, nu este necesar să se obțină un ELISA D-dimer; în majoritatea cazurilor cu suspiciune clinică ridicată, este oportun să se treacă direct la imagistica tomografie computerizată (CT) toracică.⁵⁹

Prezentare clinică

Simptomele și semnele PE sunt nespecifice. Prin urmare, suspiciunea clinică pentru PE este de o importanță capitală în ghidarea testării diagnostice.⁶⁰ Dispneea este cel mai frecvent simptom, iar tahipneea este semnul cel mai frecvent al PE (Tabelul 73-3). Dispneea severă, sincopa sau cianoza prefigurează o EP majoră care pune viața în pericol, în care tabloul clinic este adesea lipsit de durere în piept. În mod paradoxal, durerea pleuritică severă înseamnă adesea că embolia este mică, nu pune viața în pericol și este localizată în sistemul arterial pulmonar distal, în apropierea mucoasei pleurale.

PE trebuie suspectată la pacienții hipotensivi atunci când există dovezi de (1) tromboză venoasă sau factori de risc TEV predispozanți; (2) cor pulmonale acut (insuficiență ventriculară dreaptă acută), cu caracteristici cum ar fi venele gâtului distensate, galop S3 pe partea dreaptă, umflarea ventriculului drept, tahicardie sau tahipnee; mai ales dacă (3) există constatări ecocardiografice de dilatare și hipokinezie a ventriculului drept sau evidență electrocardiografică de cor pulmonar acut manifestată printr-un nou model S1Q3T3 (fig. 73-7), un nou bloc de ramură dreaptă sau ischemie ventriculară dreaptă manifestată prin inversarea undei T inferioare sau inversarea undei T în derivațiile V1 până la V4. Regulile de decizie clinică pot stratifica pacienții în grupuri cu probabilitate clinică mare sau probabilitate clinică neînaltă de PE, utilizând un set de șapte întrebări de evaluare la pat cunoscut sub numele de criteriile Wells (Tabelul 73-4).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al PE are o sferă largă, acoperind un spectru larg de la afecțiuni care pun viața în pericol, cum ar fi IM acut, până la stările de anxietate (Tabelul 73-5). Trebuie luate în considerare concomitent PE și alte boli - de exemplu, dacă pneumonia sau insuficiența cardiacă nu răspund la terapia adecvată, ar trebui luată în considerare posibilitatea coexistenței PE. Hipertensiunea pulmonară idiopatică se poate manifesta prin exacerbări bruște care imită PE acută.

Metode de diagnostic nonimaging

Testul D-Dimer plasmatic

Testul plasmatic D-dimer este un test de screening al sângelui care se bazează pe următorul principiu: Majoritatea pacienților cu EP au în curs de desfășurare

TABELUL 73-3 Cele mai frecvente simptome și semne ale emboliei pulmonare

Simptome

Altfel dispnee inexplicabilă

Durere în piept, fie pleuritică, fie „atipică”

Anxietate

Tuse

Semne

tahipnee

tahicardie

Febră de grad scăzut

Lift parasternal stâng

Distensia venoasă jugulară

Suflu regurgitant tricuspidian

P2 accentuat

Hemoptizie

Edem ale picioarelor, eritem, sensibilitate

TABELUL 73-5 Diagnosticul diferențial al emboliei pulmonare

Anxietate, pleurezie, costochondrită

Pneumonie, bronșită

Sindroame coronariene acute

Pericardită

Insuficiență cardiacă congestivă

Disecția aortică

Hipertensiune pulmonară idiopatică

fibrinoliza care nu este suficient de eficientă pentru a preveni PE, dar descompune o parte din cheagul de fibrină în D-dimeri. Deși concentrațiile plasmatice crescute ale dimerilor D sunt sensibile la prezența PE, ele nu sunt specifice. Nivelurile sunt crescute timp de cel puțin 1 săptămână postoperator și, de asemenea, sunt anormal de ridicate la pacienții cu IM, sepsis, cancer sau aproape orice altă boală sistemică. Prin urmare, testul D-dimer plasmatic este ideal pentru screeningul pacienților ambulatoriu sau a pacienților din secțiile de urgență care au suspectat de PE, dar nu au o boală sistemică acută coexistentă. Acest test, în general, nu este util pentru screeningul pacienților internați în stare acut de bolnavi, deoarece nivelurile lor de dimer D sunt de obicei crescute.⁶⁰

Electrocardiogramă

Electrocardiograma (ECG) ajută la excluderea IM acut și pericardita acută. Acest test poate ajuta clinicianul spre diagnosticul de EP în rândul pacienților cu manifestări electrocardiografice de încordare a inimii pe partea dreaptă, care este o constatare prognostică de rău augur. La pacienții cu PE masivă, ECG poate prezenta tahicardie sinusală, ușoare anomalii ale segmentului ST și unde T sau chiar un aspect complet normal.

Metode de imagistică

Radiografia toracică

Un aspect radiografic aproape normal în cazul compromisului respirator sever sugerează foarte mult PE masiv. Anomaliile radiografice toracice majore sunt mai puțin frecvente. Oligemia focală (semnul Westermark) indică o ocluzie embolică centrală masivă. O densitate periferică în formă de pană deasupra diafragmei (cocoașă Hampton) indică de obicei infarct pulmonar (Fig. 73-4). O anomalie subtilă care sugerează PE este mărirea arterei pulmonare drepte descendente. De asemenea, radiografia toracică poate ajuta la identificarea pacienților cu boli care imită PE, cum ar fi pneumonia lobară și pneumotoraxul, dar și pacienții cu aceste boli pot avea PE concomitent.

Scanarea pulmonară

Scintigrafia de perfuzie cu radionuclizi pulmonari (scanarea pulmonară) utilizează agregate radiomarcate de albumină sau microsfele care se depun în microvascularizația pulmonară. Pacienții cu PE mare au adesea defecte multiple de perfuzie. Dacă scanarea ventilației este efectuată la un pacient cu PE, dar fără boală pulmonară intrinsecă, este de așteptat un rezultat normal al studiului de ventilație, producând nepotrivire ventilație-perfuzie; scanarea pulmonară este apoi interpretată ca indicând o probabilitate mare de EP. Cu toate acestea, mulți pacienți cu scanări cu probabilitate scăzută, dar cu constatări clinice care sugerează puternic PE au, de fapt, PE dovedită prin angiografie pulmonară invazivă. Astfel, evaluarea probabilității clinice înainte de obținerea unei scanări pulmonare ajută la interpretarea corectă a rezultatelor scanării.

Majoritatea scanărilor pulmonare sunt nedidiagnostice. O scanare fără echivoc normală sau cu probabilitate ridicată este excepția, nu regula. Variabilitatea interobservatori este comună, chiar și în rândul experților. Trei indicații principale pentru obținerea unei scanări pulmonare sunt insuficiența renală, anafilaxia care apare ca reacție la agentul de contrast intravenos care nu poate fi suprimat cu corticosteroizi în doze mari și sarcina (expunere mai mică la radiații a fătului).

Tomografia computerizată toracică

CT toracic a înlocuit scintigrafia de perfuzie cu radionuclizi pulmonari ca test imagistic inițial la majoritatea pacienților cu suspiciune de EP, permițând vizualizarea rapidă a EP masivă și confirmarea accesibilității chirurgicale sau a cateterului la trombul situat central. Scanerile CT cu mai multe detectoare pot imagina rapid întregul piept cu rezoluție

submilimetrică. Imaginile tridimensionale pot fi reconstruite, iar culoarea poate fi adăugată electronic pentru a îmbunătăți detaliile de localizare a trombului.

Cea mai recentă generație de scanere poate imagini trombi în vasele sixthorder. Acești trombi sunt atât de mici încât semnificația lor clinică este incertă (Fig. 73-8). Scanarea CT toracică poate detecta și alte boli pulmonare care se manifestă în legătură cu PE sau explică o prezentare clinică care imită PE. Aceste boli includ pneumonia, atelectazia, pneumotoraxul și revărsatul pleural, care pot să nu fie bine vizualizate pe radiografia toracică. O scanare CT toracică detectează uneori o constatare incidentală, dar critică, cum ar fi un mic carcinom pulmonar. Utilizarea de rutină a venografiei CT a picioarelor crește expunerea la radiații, iar constatările modifică rareori managementul clinic.

Pentru pacienții cu EP, scanarea CT servește ca test de prognostic și diagnostic. Prezintă o vedere cu patru camere a inimii și imagini arterele pulmonare. Evaluarea atentă a scanării CT poate detecta semne de disfuncție a ventriculului drept prin analiza (1) raportului diametrului ventricular drept-ventricular stâng (Fig. 73-9), (2) raportului volumului ventricular drept-ventricular stâng, (3) arcul septului interventricular și (4) refluxul mediului de contrast în vena cava inferioară⁶².

FIGURA 73-8 Embolie pulmonară periferică mică în lobul inferior stâng (săgeată). (Cu amabilitatea U. Joseph Schoepf, MD.)

Mărirea ventriculului drept pe CT se corelează cu disfuncția ventriculului drept și prefigurează un curs complicat de spitalizare. Un raport dimensional ventricular drept-stâng de 0,9 sau mai mare la o tomografie toracică este anormal, indică o mărire a ventriculului drept și se corelează cu disfuncția ventriculului drept la ecocardiografie. Becattini și colegii⁶³ au studiat 457 de pacienți cu EP acută și au găsit 303 (66%) cu mărire a ventriculului drept. Decesul în spital sau deteriorarea clinică (după cum se evidențiază prin șoc sau necesitatea de tromboliza, intubație endotraheală, perfuzie de catecolamină sau resuscitare cardiopulmonară [RCP] pentru hipotensiune arterială susținută sau EP recurentă) a avut loc la 44 de pacienți cu mărire a ventriculului drept și la 8 pacienți fără mărire a ventriculului drept (raport 14,5% = 14,5%; 0,002). Decesul în spital din cauza PE a apărut la 5,6% dintre pacienții cu mărire a ventriculului drept pe CT și la niciunul dintre pacienții fără aceasta ($P < 0,001$).

Scanerile CT toracice au o aplicație de analiză volumetrică tridimensională, care necesită conturarea manuală a conturilor endocardice în sistolă și diastolă ale fiecărui ventricul. Această procedură durează aproximativ 5 până la 10 minute. Într-un studiu pe 260 de pacienți cu EP acută, un raport volumetric dreapta-stânga de 1,2 sau mai mare a fost predictiv pentru rezultatele clinice adverse.⁶⁴

Ecocardiografie

Rezultatele ecocardiografice sunt normale la aproximativ jumătate dintre pacienții neselectați cu EP acută, astfel încât ecocardiografia nu este recomandată ca test de diagnostic de rutină pentru EP. Ecocardiografia este, totuși, o tehnică rapidă, practică și sensibilă pentru detectarea supraîncărcării ventriculare drepte în rândul pacienților cu PE stabilită și mare. Hipokinezia ventriculară dreaptă moderată sau severă, hipertensiunea pulmonară persistentă, foramenul oval permeabil și trombul liber flotant în atriu drept sau ventriculul drept sunt factori asociați cu risc crescut de deces sau tromboembolism recurent. Ecocardiografia poate ajuta, de asemenea, la identificarea bolilor care pot imita PE, cum ar fi IM și boala pericardică.

Ecografia venoasă

Criteriul de diagnostic primar pentru TVP la imagistica cu ultrasunete este pierderea compresibilității venelor. În mod normal, vena se prăbușește complet atunci când se aplică o presiune ușoară pe pielea care o acoperă. TVP din extremitatea superioară poate fi mai dificil de diagnosticat decât TVP de picior, deoarece clavicula poate împiedica încercările de comprimare a venei subclaviei (Fig. 73-10). Cel puțin jumătate dintre pacienții cu EP nu au dovezi imagistice de TVP. Prin urmare, dacă nivelul de suspiciune clinică de PE este moderat sau ridicat, pacienții fără dovezi de TVP ar trebui să fie supuși investigațiilor suplimentare pentru PE.

Imagistica prin rezonanță magnetică

Angiografia prin rezonanță magnetică intensificată cu gadoliniu (ARM) este mult mai puțin sensibilă decât CT pentru detectarea PE, dar spre deosebire de CT toracic sau angiografia pulmonară pe bază de cateter, ARM nu necesită radiații ionizante sau injectarea unui agent de contrast iodat. MRA pulmonar poate evalua, de asemenea, dimensiunea și funcția ventriculului drept. MRA tridimensională poate fi efectuată în timpul unei singure rețineri și poate oferi o rezoluție mare de la artera pulmonară principală prin ramurile arterei pulmonare segmentare. MRA are o sensibilitate limitată pentru detectarea PE distală și nu poate fi utilizat ca test independent pentru a exclude PE.⁶⁵

Angiografie pulmonară

Angiografia pulmonară invazivă a fost anterior standardul de referință pentru diagnosticul de EP, dar acum este rar efectuată ca test de diagnostic. Cu toate acestea, utilizarea acestei modalități este de rutină atunci când sunt planificate intervenții precum terapia farmacomecanică asistată de cateter. Noul tromb are de obicei o margine concavă. Trombul cronic duce la defecte sub formă de bandă numite rețele, în plus față de neregularitățile intinale și îngustarea sau ocluzia bruscă a vaselor lobare.

Venografie cu contrast

Deși flebografia de contrast a fost cândva standardul de referință pentru diagnosticul TVP, venogramele sunt rareori obținute acum în scopuri de diagnostic. Venografia este, totuși, primul pas pentru evaluarea pacienților cu TVP femurală sau iliofemurală mare care vor fi supuși unei terapii farmacomecanice invazive direcționate pe cateter.

Strategie generală: o abordare de diagnosticare integrată

Suspiciunea de EP poate fi investigată cu o gamă largă de teste de diagnosticare. Primul pas într-o strategie de diagnostic integrată (Fig. 73-11) este o anamneză direcționată și un examen fizic pentru a evalua probabilitatea clinică a EP acută. Constatarea probabilității clinice neînalte este urmată de testarea D-dimerului; un test normal de dimer D exclude de obicei PE. Dacă D-dimerul este crescut, CT toracic oferă de obicei diagnosticul definitiv sau excluderea PE.

Suport de decizie electronic pentru diagnosticare

Este esențial să ținem sub control tehnologia fugitivă și să încetinești utilizarea excesivă a scanării CT. Se acordă prea puțină atenție anamnezei, examinării fizice, sistemelor de notare a probabilității clinice și screening-ului D-dimer. Încredere excesivă pe imagistica avansată

tehnologia are consecințe adverse în afară de costuri crescute, inclusiv expunerea inutilă la radiații și agent de contrast intravenos, cu potențiale complicații ale disfuncției renale sau anafilaxiei. Asistența electronică pentru decizia la momentul comandării tomografiei toracice poate reduce imagistica nejustificată și poate crește proporția de rezultate ale testelor care sunt pozitive pentru PE.⁶⁶

TERAPIA ANTICOAGULARE PENTRU EMBOLISME PULMONAR ACUT

Stratificarea riscurilor

Deoarece PE se manifestă cu un spectru larg de acuitate variind de la ușoară la severă, stratificarea rapidă și precisă a riscului este de o importanță capitală.⁶⁷ Pacienții cu risc scăzut au un prognostic excelent cu anticoagulare intensivă. Pacienții cu risc ridicat pot necesita sprijin hemodinamic și respirator intensiv cu presori sau ventilație mecanică, în timp ce EP în sine este gestionată cu terapie avansată, cum ar fi tromboliza sistemică, terapia farmacomecanică asistată cu cateter, plasarea filtrului în vena cavă sau embolectomia chirurgicală (Fig. 73-12). Cele trei componente cheie pentru stratificarea riscului sunt (1) evaluarea clinică, (2) evaluarea dimensiunii și funcției ventriculului drept și (3) analiza biomarkerilor cardiaci crescuți. Internările la spital în weekend pentru PE sunt asociate cu un risc crescut de deces cu 20%, probabil din cauza întârzierilor în instituirea tratamentului avansat, cum ar fi plasarea filtrului în vena cavă.⁶⁸

Evaluarea clinică este simplă dacă pacientul arată și se simte bine și nu are dovezi de disfuncție a ventriculului drept. Indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESI) identifică 11 caracteristici din datele demografice, istoric și constatări clinice care pot fi

ponderate și punctate pentru a identifica pacienții cu risc scăzut⁶⁹ și pacienții cu risc ridicat⁷⁰ (Tabelul 73-6).

Clinicienii ar trebui să evalueze disfuncția ventriculară dreaptă la examenul fizic prin căutarea venelor jugulare distensiate, un suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană sau un P2 accentuat. Evaluarea clinică precoce ar trebui să integreze rezultatele electrocardiografiei pentru a căuta un model de deformare a ventriculului drept (bloc de ramură dreaptă, S1Q3T3, unde T negative în derivațiile V1 până la V4), CT toracic și

ecocardiografie, precum și biomarkeri cardiaci crescuți care indică microinfarct ventricular drept sau suprasolicitare a presiunii ventriculare drepte. Într-o cohortă de 567 de pacienți cu PE, clasificarea PESI a identificat mai precis pacienții cu risc scăzut decât testarea troponinei.⁷¹

Anticoagularea parenterală

Heparină nefracționată

Anticoagularea este piatra de temelie a tratamentului pentru PE acută.⁷² Heparina nefracționată (HNF) este un glicozaminoglican foarte sulfatat, care este parțial purificat, cel mai adesea din mucoasa intestinală de porc. heparină

acționează în primul rând prin legarea de antitrombină, o proteină care inhibă factorii de coagulare trombina (factorul IIa) și factorii Xa, IXa, XIa și XIIa. Ulterior, heparina promovează o modificare conformațională a antitrombinei care îi accelerează activitatea de aproximativ 100 până la 1000 de ori. Acest lucru previne formarea suplimentară de trombi și permite mecanismelor fibrinolitice endogene să lizeze cel puțin o parte din cheagul care s-a format deja. Heparina nu dizolvă direct trombul. Pentru pacienții cu risc mediu de sângerare, HNF trebuie începută cu un bolus intravenos de 80 unități/kg, urmat de o perfuzie continuă la 18 unități/kg/oră. APTT ar trebui să fie vizat între 1,5 și 2,5 ori valoarea de control. Intervalul terapeutic este de obicei între 60 și 80 de secunde. Timpul scurt de înjumătățire al HNF este avantajos pentru pacienții care pot necesita inserarea ulterioară a unui filtru de vena cavă inferioară, tromboliza sistemică, terapie farmacomecanică dirijată de cateter sau embolectomie chirurgicală.

Heparină cu greutate moleculară mică

Heparina cu greutate moleculară mică (HBPM) constă din fragmente de HNF care prezintă o legare mai mică la proteinele plasmatică și la celulele endoteliale. Prin urmare, are o biodisponibilitate mai mare, cu un răspuns la doză mai previzibil și un timp de înjumătățire mai lung în comparație cu HNF. Aceste caracteristici permit dozarea HBPM în funcție de greutate fără teste de laborator, deoarece nu este necesară ajustarea dozei în majoritatea cazurilor. Rinichii metabolizează HBPM, iar pacienții cu insuficiență renală necesită o ajustare în jos a dozei de HBPM. Dacă se dorește un test cantitativ, se poate obține un nivel anti-Xa. Dacă utilizarea nivelurilor de anti-Xa îmbunătățește eficacitatea și siguranța rămâne controversată. HBPM a revoluționat gestionarea TVP și a scurtat tratamentul de la o

spitalizare obligatorie de minim 5 zile cu HNF intravenoasă la o ședere peste noapte sau terapie ambulatorie pentru majoritatea pacienților.

Fondaparinux

Fondaparinux este o pentazaharidă anticoagulantă care inhibă în mod specific factorul X activat. Proprietățile sale farmacocinetice previzibile și susținute permit o injecție subcutanată cu doză fixă, o dată pe zi, fără a fi necesară monitorizarea de laborator de coagulare sau ajustarea dozei. Fondaparinux are un timp de înjumătățire de 17 ore, iar eliminarea sa este prelungită la pacienții cu insuficiență renală. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat fondaparinux pentru tratamentul inițial al PE acută și TVP acută, ca o punte către anticoagularea orală cu warfarină. Fondaparinux este adesea folosit off-label pentru gestionarea trombocitopeniei suspectate sau dovedite induse de heparina, deoarece nu reacționează încrucișat cu anticorpii indusi de heparina.

Trombocitopenie indusă de heparină

Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) este o complicație gravă și costisitoare mediată imun.⁷³ Apare de aproximativ 10 ori mai des cu HNF decât cu HBPM. Anticorpii imunoglobulinei G se leagă la un complex heparină-factor 4 trombocitar pentru a activa trombocitele, determinând eliberarea de microparticule protrombotice. Microparticulele promovează generarea excesivă de trombine, care poate duce la tromboză paradoxală în ciuda trombocitopeniei. Tromboza se manifestă de obicei ca TVP extinsă și adesea bilaterală (care afectează uneori o extremitate superioară și o extremitate inferioară) sau EP, dar au fost de asemenea descrise prezentări de IM, accident vascular cerebral și tromboză arterială neobișnuită (cum ar fi tromboza arterială mezenterică).

„4T Point Score” este un test de screening clinic semicantitativ pentru HIT. Cele patru componente sunt (1) trombocitopenia, (2) momentul scăderii numărului de trombocite, (3) tromboza sau alte sechele cum ar fi necroza pielii și (4) absența altor explicații. Trombocitopenia indusă de heparină trebuie suspectată atunci când numărul de trombocite scade la mai puțin de 100.000 sau la mai puțin de 50% din valoarea inițială. Trombocitopenia este de obicei ușoară, în intervalul de la 40.000 la 70.000. De obicei, trombocitopenia indusă de heparină apare după 5 până la 10 zile de expunere la heparină, cel mai adesea în unitățile de terapie intensivă de chirurgie cardiacă.⁷⁴

Testarea ELISA cuantifică nivelurile de factor anti-plachetar 4 (PF4)/anticorpi heparină, care sunt măsurate în unități de densitate optică (OD). Cu cât valoarea DO este mai mare, cu atât este mai probabil diagnosticul de HIT cu tromboză și de PE acută.⁷⁵ Rezultatul ELISA este adesea un fals pozitiv, totuși, mai ales în absența unui sindrom clinic însoțitor de HIT; în consecință, HIT este supradiagnosticată.⁷⁶ Testul de eliberare a serotoninei este testul de laborator standard pentru HIT.

Când HIT este diagnosticată, HNF sau HBPM trebuie întreruptă imediat, iar pacienții nu trebuie să primească transfuzii de trombocite. Pentru HIT cu tromboză, trebuie utilizat un

inhibitor parenteral direct al trombinei, cum ar fi argatroban, bivalirudin sau lepirudin. Pentru HIT asimptomatică fără tromboză, fondaparinux⁷⁷ este adesea prescris off-label.

Anticoagularea cu warfarină

Warfarina este un antagonist al vitaminei K, aprobat pentru prima dată pentru utilizare clinică în 1954. Previne activarea gamma-carboxilării factorilor de coagulare II, VII, IX și X. Efectul anticoagulant complet al warfarinei devine evident după 5 până la 7 zile, chiar dacă timpul de protrombină, utilizat pentru monitorizarea efectului warfarinei, devine mai rapid crescut. Creșterea timpului de protrombină, utilizată pentru ajustarea dozei de warfarină, poate reflecta inițial epuizarea factorului VII de coagulare, care are un timp de înjumătățire scurt de aproximativ 6 ore, în timp ce factorul II are un timp de înjumătățire mai lung de aproximativ 5 zile. Timpul de protrombină ar trebui să fie standardizat și raportat în funcție de raportul internațional normalizat (INR), nu de raportul de timp de protrombină sau de timpul de protrombină exprimat în secunde. Pentru pacienții cu TEV, intervalul țintă obișnuit al INR este între 2,0 și 3,0. Automonitorizarea INR poate reduce rata evenimentelor tromboembolice, deși un studiu amplu nu a susținut superioritatea autotestării pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral, sângerare majoră sau deces.⁷⁹

Warfarina se suprapune cu heparina

Inițierea warfarinei ca monoterapie pentru a trata TEV acut fără HNF, HBPM sau fondaparinux poate exacerba, în mod paradoxal, hipercoagulabilitatea, crescând probabilitatea trombozei recurente. Monoterapia cu warfarină scade nivelul a două anticoagulante endogene, proteinele C și S, crescând astfel potențialul trombogen. Suprapunerea warfarinei timp de cel puțin 5 zile cu un anticoagulant parenteral imediat eficient contracarează efectul procoagulant al warfarinei fără opoziție.

Dozarea și monitorizarea warfarinei

Dozarea warfarinei este atât o artă, cât și o știință. În mod tradițional, warfarina este dozată folosind o „ghicire educată” cuplată cu încercări și erori; majoritatea practicienilor încep cu 5 mg pe zi. Monitorizarea warfarinei necesită mersul pe frânghie – INR-urile mari predispun la complicații hemoragice și constituie cel mai frecvent motiv de spitalizare de urgență pentru evenimente adverse medicamentoase la americanii în vârstă.⁸⁰ În schimb, dozarea subterapeutică face pacienții vulnerabili la TEV recurent. Toți pacienții care iau warfarină trebuie să poarte o brățară sau un colier de alertă medicală în caz de sângerare catastrofală, care ar necesita inversarea rapidă a warfarinei.⁸¹ Managementul pacienților debili sau vârstnici începe cu reducerea dozei. Warfarina poate avea, de asemenea, efecte secundare nehemoragice, cum ar fi căderea părului și niveluri crescute de calcificare coronariană.⁸² Unii pacienți se plâng de „senzație de frig” și oboseală.

Warfarina este afectată de multiple interacțiuni medicament-medicament și medicament-aliment. Majoritatea antibioticelor cresc INR, dar unele, cum ar fi rifampicina, scad INR. Chiar și medicamentele aparent benigne, cum ar fi acetaminofenul, cresc INR-ul într-o manieră dependentă de doză. Pe de altă parte, legumele cu frunze verzi conțin vitamina K,

care scade INR. Medicamentele concomitente cu efecte antiplachetare pot crește riscul de sângerare fără a crește INR. Acestea includ suplimente cu ulei de pește, vitamina E și alcool.

Unii pacienți au INR stabile și își pot reduce în siguranță frecvența testării la o dată la 12 săptămâni.⁸³ Alții prezintă labilitate inexplicabilă în răspunsul lor INR la warfarină. Depozitele mari de filochinonă permit activarea constantă a factorului de coagulare și controlul stabil al anticoagulării. Prin urmare, deși pare paradoxal și contraintuitiv, administrarea de suplimente de vitamina K în doze de micrograme poate îmbunătăți controlul anticoagulării la pacienții cu instabilitate inexplicabilă a răspunsului la warfarină.⁸⁴ O doză mult mai mare de vitamina K, 2,5 mg pe cale orală, este eficientă la pacienții cu INR peste 10 care nu sângerează activ în clinicile, asistentele medicale sau farmaciile centralizate⁸⁵. au ușurat sarcina administrativă a prescrierii warfarinei și au facilitat o anticoagulare mai sigură și mai eficientă.

Farmacogenomica warfarinei

Determinanții genetici ai răspunsului la doza de warfarină includ alelele variantei CYP2C9 - care afectează hidroxilarea S-warfarinei, rezultând cerințe extrem de scăzute de doză de warfarină - și variante ale genei care codifică complexul 1 de epoxid reductază de vitamina K (VKORC1). Variabilitatea răspunsului INR la warfarină pare să fie mai puternic asociată cu VKORC1 decât cu CYP2C9. Dozarea ghidată de farmacogenetică poate ajuta la prezicerea cerințelor individuale de doză de warfarină.⁸⁶ Trei studii mari, randomizate, publicate simultan, indică faptul că testarea farmacogenetică fie nu are nicio utilitate în dozarea antagoniștilor vitaminei K sau, în cel mai bun caz, o utilitate marginală, având în vedere costul și efortul de a efectua această testare.⁸⁷

Warfarina „Poțire”

Când pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale electivă sau a unor proceduri precum colonoscopie, tratamentul cu warfarină trebuie întrerupt temporar. Pentru a asigura o anticoagulare continuă perioperatorie, „puntea” folosește HBPM preoperator în timp ce activitatea warfarinei dispare. O metaanaliză a ratelor de sângerare și tromboembolism a arătat că pacienții cărora li s-a administrat heparină periprocedurală au fost expuși riscului crescut de sângerare majoră și, în ciuda acestei forme, au avut un risc de tromboembolism similar cu cel pentru pacienții fără punte⁸⁸.

Pentru pacienții cu TEV, trebuie luată în considerare trecerea în punte dacă EP sau TVP a apărut în decurs de 3 luni de la procedura planificată.⁸⁹ Anticoagularea prin punte este inutilă pentru operația de cataractă, curățarea dentară sau extracțiile dentare, deoarece aceste proceduri pot fi efectuate fără întreruperea anticoagulării. Majoritatea celorlalte proceduri pot fi gestionate pur și simplu prin păstrarea warfarinei timp de 4 până la 5 zile.

Anticoagulante orale noi

Noile anticoagulante orale⁹⁰ (vezi și capitolul 82) au un debut rapid de acțiune și asigură niveluri sistemice de anticoagulare în câteva ore de la ingestie. Sunt prescrise în doze fixe

fără monitorizare de laborator a coagulării și au interacțiuni minime medicament-medicament sau medicament-aliment. Acești agenți au un timp de înjumătățire scurt, așa că atunci când sunt opriți pentru o procedură chirurgicală sau de diagnostic invazivă, nu este nevoie de o punte. Ele nu sunt inferioare warfarinei pentru eficacitate și sunt echivalente, sau în unele cazuri superioare, warfarinei pentru siguranță.

Evoluția anticoagulantelor orale pentru embolia pulmonară și tratamentul trombozei venoase profunde

Pot fi identificate trei etape distincte în evoluția anticoagulării pentru tratarea TEV. În primul rând este standardul tradițional de îngrijire: prescrierea inițială de HNF, HBPM, fondaparinux sau un inhibitor direct de trombină intravenos ca punte către anticoagularea warfarinei. A doua etapă este inițierea anticoagulării parenterale cu trecerea la un nou anticoagulant oral - fie dabigatran, un inhibitor direct al trombinei, fie edoxaban, un inhibitor direct al factorului Xa (Tabelul 73-7). Dabigatran a fost primul anticoagulant oral nou testat „cap la cap” împotriva warfarinei.⁹¹⁻⁹³ După un curs standard inițial de anticoagulare, dabigatranul a fost testat față de placebo într-un studiu de anticoagulare pe durată prelungită.⁹² Într-o analiză cumulativă a datelor pentru două studii dabigatran-versus-warfarină, cu o combinație de pacienți non-dabigatran-versus-warfarină 510 pentru warfarin, 510 eficacitate și a fost asociată cu o rată semnificativă cu 38% mai mică de sângerare majoră sau non-major relevantă clinic.⁹⁴ Edoxaban a fost testat împotriva warfarinei după o perioadă inițială de trecere cu HBPM.⁹⁵ Eficacitatea Edoxaban a fost neinferioară terapiei standard, iar siguranța sa a fost superioară.

A treia etapă în evoluția anticoagulării pentru tratarea TEV este schimbarea cea mai radicală: utilizarea unui singur medicament oral fără terapie parenterală. Un studiu de 5395 de pacienți care a comparat inhibitorul direct al factorului Xa apixaban cu puntea HBPM cu warfarină a utilizat o doză de încărcare de apixaban, 10 mg de două ori pe zi timp de 1 săptămână și apoi o doză de întreținere de 5 mg de două ori pe zi timp de 6 luni. Într-un „studiu de extensie” pe 2486 de pacienți cu VTW care au primit inițial anticoagulare de durată standard, apixaban 5 mg de două ori pe zi a fost comparat cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi și a fost comparat cu placebo. Apixaban a avut o eficacitate superioară, iar doza de 2,5 mg de două ori pe zi a avut o siguranță echivalentă cu placebo.⁹⁶

Monoterapia orală cu rivaroxaban pentru tromboza venoasă profundă acută sau embolia pulmonară acută

În noiembrie 2012, FDA a aprobat rivaroxaban, un inhibitor direct al factorului X activat, ca monoterapie orală pentru DVT⁹⁷ acută și PE acută.⁹⁸ Această aprobare schimbă abordarea fundamentală a tratamentului TEV. Terapia complet orală cu rivaroxaban este o opțiune prudentă pentru pacienții cu TVP sau EP cu risc scăzut sau moderat de evenimente adverse, utilizând o doză de încărcare de 3 săptămâni de 15 mg de două ori pe zi, urmată de 20 mg o dată pe zi ulterior. Pentru majoritatea pacienților, abordarea tradițională care utilizează anticoagularea parenterală inițială ca punte către warfarină nu va mai fi necesară. Tratamentul la domiciliu al PE acută va fi facilitat.⁹⁹

În studiul EINSTEIN-PE, 4833 de pacienți cu EP simptomatică acută au fost tratați fie cu rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi, fie cu terapie standard folosind enoxaparină ca punte către un antagonist al vitaminei K cu doză ajustată, de obicei warfarină. Principalul rezultat de eficacitate al tromboembolismului venos recurent simptomatic a apărut la 2,1% care au primit rivaroxaban și la 1,8% care au primit terapie standard, obținând o non-inferioritate statistică pentru rivaroxaban. Rivaroxaban a avut o siguranță superioară. Ratele de sângerare majore au fost de 1,1% pentru rivaroxaban față de 2,2% pentru legătura enoxaparină cu warfarină ($P = 0,003$). După cum este rezumat în Ghidurile 2012 ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ACCP), „pentru TVP acută sau EP, recomandăm anticoagularea parenterală inițială sau anticoagularea cu rivaroxaban.”¹⁰⁰

Gestionarea complicațiilor hemoragice de la anticoagulante Sulfatul de protamina poate fi administrat pentru sângerările care pun viața în pericol cauzate de HNF sau HBPM. Sângerările care pun viața în pericol cauzată de warfarină pot fi gestionate cu plasmă proaspătă congelată, concentrate de complex de protrombină¹⁰¹ sau factor VIIa recombinant pentru a obține hemostaza imediată. Sunt disponibile date limitate privind inversarea noilor anticoagulante orale.¹⁰²

DURATA OPTIMĂ A ANTICOAGULĂRII ȘI SELECTAREA ANTICOAGULANTULUI OPTIM

Risc de tromboembolism venos recurent după întreruperea tratamentului anticoagulant

TEV este asociat cu un risc surprinzător de mare de recidivă după întreruperea tratamentului anticoagulant. Într-un studiu de cohortă de 10 ani pe 1626 de pacienți italieni cu TEV care au primit anticoagulare completă timp de minim 3 luni, incidența totală cumulată a recurenței a fost de 11% la 1 an, 20% la 3 ani, 29% la 5 ani și 40% la 10 ani. Pentru pacienții cu TEV idiopatică sau neprovocată, ratele de recurență au fost și mai mari: 15% la 1 an, 26% la 3 ani, 41% la 5 ani și 53% la 10 ani.¹⁰³

Într-o meta-analiză la nivel de pacient a studiilor de cohortă multiple, ratele de recurență pentru cei cu TEV neprovocat după întreruperea tratamentului anticoagulant au fost următoarele: 10% pentru bărbați față de 5% pentru femei la 1 an; 16% pentru bărbați față de 8% pentru femei la 2 ani; 22% pentru bărbați față de 9% pentru femei la 3 ani; și 43% pentru bărbați față de 11% pentru femei la 5 ani.¹⁰⁴ Modelul de predicție din Viena folosește o nomogramă pentru a prezice probabilitatea recidivei. Componentele cheie care cresc probabilitatea sunt sexul masculin, simptomele PE (mai degrabă decât TVP) la prezentarea inițială și amplitudinea creșterii cantitative a dimerului D.¹⁰⁵ Alți factori de risc includ imobilizarea, cancerul,¹⁰⁶ BPOC, excesul de greutate, colesterolul HDL scăzut, antecedentele familiale, trombofilii în special, cum ar fi anticorpii anticardiolipin sau eșecul proteinei C sau S la reeantizarea anticoagulantelor, a legării DVT.¹⁰⁷ Trombul persistent fotografiat pe CT toracic nu prezice PE recurentă. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu EP vor avea tromb persistent pe CT toracic la 6 luni după evenimentul inițial.

Niveluri anormal de crescute de dimer D după întreruperea anticoagulării pot semnifica o hipercoagulabilitate continuă. Astfel, creșterea D-dimerului ar putea ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de recidivă dacă warfarina este retrasă după primele 6 luni de anticoagulare. O prezentare generală a 1888 de pacienți care au avut TEV neprovocat, totuși, a arătat un risc anual de recidivă de 3,5% ridicat, în ciuda nivelurilor normale de dimer D după întreruperea anticoagulării.¹⁰⁸

Cum să determinați durata optimă a anticoagulării

Dihotomizarea TEV al pacientului ca fiind provocată sau neprovocată este metoda cea mai fiabilă de determinare a duratei optime a anticoagulării. Ghidurile ACCP 2012 precizează: „Dacă este provocată de o intervenție chirurgicală sau de un factor de risc tranzitoriu nechirurgical, recomandăm anticoagularea timp de 3 luni (Grad 1B). Dacă este neprovocat cu risc de sângerare scăzut până la moderat, sugerăm terapie anticoagulantă prelungită mai degrabă decât 3 luni (Grad 2B).”¹⁰⁰ Dacă un eveniment TEV este provocat sau neprovocat, totuși, este uneori incert, iar durata terapiei ar trebui individualizată în aceste circumstanțe. Deciziile privind continuarea sau oprirea anticoagulării ar trebui să țină cont de preferințele pacientului și ale familiei. Pentru pacienții cu cancer care necesită tratament pentru TEV, Ghidurile ACCP 2012 precizează: „Recomandăm terapie anticoagulantă prelungită în loc de 3 luni de terapie (Grad 1B).”¹⁰⁰

Aspirina pentru anticoagulare de durata prelungită

Două studii pivot^{109,110} au testat doze mici de aspirină comparativ cu placebo la pacienți cu TEV neprovocat care au terminat 6 până la 12 luni de anticoagulare standard. Studiile au fost similare în ceea ce privește criteriile de includere și excludere a pacienților, iar doza de aspirină a fost aceeași (100 mg) în ambele studii. Într-o meta-analiză a rezultatelor, au fost analizate date pentru 1224 de pacienți, arătând o reducere cu 32% a ratei de recurență a TEV și o reducere cu 34% a ratei evenimentelor vasculare majore. Deși nu s-a găsit un exces semnificativ statistic de sângerare, în studiile de cohortă mari aspirina conferă un risc de sângerare cu aproximativ 50% mai mare decât cel la care nu utilizează aspirina.¹¹¹ În plus, pacienții înregistrează cele mai scăzute rate de recurență și obțin cel mai mare beneficiu folosind terapia prelungită cu anticoagulare standard în loc de aspirina. De remarcat, totuși, aspirina conferă un beneficiu terapeutic bazat pe dovezi pentru pacienții care nu doresc să-și restrângă stilul de viață cu poverile anticoagulantei standard pe durată nedeterminată, deoarece este mult mai eficientă decât placebo.

Selectarea unui anticoagulant optim pentru anticoagularea pe durată prelungită

Opțiunile pentru anticoagularea pe durată prelungită s-au extins, cu o gamă largă de opțiuni, inclusiv warfarină, HBPM, aspirina, rivaroxaban, dabigatran și apixaban acum disponibile. Anticoagularea de intensitate standard cu warfarină este abordarea convențională, cu un interval INR țintă de 2,0 până la 3,0. Warfarina de intensitate scăzută, cu un interval INR țintă de 1,5 până la 2,0, este o altă abordare bine validată. În studiul PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism), care a testat

anticoagularea de intensitate scăzută, testarea INR a fost efectuată doar o dată la 2 luni.¹¹² În studiul CLOT la pacienții cu cancer și TEV, HBPM cu doză completă de dalteparină în monoterapie fără warfarină a redus ratele de recurență cu 52,1%, comparativ cu pacienții cu cancer cu intensitate standard.¹¹³ TEV, Ghidurile ACCP 2012 afirmă: „Sugerăm HBPM în detrimentul terapiei cu antagoniști ai vitaminei K (Grad 2B).”¹⁰⁰ Rivaroxaban, dabigatran și apixaban sunt net superioare placebo pentru prevenirea TEV recurentă după un curs inițial standard de anticoagulare de 6 până la 12 luni (Tabelul 73-7).

TERAPIA AVANSATĂ (PÂNĂ ANTICOAGULARE) PENTRU EMBOLISIA PULMONARĂ ACUĂ

Asociația Americană a Inimii (AHA)²⁰ și Ghidurile ACCP¹⁰⁰ recomandă terapie avansată pentru pacienții cu EP masivă și pentru pacienți

cu PE submasiv la capătul instabil al spectrului. Aceste opțiuni de terapie avansată includ tromboliza sistemică cu doză completă, terapia farmacomecanică dirijată de cateter (de obicei cu tromboliza în doză mică), embolectomia chirurgicală și plasarea filtrului în vena cavă inferioară.

Embolie pulmonară masivă

Spitalele ar trebui să stabilească protocoale scrise și să planifice în avans gestionarea interdisciplinară a pacienților cu EP masivă. Ar trebui luată în considerare trimiterea imediată a acestor pacienți în stare critică la spitale care oferă întreaga gamă de servicii specializate.

Tromboliza sistemică administrată printr-o venă periferică

Tromboliza inversează insuficiența cardiacă dreaptă prin dizolvarea fizică a trombului arterial pulmonar obstructiv anatomic. Semnele distinctive ale terapiei de succes sunt reducerea suprasolicitarii presiunii ventriculare drepte; prevenirea eliberării continue a serotoninei și a altor factori neuromorali care exacerba hipertensiunea pulmonară; și dizolvarea trombului în venele pelvine sau profunde ale picioarelor, scăzând teoretic probabilitatea recurenței PE. Tromboliza poate duce, de asemenea, la îmbunătățirea fluxului sanguin capilar pulmonar și la o probabilitate redusă de apariție a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice.

FDA a aprobat alteplaza pentru PE masiv, în doză de 100 mg administrată sub formă de perfuzie continuă timp de 2 ore, fără heparină concomitentă. Spre deosebire de cea pentru IM, utilizarea eficientă a trombolizei pentru PE arată o „fereastră de timp” largă de beneficii. Pacienții care primesc tromboliza până la 14 zile după apariția unor noi simptome sau semne pot obține beneficii, probabil din cauza efectelor asupra circulației colaterale bronșice. Pacienții luați în considerare pentru tromboliza necesită screening pentru contraindicații. Hemoragia intracraniană este cea mai de temut și severă complicație.

Tromboliza la pacienții normotensivi, dar cu risc ridicat, cu EP submasivă, rămâne controversată, deoarece riscul de complicații hemoragice, în special hemoragie

intracraniană, poate depăși beneficiul potențial. Un studiu randomizat european multicentric, ambițios, numit PEITHO, a înrolat 1006 pacienți, pentru perioada 2007-2012, pentru a testa tromboliza în PE submasiv normotensiv cu risc ridicat.¹¹⁴ Rezultatele au inclus o reducere semnificativă a obiectivului clinic primar compozit al mortalității de toate cauzele sau a inițierii terapiei hemodinamice de colaps în 7 zile de tratament hemodinamic, deși cu o creștere, de asemenea semnificativă, a riscului de hemoragie majoră. La Brigham and Women's Hospital, avem tendința de a prescrie tromboliza atunci când pacienții au fie PE masivă, fie PE submasivă, atât cu creșterea biomarkerilor cardiaci, cât și cu disfuncție ventriculară dreaptă severă.

Două studii din US Nationwide Inpatient Sample susțin eficacitatea și siguranța trombolizei la pacienții instabili hemodinamic cu PE acută. Rata de letalitate în spital pentru toate cauzele la pacienții instabili hemodinamic a fost de 47% pentru pacienții care nu au primit terapie trombolitică, comparativ cu 15% pentru pacienții care au primit aceasta. Studiul din baza de date din SUA a arătat însă că rata globală a hemoragiei intracraniene cu tromboliza este relativ scăzută, de 0,9%, deși riscul a fost mai mare la persoanele în vârstă și la pacienții cu disfuncție renală.¹¹⁶

Progrese în terapia farmacologică direcționată cu cateter, inclusiv tromboliza

Rata de 1% sau mai mare a hemoragiei intracraniene la pacienții cu EP care primesc tromboliza sistemică a diminuat entuziasmul pentru această terapie potențială de salvare a vieții. Totuși, reperfuzia dirijată de cateter farmacomecanic deține promisiunea unei bune eficacități, cu rate mai scăzute de sângerare majoră datorită dozelor mai mici de agent trombolitic.^{117, 118} Doza tipică de activator tisular al plasminogenului într-o procedură farmacomecanică bazată pe cateter, de exemplu, este de 25 mg în comparație cu administrarea sistemică¹⁰⁰ sau mai mică.

Tehnicile mecanice intervenționale efectuate de obicei împreună cu tromboliza cu doze mici includ fragmentarea mecanică și aspirația trombului printr-un cateter de arteră pulmonară standard, pulverizarea cheagurilor cu un cateter cu coș rotativ, trombectomia reolitică și embolectomia cu cateter rotațional cu coadă. După ce sarcina de tromb a fost redusă, dilatarea cu balon al arterei pulmonare și stentarea pot fi întreprinse pentru a trata stenozele vaselor reziduale. Embolectomia cu cateter reușită restabilește rapid tensiunea arterială normală și scade hipoxemia. Fibrinoliza de joasă intensitate facilitată de ultrasunete (Fig. 73-13) este o abordare nouă. Ultrasunetele dezagrează firele de fibrină, măresc permeabilitatea cheagurilor și dispersează medicamentul fibrinolitic infuzat în cheag prin efecte de microstreaming acustic.¹¹⁹

Embolectomie chirurgicală

Embolectomia chirurgicală de urgență a reapărut¹²⁰ pentru tratamentul pacienților cu EP masivă și hipotensiune arterială sistemică sau EP submasivă cu disfuncție ventriculară dreaptă severă, la care contraindicațiile exclud tromboliza (fig. 73-14). Această procedură

este potrivită și pentru pacienții cu EP acută care necesită excizia chirurgicală a unui tromb atrial drept sau închiderea unui foramen permeabil.

FIGURA 73-13 Tromboliza bilaterală cu ultrasunete de putere redusă dirijată de cateter la o femeie de 20 de ani cu PE masivă. În sistemul de cateter dublu (săgeată) prezentat, cateterul exterior are orificii laterale pentru a permite administrarea de fluide și medicamente, cum ar fi alteplaza. Teaca interioară conține catetere cu traductoare cu ultrasunete (varfuri de săgeți).

FIGURA 73-14 Probă de embolectomie pulmonară chirurgicală la o femeie de 72 de ani care a prezentat presincopă, hipotensiune arterială și hipoxie. Ea a fost diagnosticată cu EP masivă prin tomografie toracică și a suferit o embolectomie pulmonară de urgență. Acest pacient a supraviețuit în ciuda extinderii marcate a leziunii.

ovale. Embolectomia chirurgicală poate fi utilizată și ca terapie de salvare pentru pacienții la care PE este refractar la trombolize. Rezultatele sunt cele mai bune atunci când pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale înainte ca aceștia să devină dependenți de presor și înainte de apariția șocului cardiogen și a insuficienței de organe multisistemice. Evitarea instrumentării oarbe a arterelor pulmonare fragile este imperativă. Extracția este limitată la cheaguri direct vizibile.

Filtre Vena Cava Inferioară

AHA sprijină utilizarea filtrelor de vena cavă inferioară pentru pacienții cu (1) contraindicații la anticoagulare; (2) PE recurentă în ciuda nivelurilor terapeutice de anticoagulare; și (3) rezervă cardiopulmonară foarte slabă, inclusiv pacienții cu PE masivă.²⁰

Inserarea filtrelor de vena cavă inferioară a crescut semnificativ în Statele Unite. Din 1985 până în 2006, au fost plasate aproximativ 803.000 de astfel de filtre: 285.000 pentru PE, 360.000 pentru TVP și 158.000 pentru profilaxie.¹²¹ Datele din US Nationwide Inpatient Sample indică faptul că pacienții instabili cu PE, care au primit filtre, au avut o rată mai mică decât acei care nu au primit filtre (Fig. 73-15). Rata mai scăzută a mortalității a fost detectată în rândul primitorilor de filtru, indiferent dacă aceștia au primit și terapie trombolitică (7,6% versus 18%) sau nu (33% versus 51%).¹²² Pentru pacienții cu o contraindicație temporară la anticoagulare, este adecvată plasarea unui filtru nepermanent, recuperabil. Filtrele recuperabile pot fi lăsate pe loc timp de săptămâni până la luni sau pot rămâne permanente, dacă este necesar, pentru un cheag mare prins sau o contraindicație

persistentă la anticoagulare. Într-o analiză a 6834 de inserții de filtre recuperabile raportate, rata PE în ciuda plasării filtrului în vena cavă inferioară a fost de 1,7%. Rata de recuperare a filtrului a fost de 34%.¹²³

Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică (vezi și capitolul 74) apare la 2% până la 4% dintre pacienții cu PE acută. Terapia primară este tromboendarterectomia pulmonară. Dacă are succes, această procedură poate reduce sau chiar vindeca hipertensiunea pulmonară. Presupune o sternotomie mediană, bypass cardiopulmonar și hipotermie profundă cu perioade de stop circulator. Unii pacienți nu sunt candidați la intervenții chirurgicale sau au vasoconstricție arterială pulmonară reziduală care poate răspunde la sildenafil sau bosentan.⁵ Dilatarea percutanată cu balon al arterei pulmonare este o abordare mai puțin invazivă care arată promițătoare.¹²⁴ Registrul internațional CTEPH a înrolat 679 de pacienți nou diagnosticați (în decurs de 6 luni) cu CTEPH confirmat, din ianuarie 2007 până în ianuarie. Un istoric de PE acută a fost raportat pentru 75%. La momentul diagnosticului, a trecut o medie de 14 luni de la primele simptome; 63% dintre pacienți au fost considerați operabili și 37% neoperabili. S-a efectuat endarterectomie pulmonară, cu o rată a mortalității de 4,7%.

Intervenții pentru tromboză venoasă profundă

Indicațiile pentru tromboliza TVP dirijată de cateter rămân controversate. Indicațiile frecvente pentru tromboliza includ tromboza venoasă iliofemurală extinsă și a extremităților superioare. În Norvegia, studiul CaVenT a repartizat aleatoriu 209 de pacienți cu TVP iliofemurală pentru a primi tromboliza dirijată de cateter versus terapie convențională cu HBPM în legătură cu warfarină.¹²⁶ La 24 de luni, frecvența sindromului posttrombotic a fost de 56% în grupul tratat convențional ($p = 0,41$, comparativ cu grupul de intervenție). Permeabilitatea iliofemurală a fost prezentă la 66% din grupul de intervenție, comparativ cu 47% din grupul care a primit anticoagulare convențională. Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui din SUA (NHLBI) sprijină un studiu randomizat de tromboliza farmacomecanică dirijată de cateter versus anticoagularea convențională la 692 de pacienți cu TVP iliacă sau femurală (NCT00790335). Obiectivul principal este incidența sindromului posttrombotic în fiecare grup. Rezultatele sunt așteptate în 2016.

Suport emoțional

Pacienții consideră că PE este drenantă din punct de vedere emoțional. Ei și familiile lor caută asigurarea că majoritatea pacienților au rezultate bune odată ce diagnosticul a fost stabilit. Ei trebuie să se confrunte cu probleme legate de EP, cum ar fi predispoziția genetică, potențiala dizabilitate pe termen lung, schimbările în stilul de viață legate de anticoagulare și posibilitatea de a suferi un eveniment recurent. Prin discutarea implicațiilor PE cu pacienții și familiile acestora, clinicienii pot ajuta la atenuarea acestei sarcini emoționale. Un grup de sprijin pentru embolie pulmonară pentru pacienți poate ajuta la satisfacerea acestei

nevoi. Grupul de la spitalul nostru s-a întâlnit în ultimele două decenii, de obicei o dată pe lună, seara, și discută despre anxietățile și dificultățile de zi cu zi care apar în urma PE.

TABELUL 73-9 Scorul de predicție Padova pentru identificarea

Pacienți spitalizați cu risc de tromboembolism venos

Riscul ridicat pentru dezvoltarea PE este definit ca 4 puncte de scor sau mai mare.

pacienți medicali internați¹³¹: (1) ulcer gastroduodenal activ; (2) sângerare cu 3 luni înainte de spitalizare; sau (3) număr de trombocite mai mic de 50.000/pL.

Un model validat mai simplu pentru a identifica riscul de TEV la pacienții spitalizați, dezvoltat la Centrul Medical Intermountain din Utah, poate ajuta la facilitarea evaluării riscurilor. Modelul prezice un risc ridicat dacă un pacient are cel puțin unul dintre următorii patru factori de risc: (1) TEV anterioară; (2) o indicație medicală pentru repaus la pat; (3) un cateter venos central introdus periferic; sau (4) cancer.¹³²

Eficacitatea și siguranța profilaxiei în spital

Profilaxia cu anticoagulare fixată o dată pe zi în doză mică reduce la jumătate rata TEV la pacienții bolnavi medical, fără a crește sângerarea majoră. Cele trei opțiuni sunt enoxaparin 40 mg, dalteparin 5000 U și fondaparinux 2,5 mg. Ghidurile ACCP din 2012 recomandă profilaxia pacienților cu risc crescut, cu HBPM, heparină nefracționată sau fondaparinux.¹³⁰ Ghidurile Colegiului American al Medicilor (ACP) din 2011 recomandă profilaxia farmacologică cu heparină sau un medicament înrudit, cu excepția cazului în care riscul probabil evaluat pentru sângerare depășește beneficiile¹³³.

Profilaxia mecanică la pacienții bolnavi medical

Măsurile mecanice constau în dispozitive de compresie pneumatică intermitentă, care sporesc fibrinoliza endogenă și cresc fluxul sanguin venos și ciorapi de compresie gradată. Măsurile mecanice sunt prescrise pentru pacienții cu o contraindicație absolută la anticoagulare. ACP a constatat că profilaxia mecanică nu a fost eficientă în cazul accidentului vascular cerebral, dar că mai mulți pacienți care au primit profilaxie mecanică au suferit leziuni ale pielii la nivelul extremităților inferioare.¹³⁴ Prin urmare, ACP recomandă împotriva utilizării ciorapilor de compresie gradată și sprijină utilizarea compresiei pneumatice numai dacă heparina este contraindicată.¹³³ ACCP sprijină utilizarea compresiei pneumatice sau gradate.

Progrese în profilaxia tromboembolismului venos în chirurgia ortopedică majoră

Profilaxia extinsă scade riscul de EP și TVP în rândul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, fără a crește frecvența sângerărilor majore.¹³⁵ Aspirina a redus riscul de TEV cu cel puțin o treime într-un studiu pivot la 13.356 de pacienți supuși fie

reparației fracturii de șold, fie supuși fie reparației unei fracturi de șold, fie artroplastiei totale de șold sau genunchi. 17.595 de pacienți, 0,4% au dezvoltat PE în ansamblu, dar rata PE nu a diferit între tipurile de profilaxie, care au inclus aspirina, warfarina și HBPM, cu sau fără profilaxie mecanică. Rata globală a mortalității a fost de 0,5%.¹³⁷ O meta-analiză a datelor pentru 22 de studii de artroplastie de șold sau genunchi a arătat că ratele TEV au fost mai mici cu noile anticoagulate orale¹³⁸ decât cu HBPM, cu 4 TVP simptomatice mai puține la 1000 de pacienți care au primit profilaxie.¹³⁹

Ghidurile ACCP din 2012 aprobă utilizarea aspirinei și a practic toate modalitățile profilactice pentru prevenirea TEV la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, cu următoarea afirmație¹⁴⁰: „Recomandăm utilizarea unuia dintre următoarele: HBPM, fondaparinux, dabigatran, apixaban, rivaroxaban... antagonist, aspirină (toate de gradul 1B) sau un dispozitiv de compresie pneumatică intermitentă (gradul 1C) pentru cel puțin 10 până la 14 zile.”

Neasigurarea profilaxiei

Există un decalaj mare între recunoașterea modalităților de profilaxie dovedite a fi eficiente și sigure și prescrierea efectivă a măsurilor preventive la pacienții internați. În cel mai mare studiu de cohortă al acestei probleme, 68.183 de pacienți au fost înrolați din 358 de spitale din 32 de țări. O jumătate au fost considerate a fi cu risc moderat sau ridicat de TEV. Doar 58% dintre pacienții cu risc chirurgical au primit profilaxia recomandată de ACCP. Un decalaj și mai mare separă ghidurile și practica clinică la pacienții medicali cu risc, dintre care doar 40% au primit profilaxie.¹⁴¹ Suportul electronic de decizie pentru clinician folosind introducerea computerizată a comenzilor¹⁴² și auditurile spitalicești pentru a încuraja utilizarea protocoalelor de profilaxie a TEV¹⁴³ pot îmbunătăți practica clinică.

Aderența la medicamente și educația pacientului

Prescrierea profilaxiei în spital trebuie să fie cuplată cu încurajarea pacienților să adere la ordinele anticoagulate. Într-un studiu pe 250 de pacienți consecutivi cărora li s-a prescris profilaxia HNF sau HBPM, doar 77% au primit toate dozele de HBPM programate. Cel mai frecvent motiv pentru dozele omise a fost refuzul pacientului.¹⁴⁴

Sesiunile individualizate de educare a pacientului conduse de farmaciști pot crește aderența medicală a pacienților internați la profilaxia TEV farmacologică injectabilă comandată de clinician.¹⁴⁵

Profilaxia extinsă în afara spitalului la pacienții medicali

Profilaxia prelungită în afara spitalului este eficientă și sigură la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal sau a unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, dar această abordare nu a fost încă validată pentru pacienții bolnavi medical cu risc ridicat care sunt externați din spital. Deoarece pot fi mai puțin activi atunci când sunt acasă decât atunci când primesc îngrijiri medicale în spital și terapie fizică, nivelul de imobilitate al pacienților poate chiar crește.

În studiul EXCLAIM (Extended Clinical Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients), 5963 de pacienți au fost repartizați aleatoriu într-un regim de profilaxie în afara spitalului de enoxaparină 40 mg o dată pe zi pentru încă 28 de zile față de placebo¹⁴⁶. a sângerărilor majore a crescut de la 0,3% la 0,8%. Studiul MAGELLAN (Venous Thromboembolic Event [VTE] Prophylaxis in Medically Ill Patients) pe 8101 pacienți a testat rivaroxaban pe durată prelungită 10 mg pe zi, timp de 31 până la 39 de zile, comparativ cu enoxaparină 40 mg pe zi, timp de 6 până la 14 zile. grupul cu enoxaparină (de la 0,2% la 1,0%) și în grupul cu rivaroxaban (de la 0,1% la 0,6%), indicând faptul că profilaxia eficientă prelungită în afara spitalului rămâne o nevoie nesatisfăcută. În comparație cu enoxaparina de scurtă durată, rivaroxabanul pe durată prelungită a redus rata TEV cu 23%, dar în detrimentul unei creșteri a sângerărilor majore - de la o rată de 0,3% la 0,6% în zilele 1 până la 10 și de la 0,1% la 0,5% din zilele 11 până la 35 de zile. Studiul de tromboză a testat apixaban 2,5 mg de două ori pe zi timp de 30 de zile, în comparație cu enoxaparina 40 mg timp de 6 până la 14 zile, la 6528 de pacienți bolnavi medical.¹⁴⁸ Din zilele 11 până în 30, apixaban a scăzut rata TEV cu 13%, dar această constatare nu a fost semnificativă statistic. Apixaban a crescut, de asemenea, rata sângerărilor majore de la 0,2% la 0,5%.

Studiul Discharge ALERT Quality Improvement Initiative pe 2513 pacienți spitalizați cu risc înalt din punct de vedere medical, estimați să fie externați în 48 de ore, a repartizat aleatoriu medicii lor curant fie într-un grup de intervenție, fie într-un grup de control. Medicii din grupul de control nu au primit nicio notificare. Studiul nu a precizat ce măsuri de profilaxie ar trebui dispuse și nici nu a obligat medicii să prescrie profilaxie extinsă. Eficacitatea sau siguranța nu au fost diferite între cele două grupuri. Pacienții din grupul de intervenție au fost de două ori mai probabil decât pacienții de control să primească tromboprofilaxie la externare (22,0% față de 9,7%, $P < 0,0001$). TEV simptomatic la 90 de zile, totuși, a apărut la 4,5% dintre pacienții din grupul de intervenție, comparativ cu 4,0% dintre pacienții din grupul de control (raportul de risc, 1,12; interval de încredere 95%, 0,74 până la 1,69). Rata de sângerare majoră la 30 de zile a fost de 1,2% în ambele grupuri.

Un megatrial de profilaxie extinsă la pacienții bolnavi din punct de vedere medical este în desfășurare. Studiul APEX (Acute Medically Ill TEV Prevention with Extended Duration Betrixaban Study) (adică, NCT01583218) va recruta 6850 de pacienți pentru a testa agentul anti-Xa betrixaban timp de 35 de zile, comparativ cu enoxaparina timp de 6 până la 10 zile. Betrixaban are un timp de înjumătățire mai mare (23 de ore) și suferă un clearance renal mult mai mic (doar 17%) în comparație cu alte anticoagulante orale noi.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Progresele în înțelegerea PE au sărit înainte. Inflamația activează trombocitele, care joacă un rol central în eliberarea microparticulelor care accelerează procesul trombotic. TEV și aterotromboza au factori de risc și fiziopatologie care se suprapun. Progresele tehnologice în imagistica au progresat atât de departe încât acum ne confruntăm cu o nouă dilemă: înțelegerea importanței clinice a unui PE de dimensiuni submilimetrice diagnosticat la scanarea CT toracică. Odată cu aprobarea FDA pentru rivaroxaban pentru monoterapia orală, stratificarea riscului este mai critică decât oricând. Nu numai că trebuie să decidem

care pacienți sunt prea instabili pentru monoterapie orală, dar trebuie, de asemenea, să identificăm acei pacienți cu risc scăzut cu PE care pot fi gestionați în totalitate ca pacienți ambulatori.

Pentru pacienții cu EP masivă sau submasivă, datele din registru sugerează că tromboliza reduce mortalitatea în rândul pacienților care sunt inițial instabili hemodinamic. Terapia farmacomecanică dirijată cu cateter oferă tehnologii inovatoare pentru a reduce sarcina de trombus. Datele din registru sugerează, de asemenea, că plasarea filtrului în vena cavă poate reduce mortalitatea la pacienții instabili hemodinamic cu PE. Profilaxia pacientului internat este o practică eficientă, sigură și standard pentru prevenirea TEV la pacienții cu risc moderat sau ridicat. Cu toate acestea, ne străduim să găsim medicamentul, doza și criteriile potrivite pentru profilaxia TEV extinsă în afara spitalului în rândul pacienților medicali cu risc ridicat. Consorții de clinicieni, pacienți și public au colaborat pentru a îmbunătăți gradul de conștientizare a VTE și pentru a susține implementarea inovațiilor identificate prin lucrările recente și cele mai bune practici realizate până acum.

Referințe

Prezentare generală și Fiziopatologia Moleculară

Casazza F, Becattini C, Bongarzone A și colab.: Caracteristici clinice și rezultate pe termen scurt ale pacienților cu embolie pulmonară acută. Registrul italian de embolie pulmonară (IPER). *Thromb Res* 130:847, 2012.

Fanikos J, Rao A, Seger AC: Costurile spitalicești ale emboliei pulmonare acute. *Am J Med* 126:127, 2013.

Park B, Messina L, Dargon P, și colab: Tendințe recente în rezultatele clinice și utilizarea resurselor pentru embolia pulmonară în Statele Unite: Constatări din eșantionul de pacienți internați la nivel național. *Cufă* 136:983, 2009.

Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP și colab.: Calitatea vieții la supraviețuitorii pe termen lung ai emboliei pulmonare acute. *Cufă* 138:1432, 2010.

Piazza G, Goldhaber SZ: Hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. *N Engl J Med* 364:351, 2011.

Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M și colab: Complicațiile pe termen lung ale pacienților medicali cu tromboembolism venos dobândit în spital. *Thromb Haemost* 102:688, 2009.

Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, și colab: Rezultatele pacientului după embolie pulmonară acută. O analiză de supraviețuire combinată a diferitelor evenimente adverse. *Am J Respir Crit Care Med* 181:501, 2010.

Ng AC, Chung T, Yong AS și colab.: Mortalitatea cardiovasculară și noncardiovasculară pe termen lung a 1023 de pacienți cu embolie pulmonară acută confirmată. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:122, 2011.

Patocka C, Nemeth J: Embolia pulmonară în pediatrie. J Emerg Med 42:105, 2012.

Piazza G, Goldhaber SZ: Tromboembolism venos și aterotromboză: O abordare integrată. Circulație 121:2146, 2010.

Rogers MA, Levine DA, Blumberg N și colab.: Declanșatoare de spitalizare pentru tromboembolism venos. Tiraj 125:2092, 2012.

Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K: Infecții și boli inflamatorii ca factori de risc pentru tromboza venoasă. O revizuire sistematică. Thromb Haemost 107:827, 2012.

Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Naess IA și colab.: Asociația bolii renale cronice ușoare până la moderate cu tromboembolism venos: analiza grupată a cinci cohorte prospective de populație generală. Tiraj 126:1964, 2012.

Chertow GM, Mahaffey KW: Tromboembolismul venos: încă o complicație cardiovasculară a bolii renale cronice? Tiraj 126:1937, 2012.

Becker RC: Aspirina și prevenirea tromboembolismului venos. N Engl J Med 366:2028, 2012.

Fuchs TA, Brill A, Wagner DD: Impactul capcanei extracelulare pentru neutrofile (NET) asupra trombozei venoase profunde. Arterioscler Thromb Vasc Biol 32:1777, 2012.

Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS și colab.: Capcanele extracelulare pentru neutrofile promovează tromboza venoasă profundă la șoareci. J Thromb Haemost 10:136, 2012.

Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC și colab.: proteină C-reactivă și tromboembolism venos. O investigație prospectivă în cohorta ARIC. Thromb Haemost 102:615, 2009.

Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA și colab.: Un studiu randomizat de rosuvastatină în prevenirea tromboembolismului venos. N Engl J Med 360:1851, 2009.

Clasificarea emboliei pulmonare și a trombozei venoase profunde

Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL și colab.: Managementul embolismului pulmonar masiv și submasiv, trombozei venoase profunde iliofemorale și hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice: o declarație științifică de la American Heart Association. Circulație 123:1788, 2011.

Piazza G, Goldhaber SZ: Managementul emboliei pulmonare submasive. Tiraj 122:1124, 2010.

Maron BA, Shekar PS, Goldhaber SZ: Embolism paradoxal. Tiraj 122:1968, 2010.

Engelberger RP, Kucher N: Managementul trombozei venoase profunde a extremității superioare. Circulație 126:768, 2012.

Evans RS, Sharp JH, Linford LH și colab: Risc de TVP simptomatică asociat cu cateterele centrale introduse periferic. Cufă 138:803, 2010.

Evans RS, Sharp JH, Linford LH și colab.: Reducerea TVP asociată cateterului central inserat periferic. Cufă 143:627, 2013.

Kucher N: Practică clinică. Tromboza venoasă profundă a extremităților superioare. N Engl J Med 364:861, 2011.

Guanella R, Ducruet T, Johri M, și colab.: Povara economică și determinanții costului trombozei venoase profunde pe parcursul a 2 ani după diagnostic: O evaluare prospectivă. J Thromb Haemost 9:2397, 2011.

Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, et al: Compresie venoasă pentru prevenirea sindromului posttrombotic: O meta-analiză. Am J Med 123:735, 2010.

van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al: Risc crescut de tromboză venoasă la persoanele cu tromboză venoasă superficială diagnosticată clinic: Rezultatele studiului MEGA. Blood 118:4239, 2011.

Decousus H, Quere I, Presles E și colab.: Tromboză venoasă superficială și tromboembolism venos: un studiu epidemiologic mare, prospectiv. Ann Intern Med 152:218, 2010.

Decousus H, Prandoni P, Mismetti P și colab.: Fondaparinux pentru tratamentul trombozei venoase superficiale în picioare. N Engl J Med 363:1222, 2010.

Blondon M, Righini M, Bonameaux H, et al: Fondaparinux pentru tromboza venoasă superficială izolată a picioarelor: O analiză cost-eficacitate. Cufă 141:321, 2012.

Epidemiologie

Goldhaber SZ: Factori de risc pentru tromboembolismul venos. J Am Coll Cardiol 56:1, 2010.

Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A și colab.: Tromboembolism venos la pacienții cu diabet zaharat. Am J Med 125:709, 2012.

Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L și colab.: Tromboembolism venos și spitalizare ulterioară din cauza evenimentelor cardiovasculare arteriale acute: un studiu de cohortă de 20 de ani. Lancet 370:1773, 2007.

Agno W, Becattini C, Brighton T și colab: Factori de risc cardiovascular și tromboembolism venos: O meta-analiză. Circulație 117:93, 2008.

Rosengren A, Freden M, Hansson PO și colab: Factori psihosociali și tromboembolism venos: un studiu de urmărire pe termen lung al bărbaților suedezi. J Thromb Haemost 6:558, 2008.

Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ și colab.: Stări emoționale și risc viitor de tromboembolism venos: Studiul Tromso. Thromb Haemost 107:485, 2012.

Dentali F, Ageno W, Rancan E și colab.: Variabilitatea sezonieră și lunară a incidenței tromboembolismului venos. O revizuire sistematică și o meta-analiză a literaturii. *Thromb Haemost* 106:439, 2011.

Parkin L, Sweetland S, Balkwill A, et al: Indicele de masă corporală, chirurgie și riscul de tromboembolism venos la femeile de vârstă mijlocie: un studiu de cohortă. *Circulație* 125:1897, 2012.

Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ și colab.: Inactivitate fizică și embolie pulmonară idiopatică la femei: studiu prospectiv. *BMJ* 343:d3867, 2011.

Tsai J, Grosse SD, Grant AM și colab: Corelații ale deceselor în spital în rândul spitalizărilor cu embolie pulmonară: Constatări din Sondajul Național de Externe din Spitalul din 2001-2008. *PLoS ONE* 7:e34048, 2012.

Nauffal D, Ballester M, Reyes RL, et al: Influența imobilizării recente și a intervențiilor chirurgicale recente asupra mortalității la pacienții cu embolie pulmonară. *J Thromb Haemost* 10:1752, 2012.

Ageno W, Dentali F, Grandi AM: Noi dovezi privind rolul potențial al sindromului metabolic ca factor de risc pentru tromboembolismul venos. *J Thromb Haemost* 7:736, 2009.

Zoller B, Li X, Sundquist J și colab.: Riscuri familiale specifice vârstei și sexului pentru tromboembolismul venos: un studiu epidemiologic la nivel național bazat pe spitalizări în Suedia. *Tiraj* 124:1012, 2011.

Tang Y, Sampson B, Pack S și colab: Diferențele etnice în embolia pulmonară fatală în afara spitalului. *Circulație* 123:2219, 2011.

Laporte S, Mismetti P, Decousus H și colab.: Predictorii clinici pentru embolia pulmonară fatală la 15.520 de pacienți cu tromboembolism venos: Constatări din Registrul Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE). *Circulație* 117:1711, 2008.

Zoller B, Li X, Sundquist J și colab.: Riscul de embolism pulmonar la pacienții cu tulburări autoimune: un studiu de urmărire la nivel național din Suedia. *Lancet* 379:244, 2012.

Streiff MB: Anticoagularea în managementul tromboembolismului venos la pacientul cu cancer. *J Thromb Thrombolysis* 31:282, 2011.

Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E și colab.: Dezvoltarea și validarea unui model predictiv pentru tromboza asociată chimioterapiei. *Blood* 111:4902, 2008.

Douketis JD, Gu C, Piccioli A, et al: Riscul pe termen lung de cancer la pacienții cu un prim episod de tromboembolism venos. *J Thromb Haemost* 7:546, 2009.

Mantha S, Karp R, Raghavan V și colab.: Evaluarea riscului de evenimente tromboembolice venoase la femeile care iau contracepție numai cu progestativ: o meta-analiză. *BMJ* 345:e4944, 2012.

Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D: Meta-analiză: Călătorii și riscul de tromboembolism venos. *Ann Intern Med* 151:180, 2009.

Tsoran I, Saharov G, Brenner B, și colab.: Călătorie prelungită și constatări de tromboembolism venos din registrul RIETE. *Thromb Res* 126:287, 2010.

Spencer FA, Lessard D, Emery C și colab.: Tromboembolism venos în ambulatoriu. *Arch Intern Med* 167:1471, 2007.

Spencer FA, Gore JM, Lessard D și colab.: Tromboembolism venos la vârstnici. O perspectivă bazată pe comunitate. *Thromb Haemost* 100:780, 2008.

Corral J, Roldan V, Vicente V: Tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară și factorul V Leiden: Enigma sau paradox? *Haematologica* 95:863, 2010.

Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM și colab.: Reguli de decizie clinică pentru excluderea embolismului pulmonar: o meta-analiză. *Ann Intern Med* 155:448, 2011.

Diagnostic

Hunsaker AR, Lu MT, Goldhaber SZ și colab.: Imagistica în embolia pulmonară acută cu scenarii clinice speciale. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:491, 2010.

Bonameaux H, Perrier A, Righini M: Diagnostic de tromboembolism venos: o actualizare. *Vasc Med* 15:399, 2010.

Vanni S, Polidori G, Vergara R și colab.: Valoarea prognostică a ECG în rândul pacienților cu embolie pulmonară acută și tensiune arterială normală. *Am J Med* 122:257, 2009.

Kang DK, Ramos-Duran L, Schoepf UJ și colab.: Reproducibilitatea semnelor CT ale disfuncției ventriculare drepte în embolia pulmonară acută. *AJR Am J Roentgenol* 194:1500, 2010.

Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC și colab.: Tomografia computerizată multidetector pentru embolia pulmonară acută: Diagnostic și stratificarea riscului într-un singur test. *Eur Heart J* 32:1657,

2011.

Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ și colab.: Semne CT ale disfuncției ventriculare drepte: rol prognostic în embolia pulmonară acută. *J Am Coll Cardiol Img* 4:841, 2011.

Revel MP, Sanchez O, Couchon S, și colab: Precizia diagnosticului imagistică prin rezonanță magnetică pentru o embolie pulmonară acută: Rezultatele studiului „IRM-EP”. J Thromb Haemost 10:743, 2012.

Raja AS, Ip IK, Prevedello LM, și colab: Efectul suportului de decizie clinică computerizată asupra utilizării și randamentului angiografiei pulmonare CT în departamentul de urgență. Radiologie 262:468, 2012.

Anticoagularea pentru embolia pulmonară acută

Goldhaber SZ, Bonameaux H: Embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă. Lancet 379:1835, 2012.

Nanchal R, Kumar G, Taneja A și colab: Embolism pulmonar: efectul de weekend. Cufă 142:690, 2012.

Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al: Validarea prospectivă a indicelui de severitate a emboliei pulmonare. Un model de prognostic clinic pentru embolia pulmonară. Tromb Haemost 100:943, 2008.

Chan CM, Woods C, Shorr AF: Validarea și reproductibilitatea indicelui de severitate a emboliei pulmonare. J Thromb Haemost 8:1509, 2010.

Moores L, Aujesky D, Jimenez D și colab.: Indicele de severitate a emboliei pulmonare și testarea troponinei pentru selecția pacienților cu risc scăzut cu embolie pulmonară simptomatică acută. J Thromb Haemost 8:517, 2010.

Konstantinides S, Goldhaber SZ: Embolia pulmonară: evaluarea și managementul riscului. Eur Heart J 33:3014, 2012.

Shantsila E, Lip GY, Chong BH: trombocitopenie indusă de heparină. O abordare clinică contemporană a diagnosticului și managementului. Cufă 135:1651, 2009.

Warkentin TE, Greinacher A, Gruel Y și colab.: Testare de laborator pentru trombocitopenia indusă de heparină: un cadru conceptual și implicații pentru diagnostic. J Thromb Haemost 9:2498, 2011.

Baroletti S, Hurwitz S, Conti NA, et al: Tromboza în trombocitopenia suspectată indusă de heparină apare mai des cu niveluri ridicate de anticorpi. Am J Med 125:44, 2012.

Warkentin TE: paradigme HIT și paradoxuri. J Thromb Haemost 9(Supl 1):105, 2011.

Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI și colab.: Tratatamentul cu fondaparinux al trombocitopeniei acute induse de heparină confirmat prin testul de eliberare a serotoninei: o serie de cazuri de 30 de luni, 16 pacienți. J Thromb Haemost 9:2389, 2011.

Heneghan C, Ward A, Perera R și colab.: Auto-monitorizarea anticoagulării orale: revizuire sistematică și meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. *Lancet* 379:322, 2012.

Matchar DB, Jacobson A, Dolor R și colab: Efectul testării la domiciliu a raportului internațional normalizat asupra evenimentelor clinice. *N Engl J Med* 363:1608, 2010.

Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N și colab.: Spitalizări de urgență pentru evenimente adverse ale medicamentelor la americanii în vârstă. *N Engl J Med* 365:2002, 2011.

Garcia DA, Crowther MA: Inversarea warfarinei: recomandări de practică bazate pe caz. *Circulație* 125:2944, 2012.

Weijs B, Blaauw Y, Rennenberg RJ și colab.: Pacienții care utilizează antagoniști ai vitaminei K prezintă niveluri crescute de calcifiere coronariană: un studiu observațional la pacienții cu fibrilație atrială cu risc scăzut. *Eur Heart J* 32:2555, 2011.

Schulman S, Parpia S, Stewart C și colab.: Evaluarea dozei de warfarină la fiecare 4 săptămâni față de fiecare 12 săptămâni la pacienții cu rapoarte internaționale normalizate stabile: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 155:653, 2011.

Sconce E, Avery P, Wynne H, et al: Suplimentarea cu vitamina K poate îmbunătăți stabilitatea anticoagulării la pacienții cu variabilitate inexplicabilă ca răspuns la warfarină. *Blood* 109:2419, 2007.

Crowther MA, Garcia D, Ageno W, et al: Vitamina K orală tratează eficient valorile raportului internațional normalizat (INR) care depășesc 10. Rezultatele unui studiu de cohortă prospectiv. *Thromb Haemost* 104:118, 2010.

Carlquist JF, Anderson JL: Utilizarea farmacogeneticii în timp real pentru a ghida inițierea warfarinei: o actualizare a clinicianului. *Circulație* 124:2554, 2011.

Furie B: Farmacogenetica are un rol în dozarea antagoniștilor vitaminei K? *N Engl J Med* 369:2345, 2013.

Siegal D, Yudin J, Kaatz S, și colab: Punerea periprocedurală cu heparină la pacienții care primesc antagoniști ai vitaminei K: revizuire sistematică și meta-analiză a ratelor de sângerare și tromboembolie. *Circulație* 126:1630, 2012.

Spyropoulos AC, Douketis JD: Cum tratez pacienții anticoagulați care suferă o procedură electivă sau o intervenție chirurgicală. *Blood* 120:2954, 2012.

Bauer KA: Progrese recente în terapia anticoagulantă: inhibitori orali direcți ai trombinei și factorului Xa. *J Thromb Haemost* 9 (Supl 1):12, 2011.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK și colab: Dabigatran versus warfarină în tratamentul tromboembolismului venos acut. *N Engl J Med* 361:2342, 2009.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK și colab.: Utilizarea extinsă a dabigatranului, warfarinei sau placebo în tromboembolismul venos. N Engl J Med 368:709, 2013.

Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ și colab.: Tratamentul tromboembolismului venos acut cu dabigatran sau warfarină și analize combinate. Tiraj 129:764, 2014.

Agnelli G, Buller HR, cohen A, et al: Apixaban oral pentru tratamentul tromboembolismului venos acut. N Engl J Med 369:799, 2013.

Investigatorii Hokusai-VTE: Edoxaban versus warfarină pentru tratamentul tromboembolismului venos simptomatic. N Engl J Med 369:1406, 2013.

Agnelli G, Buller HR, Cohen A și colab.: Apixaban pentru tratamentul prelungit al tromboembolismului venos. N Engl J Med 368:699, 2013.

Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B și colab: Rivaroxaban oral pentru tromboembolismul venos simptomatic. N Engl J Med 363:2499, 2010.

Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al: Rivaroxaban oral pentru tratamentul emboliei pulmonare simptomatice. N Engl J Med 366:1287, 2012.

Aujesky D, Roy PM, Verschuren F și colab.: Tratamentul ambulatoriu versus pacientul internat pentru pacienții cu embolie pulmonară acută: un studiu internațional, deschis, randomizat, non-inferior. Lancet 378:41, 2011.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, și colab.: Terapia antitrombotică pentru boala TEV: Terapia ANTITROBOTICE și Prevenirea trombozei, Ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 141:e419S, 2012.

Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al: Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamina K antagonists. O meta-analiză. Thromb Haemost 106:429, 2011.

Miesbach W, Seifried E: Noi anticoagulate orale directe - opțiuni terapeutice actuale și recomandări de tratament pentru complicațiile hemoragice. Thromb Haemost 108:625, 2012.

Durata optimă și selecția anticoagulantelor

Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al: Riscul de tromboembolism venos recurent după întreruperea anticoagulării la pacienții cu tromboză venoasă profundă proximală acută sau embolie pulmonară. Un studiu de cohortă prospectiv pe 1626 de pacienți. Haematologica 92:199, 2007.

Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al: Risc de recurență după tromboembolism venos la bărbați și femei: meta-analiză la nivel de pacient. BMJ 342:d813, 2011.

Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM și colab: Evaluarea riscului de recidivă la pacienții cu tromboză venoasă profundă neprovocată sau embolie pulmonară: modelul de predicție de la Viena. *Circulație* 121:1630, 2010.

Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al: Dezvoltarea unei reguli de predicție clinică pentru stratificarea riscului de tromboembolism venos recurent la pacienții cu tromboembolism venos asociat cancerului. *Circulație* 126:448, 2012.

Goldhaber SZ, Piazza G: Durata optimă a anticoagulării după tromboembolism venos. *Circulație* 123:664, 2011.

Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q și colab.: Revizuire sistematică: D-dimer pentru a prezice boala recurentă după oprirea terapiei anticoagulante pentru tromboembolismul venos neprovocat. *Ann Intern Med* 149:481, 2008.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al: Aspirina pentru prevenirea recurenței tromboembolismului venos. *N Engl J Med* 366:1959, 2012.

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K și colab.: Aspirină în doză mică pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent. *N Engl J Med* 367:1979, 2012.

De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al: Asocierea utilizării aspirinei cu sângerări majore la pacienții cu și fără diabet. *JAMA* 307:2286, 2012.

Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E și colab.: Terapie cu warfarină pe termen lung, de intensitate scăzută pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent. *N Engl J Med* 348:1425, 2003.

Lee AY, Levine MN, Baker RI și colab.: Heparină cu greutate moleculară mică versus o cumarină pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent la pacienții cu cancer. *N Engl J Med* 349:146, 2003.

Terapii avansate

Meyer G, Vicant E, Danays T și colab: Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 370:1402, 2014.

Stein PD, Matta F: Terapie trombolitică la pacienții instabili cu embolie pulmonară acută: salvează vieți, dar este subutilizată. *Am J Med* 125:465, 2012.

Stein PD, Matta F, Steinberger DS și colab: Hemoragie intracerebrală cu terapie trombolitică pentru embolie pulmonară acută. *Am J Med* 125:50, 2012.

Engelberger RP, Kucher N: Tratamentul de reperfuzie pe bază de cateter al emboliei pulmonare. *Circulație* 124:2139, 2011.

Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ și colab.: Studiu randomizat, controlat al trombolizei dirijate de cateter asistată cu ultrasunete pentru embolie pulmonară acută cu risc intermediar. Tiraj 129:479, 2014.

Engelhardt TC, Taylor AJ, Simprini LA și colab.: Tromboliza accelerată cu ultrasunete dirijată de cateter pentru tratamentul emboliei pulmonare acute. Thromb Res 128:149, 2011.

Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K și colab.: Rezultatul îmbunătățit al embolectomiei pulmonare chirurgicale prin intervenție agresivă pentru pacienții în stare critică. Ann Thorac Surg 91:728, 2011.

Stein PD, Matta F, Hull RD: Creșterea utilizării filtrelor de venă cavă pentru prevenirea emboliei pulmonare. Am J Med 124:655, 2011.

Stein PD, Matta F, Keyes DC și colab.: Impactul filtrelor de venă cavă asupra ratei de letalitate a cazurilor în spital din embolie pulmonară. Am J Med 125:478, 2012.

Angel LF, Tapson V, Galgon RE și colab.: Revizuirea sistematică a utilizării filtrelor de vena cavă inferioară recuperabile. J Vasc Interv Radiol 22:1522, 2011.

Kataoka M, Inami T, Hayashida K și colab.: Angioplastie pulmonară transluminală percutanată pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice. Circ Cardiovasc Interv 5:756, 2012.

Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. Tiraj 124:1973, 2011.

Enden T, Haig Y, Klow NE și colab.: Rezultat pe termen lung după tromboliza suplimentară direcționată de cateter versus tratamentul standard pentru tromboza acută venoasă profundă iliofemorală (studiul CaVenT): un studiu controlat randomizat. Lancet 379:31, 2012.

Prevenirea

Ho KM, Chavan S, Pilcher D: Omisiunea tromboprofilaxiei precoce și a mortalității la pacienții în stare critică: un studiu de registru multicentric. Cufă 140:1436, 2011.

Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ și colab.: Heparină cu greutate moleculară mică și mortalitate la pacienții medicali acut bolnavi. N Engl J Med 365:2463, 2011.

Barbar S, Noventa F, Rossetto V, și colab.: Un model de evaluare a riscului pentru identificarea pacienților medicali spitalizați cu risc de tromboembolism venos: Scorul de predicție din Padua. J Thromb Haemost 8:2450, 2010.

Kahn SR, Lim W, Dunn AS, și colab.: Prevenirea TEV la pacienții nechirurgical: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 141:e195S, 2012.

Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF și colab.: Factori la admitere asociați cu riscul de sângerare la pacienții medicali: Constatări de la investigatorii IMPROVE. *Piept* 139:69, 2011.

Woller SC, Stevens SM, Jones JP și colab.: Derivarea și validarea unui model simplu pentru a identifica riscul de tromboembolism venos la pacienții medicali. *Am J Med* 124:947, 2011.

Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, și colab.: Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții spitalizați: un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor. *Ann Intern Med* 155:625, 2011.

Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, și colab.: Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții medicali spitalizați și cei cu accident vascular cerebral: o revizuire de fundal pentru un ghid de practică clinică a Colegiului American al Medicilor. *Ann Intern Med* 155:602, 2011.

Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, et al: Tromboprofilaxia venoasă prelungită versus de durată standard în chirurgia ortopedică majoră: o revizuire sistematică. *Ann Intern Med* 156:720, 2012.

Prevenirea emboliei pulmonare și a trombozei venoase profunde cu aspirină în doză mică: studiu de prevenire a emboliei pulmonare (PEP). *Lancet* 355:1295, 2000.

Khatod M, Inacio MC, Bini SA, et al: Profilaxia împotriva emboliei pulmonare la pacienții supuși unei artroplastii totale de șold. *J Bone Joint Surg Am* 93:1767, 2011.

Agno W, Spyropoulos AC, Turpie AG: Rolul noilor anticoagulante pentru prevenirea tromboembolismului venos după o intervenție chirurgicală ortopedică majoră și la pacienții medicali acut bolnavi internați. *Thromb Haemost* 107:1027, 2012.

Neumann I, Rada G, Claro JC și colab.: Inhibitori orali directe a factorului Xa versus heparină cu greutate moleculară mică pentru a preveni tromboembolismul venos la pacienții supuși unei proteze totale de șold sau genunchi: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Ann Intern Med* 156:710,

2012.

Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, și colab.: Prevenirea TEV la pacienții cu chirurgie ortopedică: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în *Piept*. Cufăr 141:e278S,

2012.

Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF și colab.: Riscul și profilaxia de tromboembolism venos în setarea de îngrijire spitalicească acută (studiu ENORSE): un studiu transversal multinațional. *Lancet* 371:387, 2008.

Piazza G, Goldhaber SZ: Suport de decizie computerizat pentru clinicianul cardiovascular: Aplicații pentru prevenirea tromboembolismului venos și nu numai. *Circulație* 120:1133, 2009.

Anderson FA, Jr, Goldhaber SZ, Tapson VF, et al: Îmbunătățirea practicilor în spitalele din SUA pentru a preveni tromboembolismul venos: Lecții de la ENDORSE. *Am J Med* 123:1099, 2010.

Fanikos J, Stevens LA, Labreche M, și colab: Aderarea la ordinele de tromboprofilaxie farmacologică la pacienții spitalizați. *Am J Med* 123:536, 2010.

Piazza G, Nguyen TN, Morrison R și colab.: Program de educație pentru pacient pentru prevenirea tromboembolismului venos la pacienții spitalizați. *Am J Med* 125:258, 2012.

Hull RD, Schellong SM, Tapson VF și colab.: Profilaxia tromboembolismului venos pe durată prelungită la pacienții medicali acut bolnavi cu mobilitate redusă recent: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 153:8, 2010.

Cohen AT, Spiro TE, Buller HR și colab: Rivaroxaban pentru tromboprofilaxie la pacienții medicali acut bolnavi. *N Engl J Med* 368:513, 2013.

Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK și colab.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprofilaxis in medically in patients. *N Engl J Med* 365:2167, 2011.

Piazza G, Anderson FA, Ortel TL: Studiu randomizat de alerte ale medicului pentru tromboprofilaxie după externare. *Am J Med* 126:435, 2013.

Hipertensiune pulmonară

Vallerie V. McLaughlin și Marc Humbert

CLASIFICAREA PULMONARĂ

HIPERTENSIUNEA, 1684

Grupa 1. Arterial pulmonar

Hipertensiune arterială, 1684

Grupa 2. Hipertensiunea pulmonară cauzată de boala cardiacă stângă, 1695

Grupa 3. Hipertensiunea pulmonară cauzată de boli respiratorii cronice, 1696

Grupa 4. Tromboembolice cronice

Hipertensiune pulmonară, 1698

Grupa 5. Hipertensiune pulmonară cu

Cauze neclare sau multifactoriale, 1699

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

REGISTRE, 1700

PERSPECTIVE FUTURE, 1700

Hipertensiunea pulmonară (HP) este definită ca o creștere a presiunii arteriale pulmonare medii (mPAP) de 25 mm Hg sau mai mare în repaus, așa cum este evaluată prin cateterismul inimii drepte (RHC). PH a fost numită anterior o boală orfană, adică o afecțiune care afectează puțini indivizi și este trecută cu vederea de profesia medicală, sistemele de îngrijire a sănătății și companiile farmaceutice. Deși rar, conceptul că PH este trecut cu vederea nu poate fi considerat a fi cazul astăzi. Într-adevăr, o serie de descoperiri importante recente ne-au îmbunătățit înțelegerea bolii, au ajutat la ghidarea managementului pacienților și au pus bazele cercetărilor viitoare. Începând cu jumătatea secolului al XX-lea, s-au înregistrat realizări majore în domeniu, de la dezvoltarea tehnicilor RHC până la prima descriere a așa-numitei HP primare și progresele realizate datorită Registrului Primar al Hipertensiunii Pulmonare a Institutului Național de Sănătate (NIH) și a conferințelor World Pulmonary Hypertension, care au avut loc de cinci ori în 40 de ani: 1999, Elveția, (1973), Franța. 2003 (Veneția, Italia), 2008 (Dana Point, California, Statele Unite) și 2013 (Nisa, Franța). Cele mai recente ghiduri oferă o clasificare clară a subcategoriilor clinice majore de HP (Tabelul 74-1), printre care hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) și hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică (HTPTP) au fost supuse celei mai rapide progrese în ceea ce privește cunoștințele și opțiunile de tratament în ultimele decenii.

DEFINIȚIE

elastic sau muscular. Arterele elastice sunt vase conductoare care sunt foarte distensibile la presiune transmurală scăzută. Pe măsură ce arterele scad în dimensiune, numărul de lamine elastice scade și crește mușchiul neted. În cele din urmă, în vasele între 100 și 500 pm, țesutul elastic se pierde din medii și arterele devin musculare. Intima arterelor pulmonare este formată dintr-un singur strat de celule endoteliale și membrana lor bazală. Adventitia este compusă din țesut conjunctiv dens în continuitate directă cu teaca de țesut conjunctiv peribronșic. Arterele musculare au un diametru de 500 pm sau mai mic și se caracterizează printr-un mediu muscular delimitat de lamine elastice interne și externe. Arteriiolele sunt artere precapilare mai mici de 100 pm în diametrul exterior și compuse numai dintr-o intimă subțire și o singură lamină elastică. Capilarele alveolare sunt căptușite cu un strat continuu de endoteliu sprijinit pe o membrană bazală continuă și conectate focal la pericitele împrăștiate situate sub membrana bazală. În cadrul unităților respiratorii, arterele și arteriiolele pulmonare sunt situate central și dau naștere arteriiolelor precapilare, din care iradiază o rețea de capilare în pereții alveolari. Capilarele alveolare se colectează la periferia acinilor și apoi se drenează în venule situate în septurile interlobulare și interlobare.

Circulația bronșică asigură hrănirea căilor respiratorii. Arterele bronșice se ramifică într-o rețea capilară drenată de venele bronșice; unele se varsă în venele pulmonare, iar restul în patul venos sistemic. Prin urmare, circulația bronșică constituie un șunt fiziologic de la dreapta la stânga. În mod normal, fluxul sanguin prin acest sistem se ridică la aproximativ 1% din debitul cardiac (CO), iar desaturarea rezultată a sângelui atriului stâng este de obicei banală.

PATOLOGIE

Diferite caracteristici patologice caracterizează diversele grupe clinice de HP. În HAP leziunile patologice implică preponderent arterele pulmonare distale (<500 pm în diametru) și se caracterizează prin hipertrofie medială, modificări proliferative și fibrotice intimale (concentrice, excentrice), îngroșări adventițiale cu infiltrate inflamatorii perivasculare moderate, leziuni complexe (leziuni plexiforme, dilatate) și leziuni trombotice-1. Venele pulmonare sunt în mod clasic neafectate în HAP, în timp ce în boala venoocluzivă pulmonară (PVOD), venele septale și venulele preseptale sunt implicate și prezintă leziuni fibrotice ocluzive, muscularizare venoasă, proliferare capilară neregulată, edem pulmonar, hemoragie alveolară ocultă, dilatare limfatică cu dilatarea limfatică cu infiltrate și transformare inflamatorie a ganglionilor limfatici infiltrați. În PVOD, arterele pulmonare distale sunt afectate de hipertrofie medială, fibroză intimală și leziuni complexe mai puțin frecvente.

În HP cauzată de boala cardiacă stângă, modificările patologice sunt caracterizate prin vene pulmonare mărite și îngroșate, dilatare capilară pulmonară, edem interstițial, hemoragie alveolară și mărirea vaselor limfatice și a ganglionilor limfatici. Arterele pulmonare distale pot fi afectate de hipertrofie medială și fibroză intimală. În HP cauzată de boli pulmonare

și/sau hipoxie, modificările patologice includ hipertrofia medială și proliferarea obstructivă intimă a arterelor pulmonare distale. Poate fi prezent și un grad variabil de distrugere a patului vascular în zone emfizematoase sau fibrotice.

TABELUL 74-1 Clasificarea clinică actualizată a hipertensiunii pulmonare

Hipertensiune arterială pulmonară

HAP idiopatică

HAP ereditară

BMPR2

ALK-1, endoglină, SMAD9, CAV1, KCNK3

Necunoscut

Induse de droguri și toxine

Asociat cu

Boala țesutului conjunctiv

infecție cu HIV

Hipertensiunea portală

Boli cardiace congenitale

Schistosomiaza

1'. Boală venoocluzivă pulmonară și/sau hemangiomatoză capilară pulmonară

1''. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN)

Hipertensiunea pulmonară cauzată de o boală de inimă stângă

Disfuncție sistolică a ventriculului stâng

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng

Boala valvulară

2.4 Obstrucție congenitală/dobândită a tractului de intrare/ieșire a inimii pe partea stângă

Hipertensiunea pulmonară cauzată de boli pulmonare și/sau hipoxie

BPOC

ILD

Alte boli pulmonare cu un model mixt restrictiv și obstructiv

Tulburări de respirație legate de somn

Tulburări de hipoventilație alveolară

Expunerea cronică la altitudine mare

Boli pulmonare de dezvoltare

Hernie diafragmatică congenitală

Displazia bronhopulmonară

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică

Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme multifactoriale pulmonare neclare

Tulburări hematologice: anemii hemolitice cronice, tulburări mieloproliferative, splenectomie

Tulburări sistemice: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, limfangioleiomiomatoză, neurofibromatoză, vasculită

Tulburări metabolice: boala de stocare a glicogenului, boala Gaucher, tulburări tiroidiene

Altele: HAP segmentară, obstrucție tumorală, mediastinită fibrozată, insuficiență renală cronică

ALK1 = kinaza asemănătoare receptorului activinei de tip 1; BMPR2 = receptorul proteic morfogenetic osos tip 2; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; ILD, boală pulmonară interstițială.

De la Simonneau G, Catzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D34, 2013.

În CTEPH, trombii organizați sunt strâns atașați de stratul medial arterial pulmonar din arterele pulmonare elastice și înlocuiesc intima normală. Acești trombi pot occluda complet lumenul sau pot forma diferite grade de stenoză, benzi și benzi. În zonele neocluzate, se poate dezvolta o arteriopatie pulmonară care nu se poate distinge de cea a HAP (inclusiv leziuni plexiforme). Vasele colaterale din circulația sistemică (din arterele bronșice, costale, diafragmatice și coronare) pot crește și perfuza cel puțin parțial zonele distale până la obstrucții complete. În grupul 5 PH (Tabelul 74-1), se pot identifica stări eterogene cu diferite baze patologice pentru care cauza este neclară sau multifactorială.

PATOBIOLOGIE

PH are o patobiologie multifactorială în care un dezechilibru în vasoconstricție și vasodilatație, tromboza și proliferarea și remodelarea celulară a pereților arterelor

pulmonare contribuie la creșterea RVP.³ După cum sa discutat mai devreme, remodelarea vasculară pulmonară implică intima, media și adventitia arterelor pulmonare mici (diametrul), toate tipurile de celule musculare netede și fibroblaste (pm <500) precum și celulele inflamatorii și trombocitele, pot juca un rol semnificativ în afecțiune. Vasoconstricția pulmonară a fost considerată o componentă precoce a procesului de HP și excesivă

vasoconstricția a fost legată de funcția sau expresia anormală a canalelor de potasiu și de disfuncția endotelială. Disfuncția endotelială se caracterizează prin producerea afectată de vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric (NO) și prostaciclina, împreună cu supraexprimarea vasoconstrictoarelor, cum ar fi endotelina-1. Multe dintre aceste anomalii cresc tonusul vascular și promovează remodelarea vasculară și, prin urmare, reprezintă ținte farmacologice logice. Studii genetice și fiziopatologice recente ale PH au subliniat relevanța mai multor alți mediatori, cum ar fi angiopoietinele, serotonina, proteinele morfogenetice osoase (BMP) și factorii de creștere (factorul de creștere derivat din trombocite [PDGF], factorul de creștere a fibroblastelor [FGF], factorul de creștere epidermal [EGF] și factorul de creștere transformator superfamily TGF- β). Proteoliza anormală a matricei extracelulare, autoimunitatea și inflamația sunt, de asemenea, probabil să contribuie la patobiologia HP și există o literatură în creștere cu privire la rolul citokinelor și chemokinelor în remodelarea vasculară pulmonară.

GENETICA

Hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică (IPAH) corespunde unei boli sporadice fără antecedente familiale de HAP sau factor declanșator cunoscut. În 1954, Dresdale și colegii sai au descris primul caz de HAP familială și au demonstrat existența unei forme ereditare a bolii. De atunci, au fost descrise multe cazuri de HAP familială și s-a recunoscut că HAP ereditară/familială este moștenită ca o trăsătură autosomal dominantă cu penetranță incompletă (boala se va dezvolta, la rândul său, la $\approx$ 20% dintre purtătorii de mutații). Un posibil fenomen de anticipare genetică, caracterizat prin vârsta la debutul bolii semnificativ mai scăzută în fiecare generație următoare, a fost recent infirmat pentru HAP ereditară/familială.⁴ În 2000, BMPR2 (receptorul BMP tip 2) a fost identificat ca prima genă predispozantă a HAP. Această genă este localizată pe brațul lung al cromozomului 2 (2q31-32) și codifică un receptor de tip II (BMPRII) aparținând superfamiliei de receptori TGF- β . Receptorul BMPRII este implicat în reglarea creșterii, diferențierii și apoptozei celulelor endoteliale și musculare netede ale arterei pulmonare. Când HAP apare într-un context familial, mutațiile germinale ale genei BMPR2 sunt detectate în aproximativ 70% până la 80% din cazuri. Mutațiile BMPR2 pot fi de asemenea detectate în aproximativ 15% până la 20% din cazurile aparent sporadice. Observarea unui istoric personal sau familial de telangiectazie hemoragică ereditară la pacienții cu HAP a permis identificarea altor gene implicate în dezvoltarea HAP, și anume, kinaza 1 asemănătoare receptorului activin A tip II (ACVRL1 sau ALK1) și endoglină (ENG). Mai mult, au fost identificate mutații în alte gene (adică BMPR1B, CAV1 și SMAD9), dar sunt considerabil mai puțin frecvente. De notat,

proteinele ALK1, ENG și Smads sunt toate implicate în calea de semnalizare TGF- β . Mai recent, o nouă canalopatie cauzată de mutația în

Gena KCNK3 a fost identificată în cazuri familiale și idiopatice de HAP, indicând astfel pentru prima dată că boala ereditară poate implica factori aparent independenți de calea de semnalizare a TGF- β .

La fel ca IPAH, HAP ereditară/familială afectează de două ori mai multe femei decât bărbați. De asemenea, trebuie subliniat faptul că purtătorii mutației BMPR2 sunt mai tineri în momentul diagnosticării HAP și au un compromis hemodinamic mai sever (mPAP mai mare, CO mai scăzut, PVR mai scăzut și o probabilitate mai mică de a avea o componentă vasodilatatoare acută). Prin urmare, purtătorii mutației BMPR2 sunt mai susceptibili de a muri mai devreme sau de a fi supuși unui transplant decât omologii lor IPAH. Acești membri ai familiei pot fi testați pentru mutația cauzală (dacă există), iar cercetările actuale încearcă să identifice cel mai bun instrument de screening al HAP la purtătorii de mutații asimptomatici. În prezent, se recomandă ca ecocardiografia Doppler să fie efectuată la fiecare 1 până la 3 ani sau atunci când semnele și simptomele HP se dezvoltă la purtătorii de mutații sau rudele de gradul I ale celor cu HAP ereditară. Alte forme ereditare de HP cu un mod de transmitere aparent recesiv au fost descrise la pacienții cu PVOD/hemangiomatoză capilară pulmonară (PCH). Prin utilizarea secvențierii întregului exom, s-a constatat că mutațiile recesive ale EIF2AK4 (numite și GCN2) s-au cosegregat cu PVOD în toate familiile studiate în Registrul național francez. Mutațiile bialelice EIF2AK4 au fost de asemenea detectate în 5 din 20 de cazuri sporadice confirmate histologic de PVOD/PCH. Toate mutațiile, fie într-o stare homozigotă, fie într-o stare compus-heterozigotă, au perturbat funcția genei. EIF2AK4 codifică o serin-treonin kinază prezentă în toate eucariotele care poate induce modificări în expresia genei ca răspuns la privarea de aminoacizi. Legătura patofiziologică dintre mutațiile de pierdere a funcției EIF2AK4 bialelice și proliferarea celulelor vasculare și remodelarea vaselor pulmonare rămâne evazivă.

HEMODINAMICĂ

mPAP/CO. Raportul poate fi înmulțit cu 80 pentru a exprima rezultatele în dyne-sec $\cdot$ cm⁻⁵ sau poate fi exprimat în mm Hg/litru/min, care este denumită unitate de lemn. PVR calculată la adulții normali este de 67 ± 23 dyne-sec $\cdot$ cm⁻⁵ (sau 1 unitate Wood). Gama fiziologică a PVR și TPR și impactul exercițiului, vârstei și posturii au fost o chestiune de dezbateri de mulți ani. PVR în repaus în decubit dorsal la subiecții cu vârsta mai mică de 24, 24 până la 50, 51 până la 69 și 70 de ani sau mai mult este de 61 ± 23 , 69 ± 28 , 86 ± 15 și, respectiv, 90 ± 39 dyne-sec $\cdot$ cm⁻⁵. TPR-ul corespunzător este de 165 ± 50 , 164 ± 46 , 226 ± 64 , respectiv 223 ± 45 dyne-sec $\cdot$ cm⁻⁵. În timpul exercițiului moderat la subiecții de 50 de ani sau mai tineri, o creștere de 85% a CO este asociată cu o scădere de 25% a TPR și o scădere cu 12% a PVR. La vârsta de 51 până la 69 de ani nu există o scădere semnificativă a TPR și PVR în timpul efortului. La persoanele de 70 de ani sau mai mult, TPR poate crește

chiar cu 17%, în timp ce PVR nu se modifică semnificativ. La niveluri mai ridicate de efort, TPR scade la toate grupele de vârstă.

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII PULMONARE

Clasificarea clinică a HP a fost revizuită cel mai recent la cel de-al patrulea simpozion mondial privind hipertensiunea pulmonară, organizat la Nisa, Franța, în 2013⁹ și este prezentată în Tabelul 74-1.

Grupa 1. Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost făcute modificări în clasificare pentru a reflecta înțelegerea evolutivă a manifestărilor clinice și patologice ale HAP. HAP nu trebuie considerată o boală în sine, ci este un semn măsurabil (tensiunea arterială pulmonară crescută) al unei vasculopatii pulmonare subiacente pentru care contextul clinic trebuie diagnosticat corespunzător. Experiența clinică și bazele de date formale din registrul bolilor arată din ce în ce mai clar că bolile grupate împreună în grupul 1 de HAP, cum ar fi bolile cardiace congenitale (CHD) și boala țesutului conjunctiv, au date demografice, manifestări și rezultate foarte diferite. Prevalența HAP din grupul 1 este în intervalul 15 până la 50 de cazuri la milion.

Etiologie

Hipertensiune arterială pulmonară idiopatică

Denumită anterior hipertensiune pulmonară primară (HPP), IPAH este o boală rară de cauză necunoscută și este cel mai frecvent tip de HAP de grup 1 în registrele actuale. IPAH corespunde unei boli sporadice în care nu există nici un istoric familial de HAP, nici un factor de risc identificat. Are o preponderență feminină (2:1 în registrul NIH, 4:1 în registrul REVEAL actual). Chiar dacă vârsta medie la diagnostic a fost de 37 de ani în registrul NIH și de aproximativ 50 de ani în registrele mai recente, IPAH poate afecta copiii și adulții până la 70 de ani.

Hipertensiune arterială pulmonară ereditară

Transmiterea ereditară a HAP a fost raportată la aproximativ 6% până la 10% dintre pacienții cu HAP. Detaliile genetice ale HAP ereditare sunt discutate mai devreme.

Hipertensiune arterială pulmonară indusă de medicamente și toxine

O asociere între anorexigene (medicamente de suprimare a poftei de mâncare care cresc eliberarea și blochează recaptarea serotoninei) și HAP a fost observată inițial în anii 1960, când a fost observată o epidemie de IPAH (pe atunci denumită PPH) în Europa, după introducerea fumaratului de aminorex. S-a demonstrat, de asemenea, că compușii înrudiți structural, cum ar fi fenfluramina și dexfenfluramina, sunt asociați cu dezvoltarea PAH în anii 1980 și 1990 și de atunci au fost retrași de pe piață. Studiile epidemiologice au legat, de asemenea, dezvoltarea PAH de uleiul de rapiță, L-triptofanul și drogurile ilicite, cum ar fi metamfetaminele. Mai recent, inhibitorul tirozin kinazei dasatinib a fost asociat cu

dezvoltarea HAP.¹⁰ De la aprobarea dasatinibului în noiembrie 2006 până la 30 septembrie 2010, nouă cazuri incidente de HAP la pacienții tratați cu dasatinib au fost identificate în Registrul național francez, ceea ce corespunde unei incidențe estimate de 45% din pacienții expuși în Franța. Îmbunătățirea se observă de obicei după încetarea utilizării dasatinibului.

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boala țesutului conjunctiv. Prevalența HAP este cea mai mare la cei cu spectrul bolilor sclerodermice, deși HAP poate apărea în cadrul oricăreia dintre bolile țesutului conjunctiv. Două studii prospective recente, folosind ecocardiografia ca instrument de screening, dar care necesită confirmare hemodinamică cu RHC, au constatat că prevalența HAP în populația cu sclerodermie este de aproximativ 8% până la 12%. Prevalența ridicată a HAP la pacienții cu sclerodermie servește ca o oportunitate de screening al unui grup cu risc ridicat și de a institui terapie timpurie la cei la care HAP este diagnosticată. O reducere a capacității de difuzie a monoxidului de carbon poate precede anomaliile clinice sau ecocardiografice. În prezent, ecocardiografia este cel mai comun instrument de screening (vezi capitolul 14), deși sunt în curs de desfășurare studii de rafinare a procesului de screening în acest grup cu risc ridicat. Recent, a fost dezvoltată o nouă abordare de screening care implică un algoritm în doi pași, incluzând variabile clinice, de testare a funcției pulmonare și ecocardiografice.¹¹ Șase teste simple de screening în pasul 1 al algoritmului sunt utilizate pentru a determina trimiterea pentru ecocardiografie. În pasul 2, scorul de predicție al pasului 1 și două variabile ecocardiografice sunt utilizate pentru a determina trimiterea pentru RHC. Sensibilitatea acestui algoritm este de 96% cu o specificitate de 48% și valori predictive pozitive și negative de 35% și respectiv 98%.

Din păcate, prognosticul pentru pacienții cu HAP asociată cu sclerodermie este prost, chiar și în epoca actuală de tratament. În cadrul Inițiativei de Cercetare pentru Îmbunătățirea Calității HAP, rata de supraviețuire la 3 ani a pacienților cu HAP asociată sclerodermiei a fost de 60%, comparativ cu 77% la pacienții cu HAP, în timp ce rata de supraviețuire la 3 ani a pacienților cu HAP asociată cu sclerodermie din Registrul Național francez a fost de 56 %. risc mai mare pentru alte tipuri de HP, includ disfuncția diastolică și boala pulmonară hipoxemică.

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu infecția cu virusul imunodeficienței umane. HAP este o complicație rară, dar bine stabilită, a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Studiile asupra populației persoanelor infectate cu HIV sugerează că incidența HAP este de aproximativ 0,5% și este independentă de numărul de celule CD4+ sau de infecțiile oportuniste anterioare. Prevalența HTAP asociată cu HIV nu s-a schimbat odată cu utilizarea pe scară largă a terapiei antiretrovirale foarte active.¹⁴ Mecanismul este necunoscut, dar hemodinamica și evoluția clinică sunt similare cu cele ale IPS. Prognosticul HTAP asociată HIV sa îmbunătățit în ultimii ani. Într-o observație recentă într-un singur centru, rata de supraviețuire a fost de 88% la 1 an și 72% la 3 ani, cu un indice cardiac mai mare de 2,8 litri/min/m² și un număr de limfocite CD4+ mai mare de 200 celule/pL, ambele s-au dovedit a fi predictorii independenți ai supraviețuirii.¹⁵ pacienți, deși HAP trebuie luată în

considerare la pacienții infectați cu HIV cu simptome de dispnee la care nu poate fi găsită o altă cauză.

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipertensiunea portală. Dezvoltarea HAP în asociere cu presiunea crescută în circulația portală este cunoscută sub denumirea de hipertensiune portopulmonară. Hipertensiunea portală, spre deosebire de boala hepatică de bază, este factorul de risc. Nici severitatea bolii hepatice și nici gradul de hipertensiune portală nu prezice prezența sau severitatea hipertensiunii portopulmonare. Studiile epidemiologice au estimat prevalența HAP la acești indivizi la 2% până la 6%, dar poate fi mai mare la cei trimiși pentru transplant hepatic. Deși ecocardiografia servește ca un instrument bun de screening în această populație, este necesară confirmarea hemodinamică. Starea de flux mare a bolii de bază sau insuficiența cardiacă cu debit mare cu presiune de umplere cardiacă în partea stângă crescută trebuie diferențiată de hipertensiunea portopulmonară adevărată.

Prezența HAP crește riscul asociat cu transplantul de ficat. Pe baza cohortelor observaționale, riscul perioperator la cei supuși transplantului hepatic este inacceptabil de mare atunci când mPAP este de 35 mm Hg sau mai mare. Din păcate, terapia medicală pentru HAP îmbunătățește hemodinamica la valori sub acest interval la doar o fracțiune dintre pacienții cu hipertensiune portopulmonară.¹⁶ O excepție de la modelul pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD) este disponibilă pentru pacienții cu hipertensiune portopulmonară. Pentru a se califica, candidații la transplant hepatic trebuie să demonstreze un răspuns hemodinamic pozitiv la terapie, definit ca un mPAP mai mic de 35 mm Hg și PVR mai mic de 400 dyne-sec • cm-5.

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boli cardiace congenitale. HAP este o complicație bine-cunoscută a fluxului sanguin pulmonar crescut necorectat, asociată cu șunturile sistemice-pulmonare congenitale (vezi capitolul 62). Sindromul Eisenmenger este definit ca CHD cu un șunt sistemic-pulmonar mare inițial care induce vasculopatie pulmonară progresivă cu HAP și inversarea ulterioară a șuntului și cianoză centrală. Sindromul Eisenmenger apare mai frecvent atunci când fluxul sanguin este extrem de mare și șuntul expune vascularizația pulmonară la presiunea la nivel sistemic, cum se întâmplă în cazul unui defect septal ventricular, al canalului arterial permeabil sau al trunchiului arterios. Cu toate acestea, HAP poate apărea și cu anomalii de presiune scăzută, de flux mare, cum ar fi un defect septal atrial și se poate manifesta și la ani după închidere, în special dacă închiderea a avut loc târziu.

O caracteristică importantă a HAP la pacienții cu CHD este răspunsul adaptiv al ventriculului drept la HAP crescută. Cu debutul timpuriu în viață, apar hipertrofie marcată și conservarea unui fenotip asemănător fetal. Ca rezultat, acești pacienți pot suporta o postsarcină crescută cu o funcție ventriculară dreaptă mai bună timp de mulți ani sau decenii decât cei la care HAP se dezvoltă mai târziu în viață. Supraviețuirea pacienților cu sindrom Eisenmenger este mai bună decât a celor cu IPA. Terapiile specifice HAP aprobate în prezent au demonstrat beneficii la pacienții cu sindrom Eisenmenger.¹⁷

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu schistosomiaza. Diagnosticată cel mai frecvent în zonele endemice din America de Sud și Africa sub-sahariană, publicațiile recente sugerează că HP asociată cu schistosomiaza are caracteristici clinice și histologice similare cu cele ale IPA. HAP se dezvoltă la aproximativ 5% dintre pacienții cu schistosomiază hepatosplenică, devenind astfel una dintre cele mai răspândite cauze de HAP la nivel mondial.¹⁸

Grupa 1'. Boala venoocluzivă pulmonară și hemangiomatoza capilară pulmonară

În cazuri rare, constatările histologice tipice ale HAP sunt asociate cu PVOD sau PCH, o microvasculopatie. În plus față de histologia HAP, aceste entități prezintă, de asemenea, constatările de hipertensiune venoasă pulmonară, inclusiv hemosideroză pulmonară, edem interstițial și dilatare limfatică. Dovezile histologice sunt necesare pentru diagnosticul definitiv de PVOD și PCH, dar biopsia pulmonară chirurgicală este o procedură cu risc ridicat la acești pacienți și, prin urmare, este contraindicată. Deși factorii de risc și trăsăturile clinice nu se pot distinge de cele ale HAP, pacienții cu PVOD pot prezenta creștături la examinare și au adesea o capacitate mai mică de difuzare a monoxidului de carbon și a saturației de oxigen în repaus¹⁹. cei cu IPA. Dezvoltarea rapidă a edemului pulmonar după administrarea terapiei specifice HAP este uneori primul indiciu al diagnosticului adecvat și poate pune viața în pericol. Au fost descrise cazuri familiale de PVOD/PCH, adesea în familii consanguine. Mutațiile recesive ale EIF2AK4 (numite și GCN2) s-au cosegregat cu PVOD în 100% din cazurile familiale și 25% din cazurile sporadice de PVOD/PCH confirmate histologic. Aceste descoperiri indică EIF2AK4 ca genă majoră care este legată de dezvoltarea PVOD/PCH și poate fi considerată un posibil instrument de diagnostic viitor în această afecțiune rară.⁷ Supraviețuirea pacienților cu PVOD este slabă, iar transplantul pulmonar este tratamentul de elecție.

Diagnosticul clinic

Având în vedere multiplele cauze și factori potențiali care contribuie la prezența HP, o evaluare metodică și extinsă este justificată la majoritatea pacienților cu simptome comune la care se ia în considerare diagnosticul (Fig. 74-2).

Simptome

Cele mai frecvente simptome inițiale ale HP includ dispnee la efort sau toleranță redusă la efort, durere în piept, oboseală și amețelă. Manifestările bolii mai avansate includ sincopa,

VIII

TESTE PIVOTALE

TESTE CONTINGENTE

Boli ale inimii, pericardului și patului vascular pulmonar

**CONTRIBUIE
LA EVALUAREA:**

Indicele de suspiciune pentru PH

Funcția RVE, RAE, ÎRVSP, RV

Boală de inimă stângă

VHD, CHD

PE cronică

Funcția de ventilație

Schimbul de gaze

Tulburarea somnului

infecție cu HIV

Sclerodermie, LES, RA

Portopulmonar Htn

Stabiliți linia de bază

Prognoză

Confirmarea PH

Profil hemodinamic

Răspunsul vasodilatator

FIGURA 74-2 Orientări generale pentru evaluarea PH. Deoarece suspiciunea pentru HP poate apărea în diferite moduri, succesiunea testelor poate varia. Cu toate acestea, diagnosticul HAP necesită ca anumite date să susțină un diagnostic specific. În plus, diagnosticul de IPAH se face prin excluderea tuturor celorlalte posibilități rezonabile. Testele pivot sunt cele care sunt esențiale pentru stabilirea unui diagnostic al oricărui tip de HAP, fie prin identificarea criteriilor pentru boala asociată, fie prin excluderea altor diagnostice decât IPAH. Toate testele pivot sunt necesare pentru un diagnostic definitiv și o caracterizare inițială. O anomalie într-o evaluare, cum ar fi boala pulmonară obstructivă la testele funcției pulmonare (PFT), nu exclude faptul că o altă anomalie (boală tromboembolă cronică la o scintigramă de ventilație-perfuzie [V/Q] și angiografie pulmonară) să contribuie sau să predomine. Testele contingente sunt recomandate pentru a elucida sau confirma rezultatele testelor pivot și trebuie efectuate numai în contextul clinic adecvat. Combinația dintre testele pivot și adecvate contingente contribuie la evaluarea diagnosticelor diferențiale din coloana din dreapta. Trebuie recunoscut faptul că diagnosticul

definitiv poate necesita evaluări specifice suplimentare care nu sunt neapărat incluse în acest ghid general. ABGs = gaze sanguine arteriale; ANA = serologia anticorpilor antinucleari; CPET = test de efort cardiopulmonar; CTD = boala țesutului conjunctiv; CXR = radiografie toracică; ECG = electrocardiograma; HIV = screening HIV; Htn = hipertensiune arterială; LFT = testul funcției hepatice; 6MWT = test de mers de 6 minute; PE = embolie pulmonară; PFT = testul funcției pulmonare; RA = artrita reumatoidă; RAE = mărirea atrială dreaptă; RH Cath = cateterizare inimă dreaptă; RV = ventricul drept; RVE = mărirea ventricularului drept; RVSP = presiunea sistolică a ventriculului drept; LES = lupus eritematos sistemic; TEE = ecocardiografie transesofagiană; VHD = boala cardiacă valvulară. (De la McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: documentul de consens al experților ACCF/AHA 2009 privind hipertensiunea pulmonară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Expert Consensus Documents și al Asociației Americane a Inimii, dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor în Piept; American Thoracic Society, Inc.; Asociația Americană de Hipertensiune J. și Cardiol. 53:1573, 2009.)

distensie abdominală și edem la nivelul extremităților inferioare atribuite insuficienței ventriculare drepte. Desigur, prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea HAP (de exemplu, boala țesutului conjunctiv, antecedentele familiale, CHD, utilizarea de supresoare a apetitului) ar trebui să sporească gradul de conștientizare a tulburării. În registrul NIH, timpul mediu de la debutul simptomelor până la diagnostic a fost de 2 ani (vezi Referințele clasice). Din păcate, registrele actuale sugerează că întârzierea diagnosticului persistă. În registrul REVEAL, 21,1% dintre pacienți au prezentat simptome cu mai mult de 2 ani înainte de a fi recunoscută HAP.²⁰ Întârzierea diagnosticului a fost observată cel mai frecvent la pacienții ale căror simptome au apărut la o vârstă mai fragedă (<36 ani) și la cei cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau apnee obstructivă în somn. Se pare că tinerii la care boala cardiopulmonară este considerată mai puțin probabil să fie prezentă sau pacienții despre care se crede că au o explicație alternativă pentru simptome sunt cei mai expuși riscului de diagnosticare întârziată.

Examenul fizic

Examenul fizic poate fi subtil sau nespecific, dar anumite constatări ar trebui să ridice suspiciuni pentru HAP. Caracteristicile examenului fizic relevante pentru evaluarea HP sunt enumerate în Tabelul 74-2.

TABEL 74-2 Caracteristici ale examenului fizic relevante pentru evaluarea hipertensiunii pulmonare

CHD = boală cardiacă congenitală; SCD = siclemie.

De la McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 document de consens al experților privind hipertensiunea pulmonară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Task Force privind documentele de consens de experți și Asociația Americană a Inimii elaborat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor Piept; Societatea Americană Toracică, Inc.; și Asociația Hipertensiunii Pulmonare. J Am Coll Cardiol 53:1573, 2009.

74

Hipertensiune pulmonară

O componentă pulmonară accentuată a celui de-al doilea zgomot cardiac este prezentă la majoritatea pacienților cu HAP din cauza presiunii pulmonare ridicate care are ca rezultat închiderea mai forțată a valvei pulmonare. Dacă o scindare S2 este audibilă la vârf, P2 poate fi accentuată și ar trebui investigată în continuare posibilitatea de HAP. Constatările la examenul fizic sunt utile pentru a măsura severitatea HAP și pentru a detecta tulburările asociate, așa cum sunt rezumate în Tabelul 74-2.

Electrocardiogramă

Deși electrocardiograma nu este nici sensibilă, nici specifică pentru HAP, este un test necostisitor, neinvaziv, care poate oferi valoroase

informații. Constatările electrocardiografice frecvente includ mărirea atriului drept, deviația axei drepte și mărirea ventriculului drept, adesea cu un model de deformare (Fig. 74-3).

Radiografie toracică

Rezultatele radiografiei toracice care sugerează prezența PH includ umbrele arterelor pulmonare principale și hilare mărite cu „taiere” sau atenuarea vasculaturii periferice (Fig. 74-4) și mărirea ventriculului drept, care este cel mai bine apreciată pe vedere laterală. Alte constatări ale radiografiei toracice pot indica un diagnostic asociat, cum ar fi hiperinflația cu plat

diafragme (BPOC) sau congestie venoasă pulmonară (boală cardiacă din partea stângă).

Ecocardiograma

Dacă HP este suspectată din istoric, evaluarea factorilor de risc și examenul fizic, ecocardiograma este următorul studiu adecvat (vezi capitolul 14). Ecocardiografia servește, de asemenea, ca un test de screening neinvaziv util pentru HP la populațiile cu risc (de exemplu, sclerodermie, CHD). Ecocardiografia Doppler poate oferi simultan o estimare a presiunii sistolice a ventriculului drept și a sechelelor funcționale și morfologice ale HP și oferă indicii pentru alte cauze cardiace potențiale ale HP (vezi Fig. 14-78). Caracteristicile ecocardiografice obișnuite ale HAP includ mărirea atriului drept, mărirea și disfuncția ventriculului drept, camere mici subumplute ale inimii din partea stângă, aplatizarea septului interventricular, regurgitarea tricuspidiană cu viteză crescută și excursia sistolică în plan inelar tricuspidian redus (TAPSE) (vezi Fig. 14-21). O injecție de contrast salin poate fi utilizată pentru a detecta un șunt intracardiac. Trebuie să recunoaștem limitările presiunii sistolice ventriculare drepte estimate din cauza multiplelor surse potențiale de eroare în această măsurătoare. La orice pacient dat, presiunea sistolică a ventriculului drept estimată trebuie pusă în context cu simptomele pacientului, antecedentele medicale și alte constatări ale ecocardiogramei bidimensionale. În absența altor cauze potențiale de HP, cum ar fi boala de inimă stângă sau boala pulmonară hipoxemică, o presiune sistolică ventriculară dreaptă estimată mai mare de 40 mm Hg, în general, justifică o evaluare suplimentară la un pacient cu dispnee inexplicabilă. Alte constatări ecocardiografice care justifică o evaluare suplimentară includ mărirea atriului drept și a ventriculului drept și mișcarea anormală a septului interventricular. Recent au fost publicate ghiduri pentru evaluarea ecocardiografică a cordului drept la adulți.²¹

Ecocardiograma oferă adesea informații despre posibilitatea grupului 2 sau HP cauzată de o boală de inimă stângă. Disfuncția sistolică sau diastolică a ventriculului stâng și boala valvulară aortică și mitrală sunt ușor de evaluat pe o ecocardiogramă. Prezența măririi atriului stâng sugerează creșterea cronică a presiunii de umplere pe partea stângă.

În unele cazuri, în special în evaluarea CHD, o ecocardiogramă transesofagiană oferă informații suplimentare. Rolul ecocardiografiei de efort este controversat în acest moment.

Cei mai importanți indicatori de prognostic ecocardiografici pentru HAP includ prezența revărsatului pericardic și severitatea disfuncției ventriculare drepte. Presiunea sistolică a ventriculului drept estimată este mai puțin semnificativă din punct de vedere prognostic și, de fapt, această valoare poate scădea pe măsură ce boala progresează și ventriculul drept devine mai disfuncțional.

Scanare de ventilație-perfuzie. Pacienții cu dispnee inexplicabilă și HP ar trebui evaluați pentru CTEPH. Scanarea ventilației-perfuzie este considerată cel mai sensibil studiu în acest scop.²² Dacă cineva are a

scanare ventilație-perfuzie cu probabilitate normală sau foarte mică, CTEPH poate fi exclusă. Mulți pacienți cu HAP au perfuzie ușor eterogenă, dar nu defecte segmentare sau mai mari. Deși excelent de evaluat pentru embolia pulmonară acută, CT spirală poate lipsi CTEPH accesibil chirurgical. Dacă CTEPH este încă o îngrijorare după imagistica neinvazivă, trebuie să treceți la angiografia pulmonară. Angiografia pulmonară trebuie făcută cu prudență la pacienții cu hemodinamică avansată. Utilizarea materialului de contrast neionic și slab osmotic la cel mai mic debit și cel mai mic volum posibil este esențială. Constatările CTEPH la angiografia pulmonară includ contururi neregulate ale conturilor arteriale umplute cu contrast, punji, benzi, benzi și ocluzie vasculară completă.

Teste ale funcției pulmonare. Testele funcției pulmonare sunt utile pentru a evalua boala pulmonară obstructivă sau restrictivă. Dacă aceste afecțiuni necesită o evaluare suplimentară, poate fi adecvat un studiu de gaze sanguine arteriale sau un studiu CT de înaltă rezoluție. Pacienții cu HAP din grupa 1 pot avea o restricție modestă și o capacitate de difuzie ușor redusă a monoxidului de carbon. O scădere a capacității de difuzie redusă a monoxidului de carbon la un pacient cu sclerodermie poate preceda dezvoltarea HAP.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă. Deși nu este necesară pentru diagnosticul HAP, rezonanța magnetică cardiacă (CMR) oferă o evaluare excelentă a funcției ventriculului drept și poate fi utilă în evaluarea bolii coronariene. Ca răspuns la HP cronică, ventriculul drept se dilată și are loc o reducere a funcției sistolice și a volumului sistolic. Septul interventricular se înclină în ventriculul stâng în diastolă și sistolă. Pe măsura aceasta, un indice de volum final diastolic al ventriculului drept mai mic de 84 mL/m², un indice al volumului final diastolic al ventriculului stâng mai mare de 40 mL/m² și un indice al volumului vascular cerebral mai mare de 25 mL/m² sunt asociate cu o supraviețuire mai bună la pacienții cu IPAH²³. mortalitatea.²⁴

Oximetrie peste noapte. În plus față de istoric, oximetria peste noapte poate ajuta la identificarea pacienților cu apnee obstructivă în somn. Polisomnografia formală poate fi indicată la pacienții cu desaturare nocturnă semnificativă. Apneea obstructivă în somn poate provoca HP modestă, mediată parțial de vasoconstricție hipoxică.

HAP semnificativă (mPAP >35 mm Hg) poate fi rareori atribuită tulburărilor respiratorii legate de somn; cu toate acestea, apneea obstructivă de somn netratată va limita eficacitatea

altor abordări de tratament și, prin urmare, ar trebui să fie evaluată și gestionată cu conștiință la toți pacienții cu HAP.

Studii de laborator. Având în vedere asociațiile epidemiologice, studiile de laborator pentru a detecta bolile țesutului conjunctiv, boala HIV și bolile hepatice sunt incluse în evaluarea diagnosticului. Peptidele natriuretice pot fi, de asemenea, măsurate pentru a evalua prognosticul și răspunsul la tratament.

Evaluare funcțională. Mersul pe sală de 6 minute (6MW) este un test funcțional important pentru cuantificarea capacității de exercițiu. În ciuda inelegenței și limitărilor sale tehnice, 6MW (atunci când este efectuat în mod corespunzător într-un mod standardizat) s-a dovedit a fi un predictor de prognostic util și un parametru important de inclus în evaluarea clinică a progresiei bolii și a efectului tratamentului.

6MW a fost obiectivul principal al aproape tuturor studiilor clinice care au implicat HAP până în prezent. O analiză recentă a pacienților înrolați într-un studiu clinic de 16 săptămâni cu tadalafil versus placebo a încercat să delimiteze diferența minimă importantă a 6MW.²⁵ Folosind metodologia distribuțională și bazată pe ancoră, autorii au evaluat corelația dintre modificarea distanței de 6MW și modificarea scorului rezumat al componentei fizice a 36-item-Sănătate Survey-Form 36. Ei au descoperit că diferența minimă importantă a 6MW este de aproximativ 33 de metri. Alte două meta-analize au evaluat corelația modificării distanței de 6MW cu evenimentele clinice în studiile clinice pe termen scurt și au găsit fie o corelație modestă, fie deloc.^{26,27} Deși încă utilă în evaluarea longitudinală a unui pacient individual, rolul distanței de 6MW ca obiectiv primar în studiile clinice viitoare este un subiect de dezbatere în curs de desfășurare.

Testarea de efort cardiopulmonară oferă un mijloc mai sofisticat de evaluare a capacității de efort și a schimbului de gaze. Indicatorii de prognostic slab în timpul testelor de efort cardiopulmonar includ tensiunea arterială sistolică maximă mai mică de 120 mm Hg și consumul maxim de oxigen mai mic de 10,4 ml/kg/min.

Cateterismul inimii drepte

Evaluarea hemodinamică invazivă de către RHC este esențială în evaluarea oricărui pacient cu suspiciune de HAP. RHC este de obicei efectuată după testarea neinvazivă pentru HP descrisă mai devreme. Unii pacienți suspectați inițial de HAP nu vor necesita RHC deoarece au avut un diagnostic alternativ stabilit prin testare neinvazivă. Cu toate acestea, toți pacienții care sunt încă suspectați de HAP după evaluarea neinvazivă trebuie să fie supuși RHC înainte de inițierea terapiei. Utilitatea RHC depinde de acuratețea și caracterul complet al datelor obținute. Măsurătorile esențiale în timpul RHC includ următoarele:

Saturația de oxigen (vena cavă superioară și inferioară, arterele pulmonare și sistemice)

Presiunea atrială dreaptă

Presiunea ventriculară dreaptă

Presiunea arterei pulmonare

Presiunea de umplere pe partea stângă (PAWP, presiunea atrială stângă sau LVEDP)

CO/indicele cardiac

PVR

Tensiunea arterială sistemică

Ritmul cardiac

Răspuns la vasodilatatoarele acute

Interpretarea greșită a PAWP este o capcană frecventă în diagnosticul invaziv al HP. PAWP trebuie măsurată la sfârșitul expirării și în mai multe segmente diferite ale sistemului vascular pulmonar. LVEDP trebuie determinat dacă există vreo îndoială cu privire la acuratețea urmăririi PAWP sau dacă rezultatele sunt neașteptate la un anumit pacient. Poate fi necesară o provocare fluidă pentru a determina prezența disfuncției diastolice.

Testarea vasodilatatorului acut trebuie efectuată la majoritatea pacienților cu IPAH. Excepțiile includ pacienții care nu ar fi candidați pentru terapie pe termen lung cu un agent de blocare a canalelor de calciu, cum ar fi cei cu instabilitate hemodinamică sau insuficiență cardiacă deschisă pe partea dreaptă. Răspunsurile sunt rare în rândul pacienților cu HAP asociată. Cei mai frecvenți agenți utilizați pentru testarea vasodilatatoarelor acute sunt NO inhalat, epoprostenolul intravenos și adenoza intravenoasă. Un răspuns acut este definit ca o scădere a mPAP cu cel puțin 10 mm Hg până la o valoare absolută a mPAP mai mică de 40 mm Hg, în condițiile unui CO neschimbat sau crescut^{2,28}.

Respectarea Ghidurilor

Din păcate, în ciuda publicării recomandărilor algoritmice de diagnostic în surse multiple, mulți pacienți sunt tratați cu terapii specifice HAP fără a fi finalizat studiile de diagnostic necesare. O inițiativă recentă a studiat conformitatea cu algoritmul de diagnostic al Colegiului American al Medicilor Chest.²⁹ Această inițiativă a demonstrat că respectarea ghidurilor a fost slabă și că cele mai frecvente studii care nu au fost efectuate au inclus scanarea ventilației perfuzie (57%), serologia HIV (29%) și serologia bolii țesutului conjunctiv (50%). Zece la sută dintre pacienți au primit diagnosticul de HAP fără RHC. Doar 7% dintre pacienții tratați cu agenți de blocare a canalelor de calciu au îndeplinit criteriile pentru un răspuns acut. Instrumentele de îmbunătățire a conformității cu ghidurile pot îmbunătăți îngrijirea și rezultatele la pacienții cu HAP. Stabilirea unui diagnostic corect este critică înainte de începerea terapiei specifice HAP.

Tratament

Tratamentul HAP a evoluat considerabil în ultimul deceniu, în parte din cauza progreselor în cunoașterea bolii și a disponibilității agenților care vizează tulburările cunoscute în

procesul patobiologic. În ultimii ani au fost publicati mai mulți algoritmi de tratament. Algoritmul de la Simpozionul Mondial din 2013 de la Nisa, Franța,³⁰ este reprodus în Figura 74-5. Deciziile de tratament sunt adesea luate având în vedere gravitatea bolii. Tabelul 74-3 trece în revistă factorii despre care se știe că influențează prognosticul pacienților cu HAP. Obiectivele actuale ale tratamentului includ îmbunătățirea simptomelor, toleranța la efort, funcția ventriculului drept și hemodinamica. Chiar dacă ne străduim să îmbunătățim supraviețuirea, studiile clinice ale HAP sunt adesea de dimensiuni și durate insuficiente pentru a demonstra un beneficiu de supraviețuire, dar o meta-analiză recentă a terapiliilor aprobate în prezent a sugerat efecte durabile asupra rezultatelor.³¹

*Majoritatea datelor disponibile se referă la IPAH, cu puține date disponibile pentru alte forme de HAP. Nu ar trebui să se bazeze pe niciun singur factor pentru a face predicții de risc.

4Clasa OMS este clasificarea funcțională pentru HAP și este o modificare a clasei funcționale NYHA.

Distanța de 46 MW este, de asemenea, influențată de vârstă, sex și înălțime.

§Deoarece datele privind influența BNP asupra prognosticului sunt în prezent limitate și mulți factori, inclusiv funcția renală, greutatea, vârsta și sexul, pot influența BNP, nu sunt date numere absolute pentru această variabilă.

BNP = peptida natriuretică cerebrală; CI = indice cardiac; CPET = test de efort cardiopulmonar; RV = ventricular drept; Vo₂ maximă = consumul maxim mediu de oxigen în timpul efortului; RAP = presiunea atrială dreaptă.

De la McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 document de consens al experților privind hipertensiunea pulmonară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Task Force privind documentele de consens de experți și Asociația Americană a Inimii elaborat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor Piept; Societatea Americană Toracică, Inc.; și Asociația Hipertensiunii Pulmonare. J Am Coll Cardiol 53:1573, 2009.

Măsuri generale. Consilierea de bază și educația privind starea bolii sunt componente importante în îngrijirea pacienților cu HAP. Se recomandă exerciții aerobice de nivel scăzut, cum ar fi mersul pe jos. Beneficiile reabilitării pulmonare intensive au fost demonstrate.³² Pacienții sunt sfătuiți împotriva efortului fizic intens și a exercițiilor izometrice deoarece acestea pot evoca sincopa de efort. Suplimentarea cu oxigen pentru a menține saturația mai mare de 92% în repaus și cu efort, somn sau altitudine este recomandabilă. Acest lucru poate să nu fie posibil la pacienții cu sunt intracardiac (inclusiv un foramen oval permeabil). Se recomandă o dietă cu conținut limitat de sodiu (<2400 mg/zi) și este deosebit de importantă pentru gestionarea stării de volum la cei cu insuficiență ventriculară dreaptă. Se recomandă imunizări de rutină, cum ar fi cele împotriva gripei și pneumoniei pneumococice.

Fluctuațiile hemodinamice ale sarcinii, travaliului, nașterii și perioadei postpartum pot pune viața în pericol la pacienții cu HAP, cu o rată a mortalității materne de 30% până la 50%. Orientările actuale recomandă ca sarcina să fie evitată sau întreruptă precoce la femeile cu HAP.³³ O relatare contemporană a sarcinilor la pacientele cu HAP a descris 26 de sarcini la 13 centre de HAP.³⁴ Au avut loc trei decese (12%) și insuficiența cardiacă dreaptă refractară s-a dezvoltat la o pacientă, care a suferit transplant inimă-plămân postpartum. Au fost două avorturi spontane și șase induse. În general, 62% dintre sarcini au avut ca rezultat un copil sănătos, fără complicații materne. Aceste femei aveau HAP bine controlată (PVR medie de 500 ± 352 dyne-sec • cm⁻⁵). Jumătate dintre aceștia au răspuns pe termen lung la agenții de blocare a canalelor de calciu. Este important să discutăm despre metode eficiente de control al nașterii cu femeile cu potențial fertil la care HAP este diagnosticată.

Terapia de fundal. În ciuda lipsei de date, diureticele și anticoagulatele sunt adesea terapii adecvate pentru pacienții cu HAP. Anticoagulatele au fost studiate în trei serii observaționale necontrolate, una prospectivă și două retrospective, în principal la pacienții cu IPAH (vezi Referințe clasice). O îmbunătățire a supraviețuirii a fost observată la toate trei. Majoritatea ghidurilor recomandă anticoagularea cu warfarină titrată la un raport internațional normalizat (INR) de 1,5 până la 2,5 la pacienții cu IPAH. Există puține dovezi privind anticoagularea la pacienții cu alte forme de HAP, deși majoritatea experților recomandă anticoagularea cu warfarină la cei cu boală mai avansată, cum ar fi pacienții care primesc terapie intravenoasă continuă, în absența contraindicațiilor. Diureticele sunt indicate pentru a gestiona suprasolicitarea volumului ventricular drept. Ocazional, sunt necesare diuretice intravenoase. Electroliții serici și funcția renală trebuie monitorizate îndeaproape. Există puține date referitoare la digoxină, deși uneori este utilizată la pacienții cu insuficiență cardiacă pe partea dreaptă și la cei cu CO scăzut și la cei cu aritmii atriale.

Agenți de blocare a canalelor de calciu

Agenții de blocare a canalelor de calciu pot fi terapii foarte eficiente pentru puținii pacienți cu un răspuns foarte robust la testarea vasodilatatoare acute, așa cum sa discutat anterior. Definiția actuală consensuală a unui răspuns pozitiv este definită ca o scădere a mPAP de cel puțin 10 mm Hg până la o mPAP de 40 mm Hg sau mai puțin cu CO nemodificat sau crescut. Dacă pacienții care îndeplinesc definiția unui răspuns acut nu se îmbunătățesc la clasa funcțională I sau II în timp ce iau agenți de blocare a canalelor de calciu, aceștia nu trebuie considerați respondenți cronici și ar trebui prescrisă o terapie alternativă specifică HAP. Foarte puțini pacienți (<7%) cu IPAH se descurcă bine pe termen lung cu medicamente care blochează canalele de calciu. Nifedipina cu acțiune prelungită, diltiazem și amlodipina sunt agenții cei mai des utilizați. Datorită potențialului său de efecte inotrope negative, verapamilul trebuie evitat.

Prostanoizi

Scăderea prostacilinei sintetazei la pacienții cu HAP are ca rezultat producția inadecvată de prostacilină I₂, un vasodilatator cu efecte antiproliferative. Administrarea de prostanoizi a fost un pilon al terapiei HAP timp de aproape două decenii. În prezent, sunt disponibili în

comerț mai multe prostanoide: epoprostenol (continuu intravenos), treprostinil (continuu subcutanat, continuu intravenos, intermitent inhalat) și iloprost (intermitent inhalat).

Antrenament cu exerciții supravegheate (IA) Sprijin psihosocial (IC)

Evitați activitatea fizică intensă (IC)

Evitați sarcina (IC)

Imunizarea antigripală și pneumococică (IC)

Sesizare expert (IC)

Test de vasoreactivitate acută (IC pentru IPAH) (IIb-C pentru APAH)

VASOREACTIV

OMS-FC I-III

CCB (IC)

Răspuns susținut
(OMS-FC I-II)

Continuați CCB <-

Da

Nu

Măsuri generale și terapie de susținere

NONVASOREACTIVE

Anticoagulante orale:

IPAH, HAP ereditară și HAP datorată anorexigenelor (IIa-C) APAH (IIb-C)

Diuretice (IC)

Oxygen (IC)

Digoxină (IIb-C)

74

Hipertensiune pulmonară

Terapia combinată secvențială (IA)
ERA

BAS (IIa-C)

Prostanoizii sunt terapii complexe care sunt cel mai bine administrate în centre cu experiență în sistemele complicate de administrare și gestionarea cronică a efectelor secundare și a dozării acestora.

Epoprostenolul a fost prima terapie aprobată de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA pentru indicarea a ceea ce se numea atunci PPH în 1995. Studiile clinice controlate randomizate la pacienții cu HP (acum denumite IPAH) au

demonstrat îmbunătățiri ale toleranței la efort, măsurate prin distanța de 6 MW, hemodinamică, calitatea vieții și supraviețuirea într-o perioadă de referință (see2 - Classic Reference). Serii observaționale pe termen lung au sugerat, de asemenea, o supraviețuire îmbunătățită cu epoprostenolul intravenos.^{35,36} În plus, epoprostenolul intravenos a fost evaluat pentru HAP asociată cu spectrul bolilor sclerodermice. Un studiu clinic controlat randomizat de 12 săptămâni în această populație a demonstrat îmbunătățiri ale distanței de 6 MW și ale hemodinamismului.³⁷ Serii observaționale au raportat, de asemenea, efecte favorabile ale epoprostenolului intravenos la pacienții cu numeroase forme de HAP asociată.

Epoprostenolul trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă continuă. Fiecare pacient trebuie să învețe tehnicile de preparare sterilă a medicației, de funcționare a pompei de perfuzie ambulatorie și de îngrijire a cateterului venos central. Mai recent a fost aprobată o formulă termostabilă de epoprostenol care nu necesită pachete de gheață și care poate fi amestecată mai puțin frecvent. Epoprostenolul intravenos este de obicei început în spital la o doză de 2 ng/kg/min și se titra în sus, în funcție de simptomele HAP și de efectele adverse ale terapiei. Chiar dacă doza este foarte individualizată, doza optimă pentru majoritatea pacienților adulți tinde să fie în intervalul 25 până la 40 ng/kg/min. O stare de CO ridicat a fost raportată la o serie de pacienți cu IPAH tratați cu terapie cronică cu epoprostenol și este în concordanță cu faptul că medicamentul are efecte inotrope pozitive. Dezvoltarea unei stări cronice de mare debit ar putea avea efecte dăunătoare pe termen lung asupra funcției cardiace subiacente și ar trebui evitată. Reacțiile adverse frecvente includ dureri de maxilar, înroșire, greață, diaree, erupții cutanate și dureri musculo-scheletice. Infecțiile și întreruperile perfuziei pot pune viața în pericol.

Treprostinilul este un analog stabil al prostacilinei care are acțiuni farmacologice similare cu cele ale epoprostenolului, dar diferă prin faptul că este stabil chimic la temperatura camerei și are un timp de înjumătățire mai mare (4 ore). Treprostinilul este în prezent aprobat pentru a fi administrat ca perfuzie subcutanată continuă, perfuzie intravenoasă continuă sau tratament inhalator intermitent. A fost studiat pentru prima dată sub formă de perfuzie subcutanată într-un studiu multicentric randomizat controlat cu placebo pe 470 de pacienți pe o perioadă de 12 săptămâni.³⁸ Distanța de 6 MW sa îmbunătățit cu 16 metri, deși s-a observat că această îmbunătățire este legată de doză. Doza optimă de treprostinil nu a fost determinată, dar dozele de 75 până la 150 ng/kg/min sunt tipice. Reacțiile adverse au inclus durere și eritem la locul perfuziei subcutanate la 85% dintre pacienți. Alte reacții adverse frecvente au inclus dureri de cap, diaree, erupții cutanate și greață. Pe baza datelor de bioechivalență, treprostinilul a fost, de asemenea, aprobat de FDA pentru a fi administrat intravenos continuu. S-a raportat că treprostinilul intravenos este asociat cu o incidență mai mare a sepsisului gram-negativ decât epoprostenolul intravenos.

Un element cheie al eficacității pe termen lung a prostaciclinelor parenterale pare să fie legat de strategia de titrare crescătoare a dozei de medicament în timp. Este important să se mărească doza până la punctul în care efectele secundare pot fi tolerate la pacienții care rămân simptomatici din cauza unei relații directe între doza de medicament și

îmbunătățirea testelor de efort și a hemodinamicii. Odată ce a fost atinsă o doză optimă, doza este menținută constantă ulterior. Pacienții care se deteriorează după o perioadă lungă de stabilitate nu răspund de obicei la creșterea ulterioară a dozei.

Mai recent, treprostinilul a fost aprobat pentru utilizare intermitentă prin inhalare. Într-un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, pe 235 de pacienți cu HAP care erau încă simptomatici, în ciuda terapiei fie cu bosentan oral, fie cu sildenafil, adăugarea de treprostinil inhalator a dus la o îmbunătățire a obiectivului principal de distanță de 6 MW.³⁹ Reacțiile adverse frecvente au inclus tuse, cefalee, greață și amețeli. Treprostinilul dietanolamina este o formă de sare a treprostinilului concepută pentru a elibera medicamentul într-o tabletă osmotică cu eliberare susținută pentru dozare de două ori pe zi. Treprostinilul oral a fost studiat în monoterapie la 349 de pacienți cu HAP pe o perioadă de 12 săptămâni. A fost observată o îmbunătățire de 23 de metri ($P = 0,0125$) a obiectivului principal de distanță de 6 MW.⁴⁰ Nu au fost observate îmbunătățiri ale obiectivelor secundare ale timpului până la agravarea clinică sau ale clasei funcționale. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost dureri de cap, greață, diaree și dureri de maxilar. Treprostinilul oral a fost, de asemenea, studiat la 350 de pacienți cu HAP ca terapie suplimentară la antagoniștii receptorilor de endotelină și/sau inhibitorii fosfodiesterazei (PDE).⁴¹ În acest studiu de 16 săptămâni, diferența mediană corectată cu placebo în distanța de 6 MW a fost de 11 metri ($P = 0,07$). Nu s-au observat îmbunătățiri la obiectivele secundare ale timpului până la agravarea clinică sau clasa funcțională, iar profilul evenimentelor adverse a fost similar cu cel din studiul cu monoterapie. În octombrie 2012, FDA a refuzat să aprobe noua cerere de medicament pentru treprostinil oral.

Iloprost este un prostanoid inhalat care a fost studiat într-un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, de 12 săptămâni, pe 207 pacienți.⁴² Acest studiu a demonstrat îmbunătățirea unui obiectiv compozit nou, care a inclus îmbunătățirea cu cel puțin un nivel al clasei funcționale, îmbunătățirea distanței de 6 MW cu cel puțin 10% și deteriorarea clinicii. Iloprost inhalat a fost, de asemenea, studiat în asociere cu bosentan într-un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo. După 12 săptămâni, s-au observat îmbunătățiri ale clasei funcționale și ale timpului până la agravarea clinică. Combinația părea sigură. Efectele secundare frecvente ale iloprostului inhalat au inclus tuse, dureri de cap, înroșire și dureri de maxilar. Studiile care evaluează iloprost inhalat la pacienții cu HAP care luau bosentan au arătat rezultate contradictorii. Unul a demonstrat o îmbunătățire a timpului până la agravarea clinică și o îmbunătățire aproape semnificativă statistic a distanței de 6 MW de 26 de metri ($P = 0,051$), în timp ce cealaltă a fost întreruptă prematur din cauza inutilității.

Analogii prostacilinei inhalatori s-au dovedit a fi eficienți în îmbunătățirea hemodinamicii pulmonare și a capacității funcționale și, în unele cazuri, eficienți în amânarea timpului până la agravarea clinică la pacienții cu HAP. Terapia cu prostacilină inhalabilă oferă o alternativă convenabilă de acces la terapia cu prostacilină la pacienții care au dificultăți în gestionarea terapiei cu perfuzie continuă. Avantajele potențiale includ ușurința de livrare, mai puține efecte secundare sistemice și livrarea limitată la zonele bine ventilate ale

plămânului, reducând astfel nepotrivirea ventilație-perfuzie. Deși eficacitatea pe termen lung a terapiei cu prostanoizi inhalatori nu a fost comparată direct cu cea a perfuziei intravenoase sau subcutanate, majoritatea experților consideră că acestea din urmă sunt mai eficiente. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina eficacitatea pe termen lung a prostacinelor inhalatorii în comparație cu alte terapii disponibile pentru HAP. În prezent, terapiile inhalabile cu prostacilină ar trebui luate în considerare pentru tratamentul HTAP moderată (clasa funcțională III a Organizației Mondiale a Sănătății [OMS]), ca terapie suplimentară pentru pacienții cu HTAP care nu răspund sau s-au deteriorat cu terapia orală, sau eventual pentru tratamentul HTAP avansat la pacienții care nu pot sau nu doresc să urmeze terapie perfuzabilă continuă cu prosta.

Antagoniști ai receptorilor de endotelină

Endotelina-1 este un vasoconstrictor puternic și mitogen al mușchilor netezi care contribuie la patogenia HAP. Trei antagoniști ai receptorilor de endotelină, bosentan, ambrisentan și macitentan, sunt în prezent disponibili comercial pentru tratamentul HAP.

Bosentan a fost studiat în mai multe studii controlate placebo ale HAP. Studiul inițial multicentric, randomizat, controlat cu placebo, care a implicat 32 de pacienți cu HAP de clasă funcțională III sau IV, a demonstrat îmbunătățiri ale distanței de 6MW și ale hemodinamicii pe o perioadă de 12 săptămâni.⁴³ Studiul BREATHE-1, un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, pe 213 pacienți cu clasa funcțională III și IV, a demonstrat o îmbunătățire a punctului final de distanță PAH6 și IVM în compoziție. de timp până la agravarea clinică pe o perioadă de 16 săptămâni.⁴⁴ Bosentan a fost, de asemenea, evaluat la pacienții din clasa funcțională II într-un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, de 6 luni.⁴⁵ Acest studiu a demonstrat o îmbunătățire a RVP și a timpului până la agravarea clinică. Îmbunătățirea distanței de 6 MW nu a fost semnificativă statistic. Bosentan a fost studiat în mod specific la pacienții cu șunturi sistemice-pulmonare congenitale și fiziologie Eisenmenger.⁴⁶ În această populație, s-au observat îmbunătățiri ale PVR, mPAP și distanța de 6 MW și bosentan nu a înrăutățit saturația de oxigen. Bosentan este utilizat în prezent pe scară largă la pacienții cu HAP. Este încurajată urmărirea atentă atât a eficacității, cât și a siguranței. FDA cere ca testele funcției hepatice să fie efectuate lunar, iar pe prospect este disponibil un algoritm pentru gestionarea rezultatelor crescute ale testelor funcției hepatice. Alte reacții adverse includ dureri de cap, anemie și edem.

Ambrisentan a fost studiat în două studii multicentrice de fază III, randomizate, de 12 săptămâni, controlate cu placebo, la 394 de pacienți cu HAP și a demonstrat o îmbunătățire a distanței de 6 MW și a timpului până la agravarea clinică.⁴⁷ FDA nu mai solicită monitorizarea lunară a testelor funcției hepatice la pacienții care iau ambrisentan, deși mulți experți continuă să efectueze periodic teste ale funcției hepatice. Alte efecte secundare ale ambrisentanului includ cefaleea și edemul extremităților inferioare, care sunt mai frecvente la populația cu vârsta peste 65 de ani.

Macitentan a fost studiat într-un studiu de fază III de morbiditate și mortalitate pe termen lung, în care obiectivul principal a fost timpul de la inițierea tratamentului până la prima apariție a unui obiectiv compozit de deces, septostomie atrială, transplant pulmonar, inițierea tratamentului cu prostanoizi parenterali sau agravarea HAP48. macitentan, 3 mg; sau macitentan, 10 mg pe zi. A existat o reducere a riscului cu 30% și 45% la obiectivul principal cu dozele de 3 mg și, respectiv, 10 mg. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost cefaleea, rinofaringita și anemia. Incidența edemului și a rezultatelor crescute ale testelor funcției hepatice a fost similară în grupurile placebo și macitentan.

Inhibitori de fosfodiesteraza

Reducerea NO sintazei la pacienții cu HAP are ca rezultat tulburări ale căii ciclice a guanozin monofosfatului (GMP). Inhibarea PDE5 are potențialul de a inhiba hidroliza GMP ciclic și s-a dovedit a fi o terapie eficientă pentru HAP.

Sildenafilul a fost studiat într-un studiu multicentric de 12 săptămâni, randomizat, controlat cu placebo și s-a constatat că îmbunătățește distanța de 6 MW și hemodinamica, dar nu obiectivul secundar de timp pentru agravarea clinică.⁴⁹ Îmbunătățirea distanței de 6 MW nu a fost legată de doză, iar sildenafilul este în prezent aprobat la o doză de 20 mg de trei ori pe zi. Au fost obținute îmbunătățiri hemodinamice mai impresionante cu doze mai mari, iar unii pacienți au fost tratați cu doze de până la 80 mg de trei ori pe zi. Mai recent, tadalafilul a fost studiat într-un studiu multicentric de 16 săptămâni, randomizat, controlat cu placebo și a demonstrat o îmbunătățire a obiectivului primar al distanței de 6 MW.⁵⁰ Cea mai mare doză studiată (40 mg) a dus, de asemenea, la o îmbunătățire a obiectivului secundar al timpului până la agravarea clinică. Tadalafilul este aprobat la o doză de 40 mg o dată pe zi. Cele mai frecvente efecte secundare ale inhibitorilor PDE5 includ cefaleea, înroșirea feței, dispepsia, mialgia și epistaxisul. Au fost raportate episoade rare de pierdere bruscă a vederii sau a auzului.

Stimulatori solubili de guanilat ciclază

Riociguat este un agent de primă clasă care stimulează direct guanilat ciclaza solubilă independent de NO și crește sensibilitatea guanilat ciclazei solubile la NO. Într-un studiu de fază II, multicentric, deschis, necontrolat, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu HTP și CTEPH, riociguat a îmbunătățit distanța de 6MW și hemodinamica.⁵¹ Mai recent, un studiu controlat randomizat pe 261 de pacienți fie cu CTEPH inoperabil, fie cu HP persistentă după endarterectomie pulmonară, a demonstrat o îmbunătățire a obiectivelor secundare și a obiectivelor secundare⁶ ale obiectivului secundar. PVR, peptida natriuretică NT-pro-creier (BNP) și clasă funcțională cu riociguat.⁵² Un studiu controlat randomizat pe 443 de pacienți cu HAP (unii tratați anterior cu antagoniști ai receptorilor de endotelină sau prostanoizi non-parenterali) a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire a obiectivului primar al obiectivului primar de 6MW, precum și punctele finale secundare, precum PVR, distanță multiplă, precum și PVR. NT-pro-BNP, clasa funcțională și timpul până la agravarea clinică cu riociguat.⁵³ Cele mai frecvente evenimente adverse au inclus cefalee, dispepsie, edem

periferic și hipotensiune arterială. Riociguat nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitorii PDE5.

Terapii investigaționale. Deși în prezent ținăm trei căi, rezultatele sunt încă suboptime la pacienții cu HAP, iar cercetarea activă privind potențialele terapii pentru această boală continuă. O serie de agenți au finalizat recent sau sunt în prezent în curs de studii multicentrice, randomizate, controlate cu placebo. Selexipag este un agonist oral selectiv al receptorilor de prostaciclina care a demonstrat o reducere semnificativă statistic a RVP într-un studiu de fază II de dovadă a conceptului la pacienții cu HAP⁵⁴. După două raportări de cazuri individuale de ameliorare la pacienții cu HAP refractară cu imatinib, un inhibitor al tirozin kinazei, a fost efectuat un studiu de fază II controlat cu placebo de 24 de săptămâni la 59 de pacienți cu HAP care primeau doze stabile de alte terapii aprobate pentru HAP⁵⁵. 0,01) și CO, dar nu distanță de 6 MW. O analiză post-hoc a arătat o capacitate de efort mai pronunțată și un efect hemodinamic la pacienții cu hemodinamică mai avansată. Acest lucru a condus la studiul IMPRES, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 24 de săptămâni, în care imatinib a fost evaluat la pacienții cu un RVP de 800 dine-sec • cm-5 sau mai mare, care prezentau simptomatici cu două sau mai multe terapii HAP.⁵⁶ 12 până la 52; P = 0,002), și s-au observat îmbunătățiri ale hemodinamicii, dar nu și ale altor obiective secundare, inclusiv clasa funcțională, timpul până la agravarea clinică și mortalitatea. Evenimentele adverse grave (inclusiv opt hematoame subdurale) și întreruperea tratamentului au fost mai frecvente în grupul cu imatinib. O nouă cerere de medicament pentru imatinib ca tratament al HAP a fost depusă la FDA, dar ulterior a fost retrasă de către sponsor. Un studiu de fază II cu nilotinib, un inhibitor al tirozin kinazei de a doua generație, a fost, de asemenea, încheiat de sponsor. Studiile clinice inițiale ale inhibitorului de transport al serotoninei escitalopram, preparatele modificate din analogul prostaciclinei oral beraprost și NO inhalat și nitrat de sodiu sunt în pregătire, în desfășurare sau finalizate recent.

Terapii intervenționale. Septostomia atrială creează un șunt interatrial de la dreapta la stânga, scade presiunea de umplere a inimii pe partea dreaptă, îmbunătățește funcția ventriculului drept și îmbunătățește umplerea inimii pe partea stângă. Mai multe serii de cazuri au raportat îmbunătățiri hemodinamice și clinice în urma acestei proceduri.⁵⁷⁻⁵⁹ Deși șuntul creat scade saturația sistemică de oxigen arterială, obiectivul este o îmbunătățire a eliberării sistemice de oxigen pe baza îmbunătățirii CO. Cu toate acestea, mortalitatea procedurală este ridicată, în intervalul 9% până la 22% și este determinată de severitatea acestei proceduri cu insuficiență cardiacă și la pacienții cu HAP drept. Tehnica recomandată este dilatarea gradată cu balon a fosse ovalis, care poate fi realizată în etape pe o perioadă de câteva săptămâni la pacienții instabili. Nu trebuie efectuată la pacienții cu deces iminent și insuficiență ventriculară dreaptă severă. Predictorii de eșec sau deces legat de procedură includ o presiune medie în atriu drept mai mare de 20 mm Hg, un indice PVR mai mare de 55 unități/m² sau o rată de supraviețuire estimată la un an mai mică de 40%. În prezent, septostomia atrială este recomandată pacienților cu HAP severă și insuficiență cardiacă dreaptă intratabilă, în ciuda terapiei medicale maxime. Scopurile acestei proceduri sunt ameliorarea și restabilirea și menținerea stabilității clinice până când se poate efectua

transplantul. Septostomia atrială ar trebui efectuată numai de operatori cu experiență în centre cu resursele necesare pentru îngrijirea acestor pacienți în stare critică. Ghidurile de consens bazate pe experți definesc următoarele drept contraindicații ale septostomiei atriale: presiune medie atrială dreaptă mai mare de 20 mm Hg, saturație arterială de repaus mai mică de 90% în aerul camerei sau LVEDP mai mare de 18 mm Hg.

Transplantul (plămân sau inimă-plămân) ar trebui introdus ca o potențială opțiune terapeutică în momentul diagnosticării, deși doar o mică proporție de transplanturi în Statele Unite sunt efectuate pentru indicația HAP. Procedura de transplant cel mai frecvent efectuată este transplantul pulmonar bilateral sau transplantul combinat inimă-plămân din cauza incidenței mari a leziunilor de reperfuzie și a rezultatelor mai proaste cu transplantul unic pulmonar. Decizia de a efectua transplant dublu pulmonar sau combinat inimă-plămân pentru HAP este specifică centrului, dar, în general, transplantul inimă-plămân se efectuează dacă disfuncția ventriculară dreaptă este severă sau în cadrul unei CHD complexe. Timpul este o provocare, iar practicile locale și disponibilitatea organelor trebuie luate în considerare. Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân recomandă ca pacienții cu HAP să fie îndrumați pentru evaluarea transplantului dacă au persistent

simptome de clasa funcțională III sau IV în ciuda tratamentului cu terapii specifice PAH, inclusiv prostanoizi. O mică parte din transplanturile pulmonare din Statele Unite sunt efectuate pentru HAP, iar acest număr este în scădere, probabil o reflectare a terapiei medicale îmbunătățite în ultimele decenii.

Schema actuală de prioritizare utilizată de United Network for Organ Sharing atribuie un scor de alocare pulmonară (LAS) în încercarea de a alocă echitabil organele donatoare pe baza beneficiului transplantului. Obiectivele LAS sunt de a minimiza mortalitatea pe lista de așteptare, maximizând în același timp beneficiile transplantului, asigurând o alocare eficientă a organelor donatoare rare. Există îngrijorarea că actualul LAS ar putea dezavantaja unii pacienți cu HAP, iar potențialele îmbunătățiri ale scorului sunt în prezent luate în considerare.

Rezultatele celor cu HAP care au fost supuși transplantului pulmonar sunt mai rele pe termen scurt, dar mai bune pe termen lung decât la toți pacienții care au suferit transplant pulmonar. Potrivit datelor Societății Internaționale de Transplant de Inimă și Plămân, care reflectă atât experiența SUA, cât și cea internațională, rata de supraviețuire globală a primitorilor de transplant pulmonar este de 88% la 3 luni și de 78% la 1 an, cu o supraviețuire medie de 5,2 ani. În comparație, pacienții cu HAP au o rată de supraviețuire la 3 luni de numai 74%, dar o supraviețuire mediană de 8,6 ani.

Prognoză

Recent, două registre mari au pus în lumină prognosticul pacienților cu HAP în epoca terapierilor specifice HAP. Registrul francez a demonstrat că supraviețuirea pacienților cu HAP sa îmbunătățit față de supraviețuirea prevăzută pe baza registrului NIH, deși rămâne

suboptimă, cu rate de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani de 85,7%, 69,5% și 54,9% pentru cazurile incidente.⁶⁰ Distanța de 6 MW și hemodinamică, în special presiunea atrială dreaptă și CO. În mod similar, în marele registru REVEAL din SUA, au fost descrise variabile de prognostic importante.⁶¹ Predictorii cheie ai rezultatului în acest studiu au inclus cauza HAP, clasa funcțională, sexul, toleranța la efort și hemodinamica care reflectă funcția ventriculului drept.

Evaluare longitudinală

Ghidurile cu recomandări specifice pentru urmărirea pacienților cu HAP în timp lipsesc din mai multe motive: (1) cele mai multe studii controlate randomizate până în prezent au fost studii pe termen scurt, în principal cu o durată de 12 până la 16 săptămâni; (2) studiile pe termen lung disponibile în cea mai mare parte sunt rapoarte unice, fără un braț de control; și (3) evoluția bolii după inițierea tratamentului este specifică pacientului, limitând astfel capacitatea de a face predicții generale cu privire la răspunsul la terapie. De fapt, două meta-analize recente au ridicat întrebări cu privire la dacă modificările pe termen scurt ale toleranței la efort în timpul studiilor controlate randomizate prezic îmbunătățiri ale rezultatelor pe termen lung. Savarese și colegii săi au evaluat 3112 participanți în 22 de studii clinice randomizate ale HAP.²⁷ Ei au descoperit că tratamentul activ a condus la o reducere semnificativă a decesului de toate cauzele, spitalizarea pentru HAP și/sau transplant pulmonar, inițierea terapiei de salvare a HAP și un rezultat compozit. Cu toate acestea, îmbunătățirile ale obiectivului principal al distanței de 6 MW pe termen scurt nu s-au corelat cu aceste rezultate. Într-o analiză similară, Gabler și asociații au evaluat corelația distanței de 6MW cu evenimentele clinice în 10 studii randomizate, controlate cu placebo, pe termen scurt.²⁶ Autorii au descoperit că modificarea distanței de 6MW în contextul unui studiu clinic pe termen scurt a avut doar o valabilitate modestă ca obiectiv surogat pentru evenimentele clinice. Aceste două studii evidențiază precauția care trebuie exercitată atunci când se iau decizii pe termen lung ale pacientului, bazate pe studii clinice pe termen scurt.

Din multiple motive practice, evaluarea ulterioară nu a fost niciodată standardizată sau încorporată în ghidurile bazate pe dovezi. Cu toate acestea, recomandări de consens cu privire la reevaluare sunt furnizate în documentul de consens al experților din 2009 al Fundației Americane de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACCF/AHA) privind HP și se bazează pe evaluarea de rutină a unor indicatori de prognostic importanți, cum ar fi clasa funcțională OMS, distanța de 6MW și parametrii ecocardiografici și hemodinamici (Tabelul 74-74 Pacienți care ating clasa IM sau IIW2). distanță mai mare de 400 de metri și au funcție normală a ventriculului drept la ecocardiografie și măsurători hemodinamice normale ale

TABELUL 74-4 Evaluarea longitudinală a pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară*

*Pentru pacienții din categoria cu risc ridicat, luați în considerare trimiterea către un centru de specialitate PH pentru a lua în considerare terapii avansate, studii clinice și/sau transplant pulmonar.

Frecvența evaluării de urmărire pentru pacienții din clasa funcțională III și/sau 6MW distanță între 300 și 400 de metri ar depinde de un compus de evaluări detaliate ale celorlalte caracteristici clinice și obiective enumerate.

„Pentru pacienții care rămân stabili cu terapia stabilită, evaluările de urmărire pot fi efectuate de către medicii de trimitere sau centrele de specialitate PH.

5 Măsurarea ecocardiografică a presiunii sistolice în artera pulmonară este doar o estimare și se recomandă insistent ca evaluarea acesteia să nu fie considerată singurul parametru pentru luarea deciziilor terapeutice.

„Utilitatea nivelurilor seriale de BNP pentru a ghida managementul la pacienții individuali nu a fost stabilită.

CI = indice cardiac; FC = clasa funcțională; RAP = presiunea atrială dreaptă; 6MW = 6 minute de mers pe jos.

De la McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 document de consens al experților privind hipertensiunea pulmonară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Task Force privind documentele de consens de experți și Asociația Americană a Inimii elaborat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor Piept; Societatea Americană Toracică, Inc.; și Asociația Hipertensiunii Pulmonare. J Am Coll Cardiol 53:1573, 2009.

Funcția ventriculară (presiunea atrială dreaptă și indicele cardiac) poate fi evaluată pe o bază de 3 până la 6 luni fie de către medicul de trimitere, fie de un centru de specialitate PH. Pacienții cu risc ridicat, cei care rămân în clasa funcțională III sau IV OMS cu o distanță de 6 MW mai mică de 300 de metri și au dovezi imagistice de disfuncție a ventriculului drept și hemodinamică anormală, trebuie evaluați la intervale de 1 până la 3 luni. Fiecare evaluare ar trebui să includă reevaluarea clasei funcționale OMS și a distanței de 6 MW, cu ecocardiografie efectuată aproximativ la fiecare 12 luni sau la fiecare 6 până la 12 luni, în funcție de evoluția clinică. La pacienții stabili, RHC trebuie efectuată pentru a evalua răspunsul la terapie și semnele de agravare clinică; la pacienții instabili, datele hemodinamice trebuie obținute mai frecvent.

Două strategii generale pot fi utilizate pentru a ghida medicii în monitorizarea pacienților în timp: o strategie clinică și o strategie orientată spre obiective.¹

Strategia clinică. Acest protocol se bazează în primul rând pe evaluarea simptomelor pacienților, cu accent pe starea funcțională. Intervențiile terapeutice pot fi considerate eficiente atunci când la evaluarea ulterioară clasa funcțională OMS este fie I, fie II și nu sunt detectabile semne de insuficiență cardiacă pe partea dreaptă. Evaluarea suplimentară prin mijloace neinvazive, cum ar fi ecocardiografia, poate fi de asemenea utilizată. În cazurile de

stabilitate clinică, tratamentul curent poate fi menținut fără modificări, iar pacienții pot fi monitorizați pe o perioadă de 3 până la 6 luni.

Strategie orientată spre obiective. Acest protocol se bazează pe îmbunătățirea markerilor clinici care au semnificație prognostică și pe escaladarea sistematică a tratamentului până la atingerea unui obiectiv specific. Acest lucru necesită ca anumiți parametri să fie identificați din timp și urmăriți în timp și ca o valoare de prag pentru fiecare parametru să fie definită înainte de începerea terapiei. De exemplu, Hoeper și colegii au evaluat pacienții după o distanță de 6 MW cu un obiectiv mai mare de 380 de metri sau prin teste de efort cardiopulmonar cu un scop de consum maxim de oxigen mai mare de 10,4 ml/min/kg și tensiune arterială sistolică maximă mai mare de 120 mm Hg în timpul efortului; pacienții au fost evaluați la intervale de 3 până la 6 luni și tratamentul a fost escaladat în timp pentru a atinge acești parametri - cu terapie triplă dacă este necesar.⁶² Această strategie a fost asociată cu rate de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani de 93,0%, 83,1% și, respectiv, 79,9%, ceea ce a fost semnificativ mai bun decât un grup de control istoric. Practica utilizării regimurilor multimedimentale pentru pacienții cu HAP și simptome refractare care nu ating obiectivele de tratament prespecificate este un domeniu de cercetare activă.

Care sunt scopurile terapiei astăzi?

Deși studiile în principal observaționale menționate mai devreme nu permit concluzii definitive, obiectivele rezonabile ale terapiei includ următoarele⁶³:

Clasa funcțională modificată New York Heart Association (NYHA) (clasa funcțională OMS): I sau II

Ecocardiografie/CMR: dimensiunea și funcția ventriculului drept normal sau aproape normal

Hemodinamică: funcție ventriculară dreaptă normală (presiune atrială dreaptă <8 mm Hg și indice cardiac >2,5 până la 3,0 litri/min/m²)

6 MW distanță mai mare de 380 până la 440 de metri (s-ar putea să nu fie suficient de agresivă)

Test de efort cardiopulmonar: Vo₂ maxim mai mare de 15 mL/min/kg și VE/Vco₂ (ventilație minut-panta producție de dioxid de carbon; EqCO₂) mai mic de 45 litri/min

Nivel BNP: „normal”

Pacienții care realizează acești parametri, indiferent de terapia specifică sau abordată, par să aibă un prognostic mai bun decât cei care nu ating aceste obiective. O abordare mai agresivă a terapiei orientate către obiective ne poate ajuta să deplasăm curbele de supraviețuire mai departe spre dreapta.

În ciuda numeroaselor observații care susțin atingerea unor astfel de obiective, mulți pacienți de astăzi nu ating aceste obiective. De exemplu, aproximativ 60% dintre pacienții

din clasa funcțională III și 50% dintre pacienții din clasa funcțională IV din registrul REVEAL nu sunt tratați cu o prostaciclină, în ciuda faptului că nu se află în clasa funcțională obiectiv I sau II.

Recomandările de consens privind reevaluarea sunt furnizate în documentul de consens al experților ACCF/AHA din 2009 privind HP și se bazează pe evaluarea de rutină a unor indicatori de prognostic importanți, cum ar fi clasa funcțională OMS, distanța de 6MW și parametrii ecocardiografici și hemodinamici (Tabelul 74-4). În cele mai multe cazuri, obiectivele terapiei includ îmbunătățirea statusului funcțional de clasa I sau II, distanța de 6MW mai mare de 400 de metri (luând în considerare factorii demografici) și funcția ventriculară dreaptă normală sau aproape normală, evaluată prin ecocardiografie sau hemodinamică invazivă.

Grupa 2. Hipertensiunea pulmonară cauzată de boala cardiacă stângă Definiție

Boala de inimă stângă este probabil cea mai frecventă cauză a HP. Factorul hemodinamic cheie care diferențiază grupul 2 PH de alții este creșterea presiunii de umplere a inimii pe partea stângă, PAWP. Disfuncția ventriculară stângă sau valvulară poate duce la hipertensiune arterială atrială stângă cronică, cu transmiterea pasivă înapoi a acestei presiuni către vascularizația pulmonară ducând la HP. Cel mai frecvent, gradientul transpulmonar este normal (<12 mm Hg) iar PVR este normal sau aproape normal (<3 unități Wood). Hipertensiunea venoasă pulmonară poate fi o consecință a disfuncției ventriculare stângi, a bolii valvei mitrale sau aortice, a cardiomiopatiei, a cor triatriatum și a bolii pericardice. Deși stenoza mitrală a fost o cauză frecventă a hipertensiunii venoase pulmonare cu zeci de ani în urmă, insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție conservată (HFpEF) este o cauză frecventă a hipertensiunii venoase pulmonare în prezent (vezi capitolul 27). Se presupune că mecanismul ambelor este similar. Mai exact, o creștere cronică a presiunii de umplere diastolică pe partea stângă determină transmiterea înapoi a presiunii către sistemul venos pulmonar. În cele mai multe cazuri, aceasta are ca rezultat o creștere pasivă a presiunii arterei pulmonare. La un subgrup de pacienți, o vasoconstricție reactivă în patul arterial pulmonar crește presiunea arterială pulmonară peste ceea ce se așteaptă doar de la presiunea atrială stângă crescută. Acest răspuns „reactiv” sau „deproportional” poate fi legat de durata și severitatea bolii cardiace din partea stângă sau de alți factori predispozanți sau genetici care nu au fost încă identificați. Prezența PH atât în cazul disfuncției sistolice ventriculare stângi, cât și al HFpEF prefigurează un prognostic prost.

Patobiologie și Fiziopatologia. Modificările vasculare primare sau patognomice ale peretelui arterial pot fi absente în grupul 2 PH. Remodelarea capilară și arterială se dezvoltă ca urmare a transmiterii înapoi a presiunii venoase pulmonare crescute. Modificările patologice se caracterizează prin mărirea și îngroșarea venelor pulmonare, dilatarea capilarului pulmonar, edem interstițial, hemoragie alveolară și mărirea vaselor limfatice și a ganglionilor limfatici. Arterele pulmonare distale pot fi afectate de hipertrofie medială și fibroză intimală.

Severitatea HP depinde, parțial, de contractilitatea ventriculului drept. În prezența unui ventricul drept normal, o creștere a presiunii atriale stângi are ca rezultat inițial o scădere a PVR și a gradientului de presiune în plămâni din cauza dilatației vaselor mici compliante, a recrutării de canale vasculare suplimentare sau a ambelor. Odată cu creșteri suplimentare ale presiunii atriale stângi, presiunea arterială pulmonară crește împreună cu presiunea venoasă pulmonară, astfel încât, la un flux sanguin pulmonar constant, gradientul de presiune dintre artera pulmonară și vene și PVR rămân constant. Când presiunea venoasă pulmonară se apropie sau depășește 25 mm Hg în mod cronic, poate apărea o creștere disproporționată a presiunii în artera pulmonară, gradientul de presiune dintre artera pulmonară și vene crescând în timp ce fluxul sanguin pulmonar rămâne constant sau scade. Acest lucru indică o creștere a PVR cauzată parțial de vasoconstricția arterială pulmonară. Unii pacienți pot avea o predispoziție genetică în care presiunea venoasă pulmonară crescută cronic servește ca declanșator pentru dezvoltarea unor modificări structurale similare cu cele găsite în IPAH. PH reactiv marcat cu presiunea sistolică a arterei pulmonare mai mare de 80 mm Hg apare la mai puțin de o treime dintre pacienții a căror presiune venoasă pulmonară este crescută cu peste 25 mm Hg, ceea ce sugerează un spectru larg de reactivitate vasculară pulmonară la creșterile cronice ale presiunii venoase pulmonare. Mecanismele moleculare implicate în creșterea PVR sunt neclare.

Deși ventriculul drept se poate adapta inițial la postsarcina crescută cu hipertrofie, în cele din urmă ar putea progresa spre dilatarea camerei, incompetență funcțională a tricuspidianului și disfuncție ventriculară dreaptă. Ventriculul drept este victima finală a acestor modificări vasculare pulmonare, iar un fenotip comun al hipertensiunii venoase pulmonare în stadiu terminal este insuficiența ventriculară dreaptă cu congestie venoasă sistemică, disfuncție renală și ascită. În cele din urmă, reducerea debitului ventricular drept poate duce la umplerea insuficientă a ventriculului stâng și, uneori, la o scădere paradoxală a PAWP.

Diagnostic. HP ca o consecință a disfuncției sistolice ventriculare stângi, a bolii valvei aortice și mitrale și a cor triatriatum este adesea recunoscută datorită modelelor clinice și ecocardiografice distincte ale acestor fenotipuri. Recunoașterea HP ca urmare a HFpEF este mai dificilă, iar HFpEF este de obicei confundată cu IPAH. Tabelul 74-5 evidențiază unele dintre caracteristicile care pot ajuta la distingerea PH cauzată de HFpEF de grupul 1 HTAP. Pacienții cu HP cauzată de HFpEF tind să fie mai în vârstă decât pacienții cu HAP din grupul 1 și au adesea mai multe afecțiuni comorbide, cum ar fi hipertensiunea sistemică, diabetul, boala coronariană și obezitatea. Deși dispneea de efort este adesea principala plângere în ambele grupuri, ortopneea și dispneea paroxistică nocturnă sunt mai specifice pentru HFpEF. Imagistica toracică poate oferi dovezi ale presiunii crescute de umplere a inimii pe partea stângă.

La radiografie pot fi prezente congestia vasculară pulmonară sau edem interstițial. CT toracic va evidenția adesea un model de perfuzie mozaic și opacități de sticlă șlefuită în concordanță cu edem interstițial cronic. Indiciile electrocardiografice care favorizează HFpEF includ mărirea ventriculului stâng, mărirea atriului stâng și fibrilația atrială.

Frecvent, constatările electrocardiografice ale măririi ventriculului drept sunt absente. Rezultatele ecocardiografice care sugerează HFpEF includ mărirea atriului stâng, hipertrofia ventriculară stângă și indici Doppler ai disfuncției diastolice, deși disfuncția diastolică de gradul 1 este frecventă în grupul 1 de HAP. În general, dilatarea atrială dreaptă și a ventriculului drept și mișcarea septului intraventricular în concordanță cu presiunea ventriculară dreaptă și supraîncărcarea de volum sunt mult mai impresionante în grupul 1 HAP.

Chiar dacă factorii clinici enumerați mai devreme oferă informații utile pentru a diferenția HP în cazul HFpEF de grupul 1 HTAP, este necesară testarea hemodinamică invazivă pentru diagnosticul definitiv. Pentru a pune diagnosticul de HAP, PAWP sau LVEDP trebuie să fie mai mică de 16 mm Hg. Dacă nu se poate obține o urmărire PAWP ideală, LVEDP ar trebui măsurată direct. Dacă un pacient cu multe caracteristici ale HFpEF are PAWP sau LVEDP mai mică de 16 mm Hg, trebuie luate în considerare manevrele provocatoare. Exercițiile sunt frecvent utilizate. Pacienții raportează adesea simptome de dispnee în timpul efortului, în timpul căruia o creștere a frecvenței cardiace și o reducere a timpului de umplere diastolică pot crește presiunea de umplere pe partea stângă și, ca urmare, presiunea arterei pulmonare. Încărcarea cu soluție salină este frecvent utilizată în laboratoare fără capacitatea de a efectua studii de efort. O creștere a PAWP la un pacient supus testării vasodilatatoare cu agenți tipici utilizați în grupul 1 HAP ar trebui să ridice suspiciunea de HFpEF.

Au fost descrise două profiluri hemodinamice care sunt frecvente la acești pacienți. Unii pacienți vor avea o creștere a presiunii arteriale pulmonare cu doar o creștere minimă a gradientului transpulmonar (mPAP - PAWP) din cauza creșterii pasive a presiunii arteriale pulmonare necesară pentru a depăși rezistența crescută din aval. Un ventricul drept conservat trebuie să genereze o presiune sistolică mare pentru a asigura un flux sanguin înainte adecvat la acești pacienți și, astfel, grade moderate de PH nu sunt doar caracteristice, ci și favorabile. Alți pacienți vor avea vasoconstricție pulmonară reactivă, rezultând creșteri marcate ale presiunii arteriale pulmonare peste cea necesară pentru menținerea CO. Acești pacienți se disting frecvent printr-o creștere marcată a presiunii diastolice în artera pulmonară. Acest lucru a fost studiat pe larg la pacienții cu stenoză mitrală, dar este mai puțin bine caracterizat la pacienții cu disfuncție diastolică a ventriculului stâng.

Tratament

Tratamentul grupului 2, hipertensiunea venoasă pulmonară, ar trebui să vizeze întotdeauna cauza de bază. La mulți pacienți, o reducere a presiunii de umplere pe partea stângă va avea ca rezultat o reducere a presiunii în artera pulmonară. Accentul trebuie pus pe controlul tensiunii arteriale, managementul volumului și restricția de sodiu. Bolile comorbide precum obezitatea, diabetul și apneea obstructivă în somn trebuie abordate. Fibrilația atrială nu este bine tolerată la acești pacienți și trebuie făcută orice încercare de a menține ritmul sinusal. În prezent, nicio terapie specifică HAP nu este aprobată pentru tratamentul hipertensiunii venoase pulmonare. În cazul disfuncției sistolice ventriculare stângi, atât

prostanoizii, cât și antagoniștii receptorilor de endotelină au fost studiați și nu au reușit să demonstreze un beneficiu al tratamentului și pot fi chiar dăunători.

A existat recent entuziasm pentru utilizarea inhibitorilor PDE5 pentru HFpEF. Un studiu controlat randomizat unic al sildenafilului la 54 de subiecți cu HFpEF și PH (presiune sistolică a arterei pulmonare > 40 mm Hg) a demonstrat că tratamentul cronic (1 an) a fost asociat cu o reducere a dilatației ventriculului drept, îmbunătățirea funcției contractile ventriculare drepte și îmbunătățirea măsurilor de schimb alveolar-capilar tricentral, controlat aleatoriu de gaze. 216 pacienți stabili cu HFpEF nu au găsit nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal de modificare a consumului maxim de oxigen la cei tratați cu sildenafil față de placebo.⁶⁶ De asemenea, nu au existat diferențe în ceea ce privește obiectivele clinice secundare. Acest studiu nu a îmbogățit pacienții cu HFpEF și HP mai severă, iar studii suplimentare în acest subgrup pot fi justificate.

Grupa 3. Hipertensiunea pulmonară cauzată de boli respiratorii cronice

HP este o complicație frecventă a bolilor respiratorii cronice, cum ar fi BPOC⁶⁷ și fibroza pulmonară interstițială (IPF).⁶⁸ Chiar dacă este frecvent moderată, HP are un impact asupra capacității funcționale și supraviețuirii acestor pacienți. PH trebuie suspectată atunci când pacienții prezintă semne de insuficiență cardiacă pe partea dreaptă și când dispneea și/sau hipoxemia severă nu pot fi explicate prin severitatea afectării funcției pulmonare. Pacienții cu HP care sunt hipoxemici trebuie tratați conform ghidurilor pentru gestionarea acestor boli respiratorii, inclusiv transplantul pulmonar, atunci când este cazul. Impactul PH asupra capacității de efort și a rezultatelor este mai semnificativ la minoritatea pacienților cu mPAP mai mare de 35 mm Hg. Astfel de pacienți cu boală vasculară pulmonară mai severă au cea mai proastă supraviețuire și ar trebui să fie îndrumați către un centru de PH expert pentru evaluare și management complet.

Epidemiologia și istoria naturală a hipertensiunii pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică O mai bună înțelegere a consecințelor bolilor pulmonare cronice asupra circulației pulmonare a fost posibilă încă de la sfârșitul anilor 1940, odată cu demonstrarea vasoconstricției pulmonare hipoxice și primele măsurători hemodinamice la oamenii bolnavi. Bolile respiratorii cronice severe determină hipoxie alveolară, care la rândul său provoacă HP ca urmare a vasoconstricției și remodelării pulmonare în curs. HP mărește activitatea ventriculului drept, ducând astfel la mărirea ventriculului drept (hipertrofie și dilatare) și, posibil, ducând la disfuncție și insuficiență a inimii drepte. Deoarece hipoxia alveolară este o cauză proeminentă a HP la pacienții cu hipoxemie cronică severă ($PaO_2 < 55$ până la 60 mm Hg), la acești pacienți se recomandă oxigenoterapia pe termen lung.

Studiul istoriei naturale a HP la pacienții cu BPOC arată că progresia sa este lentă și mPAP poate rămâne stabilă pe perioade lungi. Într-un studiu în care au fost observați 93 de pacienți timp de 5 până la 12 ani, modificările mPAP au fost destul de mici (+0,5 mm Hg/an, cu evoluție similară a mPAP la pacienții cu sau fără HP inițială). Într-un alt studiu privind istoria naturală a HP la 131 de pacienți cu BPOC stabilă, a fost evaluată evoluția

hemodinamicii pulmonare prin efectuarea a două RHC la un interval de timp mediu de $6,8 \pm 2,9$ ani. La includere, toți pacienții aveau un mPAP în repaus mai mic de 20 mm Hg. La al doilea RHC, 33 de pacienți au avut un mPAP în repaus mai mare de 20 mm Hg, dar această creștere a fost în general ușoară. Pacienții la care mPAP mai mare de 20 mm Hg s-a dezvoltat la al doilea RHC au avut mPAP de repaus mai mare și PaO₂ de repaus semnificativ mai scăzută la includere. Analiza de regresie logistică a arătat că mPAP în repaus a fost un predictor independent la includere pentru dezvoltarea ulterioară a mPAP mai mare de 20 mm Hg. În plus, pacienții cu BPOC la care s-a dezvoltat mPAP crescută (>20 mm Hg) au avut o agravare semnificativă a PaO₂, în timp ce PaO₂ medie a fost stabilă în rest. Astfel, progresia mPAP în timp la pacienții cu BPOC și hipoxemie ușoară până la moderată este de obicei lentă.

Date solide cu privire la prevalența HP la populații mari de pacienți cu BPOC de orice severitate au fost dificil de produs din cauza sensibilității reduse a screening-ului ecocardiografic în BPOC, a lipsei de analiză sistematică a RHC în cohorte mari de pacienți și a concentrării obișnuite pe anumite subgrupuri de pacienți. Cu toate acestea, este clar că HP severă (definită ca mPAP >40 mm Hg) este rară la pacienții cu BPOC. În schimb, creșterile moderate ale mPAP la pacienții cu BPOC sunt mai frecvente. În epoca modernă de management (când terapia cu oxigen pe termen lung era disponibilă pe scară largă), National Emfisema Treatment Trial a raportat o mPAP de $26,3 \pm 5,2$ mm Hg la o serie de 120 de pacienți cu emfizem sever. O altă analiză a pacienților cu BPOC severă care au fost candidați pentru intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar sau transplant pulmonar a arătat că 36,7%, 9,8% și 3,7% dintre pacienți au avut un mPAP de 26 până la 35 mm Hg, 36 până la 45 mm Hg și, respectiv, mai mare de 45 mm Hg. În acest studiu, mPAP a corelat invers cu PaO₂. Analiza cluster a sugerat existența a patru grupe de pacienți: (1) pacienți cu volum expirator forțat moderat scăzut în 1 secundă (FEV₁) și PaO₂ și un nivel normal de mPAP; (2) pacienți cu obstrucție severă a fluxului de aer, hipoxemie moderată și HP; (3) pacienți cu obstrucție severă a fluxului de aer, hipoxemie severă și mPAP ridicat; și (4) pacienți cu obstrucție moderată a fluxului de aer care contrastează cu HP moderată până la severă și hipoxemie severă. În comparație cu celelalte grupuri, ultimul grup de pacienți a fost caracterizat de un VEMS mai mare, o PaO₂ mai scăzută și un nivel mai ridicat de mPAP. Mai mult, PaCO₂ a fost semnificativ mai scăzută decât în celelalte grupuri, sugerând astfel o componentă vasculară pulmonară mai pronunțată. În concordanță cu aceste date, doar 27 dintr-o serie de 998 de pacienți cu BPOC au avut HP severă, așa cum este definită de un mPAP mai mare de 40 mm Hg. Interesant, 16 dintre acești 27 de pacienți au avut o altă cauză de HP. Într-adevăr, pacienții cu BPOC pot avea afecțiuni comorbide severe care pot favoriza HP precapilară sau postcapilară, inclusiv bolile de inimă sistolice și diastolice pe partea stângă, CTEPH, hipertensiune portală, tulburări de respirație legate de somn și expunerea la medicamente care pot induce HAP. Restul de 11 (1,1%) pacienți au avut BPOC ca singura cauză a HP, cu o mPAP mediană de 48 mm Hg. Acești pacienți cu HP severă au avut un model neobișnuit de anomalii cardiopulmonare constând în obstrucție ușoară până la moderată a căilor respiratorii, hipoxemie severă, hipocapnie și scăderea capacității de difuzie a monoxidului de carbon (Dlco). La acești pacienți, dispneea de efort a fost mai severă și supraviețuirea a fost mai scurtă decât la subiecții de control cu BPOC.

În unele situații, cum ar fi exercițiile fizice, somnul și exacerbările, HP poate fi mai supărătoare. În primul rând, mPAP poate crește odată cu exercițiile fizice la pacienții cu BPOC avansat. Într-adevăr, PVR nu scade odată cu exercițiile fizice la pacienții cu BPOC severă (spre deosebire de persoanele sănătoase). Astfel, o creștere a CO odată cu exercițiul va induce creșteri ale mPAP și poate contribui la limitarea exercițiului. În al doilea rând, unele date arată episoade de hipoventilație alveolară și hipoxie ulterioară la pacienții cu BPOC; astfel de evenimente pot contribui la patofiziologia HP. În al treilea rând, exacerbările BPOC pot fi cauza creșterilor marcate ale mPAP în timpul episoadelor de insuficiență respiratorie acută. Aceste modificări acute ale mPAP sunt reversibile și se corelează cu PaO₂. Cu toate acestea, legătura exactă dintre exacerbări și HP în BPOC este în prezent necunoscută, deși pacienții cu BPOC și HP au exacerbări BPOC mai severe decât cei fără HP. În total, HP este un factor de prognostic puternic la pacienții cu BPOC care sunt tratați cu oxigenoterapie pe termen lung, chiar și în epoca modernă a managementului.

Patologia și fiziopatologia hipertensiunii pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. Inflamația cronică și hipoxia alveolară, pierderea capilarelor pulmonare din cauza emfizemului și, eventual, leziuni mecanice ca urmare a hiperinflației sunt susceptibile de a contribui la HP secundară BPOC. Studiile patologice susțin conceptul că remodelarea arterială pulmonară, reducerea numărului de vase pulmonare din cauza pierderii unor astfel de vase legate de emfizem și tromboza pulmonară contribuie la HP cronică la pacienții cu BPOC. Studiile post-mortem au arătat muscularizarea arterelor pulmonare de rezistență mici, care se poate extinde la periferie în vasele normal nemuscularizate. Mediile îngroșate și modificările intimale sunt frecvente în BPOC, dar în aceste studii nu au fost găsite leziuni plexiforme complexe descrise în HAP. În plus, procesele inflamatorii au fost detectate în arterele pulmonare și căile respiratorii distale ale acestor pacienți, precum și la fumătorii fără HP. Inflamația vasculară pulmonară este considerată în prezent un jucător cheie în alte boli vasculare pulmonare, cum ar fi HAP și CTEPH și ar putea juca, de asemenea, un rol în complicarea PH a cursului BPOC.

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. Diagnosticul HP la pacienții cu BPOC este dificil, deoarece este dificil să se diferențieze semnele HP de boala pulmonară comorbidă și, eventual, alte complicații cardiovasculare, cum ar fi boala cardiacă sistolică sau diastolică pe partea stângă. Simptomele precum dificultăți de respirație și oboseală sunt nespecifice. În era oxigenoterapiei pe termen lung, semnele de insuficiență cardiacă dreaptă sunt rare în BPOC, cu excepția exacerbărilor acute severe sau în cazurile cele mai severe. Edemul periferic poate avea și alte cauze decât insuficiența cardiacă pe partea dreaptă. Testele simple precum radiografia toracică, electrocardiografia, spirometria, pletismografia, Dlco și gazele sanguine arteriale sunt importante de efectuat, dar nu permit o predicție precisă a PH. Cu toate acestea, ele sunt utile în creșterea suspiciunii pentru HP. Într-adevăr, atunci când dispneea severă la efort și/sau hipoxemia severă nu este explicată de severitatea BPOC, este de o importanță majoră să se investigheze dacă simptomele s-ar putea datora unei afecțiuni comorbide, cum ar fi HP. Pe aceeași linie, distanța scăzută neașteptată de 6 MW și desaturarea severă ar trebui să ridice suspiciuni pentru PH. La pacienții cu BPOC și HP severă, testul de efort

cardiopulmonar maxim incremental prezintă un model, observat și în insuficiența cardiacă cronică, caracterizat prin muncă maximă foarte scăzută, rezervă ventilatorie mai mare la efort maxim și P_{aO_2} final mai scăzut decât la pacienții cu BPOC și HP nulă sau ușoară până la moderată. Biomarkerii precum BNP, atunci când sunt crescuți, nu disting insuficiența cardiacă stânga de cea dreaptă și pot fi normali la pacienții cu PH ușoară până la moderată. Ecocardiografia Doppler este un instrument neinvaziv interesant de screening pentru HP și evaluarea funcției inimii din partea stângă. Cu toate acestea, sensibilitatea și specificitatea sa sunt suboptime la pacienții cu BPOC. Astfel, constatările normale ale ecocardiografiei Doppler pot să nu fie suficiente pentru a exclude HP, dacă este suspectată clinic. Important este că HP nu poate fi diagnosticată pe baza ecocardiografiei Doppler. Într-adevăr, procedura de diagnosticare „standard de aur” pentru diagnosticarea HP este RHC. După cum sa discutat anterior, RHC nu numai că va permite diagnosticarea HP precapilară, dar va evalua și severitatea hemodinamică a acesteia și va exclude o componentă postcapilară. În această etapă, este esențial să se sublinieze importanța screening-ului pentru afecțiunile comorbide, cum ar fi boala cardiacă stângă, embolia pulmonară, disfuncția pulmonară și boala pulmonară. boală pulmonară interstițială, care poate contribui la descoperirile clinice.

Tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică

Optimizarea îngrijirii BPOC, inclusiv, desigur, renunțarea la fumat, este primul pas în management. Pe lângă aceasta, oxigenoterapia pe termen lung este piatra de temelie pentru prevenirea și gestionarea HP în BPOC și ar trebui prescrisă la pacienții cu BPOC și o P_{aO_2} mai mică decât

60 mm Hg. Oxigenoterapia pe termen lung a dus la o scădere ușoară a mPAP la pacienții tratați mai mult de 18 ore/zi în studiul NOTT, dar oxigenoterapia nocturnă (10 până la 12 ore/zi) nu a îmbunătățit mPAP. Astfel, oxigenoterapia pe termen lung poate stabiliza, atenua și uneori inversa HP la pacienții cu BPOC.

Încercările de a trata pacienții cu BPOC și HP comorbidă cu vasodilatatoare, cum ar fi agenți de blocare a canalelor de calciu, s-au dovedit dezamăgitoare, în măsura în care inhibarea vasoconstricției hipoxice duce la efecte dăunătoare asupra schimbului de gaze.

Demonstrația recentă că pacienții cu HAP beneficiază de tratament cronic cu diferite clase de medicamente, cum ar fi derivații de prostaciclina, antagoniștii receptorilor de endotelină și inhibitorii PDE5, a stârnit interesul pentru utilizarea acestor medicamente la pacienții cu BPOC și PH. Cu toate acestea, studiile actuale au arătat că aceste medicamente au și efecte dăunătoare asupra schimbului de gaze. Pe baza observațiilor consecutive că vasodilatatoarele pulmonare nu oferă niciun beneficiu clinic pacienților cu BPOC și HP, ghidurile nu recomandă astfel de terapii și subliniază necesitatea unor studii controlate randomizate în acest domeniu.

Dacă este eligibil, transplantul pulmonar ar trebui luat în considerare la pacienții cu BPOC și PH. Într-o analiză retrospectivă a 409 pacienți cu BPOC în stadiu terminal (VEMS mediu de $23 \pm 7\%$) care au fost evaluați pentru transplant pulmonar, Andersen și colegii⁶⁹ au arătat că HP precapilară a fost prezentă la 36% dintre pacienți (13% aveau HP postcapilară). După

cum au raportat multe alte grupuri, PH precapilară a fost ușoară până la moderată la majoritatea pacienților și doar 1,5% au avut un mPAP mai mare de 40 mm Hg. Interesant, HP a fost asociată cu o supraviețuire mai proastă la pacienții cu BPOC, dar nu a influențat supraviețuirea după transplant pulmonar, evidențiind astfel faptul că HP ar trebui considerată un parametru important la pacienții cu BPOC care sunt candidați pentru transplant pulmonar.

Hipertensiunea pulmonară în alte cazuri cronice

Boli respiratorii

HP este o complicație frecventă și severă a bolilor pulmonare interstițiale precum IPF și sindromul de fibroză pulmonară combinată și emfizemul.⁷⁰ De remarcat, HP care apare în alte afecțiuni respiratorii precum sarcoidoza⁷¹, histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans⁷² și limfangioleiomiomatoza⁷³ sunt clasificate în grupul de cauze multiple sau necunoscute. Atunci când este prezentă, HP are un impact dramatic asupra morbidității și supraviețuirii pacienților cu FPI. În ciuda progreselor terapeutice recente (inclusiv pirfenidonă și nintedanib, care reduc rata de declin a funcției pulmonare la pacienții cu boală ușoară până la moderată), managementul FPI rămâne în mare parte susținător din cauza unei progresii necruțătoare către insuficiență respiratorie și deces după o medie de numai 3 ani de la momentul diagnosticului. HP precapilară este frecventă la pacienții cu FPI avansată, cu o prevalență de 32% până la 46% la RHC în timpul evaluării pentru transplantul pulmonar. Severitatea hemodinamică a HP în acest context este de obicei ușoară (mPAP <35 mm Hg), deși 2% până la 10% dintre pacienți au valori mPAP mai mari de 35 mm Hg. La acești pacienți, HP este asociată cu dispnee marcată, scăderea capacității de efort (măsurată prin distanța de 6 MW și absorbția maximă de oxigen în timpul testului de efort cardiopulmonar), Dlco mai scăzut, cerințe mai mari de oxigen și supraviețuire redusă. La subiecții cu insuficiență funcțională moderată, prevalența HP este mai mică. Într-o serie recentă de pacienți care au suferit RHC sistematic la evaluarea inițială a IPF, PH a fost prezentă la 14,9%, iar mPAP mai mare de 35 mm Hg a fost găsită la 5%, demonstrând astfel că HP se poate dezvolta mai devreme la unii pacienți. Ca și în BPOC, frecvența HP crește în prezența unor afecțiuni comorbide, inclusiv apnee obstructivă în somn, boală tromboembolică venoasă și disfuncție ventriculară stângă sau în cadrul sindromului de fibroză pulmonară combinată și emfizem. Abordarea de tratament primară este de a corecta hipoxemia cu oxigen suplimentar ori de câte ori este cazul și de a lua în considerare transplantul pulmonar atunci când nu este contraindicat de vârstă sau de condițiile comorbide.

Ca și în BPOC, patogenia HP la pacienții cu FPI nu se limitează la vasoconstricția pulmonară hipoxică. Într-adevăr, hemodinamica pulmonară nu se corelează cu afectarea funcției pulmonare în acest cadru, iar suplimentarea cu oxigen inversează rar HP la pacienții cu boli pulmonare interstițiale și în special IPF. Împreună cu hipoxia, distrugerea parenchimului pulmonar, anomaliile vasculare pulmonare intrinseci, alterarea citokinelor și a altor mediatorii, leziunile microvasculare și, eventual, autoimunitatea contribuie colectiv la remodelarea vasculară pulmonară în IPF.

În general, a devenit clar că gestionarea convențională a IPF subiacentă, inclusiv oxigenul suplimentar, nu abordează problema HP asociată. Terapiile HAP au fost testate pentru a îmbunătăți rezultatele clinice și hemodinamica în HP secundară FPI. Studiile disponibile în prezent au fost destul de dezamăgitoare din cauza numărului redus de pacienți studiați, a caracterizării clinice și hemodinamice slabe a pacienților și a îngrijorării că vasodilatatoarele pot contribui la agravarea schimbului de gaze prin inhibarea vasoconstricției pulmonare hipoxice. Studiul de rețea NIH IPF al sildenafilului a evaluat pacienții cu IPF și Dlco mai puțin de 35% din estimat (și, prin urmare, a inclus unii pacienți cu HP asociată, deși nu a existat nicio confirmare de către RHC). Acest studiu a fost negativ pentru obiectivul principal de modificare de 20% a distanței de 6 MW. Într-o analiză exploratorie post-hoc, grupul mic de pacienți cu dovezi ecocardiografice de disfuncție ventriculară dreaptă a avut o tendință mai puternică către un beneficiu al tratamentului constând într-o îmbunătățire mai mare a capacității de efort și a calității vieții. Cu toate acestea, analiza post-hoc a unui proces negativ nu poate fi considerată o dovadă convingătoare. În plus, hipoxemia observată a confirmat că terapia vasodilatatoare poate avea efecte dăunătoare asupra schimbului de gaze în IPF. Studiile mari randomizate controlate cu placebo sunt extrem de necesare pentru a determina dacă terapia HAP ar putea fi benefică la unii dintre acești pacienți cu HP și boli respiratorii comorbide, fără a impune un risc semnificativ de agravare a oxigenării.

Grupa 4. Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică

CTEPH este un subgrup comun de HP care este vindecabil prin intervenție chirurgicală.⁷⁴ Definiția HPTEC se bazează pe constatările descrise după cel puțin 3 luni de anticoagulare eficientă (pentru a discrimina boala cronică de cea acută). Astfel de constatări includ PH precapilară și cel puțin un defect de perfuzie segmentar detectat prin scanare pulmonară, angiografie CT cu multidetector și/sau angiografie pulmonară. CTEPH este cauzată de obstrucția cronică a arterelor pulmonare majore în urma emboliei pulmonare. CTEPH apare la 3 până la 30 de indivizi per milion de populație generală pe an și s-a dovedit a fi o complicație pe termen lung a emboliei pulmonare, cu o incidență cumulată de 0,1% până la 9,1% în decurs de 2 ani după un eveniment simptomatic. Aceste marje mari de eroare rezultă din distorsiunea de trimitere, din lipsa simptomelor precoce și din dificultatea de a distinge corect o embolie pulmonară acută care dezvoltă CTEPH preexistentă de un eveniment tromboembolic venos inițial cu adevărat cauzal. În registrul internațional CTEPH, un istoric clinic de tromboembolism venos acut a fost observat la trei sferturi dintre pacienții cu HPTEC și a fost un factor de risc independent pentru CTEPH în comparație cu IPAH. Cu toate acestea, un număr de cazuri mai pot proveni din tromboembolism venos asimptomatic. CTEPH pare să fie cauzată în principal de tromboembolismul venos pulmonar, spre deosebire de tromboza in situ vasculară pulmonară primară. Factorii protrombotici, cum ar fi anticoagularea inadecvată, o masă mare de trombus și trombul rezidual și recidivele pot contribui la dezvoltarea bolii. Cu toate acestea, CTEPH nu prezintă profilul de risc clasic al tromboembolismului venos și doar unii factori trombofili specifici, cum ar fi anticorpii anticoagulant/antifosfolipidici lupus și factorul VIII de coagulare s-au dovedit a fi asociați cu acesta. Astfel, o viziune pur mecanică a CTEPH ca o boală cauzată

de obliterarea arterelor pulmonare centrale de către embolii pulmonari este prea simplistă și s-a propus ca embolia pulmonară să fie urmată de un proces de remodelare vasculară pulmonară modificat de infecție, fenomene imune, inflamație, celule progenitoare circulante și rezidente vasculare, înlocuirea celulelor maligne ale hormonilor tiroidieni și maligne. Hipercoagularea, globulele roșii „lipicioase”, numărul mare de trombocite și fibrinogenii neclivabili contribuie la obliterarea majoră a vaselor în CTEPH. Factorii de risc neplasmatici includ splenectomia, șuntul ventriculoatrial pentru terapia hidrocefaliei și boala inflamatorie intestinală. Asociat cu o obstrucție vasculară pulmonară majoră, CTEPH constă în boală a vaselor pulmonare mici (arteriopatie pulmonară), care poate avea originea dintr-o stare de debit mare sau de presiune înaltă în vasele neafectate anterior sau poate fi determinată de hipoxie, infecție și inflamație din afecțiunile asociate.

CTEPH apare în mod egal la ambele sexe și toate grupele de vârstă pot fi afectate, totuși vârsta medie a pacienților este de 63 de ani. Semnele fizice în CTEPH precoce sunt în general absente. Numai în stadiile ulterioare ale bolii sunt detectate semne nespecifice ale disfuncției cardiace pe partea dreaptă. Simptomele clinice ale CTEPH seamănă cu cele ale IPAH, edemul și hemoptizia apar mai des în CTEPH și sincopa fiind mai frecvente în IPAH. Suspiciunea clinică se bazează pe factori de risc și simptome. Deși CT este instrumentul pentru diagnosticul emboliei pulmonare acute, scanarea pulmonară prin ventilație-perfuzie este încă principala modalitate imagistică pentru HPTEC. Criteriile pentru diagnosticarea CTEPH la o scanare de ventilație perfuzie sunt cel puțin un defect care cuprinde cel puțin jumătate de segment. Capcanele potențiale sunt mici defecte de potrivire sau anomalii nesegmentale de perfuzie, așa cum apar în HAP și PVOD. La pacienții cu trombi centrali mari și HAP asociată cu CHD sau la cei cu anevrisme arteriale pulmonare, defectele de perfuzie rămân de obicei nesegmentare. RHC va demonstra PH precapilar. PVR este un predictor de prognostic pentru candidații la operație. Boala vasculară pulmonară mică concomitentă este un predictor al rezultatului chirurgical advers în CTEPH. Angiografia CT cu contrast, incluzând tehnici de redare tridimensională, prezintă rețele și benzi ale arterelor pulmonare, neregularități ale peretelui, stenoze, anevrisme și obstrucții vasculare complete, precum și colaterale bronșice. CT de înaltă rezoluție a ecranelor toracice pentru boli parenchimatose comorbide (cum ar fi emfizemul, bronșita sau boala pulmonară interstițială), precum și infarctele pulmonare. Pot fi detectate inegalități de perfuzie manifestate ca un model parenchim mozaic. Etapa finală în calea diagnosticului este angiografia pulmonară selectivă laterală clasică în proiecțiile anteroposterioare și laterale în scopul confirmării diagnosticului, aprecierii celei mai proximale implicări și evaluării complexității și accesibilității chirurgicale.

Chirurgia este tratamentul de elecție pentru HPTEC. Spre deosebire de embolectomia, endarterectomia pulmonară creează un plan chirurgical prin stratul medial al arterei pulmonare cu pacientul în hipotermie profundă și stop circulator. După specimenul chirurgical, se disting patru tipuri anatomice de HPTEC: boală de tip 1 (=25% din cazuri) care implică arterele pulmonare principale și lobare cu tromb roșu proaspăt suprapus obstrucțiilor albe; boala de tip 2 (=40% din cazuri) constând în îngroșarea intimală și fibroză proximală de arterele segmentare; boală de tip 3 (=30% din cazuri) cu fibroză,

țesătură intimală și îngroșare limitată la arterele segmentare și subsegmentare distale; și boala de tip 4 (<5% din cazuri) definită prin vasculopatie arteriolară distală microscopică fără tromb vizibil. Tipul 4 nu este operabil. Criteriile generale de operabilitate includ clasa funcțională II, III sau IV NYHA; PVR preoperatorie mai mare de 300 dyne-sec • cm-5; accesibilitatea chirurgicală a trombilor în arterele pulmonare principale, lobare sau segmentare, cu o relație rezonabilă cu severitatea hemodinamică; absența bolilor comorbide severe; și consimțământul pacientului. Vârsta înaintată în sine nu este o contraindicație pentru intervenție chirurgicală. O problemă dificilă în evaluarea preoperatorie a pacienților cu HPTEC este definirea extinderii bolii vaselor mici. Pacienții cu HPTEC și defecte la nivel segmentar principal, lobar sau proximal au boală proximală și sunt cei mai potriviți pentru intervenție chirurgicală. În schimb, pacienții cu HP semnificativă, dar obstrucție mică sau deloc sunt considerați candidați slabi pentru intervenție chirurgicală. Se crede că acest ultim grup prezintă arteriopatie pulmonară semnificativă. Mortalitatea în spitale contemporană ca urmare a complicațiilor perioperatorii este de până la 4,7% sau mai puțin. După intervenție chirurgicală, majoritatea pacienților prezintă aproape normalizare a hemodinamicii și experimentează o ușurare substanțială a simptomelor. Amplasarea de rutină a filtrului caval nu este justificată de date obiective. Unele centre propun în prezent angioplastia pulmonară cu balon pentru CTEPH inoperabil. Această procedură de investigație necesită o evaluare independentă pentru a-i defini eficacitatea și siguranța pe termen scurt și lung.

Datele din registrul internațional CTEPH indică rate de supraviețuire la 3 ani la pacienții operați până la 89,3%, în contrast cu 70,5% în cazurile neoperate. Astfel, pacienții care nu sunt supuși unei intervenții chirurgicale sau care suferă de HP persistentă sau reziduală după intervenție chirurgicală se confruntă cu un prognostic prost. Tratamentele medicale utilizate pentru CTEPH sunt în principal anticoagulante, diuretice și suplimente cronice de oxigen pentru tratamentul hipoxemiei. Se recomandă anticoagularea pe tot parcursul vieții cu antagoniști ai vitaminei K și menținerea unui INR între 2 și 3 și nu sunt disponibile date despre utilizarea anticoagulantelor orale noi în acest context. Dovezile arteriopatiei pulmonare în CTEPH au fost considerate drept o justificare pentru utilizarea medicamentelor aprobate pentru HAP. Aceste medicamente nu sunt aprobate în prezent, dar sunt justificate pentru utilizare cu compasiune la pacienții inoperabili, ca punte către intervenția chirurgicală la pacienții considerați a fi cu risc crescut din cauza hemodinamicii slabe, la pacienții cu HP persistentă sau reziduală după endarterectomie sau când intervenția chirurgicală este contraindicată din cauza comorbidității semnificative. Au fost efectuate studii clinice randomizate rare pentru CTEPH inoperabil și majoritatea au eșuat până de curând, în ciuda faptului că au obținut efecte hemodinamice. Un studiu recent care a implicat riociguat, un stimulator al guanilat-ciclazei solubile, a raportat o îmbunătățire semnificativă a distanței de 6 MW și a PVR, dar timpul până la agravarea clinică a rămas neschimbat. Utilizarea riociguat pentru CTEPH neoperabil sau HP persistent după endarterectomie pulmonară este în prezent în curs de revizuire FDA.

Grupa 5. Hipertensiune pulmonară cu cauze neclare sau multifactoriale

Tulburări hematologice. HP poate complica cursul tulburărilor mieloproliferative cronice, inclusiv policitemia vera, trombocitemia esențială și leucemia mielogenă cronică. Mai multe mecanisme pot contribui la dezvoltarea HP, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă secundară unei mari CO și supraîncărcării de lichide, CTEPH, obstrucția directă a arterelor pulmonare din cauza hematopoeziei intrapulmonare, HP portopulmonară, HAP indusă de medicamente (cum ar fi dasatinib sau interferon) și splenectomia.

Splenectomia ca urmare a unui traumatism sau ca o consecință a tulburărilor hematologice poate crește riscul de dezvoltare a IPAH sau CTEPH, care este mai probabil să fie distal.

Anemia hemolitică cronică, inclusiv siclemie (SCD) și beta-talasemia, poate provoca HP prin mecanisme multiple, de la HP postcapilară din cauza insuficienței cardiace cu debit mare până la HP precapilară cauzată de remodelarea vasculară pulmonară și tromboză, CTEPH proximal și distal și hipertensiunea portopulmonară. Dintre anemiile hemolitice cronice, HP a fost descrisă cel mai frecvent în asociere cu MSC. Într-un studiu prospectiv pe 398 de pacienți cu SCD, a fost măsurată o viteză de regurgitare tricuspidiană mai mare de 2,5 metri/sec la 27%, cărora le-a fost apoi RHC. Prevalența HP a fost de 6%, aproximativ jumătate îndeplinind criteriile pentru grupul 1 de HTP, iar cealaltă jumătate fiind clasificată ca având HP postcapilară.⁷⁵ Valoarea predictivă pozitivă a ecocardiografiei pentru detectarea HP a fost de 25%. Rolul terapiei specifice HAP pentru HAP asociată cu MSC nu este clar deoarece nicio terapie specifică HAP nu a fost studiată în mod adecvat la pacienții cu MSC. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo al sildenafilului la pacienții cu MSC și o viteză de regurgitare tricuspidiană de 2,7 metri/sec sau mai mare a fost oprit devreme din cauza unui procent mai mare de subiecți care au prezentat evenimente adverse, în special spitalizare pentru criză de durere, în brațul cu sildenafil.⁷⁶

Tulburări sistemice. Sarcoidoza este o boală granulomatoasă sistemică comună de origine necunoscută. HP este o complicație din ce în ce mai recunoscută a sarcoidozei, cu o prevalență raportată de 1% până la 28%. PH se datorează cel mai adesea distrugerii patului capilar de către procesul fibrotic pulmonar în boala de tip IV și/sau hipoxiei cronice care rezultă. Cu toate acestea, severitatea HP poate fi disproporționată cu gradul bolii pulmonare parenchimatose, care poate fi modestă sau chiar absentă, și cu anomaliile gazelor din sânge, sugerând astfel că alte mecanisme ar putea contribui la dezvoltarea HP. Printre aceste mecanisme, se poate considera compresia extrinsecă a vaselor pulmonare mari prin mărirea ganglionilor limfatici sau fibroza mediastinală; infiltrarea granulomatoasă a vascularizației pulmonare, în special cea care afectează venele pulmonare; sarcoidoza cardiaca, care poate provoca insuficiența cardiacă și HP postcapilară; și sarcoidoza hepatică, care poate determina HP portopulmonar. Managementul, inclusiv terapia cu corticosteroizi, transplantul de plămâni sau inimă-plămân și utilizarea off-label a medicamentelor pentru HAP, va depinde de patomecanismul dominant în joc.

Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (cunoscută și sub denumirea de histiocitoză pulmonară X) este o boală pulmonară rară care afectează în mod predominant adulții tineri și se dezvoltă aproape exclusiv la cei cu antecedente de fumat de țigară. PH-ul precapilar este frecvent detectat în

pacienți cu distrucție pulmonară avansată, deși nu există o relație clară între HP și extinderea bolii pulmonare parenchimatoase și/sau hipoxie, sugerând astfel că patomecanismele alternative sau suplimentare ar putea contribui la o vasculopatie pulmonară intrinsecă care implică atât arteriolele precapilare, cât și compartimentul venos postcapilar (cu leziuni frecvente PVOD). Pacienții cu histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans la care se dezvoltă HP au un prognostic deosebit de prost și se recomandă trimiterea precoce pentru evaluarea transplantului pulmonar. Date recente încurajatoare sugerează că agenții autorizați pentru utilizare la pacienții cu HAP conferă îmbunătățiri ale hemodinamicii pulmonare și sunt în general bine tolerați. Investigarea ulterioară a utilizării terapiei medicale pentru HAP la această populație este justificată.

Limfangioleiomiomatoza este o tulburare multisistemică rară care afectează femeile, care se caracterizează prin distrugerea chistică a plămânilor, anomalii limfatice și tumori abdominale (angiomiolipom). La acești pacienți poate să apară PH de severitate hemodinamică ușoară, chiar și cu afectare ușoară a funcției pulmonare.

Neurofibromatoza de tip 1 (cunoscută și sub numele de boala von Recklinghausen) este o boală autosomal dominantă care poate fi recunoscută prin leziuni cutanate caracteristice „cafe au lait” și prin fibroame cutanate. Au fost raportate cazuri de HP care se pot datora CTEPH, precum și bolii pulmonare comorbide. În cazuri rare, examenul histologic a găsit boală vasculară pulmonară care implică artere și vene.

Au fost observate cazuri foarte rare de HP la pacienții cu vasculită asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA), caracteristicile clinice fiind similare cu cele ale HAP.

Tulburări metabolice. HP poate apărea în boala de depozitare a glicogenului de tip Ia, o tulburare autozomal recesivă rară cauzată de un deficit de glucozo-6-fosfatază. Mecanismele PH sunt incerte; Se crede că joacă un rol șunturile porto-cave, defectele septale atriale, boala pulmonară restrictivă severă sau boala tromboembolică. Leziunile plexiforme au fost raportate într-un studiu post-mortem al unui singur pacient.

Boala Gaucher, o afecțiune rară atribuită unui deficit de glucozidază B lizozomală, determină o acumulare de glucocerebrozid în celulele reticuloendoteliale. HP a fost raportată în boala Gaucher, cu mai multe mecanisme potențiale (boală pulmonară interstițială, hipoxie cronică, blocaj capilar de către celulele Gaucher și splenectomie).

Asocierea bolilor tiroidiene și a HP a fost raportată într-o serie de studii. Prevalența ridicată a hipotiroidismului autoimun și a hipertiroidismului sugerează că aceste afecțiuni pot împărtăși o susceptibilitate (auto)imună comună.

Condiții diverse. Ocluzia progresivă a arterelor pulmonare proximale care cauzează HP poate fi observată atunci când o tumoare crește în arterele pulmonare centrale cu tromboză suplimentară. Astfel de cazuri se datorează în principal sarcoamelor arterei pulmonare. Diferențierea de CTEPH poate fi dificilă, iar constatările CT sau angiografia prin rezonanță magnetică, precum și tomografia cu emisie de pozitroni F-fluorodeoxiglucroză, pot fi utile pentru a distinge o obstrucție tumorală de materialul trombotic.

Ocluzia microvasculaturii de către embolii tumorale metastatice reprezintă o altă cauză a HP rapid progresivă. Hipoxemie severă este adesea observată în astfel de cazuri. CT de înaltă rezoluție a toracelui arată frecvent îngroșarea septurilor. În schimb, o scanare pulmonară de ventilație-perfuzie poate prezenta mai multe defecte de perfuzie subsegmentare. Prelevarea de probe citologice microvasculare pulmonare printr-un cateter de arteră pulmonară în poziție de pană este un instrument de diagnostic important. Cele mai multe cazuri raportate apar în asocieră cu cancerul mamar, pulmonar sau gastric.

Mediastinita fibrozată poate fi asociată cu HP severă secundară compresiei arterelor și venelor pulmonare mari. Scanarea pulmonară prin perfuzie de ventilație, CT toracic și angiografia pulmonară sunt utile pentru un diagnostic precis. Cu toate acestea, constatările le pot imita pe cele ale obstrucției trombotice proximale. Cauzele majore sunt histoplasmoza, tuberculoza și sarcoidoza.

HP a fost raportată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal menținute pe termen lung hemodializă. Există mai multe explicații potențiale pentru dezvoltarea HP la acești pacienți: mPAP poate fi crescută de CO ridicat (rezultat din accesul arteriovenos și anemie), precum și prin supraîncărcare cu lichide. În plus, disfuncția cardiacă stângă diastolică și sistolică este de asemenea frecventă și duce la HP postcapilar. În plus, tulburările hormonale și metabolice asociate cu boala renală în stadiu terminal ar putea promova disfuncția tonusului vascular pulmonar.

REGISTRELE DE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ lucrează într-o abordare de îngrijire partajată. Astfel de centre ar trebui să facă parte din rețele naționale sau internaționale mai mari, care ar trebui să fie capabile să capteze informații valoroase în registre și cohorte de pacienți pentru a înțelege mai bine tendințele epidemiologice ale acestor afecțiuni severe și mai puțin frecvente. Primul registru care a evaluat caracteristicile și supraviețuirea pacienților cu HP și, ulterior, a dezvoltat un model de prognostic a fost registrul primar de HP NIH în anii 1980. O ecuație de prognostic a fost dezvoltată din datele colectate înainte de disponibilitatea terapiei vizate de HAP. Această ecuație descrie istoria naturală a IPAH, dar nu poate fi utilizată pentru a prezice ratele de supraviețuire pentru pacienții tratați în era modernă de management. În epoca modernă de management, au fost dezvoltate mai multe registre ale PAH și CTEPH care compensează deficiențele ecuației NIH. Printre altele, acestea includ Registrul național francez⁶⁰, registrul din Regatul Unit și Irlanda⁷⁷, registrul din SUA pentru a evalua managementul precoce și pe termen lung a bolii HAP (REVEAL)⁷⁴ și registrul internațional CTEPH.⁷⁴

Deși similare în multe privințe, registrele HAP variază în funcție de populația de pacienți, inclusiv numărul de pacienți cu HAP nou și anterior diagnosticați, precum și epoca de observație, perioada de supraviețuire și momentul evaluării potențialilor factori predictivi. Cu toate acestea, factorii predictivi identificați în fiecare registru împărtășesc o omologie importantă în acea cauză a bolii, sexul pacientului și markerii disfuncției inimii din partea dreaptă sunt esențiali în reprezentarea supraviețuirii. În mod interesant, scorul și ecuațiile de risc de PAH au fost generate din aceste registre și au fost validate în cohorte contemporane independente. Modificarea viitoare a ecuațiilor moderne de prognostic este

un obiectiv continuu al comunității HAP și are scopul de a oferi o acuratețe sporită cu identificarea factorilor de risc noi și predicția evoluției bolii. În cea mai recentă perioadă a registrelor HAP, au fost demonstrate modificări ale fenotipurilor pacienților, cu o proporție mai mare de pacienți având vârsta peste 60 de ani și o frecvență crescută a factorilor de risc cardiovascular precum obezitatea și diabetul.

În registrele recente, aproximativ jumătate dintre pacienții cu HAP prezintă boală idiopatică, ereditară și indusă de medicamente, în timp ce restul pacienților au HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv, CHD, hipertensiune portală și infecție cu HIV. În lumea occidentală, sclerodermia este cea mai frecventă afecțiune asociată, dar CHD încă predomină în țările în curs de dezvoltare. În Brazilia, HAP cauzată de schistosomiaza hepatosplenică este o problemă continuă în regiunile endemice. La diagnosticare, aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu HAP sunt în clasa funcțională III sau IV NYHA, subliniind astfel că diagnosticul apare încă târziu în cursul bolii la pacienții cu limitare marcată a efortului și compromis hemodinamic. Întârzierea dintre apariția simptomelor (în principal dispnee la efort) și diagnosticul HAP este încă de 2 sau mai mulți ani în majoritatea registrelor moderne de management, similar cu cel observat în registrul NIH, care subliniază necesitatea unei mai bune conștientizări a HAP și a strategiei de diagnostic. Estimările scăzute ale prevalenței și incidenței HAP în țările occidentale sunt de 15 și, respectiv, 2 cazuri la un milion de locuitori adulți pe an (6 și, respectiv, 1 cazuri la un milion de locuitori adulți pe an, pentru IPAH). Supraviețuirea pacienților cu HAP rămâne slabă - și cu atât mai mult la pacienții cu sclerodermie sau HAP familială. În IPAH, estimările ratei de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani sunt în intervalul 85% până la 90%, 75% până la 85% și, respectiv, 55% până la 75%, indicând astfel că PAH rămâne o condiție dramatică în epoca modernă a managementului. Analiza multivariată indică faptul că a fi femeie, a avea o distanță mai bună de 6MW/clasă funcțională NYHA și care prezintă o funcție hemodinamică ventriculară dreaptă mai bună sunt asociate împreună cu o supraviețuire mai bună.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Chiar dacă înțelegerea noastră asupra patogenezei și tratamentului HAP a avansat substanțial în ultimele decenii, mai avem un drum lung de parcurs. Înțelegerea de bază a patobiologiei HAP se bazează adesea pe modele animale, care nu reflectă cu exactitate boala umană. În speranța de a avansa știința translațională, Inițiativa de descoperire a hipertensiunii pulmonare este un proiect care recoltează plămânii explantați de la pacienții cu HAP în momentul transplantului pulmonar. Punerea la dispoziție a țesutului uman pentru studiu are potențialul de a accelera progresele în științele de bază și translaționale.

Pacienții cu HAP au în prezent o calitate mai bună a vieții și o supraviețuire mai bună decât în urmă cu un deceniu sau două, dar supraviețuirea lor este încă suboptimă și sunt necesare mai multe progrese în terapiile medicale. Din fericire, numeroase terapii, inclusiv unele cu mecanisme noi de acțiune, sunt în prezent investigate. Datele din registrele importante actuale continuă să pună în lumină variabilele de prognostic importante și ne pot ajuta să ne ghidăm în strategiile de tratament adecvate.

Importanța ventriculului drept nu poate fi exagerată. Modalitățile de imagistică pentru ventriculul drept sunt în curs de perfecționare și este probabil ca CMR să joace un rol crucial. Pacienții nu mor din cauza presiunii mari în artera pulmonară. Ei mor din cauza insuficienței ventriculare drepte. O mai bună înțelegere a tratării ventriculului drept defect este o prioritate pentru viitor.

Deși am făcut progrese considerabile în tratamentul HTAP de grup 1, lipsesc datele din studiile clinice pentru PH de grup 2 și 3 mai frecvente. Utilizarea off-label a terapiei specifice PAH la aceste populații este obișnuită, dar există puține date privind eficacitatea și siguranța. Studiile asupra populațiilor îmbogățite disproporționat la pacienții cu HP în cadrul bolii de inimă stângă sau bolii pulmonare parenchimotoase pot fi un bun punct de plecare.

CONFIRMARE

Autorii doresc să recunoască contribuțiile anterioare ale Dr. Stuart Rich, care au pus bazele acestui capitol.

Lista clasică de lectură

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA și colab.: O comparație a epoprostenolului intravenos continuu (prostacilină) cu terapia convențională pentru hipertensiunea pulmonară primară. Grupul de studiu al hipertensiunii pulmonare primare. N Engl J Med 334:296, 1996.

Frank H, Mlczoch J, Huber K și colab.: Efectul terapiei anticoagulante în hipertensiunea pulmonară indusă de medicamente primare și anorectice. Cufăr 112:714, 1997.

Fuster V, Frye RL, Gersh BJ și colab.: Hipertensiunea pulmonară primară: Istoria naturală și importanța trombozei. Circulation 70:580, 1984.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM și colab.: Hipertensiune pulmonară primară: un studiu național prospectiv. Ann Intern Med 107:216, 1987.

Rich S, Kaufmann E, Levy PS: Efectul dozelor mari de blocante ale canalelor de calciu asupra supraviețuirii în hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 327:76, 1992.

Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM: Rezultatul bolii vasculare pulmonare în timpul sarcinii: O prezentare sistematică din 1978 până în 1996. J Am Coll Cardiol 31:1650, 1998.

Referințe

Anatomie, patobiologie, genetică și hemodinamică

Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA și colab.: Diagnostic și evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare. J Am Coll Cardiol 54:S55, 2009.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 document de consens de experți privind hipertensiunea pulmonară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie

Fundația Task Force privind documentele de consens de experți și Asociația Americană a Inimii elaborat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor Piept; Societatea Americană Toracică, Inc.; și Asociația Hipertensiunii Pulmonare. J Am Coll Cardiol 53:1573, 2009.

Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A și colab.: Patobiologia hipertensiunii arteriale pulmonare și a insuficienței ventriculare drepte. Eur Respir J 40:1555, 2012.

Larkin EK, Newman JH, Austin ED și colab.: Analiza longitudinală pune la îndoială prezența anticipării genetice în hipertensiunea arterială pulmonară ereditară. Am J Respir Crit Care Med 186:892, 2012.

Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al: O nouă canalopatie în hipertensiunea arterială pulmonară. N Engl J Med 369:351, 2013.

Girerd B, Montani D, Coulet F și colab.: Rezultatele clinice ale hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții care poartă o mutație ACVRL1 (ALK1). Am J Respir Crit Care Med 181:851, 2010.

Eyries M, Montani D, Girerd B și colab.: Mutațiile EIF2ak4 provoacă boala veno-ocluzivă pulmonară, o formă recesivă de hipertensiune pulmonară. Nat Genet 46:75, 2014.

Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H: Presiunea arterială pulmonară în timpul repausului și exercițiului fizic la subiecții sănătoși: o revizuire sistematică. Eur Respir J 34:888, 2009.

Grupa 1 Hipertensiune arterială pulmonară

Simonneau G, Catzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D34, 2013.

Montani D, Bergot E, Gunther S și colab.: Hipertensiune arterială pulmonară la pacienții tratați cu dasatinib. Tiraj 125:2128, 2012.

Coghlan JG, Denton CP, Grunig E și colab.: Screening bazat pe dovezi pentru hipertensiunea pulmonară în scleroza sistemică: studiul DETECT. Ann Rheum Dis 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.

Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, și colab.: Inițiativa de cercetare a îmbunătățirii calității hipertensiunii arteriale pulmonare: Compararea pacienților cu HAP idiopatică cu pacienții cu HAP asociată cu scleroza sistemică. Ann Rheum Dis 71:249, 2012.

Launay D, Sitbon O, Hachulla E și colab.: Supraviețuirea în hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu scleroza sistemică în era modernă de management. Ann Rheum Dis 72:1940, 2013.

Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF și colab.: Prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare asociată cu HIV în era actuală a terapiei antiretrovirale. Am J Respir Crit Care Med 177:108, 2008.

Degano B, Guillaume M, Savale L și colab: Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu HIV: factori de supraviețuire și de prognostic în era terapeutică modernă. SIDA 24:67, 2010.

Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL și colab.: Supraviețuirea în hipertensiunea portopulmonară: experiența Clinicii Mayo clasificată pe subgrupuri de tratament. Am J Transplant 8:2445, 2008.

Beghetti M, Galie N: Sindromul Eisenmenger o perspectivă clinică într-o nouă eră terapeutică a hipertensiunii arteriale pulmonare. J Am Coll Cardiol 53:733, 2009.

Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, et al: Schistosomiasis and pulmonary hypertension. Expert Rev Respir Med 5:675, 2011.

Huertas A, Girerd B, Dorfmueller P, și colab: Boala veno-ocluzivă pulmonară: progrese în managementul și tratamentele clinice. Expert Rev Respir Med 5:217, 2011.

Brown LM, Chen H, Halpern S și colab.: Întârziere în recunoașterea hipertensiunii arteriale pulmonare: Factori identificați din registrul REVEAL. Cufă 140:19, 2011.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, și colab.: Linii directoare pentru evaluarea ecocardiografică a inimii drepte la adulți: un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie aprobat de Asociația Europeană de Ecocardiografie, o ramură înregistrată a Societății Europene de Cardiologie și Societatea Canadiană de Ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 23:685, 2010.

Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR: Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică. Am J Respir Crit Care Med 183:1605, 2011.

van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A și colab.: Valoarea prognostică a masei, volumului și funcției ventriculare drepte în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. Eur Heart J 28:1250, 2007.

van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al: Disfuncția ventriculară dreaptă progresivă la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară care răspund la terapie. J Am Coll Cardiol 58:2511, 2011.

Mathai SC, Puhon MA, Lam D, Wise RA: Diferența minimă importantă în testul de mers de 6 minute pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 186:428, 2012.

Gabler NB, French B, Strom BL și colab.: Validarea distanței de mers pe jos de 6 minute ca punct final surogat în studiile de hipertensiune arterială pulmonară. Circulație 126:349, 2012.

Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al: Modificările distanței de mers pe jos de 6 minute prezic evenimentele clinice la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară? O meta-analiză a 22 de studii randomizate. J Am Coll Cardiol 60:1192, 2012.

Sitbon O, Humbert M, Jais X și colab: răspuns pe termen lung la blocanții canalelor de calciu în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. *Circulație* 111:3105, 2005.

McLaughlin VV, Langer A, Tan M, et al: Tendințe contemporane în diagnosticul și managementul hipertensiunii arteriale pulmonare: o inițiativă pentru a reduce decalajul de îngrijire. *Cufă* 143:324, 2013.

Galie N, Corris PA, Frost A, et al: Algoritm de tratament actualizat al hipertensiunii arteriale pulmonare. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D60, 2013.

Gomberg-Maitland M, Dufton C, Oudiz RJ, Benza RL: Dovezi convingătoare ale rezultatelor pe termen lung în hipertensiunea arterială pulmonară? O perspectivă clinică. *J Am Coll Cardiol* 57:1053, 2011.

Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al: Exercițiile și antrenamentul respirator îmbunătățesc capacitatea de efort și calitatea vieții la pacienții cu hipertensiune pulmonară cronică severă. *Circulație* 114:1482, 2006.

Badesch DB, Abman SH, Simonneau G și colab.: Terapie medicală pentru hipertensiune arterială pulmonară: ghiduri de practică clinică actualizate, bazate pe dovezi ale ACCP. *Cufăr* 131:1917, 2007.

Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al: Rezultatele sarcinii în hipertensiunea arterială pulmonară în era modernă de management. *Eur Respir J* 40:881, 2012.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Supraviețuirea în hipertensiunea pulmonară primară: impactul terapiei cu epoprostenol. *Circulation* 106:1477, 2002.

Sitbon O, Humbert M, Nunes H și colab.: Infuzia de epoprostenol intravenoasă pe termen lung în hipertensiunea pulmonară primară: factori de prognostic și supraviețuire. *J Am Coll Cardiol* 40:780, 2002.

Badesch DB, Tapon VF, McGoan MD și colab.: Epoprostenol intravenos continuu pentru hipertensiunea pulmonară datorată spectrului de sclerodermie al bolii: un studiu randomizat, controlat. *Ann Intern Med* 132:425, 2000.

Simonneau G, Barst RJ, Galie N, și colab.: Perfuzie subcutanată continuă de treprostinil, un analog de prostaciclină, la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară. *Am J Respir Crit Care Med* 165:800, 2002.

McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ și colab.: Adăugarea de treprostinil inhalat la terapia orală pentru hipertensiune arterială pulmonară: un studiu clinic controlat randomizat. *J Am Coll Cardiol* 55:1915, 2010.

Jing ZC, Parikh K, Pulido T și colab.: Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu treprostinil oral pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare: un studiu randomizat, controlat. *Circulație* 127:624, 2013.

Tapson V, Torres F, Kermeen F și colab.: Treprostinil oral pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții sub tratament de fundal cu antagonist al receptorului de endotelină și/sau cu inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (Studiul FREEDOM-C): un studiu controlat randomizat. *Cufă* 142:1383, 2012.

Olschewski H, Simonneau G, Galie N și colab.: Iloprost inhalat pentru hipertensiune pulmonară severă. *N Engl J Med* 347:322, 2002.

Channick RN, Simonneau G, Sitbon O și colab.: Efectele bosentanului dual antagonist al receptorului de endotelină la pacienții cu hipertensiune pulmonară: un studiu randomizat controlat cu placebo. *Lancet* 358:1119, 2001.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ și colab.: Terapia cu Bosentan pentru hipertensiunea arterială pulmonară. *N Engl J Med* 346:896, 2002.

Galie N, Rubin L, Hoeper M și colab.: Tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară ușor simptomatică cu bosentan (studiu EARLY): un studiu controlat, dublu-orb, randomizat. *Lancet* 371:2093, 2008.

Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al: Terapia cu Bosentan la pacienții cu sindromul Eisenmenger: studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. *Circulație* 114:48, 2006.

Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al: Ambrisentan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare: Rezultatele ambrisentanului în hipertensiunea arterială pulmonară, studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, eficacitate (ARIES) 1 și 2. *Circulation* 117:3010, 2008.

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al: Macitentan și morbiditatea și mortalitatea în hipertensiunea arterială pulmonară. *N Engl J Med* 369:809, 2013.

Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148, 2005.

Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulație* 119:2894, 2009.

Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M și colab.: Riociguat pentru hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică și hipertensiune arterială pulmonară: un studiu de fază II. *Eur Respir J* 36:792, 2010.

Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F și colab.: Riociguat pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice. *N Engl J Med* 369:319, 2013.

Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al: Riociguat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. *N Engl J Med* 369:330, 2013.

Simonneau G, Părinte F: Hipertensiunea pulmonară la pacienții cu siclemie: nu atât de frecventă, dar atât de diferită. Eur Respir J 39:3, 2012.

Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM și colab: Imatinib la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară cu răspuns inadecvat la terapia stabilită. Am J Respir Crit Care Med 182:1171,

2010.

Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC și colab.: Mesilatul de imatinib ca terapie suplimentară pentru hipertensiunea arterială pulmonară: Rezultatele studiului randomizat IMPRES. Tiraj 127:1128, 2013.

Reichenberger F, Popke-Zaba J, McNeil K și colab.: Septostomia atrială în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare severe. Thorax 58:797, 2003.

Moscucci M, Dairywala IT, Chetcuti S și colab.: Septostomia atrială cu balon în hipertensiunea pulmonară în stadiu terminal ghidată de un nou traductor ecocardiografic intracardiac. Catheter Cardiovasc Interv 52:530, 2001.

Sandoval J, Gaspar H, Pena H și colab: Efectul septostomiei atriale asupra supraviețuirii pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară severă. Eur Respir J 38:1343, 2011.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A și colab.: Supraviețuirea la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, familială și asociată anorexigenului în era modernă de management. Circulație 122:156, 2010.

Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, și colab.: Predicția de supraviețuire în hipertensiunea arterială pulmonară: Perspective din Registrul pentru a evalua managementul bolii hipertensiunii arteriale pulmonare precoce și pe termen lung (REVEAL). Tiraj 122:164, 2010.

Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E și colab.: Tratament orientat spre obiectiv și terapie combinată pentru hipertensiunea arterială pulmonară. Eur Respir J 26:858, 2005.

McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS și colab.: Obiectivele tratamentului hipertensiunii pulmonare. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D73, 2013.

Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG și colab.: Hipertensiune arterială pulmonară: Caracteristici de bază din registrul REVEAL. Cufă 137:376, 2010.

Grupele 2 până la 5 Hipertensiune pulmonară

Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD: Hipertensiunea pulmonară în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: O țintă a inhibării fosfodiesterazei-5 într-un studiu de 1 an. Circulație 124:164, 2011.

Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA și colab: Efectul inhibării fosfodiesterazei-5 asupra capacității de efort și a stării clinice în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: un studiu clinic randomizat. JAMA 309:1268, 2013.

Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E: Hipertensiunea pulmonară în BPOC. Eur Respir J 32:1371, 2008.

Cottin V: Tratatamentul hipertensiunii pulmonare în boala pulmonară interstițială: Nu aruncați copilul cu apa de baie. Eur Respir J 41:781, 2013.

Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, și colab: Prevalența, predictorii și supraviețuirea în hipertensiunea pulmonară legate de boala pulmonară obstructivă cronică în stadiu terminal. J Heart Lung Transplant 31:373, 2012.

Cottin V, Le Pavec J, Prevot G și colab: Hipertensiune pulmonară la pacienții cu sindrom combinat de fibroză pulmonară și emfizem. Eur Respir J 35:105, 2010.

Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE: Supraviețuirea în hipertensiunea pulmonară asociată cu sarcoidoză: importanța evaluării hemodinamice. Cufă 138:1078, 2010.

Le Pavec J, Lorillon G, Jais X și colab: Hipertensiunea pulmonară asociată cu histiocitoza celulelor pulmonare Langerhans: Caracteristicile clinice și impactul terapiilor hipertensiunii arteriale pulmonare. Cufă 142:1150, 2012.

Cottin V, Harari S, Humbert M, et al: Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: Characteristics in 20 patients. Eur Respir J 40:630, 2012.

Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. Tiraj 124:1973, 2011.

Părinte F, Bachir D, Inamo J și colab.: Un studiu hemodinamic al hipertensiunii pulmonare în boala cu celule secera. N Engl J Med 365:44, 2011.

Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, și colab.: Spitalizarea pentru durere la pacienții cu boală de celule falciforme tratați cu sildenafil pentru TRV crescut și capacitate scăzută de efort. Sânge 118:855, 2011.

Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al: Schimbarea demografiei, epidemiologiei și supraviețuirea hipertensiunii arteriale pulmonare incidente: Rezultatele din Registrul hipertensiunii pulmonare din Regatul Unit și Irlanda. Am J Respir Crit Care Med 186:790, 2012.

Apneea în somn și bolile cardiovasculare

Virend K. Somers

Fiziologia somnului normal, 1703

TULburări ale somnului, 1703

Apnee obstructivă în somn, 1703

Apneea centrală a somnului (Cheyne-Stokes

Respirații), 1705

DESCRIEREA ȘI DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR DE SOMMN, 1706

Istorie și examen, 1706

Instrumente de screening pentru somn obstructiv

Apnee, 1707

Polisomnografie, 1707

FIZIOLOGIA SOMMNULUI NORMAL

Somnul, care cuprinde de obicei până la o treime din timpul vieții noastre, este un proces fiziologic complex și dinamic.¹ Somnul cu mișcări rapide a ochilor (REM) reprezintă aproximativ 25% dintr-o noapte de somn. Este o stare tonică punctată de perioade de activitate fazică în care funcțiile autonome și cardiace sunt neregulate.² Termoregularea este redusă, iar impulsul neuronal simpatic, ritmul cardiac și tensiunea arterială cresc. Somnul non-rapid ocular move (NREM) reprezintă aproximativ 75% din somn. În timpul somnului NREM, spre deosebire de somnul REM, reglarea autonomă și cardiacă este stabilă. Activitatea neuronală simpatică scade și predomină tonusul parasimpatic, ceea ce scade punctul de referință al baroreceptorului arterial, frecvența cardiacă, tensiunea arterială, debitul cardiac și rezistența vasculară sistemică. Datorită predominării tonusului neural

parasimpatic, nu este neobișnuit ca indivizii sănătoși să aibă bradicardie sinusală, aritmie sinusală marcată, pauze sinusale sau bloc atrioventricular de gradul I și de gradul II de tip I în timpul somnului. Astfel, majoritatea somnului este repaus în ceea ce privește funcția cardiacă, cu excepția modificărilor dinamice ale somnului REM fazic.

TULBURĂRI DE SOMN

Cele două tulburări principale de somn cu un impact recunoscut asupra funcției și bolilor cardiovasculare sunt apneea obstructivă în somn (OSA) și apneea centrală în somn (CSA).

Apnee obstructivă de somn

Definiție și fiziologie

OSA este o tulburare de respirație legată de somn. Caracteristica sa principală este ocluzia căilor aeriene superioare, care provoacă oprirea parțială sau completă a fluxului de aer. Acest lucru determină hipoxie și eforturi de ventilație intense, urmate de excitare tranzitorie și restabilirea permeabilității căilor respiratorii și a fluxului de aer. Această succesiune de evenimente se poate repeta de sute de ori pe noapte. La indivizii simptomatici, afecțiunea se numește sindrom de apnee obstructivă în somn.

Apneea obstructivă este definită ca absența fluxului de aer timp de cel puțin 10 secunde în prezența unor eforturi ventilatorii active, reflectate de mișcările toracoabdominale. Hipopneea obstructivă este definită ca o scădere cu mai mult de 50% a mișcărilor toracoabdominale timp de cel puțin 10 secunde asociată cu o scădere mai mare de 4% a saturației de oxigen. Indicele apnee-hipopnee (AHI) este numărul mediu de evenimente apneice și hipopneice pe oră de somn și este cea mai comună măsură folosită pentru a descrie severitatea OSA. OSA este prezentă atunci când AHI este de 5 sau mai mare și este considerată severă atunci când AHI este de 30 sau mai mare; cu toate acestea, aceste cifre sunt, în esență, praguri arbitrare create de consensul experților. În contextul bolilor cardiovasculare și al evaluării riscului,^{3,4} pragurile scăzute ale IAH sunt rezonabile, deoarece rezultatele cardiovasculare importante din punct de vedere clinic sunt asociate cu un IAH de până la 5 evenimente pe oră.²

Mecanismele OSA se referă la structura și funcția musculaturii faringiene și la starea sistemului nervos central în timpul somnului.^{3,5} Permeabilitatea căilor aeriene superioare este determinată de tonusul mușchilor dilatator și abductor al faringienilor care concurează cu presiunea faringiană transmurală negativă în timpul inspirației. Poziția în decubit dorsal face mai probabil colapsul căilor respiratorii din cauza deplasării posterioare a limbii, a palatului moale și a mandibulei. Persoanele cu micrognatie, retrognatie, hipertrofie amigdaliană, macroglosie și acromegalie sunt predispuse în special la OSA. În plus, modificările activității sistemului nervos central în timpul somnului, în special somnul REM, scad activitatea diafragmatică (adică impulsul ventilator) și tonusul mușchilor faringieni, ceea ce destabiliza căile respiratorii și favorizează colapsul căilor respiratorii.

Medicamentele sedative-hipnotice sau alcoolul pot agrava aceste efecte și pot crește riscul de apnee obstructivă. Apneele se termină din cauza trezirii tranzitorii către o etapă de somn

mai ușor, așa cum se poate demonstra cu înregistrările electroencefalografice, dar este posibil să nu conducă la o trezire subiectivă sau conștientizare. Chemoreceptorii sunt activați de hipoxemia și hipercapnia apneei și provoacă hiperventilație postapneică, care contribuie, de asemenea, la excitare.

Mecanisme fiziopatologice care leagă apneea obstructivă de somn cu bolile cardiovasculare

Persoanele cu OSA demonstrează o sensibilitate crescută a chemoreceptorilor periferici, ceea ce are ca rezultat un răspuns ventilator crescut la hipoxemie în timpul somnului și stării de veghe.³ Activarea chemoreceptorilor stimulează, de asemenea, traficul simpatic către vascularizația mușchilor scheletici, ceea ce are ca rezultat vasoconstricție periferică. În timpul apneei, pe măsură ce hipoxemia se înrăutățește, activitatea simpatică periferică crește semnificativ și tensiunea arterială crește acut.² Desaturarea severă a oxigenului poate fi asociată cu ectopie ventriculară. La unii indivizi, hiperactivitatea simpatică periferică poate fi însoțită de activarea parasimpatică cardiacă, ceea ce are ca rezultat vasoconstricție periferică și bradicardie (adică „reflexul de scufundare” homeostatic care scade simultan necesarul de oxigen miocardic și crește perfuzia cerebrală și cardiacă). activare chemoreflex tonic.

Aceste mecanisme se pot manifesta clinic prin lipsa scăderii obișnuite a tensiunii arteriale nocturne, hipertensiune arterială rezistentă la medicamente (vezi capitolele 43 și 44), tahicardii automate determinate de activitatea simpatică și bradicardii nocturne profunde cauzate de activitatea vagală cardiacă. Aritmiile nocturne obișnuite, cum ar fi aritmia sinusală marcată și blocul atrioventricular de gradul doi (Mobitz tip I), sunt exacerbate, iar anomaliile de conducere de grad mai înalt, cum ar fi pauzele lungi ale sinusului și blocul atrioventricular avansat, pot apărea tranzitoriu (vezi capitolele 34 și 37). frecvențe, scăderea variabilității ritmului cardiac și creșterea variabilității tensiunii arteriale. În combinație cu boala cardiacă structurală sau insuficiența cardiacă, aceasta poate avea implicații prognostice.

Efortul inspirator împotriva căilor respiratorii prăbușite în timpul apneei obstructive generează o presiune intratoracică negativă marcată, care provoacă ea însăși efecte structurale și hemodinamice cardiace acute.^{3,4,6} În timp ce

presiunea inspiratorie normală este de aproximativ -8 cm H₂O, persoanele cu AOS pot genera o presiune intratoracică de -30 cm H₂O sau mai mică. Aceasta crește întoarcerea venoasă în partea dreaptă a inimii, produce interdependență ventriculară, scade complianța și umplerea ventriculului stâng și are ca rezultat scăderea debitului cardiac. Când sunt cuplate cu o activitate simpatică periferică crescută, aceste modificări pot crește în mod direct postsarcina cardiacă și pot afecta în detrimentul funcției sistolice ventriculare stângi. Disfuncția diastolică acută și creșterea presiunii transmurale atriale stângi apar, de asemenea, și pot provoca întinderea venei atriale sau pulmonare, așa cum se evidențiază prin creșterea volumului atrial, creșterea nivelului peptidei natriuretice atriale și simptomul comun al nicturiei la persoanele cu SAOS. Fluctuațiile presiunii intratoracice pot provoca disfuncție diastolică cronică și mărirea atriului stâng,⁷ care este asociată cu SAOS

independent de obezitate și hipertensiune arterială. Aceste modificări, împreună cu oscilațiile tonusului simpatic și parasimpatic, pot promova inițierea fibrilației atriale în timpul somnului.⁸ AOS are ca rezultat, de asemenea, eliberarea de mediatori neuromorali importanți ai bolilor cardiace și vasculare. AOS a fost, de asemenea, asociat cu inflamația sistemică și vasculară,⁹ care poate duce la progresia aterosclerozei. Poate prin efectele sale asupra activității simpatice sau din cauza privării de somn, OSA poate crește rezistența la insulină și, prin urmare, poate promova riscul cardiovascular prin sindromul metabolic¹⁰ și căi multiple. În sfârșit, AOS este asociat cu niveluri crescute de leptina, un hormon secretat de celulele adipoase, care este, de asemenea, asociat cu evenimente cardiovasculare.⁹

obezitatea finală, diabetul și dislipidemia și este foarte răspândită la pacienții cu sindrom metabolic.¹⁰ Având în vedere rolurile sale presupuse în predispunerea și exacerbară rezistenței la insulină,^{10,11} OSA poate contribui la procesul fiziopatologic de bază al sindromului metabolic. Într-adevăr, un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat încrucișat, a comparat 3 luni de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) cu 3 luni de CPAP simulat. CPAP a redus tensiunea arterială, trigliceridele, hemoglobina glicată și colesterolul total și cu densitate scăzută a lipoproteinelor și a redus frecvența sindromului metabolic.¹⁰

OSA este foarte răspândită la pacienții cu boli cardiovasculare (Tabelul 75-1). Estimările prevalenței pot diferi geografic în funcție de IMC al populațiilor de pacienți. Multe dintre aceste asocieri de boli cardiovasculare se pot datora condițiilor comorbide asociate cu AOS, și anume, obezitatea și consecințele metabolice ale acesteia, care împreună cresc riscul de boli cardiace organice. Cu toate acestea, studiile observaționale au sugerat că OSA în sine poate duce la boli cardiovasculare incidente. Într-un eșantion mare de populație, AHI s-a corelat independent și direct cu dezvoltarea hipertensiunii pe o perioadă de 4 ani.³ Date observaționale recente din Spania au confirmat că prezența creșterii severității AOS este însoțită de o creștere a hipertensiunii incidente și a sugerat că terapia CPAP scade riscul de hipertensiune arterială. hipertensiune arterială sau evenimente cardiovasculare în grupul tratat cu CPAP.¹³ Important, analiza post-hoc a acestor date a sugerat că CPAP poate reduce hipertensiunea arterială incidentă sau evenimentele cardiovasculare la cei care îl folosesc timp de 4 ore pe noapte sau mai mult. OSA poate fi, de asemenea, un factor de risc pentru fibrilația atrială de nou-apariție. La 3542 de persoane observate pentru o medie de aproximativ 5 ani după polisomnografia diagnostică, adulții nevârstnici (sub 65 de ani) cu AOS (AHI = 5) au avut mai multe șanse decât cei fără AOS să aibă fibrilație atrială incidentă (Fig. 75-1). Severitatea desaturării nocturne a oxigenului a fost asociată cu amploarea acestui risc independent de alți factori de risc pentru fibrilația atrială, inclusiv obezitatea, hipertensiunea și insuficiența cardiacă.

ANI

O

LU

O z LU

Q

O

O

LU oz LU

Q

O

Combate OSAH severe OSAH cu CPAP OSAH usoara

Cifrele în pericol

Controale

Sforăitorii

OSAH ușoară OSAH OSAH sever cu CPAP

FIGURA 75-2 Frecvența cumulativă a evenimentelor cardiovasculare (CV) fatale (sus) la 1651 de bărbați observate pentru o medie de 10,1 ani. OSAH = sindromul de apnee-hipopnee obstructivă în somn. (Modificat din Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. Lancet 365:1046, 2005.)

După ablația cateterului.¹⁵ Dovezile emergente au implicat apneea obstructivă în procesul fiziopatologic și complicațiile cardiomiopatiei hipertrofice.¹⁶ Pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și apnee de somn comorbidă pot prezenta un risc mai mare de fibrilație atrială.¹⁷ Există, de asemenea, dovezi de încredere pentru efectele directe ale AOS, care pot studia eficient insuficiența cardiacă¹⁹, CP¹⁸. elimină apneea obstructivă și hipopneea (vezi mai târziu), au arătat creșteri ale fracției de ejeție a ventriculului stâng.⁴ OSA poate crește, de asemenea, riscul de accident vascular cerebral, infarct miocardic și deces (Fig. 75-2). Datele din Sleep Heart Health Study pe mai mult de 6000 de subiecți sugerează că desaturarea nocturnă de 4% sau mai mare este asociată în mod independent cu bolile cardiovasculare.²⁰ O cohortă prospectivă de 6441 de bărbați și femei din același studiu a demonstrat că tulburările de respirație legate de somn a fost însoțită de o creștere a mortalității de orice cauză și a mortalității coronariene la bărbați la vârsta de 70-80 ani (fig.

75-3).²¹ În cele din urmă, fiziopatologia nocturnă unică a OSA poate fi asociată cu risc crescut de evenimente cardiace nocturne. Un studiu retrospectiv pe 112 indivizi care au suferit polisomnografie și apoi au experimentat moarte subită cardiacă a constatat că cei cu AOS au avut un vârf de moarte subită cardiacă în timpul orelor de somn, care a contrastat cu nadirul morții subite cardiace în această perioadă la cei fără AOS și în populația generală (Fig. 75-4). evenimentele aritmice la pacienții cu apnee în somn²³ și au sugerat în continuare că atât OSA, cât și CSA cresc riscul general pentru descărcarea adecvată a dispozitivului.²⁴ Într-un studiu prospectiv al pacienților internați în spital pentru infarct miocardic, cei cu debut nocturn al simptomelor au avut o probabilitate mult mai mare de a avea AOS, sugerând astfel că AOS ar fi putut declanșa acțiunea miocardică nocturnă. În general, pacienții cu infarct miocardic au avut o prevalență ridicată a AOS, care este frecvent subdiagnosticată (Fig. 75 - 5).²⁵ În prezent, totuși, dovezile disponibile nu implică definitiv AOS ca o cauză independentă a evenimentelor cardiovasculare. Interesant este că datele recente sugerează că boala cardiovasculară incidentă poate contribui în sine la agravarea tulburărilor respiratorii legate de somn.²⁶ Figura 75-6 rezumă fiziopatologia AOS, posibilele sale mecanisme intermediare ale bolii cardiovasculare și asocierile și riscurile bolii cardiovasculare.

Apneea centrală de somn

(Respirații Cheyne-Stokes)

Definiție și fiziologie

CSA se referă la forme multiple de respirație periodică în care ventilația crește și scade și alternează treptat între hiperpnee și apnee. CSA poate apărea la sugari și la persoanele care călătoresc la altitudini mari. CSA, uneori sub formă de respirații Cheyne-Stokes, este, de asemenea, asociată cu insuficiența cardiacă (vezi capitolul 25).^{27,28}

CSA, ca și OSA, este considerată o tulburare de respirație legată de somn, chiar dacă modelele sale ventilatorii caracteristice pot apărea subtil și în timpul stării de veghe. Defectul său principal este o instabilitate în controlul ventilatorului, care are ca rezultat oscilații ale presiunii parțiale arteriale a dioxidului de carbon (P_{aCO_2}) peste și sub pragul apneic și, în consecință, hiperpnee și apnee periodică. Ventilația este controlată de bucle de feedback care integrează informații din surse multiple (de exemplu, chemoreceptori centrali și periferici, receptori intrapulmonari, aferente mușchilor ventilatori) pentru a limita fluctuațiile P_{aCO_2} și presiunea parțială arterială a oxigenului (P_{aO_2}). Controlul ventilației devine instabil atunci când există o întârziere de fază între intrare (chemosenzori) și răspunsuri (mușchii ventilatori) în aceste bucle de feedback și, de asemenea, atunci când câștigul acestor bucle de feedback este crescut astfel încât o intrare mică produce un răspuns exagerat.

Pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi capitolul 25) prezintă instabilitate ventilatorie și CSA din cauza chimiosensibilității crescute la P_{aCO_2} (câștig mare al buclei) și a timpului lung de circulație (întârziere de fază). Chemosensibilitatea crescută scade cronic P_{aCO_2} mai aproape

de pragul apneic. În plus, stimularea mecanoreceptorilor iritanți pulmonari prin creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng și edem pulmonar provoacă hiperventilație peste ceea ce este necesar pentru normalizarea Paco2. Această hiperpnee duce la hipocapnie dincolo de pragul apneic, iar eferentele centrale către mușchii ventilatori devin suprimate, rezultând astfel apnee. În insuficiența cardiacă, aceasta poate fi exacerbată de timpul prelungit de circulație de la plămâni la periferie, care este invers proporțional cu debitul cardiac. În timpul apneei, Pao2 în scădere și Paco2 în creștere inițiază în cele din urmă respirația, care poate fi urmată sau nu de o excitare. Arousals duce direct la hiperpnee și promovează respirația periodică a CSA, deoarece același Paco2 care a fost prezent în timpul somnului este relativ hipercapnic pentru starea de veghe.

Indicele apnee-hipopnee

(evenimente/oră)

<5,0

5,0-14,9

15,0-29,9

>30,0

PACIENȚI MI PACIENȚI ACS PACIENȚI

FIGURA 75-5 Prevalența ridicată și documentarea scăzută a AOS după infarctul miocardic (IM). AOS este recunoscută (suspectată, diagnosticată sau tratată) la doar 14% dintre pacienții internați cu infarct miocardic acut, dar prevalența AOS la pacienții cu infarct miocardic acut ajunge la 68%, iar prevalența AOS la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) a fost în medie de 60% în studiile anterioare. (Modificat cu permisiunea de la Konecny TK, Kuniyoshi FH, Orban M și colab.: Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarct. J Am Coll Cardiol 56:742, 2010).

Este important de remarcat diferențele fiziologice fundamentale dintre OSA și CSA. În AOS, defectul principal implică structura și funcția mușchilor faringieni, efortul ventilator continuă în timpul apneei, iar excitarea duce la permeabilitatea căilor respiratorii și la reluarea respirației. În CSA defectul principal implică controlul ventilator central, nu există efort ventilator în timpul apneei, iar respirația se reia înainte de excitare. În ciuda diferențelor fiziologice importante dintre cele două, OSA și CSA pot coexista adesea, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă.^{3,27,28}

Mecanisme patofiziologice care leagă apneea centrală în somn de bolile cardiovasculare

CSA are implicații clinice importante pentru insuficiența cardiacă. Privarea de somn și somnolența în timpul zilei pot fi sechele deosebit de problematice la pacienții cu insuficiență cardiacă care au deja oboasă și limitări funcționale. Episoadele repetitive de

hipoxemie pot avea efecte dăunătoare asupra aportului miocardic de oxigen, a performanței ventriculare și a stabilității electrice. Persoanele cu CSA au o activitate crescută a nervilor simpatici ai mușchilor periferici și niveluri crescute de catecolamine circulante, care pot fi direct legate de severitatea CSA.³ Creșterile induse de apnee ale eritropoietinei²⁹, peptidelor natriuretice³⁰ și substanțele vasoactive înrudite pot contribui, de asemenea, la patofiziologia cardiovasculară CSA. Frecvența cardiacă și tensiunea arterială cresc treptat odată cu viteza de ventilație și atinge vârful odată cu hiperpneea. Mecanismele creșterii ritmului cardiac și tensiunii arteriale nu sunt direct legate de hipoxemie sau activitate simpatică, ci sunt direct legate de respirația periodică în sine și se manifestă chiar în timpul respirației periodice în starea de veghe. Într-adevăr, dovezi tot mai mari sugerează că respirația periodică în timpul zilei este ea însăși asociată cu rezultate slabe la pacienții cu insuficiență cardiacă.³¹ În timp ce CSA este asociată cu fragmentarea somnului, hipoxemie ciclică, hiperactivitate simpatică și periodicitatea creșterii frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, consecințele sale directe asupra sistemului cardiovascular sunt neclare (vezi mai târziu).

Asociații și rezultate ale apneei centrale în somn și ale bolilor cardiovasculare

Rolul prognostic al CSA, mecanismele prin care ar putea crește riscul cardiac și utilitatea ținutirii acestor mecanisme pentru intervenție au fost dezbătute. CSA este asociată cu forme mai severe de insuficiență cardiacă.^{27,28} Persoanele cu CSA au o presiune mai mare a capilarelor pulmonare decât pacienții cu insuficiență cardiacă care nu au CSA. În plus, gradul de hipocapnie la pacienții cu CSA și insuficiență cardiacă este direct legat de presiunea de umplere a ventriculului stâng. Cu toate acestea, nu toți pacienții cu insuficiență cardiacă severă au CSA, deoarece elementele fiziopatologice cheie care provoacă un control ventilator instabil nu sunt întotdeauna prezente. Prevalența CSA la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost estimată la 30% până la 40%.³² Unele studii prospective mici în care a fost evaluată valoarea prognostică a CSA au sugerat că riscul de transplant cardiac și deces este direct legat de severitatea CSA, așa cum este reprezentat de indicele apnee-hipopnee centrală. Este posibil ca acest lucru să se datoreze parțial creșterii asociate a activității simpatică, care este un factor de prognostic cunoscut al insuficienței cardiace. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă și CSA au mai multe șanse de a avea contracții ventriculare premature, care pot reflecta instabilitatea electrică ventriculară și un risc crescut de moarte subită cardiacă. Acest lucru poate să nu urmeze neapărat pentru pacienții cu CSA, dar fără insuficiență cardiacă. Într-o urmărire de 10 ani a 130 de pacienți cu accident vascular cerebral, OSA, dar nu CSA, a fost asociată cu un risc crescut de moarte precoce.

SCREENING ȘI DIAGNOSTIC

AL TULBURĂRILOR DE SOMN

Istorie și examen

După sforăit, care este omniprezent la persoanele cu OSA, cel mai frecvent simptom al OSA este somnolența excesivă în timpul zilei, care este definită ca adormirea în timpul

activităților diurne, cum ar fi cititul, conversația, mâncatul și conducerea. Cu toate acestea, din motive neclare, somnolența în timpul zilei poate fi mai puțin frecventă la pacienții cu AOS cu boli cardiovasculare comorbide, cum ar fi insuficiența cardiacă și fibrilația atrială.³⁴ Un alt simptom înrudit, dar distinct, este oboseala la trezirea din somn. Un simptom important al OSA este martorul apneei nocturne, care este de obicei raportată de partenerul de pat al pacientului. Alte simptome pot include episoade de gâfâit sau de sufocare nocturne, dureri de cap noaptea sau dimineața, gură uscată dimineața sau durere în gât, reflux acid gastroesofagian și nicturie. Dificultățile cognitive³⁵ și de memorie, precum și modificările psihologice și comportamentale, pot fi asociate cu OSA severă.¹

Posibile

mecanisme intermediare ale bolii CV

Activare simpatică

Vasoconstricție Tahicardie acută Creșteri acute ale TA J Variabilitatea CV Î Tensiunea peretelui VS Î Postîncărcare

Disfuncție diastolică acută

Întinderea atrială stângă

Mărirea atriului stâng Rezistența la insulină Hiperleptinemie Hipercoagulabilitatea Inflamație sistemică Stresul oxidativ Disfuncție endotelială

Constatările la examinarea fizică la persoanele cu AOS pot fi normale, dar de obicei este notabilă pentru un habitus corporal supraponderal sau obez. Cu toate acestea, aproximativ 40% dintre persoanele obeze nu au OSA (și = 30% dintre persoanele cu OSA nu sunt obezi). Creșterea circumferinței gâtului, în special atunci când este mai mare de 17 inci, este mai specifică decât IMC pentru prezicerea OSA. Anumite caracteristici craniene, cum ar fi palatul moale scăzut, orofaringele îngust, uvula mare, micrognatia și retrognatia, predispun, de asemenea, la AOS.

Simptomele CSA nu sunt foarte specifice, în special la cei cu insuficiență cardiacă simptomatică. Sforăitul poate să nu fie prezent la persoanele cu CSA. Observarea tiparului caracteristic de ventilație crescendo-decrescendo de către partenerul de pat al pacientului poate fi utilă, dar poate fi dificil de identificat de către acesta. Examenul fizic nu este specific pentru CSA dincolo de constatările de insuficiență cardiacă, deși CSA este mai frecventă la pacienții de sex masculin sau slabi cu insuficiență cardiacă.

Instrumente de screening pentru obstructiv

Apneea în somn

Chiar și predicția subiectivă a OSA a unui expert, bazată doar pe istoricul pacientului și doar pe examenul fizic, are o acuratețe de diagnostic de numai aproximativ 50%. Mai multe

modele de predicție și chestionare au fost dezvoltate de cercetători pentru a evalua probabilitatea de OSA. Cei mai mulți sunt de acord că vârsta, IMC, circumferința gâtului, hipertensiunea arterială, sforăitul puternic și obișnuit și apneele asistate sunt cele mai sensibile și specifice caracteristici ale AOS. Cu toate acestea, acuratețea predictivă a oricărui model este determinată de prevalența OSA în populația în care este aplicat. La pacienții cu boli cardiovasculare, la care prevalența AOS este mare, este deosebit de important să se utilizeze variabile cu specificitate ridicată pentru AOS, cum ar fi apneele asistate. Pulsoximetria peste noapte a fost folosită pentru a detecta OSA, dar are câteva limitări și sunt necesare mai multe cercetări pentru a identifica rolul său adecvat.

Polisomnografie

Polisomnografia este testul actual „standard de aur” pentru diagnosticarea tulburărilor respiratorii legate de somn, inclusiv AOS și CSA.¹ În mod tradițional, se efectuează pe parcursul unei nopți întregi și, dacă este indicat, se repetă în altă noapte pentru aplicarea și titrarea terapiei CPAP. Studiile pe timp de noapte, în care studiul de diagnostic are loc în prima jumătate a nopții și titrarea CPAP are loc în a doua jumătate, sunt din ce în ce mai folosite ca o strategie diagnostic-terapeutică mai rentabilă.³⁶

Polisomnografia oferă informații cuprinzătoare despre eficiența somnului, arhitectura somnului, excitații și cauzele acestora, evenimente respiratorii dezordonate, oscilații ale saturației de oxigen și aritmii cardiace în timpul anumitor etape sau evenimente de somn. Limitări majore în obținerea de studii polisomnografice în populația mare de pacienți cu boli cardiovasculare care probabil au AOS sau CSA sunt costul și accesul la centrele de somn. De fapt, s-a estimat că la peste 60% dintre adulții din SUA, OSA nu este diagnosticată. Ca răspuns la aceasta, utilizarea monitorizării portabile a somnului pentru evaluarea OSA a primit recent aprobarea pentru rambursare, cu condiția îndeplinirii unor criterii de monitorizare foarte specifice.³

TERAPIA APNEEI DE SOMN

Apnee obstructivă de somn

Terapia cu presiune pozitivă a căilor respiratorii

Terapia cu presiune pozitivă a căilor respiratorii (PAP) deschide eficient căile respiratorii și previne colapsul și apneea rezultată.¹ Se aplică prin măști nazo-orale, măști nazale sau perne nazale. Un card de memorie înregistrează timpul de utilizare pentru evaluarea aderenței. CPAP este terapia principală utilizată. Aparatele PAP cu autotitrare, aparatele PAP pe două niveluri sau seroventilația adaptivă³⁷ sunt uneori utilizate pentru pacienții care nu tolerează CPAP standard.

O serie de dezavantaje potențiale ale terapiei PAP creează obstacole în calea acceptării sale pe scară largă de către pacienții individuali. Astfel de dezavantaje includ claustrofobia, rinita sau congestie nazală, sângerări nazale, abraziuni ale podului nasului și scurgeri de aer din

cauza potrivirii proaste a dispozitivului. De obicei, aceste probleme pot fi gestionate cu atenție conștiincioasă la nevoile specifice ale pacientului și urmărire regulată.

Au fost demonstrate multiple beneficii cardiovasculare cu terapia PAP eficientă la persoanele cu OSA. Hipoxemia nocturnă este ameliorată și activitatea simpatică scade, nu numai în timpul somnului, ci și în timpul stării de veghe normoxică în timpul zilei. În mod similar, PAP poate promova scăderea tensiunii arteriale în timpul somnului și în timpul zilei, în special la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată. Terapia PAP este eficientă în ameliorarea simptomelor la unii pacienți cu OSA cu ischemie miocardică nocturnă sau angină. La pacienții cu insuficiență cardiacă și AOS, PAP determină îmbunătățiri directe ale funcției sistolice ventriculare stângi și, pe parcursul mai multor luni de terapie, duce la o creștere a fracției de ejeție a ventriculului stâng și la o stare funcțională îmbunătățită. Nu au fost raportate studii controlate care evaluează efectele PAP asupra rezultatelor cardiovasculare pe termen lung și nu se știe dacă PAP va reduce cu adevărat evenimentele cardiovasculare sau decesul.³ Indicațiile actuale pentru terapia CPAP la pacienții cu SAOS sunt enumerate în Tabelul 75-2.

Alte terapii. Tratamentul obezității prin modificarea stilului de viață este eficient în atenuarea SAOS.³⁸ Dispozitivele mecanice altele decât PAP includ aparate orale care mențin o poziție anterioară a limbii sau a întregii mandibule. Astfel de dispozitive pot fi eficiente la pacienții cu OSA care este ușoară sau apare exclusiv în decubit dorsal. Pentru pacienții cu AOS pozițional (decubit dorsal), purtarea unei cămașă bine potrivită cu o minge de tenis cusută strâns în regiunea mijlocie a spatelui ar trebui să mențină o poziție de somn nedecubit, deși datele sunt insuficiente pentru a-i dovedi eficacitatea. La pacienții cu SAOS care călătoresc la altitudini moderat ridicate, o combinație de acetazolamidă și terapie auto-CPAP, comparativ cu auto-CPAP singur, îmbunătățește saturația nocturnă de oxigen și atenuează AHI.³⁹

TABELUL 75-2 Indicații pentru presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru tratamentul apneei obstructive de somn

Adulții pentru care intervenția chirurgicală este o alternativă probabilă la CPAP

Un AHI >15

sau

Un IAH > 5 la un pacient cu simptome (de exemplu, somnolență excesivă în timpul zilei, tulburări cognitive, tulburări de dispoziție, insomnie), hipertensiune arterială, boală cardiacă ischemică sau antecedente de accident vascular cerebral

Bazat pe Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA: Baza de date privind acoperirea Medicare, Acoperire națională, Terapia cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) pentru apneea obstructivă a somnului (OSA) (<http://www.cms.hhs.gov/mcd>).

Există opțiuni chirurgicale pentru tratamentul AOS.³¹ Chirurgia bariatrică poate oferi un beneficiu limitat în reducerea AOS la pacienții cu obezitate morbidă⁴⁰; cu toate acestea, OSA revine dacă greutatea este recâștigată. O serie de intervenții chirurgicale care implică modificarea orofaringelui ar trebui să fie considerate terapii de linia a doua pentru pierderea în greutate și PAP. Acestea sunt opțiuni pentru pacienții cu caracteristici cranio-faciale specifice, adaptabile fiecărei abordări specifice. Studiile pilot provocatoare au sugerat că denervarea simpatică renală poate atenua severitatea apneei în somn, dar sunt necesare studii suplimentare.⁴¹ Amigdalectomia poate fi mai eficientă la copii sau la adulți slabi. Traheostomia, care a fost primul tratament aplicat vreodată eficient pentru AOS, are complet succes în eliminarea apneei obstructive, dar ar trebui să fie rezervată pacienților cu motivația și sprijinul pentru a menține aparatul.

Apneea centrală de somn

Terapia cu presiune pozitivă a căilor respiratorii

Motivul pentru utilizarea ventilației cu presiune pozitivă la pacienții cu CSA nu se bazează pe tratamentul CSA în sine, ci mai degrabă pe tratamentul insuficienței cardiace. Aceleași beneficii hemodinamice ale terapiei CPAP prezentate la pacienții cu AOS au fost raportate la pacienții cu insuficiență cardiacă și CSA, și anume scăderea activității simpatică, scăderea postsarcină ventriculară și creșterea fracției de ejeție a ventriculului stâng. Concomitent cu aceste modificări, severitatea CSA scade. În cel mai mare studiu controlat efectuat pentru a clarifica beneficiile potențiale ale CPAP în această populație, 258 de pacienți cu insuficiență cardiacă din clasa II până la IV din New York Heart Association și CSA au fost repartizați aleatoriu la o terapie eficientă cu CPAP sau la nicio terapie. Studiul a fost oprit devreme, parțial din cauza îngrijorării cu privire la divergența timpurie a supraviețuirii fără transplant care favorizează grupul de control și nu s-a observat niciun beneficiu de supraviețuire pentru grupul tratat cu CPAP. O analiză post-hoc ulterioară a propus că supraviețuirea ar fi putut fi îmbunătățită la pacienții la care CPAP a suprimat eficient CSA, sugerând astfel că terapiile alternative eficiente pot îmbunătăți supraviețuirea la acești pacienți.⁴² Servoventilația adaptivă de susținere a presiunii (ASV), o altă formă de PAP, a fost demonstrată în studiile controlate pe termen scurt pentru a îmbunătăți CSA. SERVE-HF este un studiu multicentric randomizat în curs de desfășurare, care compară ASV cu îngrijirea obișnuită pentru tratamentul CSA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, studiile de rezultat pe termen lung nu au fost încă raportate.

Alte terapii. Suplimentarea cu oxigen cu debit scăzut poate elimina CSA la unii pacienți. Două studii randomizate controlate cu placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat că administrarea nocturnă de oxigen cu debit scăzut prin canulă nazală îmbunătățește imediat AHI, saturația de oxigen și arhitectura somnului și că o săptămână de suplimentare de oxigen nocturnă îmbunătățește capacitatea funcțională.

Studiile mici au arătat îmbunătățiri ale CSA cu administrarea de teofilină; cu toate acestea, niciun studiu mare pe termen lung nu a evaluat siguranța teofilinei, o metilxantina, la pacienții cu insuficiență cardiacă. O altă intervenție experimentală de succes în eliminarea

directă a CSA este inhalarea unui amestec de gaze care are o tensiune de dioxid de carbon cu 1 până la 3 mm Hg mai mare decât aerul ambiant. Aceasta resetează starea hipocapnică de repaus a insuficienței cardiace mai departe de pragul apneic.²⁴ Siguranța livrării de aer îmbogățit cu dioxid de carbon către pacienții cu insuficiență cardiacă nu a fost evaluată și, prin urmare, nu este aplicată clinic.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Chiar dacă OSA a fost implicată în bolile cardiovasculare în general și hipertensiunea arterială în special, rămâne de stabilit definitiv dacă este un factor de risc independent pentru afecțiuni precum infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și fibrilația atrială. Mai important, sunt necesare studii de intervenție controlată longitudinală pentru a stabili dacă tratamentul OSA reduce evenimentele cardiovasculare și mortalitatea. Între timp, tratamentul pacienților cu AOS și boli cardiovasculare coexistente va trebui individualizat pe baza contextului clinic general.

Dacă CSA este un marker al severității bolii cardiace de bază, mai degrabă decât un mediator al riscului și dacă este o țintă utilă pentru intervenția pentru îmbunătățirea prognosticului cardiovascular, rămâne, de asemenea, de stabilit. În general, terapiile care îmbunătățesc insuficiența cardiacă îmbunătățesc și CSA. Finalizarea studiilor randomizate în desfășurare ar trebui să ofere o perspectivă suplimentară asupra beneficiilor tratamentului eficient al CSA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Între timp, optimizarea managementului insuficienței cardiace ar trebui să rămână obiectivul principal.

CONFIRMARE

Autorul este recunoscător lui Apoor Gami, MD, pentru contribuțiile la o ediție anterioară a acestui capitol.

Referințe

Apnee obstructivă de somn

Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): Principii și practica medicinei somnului. a 5-a ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011.

Verrier RL, Josephson ME: Impactul somnului asupra aritmogenezei. Circ Aritmie Electrophysiol 2:450, 2009.

Somers VK, White DP, Amin R și colab.: Apneea în somn și bolile cardiovasculare: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii/Colegiului American de Cardiologie din partea Comitetului de Educație Profesională al Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea Tensiunii arteriale înalte, Consiliul pentru cardiologie clinică, Consiliul pentru accident vascular cerebral și Consiliul pentru îngrijirea cardiovasculară. În colaborare cu

Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, Centrul Național pentru Cercetarea Tulburărilor de Somn (Institutele Naționale de Sănătate). Circulație 118:1080, 2008.

Bradley TD, Floras JS: Apneea obstructivă în somn și consecințele sale cardiovasculare. Lancet 373:82, 2009.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ și colab.: Patofiziologia apneei în somn. Physiol Rev 90:47, 2010.

Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, et al: Modificări ale mecanicii ventriculare stânga și dreapta în timpul manevrei Mueller la adulți sănătoși: un posibil mecanism pentru funcția cardiacă anormală la pacienții cu apnee obstructivă de somn. Circ Cardiovasc Imaging 3:282, 2010.

Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, și colab: Comparația modificărilor structurale și funcționale cardiace la adulții obezi, altfel sănătoși, cu și fără apnee obstructivă de somn. Am J Cardiol 99:1298, 2007.

Gami AS, Somers VK: Implicații ale apneei obstructive de somn pentru fibrilația atrială și moartea cardiacă subită. J Cardiovasc Electrophysiol 19:997, 2008.

Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al: Inflamația vasculară în obezitate și apneea în somn. Tiraj 121:1014, 2010.

Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D și colab.: CPAP pentru sindromul metabolic la pacienții cu apnee obstructivă în somn. N Engl J Med 365:2277, 2011.

McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G: Factori de risc metabolici pentru boala vasculară în apneea obstructivă în somn: un studiu controlat. Am J Respir Crit Care Med 175:190, 2007.

Marin JM, Agusti A, Villar I, et al: Asocierea între apneea obstructivă de somn tratată și netratată și riscul de hipertensiune arterială. JAMA 307:2169, 2012.

Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, și colab.: Efectul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra incidenței hipertensiunii arteriale și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții nedormiți cu apnee obstructivă în somn, un studiu randomizat. JAMA 307:2161, 2012.

Gami AS, Hodge DO, Herges RM și colab: Apnee obstructivă în somn, obezitate și riscul de fibrilație atrială incidentă. J Am Coll Cardiol 49:56, 2007.

Ng CY, Liu T, Shehata M, et al: Meta-analiză a apneei obstructive de somn ca predictor al recurenței fibrilației atriale după ablația cu cateter. Am J Cardiol 108:47, 2011.

Sengupta PP, Sorajja D, Eleid MF și colab.: Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică și respirație tulburată de somn: o combinație nefavorabilă. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 6:14,

2009.

Konecny T, Brady PA, Orban M și colab: Interacțiuni între respirația tulburată de somn și fibrilația atrială la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. *J Am Coll Cardiol* 105:1597,

2010.

Kasai T, Bradley TD: Apnee obstructivă în somn și insuficiență cardiacă. *J Am Coll Cardiol* 57:119,

2011.

Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB: Studiu prospectiv al apneei obstructive în somn și al bolii coronariene incidente și al insuficienței cardiace: Studiul privind sănătatea inimii în somn. *Circulație* 122:352, 2010.

Punjabi NM, Newman AB, Young TB și colab: Respirația tulburată de somn și bolile cardiovasculare: O definiție bazată pe rezultat a hipopneei. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1150, 2008.

Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL și colab.: Respirație și mortalitate tulburări de somn: un studiu de cohortă prospectiv. *PLoS Med* 6:e1000132, 2009.

Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK: Model zi-noapte de moarte subită în apneea obstructivă de somn. *N Engl J Med* 352:1206, 2005.

Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K și colab.: Aritmia ventriculară care pune viața în pericol cu model circadian la pacienții cu tulburări de respirație în somn și defibrilatoare cardioverter implantabile. *Ritmul inimii* 8:657, 2011.

Bitter T, Westerheide N, Prinz C: Respirația Cheyne-Stokes și apneea obstructivă în somn sunt factori de risc independenți pentru aritmiile ventriculare maligne care necesită terapii adecvate cu defibrilator-cardiover la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. *Eur Heart J* 32:61, 2011.

Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M și colab.: Sub-diagnosticul apneei de somn la pacienții după infarct miocardic acut. *J Am Coll Cardiol* 56:742, 2010.

Chami HA, Resnick HE, Quan S, et al: Asocierea bolilor cardiovasculare incidente cu progresia respirației tulburări de somn. *Tiraj* 123:1280, 2011.

Apneea centrală de somn

Garcia-Touchard A, Somers VK, Olson LJ și colab.: Implicațiile apneei centrale în somn pentru insuficiența cardiacă congestivă. Partea I. Recenzii contemporane în medicina somnului. Cufăr 133:1495, 2008.

Kasai T, Floras JS, Bradley DT: Apneea în somn și bolile cardiovasculare: O relație bidirecțională. Circulație 126:1495, 2012.

Calvin AD, Somers VK, Steensma DD și colab.: Insuficiența cardiacă avansată și hipoxemia nocturnă din cauza apneei centrale de somn sunt asociate cu creșterea eritropoietinei serice. Eur J Heart Fail 12:354, 2010.

Calvin AD, Somers VK, van der Walt C, et al: Relația dintre concentrațiile de peptide natriuretice și apneea centrală de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cufă 140:1517, 2011.

Brack T, Thuer I, Clarenbach CV, et al: Respirația Cheyne-Stokes de zi la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă congestivă severă este asociată cu o mortalitate crescută. Cufă 132:1463, 2007.

Oldenburg O, Lampa B, Faber L și colab.: Respirația tulburată de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică. Un studiu contemporan al prevalenței și caracteristicilor a 700 de pacienți. Eur J Heart Fail 9:251, 2007.

Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al: Apneea obstructivă în somn este un factor de risc pentru deces la pacienții cu accident vascular cerebral: o urmărire de 10 ani. Arch Intern Med 168:297, 2008.

Screening-ul și diagnosticarea tulburărilor de somn

Albuquerque FN, Calvin AD, Sert Kuniyoshi FH și colab.: Respirație tulburată de somn și somnolență excesivă în timpul zilei la pacienții cu fibrilație atrială. Cufă 141:967, 2012.

Yaffe K, Laffan AM, Litwack Harrison S, și colab.: Respirație tulbură în somn, hipoxie și risc de afectare cognitivă ușoară și demență la femeile în vârstă. JAMA 306:613, 2011.

Khawaja IS, Olson EJ, van der Walt C, și colab: Diagnostic accuracy of split-night polysomnograms. J Clin Sleep Med 6:357, 2010.

Terapia apneei în somn

Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG și colab.: Servoventilația adaptivă pentru tratamentul respirației tulburări de somn în insuficiența cardiacă: o revizuire sistemică și meta-analiză. Piept 142:1211,

2012.

Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, et al: Terapia medicală pentru apneea obstructivă în somn: o revizuire de către Grupul de lucru pentru Terapia medicală pentru apneea

obstructivă în somn al Comitetului pentru standarde de practică al Academiei Americane de Medicină a Somnului. Sleep 29:1036, 2006.

Latshang TD, Nussbaumer-Ochsner Y, Henn RM, et al: Efectul acetazolamiei și al terapiei auto CPAP asupra tulburărilor respiratorii în rândul pacienților cu sindrom de apnee obstructivă în somn care călătoresc la altitudine. Un studiu randomizat. JAMA 308:2390, 2012.

Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE și colab.: Terapie chirurgicală vs convențională pentru tratamentul pierderii în greutate a apneei obstructive de somn. Un studiu randomizat controlat. JAMA 308:142, 2012.

Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al: Efectele denervației simpatică renale asupra tensiunii arteriale, cursului apneei în somn și controlului glicemic la pacienții cu hipertensiune rezistentă și apnee în somn. Hipertensiune arterială 58:559, 2011.

Arzt M, Floras JS, Logan AG și colab.: Suprimarea apneei centrale în somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii și supraviețuirea fără transplant în insuficiența cardiacă: o analiză post-hoc a presiunii pozitive continue a căilor respiratorii din Canada pentru pacienții cu apnee centrală în somn și insuficiență cardiacă (CANPAP). Circulație 115:3173, 2007.

pari IX

Boli cardiovasculare la populații speciale

Bolile cardiovasculare la vârstnici

Janice B. Schwartz și Douglas P Zipes

DEMOGRAFIA ȘI

EPIDEMIOLOGIE, 1711

Fiziopatologie, 1712

TERAPIA MEDICAMENTE: MODIFICARI PENTRU PACIENTUL VÂTRÂST, 1713

Încărcarea dozelor de medicamente, 1713

Administrarea medicamentelor cronice, 1714

Evenimente adverse ale medicamentelor și medicamente

Interacțiuni, 1716

Rețetă inadecvată la bătrâni, 1717

Aderare, 1718

Partea D Medicare și Legea privind protecția pacienților și îngrijirea la prețuri accesibile, 1718

BOALA VASCULARĂ, 1718

Hipertensiune arterială, 1718

Boala coronariană, 1720

Boala arterei carotide/accident vascular cerebral, 1727

Boala arterială periferică, 1729

INSUFICIENTIA CARDIACA, 1731

ARITMIIL, 1735

Disfuncția nodului sinusal, 1735

Disfuncția nodului atrioventricular, 1736

Aritmii atriale, 1736

Aritmii ventriculare, 1737

Sincopa, 1737

BOALA VALVULARĂ, 1738

Boala valvei aortice, 1738

Regurgitare aortică, 1739

Calcificare anulară mitrală, 1740

Stenoza mitrală, 1740

Regurgitare mitrală, 1740

Considerații suplimentare la bătrâni, 1740

DIRECȚII VITORIALE, 1741

DEMOGRAFIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Se estimează că proporția persoanelor cu vârsta de 65 de ani și peste din Statele Unite ale Americii va crește de la 12,4% (35 milioane) din populație în 2000 la 19,6% (71 milioane) până în 2030, cu 82 de milioane în această grupă de vârstă până în 2050. Numărul persoanelor cu vârsta peste 80 de ani este proiectat să se dubleze de la 19,0 milioane la 39,3 milioane la 2030 și să se tripleze până în 2050. Femeile reprezentau 59% din persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani în 2000 și s-a estimat că constituie 56% din populația în vârstă până în 2030¹ (Fig. 76-1). Tendințele globale sunt similare, cu populația mondială mai în vârstă de 65 de ani estimată să crească la 973 milioane, sau 12%, în 2030 și să constituie aproximativ 20% din populație în 2050. (Vezi și capitolele 1 și 2; date epidemiologice și demografice suplimentare sunt disponibile de la Centers for Disease Control and Prevention [www.gov.cj]).

Boala cardiovasculară este atât cel mai frecvent diagnostic, cât și principala cauză de deces atât în rândul bărbaților, cât și al femeilor cu vârsta peste 65 de ani. Hipertensiunea arterială apare la jumătate până la două treimi dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani, iar insuficiența cardiacă (IC) este cel mai frecvent diagnostic de externare în rândul americanilor în vârstă. Profilul acestor boli cardiovasculare comune diferă la pacienții în vârstă de cel la pacienții mai tineri. Tensiunea arterială sistolică, dar nu diastolică, crește odată cu îmbătrânirea, ceea ce duce la creșterea presiunii pulsului. Hipertensiunea sistolică devine un predictor mai puternic al evenimentelor cardiovasculare, în special la femei (vezi capitolul 43). IC cu fracțiune de ejeție conservată devine mai frecventă la vârste mai înaintate și este mai frecventă la femei (vezi capitolul 27). Boala coronariană (CAD) este mai probabil să implice mai multe vase și să afecteze artera principală stângă și apare cu frecvență similară la femei și la bărbați cu vârsta peste 65 de ani. Număr egal de bărbați și femei în vârstă prezintă infarct miocardic acut (IM) până la vârsta de 80 de ani, după care această prezentare este mai frecventă la femei. IM non-segment ST, mai degrabă decât supradenivelarea segmentului ST, reprezintă două treimi din cazuri la pacienții mai în vârstă (vezi capitolele 51 până la 54). Diagnosticul de accident vascular cerebral este pus la 20% până la 25% dintre pacienți după vârsta de 80 de ani (vezi capitolul 59). Mai mult de 80% din toate decesele atribuite bolilor cardiovasculare apar la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, aproximativ 60% dintre decese la cei peste 75 de ani.

Un punct important este că bolile cardiovasculare la persoanele în vârstă nu sunt văzute izolat. Optzeci la sută dintre americanii în vârstă au cel puțin o afecțiune cronică, iar jumătate au cel puțin două. Artrita afectează aproximativ 60% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani, cancerul este prezent la 34%, iar diabetul afectează aproximativ 20% (Fig. 76-2). Nu este la fel de bine recunoscut faptul că schimbările în prevalența acestor boli apar

odată cu îmbătrânirea de la 65 la 100 de ani. În special, prevalența diabetului scade, în timp ce anemia, artrita, cancerul și demența cresc. Demența care afectează memoria, capacitatea de luare a deciziilor, orientarea către mediul fizic și limbajul este estimată a fi prezentă la 13% dintre persoanele albe care locuiesc în comunitate cu vârsta peste 65 de ani și este mai răspândită la femei decât la bărbați și la populațiile afro-americane și hispanice.² Până la vârsta de 80 de ani, aproximativ 40% dintre oameni pot fi afectați.

Morbiditatea și mortalitatea ridicate din cauza bolilor cardiovasculare la populația în vârstă justifică abordări agresive de prevenire și tratament care sunt eficiente la pacienții în vârstă. Date convingătoare demonstrează rate reduse de morbiditate și mortalitate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, IC cu fracție de ejeție redusă, fibrilație atrială, sindroame coronariene acute, CAD, accident vascular cerebral, diabet și anomalii lipidice la pacienții în vârstă de 60 până la 74 de ani, deși datele despre minorități și femei sunt limitate. Mai puține studii de terapii cardiovasculare au înrolat un număr semnificativ de bărbați sau femei cu vârsta peste 75 de ani, pacienți vârstnici cu boală multisistem sau pacienți vârstnici cu tulburări cognitive și niciunul nu a abordat terapiile cardiovasculare în populația azilului de bătrâni. Când studiile clinice înscriu pacienți mai în vârstă, participanții diferă semnificativ de cei mai în vârstă. Creșterea preconizată a numărului de persoane în vârstă din grupurile anterior insuficient studiate și subtratate prezintă provocări atât medicale, cât și economice pentru tratamentul bolilor cardiovasculare.

Flziopatologie

Nu a fost recunoscută o definiție universală a „vârstnicilor” și nici nu a fost identificat un biomarker precis pentru îmbătrânire. Deși modificările fiziologice asociate cu îmbătrânirea nu apar la o anumită vârstă și nu au loc în același ritm la toți oamenii, majoritatea definițiilor se bazează pe vârsta cronologică. Organizația Mondială a Sănătății folosește vârsta de 60 de ani pentru a defini „vârstnici”, în timp ce majoritatea clasificărilor din SUA folosesc vârsta de 65 de ani. Gerontologii subclasifică populația în vârstă în trei grupe de vârstă: bătrâni (60 până la 74 de ani), bătrâni (75 până la 85 de ani) și foarte bătrâni (cu vârsta peste 85 de ani). Declarațiile societății cardiovasculare au abordat diferențele de răspunsuri între pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani, cei cu vârsta între 65 și 74 de ani și cei cu vârsta cuprinsă între 75 și 84 de ani, separat de cei cu vârsta mai mare de 85 de ani. Clinicienii separă adesea pacienții mai în vârstă în două subgrupe - cei cu vârsta între 65 și 80 de ani și cei peste 80 de ani, pentru a evidenția fragilitatea, capacitatea redusă (fizică și psihică) și prezența unor tulburări multiple care sunt mai frecvente după vârsta de 80 de ani.

Semnele distinctive ale îmbătrânirii cardiovasculare includ creșterea progresivă a tensiunii arteriale sistolice, a presiunii pulsului, a vitezei unde pulsului și a masei ventriculare stângi (LV) și a incidenței crescute a CAD și a fibrilației atriale. fracție, răspuns reflex al ritmului cardiac, variabilitatea ritmului cardiac și vasodilatație ca răspuns la stimuli beta-adrenergici sau compuși vasodilatatori mediați de endotelu.

Alterările celulare, enzimatice și moleculare ale peretelui vaselor arteriale includ migrarea celulelor musculare netede vasculare activate în intimă, cu producție crescută de matrice rezultată din activitatea alterată a metaloproteinazelor matriceale, angiotensinei II, factorului de creștere transformant beta (TGF- β) și moleculelor de adeziune celulară intercelulară și producția de collagen și reticulare a collagenului. Se observă, de asemenea, pierderea fibrelor elastice, creșterea fibronectinei și calcificarea. Aceste procese duc la dilatarea arterială și la creșterea grosimii intimale, având ca rezultat creșterea rigidității vasculare. Rigiditatea arterială crescută se manifestă prin creșteri ale vitezei unde de puls departe de inimă și reflexii crescute și mai timpurii ale undelor de puls către inimă (deseori estimată ca indice de creștere a aortei). Formele de undă aortice și radiale centrale tipice de la o persoană tânără și o persoană în vârstă sunt prezentate în Figura 76-3. Atât în modelele animale, cât și în cele umane de îmbătrânire, producția de oxid nitric (NO) în celulele endoteliale scade odată cu vârsta; modificări suplimentare sunt scăderea masei celulare endoteliale asociate cu creșterea senescentei celulare și apoptoza și creșterea consumului de NO cauzate de creșterile dependente de vârstă ale producției de anioni superoxid vascular. Aceste modificări contribuie la reducerea răspunsurilor vasodilatatoare mediate de NO ale celulelor endoteliale ale sistemului vascular periferic și coronarian. Răspunsurile vasculare la agonistii beta-adrenergici și blocarea alfa-adrenergică sunt, de asemenea, reduse odată cu îmbătrânirea. Prin contrast, răspunsurile la compușii derivați din celule non-endoteliale, cum ar fi nitrații sau nitroprusiatul, sunt păstrate odată cu îmbătrânirea, dar pot varia în funcție de patul vascular sau pot fi modificate în boli cum ar fi hipertensiunea sau diabetul.

Modificările în matricea extracelulară a miocardului sunt paralele cu cele din sistemul vascular, cu creșterea collagenului, creșterea diametrului fibrilei și reticulare a collagenului, creșterea raportului dintre collagenul de tip I și tip III, scăderea conținutului de elastină și creșterea fibronectinei. De asemenea, poate exista o schimbare a echilibrului între metaloproteinazele matriceale și inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor matriceale care favorizează

creșterea producției de matrice extracelulară. Proliferarea fibroblastelor este indusă de factori de creștere - în special, factori de creștere care transformă angiotensinei, factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și factorul de creștere derivat din trombocite. Aceste modificări sunt însoțite de pierderea celulelor și de modificarea funcției celulare. În atri, scăderea celulelor nodului sinusal, scăderea canalelor de calciu de tip L în celulele nodului sinusal și modificările matricei extracelulare contribuie la disfuncția nodului sinusal și la fibrilația atrială. Modificările de collagen, țesutul elastic și calcificarea în sau în apropierea corpului fibros central și a nodulului atrioventricular sau a ramurilor fasciculului proximal contribuie la anomalii de conducere și la calcifierea valvulară inelară. În ventricul, depunerea de collagen și modificările matricei extracelulare contribuie la pierderea celulelor și hipertrofia miocitelor cu modificări ale subformelor miozinei și manipularea alterată a

calciului miocardic.4 Modificările în manipularea calciului miocardic includ inactivarea redusă sau întârziată a curentului de calciu transmembranar de tip L, scăderea și întârzierea calciului miocardic intracelular intracelular ionizat. reticulului și a redus și a întârziat activarea curentului redresorului de potasiu direcționat spre exterior. Rezultatul este prelungirea potențialului de acțiune al membranei și a curentului de calciu în interior cu prelungirea atât a contracției, cât și a relaxării.

Modificări legate de vârstă sunt, de asemenea, observate în mediul intravascular. Creșteri ale fibrinogenului, factorilor de coagulare V, VIII și IX și XIIa și factorului von Willebrand sunt observate fără a contracara creșterile factorilor anticoagulanți (vezi capitolul 82). Conținutul de fosfolipide plachetare este alterat și activitatea trombocitară este crescută, cu legare crescută a factorului de creștere derivat din trombocite de peretele arterial, la vârstnici comparativ cu cei mai tineri. Niveluri crescute de inhibitor de tip 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1) sunt observate odată cu îmbătrânirea, în special în timpul stresului, ducând la afectarea fibrinolizei. Citokinele inflamatorii protrombotice circulante, în special interleukina-6, cresc, de asemenea, odată cu vârsta și pot juca un rol în patogeneza sindroamelor coronariene acute. Toate aceste modificări potentează și dezvoltarea aterosclerozei.4

Modificările constante ale sistemului nervos autonom însoțesc îmbătrânirea și influențează funcția cardiovasculară (vezi capitolul 89). Pentru sistemul beta-adrenergic, modificările legate de vârstă includ scăderea numărului de receptori, cuplarea alterată a proteinei G și transducția semnalului mediată de proteina G modificată. Scăderile legate de vârstă ale receptorilor plachetari alfa-adrenergici și scăderea vasoreactivității arteriale mediate de alfa-adrenergici a vaselor de sânge ale antebrațului apar, în timp ce modificările mediate de alfa-adrenergici în venele mâinii umane par să fie păstrate. Conținutul receptorilor dopaminergici și transportatorii dopaminergici scad, iar răspunsurile contractile cardiace la stimularea dopaminergică pot fi tocite odată cu îmbătrânirea. Scăderea sensibilității și a răspunsurilor la stimularea parasimpatică sunt observate în țesuturile cardiace și vasculare, în timp ce efectele crescute ale sistemului nervos central sunt observate frecvent la modelele de îmbătrânire. Modificările autonome combinate legate de vârstă duc la scăderea funcției baroreflexe și a răspunsurilor la factorii de stres fiziologici cu sensibilitate crescută la stimularea parasimpatică a sistemului nervos central.

Ipotezele unificatoare pentru schimbările legate de vârstă în întregul corp includ deteriorarea oxidativă cumulată, răspunsurile inflamatorii la stresul celular sau infecția și moartea celulară programată. Unele modificări cardiovasculare legate de vârstă pot fi parțial, dacă nu total, inversate prin exerciții fizice. Exercițiile fizice îmbunătățesc funcția endotelială, măsurile de rigiditate arterială și funcția baroreceptor la persoanele în vârstă. Restricția calorică încetinește îmbătrânirea și modificările cardiace, precum și creșterea duratei de viață maxime la mai multe modele de animale mici, dar nu a reușit să crească longevitatea la maimuțele rhesus. La om, restricția calorică scade greutatea și tensiunea arterială și modifică factorii de risc pentru ateroscleroză și poate îmbunătăți indicii funcției diastolice în experimente pe termen scurt, sunt în curs de desfășurare studii de siguranță și

fezabilitate pentru studii pe termen lung. Medicamente precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniștii aldosteronului sau beta-blocantele pot influența remodelarea vasculară și cardiacă asociată cu hipertensiunea arterială, ateroscleroza sau IC.4 Studiile pilot sugerează că exercițiile fizice combinate, managementul stresului și dieta specializată pentru scăderea LDL cresc, de asemenea, activitatea telomerazei și că dieta antioxidantă poate fi asociată cu o încetinire a procesului de încetinire a procesului de încetinire celulară. Încetinirea modificărilor vasculare legate de vârstă, dar abordările farmacologice cu administrare de vitamine antiinflamatorii și antioxidante și scăderea homocisteinei cu vitamine B sau acizi grași liberi omega-3 pentru prevenirea primară sau secundară nu au avut succes la om. În mod similar, dehidroepiandrosteronul nu s-a dovedit a avea efecte benefice semnificative la femeile sau bărbații în vârstă. Cea mai recentă vitamina care va fi vizată pentru studiu este vitamina D. Scăderea aportului nutrițional de vitamina D și expunerea la soare au dus la deficiență de vitamina D în proporții mari de americani, în special de vârstnici. Un studiu amplu al suplimentării cu vitamina D la bărbați și femei în vârstă pentru a determina efectele asupra evenimentelor cardiovasculare și apariției cancerului este în curs de desfășurare. Alți agenți potențiali antiîmbătrânire aflați în cercetare includ cei care vizează direct produsele finale de glicare avansată, inflamația și legăturile încrucișate de colagen.

Modificările legate de vârstă creează un sistem cardiovascular supus unei sarcini pulsatile crescute și unul care este mai puțin capabil să crească producția ca răspuns la stres. Astfel de modificări limitează, de asemenea, capacitatea maximă și scad capacitatea de rezervă, contribuind la scăderea pragurilor pentru simptome în prezența bolilor cardiovasculare care devin mai frecvente odată cu vârsta. Tabelul 76-1 rezumă modificările cardiovasculare legate de vârstă în contrast cu bolile cardiovasculare.

TERAPIA MEDICAMENTE: MODIFICARI PENTRU PACIENTUL VÂTRÂST

Marea majoritate a intervențiilor terapeutice pentru pacienții vârstnici sunt farmacologice, ceea ce face ca selecția adecvată a medicamentelor și modificarea regimurilor de dozare pentru această populație să fie importante (vezi Capitolul 9).

Încărcarea dozelor de medicamente

În medie, dimensiunea corpului scade odată cu înaintarea în vârstă, iar modificările compoziției corporale au ca rezultat scăderea apei corporale totale, a volumului intravascular și a masei musculare. Modificările legate de vârstă sunt continue, dar sunt cele mai pronunțate după vârsta de 75 până la 80 de ani. Femeile, cu excepția femeilor afro-americe, tind să cântărească mai puțin și să aibă volume intravasculare și masă musculară mai mici decât bărbații la toate vârstele (Fig. 76-4). Concentrații serice mai mari de medicamente vor fi găsite la pacienții mai în vârstă, și în special la femeile albe și asiatice mai în vârstă, dacă dozele inițiale sunt aceleași ca la pacienții mai tineri. Ajustări de greutate pentru dozele de încărcare ale medicamentelor cardiovasculare digoxină și

medicamentele antiaritmice de tip I și de tip III, antibioticele aminoglicozide, schemele de chimioterapie și heparina nefracționată sunt standard (vezi capitolul 7). Când medicamentele fibrinolitice au fost administrate fără ajustări ale dozei în funcție de greutate, a fost documentat un risc crescut de hemoragie intracraniană la pacienții mai în vârstă, mai mici și de sex feminin. Ajustările de rutină bazate pe greutate ar trebui făcute în dozele de încărcare de medicamente, în special cele cu un indice terapeutic îngust. Rezultatul este de obicei o doză de încărcare mai mică la pacienții mai în vârstă decât la pacienții mai tineri, cu cele mai mici doze la femeile albe și asiatice mai în vârstă.

Administrarea medicamentelor cronice

Clearance-ul renal. Clearance-ul renal (vezi capitolul 88) pe toate căile – filtrarea glomerulară și reabsorbția și secreția tubulară renală – scade odată cu vârsta și este mai scăzut la femei decât la bărbați la toate vârstele. Este recunoscută o variabilitate considerabilă între subiecți, dar o estimare generală este o scădere cu 10% a ratei de filtrare glomerulară (RFG) pe deceniu, cu rate cu 15% până la 25% mai mici la femei decât la bărbați. Algoritmul Cockcroft și Gault (C&G) pentru estimarea clearance-ului creatininei include vârsta, sexul, greutatea și concentrația de creatinine serice ca variabile:

Femei albe • Femei negre • Femei hispanice

Bărbați albi ■◆ Bărbați negri ◆ Bărbați hispanici

FIGURA 76-4 Greutatea medie în kg (± SE) în funcție de vârstă, etnie/rasă și sex/gen. (Modificat din Schwartz JB: Starea actuală a cunoștințelor privind vârsta, sexul și interacțiunile lor în farmacologia clinică. Clin Pharmacol Ther 82:87, 2007.)

Clearance-ul creatininei = $(140 - \text{vârsta [ani]} \times \text{greutate [kg]}) / (\text{creatinina} \times 72)$ [înmulțire cu 0,85 pentru femei]⁷

și subliniază că scăderi semnificative ale eliminării renale pot fi prezente la pacienții mai în vârstă cu niveluri normale de creatinine serice. Cu creșteri ale creatininei serice, este probabilă insuficiență renală severă. Algoritmul Modificarea dietei în studiul bolilor renale (MDRD) încorporează creatinina, vârsta, rasa și sexul ca variabile neliniare și este raportat pe scară largă de laboratoarele clinice.⁸ Ecuația MDRD pentru rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) este

$\text{eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 186,3 \times \text{Cr}^{-1} \times 154 \times \text{seric} \times \text{Vârsta}^{-0,203} \times \text{Sex} \times 0,742 \text{ dacă femeie} \times \text{Rasa} \times 1,212 \text{ dacă afro-american}$

Pentru unitățile SI: $\text{eGFR} = (3,1 \times (\text{Cr seric pmol/L}/88,4))^{-1} \times 1354 \times \text{Vârsta}^{-0,203} \times \text{Sex} \times \text{Rasa}$

Recent, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) a dezvoltat un algoritm (vezi mai jos) care folosește aceleași patru variabile, dar este mai precis în intervalele mai mari de RFG și clasifică mai puține persoane ca având boală renală.⁹ National Kidney Foundation recomandă ca ecuația CKD-EPI să înlocuiască algoritmul MDRD pentru utilizarea clinică. Puțină sau nicio diferență între estimările cu cei doi algoritmi a fost

observată pentru persoanele cu vârsta mai mare de 75 de ani atunci când au fost comparate direct într-un eșantion mare de comunitate.¹⁰ Formula CKD-EPI este

$eGFR (mL/min/m^2) = 141 \times \min (Cr/k \text{ ser}, 1)^a \times \max (ser$

$Cr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Vârsta} [x1,018 \text{ dacă femeie}] [x1,159 \text{ dacă afro-american}]}$ unde $k = 0,7$ pentru femei și $0,9$ pentru bărbați, $a = -0,329$ pentru femei și $-0,411$ pentru bărbați, min indică minimumul de $(Cr/k \text{ seric sau maximumul de } 1)$, și maximumul de Cr/k sau $1/k$ sau 1 .

Adăugarea cistatinei (Cys) C în ecuația CKD-EPI reduce părtinirea la eGFR mai mare de 60, iar cel mai precis algoritm de estimare este ecuația combinată creatinina-cistatină C care nu a fost încă încorporată în utilizarea clinică de rutină.^{10a} Ecuația CKD-EPI este:

$eGFR = 135 \times \min (SerumCr/k, 1)^a \times \max (SerumCr/k, 1)^{-0,601} \times \min (SerumCys/0,8, 1)^{-0,375} \times \max (SerumCys/0,8, 1)^{-0,711}$

$\times 0,995^{\text{vârsta} [x 0,969 \text{ dacă femeie}] [x 1,08 \text{ dacă afro-american}]}$

unde $k = 0,7$ pentru femei și $0,9$ pentru bărbați, $a = -0,248$ pentru femei și $-0,207$ pentru bărbați, min indică minimumul Cr/K seric sau 1 , iar max indică maximumul Cr/K seric sau 1 .

Calculatoare online și descărcabile pentru clearance-ul creatininei și eGFR sunt disponibile pe site-ul National Kidney Foundation (<http://www.kidney.org>). Formula C&G prezice o scădere liniară cu vârsta, care este mai abruptă decât cea prezisă din declinul neliniar determinat folosind formulele MDRD sau CKD-EPI eGFR (vezi Fig. 76-5). Estimările sunt astfel mai mici cu formula C&G comparativ cu MDRD sau

CKD-EPI. Etichetarea pachetelor aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) și majoritatea ghidurilor fac recomandări de ajustare a dozei bazate pe clearance-ul creatininei estimat (formula C&G) pentru a reduce doza în exces, în timp ce estimările MDRD și CKD-EPI GFR sunt utilizate pentru a clasifica starea renală, riscul de proceduri și complicații renale. Toți algoritmii prevăd ca o femeie albă „medie” mai în vârstă de 65 de ani cu o creatinină serică de 1 (media pentru vârsta de 65 de ani în cadrul National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES]) să aibă funcție renală în stadiul 3 (<http://www.kidney.org>) sau insuficiență renală moderată (vezi Fig. 76-5). Eșecul de a ajusta dozele de medicamente eliminate pe cale renală cu un indice terapeutic îngust, cum ar fi agenți trombolitici, heparină cu greutate moleculară mică și inhibitori ai glicoproteinei (GP) IIb/IIIa a dus la creșterea sângerării și a hemoragiilor intracerebrale și a contribuit la sângerare în exces, inclusiv sângerări fatale, cu utilizarea inhibitorului clinic inițial cu eliminarea renală directă a datranbină. la pacienții vârstnici fragili.¹¹ Eșecul de a recunoaște boala renală cronică la pacientul vârstnic cu IC este, de asemenea, probabil responsabil pentru rata mare de hiperkaliemie observată la utilizarea spironolactonei, în special la doze mai mari.¹²

În ciuda limitărilor metodelor actuale de estimare a clearance-ului renal, estimarea de rutină a clearance-ului creatininei pentru ajustările dozei de medicamente eliminate renal și

estimările filtrării glomerulare pentru evaluarea riscului înainte de administrarea de contrast, proceduri sau intervenții chirurgicale pot ghida eforturile de reducere a efectelor adverse și oferă o oportunitate pentru îmbunătățirea calității. Ghidurile consensuale pentru dozarea orală a medicamentelor excretate pe cale renală, utilizate frecvent la populația în vârstă, pot fi de asemenea utile.¹³

Clearance hepatic (și intestinal).

Clearance-ul hepatic al medicamentului este rezultatul net al proceselor care includ livrarea medicamentului la ficat (prin vena portă și fluxul sanguin al arterei hepatice) și transportul enzimatic în celulele hepatice și biotransformarea enzimatică și/sau excreția prin intermediul enzimelor transportoare de eflux în bilă. Aceste procese sunt influențate de factori eterogene care includ influențe genetice, boli și de mediu și enzime metabolice care pot fi atât inhibate, cât și induse (vezi Capitolul 9, Tabelul 9-2), contribuind la lipsa algoritmilor validați clinic pentru a estima clearance-ul medicamentului hepatic și extrahepatic sau potențialele modificări legate de vârstă.

Medicamentele metabolizate prin reacțiile conjugative de fază II de glucuronidare (morfină, diazepam), sulfatare (metildopa) sau acetilare (procainamidă) nu par să fie afectate de îmbătrânire, dar prezintă efecte legate de boală, pot prezenta scăderi legate de fragilitate și prezintă clearance-ul constant mai scăzut la femei, comparativ cu bărbații. In vitro, modificări legate de vârstă sunt observate în faza I de biotransformare oxidativă de către grupul oxidativ al citocromului P-450 (CYP) legat de membrană de enzime responsabile de eliminarea a peste 50% din medicamentele metabolizate. Medicamentele cardiovasculare care prezintă scăderi legate de vârstă ale clearance-ului mediat de CYP în investigațiile umane includ alfa-blocante (doxazosin, prazosin, terazosin), unii beta-blocante (metoprolol, propranolol, timolol), blocante ale canalelor de calciu (dihidropiridine, diltiazem, verapamil), câțiva inhibitori de hidroximetil glutaril-coMGenzim A-reductori (fluvastatină, iar în unele studii, atorvastatină) și benzodiazepină midazolam. Scăderea metabolismului/eliminării medicamentului oxidativ odată cu vârsta sugerează că ar fi adecvate cantități mai mici de medicament pe unitatea de timp (sau zi) la pacienții mai în vârstă în comparație cu pacienții mai tineri, ceea ce duce la recomandarea convențională de a „începe scăzut și încet” la vârstnici. Cu toate acestea, modificări legate de vârstă nu au fost detectate în mai multe studii populaționale cu pacienți, inclusiv femei și pacienți care primesc mai multe medicamente,¹⁴ sugerând că boala, mediul, sexul și medicamentele concomitente pot avea efecte mai mari asupra clearance-ului mediat de CYP decât vârsta cronologică. Datele pentru oameni privind modificările legate de vârstă ale influxului hepatic sau ale enzimelor transportoare de eflux sunt foarte limitate. Lipsa modificărilor legate de vârstă în clearance-ul inhibitorilor de HMG-CoA reductază (rosuvastatină, atorvastatină, fluvastatină) care sunt substraturi transportoare de polipeptide transportoare de anioni organici (OATP) sugerează că modificările legate de vârstă fie nu sunt marcate, fie contribuie mai puțin la clearance-ul general al substratului decât alți factori. Prin urmare, este important să se titrate la efectul clinic după începerea cu doze reduse la pacienții vârstnici.

Atenția sa concentrat pe variația genetică în explicarea variabilității în metabolismul medicamentelor, răspunsuri și interacțiuni (a se vedea capitolul 9). Warfarina și clopidogrelul sunt exemple de medicamente cardiovasculare metabolizate de enzime cu variante farmacogenetice relativ comune. Polimorfismele enzimei CYP2C9 de inactivare lentă (clearance-ul) ale warfarinei și variantele polimorfe din complexul de vitamina K-epoxid reductază (VKORC) pot crește sau scădea sensibilitatea la warfarină, ducând la cerințe de dozare mai mici sau mai mari (abordate mai târziu în Fibrilația atrială: anticoagulante) (Fig e76-1). Investigațiile privind utilizarea genotipării pentru îmbunătățirea terapiei cu warfarină până în prezent nu au reușit să identifice persoanele vârstnice fragile care necesită cea mai mică doză de warfarină și nu pot înlocui utilizarea dozelor inițiale reduse și monitorizarea atentă la cei foarte bătrâni. (vezi capitolul 82). Variantele farmacogenetice cu activitate scăzută au ca rezultat un efect antiagregant mai mic pentru orice doză controlată cu atenție

FIGURA e76-1 Dozarea warfarinei. Doza estimată de warfarină în funcție de vârstă, sex și genotip. Estimările dozelor sunt mai mici la femei decât la bărbați de aceeași vârstă și genotip și se prevede că vârsta va afecta cerințele de dozare pentru toate genotipurile. Variantele VKORC pot duce atât la creșterea sensibilității (1AA) cât și la scăderea sensibilității (1AG). Liniile punctate reprezintă date atât pentru CYP2C9 de tip sălbatic, cât și pentru variantele sale. Estimările au fost generate de un calculator online disponibil la www.warfarindosing.org. (Modificat din Schwartz JB: Starea actuală a cunoștințelor privind vârsta, sexul și interacțiunile lor în farmacologia clinică. Clin Pharmacol Ther 82:87, 2007.)

TABELUL 76-2 Ghid pentru prescrierea medicamentelor la pacienții în vârstă

În general, dozele de încărcare ar trebui reduse - utilizați greutatea pentru a estima.

Utilizați estimări ale filtrării glomerulare pentru a determina clasa funcțională renală și estimări ale clearance-ului creatininei pentru a ajusta dozele de medicamente eliminate renal.

Reduceți dozele inițiale de medicamente eliminate metabolic sau hepatic, dar titrate până la efect.

Timpul dintre ajustările dozei și evaluarea modificărilor dozei ar trebui să fie mai lung la pacienții mai în vârstă decât la pacienții mai tineri.

Utilizarea de rutină a strategiilor de evitare a interacțiunilor medicamentoase este esențială – cunoașterea efectelor medicamentelor noncardiace este esențială.

Evaluați aderența și factorii care contribuie la neaderență ca parte a procesului de prescriere.

Familiarizați-vă cu sursele de acoperire a medicamentelor și oferiți educație și asistență pacientului pentru obținerea medicamentelor critice.

Abordările multidisciplinare pentru monitorizarea terapiei cu medicamente pot îmbunătăți rezultatele.

investigațiile, dar impactul în cadrul clinic este mai puțin izbitor, ceea ce duce la un rol incert pentru screening-ul farmacogenetic pentru a ghida dozarea medicamentelor cardiovasculare în acest moment.

Eliminare Half-Life

s-a raportat că medicamentele sunt de 2,4 ori mai mari decât alte medicamente. Atât riscul unei erori de medicație, cât și cel al unui rezultat dăunător sau fatal sunt mai mari la adulții în vârstă.¹⁸ Alte clase de medicamente asociate frecvent cu ADE la persoanele vârstnice care locuiesc în comunitate includ diureticele, AINS, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, beta-blocantele și inhibitorii ECA. La pacienții care sunt rezidenți în azilul de bătrâni, medicamentele asociate cu ADE sunt mai frecvent antibiotice, anticoagulante și medicamente antiplachetare, antipsihotice atipice și tipice, antidepresive, medicamente anticoagulante sau opioide.

Cel mai consistent factor de risc identificat pentru interacțiunile adverse medicamentoase este numărul de medicamente prescrise, independent de vârstă. Administrarea cronică a patru medicamente este asociată cu un risc de efecte adverse de 50% până la 60%; administrarea a opt sau nouă medicamente crește riscul la aproape 100% (fig. 76-6). Deși scopul este de a prescrie cât mai puține medicamente posibil la vârstnici, prezența bolilor multiple și a regimurilor cu mai multe medicamente pentru bolile cardiovasculare obișnuite duce adesea la polifarmacie. Rezultatul este că aproximativ jumătate dintre persoanele cu vârstă mai mare de 65 de ani au trei sau mai multe medicamente prescrise zilnic, iar 20% dintre pacienții cu vârstă de 75 de ani și peste li se prescriu cinci medicamente pentru fiecare întâlnire în ambulatoriu (www.cdc.gov). Un număr chiar mai mare de medicamente este prescris pentru pacienții din azilul de bătrâni, în medie șase până la opt medicamente pe zi. Prin urmare, sunt esențiale strategiile care minimizează șansa interacțiunilor medicamentoase și a efectelor adverse ale medicamentelor.

S-a raportat atorvastatina, care scade activarea clopidogrelului de către CYP3A, sau inhibitorii pompei de protoni, care inhibă activarea clopidogrelului mediată de CYP2C19.

Inducerea activității enzimelor hepatice poate scădea concentrațiile de medicamente, ceea ce duce la o terapie inefficientă. Medicamentul antituberculos rifampin este cel mai puternic inductor al CYP1A și CYP3A. Cu screening obligatoriu pentru tuberculoză, poate fi inițiat

tratamentul cu rifampicină. Dozele administrate concomitent de medicamente eliminate de CYP1A și CYP3A ar putea fi necesar să fie crescute în timpul administrării rifampicinei și scăzute la întreruperea rifampicinei. În timpul administrării concomitente a rifampicinei, poate apărea o scădere semnificativă a nivelurilor de ciclosporină și o inhibare redusă a clopidogrelului a agregării plachetare. Alți inductori ai CYP relevanți clinic includ carbamazepina (toate CYP-urile), dexametazona și fenitoina (CYP2C); cofeină, fum de țigară, lansoprazol și omeprazol (CYP1A), sunătoare (CYP3A) și troglitazonă (vezi <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>). Apar, de asemenea, interacțiunile dintre dietă și medicament și plante medicinale.

Din cauza multiplicității interacțiunilor potențiale și a lansării de noi medicamente și a descoperirii de noi interacțiuni, este esențială utilizarea farmaciei sau a instrumentelor computerizate și online care oferă informații complete și actualizate și ghiduri pentru evitarea interacțiunilor medicamentoase. Aplicațiile tradiționale de text, online și pentru computer și pentru telefoane inteligente sunt disponibile din mai multe surse - Lexicomp, Medical Letter, Physicians' Desk Reference, Epocrates (disponibil gratuit la www.epocrates.com), FDA (secțiunea privind reacțiile la medicamente de la www.fda.gov/cder), www.druginteractions.org și <http://medicineu.ipulock.com>, printre altele. Multe spitale individuale, sisteme de îngrijire a sănătății și farmacii oferă surse de referință interne.

Abordările suplimentare care s-au dovedit că reduc reacțiile adverse la medicamente la pacienții în vârstă includ implicarea personalului instruit de farmacie pentru a evalua oportunitatea dozelor și consilierea medicamentelor de către membrii unei echipe multidisciplinare de îngrijire. S-au dezvoltat algoritmi pentru pacienții mai în vârstă pentru a identifica atât medicamentele care sunt potențial inadecvate și ar trebui întrerupte (criteriile STOPP) cât și pentru a le identifica pe cele care par indicate și ar trebui inițiate (criteriile START). Prin contrast, eforturile obligatorii de evaluare a utilizării medicamentelor par a fi ineficiente.

Efecte farmacodinamice adverse

Modificările legate de vârstă în fiziologia și dinamica cardiovasculară au un impact bine recunoscut asupra farmacodinamicii (vezi Tabelul 76-1). Sensibilitatea mai mare a sistemului nervos central legată de vârstă la stimularea parasimpatică poate explica efecte adverse, cum ar fi retenția urinară, constipația și impactul fecal, sau agravarea cogniției la pacienții în vârstă care primesc medicamente cu proprietăți anticolinergice. Timpul de tranzit gastrointestinal este în general crescut la persoanele în vârstă, iar constipația este o plângere frecventă a vârstnicilor spitalizați, a vârstnicilor mai puțin activi și a pacienților vârstnici instituționalizați. Constipația indusă de medicamente și obstrucția intestinală pot apărea la pacienții în vârstă care primesc sechestranti ai acizilor biliari, medicamente anticolinergice, opiacee și verapamil. Debutul demenței sau agravarea funcției cognitive cu utilizarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază a fost descris recent. Deoarece aceste efecte par a fi mai frecvente cu agenții lipofili, o penetrare crescută în sistemul nervos central și o rezervă mai mică în sistemul nervos central pot juca roluri.

Interacțiunile farmacodinamice medicamentoase sunt mai probabil să apară între medicamentele care acționează asupra aceluiași sistem. Un exemplu clasic de efecte aditive care pot produce hipotensiune arterială și hipotensiune arterială posturală la vârstnici este administrarea concomitentă de vasodilatatoare directe sau nitrați combinate cu blocante alfa, beta blocante, blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA), diuretice, sildenafil sau antidepressive triciclice. Alte exemple sunt bradicardia cu combinații de amiodarona, medicamente blocante beta-adrenergice, digoxină, diltiazem sau verapamil și sângerarea ca urmare a inhibării crescute a trombocitelor și a factorilor de coagulare cu combinații de aspirină, AINS (inclusiv unele ciclo-oxigenaze de tip 2 [COX-2]), sau warpigren, inhibitori selectivi și clofarin. Concentrațiile crescute de potasiu rezultate din administrarea combinată de inhibitori ECA, ARA, antagoniști de aldosteron și renină și diuretice care economisesc potasiu la pacienții vârstnici au fost citate ca o cauză a reacțiilor adverse grave prevenite ale medicamentelor.¹² Combinațiile de AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, cu inhibitori ai ECA pot provoca, de asemenea, scăderea, excreția de potasiu sau hiperkalemia cu inhibitori de potasiu rezultând o scădere a funcției renale la pacientul în vârstă. Combinațiile de medicamente care produc prelungirea intervalului QT pot duce la un grad marcat de prelungire și pot induce aritmii torsada vârfurilor (vezi capitolul 35). Un considerent important este faptul că medicamentele noncardiace precum antibioticele (azitromicină, claritromicină, eritromicină, gatifloxacină, gemfloxacină, moxifloxacină), antidepressivele (amitriptilină, fluoxetină, litiu, venlafaxină), antipsihoticele (haloperidol, risperidonă), pot avea efect aditiv cu vardenafil, atunci când sunt utilizate sau în aditivi cu medicamente cardiovasculare, cum ar fi medicamentele antiaritmice din clasa IA, IC și III, isradipină, nicardipină și ranolazina (vezi capitolul 35); listele actualizate de medicamente care prelungesc intervalul QT sunt disponibile online la www.qtdrugs.org.

Exemple de interacțiuni farmacodinamice cu efecte antagoniste sunt creșterea anginei pectorale cu administrarea de beta-agoniști sau teofilină la pacienții cu CAD care primesc beta-blocante sau antagoniști ai canalelor de calciu nondihidropiridinici și pierderea controlului hipertensiunii arteriale la pacienții cărora li s-a administrat un medicament cum ar fi acetatul de fludrocortizon pentru hipotensiune arterială posturală. De asemenea, a fost ridicată îngrijorarea cu privire la capacitatea ibuprofenului de a bloca legarea aspirinei de trombocite și de a diminua efectele cardioprotectoare ale aspirinei. AINS selective pentru COX-2, rofecoxib și valdecoxib, au fost eliminate de pe piață din cauza evenimentelor cardiovasculare crescute asociate, alte AINS selective și neselective fiind supuse analizei, inclusiv un studiu comparativ prospectiv în curs de desfășurare. Naproxenul este singurul AINS care nu a prezentat risc cardiovascular crescut, probabil datorită inhibării COX-1, care oferă un efect antiagregant plachetar.²⁴ De asemenea, a fost ridicată îngrijorarea cu privire la creșterea în greutate și edem și o posibilă incidență crescută a IC cu AINS, precum și agenții orali mai noi tiazolidindionă pentru tratamentul diabetului zaharat și pizoglitazonă (rosiglitazonă). Acidul nicotinic crește HDL și reduce concentrația de trigliceride, dar agravează rezistența la insulină și poate exacerba hiperglicemia la diabetici, la fel ca beta-blocantele (cu excepția carvedilolului) și tiazidele. Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogeni și inhibitorii de aromatază pot crește colesterolul și crește riscul de evenimente

tromboembolice venoase, iar evenimentele cardiace grave par să fie crescute cu unii agenți. Familiarizarea cu efectele medicamentelor noncardiace este necesară în timpul farmacoterapiei la populația în vârstă.

Prescriere inadecvată la vârstnici

Sunt disponibile o serie de liste de medicamente considerate „potențial inadecvate” pentru utilizarea de rutină la vârstnici din cauza efectelor adverse sau a lipsei de eficacitate. Definițiile actuale ale „consumului inadecvat de droguri” includ, de asemenea, eșecul de a lua în considerare interacțiunile medicament-boală sau de a ajusta dozele medicamentului pentru modificările legate de vârstă (de exemplu, digoxină în doze mai mari de 0,125 mg/zi), duplicarea medicamentului, interacțiunile medicament-medicament și durata de utilizare.

Criteriile actualizate ale medicamentelor potențial inadecvate în populația în vârstă pot fi obținute online.²¹ Benzodiazepinele cu acțiune prelungită, agenții sedative-hipnotici, agenții hipoglicemici orali cu acțiune prelungită, analgezicele și AINS selectate, antihistaminicele de prima generație, antiemeticele și antispasticele gastrointestinale sunt de obicei considerate „inadecvate”. Amiodarona, clonidina, disopiramida, doxazosina, acidul etacrinic, guanetidina și guanadrelul sunt clasificate ca fiind, în general, neadecvate la vârstnici. Prescrierea „adecvată” evoluează pentru a include luarea în considerare a întreruperii medicamentelor recomandate de ghid la pacienții cu speranța de viață care poate fi prea scurtă pentru a obține beneficii pe termen lung sau la care apar boli concomitente, cum ar fi demența în stadiu terminal.

În scopuri terapeutice legate în primul rând de calitatea vieții. Estimarea speranței de viață atât din condițiile comorbide, cât și din măsurile funcționale câștigă acceptare în determinarea oportunității screening-ului pentru boli, a strategiilor preventive și a luării deciziilor terapeutice pentru adulții în vârstă.²⁵⁻²⁷ Modelele care estimează speranța de viață folosind date care ar putea fi disponibile în timpul îngrijirii clinice de rutină sau în momentul externării au fost revizuite recent,²⁸ [com/ucsf-geriatric-prognosis-tool.html](http://www.ucsf-geriatric-prognosis-tool.html)). Tabelul 76-3 prezintă un model, dezvoltat dintr-un eșantion mare și divers de persoane vârstnice care locuiesc în comunitate din Statele Unite, care identifică factorii noncardici recunoscuți a contribui semnificativ la mortalitatea globală. O abordare logică a alegerii medicamentelor adecvate, precum și a altor terapii, ar include luarea în considerare a speranței de viață rămase, a timpului până la realizarea beneficiului, a obiectivelor de tratament și a obiectivelor de îngrijire pentru pacientul în vârstă individual.

Aderența

În mod obișnuit, se crede că aderarea la regimurile de medicamente este mai mică la pacienții cu vârsta peste 70 de ani decât la pacienții mai tineri. Factorii care contribuie centrați pe pacient includ afecțiuni multiple (multimorbiditate), costurile medicamentelor, dificultăți de înțelegere a instrucțiunilor (tipuri mici ale instrucțiunilor scrise, deficiențe de auz sau tulburări de memorie, instrucțiuni inadecvate), regimuri de dozare complexe,

dificultăți la deschiderea materialelor de ambalare și educația insuficientă a pacientului sau a familiei sau a îngrijitorilor cu privire la utilizarea medicamentelor. Dintre acestea, se consideră că cele mai limitative sunt costul, educația slabă a pacientului cu privire la medicamente și afectarea cognitivă la pacienții vârstnici, în special la cei care trăiesc singuri. Factorii furnizorilor de asistență medicală care contribuie la neaderarea sunt complexitatea regimurilor de medicamente, costurile, eșecul de a recunoaște afectarea cognitivă sau lipsa de înțelegere a informațiilor transmise în timpul întâlnirii tradiționale medic-pacient și potențialele decalaje între preferințele pacientului și obiectivele pentru schemele de tratament. Medicii supraestimează în mod obișnuit aderența pacientului la medicamente. Aderarea la regimurile de medicamente antihipertensive este observată la numai 60% dintre pacienți după 1 an, iar întreruperea tratamentului cu inhibitor de HMG-CoA reductază poate fi observată la 20% până la 50% dintre pacienți la 6 luni până la 1 an de la inițiere (www.iadherence.org).²⁹ Evaluarea aderenței ar trebui să fie o parte repetată a îngrijirii de rutină adresată profesioniștilor din domeniul sănătății. Strategiile de succes pentru a îmbunătăți aderența sunt de obicei multidimensionale. Măsurile specifice includ asigurarea convenabilității îngrijirii (regime simplificate, formulare, cutii cu pastile), educație, memento-uri și întărire, consiliere pentru pacienți, terapie familială și psihologică, programe de medicamente pentru vârstnici cu venituri mici, intervenție de criză și îngrijire de susținere și implicarea mai multor tipuri de profesioniști din domeniul sănătății și îngrijitori. Mai multe sisteme de înaltă tehnologie încorporează majoritatea acestor caracteristici și cel puțin un astfel de sistem utilizează un dispozitiv de clasa I aprobat de FDA pentru telesănătate la domiciliu. Efectele tuturor intervențiilor scad în timp fără strategii de consolidare în curs. Neaderența este de natură multifactorială și este probabil să fie necesare strategii multiple.

Partea D Medicare și Legea privind protecția pacienților și îngrijirea la prețuri accesibile

1 ianuarie 2006, a marcat începutul acoperirii medicamentelor eliberate pe bază de prescripție medicală în temeiul Actului de Modernizare și Modernizare Medicare Prescripție din 2003 în Statele Unite. Acest plan complex a implicat o acoperire a industriei private contractate de guvern care necesită înscriere individuală și a inclus deductibile de 250 USD pe an și plata parțială a costurilor anuale ale medicamentelor până la cheltuiala medie anuală estimată pentru seniori de 2250 USD pe an, cu un decalaj în plată ("gaura gogoșilor") până când costurile depășesc 3600 USD pentru toți vârstnicii cu venituri mici, cu excepția celor cu venituri reduse 100% până la 150% niveluri de sărăcie). Planurile au variat în funcție de beneficii, coplăți, medicamente acoperite din formular și niveluri de medicamente cu niveluri diferite de coplăți în cadrul formularelor. La 23 martie 2010, Legea privind protecția pacienților și îngrijirea la prețuri accesibile (PPACA) a devenit lege. O prevedere a vizat costurile medicamentelor pentru adulții în vârstă. În 2010, beneficiarii Medicare care au atins decalajul de acoperire (diferența dintre limita de acoperire inițială și acoperirea catastrofală) în cheltuieli au fost eligibili pentru a primi o reducere de 250 USD de la Medicare. Începând cu 2011, beneficiarii Medicare care ating decalajul de acoperire primesc o reducere de 50% la costul total al medicamentelor de marcă în timp ce se află în decalaj și plătesc o rată redusă pentru medicamentele generice. Medicare va introduce

treptat reduceri suplimentare la costurile atât pentru medicamentele de marcă, cât și pentru cele generice, astfel încât, până în 2020, responsabilitatea unui senior va fi de 25% din costuri, mai degrabă decât costul total al medicamentelor eliberate pe bază de rețetă, în timp ce se află în decalaj. Aceste măsuri legislative au redus proporția beneficiarilor Medicare fără acoperire cu rețetă (de la 25% la 38% până la aproximativ zero), au produs o scădere mică a neaderării la medicamente legate de costuri și au scăzut costurile atunci când adulții în vârstă ajung la „gaura gogoșilor” din partea D Medicare.

Rămân unele lacune în acoperire. Medicamentele excluse din acoperire includ unele considerate „nepotrivite” pentru utilizare la populația în vârstă (vezi mai devreme), dar includ și medicamente fără prescripție medicală, vitamine și produse pentru ameliorarea simptomatică a răcelii sau tusei și medicamente care nu sunt utilizate pentru indicații „acceptate din punct de vedere medical”. Informații pentru medici și pacienți cu privire la planuri și formulare sunt disponibile din mai multe surse, inclusiv site-urile Centers for Medicare & Medicaid Services (www.cms.gov), coaliția Medicare Today (www.MedicareToday.org), Healthcare Leadership Council (www.HLC.org) și site-urile Asociației Medicale Americane (www.ama-assn.org) și la 800-630-20-630-Medicare.

BOALA VASCULARĂ

Hipertensiune arterială

(Vezi și capitolele 43 și 44)

Prevalența și Incidența. Hipertensiunea arterială diastolică (>90 mm Hg) și/sau sistolică (>140 mm Hg) apare la 50% până la 80% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani și la 60% până la 80% dintre cele peste 80 de ani, când sunt analizate date medicale cuprinzătoare.^{30,31} Multe persoane în vârstă sunt

neștiind că au hipertensiune arterială, ceea ce duce la estimări mai scăzute ale prevalenței în sondajele naționale bazate pe auto-raport (Older Americans 2012: Key Indicators of Well-Being, www.agingstats.gov/).

Profilul hipertensiunii arteriale este alterat de îmbătrânire, hipertensiunea sistolică fiind mai răspândită decât hipertensiunea diastolică. Tensiunea arterială sistolică crește odată cu îmbătrânirea atât la bărbați, cât și la femei, dar mai puternic la femei, rezultând o tensiune arterială sistolică medie mai mare la femei după vârsta de 65 de ani. În schimb, tensiunea arterială diastolică este relativ constantă de la 50 la 80 de ani, presiunea diastolică medie mai mare la bărbați decât la femei. Hipertensiunea sistolică „izolată”, fără creșterea tensiunii arteriale diastolice, este prezentă la aproximativ 8% dintre sexagenari și peste 25% din populația cu vârsta peste 80 de ani.

Tratament

Riscurile pentru evenimente cardiovasculare asociate cu creșterea tensiunii arteriale nu scad odată cu înaintarea în vârstă, subliniind necesitatea tratamentului hipertensiunii la

vârstnici.^{32,33} Studiile clinice randomizate controlate cu placebo la pacienții vârstnici au demonstrat fără echivoc că tratamentul hipertensiunii diastolice și/sau sistolice conferă beneficii cardiovasculare (vezi Tabelul 76-4). Cele mai multe studii au folosit diuretice tiazidice, beta-blocante și/sau blocante ale canalelor de calciu ca medicamente de primă linie și au necesitat adăugarea de al doilea agenți. ARB-urile au fost utilizate într-un studiu care a arătat numai beneficii pentru accident vascular cerebral, iar inhibitorii ECA și ARA-urile au fost utilizați în studii comparative cu medicamente mai vechi, cu rezultate care sugerează beneficii suplimentare pentru accident vascular cerebral și cardiovasculare. În majoritatea studiilor de hipertensiune la vârstnici, criteriile de intrare a tensiunii arteriale au fost presiunile sistolice peste 160 mm Hg, cu o medie de 170 până la 195 mm Hg la intrarea în studiu, cu presiunea diastolică în medie de 85 până la 101 mm Hg, cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 de ani, care nu a găsit nicio diferență în beneficii între pacienții repartizați aleatoriu pentru a menține TA sistolică sub 140 mm Hg sau între 140 și 160 mm Hg, mm Hg utilizând indapamidă cu sau fără un inhibitor ECA.³⁶ Tensiunea arterială sistolică medie atinsă a fost de 144 mm Hg. Pe lângă reducerea accidentului vascular cerebral, a insuficienței cardiace și a deceselor din cauze cardiovasculare, mortalitatea generală a fost redusă la acești pacienți vârstnici relativ „sănătoși” (mai puțin de 12% au avut boli cardiovasculare și doar 7% au avut anterioare accidente vasculare cerebrale sau diabet). Aceste descoperiri ajută la atenuarea îngrijorărilor cu privire la riscurile de tratament al hipertensiunii sistolice la persoanele selectate cu vârsta peste 80 de ani și au dus la recomandări (Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică [NICE] (<http://guidance.nice.org.uk/QS28—2013>) și Fundația American College of Cardiology/American Heart Association [ACCF/Declarația de consens de mai sus a presiunii sanguine] 150 mm Hg pentru pacienții mai sănătoși cu vârsta de 80 de ani și peste. Lipsa datelor privind beneficiile atingerii tensiunii arteriale sistolice mai mici de 140 mm Hg, cuplată cu dovezi pentru efectele secundare adverse ale utilizării agresive a antihipertensive la pacientul de 80 de ani, cel mai frecvent întâlnit, cu o povară mai mare a bolii sau pentru persoanele în vârstă fragile, a condus la un grup de experți care recomandă valori țintă a presiunii sanguine la 50 mm Hg sau 1 pacienți. 60 și peste fără diabet sau boală cronică de rinichi.^{36,3}

Nu a apărut nicio distincție clară în ceea ce privește beneficiile relative ale unui agent farmacologic sau ale unei combinații de agenți față de altele pentru tratamentul hipertensiunii arteriale necomplicate la persoanele în vârstă, deși unele date susțin diferite niveluri de beneficiu pentru diferiți agenți asupra rezultatelor cardiovasculare individuale (vezi Tabelul 76-4). Reducerea morbidității și mortalității prin tratamentul hipertensiunii arteriale la populația în vârstă a fost observată cu cele cinci clase majore de antihipertensive - diuretice, beta-blocante, antagoniști de calciu, inhibitori ECA și ARA.

TABELUL 76-4 Studii de reducere a tensiunii arteriale la pacienții vârstnici

REDUCEREA RISCURILOR

lipsește datele privind morbiditatea și mortalitatea inhibitorilor de renină. Datele relevante sunt contradictorii cu privire la beneficiile potențiale ale tratamentului hipertensiunii în ceea ce privește dezvoltarea sau progresia demenței.³⁸

Regimurile combinate sunt de obicei necesare pentru a aborda chiar și țintele tensiunii arteriale la pacienții mai în vârstă, date recente NHANES raportând că 56% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani primesc mai mulți agenți antihipertensivi.³⁹ Accentul ar trebui să fie pus pe diagnosticul și tratamentul hipertensiunii, mai degrabă decât pe alegerea agenților terapeutici individuali inițiali. Un document de consens recent recunoaște lipsa de date, dar pledează pentru schimbări ale stilului de viață la vârstnici (restricție de sare, exerciții fizice, renunțarea la fumat) ca terapie inițială. S-a raportat că disponibilitatea de a lua medicamente pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare este legată mai mult de potențialele efecte adverse decât de potențialele beneficii.^{39,3} Trebuie luat în considerare impactul afecțiunilor necardiovasculare comune atât asupra eficacității, cât și asupra efectelor secundare ale agenților antihipertensivi (vezi Tabelul 76-5). Artrita este a doua ca prevalență după bolile cardiovasculare la populația în vârstă, iar AINS sunt printre cele mai frecvent consumate medicamente la persoanele în vârstă. În plus față de potențialul de evenimente ischemice cardiovasculare, pot apărea reacții adverse renale și/sau hiperkaliemie atunci când AINS sunt administrate în asocieri cu inhibitori ai ECA, ARA, aldosteron sau antagoniști ai reninei. Pierderea controlului tensiunii arteriale și IC au fost precipitate de administrarea de AINS neselective, precum și de AINS selective pentru COX-2. Pierderea osoasă legată de vârstă se accelerează la bărbați și femei în vârstă, contribuind la osteoporoza care, la rândul său, este un factor de risc major pentru fracturi estimat la 40% pentru femei și 13% pentru bărbați. S-a demonstrat că tiazidele păstrează densitatea minerală osoasă în comparație cu placebo în studiile randomizate controlate și au fost asociate cu o densitate minerală osoasă mai mare și o reducere a riscului de fracturi de șold în studiile epidemiologice, oferind un beneficiu al tratamentului noncardiac la pacienții vârstnici.⁴⁰ hipertrofie, vezică hiperactivă - și pacienți care au nevoie de asistență pentru a face toaletă. Medicamentele care nu cresc frecvența urinară pot fi acceptate cu rate mai mari de aderență. Refluxul gastroesofagian/boala ulcerului peptic (BRGE) apare la aproximativ 30% dintre persoanele în vârstă și în combinație cu hipertensiune arterială la 22% până la 23%.³⁰ Medicamentele antihipertensive care pot provoca sau exacerba GERD includ blocante ale canalelor de calciu și beta-blocante, iar alternativele ar trebui luate în considerare în prezența BRGE.

Tabelul 76-5 prezintă regimuri antihipertensive sugerate la pacienții în vârstă, pe baza prezenței hipertensiunii arteriale și a afecțiunilor concomitente. Date suplimentare despre problemele geriatrice frecvente și medicamentele de utilizat sau evitat sunt disponibile online de la American Geriatrics Society

(http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2012). Educația pacientului și a îngrijitorilor ar trebui să fie, de asemenea, o componentă a îngrijirii. S-a găsit un control îmbunătățit al tensiunii arteriale prin educarea pacientului cu privire la aderarea la medicamente, dieta cu conținut scăzut de sodiu și exerciții fizice, în combinație cu educarea furnizorilor și alertele farmaciilor către furnizori cu privire la răspunsurile pacientului la medicamente. Utilizarea monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale a produs rezultate contradictorii și nu este aprobată în mod uniform.

Considerații suplimentare la pacientul în vârstă cu hipertensiune arterială

Toate ghidurile recomandă doze inițiale mai mici de medicament și titrare mai lentă a medicamentelor la pacienții în vârstă și necesitatea monitorizării hipotensiunii posturale. Este necesară prudență la inițierea a mai mult de un agent concomitent și o astfel de prescriere nu este recomandată la vârstnicii fragili. Odată ce regimurile eficiente au fost identificate, formulele combinate pot fi luate în considerare pentru a scădea povara pilulelor și pentru a crește aderența. Se estimează că o scădere a tensiunii arteriale sistolice în picioare se produce la 15% dintre bărbații sau femeile în comunitate cu vârsta de 70 până la 74 de ani și până la 30% dintre pacienții cu hipertensiune arterială sistolică. Hipotensiunea posturală cu o scădere a presiunii sistolice mai mică de 20 mm Hg sau 20% este un factor de risc pentru căderi și fracturi care sunt asociate cu morbiditate și mortalitate semnificativă. Recent, inițierea terapiei antihipertensive a fost asociată cu un risc crescut de fracturi de șold la persoanele în vârstă care locuiesc în comunitate.⁴¹ Medicamentele antihipertensive au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de răni grave prin cădere într-o cohortă Medicare reprezentativă la nivel național, în special în rândul celor cu leziuni anterioare prin cădere. Se estimează că 50% până la 60% sunt hipertensivi³¹ și că 30% au hipotensiune posturală. Terapia diuretică pare să controleze tensiunea arterială sistolică la acești pacienți și, de asemenea, poate scădea hipotensiunea posturală. Modificările posturale ale tensiunii arteriale trebuie evaluate (după >5 minute în decubit dorsal, imediat după ce a stat în picioare și la 2 minute după ce a stat în picioare) la pacienții mai în vârstă și trebuie evitată depleția de volum. Scăderile postprandiale ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice apar la persoanele în vârstă spitalizate, instituționalizate și care locuiesc în comunitate. Cea mai mare scădere are loc la aproximativ 1 oră după masă, tensiunea arterială revenind la niveluri de post la 3 până la 4 ore după masă. Medicamentele vasoactive cu absorbție rapidă și vârfuri nu trebuie administrate în timpul meselor.

Noul debut sau agravarea hipertensiunii apare la 10% până la 40% dintre pacienții cu cancer în timpul administrării de inhibitori ai căii de semnalizare a factorului de creștere vascular endotelial (VEGF) (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) și a fost asociat cu evenimente cardiace și IC. Tensiunea arterială trebuie controlată înainte de administrarea acestor medicamente și monitorizată în timpul terapiei cu inhibitori de VEGF. Dacă se dezvoltă hipertensiune arterială, aceasta trebuie tratată prompt. Tensiunea arterială a fost controlată prin terapie antihipertensivă orală cu inhibitori ai ECA, BRA, beta-blocante,

diuretice și ocazional nitrați. Verapamilul și diltiazem sunt contraindicate în asociere cu inhibitori de VEGF care sunt metabolizați de CYP3A, iar nifedipina poate induce secreția de VEGF și trebuie evitată. În cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă, în ciuda inițierii tratamentului antihipertensiv, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a inhibitorului angiogenic.⁴²

Tabelul 76-6 rezumă abordarea hipertensiunii la pacienții în vârstă.

Boala coronariană

(Vezi capitolele 50 până la 54)

Prevalența și Incidența. Atât prevalența, cât și severitatea CAD aterosclerotică cresc odată cu vârsta la bărbați și femei. Studiile de autopsie arată că mai mult de jumătate dintre persoanele cu vârsta mai mare de 60 de ani au BC semnificativ, cu o prevalență crescândă a bolii principale sau a triplelor vase odată cu vârsta mai înaintată. Folosind dovezi electrocardiografice ale IM, anomalii ecocardiografice, grosime crescută a intimei carotidei sau indice nefavorabil gleznă-brahial ca măsură definitivă a bolii vasculare subclinice, anomaliile au fost detectate la 22% dintre femei și 33% dintre bărbați cu vârsta cuprinsă între 65 și 70 de ani și 43% dintre femei și 45% dintre bărbați (mai mult de 45% dintre bărbați). nhlbi.org/). Estimările bazate pe fișele medicale electronice raportează că aproape jumătate dintre bărbații cu vârsta peste 80 de ani suferă de boală coronariană, la fel ca o treime dintre femei.³⁰ CAD simptomatică este prezentă la aproximativ 20% până la 30% atât dintre bărbați, cât și dintre femeile cu vârsta peste 80 de ani. Cu toate acestea, din cauza proporției tot mai mari de femei la vârste mai înaintate, există mai multe femei în vârstă cu angină pectorală care se prezintă pentru îngrijire. Aceste femei au fost mai puțin probabil să primească terapie bazată pe dovezi pentru angina pectorală stabilă, terapie agresivă pentru sindroamele coronariene acute sau evaluări diagnostice.

Diagnostic

Estimarea riscului

Factorii de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială și nivelurile ridicate ale colesterolului total și LDL, precum și instrumente precum cele dezvoltate din studiul Framingham, pot fi mai puțin precise la bătrâni sau la femei. Utilizarea scorului de risc Reynolds, care încorporează istoricul familial, markeri ai inflamației, cum ar fi proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP) și hemoglobina glicozilată (HbA1c) la diabetici, poate

TABELUL 76-5 Considerații pentru terapia farmacologică la pacienții în vârstă cu hipertensiune arterială și alte tulburări

„Recomandări din cel de-al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Raportul JNC 7. JAMA 289:2560, 2003.

* Ghid 2007 pentru managementul hipertensiunii arteriale. Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Eur Heart J 28:1462, 2007.

*Disponibil numai ca formulare transdermică pentru pacienții care nu pot înghiți sau care refuză medicamentele orale.

§ Date de la Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al: Reevaluarea liniilor directoare europene privind managementul hipertensiunii: documentul Grupului operativ al Societății Europene a Hipertensiunii. Presa de sânge 18:308, 2009.

„Numai IC sistolice.

„Date de la Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ și colab.: documentul de consens al experților ACCF/AHA 2011 privind hipertensiunea la vârstnici: un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți clinici. Circulație 123:2434, 2011.

**Date de la Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 45:S5A, 2007. **Pacienți din azilul de bătrâni.

BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; DHP = dihidropiridină.

76

Bolile cardiovasculare la vârstnici

îmbunătățește estimările riscului, în special la femeile înainte de vârsta de 80 de ani (<http://www.reynoldsriskscore.org/>).⁴³ Datele sugerează că colesterolul HDL, creșterea presiunii pulsului și măsurile de rigiditate arterială sau amplificarea presiunii pulsului central până la periferic își asumă importanță în evaluarea riscului la persoanele în vârstă. Boala cronică de rinichi are

au fost încorporate în modelele de speranță de viață și în cel puțin un calculator de risc cardiovascular disponibil public (http://www.jbs3risk.com/pages/risk_calculator.htm), dar nu în majoritatea calculatoarelor de risc cardiovascular. Modele predictive care încorporează atât factori de risc tradiționali (cum ar fi fumatul, tensiunea arterială, nivelurile selectate de lipide și

TABELUL 76-6 Abordarea hipertensiunii la pacienții în vârstă

Tratați hipertensiunea sistolică și diastolică, pe baza măsurătorilor neinvazive ale arterei brahiale:

- o Ținta diastolică este <90 mm Hg.

- o Ținta sistolică trebuie individualizată, în funcție de starea pacientului:

 - 140-150 pentru persoanele în vârstă mai sănătoase, inclusiv peste 80 de ani

 - <140 mm Hg pentru cei cu diabet zaharat sau boli renale cronice**

 - 150-160 pentru persoanele în vârstă mai slabe.

Accentul este pe scăderea tensiunii arteriale, nu pe terapia inițială.

De obicei, sunt necesare mai multe medicamente, iar combinațiile trebuie să se bazeze pe indicațiile bolilor concomitente.

Regimurile de dozare trebuie ajustate în funcție de vârstă și de modificările legate de boală în clearance-ul medicamentului și interacțiunile medicament-medicament.

Monitorizați efectele adverse și interacțiunile medicamentoase, în special: o Hipotensiune arterială posturală, căderi și hipotensiune arterială postprandială

- o Hipovolemie cu diuretice

- o Hiperkaliemie cu inhibitori ai ECA, ARA, aldosteron, antagoniști ai reninei

diabet) și markeri specifici vârstei, cum ar fi presiunea pulsului, rigiditatea arterială și, eventual, albuminuria, cu ajustări ulterioare pentru sex, pot oferi cele mai bune estimări ale riscului cardiovascular la persoanele în vârstă fără boala coronariană cunoscută.⁴⁴ Încercările de a adăuga markeri de risc cardiovascular mai noi nu au condus încă la modele îmbunătățite substanțial,⁴⁵ și nici rolul markerilor natriuretici de tip N imuno-specifici oxidării, inflamatorii și imuno-terminali nu a fost stabilit.

Mortalitatea generală și nu doar riscul cardiovascular poate avea o relevanță mai mare în populația în vârstă. În estimarea riscului de mortalitate de toate cauzele, o anchetă a datelor de la populații mari, inclusiv persoanele supuse angiografiei, a constatat că scorurile de risc specifice sexului, combinând hemoleucograma completă și componentele profilului metabolic de bază și vârsta, au fost foarte predictive pentru apariția decesului la 30 de zile și la 1 și 5 ani. Sperața bazată pe factori geriatrici justifică luarea în considerare în luarea deciziilor terapeutice pentru pacienții în vârstă.

Istorie

O istorie atentă este esențială (vezi capitolul 50). Simptomele anginoase sunt mai probabil să lipsească, sau ischemia este mai probabil să fie silențioasă la pacienții mai în vârstă. Simptomele pot fi „atipice” și diferă de cele ale presiunii substernale clasice cu efort. Manifestările clinice pot fi în primul rând dispnee, dureri de umăr sau de spate, slăbiciune, oboseală (la femei) sau disconfort epigastric și pot fi precipitate de boli concomitente. Pacienții mai vârstnici cu niveluri autolimitate de efort fizic pot să nu raporteze simptome, iar la cei cu manifestări modificate ale durerii rezultate din diabetul zaharat concomitent sau modificări legate de vârstă, simptomele pot apărea în repaus sau în timpul stresului mental. Deteriorarea memoriei poate limita, de asemenea, acuratețea istoricului. Lipsa simptomelor, în ciuda dovezilor de ischemie miocardică continuă pe electrocardiogramă (ECG) a fost raportată la 20% până la 50% dintre pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

Testarea pentru ischemie

Prevalența anomaliilor unde ST-T în repaus pe ECG la persoanele în vârstă are ca rezultat o reducere modestă asociată vârstei a specificității electrocardiografiei de efort. Testarea la efort pe banda de alergare poate oferi informații de prognostic la pacienții capabili să facă mișcare suficient și poate oferi, de asemenea, informații privind capacitatea funcțională și toleranța la efort (vezi capitolul 50). Rezultatele testelor de efort pot fi îmbunătățite prin utilizarea de protocoale modificate, începând cu exerciții de intensitate scăzută. Cele mai multe serii raportează sensibilitate puțin mai mare (84%) și specificitate mai mică (70%) la pacienții cu vârsta peste 75 de ani decât la pacienții mai tineri. Ecocardiografia de stres farmacologic și imagistica de perfuzie nucleară pot depăși unele dintre limitări (vezi capitolul 13). Valoarea screening-ului pentru CAD asimptomatică la populația în vârstă nu este cunoscută. Mai multe ghiduri ACC/AHA și declarații științifice au descurajat utilizarea monitorizării ambulatorie, testelor pe bandă de alergare, ecocardiografiei de stres, imagistică de perfuzie miocardică de stres (MPI), tomografia computerizată (CT) a calciului

coronarian și angiografia coronariană ca teste de screening de rutină la persoanele asimptomatice.

Tratament

Medical

Scopul tratamentului este de a maximiza supraviețuirea și de a elimina durerea toracică anginoasă prin activități „normale” (vezi și capitolul 49). Ghidurile pentru tratamentul CAD stabile evidențiază importanța implicării pacienților în determinarea scopurilor și alegerilor terapeutice (vezi capitolul 54). La pacienții vârstnici cu afecțiuni medicale comorbide, o reducere a simptomelor care permite activități mai puțin solicitante, dar menține independența și activitățile din viața de zi cu zi poate fi un obiectiv satisfăcător.

Recunoscând morbiditatea și mortalitatea crescută asociate cu revascularizarea la vârstnici (în special cei cu vârsta cuprinsă între 75 și 80 de ani și peste și femei) și dovezile pentru rezultate echivalente cu îngrijire medicală optimizată, consensul este că terapia medicală optimă ar trebui să fie abordarea inițială la majoritatea pacienților vârstnici. Problemele legate de calitatea vieții și de sfârșitul vieții, precum și alternative terapeutice.⁴⁹

Optimizarea îngrijirii medicale justifică un accent mai mare, iar termenul de terapie medicală dirijată prin ghid (GDMT) a fost inventat pentru a desemna terapia medicală optimă, așa cum este definită de ghidul ACC/AHA (în primul rând clasa I) - terapiile recomandate.

Tratamentele pentru angina pectorală stabilă cronică vizează (1) ameliorarea simptomelor (cu beta-blocante, în special cu infarct miocardic sau IC anterioare, nitrați și antagoniști de calciu, cu ranolazina ca opțiune secundară), (2) inhibarea trombocitelor (aspirina la 75 până la 162 mg/zi, clopidogrel când aspirina este contraindicată anterior sau la pacienții cu boală non-vasculară combinată cu aspirina sau la pacienții non-vasculari cu infarct miocardic). CAD) și (3) reducerea riscului și încetinirea progresiei bolii (controlul hipertensiunii arteriale, greutatea, diabetului zaharat, lipidelor [inclusiv trigliceridelor], exercițiilor fizice și renunțarea la fumat) (vezi capitolul 54). Deoarece pacienții mai în vârstă sunt mai puțin susceptibili decât persoanele mai tinere de a fi fumători sau supraponderali, iar incidența diabetului zaharat scade odată cu vârsta, eforturile sunt direcționate spre controlul hipertensiunii (în special inhibitorii ECA la pacienții cu diabet zaharat sau disfuncție VS sau boală cronică de rinichi sau BRA la cei care sunt intoleranți la inhibitorii ECA), lipici și factorii care se adresează și mai mult ai cardiopatiei cerere, cum ar fi prevenirea infecțiilor cu vaccinarea anuală antigripală și vaccinurile pneumococice. Eforturile de prevenire secundară ar trebui să vizeze intervenții care conferă beneficii pe durata de viață anticipată a pacientului. Schimbările stilului de viață ale renunțării la fumat și creșterea activității oferă îmbunătățiri într-un interval de timp scurt, în timp ce beneficiile scăderii lipidelor pot dura mai mult. Mai multe studii clinice controlate au arătat că exercițiile fizice reduc mortalitatea. Literatura de specialitate geriatrică a arătat, de asemenea, că intervențiile de exerciții fizice pot fi efectuate la vârstnici, inclusiv la vârstnici fragili, și pot atenua unele modificări legate de vârstă ale mușchilor și ale funcției generale. Programele de exerciții

individualizate și supravegheate ar trebui încorporate în regimul terapeutic al pacientului în vârstă cu CAD.

SCADEREA LIPIDELOR LA VARSTANI. Scăderea lipidelor (vezi capitolele 41 și 42) poate să nu confere beneficii decât după 3 până la 5 ani de tratament, așa cum este indicat de studiile de prevenire secundară cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei care au înrolat un număr semnificativ de pacienți mai în vârstă (vezi Tabelul 76-7). Deși în ghidurile CAD sunt recomandate ținte din ce în ce mai scăzute de colesterol LDL care necesită doze mai mari de statine (LDL colesterol <100 mg/dL), studiul major pe care se bazează aceste recomandări a exclus în mod explicit pacienții cu CAD mai în vârstă de 75 de ani (Treating to New Targets [TNT] Trial) și a înrolat în primul rând pacienții cu analize post-albi și bărbați albi⁵⁰⁵. au arătat obiective cardiovasculare combinate reduse (10,3% comparativ cu 12,6%) cu 80 mg/zi față de 10 mg/zi atorvastatină, dar nici un beneficiu de mortalitate cu doza de 80 mg/zi pentru subgrupul de vârstnici (sau întregul grup). Ținta optimă de lipide nu a fost stabilită pentru pacienții cu vârsta peste 75 de ani

TABELUL 76-7 Studii majore ale terapiei de scădere a lipidelor la participanții vârstnici

76

Bolile cardiovasculare la vârstnici

anti-HTN = agent antihipertensiv; CHD = boală coronariană; BCV = boli cardiovasculare.

*Surse de date: 4S: Studiu randomizat de scădere a colesterolului la 4444 de pacienți cu boală coronariană: Studiul de supraviețuire cu simvastatină scandinavă (4S). Lancet 344:1383, 1994; și Miettinen T, Pyörala K, Olsson A și colab.: Terapia de scădere a colesterolului la femei și la pacienții vârstnici cu infarct miocardic sau angină pectorală. Constatări din studiul scandinav de supraviețuire a simvastatinului (4S). Circulation 96:4211, 1997. CARE: Sacks F, Pfeffer M, Moye L, și colab.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarct la pacienții cu niveluri medii de colesterol. Investigatorii studiului privind colesterolul și evenimentele recurente. N Engl J Med 335:1001, 1996; și Lewis S, Moye L, Sacks F și colab: Efectul pravastatinului asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții mai în vârstă cu infarct miocardic și nivelurile de colesterol în intervalul mediu. Rezultatele studiului privind colesterolul și evenimentele recurente (CARE). Ann Intern Med 129:681, 1998. LIPID: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare și a decesului cu pravastatina la pacienții cu boală coronariană și o gamă largă de niveluri inițiale de colesterol. Grupul de studiu Intervenția pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică (LIPID). N Engl J Med 339:1349, 1998. VA-HIT: Rubins H, Collins D, și colab.: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbații cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. N Engl J Med 341:410, 1999. HPS: Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart

Protection Studiu de scădere a colesterolului cu simvastatină la 20.536 de indivizi cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 360:7, 2002. PROSPER: Shepherd J, Blauw G, Murphy M, și colab.: Pravastatina la persoanele în vârstă cu risc de boală vasculară (PROSPER): Un studiu controlat randomizat. Lancet 360:1623, 2002. TNT: Wenger NK, Lewis SJ, Jerrington DM, și colab.: Rezultatele utilizării de atorvastatină în doză mare sau mică la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste cu boală coronariană stabilă. Ann Intern Med 147:1, 2007. ALLHAT-LLT: Ofițeri și Coordonatori ALLHAT pentru Grupul de Cercetare Colaborativă ALLHAT; Studiul privind tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord: rezultate majore la pacienții hipercolesterolemici, hipertensivi, randomizați la pravastatină, comparativ cu îngrijirea obișnuită. Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT-LLT). JAMA 288:2998, 2002. ASCOT-LLA: Sever P, Dahlof B, Poulter N, și colab.: Prevenirea evenimentelor coronariene și de accident vascular cerebral cu atorvastatină la pacienții hipertensivi care au concentrații medii sau mai scăzute decât media de colesterol, în anglo-scandinavian Cardiac Outcomes (ASCOT) Lowering Cardiac Outcomes (ASCOT) studiu multicentric randomizat controlat. Lancet 361:1149, 2003. Notă: Este disponibilă o listă cuprinzătoare care include studii în curs de desfășurare a studiilor cu statine; vezi Gotto AM Jr, LaRosa DM: Beneficiile terapiei cu statine — ce întrebări rămân? Clin Cardiol 28:499, 2005.

+Vârsta >60 ani. *Vârsta > 70 de ani.

§Vârsta >65 ani.

vârsta, dar s-a stabilit că vârsta înaintată este asociată cu efecte adverse mai mari ale terapiei hipolipemiante. Factorii de risc pentru miopatia indusă de statine includ vârsta mai mare de 80 de ani (și la femei mai mult decât bărbații), corpul mai mic, fragilitatea, bolile multisistemice (inclusiv insuficiența renală cronică, în special ca urmare a diabetului) și doze mai mari. Miopatia poate fi subapreciată din cauza altor tulburări musculo-scheletice sau a durerii sau poate să nu fie raportată din cauza deteriorării cognitive. Plângerile pot fi nespecifice sau „asemănătoare gripei”, oboseala fiind raportată aproape la fel de frecvent ca durerea musculară. Testarea forței musculare poate fi utilă în evaluare

simptome la pacienții mai în vârstă, inclusiv evaluări simple ale capacității de a se ridica de pe scaun sau de a urca scările. S-a raportat că 10,5% dintre pacienți au simptome musculare cu statine care au necesitat analgezice în 39%, cu 38% incapabili să efectueze un efort moderat și 4% fie ținți la pat, fie incapabili de a lucra. Studiile transversale ale adulților raportează 22% până la 23% cu dureri musculo-scheletice în timpul utilizării statinelor.⁵¹ Deși incidența rabdomiolizei este scăzută cu statine în studiile randomizate, este mai mare în timpul utilizării clinice. La pacienții în vârstă, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de agent hipolipemiant, iar semnele și simptomele trebuie monitorizate.

STATINE PENTRU PREVENȚIE PRIMARĂ. Populația în vârstă nu a fost ținta celor mai multe studii de prevenție primară de scădere a lipidelor, iar la pacienții mai în vârstă cu hipertensiune arterială și factori de risc CAD studiați ca parte a studiilor randomizate de scădere a lipidelor, beneficiile pentru mortalitate nu au fost observate pentru toate cauzele (vezi Tabelul 76-7). Recent, a fost raportată o asocieră între utilizarea inhibitorului HMG-CoA reductază cu rate mai mari de diabet, precum și cogniție afectată reversibilă sau agravarea demenței la pacienții vârstnici. Scăderea lipidelor ca prevenire primară ar trebui rezervată pacienților vârstnici cu speranță de viață mai lungă și însoțită de monitorizarea efectelor adverse asupra mușchilor, glucozei și cognitive. Orientări recente pentru gestionarea recomandărilor de bază ale colesterolului pentru inhibitorii de HMG-CoA reductază pentru un risc de 10 ani de atac de cord sau accident vascular cerebral până la vârsta de 75 de ani. Acestea nu fac recomandări pentru cei peste 75 de ani și subliniază nevoia de individualizare a opțiunilor pentru pacienții de peste 75 ani. șansa imediată de efecte adverse.

Considerații speciale cu tratamentul farmacologic la pacientul vârstnic cu boală coronariană

Vasodilatația marcată care rezultă din absorbția rapidă sau efectele maxime mai mari ale dinitraților de izosorbid poate exacerba hipotensiunea posturală, astfel încât agenții cu profiluri de concentrație netede în funcție de timp, cum ar fi mononitrații sau formulările transdermice pot fi preferați. Un raport preliminar privind creșterea densității osoase la femeile aflate în postmenopauză cu nitroglicerina transdermică sugerează un potențial beneficiu noncardiac cu acest agent.⁵⁴ Nu s-a demonstrat că agenții beta-blocante adrenergice cresc apariția depresiei în studiile randomizate, dar beta-blocantele care nu sunt lipofile (de exemplu, atenolol, nadolol) pot produce mai puține efecte asupra sistemului nervos central. Blocanții canalelor de calciu, în special dihidropiridinele, pot provoca edem la pedală mai frecvent la pacientul în vârstă. Formulările cu acțiune mai scurtă pot produce sau exacerba hipotensiunea posturală și trebuie evitate. Verapamilul poate exacerba constipația, în special la vârstnicii inactivi. Atât beta-blocantele, cât și blocanții canalelor de calciu nondihidropiridinice trebuie evitate în prezența așa-numitului sindrom de sinus bolnav (boală sinoatrială). Terapia de substituție hormonală nu este indicată nici pentru prevenirea primară, nici pentru tratamentul bolii coronariene și nici suplimentarea cu vitamine. Efectele adverse ale amețelii, constipației, greață, astenie, dureri de cap, dispepsie și dureri abdominale raportate cu utilizarea ranolazinei derivate de piperazină sunt mai frecvente la pacienții vârstnici, iar femeile pot avea mai puține beneficii cu ranolazină în comparație cu bărbații. Agenții antianginosi individuali sunt discutați în continuare în capitolul 54. (Vezi și mai devreme sub Terapia cu medicamente: modificări pentru pacientul în vârstă.)

Revascularizare

Procedurile de revascularizare la pacienții vârstnici (vezi capitolul 55) sunt din ce în ce mai frecvente, cu mai multă intervenție percutanată (PCI) (cu stenturi cu eluție medicamentoasă) decât procedurile de bypass coronarian (CABG). farmacoterapie și tehnici

chirurgicale, majoritatea pacienților vârstnici cu boală cardiacă ischemică stabilă au caracteristici clinice care indică faptul că este puțin probabil ca revascularizarea să îmbunătățească speranța de viață sau riscul de IM ulterior.⁴⁹ Prin urmare, strategiile de revascularizare ar trebui rezervate celor cu simptome inacceptabile sau sindroame coronariene acute.

În studiile randomizate (vezi Tabelul 76-8) care au înrolat pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 80 de ani, morbiditatea și mortalitatea timpurie au fost mai mari cu CABG decât cu PCI, cu o ameliorare mai bună a anginei, mai puține proceduri repetate și o supraviețuire globală mai lungă după CABG. CABG pare să aibă, de asemenea, un avantaj cardiovascular și de accident vascular cerebral față de PCI la pacienții vârstnici mai tineri cu diabet și boală multivasală.⁵⁶ O analiză grupată a 10 studii randomizate a concluzionat că pacienții mai în vârstă au avut rate mai scăzute de deces și IM după CABG comparativ cu PCI. edemele sunt mai frecvente după PCI (4,0% față de 1,3%). Ratele de supraviețuire la cinci ani sunt raportate ca mai mari de 80% atât pentru CABG cât și pentru PCI în studii, dar majoritatea pacienților au fost cei cu risc cel mai scăzut și mediu, femeile, minoritățile etnice/rasiale și pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani subreprezențați.⁵⁸

Informațiile despre pacienții vârstnici după revascularizare ca parte a îngrijirii clinice „de rutină” au apărut din bazele de date clinice și administrative (vezi Fig. 76-7). Acești pacienți tind să fie mai în vârstă, să aibă mai multe boli multivasale și afecțiuni comorbide decât cei din studiile randomizate și ratele de supraviețuire pe termen lung sunt mai mici și ratele de complicații mai mari decât în studiile randomizate. Mortalitatea precoce CABG a crescut de la mai puțin de 2% la pacienții cu vârsta mai mică de 60 de ani la între 6% și 8% la octogenari în serii recente.⁵⁹ Femeile în vârstă sunt la cel mai mare risc, datorită parțial condițiilor comorbide. Datele din registru arată, de asemenea, că riscul de mortalitate pentru PCI crește odată cu vârsta de la aproximativ 1% până la 70 de ani, la aproximativ 2% pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 70 și 80 de ani și 3,2% pentru cei peste 80 de ani. PCI este asociată cu un risc puțin mai mic de 1% de accident vascular cerebral sau comă permanentă, iar CABG este asociată cu o incidență de 3% până la 6% a accidentului vascular cerebral sau comă permanentă la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.⁶¹ Nu a fost stabilit niciun avantaj al intervenției chirurgicale fără pompă față de CABG la vârstnici.

Postoperator, o durată mai lungă a suportului ventilator, o nevoie mai mare de suport inotrop și de plasare a balonului intra-aortic și o incidență mai mare a fibrilației atriale, sângerării, delirului, insuficienței renale, infarctului perioperator și infecției sunt observate la pacienții mai în vârstă în comparație cu pacienții mai tineri, cu cele mai mari rate la femeile în vârstă și la pacienții supuși procedurilor de urgență. Durata dizabilității și reabilitării după proceduri este, de asemenea, de obicei mai lungă, aproape jumătate dintre octogenari fiind externați într-o unitate de îngrijire acută sau de îngrijire medicală calificată după CABG. Vârsta înaintată, comorbiditatea, sexul feminin, fragilitatea și demența s-au dovedit a fi factori de risc pentru deces și îngrijire instituțională prelungită după o intervenție chirurgicală cardiacă.⁶² Un calculator de risc online care încorporează factorii de risc pentru pacient și riscurile pentru proceduri chirurgicale specifice este disponibil pe

site-ul web al Societății de Chirurgii Toracici (STS) și recent a fost actualizat pentru a include viteza de mers, o componentă a indicilor de mers pe jos (<http://www>.

Intervenție percutanată versus bypass coronarian

Studiile de comparație timpurii au variat în ceea ce privește rezultatul și au fost confundate de diferențele dintre subgrupurile de pacienți, proceduri și stenturi și nu a apărut un avantaj clar al unei proceduri față de alta. O analiză cuprinzătoare recentă a legat datele din baza de date ACC și STS Adult Cardiac Surgery cu datele privind cererile de la CMS pentru a analiza rezultatele cu CABG și PCI la pacienții din SUA cu vârsta de 65 de ani sau peste cu boală multivasală fără infarct miocardic acut. Datele confirmă tendințele studiilor randomizate anterioare care nu arată nicio diferență în mortalitatea ajustată între grupurile cu CABG față de ICP la 1 an după procedură și o mortalitate mai mică cu CABG decât cu PCI la 4 ani.⁶³

Tabelul 76-9 rezumă abordarea recomandată pentru managementul CAD la pacientul în vârstă.

TABELUL 76-8 Reprezentarea pacienților vârstnici cu boală coronariană în studiile de revascularizare

*Comunicare personală, PW Serruys, 2008.

ACME = Angioplasty Compared to Medicine Study (studiu VA); ARTS = Studiu de terapie de revascularizare arterială; BARI = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation; BARI 2D = Bypass Angioplastie Revascularizare Investigație 2 Diabet; CABRI = Investigație de revascularizare a arterei coronariene versus bypass; CASS = Studiu de Chirurgie a Arterei Coronare; CURAJUL = Rezultate clinice utilizând revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor; EAST = Emory Angioplasty versus Surgery Trial; ERACI = Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease; European = European Coronary Surgery Study; GABI = German Angioplasty versus Bypass Surgery Trial; N/A = nu este disponibil; RITA = Tratamentul cu intervenție randomizată al anginei; Senior PAMI = Senior Primary Angioplasty in Myocardial Infarct Trial; SoS = Stent sau Chirurgie Trial; SINTAXĂ = Sinergia dintre PCI cu Taxus și Trial de Chirurgie Cardiacă; TIME = Trial of Invaziv versus Medical Therapy la pacienții vârstnici; VA = VA Cooperative Study of Coronary Artery Bypass pentru angina pectorală stabilă.

76

Bolile cardiovasculare la vârstnici

FIGURA 76-7 Ratele de mortalitate în spital raportate pentru procedurile de revascularizare pe grupe de vârstă. CABG = bypass coronarian; PCI = intervenție percutanată [de toate tipurile]. Nu au fost disponibile date pentru PCI la pacienții cu

vârsta peste 90 de ani. (Date de la Rețeaua Națională de Revascularizare Cardiovasculară, așa cum sunt raportate de Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al: Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: Results from the National Cardiovascular Network. J Am Coll Cardiol 35:731, 2000; Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhl Contemporary LH, Muhl Contemporary: tendința inițială. vârstnici supuși intervențiilor coronariene percutanate: Rezultate în 7.472 de octogenari, J Am Coll Cardiol 6:723, 2000 și Bridges C, Edwards F, Peterson E, et al: Cardiac surgery in nonagenarians and centenarians.

Perspectivă clinică

Terapia medicală optimă sau GDMT se compară acum favorabil cu revascularizarea atât în studiile randomizate la pacienții stabili cu CAD mai în vârstă de 75 de ani, în special femei, cât și în datele din registre mari care reflectă îngrijirea „obișnuită”. Morbiditatea și mortalitatea cu revascularizare realizată fie cu PCI, fie cu CABG la pacienții cu vârstă peste 75 de ani sunt mari, CABG având un avantaj pe termen lung față de PCI, dar o rată mai mare a complicațiilor pe termen scurt. Beneficiile pe termen scurt și pe termen lung trebuie luate în considerare în contextul speranței de viață și al calității vieții pacientului. Posibilitatea dizabilității sau spitalizării prelungite după intervenții și mai ales intervenții chirurgicale trebuie luată în considerare și transmisă cu acuratețe pacientului și familiei. Moartea, angina pectorală recurentă sau IM pot să nu fie privite de mulți pacienți mai în vârstă ca având același impact negativ ca un accident vascular cerebral invalidant sau înrăutățirea funcției cognitive. Pentru pacientul care nu poate lua decizii, implicarea membrilor familiei sau a agenților este cheia pentru deciziile care reflectă dorințele pacientului. Este recunoscut un rol clar pentru evaluarea individuală a riscurilor și respectarea preferințelor pacientului în procesul de luare a deciziilor.

TABELUL 76-9 Abordarea pacientului în vârstă cu boală coronariană

Îngrijirea medicală optimizată sau GDMT este pilonul principal al managementului:

- o Exercițiile fizice pentru toți, scăderea în greutate pentru persoanele supraponderale, renunțarea la fumat și controlul hipertensiunii sunt intervenții adecvate.
- o Pentru ameliorarea simptomelor: pot fi utilizați beta-blocante, nitrați și blocante ale canalelor de calciu.
- o Pentru prevenirea secundară: pot fi indicate medicamente antiagregante plachetare și hipolipemiante.
- o Tratamentele farmacologice trebuie să includă ajustări legate de vârstă în dozare și să ia în considerare răspunsurile reflexe modificate și interacțiunile medicamentoase.
- o Revascularizarea este pentru pacientul cu simptome necontrolate sau stil de viață nesatisfăcător în ciuda GDMT.

Pentru sindroamele coronariene acute:

- o Pacienții mai în vârstă din comunitate sunt substanțial mai în vârstă, cu o comorbiditate mai mare și au mai multe șanse să fie femei decât pacienții înrolați în studii randomizate, rezultând rezultate clinice observate care, în general, sunt mai rele decât rezultatele studiilor.
 - o STEMI are o mortalitate ridicată la cei mai în vârstă pacienți.
 - o Strategiile invazive imediate arată cel mai mare beneficiu la pacienții cu risc mai mare.
 - o Pentru pacienții cu risc scăzut sau mediu, alegerile de tratament ar trebui să se bazeze pe luarea în considerare a preferințelor pacientului și familiei, problemele legate de calitatea vieții, preferințele de sfârșitul vieții, specificul sociocultural și experiența și capacitățile centrului clinic.
 - o Toate regimurile farmacologice trebuie ajustate pentru starea renală și dimensiunea corpului pacientului.
- Ratele anticipate de complicații procedurale și de revascularizare ar trebui să reflecte vârsta și starea de sănătate a pacientului, nu ratele de complicații din studii randomizate sau date pentru pacienții mai tineri.
- o Timpul de recuperare va fi prelungit cu toate procedurile.

o Depresia trebuie evaluată.

Pentru pacienții cu vârsta peste 80 de ani, datele sunt limitate.

o Recomandările se bazează pe extrapolări de la populații mai tinere și mai puțin bolnave.

o Beneficiile incrementale între terapii sunt mici.

o Deciziile la pacienții cu vârsta peste 75 de ani trebuie individualizate.

Sindroame coronariene acute

Aproximativ 60% dintre internările în spital pentru infarct miocardic acut au loc la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, aproximativ 85% dintre decesele cauzate de infarct miocardic acut la această grupă de vârstă. Dintre pacienții care se prezintă cu angină pectorală instabilă (UA) sau cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI), 35% au peste 75 de ani și 11% au peste 85 de ani. Sexul pacienților care prezintă sindroame coronariene acute (vezi capitolele 52, 53 și 54) se schimbă de la predominant bărbați de vârstă mijlocie, la un număr egal de femei de vârstă mijlocie, între 5 și 7 ani. 84 de ani, la o majoritate feminină peste 80 de ani. Mortalitatea este de cel puțin trei ori mai mare la pacientul cu vârsta mai mare de 85 de ani decât la pacientul cu vârsta mai mică de 65 de ani. Ratele de mortalitate sunt de obicei mai mari la femeile în vârstă decât la bărbații cu IM acut, la fel ca și rezultatele adverse cu trombolitice, fibrinolitice și inhibitori GP IIb/IIIa. Pacienții înscriși în studiile pentru tratamentul infarctului miocardic acut sunt, în general, mai tineri, mai des sunt bărbați și au rate mai scăzute de insuficiență renală și IC comparativ cu pacienții fie din baza de date Medicare, fie din registrele clinice. Pacientul mai în vârstă cu infarct miocardic acut care se prezintă pentru îngrijire în comunitate diferă atât de pacienții vârstnici de vârstă mijlocie, cât și de cei mai tineri și, de asemenea, este substanțial diferit de pacienții foarte selecționați cu vârsta peste 65 de ani înrolați în studiile clinice randomizate.

Diagnostic

Durerea sau disconfortul toracic este cea mai frecventă plângere la pacienții cu vârsta de până la 75 de ani, dar după vârsta de 80 de ani, plângerile de dispnee cresc și de disconfort toracic scad (vezi capitolul 50). Alterarea stării mentale, confuzia și oboseala devin manifestări comune ale IM la cei mai în vârstă pacienți. Edemul pulmonar brusc sau semnele și simptomele neurologice, cum ar fi sincopa sau accidentul vascular cerebral, pot prezenta, de asemenea, caracteristici. Condițiile comorbide noncardiace, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică, boala de reflux gastroesofagian, simptomele musculo-scheletice superioare ale corpului, embolia pulmonară și pneumonia se pot manifesta cu simptome clasice de ischemie cardiacă. De asemenea, ECG este mai probabil să fie nedagnostic (vezi capitolul 12). Simptomele nespecifice și constatările ECG nedagnostice duc la întârzieri în diagnosticarea și implementarea terapiei și evidențiază importanța testării rapide de laborator pentru markerii circulanți ai afectării miocardice.

Tratament

Deciziile de tratament sunt adesea luate în considerare separat pentru IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și sindroamele coronariene acute de UA/NSTEMI (vezi capitolul 53).^{64,65}.

Sindroame coronariene acute de angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST

Dovezile din mai multe studii intervenționale majore recente sugerează un beneficiu al revascularizării invazive precoce pentru pacienții cu sindroame coronariene acute de UA/NSTEMI. Aceste studii au folosit strategii de diagnostic contemporane, incluzând pacienți cu teste pozitive pentru troponine sau alți biomarkeri cardiaci care au inclus pacienți vârstnici „mai tineri” (vârsta medie de obicei <65 ani) cu mai puține afecțiuni comorbide decât cele întâlnite de obicei în practica clinică. cu costul sângerării crescute. Studiul Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes (TIMACS) a inclus pacienți cu vârsta mai mare de 75 de ani și nu a găsit nicio diferență între strategiile invazive precoce și întârziate la pacienții cu risc scăzut sau mediu (după scorul GRACE). Pentru pacienții cu risc mai mare, intervenția precoce a redus efectele cardiovasculare adverse compozite pe termen scurt. O comparație randomizată recentă a strategiei invazive imediate cu intervenția invazivă în ziua următoare la pacienții cu NSTEMI folosind regimuri antiplachetare moderne nu a găsit nicio diferență în vârful troponinelor între cele două strategii la pacienții mai în vârstă sau mai tineri de 75 de ani.⁶⁷ Ratele de deces au fost aceleași cu ambele abordări. Un studiu de registru observațional nu a reușit să găsească un avantaj de supraviețuire cu revascularizarea PCI la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) mai în vârstă de 75 de ani, susținând necesitatea unei precauții continue în aplicarea rezultatelor studiului la toți pacienții mai în vârstă. Ghidurile actuale afirmă că la pacienții stabiliți care prezintă inițial UA/NSTEMI, o strategie inițială conservatoare (invazivă selectivă) poate fi considerată ca opțiune de tratament. Ghidurile recunosc faptul că studiile suplimentare ar putea oferi o bază de dovezi mai puternică pentru o strategie invazivă inițială conservatoare/selectivă la pacienții stabiliți tratați cu terapie medicală intensivă, așa cum a făcut-o pentru pacienții cu angină stabilă (vezi mai devreme). În practica clinică, realitatea este o rată mai scăzută de utilizare a farmacoterapiilor cheie, inclusiv anticoagulate, beta-blocante, clopidogrel și inhibitori GP IIb/IIIa (vezi capitolul 82), în plus față de strategiile invazive timpurii mai puțin agresive la pacienții în vârstă. Este necesară o implementare sporită a farmacoterapiei bazate pe dovezi, cu o atenție sporită selectării corespunzătoare a dozei sau corectării pentru dimensiunea corpului și clearance-ul medicamentului. Agenții individuali, mecanismele de acțiune și liniile directe de dozare sunt discutate în altă parte în această carte (vezi capitolele 50-55 și 82).

Infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST

În general, este de acord că pacienții care se confruntă cu STEMI și care sunt supuși terapiei de reperfuzie în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor au un risc mai scăzut de deces, deși puțini pacienți cu vârsta peste 75 de ani au fost înrolați în studiile care au demonstrat

acest beneficiu (vezi capitolele 51 și 52). Cu excepția prezenței șocului cardiogen, PCI în cadrul ischemiei acute nu s-a demonstrat că conferă un avantaj de supraviețuire la pacienții mai în vârstă, în special la cei mai în vârstă de 75 de ani. Ghidurile actuale ACC/AHA independente de vârstă pentru managementul STEMI recomandă reperfuzia primară cu PCI (cu aspirină și anticoagulare, dar fără fibrinoliză) într-un centru experimentat în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor și în 2 ore de la primul contact medical, ca recomandări de clasa I. linii directe care extind această fereastră în termen de 12 ore de la debutul simptomelor.⁶⁹ Din motivele prezentate anterior, țintele bazate pe timp la persoanele în vârstă cu IM acut pot să nu fie realizabile, în ciuda eforturilor larg răspândite de a reduce timpii de la ușă la balon.

Datele din registrele din centrele PCI arată că timpul de la debutul simptomelor până la prezentarea clinică variază de la 1 la 3,4 ore la cei peste 75 de ani, de la 1 la 4 ore la cei cu vârsta între 75 și 84 de ani și de la 1 la 5 ore la cei peste 85 de ani. Mai mult, întârzierile în terapie legate de PCI cresc de la mai puțin de 1 oră la pacienții mai tineri de 65 de ani cu un IM anterior la aproape 3 ore la pacienții de peste 65 de ani cu infarct nonanterior⁷⁰. PCI a fost procedura utilizată independent de vârstă. Mortalitatea în spital a fost legată de vârstă, iar un avantaj de supraviețuire cu reperfuzie a fost găsit doar pentru cei mai tineri de 75 de ani. Aceste date arată că rezultatele în cadrul comunității nu sunt în prezent paralele cu cele raportate în studiile clinice, iar ghidurile recunosc importanța unei abordări individualizate a reperfuziei.

Probleme suplimentare la vârstnici: riscuri de sângerare

Ratele de sângerare și transfuzii sunt mai mari la pacienții mai în vârstă, în special în cazul administrării incorecte de anticoagulare, agenți antiplachetari și antitrombici, inhibitori GP IIb/IIIa și terapie antiplachetă duală. Cei cu risc crescut de hemoragie intracerebrală includ pacienții cu vârsta peste 75 de ani, femei, afro-americieni, pacienți mai mici (<65 kg la femei și <80 kg pentru bărbați), accident vascular cerebral anterior și tensiune arterială sistolică mai mare de 160 mm Hg. Riscul de sângerare, inclusiv intracerebral, este crescut de aproximativ două ori cu inhibitorii GP IIb/IIIa, crescând la 7,2% pentru eptifibatidă la pacienții cu vârsta peste 80 de ani. Riscul crescut de sângerare cu prasugrel a limitat, în general, utilizarea acestuia la cei mai tineri de 75 de ani și numai la pacienții fără antecedente de atac ischemic tranzitoriu (AIT) sau accident vascular cerebral anterior și cu o greutate mai mare de 60 kg. Reducerea dozelor nu a redus evenimentele de sângerare. Riscurile de sângerare, precum și numărul de rezultate adverse cu PCI sunt mai mari în cadrul procedurilor emergente, pentru pacienții în vârstă, pentru femei și cresc pe parcursul perioadei de vârstă mai înaintată. O parte din riscul crescut de sângerare la populația în vârstă este potențial corectabil, în măsura în care s-a demonstrat că se datorează în parte administrării de doze neadecvat de mari de anticoagulante, precum și agenți fibrinolitici. S-a raportat un entuziasm considerabil cu privire la potențialul de reducere a complicațiilor hemoragice prin utilizarea abordărilor PCI cu artera radială. Experiența SUA cu abordarea radială este în prezent în urmă cu cea a Europei.

Perspectiva actuală

În ciuda morbidității și mortalității crescute în rândul pacienților vârstnici cu sindroame coronariene acute în comparație cu pacienții mai tineri, mortalitatea legată de IM acută ajustată în funcție de risc în Statele Unite a scăzut din 1995 până în 2006 în populația Medicare. Terapii la pacienții mai în vârstă decât la cei mai tineri. Morbiditatea pe termen scurt poate fi redusă și mai mult cu o atenție sporită acordată dozării medicamentelor și prevenirii efectelor adverse ale managementului medical intensiv și intervențional. Terapia pentru pacientul în vârstă cu sindrom coronarian acut ar trebui să fie individualizată cu opțiuni terapeutice luând în considerare starea medicală și cognitivă, speranța de viață anticipată și preferințele pacientului sau familiei și cu strategii invazive timpurii îndreptate către grupurile cu risc ridicat care pot avea cel mai mare beneficiu. Găsirea echilibrului adecvat între beneficiul și riscul terapiilor agresive pentru a maximiza rezultatul clinic net pentru pacientul vârstnic cu SCA rămâne o provocare.

Post-infarct miocardic

Medicamente

Administrarea aspirinei, beta-blocantelor, inhibitorilor ECA sau BRA la pacienții cu disfuncție VS și a medicamentelor hipolipemiante pentru pacientul post-IM se bazează pe datele din studiile clinice care arată beneficii în populațiile care au inclus persoane în vârstă. Cu avertismentul de a ajusta doza pentru vârstă și starea renală, recomandările sunt aceleași ca la pacienții mai tineri. Excepție este eplerenona, care nu conferă beneficii pacienților cu vârsta peste 65 de ani cu IC după un IM. Considerații suplimentare care pot fi unice pentru pacientul vârstnic post-IM sunt utilizarea de antidepressive și terapia de substituție hormonală.

Depresia afectează 10% dintre persoanele în vârstă care locuiesc în comunitate (vezi capitolul 86). Prevalența depresiei majore în rândul pacienților care au suferit un IM este estimată la 20% până la 30% și până la 50% pot prezenta simptome de depresie. Depresia și un nivel scăzut de suport social perceput sunt asociate cu morbiditate și mortalitate cardiacă crescută la pacienții post-IM și la pacienții supuși CABG. Screening-ul trebuie efectuat folosind fie un test simplu cu două întrebări, urmat de o evaluare suplimentară pentru pacienții cu răspunsuri care sugerează prezența depresiei, instrumentul de screening al chestionarului cu auto-raportare pentru sănătatea pacientului cu nouă itemi (la pacienții alfabetizați) sau screening-ul depresiei geriatrice. Intervențiile de consiliere pot fi benefice, iar studiile de terapie cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) au arătat un efect benefic fie asupra evenimentelor cardiace și mortalității (poate ca urmare a proprietăților antiplachetare), fie asupra calității vieții și a funcției generale, în special la pacienții cu antecedente de depresie. Hiponatremia poate apărea cu ISRS, iar efectele antiplachetare ale ISRS pot crește riscul de sângerare atunci când acești agenți sunt utilizați în asociere cu warfarină, heparine sau aspirină sau la pacienții cu defecte trombocitare ereditare. Fluoxetina SSRI de prima generație prezintă un risc crescut de sincopă la pacienții vârstnici.

Studiile randomizate ale terapiilor multiple de substituție hormonală au arătat lipsa generală a beneficiului în morbiditatea sau mortalitatea cardiovasculară și potențialul rău la femeile aflate în postmenopauză⁷⁵. Nici estrogenul, estrogenul plus progesteron, raloxifenul și nici tamoxifenul nu pot fi recomandate pentru prevenirea sau tratamentul bolilor cardiovasculare.

Programe de reabilitare

Fezabilitatea și îmbunătățirea intervențiilor cu exerciții fizice au fost demonstrate pentru persoanele în vârstă, inclusiv pentru persoanele în vârstă fragile. Reabilitarea cardiacă tradițională încorporează antrenamentul fizic în plus față de educarea și consilierea pacientului⁷⁶ (vezi capitolul 47). Reabilitarea tradițională în centrele clinice implică costuri, timp de călătorie și necesită transport care poate limita participarea unor persoane în vârstă. O revizuire Cochrane recentă a datelor din 12 studii randomizate a comparat eficacitatea reabilitării la domiciliu față de reabilitarea cardiacă supravegheată la centru.

Boala arterei carotide/accident vascular cerebral

Prevalență/Incidență. Accidentul vascular cerebral este a treia cauză de deces și cea mai frecventă cauză de dizabilitate majoră a adulților în Statele Unite (vezi capitolul 59). Riscul de accident vascular cerebral crește odată cu vârsta și se dublează pentru fiecare deceniu după vârsta de 55 de ani. Datele Framingham estimează probabilitatea de accident vascular cerebral pe 10 ani la 11% la bărbați la vârsta de 65 de ani și la 7% la femeile de 65 de ani. La 80 de ani, probabilitatea crește la 22% și, respectiv, la 24% pentru bărbați și femei. După vârsta de 85 de ani, femeile prezintă un risc mai mare decât bărbații. Stenoza carotidiană este responsabilă pentru aproximativ 15% până la 25% din accidente vasculare cerebrale, iar fibrilația atrială pentru aproximativ 15%. Deși AIT semnalează un risc ridicat de accident vascular cerebral pe termen scurt, cu cel mai mare risc aparent într-o săptămână, 70% dintre accidentele vasculare cerebrale sunt primele evenimente, subliniind importanța prevenției primare și a tratamentului factorilor de risc. Factori de risc modificabili pentru noncardioembolici

accidentul vascular cerebral ischemic sau AIT la persoanele în vârstă sunt hipertensiunea arterială, diabetul, fumatul și fumatul pasiv, hiperlipidemia, lipsa activității fizice, tratamentul inadecvat al fibrilației atriale, boala arterei carotide, IC, administrarea de estrogen la femeile aflate în postmenopauză și apneea în somn (vezi capitolul 75).

Diagnostic

ATAC ISCHEMIC TRANZITOR. Diagnosticul tradițional de TIA a fost ca un episod de afectare neurologică tranzitorie, de obicei bazat pe istoricul clinic. Studiile CT de înaltă rezoluție și imagistica prin rezonanță magnetică ponderată prin difuzie (RMN) au demonstrat că 15% până la 50% din episoadele ischemice cu simptome care durează mai puțin de 24 de ore sunt asociate cu noul infarct cerebral. În prezent, AIT este definit ca „un episod tranzitoriu de disfuncție neurologică cauzată de ischemie focală a creierului sau a retinei fără dovezi de infarct acut”, fără limită de timp pentru

durata simptomelor.78 Accidentul vascular cerebral ischemic este definit ca infarct al țesutului sistemului nervos central.

AVC. O față „deformată”, un braț slab și o vorbire confuză care necesită asistență medicală imediată („urgență de timp”) – componentele mnemonicului față-braț-vorbire-timp (FAST) – sunt cele mai frecvente semne de avertizare ale accidentului vascular cerebral. <http://nihss-english.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx>) (a se vedea capitolul 59) și triaj rapid la neuroimaging. Imagistica cerebrală este utilizată pentru a ghida selecția intervențiilor acute. Centrele specializate și/sau certificate pentru AVC oferă cea mai bună oportunitate de îngrijire optimă pentru pacienții vârstnici susceptibili de a avea boli multiorganice și tipuri complexe de AVC.79 Aproximativ 40% dintre americani locuiesc în zone care nu au acces direct la un centru cuprinzător de gestionare a AVC, iar utilizarea telemedicinei (numită și teleaccident vascular cerebral) pentru a se conecta la centrele de AVC și a extinde îngrijirea experților pentru AVC este parte din ghidurile actuale pentru AVC8.

Tratament

Managementul accidentului vascular cerebral acut

Activatorul de plasminogen tisular recombinant intravenos (rt-PA) este singura terapie medicală aprobată de FDA dovedită că reduce efectele unui accident vascular cerebral ischemic.80 Este important, în ciuda dovezilor de perfuzie îmbunătățită prin abordări endovasculare, două studii randomizate mari nu au arătat niciun avantaj clinic al abordărilor endovasculare, de la trombo-PA mecanică tromboliză intra-arterială sau mecanică. recuperarea singur sau în combinație cu administrarea intravenoasă de rt-PA față de administrarea intravenoasă de rt-PA.81,82 În studiul european, o tendință de favorizare a rt-PA intravenoasă a fost observată la pacienții cu vârsta peste 67 de ani ($P = 0,054$).82 Tromboliza cu rt-PA este recomandată la pacienții cu AVC ischemic, care pot avea un deficit neurologic măsurat într-un interval de ore de până la 20 de ore. debutul accidentului vascular cerebral. Ca și în cazul reperfuziei inimii cu sindroame coronariene acute, cu cât se realizează mai devreme acea reperfuzie, cu atât rezultatele sunt mai bune.83 Timpul de debut al accidentului vascular cerebral este definit ca ultima dată la care pacientul a fost cunoscut/asistat ca fiind normal. Scopul trombolizei este un timp de la ușă la ac de mai puțin de 60 de minute de la sosirea la spital.80 Precedentele de reglementare stabilite de FDA și Departamentul de Sănătate și Servicii Umane și de către Asociația Medicală Mondială susțin utilizarea rt-PA intravenoasă la pacienții fără capacitate atunci când o formă alternativă de consimțământ nu poate fi obținută în fereastra de tratament. Ghidurile au extins intervalul de timp pentru administrarea rt-PA de la 3 ore la 4,5 ore de la debutul simptomelor de AVC, cu excepția pacienților cu vârsta mai mare de 80 de ani, a celor care iau anticoagulate orale indiferent de raportul internațional normalizat (INR), a celor cu un nivel inițial de NIHSS peste 25, a celor cu dovezi imagistice de leziune ischemică (MCA) sau a celor cu o treime din artera medie, care implică mai mult decât o treime din artera cerebrală. antecedente atât de accident vascular cerebral, cât și de diabet zaharat.

Extinderea la 4,5 ore după debutul accidentului vascular cerebral a fost aprobată de Agenția Europeană pentru Medicamente, dar a fost respinsă de FDA.⁸⁰ Un studiu european recent în care aproximativ jumătate dintre pacienți aveau mai mult de 80 de ani a demonstrat scăderea mortalității pe termen lung și beneficiile funcționale ale rt-PA administrate în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor, dar cu un număr mai mare de administrare intra-cerebrală precoce.

Considerații și contraindicații cu activatorul de plasminogen tisular recombinant

Tensiunea arterială sistolică persistentă peste 185 mm Hg și tensiunea arterială diastolică peste 110 mm Hg sunt contraindicații, la fel ca și traumatisme recente, intervenții chirurgicale, IM, sângerare activă, trombocite scăzute, hemoragie intracraniană anterioară sau sugestie de hemoragie subarahnoidiană și anticoagularea cu agenți tradiționali. Tratamentul prudent cu rt-PA poate fi inițiat la pacienții la care antecedentele sau un test ușor disponibil sugerează că nu există efecte anticoagulante substanțiale actuale ale inhibitorului direct de trombină dabigatran⁸⁰ sau apixaban, dar ar trebui să fie similar. Singurul rezultat de laborator necesar înainte de terapia fibrinolitica este determinarea glucozei pentru a exclude hipoglicemia (glucoză <50 mg/dL). Transformarea hemoragică simptomatică a infarctului după administrarea de rt-PA apare la 5,2% dintre pacienți, dar poate fi redusă printr-o selecție adecvată a pacientului. Tromboliza intra-arterială este o opțiune pentru pacienții selectați gestionați într-un centru de AVC cu experiență, cu acces imediat la angiografie cerebrală și intervenționiști calificați. Consensul tot mai mare susține că managementul tensiunii arteriale ar trebui să evite hipotensiunea arterială și să fie „permisivă” a tensiunii arteriale până la niveluri între 180 și 220 mm Hg sistolică și sub 120 mm Hg diastolică, dar cu tensiunea arterială sistolică mai mică de 185 mm Hg înainte și în timpul terapiei trombolitice. Când se tratează hipertensiunea arterială, se recomandă administrarea intravenoasă și/sau agenții cu acțiune scurtă. Datele și ghidurile susțin administrarea de 325 mg de aspirină în 24 până la 48 de ore de la accidentul vascular cerebral pentru majoritatea pacienților (nu în 24 de ore de la rt-PA intravenos și administrată pe cale rectală dacă disfagia este o problemă), dar nu anticoagularea precoce, inhibitorii de trombină, clopidogrel sau receptorii GP IIb/IIIa combinați în afara cadrului de terapie farmacologică a clinicii, regimului trivascular sau inhibitori trivasculari. proceduri.⁸⁰ Pentru pacienții care iau deja statine în momentul declanșării accidentului vascular cerebral ischemic, continuarea terapiei cu statine este rezonabilă.

Managementul accidentului vascular cerebral ar trebui să includă evaluarea deglutiției și a nutriției, inițierea timpurie a terapiei de reabilitare, programul activ de prevenire a accidentului vascular cerebral secundar și prevenirea proactivă a trombilor venosi. Evaluarea și tratamentul depresiei sunt de asemenea recomandate. Un progres important a fost demonstrația că programele de reabilitare la domiciliu, inclusiv programele de telemedicină, pot obține rezultate egale cu cele cu programe de reabilitare pentru pacienți internați și că înscrierea în reabilitare la 6 luni după evenimente poate duce în continuare la

îmbunătățiri, potențial creșterea numărului de pacienți care pot beneficia de reabilitare. AVC-urile de trunchi cerebral pot fi candidate pentru îngrijiri paliative.

Prevenirea

Prevenția secundară și primară vizează factorii de risc modificabili.⁸⁶ Recomandările bazate pe dovezi sunt pentru terapia antiplachetă la pacienții cu accident vascular cerebral anterior, AIT sau IM și pentru anticoagularea la pacienții cu fibrilație atrială (vezi capitolul 38). Studiile clinice cu un număr limitat de pacienți vârstnici și excluzându-i pe cei „foarte bătrâni” au demonstrat, de asemenea, că reducerea colesterolului LDL reduce riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu boli cardiovasculare sau cu factori majori de risc cardiovascular și la pacienții cu accident vascular cerebral anterior. Renunțarea la fumat și evitarea fumatului pasiv și a terapiei cu estrogeni, controlul greutății, limitarea consumului de alcool și creșterea activității sunt, de asemenea, componente ale unei strategii preventive.

Terapie medicală

MEDICAMENTE ANTIPLACHETERE. Terapia antiplachetă este standard după un accident vascular cerebral, indiferent de vârsta pacientului. În acest moment, aspirina (50 până la 325 mg/zi), aspirina plus dipiridamol cu eliberare prelungită și monoterapia cu clopidogrel sunt considerate opțiuni pentru prevenirea secundară la pacienții cu AVC ischemic noncardioembolic sau AIT. Combinația de aspirină și dipiridamol cu eliberare prelungită previne puțin mai multe accidente vasculare cerebrale decât placebo sau acidul acetilsalicilic (ASA, aspirina)

singur, dar conferă o mai mare intoleranță gastrointestinală (GI), dureri de cap, cost și întreruperea medicamentului. O comparație directă a aspirinei în doză mică și a dipiridamolului cu eliberare prelungită cu clopidogrel a găsit rate similare de accident vascular cerebral recurent cu oricare dintre regimurile la pacienții cu vârsta între 65 și 75 de ani, precum și la cei peste 75 de ani.⁸⁷ Efectele secundare care au dus la întreruperea tratamentului (dureri de cap, în special; cu clopidogrel, deși s-a găsit o rată neașteptat de mai scăzută a insuficienței cardiace noi sau agravate la aspirina plus dipiridamol. Combinarea AAS și clopidogrel nu are niciun beneficiu aditiv pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, dar crește semnificativ sângerarea moderată și majoră și nu este recomandată. Warfarina nu are niciun avantaj față de aspirina. Complicațiile hemoragice sunt mai frecvente la pacienții mai în vârstă decât la pacienții mai tineri. Nu s-a observat o relație doză-răspuns pentru efectele protectoare ale aspirinei (în doze de 50 până la 1000 mg/zi), dar dozele mai mari cresc riscul de sângerare, de aceea se recomandă doze mai mici începând de la 50 mg/zi pentru pacientul în vârstă. Toleranța pacientului, ușurința în utilizare, costul (cel mai mare cu clopidogrel) și bolile sau procedurile concomitente ar trebui să ghideze alegerea agentului antiplachetar.

ANTICOAGULANTE. Warfarina nu este recomandată, cu excepția pacienților cu accident vascular cerebral tromboembolic (vezi capitolele 59 și 82 pentru

considerente despre warfarină). Pentru pacienții vârstnici cu fibrilație atrială și accident vascular cerebral sau AIT, riscul ulterior de accident vascular cerebral ischemic este mare și, în ciuda unui risc mai mare de sângerare, beneficiul general este observat cu warfarina. Agenții orali mai noi au fost utilizați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială cu dabigatran și rivaroxiban neinferior warfarinei și apixaban potențial superior warfarinei (vezi secțiunea despre fibrilația atrială). Adesea, dozele trebuie reduse la pacienții în vârstă. Dezavantajele agenților mai noi sunt costul și riscul crescut de sângerare la pacienții mai în vârstă, fără agenți inversori disponibili în prezent.

MEDICAMENTE HIPOGRAFICE. Pentru pacienții cu AVC ischemic aterosclerotic sau AIT și fără CAD cunoscut, se consideră rezonabil să se țină o reducere de cel puțin 50% a colesterolului LDL sau un nivel țintă al colesterolului LDL mai mic de 70 mg/dL. necesită ani de administrare. Scăderea lipidemiei agresivă poate fi susținută cu fermitate numai pentru pacienții vârstnici mai tineri cu accident vascular cerebral și/sau cei cu o speranță de viață de cel puțin 4 până la 5 ani și cei cu alte indicații pentru scăderea lipidelor.

ANTIHIPERTENSIVE. Terapia antihipertensivă este recomandată tuturor pacienților care trec din perioada hiperacută. Ținta optimă a tensiunii arteriale și regimurile de medicamente pentru pacienții în vârstă sunt incerte, iar alegerea agentului (agenților) trebuie să se bazeze pe caracteristicile individuale ale pacientului și pe stările comorbide (vezi secțiunea anterioară despre Hipertensiune arterială și capitolul 44).

Abordări chirurgicale și endovasculare

Studiile au demonstrat că endarterectomia carotidiană la pacienții cu stenoză de arteră carotidă internă de 70% până la 99%, cu simptome atribuibile stenozei, este sigură și poate reduce riscul de accident vascular cerebral ipsilateral. 76-9). Beneficiul chirurgical este cel mai mare la cei cu stenoză mai severă și la cei cu vârsta mai mare de 70 până la 75 de ani. Beneficiul este mai puțin sigur cu stenoza de 50% până la 69%, iar cu blocaj de mai puțin de 50%, nu există nicio indicație pentru revascularizarea carotidiană. Ghidurile susțin intervenția chirurgicală pentru pacienții cu AIT recent sau accident vascular cerebral ischemic și stenoză de arteră carotidă ipsilaterală severă (70% până la 99%), dacă riscul de morbiditate și mortalitate perioperatorie este estimat la mai puțin de 6%.⁸⁶ Momentul intervenției chirurgicale rămâne o chestiune de dezbatere, dar evoluția este că paradigma mai devreme după intervenția chirurgicală este mai bine considerată în ultima săptămână.

La pacienții cu vârsta medie de 69 de ani și stenoză carotidiană (>50% la angiografie, >70% la ultrasunete sau angiografie computerizată, sau angiografie prin rezonanță magnetică efectuată dacă stenoza la ultrasonografie a fost de 50% până la 69%), recenta revascularizare carotidiană Endarterectomie a găsit riscul de perioperatorie trilaterală (CREST) $3,2\% \pm 0,7\%$ la pacienții simptomatici și riscul de orice accident vascular cerebral, IM sau deces este de $5,4\% \pm 0,9\%$. Riscul cumulativ de accident vascular cerebral la 4 ani a

fost de $6,4\% \pm 1,1\%$, iar $8,4\% \pm 1,2\%$ au avut un obiectiv combinat de accident vascular cerebral, IM sau deces. Riscurile perioperatorii la pacienții asimptomatici au fost de $1,4\% \pm 0,5\%$ pentru AVC și $3,6\% \pm 0,8\%$ pentru AVC combinat, IM sau deces perioperator. Rata cumulativă de accident vascular cerebral la 4 ani a fost de $2,7\% \pm 0,8\%$, cu accident vascular cerebral, IM sau deces în $4,9\% \pm 1\%$. Două studii mari anterioare cuprinzând pacienți asimptomatici foarte selecționați au arătat un beneficiu marginal sau modest în prevenirea accidentului vascular cerebral (risc redus de la 2% la 1%/an) cu endarterectomia carotidiană și au sugerat lipsa beneficiului general al endarterectomiei carotide la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, posibil din cauza mortalității cauzate de alte boli. Deoarece terapia medicală modernă agresivă prezintă un risc anual de accident vascular cerebral de 0,5% la pacienții asimptomatici cu stenoză carotidiană semnificativă⁹⁰⁻⁹², revascularizarea nu este recomandată la pacienții asimptomatici decât dacă este prezentă anatomie sau placă cu risc ridicat pentru a identifica subgrupurile cu risc crescut de accident vascular cerebral. Regimurile medicale agresive trebuie să însoțească intervențiile chirurgicale și să fie continuate postoperator.

Endarterectomia carotidiană în comparație cu angioplastia cu balon al arterei carotide și stentarea cu protecție

Atât tehnicile chirurgicale, cât și cele endovasculare au evoluat în timp, cu scăderea riscului de accident vascular cerebral după fiecare procedură (vezi Fig. 76-8). Studiile clinice randomizate și registrele prospective au comparat rezultatele endarterectomiei carotide cu cele ale stentării arterei carotide cu protecție. Recentul studiu CREST mare a constatat că intervenția chirurgicală este asociată cu mai puține accidente vasculare cerebrale și decese periprocedurale, precum și cu o calitate mai bună a vieții decât stentarea cu dispozitive de protecție și cu diferențe persistente în evenimentele de accident vascular cerebral la 4 ani și rate de supraviețuire generală similare.⁹³ Au existat puțin mai multe IM periprocedurale cu intervenția chirurgicală. Obiectivele secundare prespecificate au examinat efectele vârstei și sexului. Vârsta a avut o interacțiune semnificativă cu efectele tratamentului, dar sexul nu. Mai exact, pentru pacienții cu vârsta peste 70 de ani, endarterectomia carotidiană a avut o eficacitate mai mare, în timp ce grupurile mai tinere au avut rezultate mai bune cu stentarea. O analiză comună a trei studii europene care compară endarterectomia carotidiană cu stentarea arterei carotide a confirmat superioritatea intervenției chirurgicale față de stentarea în prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu vârsta peste 70 de ani, cu un risc de două ori mai mare de accident vascular cerebral cu stentare. Pacient cu stenoză carotidiană de cel puțin 70% și contraindicații la intervenție chirurgicală când riscurile procedurale nu depășesc limitele acceptabile de 6% definite pentru endarterectomia carotidiană. Costurile pentru angioplastia carotidiană și stentarea în prezent sunt rambursate de CMS numai pentru pacienții cu boală simptomatică a arterei carotide care prezintă un risc ridicat de intervenție chirurgicală. Chirurgia bypass extracranian-intracranian nu prezintă avantaje față de endarterectomia carotidiană și nici nu s-a demonstrat că intervenția chirurgicală pentru ocluzia totală a carotidei conferă beneficii.

Perspectivă clinică

Terapia medicală intensivă modernă agresivă a redus riscul de accident vascular cerebral de la 2% pe an observat în anii 1990 până la mijlocul anilor 2000 la aproximativ 0,5%/an la pacienții asimptomatici cu stenoză carotidiană. pacienți asimptomatici în CREST (4,5% și 2,7%, respectiv).⁹² Intervențiile pe artera carotidiană ar trebui luate în considerare în primul rând pentru pacienții cu boală simptomatică sau leziuni severe cu risc ridicat cu endarterectomie carotidiană care au rezultate mai bune pe termen lung la pacienții mai în vârstă. Pentru accidentul vascular cerebral acut, nu există niciun avantaj al abordărilor endovasculare, inclusiv îndepărtarea cheagurilor, față de rt-PA intravenos.

Tabelul 76-10 rezumă abordarea generală a pacientului în vârstă cu AVC.

Boala arterială periferică

(Vezi capitolele 57 și 58)

Prevalența și Incidența. Boala arterială periferică este termenul clinic folosit pentru a desemna boala stenotică, ocluzivă și anevrismală a

aorta și arterele sale ramificate, exclusiv arterele coronare.⁹⁵ Folosind indicele gleznă-brahial pentru a identifica boala arterelor periferice ale extremităților inferioare, NHANES a constatat că prevalența brută a bolii arterelor periferice la adulții americani neinstituționalizați în vârstă de 60 de ani și peste este de 11,6%. Prevalența a fost mai mare la persoanele cu vârsta de 80 și peste (23,2%) și 70 - 79 (12,5%) decât la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani. Prevalența este mai mare la bărbații de culoare nehispanică (19,2%) și la femeile (19,3%) și la femeile mexicano-americane (15,6%) decât la bărbații albi (12,1%) și la femeile (11,3%). Pacienții cu boală aterosclerotică cunoscută a arterei coronariene, carotide sau renale sunt susceptibili de a avea concomitent boală arterială periferică a extremităților inferioare. Factorii de risc sunt fumatul, vârsta, diabetul, dislipidemia, hipertensiunea arterială și hiperhomocisteinemia și, eventual, proteina C reactivă crescută. După vârsta de 70 de ani, doar vârsta este un factor de risc. Indicele gleznă-brahial scăzut este asociat cu niveluri mai scăzute de activitate fizică și deficiență funcțională și rate mai rapide de declin funcțional în timp, comparativ cu persoanele fără boală arterială periferică, în special în anduranța la mers. La pacienții cu boală arterială periferică, riscul relativ de deces din cauze cardiovasculare este aproximativ egal cu cel la pacienții cu boală coronariană sau cerebrovasculară.

Diagnostic

Claudicația intermitentă este simptomul prezent la aproximativ o treime dintre pacienți, în timp ce mai mult de jumătate dintre pacienții cu indice anormal de gleznă-brahie au disconfort „atipic” la nivelul picioarelor. Între 20% și 30% dintre pacienții cu boală arterială periferică sunt asimptomatici. Pacienții pot descrie mai puține simptome legate de boala arterelor periferice, deoarece evită activitățile care precipită simptomele. Screening-ul pentru boala arterială periferică cu indicele gleznă-brahial este recomandat la toți pacienții

cu vârsta peste 65 de ani, la pacienții cu simptome ale picioarelor la efort și la cei cu răni nevindecătoare.⁹⁶ La pacienții cu simptome de claudicație intermitentă și index normal glezna-brahial în repaus, măsurarea după efort poate fi de ajutor. La pacienții cu insuficiență funcțională, răspunsul insuficient la terapii și lipsa altor boli care ar limita activitatea, presiunile segmentare, înregistrarea volumului pulsului sau analiza Doppler a formei de undă sau indexul glezne-brahial cu imagistica cu ultrasunete duplex pot ajuta la evaluarea opțiunilor terapeutice ulterioare. Se pare că doar aproximativ o pătrime dintre pacienții cu claudicație intermitentă se vor deteriora semnificativ, deși timpul de mers măsurat scade progresiv în timp. Semnele ischemiei acute ale membrelor necesită evaluare.

Tratament

Terapie medicală

Terapia inițială include renunțarea la fumat, terapia antiplachetă la pacienții simptomatici^{96,97} (www.nice.org.uk ghiduri) și programe de antrenament formale sau la domiciliu care au demonstrat îmbunătățiri ale timpilor de mers la pacienții mai în vârstă.^{98,99} Scăderea în greutate la pacienții supraponderali poate ameliora simptomele și afectarea mersului. Aspirina (75 până la 325 mg/zi) sau clopidogrelul (75 mg/zi) nu vor ameliora claudicația, dar pot reduce riscul de evenimente cardiovasculare, progresia lentă a bolii și pot îmbunătăți rezultatele procedurilor de revascularizare. Cilostazolul are cele mai bune dovezi pentru beneficiul tratamentului la pacienții cu claudicație și se recomandă un curs de 3 până la 6 luni ca farmacoterapie de primă linie, cu excepția pacientului cu IC. Pentoxifilina este un agent alternativ de linia a doua care poate fi utilizat la pacienții cu IC, dar are o utilitate clinică mai mică și necesită o doză de trei ori pe zi. Naftidrofurilul în formulare orală este disponibil în mai multe țări europene, iar meta-analizele și ghidurile internaționale susțin utilizarea acestuia ca adaos la regimul medical la pacienții care rămân simptomatici (ghidurile www.nice.org.uk). Pentru a reduce riscul general de mortalitate și progresia lentă a bolii, diabetul zaharat, nivelurile crescute de lipide și alți factori de risc cardiovascular, cum ar fi hipertensiunea arterială, ar trebui tratați cu ținte ajustate în funcție de vârstă. Prostanoizii la pacienții simptomatici care nu pot sau nu doresc să respecte terapia cu exerciții fizice și programele de renunțare la fumat pot îmbunătăți timpul de mers pe jos, dar lipsesc date definitive. Suplimentele alimentare și terapia de chelare nu sunt recomandate. Îngrijirea multidisciplinară poate ajuta la evitarea pierderii membrelor la pacienții cu ischemie critică a membrelor.

Considerații suplimentare la pacientul în vârstă

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare în cazul terapiei duale antiplachetare, iar beneficiile terapiei duale antiplachetare la pacienții vârstnici tratați medical cu boală arterială periferică nu au fost demonstrate. În mod similar, warfarina adăugată la terapia antiplachetă nu este recomandată din cauza riscului crescut de sângerare și a lipsei de beneficii aditive.¹⁰⁰ Scăderea senzației rezultate din vârstă,

tulburări cognitive, neuropatie sau diabet, risc crescut de leziuni cutanate din cauza unor traumatisme minore odată cu vârsta și scăderea vederii cresc șansa de a lipsi semnele precoce ale membrelor critice la pacienții vârstnici. Pacientul cu boală arterială periferică și/sau îngrijitorii trebuie să fie educați cu privire la igiena membrelor, examinări frecvente și raportare timpurie

TABELUL 76-10 Abordarea pacientului în vârstă cu AVC

Prevenția primară este cheia.

o Tratați hipertensiunea, diabetul, fumatul, inactivitatea fizică, creșterea lipidelor, obezitatea și apneea în somn; limitarea consumului de alcool; și evitați consumul de estrogen.

o Se anticoagula pacienții cu fibrilație atrială (în absența contraindicațiilor).

Cu accident vascular cerebral acut:

o Evaluați și tratați rapid la un centru de îngrijire de urgență pentru AVC sau cu asistența de telemedicină a unui centru de AVC.

o Utilizați scale de evaluare a accidentului vascular cerebral și neuroimagică pentru diagnostic și pentru a ghida terapia.

o T-PA recombinant poate fi administrat în decurs de 3 ore anumitor pacienți vârstnici.

o Tensiunea arterială trebuie controlată la sistolice <180 mm Hg înainte și în timpul rt-PA.

o Dacă nu se utilizează rt-PA, controlul permisiv al tensiunii arteriale (sistolic până la 220 mm Hg, diastolic până la 120 mm Hg) este adecvat în absența ischemiei cardiace sau a sângerării intracerebrale.

Aspirina (325 mg) se administrează în decurs de 24 până la 48 de ore, dar nu în 24 de ore de la rt-PA.

Utilizați heparină cu greutate moleculară mică sau heparinoide pentru prevenirea TVP, TEV și PE, cu ajustarea dozei pentru mărime și clearance-ul renal.

Evaluează înghițirea și asigură nutriție.

Tratați hipertermia.

Anticoagularea, inhibitorii de trombină și fibrinoliticele nu sunt recomandate.

Chirurgia, dar nu revascularizarea endovasculară, poate fi efectuată în siguranță devreme după accident vascular cerebral la pacienții selectați.

Inițiați reabilitarea din timp.

Evaluați și tratați depresia.

Prevenție secundară

o Antiplachetare: AAS (la doze mai mici), AAS plus dipiridamol cu eliberare prelungită sau clopidogrel

- Nu este recomandată combinarea AAS cu clopidogrel, antitrombină sau anticoagulante.

o Luați în considerare anticoagularea (warfarină, trombină directă sau inhibitori ai factorului 10) pentru pacienții cu accidente vasculare cerebrale de origine tromboembolică sau fibrilație atrială.

o Scăderea lipidelor cu o statină la cei cu speranță de viață anticipată de cel puțin 3 ani.

o Luați în considerare scăderea agresivă a lipidelor la nivel individual.

Revascularizarea carotidiană:

o Endartectomia carotidiană are avantaje dovedite față de stentarea arterei carotide pentru pacienții cu vârsta peste 70 de ani în centre cu rate scăzute de mortalitate

o Stentarea arterei carotide cu dispozitive de protecție ar trebui luată în considerare numai pentru un număr foarte limitat de pacienți cu simptome care nu sunt candidați la intervenții chirurgicale.

ASA = acid acetilsalicilic [aspirina]; TVP = tromboză venoasă profundă; PE = embolie pulmonară; TEV = tromboembolism venos.

de leziuni, iar profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să inspecteze membrele ca parte de rutină a îngrijirii clinice.

Revascularizare

Revascularizarea poate fi efectuată folosind tehnici endovasculare sau chirurgicale pentru pacienții cu răspunsuri inacceptabile la modificări farmacologice sau ale stilului de viață, limitarea handicapului sau cu ischemie critică a membrelor. Din ce în ce mai mult, procedura aleasă este angioplastia transluminală percutanată cu sau fără stenting metalic pentru intervenții aortoiliace, femoropoplitee și sub genunchi.¹⁰¹ Avantajele și dezavantajele sistemelor mai noi cu balon și stent, grefe și aterectomie nu sunt abordate în prezent în ghiduri, dar au fost, de asemenea, revizuite recent și în capitolele 1085. Deciziile de revascularizare ar trebui să se bazeze pe simptome, răspunsuri la terapii, afecțiuni comorbide, calitatea vieții și recunoașterea unei morbidități mai mari și a unor timpuri mai lungi de recuperare chirurgicală la pacienții mai în vârstă, precum și pe rezultatele morbidității și mortalității operatorului și a speranței de viață estimate a pacientului. Pentru pacienții cu boală arterială periferică simptomatică și ischemie critică a piciorului/durere în repaus, care nu sunt candidați pentru intervenție vasculară, prostanoizii pot fi benefice.

TABELUL 76-11 Abordarea pacientului în vârstă cu boală arterială periferică

Evaluarea amănunțită a picioarelor trebuie inclusă în examinările clinice pentru toți pacienții în vârstă.

o Pacienții cu scăderea senzației sau cu risc de dezvoltare a leziunilor ar trebui să fie îndrumați către specialiști în îngrijirea picioarelor.

Screeningul indexului glezne-brahial este recomandat pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Factorii de risc cardiovascular trebuie tratați agresiv la pacienții asimptomatici cu index gleznă-brahial anormal.

Medicamentele antiagregante plachetare și programele de exerciții fizice bazate pe mers sunt recomandate pacienților simptomatici:

o Cilostazolul (cu excepția pacienților cu IC) poate ameliora simptomele.

Revascularizarea este o opțiune pentru pacientul cu simptome inacceptabile sau un membru cu risc.

o Poate fi utilizată fie PCI cu sau fără plasarea de stent, fie intervenția chirurgicală de bypass.

o Pentru ambele strategii, managementul de urmărire ar trebui să includă terapia antiplachetă, eforturi agresive de reducere a riscului cardiovascular și programe de exerciții fizice.

Ischemia acută a membrelor trebuie tratată cu reperfuzie:

o Trombolitice sau intervenții chirurgicale intra-arteriale bazate pe durata ischemiei, severitatea și locațiile leziunilor și istoricul intervențiilor anterioare, speranța de viață și preferințele pacientului și experiența operatorului.

o Reducerea riscului cardiovascular, antiplachetare, renunțarea la fumat și programele de exerciții fizice sunt continuate după obținerea reperfuziei.

Morbiditatea și mortalitatea cu revascularizare cresc cu vârsta, iar timpii de recuperare pot fi prelungiți.

o Mortalitatea este cea mai mare în cazul ischemiei critice sau al salvării membrelor.

Pentru ischemia acută a membrelor, timpul până la diagnostic și inițierea tratamentului pentru restabilirea fluxului sanguin este invers legat de rezultatul de succes. Liniile directoare susțin în prezent terapia de reperfuzie cu tromboliza intra-arterială (rt-PA sau urokinază) sau intervenția chirurgicală în detrimentul fără reperfuzie și favorizează intervenția chirurgicală față de tromboliza intra-arterială pentru un membru imediat

amenințat sau ocluzie cu o durată mai mare de 2 săptămâni.^{97,102} stent într-un vas proximal unui membru viabil sau marginal amenințat.¹⁰² Abordările chirurgicale pot avea un avantaj la pacientul cu speranță de viață mai mare de 2 ani care prezintă ischemie a extremităților inferioare care amenință membrele.⁹⁶

Tabelul 76-11 prezintă abordarea generală a pacientului în vârstă cu boală arterială periferică a extremităților inferioare. Boala aortei este discutată în capitolul 57.

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

(Vezi capitolele 23 până la 29)

Prevalența și Incidența. IC a devenit în primul rând o tulburare a vârstnicilor. IC contribuie la cel puțin 20% din internările în spital ale pacienților cu vârsta mai mare de 65 de ani, aproximativ trei sferturi din spitalizările IC apar la pacienții cu vârsta peste 65 de ani și mai mult de 85% din decesele IC apar la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani. IC este auto-raportată de 0,1% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 de ani, de aproximativ 4% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani și de aproximativ 6% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 75 și 105 ani. În Studiul de Sănătate Cardiovasculară al subiecților independenți care locuiesc în comunitate cu vârsta cuprinsă între 66 și 103 ani, incidența a crescut de la 10,6/1000 persoane-ani la participanții cu vârsta cuprinsă între 65 și 69 de ani la 42,5/1000 persoane-ani la cei cu vârsta peste 80 de ani. Rate similare au fost raportate într-un eșantion mare de beneficiari Medicare și în Framingham Heart Study^{103,104} (Fig. 76-9). Se estimează că disfuncția sistolică VS asimptomatică apare în alte 3% până la 5% din comunitate, cu prevalență mai mare la vârste mai înaintate. Incidența IC este mai mare la bărbați decât la femei, dar cu mai multe femei în viață la vârste mai înaintate, mai multe femei mai în vârstă decât bărbați mai în vârstă sunt prezente pentru îngrijirea IC, iar etiologia este mai puțin probabil să fie ischemică. IC de orice tip este asociată cu o reducere a duratei de viață, precum și cu scăderea calității vieții și cu spitalizări recurente.¹⁰⁵ Mortalitatea medie la 5 ani pentru pacienții cu fracție de ejeție redusă IC este de aproximativ 50% și poate fi doar puțin mai mică pentru pacienții cu IC și fracțiune de ejeție conservată.^{106,107}

VARSTA (ani)

FIGURA 76-9 Prevalența IC în funcție de sex și vârstă. Sursa datelor: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005 to 2008. (Modificat din Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Heart disease and stroke statistics—2012 update: Un raport de la American Heart Association. Circulation 125:e12, 2012).

Prognosticul este mai rău la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, mortalitatea crescând liniar odată cu vârsta, ajungând la 26% până la 28% la 1 an și până la 39% la 1 an la octogenari^{108,109} (Fig. 76-10). Supraviețuirea după debutul IC s-a îmbunătățit în ultimele două decenii, dar s-a observat o îmbunătățire mai mică la femei și la pacienții vârstnici cu IC. Scăderea funcției în activitățile zilnice (măsurată fie cu Katz Activities of Daily Living, fie cu indicele Barthel) a fost descrisă ca un predictor mai bun al mortalității la 1 an la pacienții

vârstnici cu IC, depășind ca valoare factorii de prognostic clasici, cum ar fi boala renală cronică, hemoglobina, BUN sau sodiul seric.

Fiziopatologia alterată a insuficienței cardiace la vârstnici. Spre deosebire de pacienții de vârstă mijlocie cu IC, alți factori decât funcția sistolică VS contribuie la insuficiența cardiacă la vârstnici (vezi capitolele 21 și 22). IC în prezența unei fracții de ejeție normale sau conservate poate fi observată la 40% până la 80% dintre pacienții vârstnici cu IC și este aproape de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați. Un istoric de hipertensiune arterială este adesea prezent și volumul sanguin circulant crescut este prezent într-un subgrup. Fiziopatologia este atribuită în primul rând disfuncției diastolice VS, în care dimensiunea camerei diastolice VS este normală sau redusă în ciuda presiunilor de umplere crescute, ducând la scăderea volumului sistolic și a debitului cardiac. Această tulburare a fost numită anterior „insuficiență cardiacă diastolică”, dar acum este mai frecvent numită „insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție păstrată”. Probele de biopsie endocardică de la pacienți cu IC dar fără CAD prezintă modificări structurale și funcționale ale cardiomiocitelor, cu diametru crescut și densitate miofibrilă mai mare și dezvoltare mai mare a forței pasive cu o sensibilitate mai mare la calciu. Tipurile de collagen I și III, celulele inflamatorii (de exemplu, celulele T, VCAM-1) și deteriorarea oxidativă sunt crescute și enzimele collagenază cardiacă sunt scăzute în această cohortă în comparație cu subiecții de control de vârstă.

Diagnostic

Intoleranța la efort este simptomul principal în IC cronică, fie cu fracțiune de ejeție redusă, fie păstrată (vezi capitolele 25 și 27). Dispneea și oboseala sunt simptome proeminente, dar oboseala însoțește multe boli cronice și face parte din sindromul clinic de fragilitate la populația în vârstă. Dificultățile de respirație, ortopneea sau dezvoltarea tusei nocturne sau dispneea paroxistică nocturnă sugerează IC. Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu disfuncție diastolică sau sistolică moderată sau severă, măsurată prin ecocardiografie Doppler, au recunoscut IC într-un studiu comunitar amplu.¹¹² Explicațiile potențiale pentru IC nerecunoscută la pacientul mai în vârstă includ nespecificitatea oboselii, cu simptome atribuite îmbătrânirii sau comorbidității, reducerea informațiilor istorice și evitarea simptomelor istorice, reducerea activităților istorice și reducerea simptomelor. Examenul fizic poate să nu fie la fel de definitiv ca la pacienții mai tineri. Edemul periferic poate apărea ca o consecință a modificărilor legate de vârstă ale tonusului venos, a scăderii turgenței pielii sau a stărilor sedentare prelungite, iar venele gâtului pot fi dificile la pacientul în vârstă. Ralurile și un al treilea zgomot cardiac pot fi prezente numai în timpul episoadelor de decompensare acută, iar diferențierea IC de pneumonie poate fi dificilă la pacienții mai în vârstă, care sunt mai puțin probabil să prezinte creșteri ale temperaturii. Cu fracția de ejeție conservată HF, zgomotele al treilea inimă sunt rareori prezente. Radiografia toracică va evidenția congestie pulmonară în timpul exacerbărilor acute și pentru o perioadă de timp după un episod; cardiomegalia va fi prezentă în HF cu fracțiune de ejeție redusă, dar poate fi prezentă sau nu în HF cu fracțiune de ejeție conservată. Utilizarea ecocardiografiei și a markerilor serici ai IC capătă o importanță diagnostică mai

mare. Măsurarea peptidelor natriuretice, cum ar fi peptida natriuretică de tip B (creier) (BNP) sau proBNP N-terminal (NT-proBNP) poate îmbunătăți acuratețea diagnosticului la pacienții mai în vârstă cu dispnee și simptome nespecifice sau afecțiuni comorbide multiple. Nivelurile de peptide natriuretice cresc cu vârsta și cu declinul funcțional renal și sunt mai mari la femei, astfel încât interpretarea necesită luarea în considerare a acestor factori. Pentru NT-proBNP, limitele pentru un diagnostic de IC sunt specifice vârstei, cu o valoare limită pentru pacienții cu vârsta peste 75 de ani de aproape patru ori mai mare decât cea pentru cei mai tineri de 75 de ani. Pentru BNP, a fost sugerată o valoare limită de două ori mai mare pentru pacienții cu eGFR mai mic de 60 ml/min/1,73 m² (eGFR pentru majoritatea femeilor albe cu vârsta peste 65 de ani; vezi mai devreme sub Administrarea medicamentelor cronice, Clearance renal).

Tratament

Cele mai multe studii de terapie pentru IC au înrolat bărbați mai tineri de vârstă mijlocie cu fracție de ejeție redusă rezultată din CAD ischemic și puține afecțiuni medicale comorbide majore. Studiile de referință inițiale ale tratamentului IC cu inhibitorul ECA enalapril, precum și hidralazină plus izosorbid au exclus pacienții cu vârsta peste 75 sau 80 de ani. Studii mai recente au inclus subgrupuri de populație în vârstă (vezi Capitolul 44 și Tabelul 76-12), iar ghidurile pentru managementul pacienților cu IC cronică se bazează pe datele agregate și sunt disponibile online de la ACC (www.acc.org), AHA (www.Americanheart.org) și Journal of Cardiac Failure (www.onlinejcf.com). Sunt disponibile date limitate ale studiilor pentru a ghida tratamentul pacientului în vârstă cu IC și fracțiune de ejeție conservată sau normală, iar studiile clinice nu au reușit să demonstreze beneficiile de supraviețuire cu inhibitori ai ECA sau BRA (vezi Tabelul 76-13). Deoarece aplicabilitatea directă a rezultatelor studiilor clinice și a ghidurilor de tratament pentru IC la majoritatea pacienților vârstnici cu IC este necunoscută, iar datele limitate sugerează că rezultatele diferă de rezultatele studiului la pacienții mai tineri cu IC cu fracțiune de ejeție redusă, îngrijirea trebuie individualizată în funcție de obiectivele pacientului, condițiile comorbide și speranța de viață estimată.

TABELUL 76-12 Investigații ale terapiilor pentru insuficiență cardiacă la pacienții vârstnici

*Surse de date: SENIORS: Flather M, Shibata M, Coats A, et al: Trial randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internării în spitale cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS). Eur Heart J 26:212, 2005. PEP-CHF: Cleland J, Tendera M, Adamus J, și colab.: Studiul perindopril la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J 27:2338, 2006. OPTIMIZE-HF: Hernandez A, Hammill B, O'Connor C, et al: Constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru a iniția un tratament salvator la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă). Eficacitatea clinică a beta-blocantelor în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol 53:184, 2009. I-PRESERVE: Massie B, Carson P, McMurray J, și colab.: Irbesartan la pacienții

cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție conservată. N Engl J Med 359:359, 2008. CIBIS-ELD: Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al: Titarea la doza țintă de bisoprolol vs. carvedilol la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă: studiul CIBIS-ELD. Eur J Heart Fail 13:670-680, 2011; și Stankovic I, Neskovic AN, Putnikovic B, și colab.: Ritmul sinusal versus fibrilația atrială la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică - Perspectivă din Studiul asupra insuficienței cardiace cu bisoprolol la vârstnici. Int J Cardiol 161:160, 2012. TIME-CHF: Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al: BNP-guided vs. symptom-guided heart failure therapy: The Trial of Intensified vs. Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomizat. JAMA 301:383, 2009. TOMCAT: Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF și colab., pentru cercetătorii TOPCAT: Spironolactonă pentru insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată. N Engl J Med 370:1383, 2014.

EF = fracția de ejeție; NYHA = Asociația inimii din New York.

76

Bolile cardiovasculare la vârstnici

Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (funcție sistolică) (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă)

Terapia farmacologică vizează controlul hipertensiunii sistolice și diastolice (vezi mai devreme), diureticele pentru controlul congestiei pulmonare și edemului pulmonar și controlul ratei de răspuns ventricular la pacienții cu fibrilație atrială. Cele mai multe studii cu IC cu fracțiune de ejeție redusă au testat noua terapie sau intervenție pe un fundal de „terapie obișnuită” care a variat în timp. Studiile anterioare au inclus digitalice și diuretice ca terapie obișnuită, dar terapia „obișnuită” mai recentă este utilizarea unui inhibitor ECA sau ARA sau a unui beta-blocant plus un diuretic, cu rate mai scăzute de utilizare a digoxinei.

Analizele studiului Digitalis Investigation Group (DIG) sugerează că un beneficiu de morbiditate și spitalizare poate însoți concentrațiile de digoxină între 0,5 și 0,9 ng/mL și că utilizarea optimă poate fi la pacienții cu fibrilație atrială. (candesartan în

programele CHARM) a fost demonstrată în studiile care au inclus un număr semnificativ de pacienți vârstnici. În aceste setări atent controlate și monitorizate, titrarea dozei a dus la doze zilnice mai mici la pacienții mai în vârstă, în special la cei peste 80 de ani. Sunt necesare prudență și monitorizare atentă în cazul utilizării inhibitorilor ECA sau ARA la populația în vârstă și, în general, „dozele complete” utilizate în studiile la pacienții mai tineri nu ar trebui să fie ținta pentru cei mai în vârstă. Utilizarea combinată a unui inhibitor ECA și a unui BRA nu are beneficii aditive și poate avea efecte adverse aditive și, prin urmare, nu este recomandată. Beta-blocantele vasodilatatoare sunt de obicei luate în considerare și trebuie instituite la doze mici în perioadele de stabilitate clinică. Cu excepția studiilor cu bucindolol neaprobat de SUA, studiile mari cu beta-blocante au exclus pacienții cu vârsta mai mare de 80 de ani și au înrolat mai puține femei decât bărbați. Studiile cu bisoprolol au arătat beneficii la toate dozele, dar dozele titrate până la toleranță au fost mai mici la cei mai

vârstnici înrolați la pacienții cu afecțiuni medicale comorbide mai prevalente și la cei cu insuficiență cardiacă cea mai severă. Cel puțin

TABELUL 76-13 Abordarea pacientului în vârstă cu insuficiență cardiacă

Simptomele pot fi nespecifice - suspect de IC:

- o La pacienții cu oboseală, dispnee, intoleranță la efort sau nivel scăzut de activitate

Diagnosticul poate fi facilitat prin utilizarea ecocardiografiei sau a markerilor serici ai IC.

- o Insuficiența cardiacă poate fi prezentă cu menținerea funcției sistolice (fracția de ejeție), în special la femeile în vârstă.

Tratați semnele și simptomele clinice cu scopul de a îmbunătăți calitatea vieții și de a preveni/limita morbiditatea.

- o Controlați tensiunea arterială – sistolice și diastolice.

- o Tratați ischemia.

- o Controlați rata fibrilației atriale.

o Promovarea activității fizice.

o Ajustați medicamentele pentru modificările legate de vârstă și boli ale cineticii și dinamicii medicamentelor.

Medicamentele pentru HF cu fracție de ejeție redusă sunt în general aceleași ca la pacienții mai tineri, dar efectele secundare și dozele maxim tolerate pot diferi.

o Apar rate mai mari de hiperkaliemie cu inhibitori de aldosteron (inhibitorii de renină nu sunt recomandați de unii).

Nu s-a demonstrat că medicamentele prelungesc viața pentru IC cu fracția de ejeție păstrată, dar agenți precum diureticele, beta-blocantele vasodilatatoare, digoxina (în fibrilația atrială) și nitrații pot ajuta la controlul simptomelor și pot îmbunătăți calitatea vieții.

Educați și implicați pacienții, membrii familiei și persoanele care îi îngrijesc în gestionarea IC.

Monitorizați greutatea corporală ca indicator al stării fluidelor.

Utilizați abordări de echipă multidisciplinare, inclusiv îngrijiri paliative.

un studiu cu un beta-blocant vasodilatator care nu este disponibil în Statele Unite, nebivolol (vezi tabelul 76-13), la pacienții vârstnici cu IC a raportat obiective combinate reduse de deces de orice cauză și/sau spitalizare pentru IC, cu diferențe nesemnificative în decesul de orice cauză.^{114,115} Mediile clinice sunt asociate cu un avantaj de supraviețuire.¹⁰⁷ Bisoprololul și carvedilolul la pacienții vârstnici cu IC (cu fracțiune de ejeție redusă sau conservată) au o tolerabilitate egală, cu modele diferite de reacții adverse (anemie și mai multe evenimente adverse pulmonare cu carvedilol).¹¹⁶ Cea mai frapantă constatare a fost că doar dozele clinice vechi raportate la 31% au putut atinge dozele clinice vechi de aproximativ 31% pacienți mai tineri (10 mg bisoprolol o dată pe zi sau 25 mg carvedilol de două ori pe zi). Este esențial ca la pacienții mai în vârstă este necesară o titrare mai lentă și individualizată a dozei și ca ținta adecvată să nu fie „doza”, ci tolerabilitatea. Pot fi observate beneficii cu antagoniștii aldosteronului utilizați la doze mai mici la pacienții cu IC severă, dar utilizarea crescută a spironolactonei a fost însoțită de o incidență crescută a hiperkaliemiei la pacienții în vârstă cu IC și este necesară o monitorizare atentă. Datele din studiile efectuate asupra eplerenonei în cadrul post-IM au sugerat niciun beneficiu la cei cu vârsta peste 65 de ani. Utilizarea eplerenonei ca substitut pentru un inhibitor ACE sau BRA sau în combinație cu un inhibitor ACE sau BRA nu este recomandată.¹¹⁷ În mod similar, Aliskerina a eșuat să prezinte niciun beneficiu, dar a crescut hiperpotasemie, hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când a fost adăugată la terapia standard la pacienții cu vârsta medie de 65 de ani care au fost spitalizați pentru IC cu fracție de ejeție redusă multicentric¹¹⁷³. Vasodilatatoarele directe, cum ar fi hidralazina și nitrații, au un rol limitat la pacienții în vârstă, din cauza probabilității crescute de hipotensiune ortostatică cu acești agenți. Blocanții alfa-adrenoceptorilor provoacă hipotensiune arterială și retenție de sodiu

și apă și pot să nu fie siguri în HF cu fracție de ejeție redusă, iar inhibitorii de 5-alfa-reductază sunt preferați la bărbații cu hiperplazie benignă de prostată. Tiazolidinedionele (glitazonele) nu trebuie utilizate deoarece provoacă agravarea IC și cresc riscul de spitalizare asociată IC. AINS și inhibitorii COX-2 trebuie evitate dacă este posibil, deoarece pot provoca retenție de sodiu și apă, înrăutățirea funcției renale și agravarea IC.

STRATEGII NEFARMACOLOGICE. Se recomandă restricția alimentară a sodiului și trebuie încurajată activitatea fizică moderată. Programele de antrenament cu exerciții fizice supravegheate arată un beneficiu modest asupra ratelor de mortalitate și spitalizare de orice cauză la pacienții vârstnici de vârstă mijlocie și mai tineri cu IC cu fracție de ejeție redusă, care primesc terapie optimă conform ghidurilor IC și îmbunătățesc starea de sănătate auto-raportată. Programele de exerciții similare cu cele utilizate în reabilitarea cardiacă ar trebui luate în considerare pentru pacienții mai în vârstă cu IC cu fracție de ejeție redusă, în special cu decizia recentă a CMS de a rambursa reabilitarea cardiacă pentru pacienții cu IC. Participarea la programe formale și monitorizate este preferată, deoarece „rețeta” optimă a exercițiilor este incertă. Depresia este frecventă și asociată cu o stare clinică mai proastă și un prognostic prost. Sertralina SSRI a fost administrată în siguranță la pacienții cu IC, dar nu a îmbunătățit rezultatele cardiovasculare (SADHART-CHF). Antidepresivele triciclice nu trebuie utilizate.

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT) poate scădea spitalizările și poate reduce mortalitatea la pacienții selectați cu repolarizare cardiacă prelungită sau intervale QRS pe ECG și IC cu fracție de ejeție redusă simptomatică în ciuda terapiei medicale optime (vezi capitolul 26). Studiile care au demonstrat beneficii au inclus pacienți vârstnici tineri, dar un număr mai mare de bărbați decât de femei. Majoritatea studiilor au exclus pacienții cu fibrilație atrială. Criteriile pentru candidații de toate vârstele includ ritmul sinusal, QRS larg și fracția de ejeție sub 30% la pacienții care se estimează că vor trăi mai mult de 1 an cu stare funcțională bună (vezi capitolele 26 și 36). Starea funcțională și speranța de viață pot pune în greutate deciziile la pacienții cu vârsta peste 80 de ani cu afecțiuni comorbide. Mai multe centre au raportat că pacienții în vârstă obțin la fel de multă îmbunătățire clinică ca și pacienții mai tineri.^{118,119} Studiile CRT pentru a determina eficacitatea implantării defibrilatorului nu au inclus un număr semnificativ de pacienți vârstnici, dar analizele secundare și post-hoc, precum și datele observaționale sugerează că terapia cu defibrilator-cardioverter implantabil poate fi eficientă la pacienții selectați pentru prevenirea morții subite sau pentru prevenirea injecției subite. pentru prevenirea secundară a aritmiilor, dar poate să nu fie la fel de eficace la femei și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și, doar cu implantarea, oferă doar perspectiva unei supraviețuiri îmbunătățite fără promisiunea de reducere a simptomelor.¹²⁰ Ghidurile precum și judecata clinică impun ca astfel de terapii să fie luate în considerare individual și atunci când longevitatea estimată este suficientă pentru a oferi beneficii din toate cauzele.

Revascularizarea este luată în considerare în contextul ischemiei (vezi capitolul 28). Cei puțini pacienți cu vârsta peste 65 de ani foarte selecționați care au suferit un transplant

cardiac par să aibă timpi de supraviețuire similari cu cei pentru pacienții mai tineri, deși cu rate ușor mai mari de morbiditate și mortalitate rezultate din procedura chirurgicală, dar rate mai mici de respingere decât la pacienții mai tineri. Dispozitivele care oferă suport circulator mecanic (MCS) au devenit atât punți către transplant, cât și către terapia de destinație, deoarece dispozitivele mai noi cu flux continuu pot atinge rate de supraviețuire la un an de două ori mai mari decât cele ale terapiei medicale pentru IC în stadiu terminal și care se apropie de cele ale transplantului. MCS ca terapie de destinație este acoperită de Medicare și a devenit o considerație pentru pacienții mai în vârstă cu IC în stadiu terminal. Registrul interagenției pentru asistență circulatorie asistată mecanic (INTERMACS) compilează date despre înscriere și rezultate. Un rezumat pentru pacienții înrolați în perioada 23 iunie 2006 până la 30 iunie 2012 a constatat că vârsta înaintată a fost un factor de risc pentru mortalitatea timpurie, dar rezultatele au fost raportate ca fiind doar puțin inferioare celor de la pacienții de vârstă mijlocie. Cele mai grave rezultate au fost observate la pacienții vârstnici cu implant de dispozitiv de asistență ventriculară stângă (LVAD) în timpul decompensării acute, printre care mortalitatea la 1 an s-a apropiat de 40% pentru persoanele de 80 de ani în aceste condiții. Deși datele arată că calitatea vieții poate fi îmbunătățită cu LVAD de destinație la pacienții vârstnici foarte selecționați (pacienții vârstnici au avut profiluri de risc general mai scăzut decât pacienții mai tineri),¹²² numai 30% dintre pacienți nu suferă de orice eveniment advers major (infecție, sângerare, funcționare defectuoasă a dispozitivului, accident vascular cerebral sau deces) după 1 an, 20% la 2 ani și 2 ani. Femeile prezintă un risc mai mare de sângerare și tromboză. Utilizarea optimă a acestor dispozitive și selecția pacienților care vor obține cele mai multe beneficii nu au fost stabilite și constituie punctul central al colectării continue a datelor. Deciziile cu privire la implantare ar trebui să fie împărtășite pacienților și familiilor după o analiză atentă a potențialelor beneficii și efecte adverse în centre cu volum suficient și rate acceptabile de complicații. Se anticipează că sarcina evenimentelor adverse va determina alegerile terapeutice.

Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție a ventriculului stâng normală sau conservată (HFpEF)

Niciun tratament farmacologic nu s-a dovedit încă să reducă morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu fracțiune de ejeție VS conservată (vezi capitolul 27). Inhibitorii ECA și BRA au potențialul de regresie a VS și reducerea fibrozei interstițiale și a rigidității arteriale; cu toate acestea, studiile randomizate mai mari nu au găsit un beneficiu de supraviețuire sau spitalizare. În studiile clinice, la terapia inițială cu diuretice a fost adăugat un inhibitor ECA sau ARA la trei sferturi dintre pacienți, un beta-blocant la mai mult de jumătate, un blocant al canalelor de calciu în aproximativ o treime, spironolactonă în 10% până la 15% și digoxină în 15% până la 28% (mai mare în studiile anterioare). Deși utilizarea spironolactonei a prevenit spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, utilizarea spironolactonei nu a redus rezultatul compozit al decesului din cauze cardiovasculare, stop cardiac avortat sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu ICfE. Managementul se bazează pe controlul factorilor fiziologici (tensiunea arterială, frecvența cardiacă, volumul sanguin și ischemia miocardică) despre care se știe că exercită efecte

importante asupra relaxării ventriculare și în tratamentul bolilor cunoscute că provoacă IC conservată a fracției de ejeție. Diureticele sunt eficiente în prezența semnelor și simptomelor supraîncărcării de volum. Volumul sanguin circulant este un determinant major al presiunii de umplere ventriculară, iar utilizarea diureticelor poate ameliora dispneea la pacienții cu IC diastolică (precum și cei cu IC sistolice), dar supradiureza trebuie evitată.

Beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu care încetinesc frecvența ajută la controlul ritmului cardiac la pacientul cu fibrilație atrială concomitentă. Deși acești agenți sunt adesea susținuți pe premisa că scad tensiunea arterială și postîncărcarea și prelungesc perioada de umplere diastolică, datele cuprinzătoare din registru legate de datele privind reclamațiile Medicare nu au reușit să găsească un beneficiu de supraviețuire cu utilizarea unei varietăți de beta-blocante. Clasa funcțională de asociere (NYHA) și timpi de mers de 6 minute.¹²³ Antagoniștii nondihidropiridinici ai canalelor de calciu pot îmbunătăți măsurătorile funcției diastolice, dar nu sunt disponibile date definitive privind rezultatele administrării cronice pentru IC diastolică. S-a raportat că digoxina produce ameliorarea simptomatică și scăderea spitalizărilor (fără beneficii de mortalitate) în studiul DIG la pacienții cu IC conservată sau redusă a fracțiunii de ejeție, cu impact probabil mai mare la pacienții cu fibrilație atrială. Lipsesc date despre nitrați, dar unii medici consideră că acești agenți sunt de ajutor în reducerea ortopneei dacă sunt administrați la culcare. O comparație a terapiei ghidate de simptome cu terapia ghidată de BNP nu a găsit îmbunătățiri ale rezultatelor clinice generale sau ale calității vieții la pacienții mai în vârstă, așa că această abordare nu poate fi recomandată ca strategie de monitorizare de rutină.¹²⁴ Căutarea unor terapii mai eficiente pentru IC cu fracțiune de ejeție conservată este o provocare majoră.

Insuficiență cardiacă indusă de chimioterapie

Scăderea funcției VS și reducerea fracției de ejeție HF pot fi o consecință a chimioterapiei. Antraciclinele (de exemplu, doxorubicină) și trastuzumab pot avea cel mai mare risc, cu o scădere mai mare de 20% a fracției de ejeție observată la 15% până la 17% dintre femeile care primesc acești agenți și HF de gradul 3 sau 4 la 2% până la 3% dintre femei la 10 ani după chimioterapie.¹²⁵ Evaluarea pre și post a fracției de ejeție este esențială la pacienții care primesc chimioterapie cardiotoxică (vezi capitolul 69). Pacienții care dezvoltă disfuncție sistolică VS nu ar trebui să primească chimioterapie suplimentară și ar trebui să primească tratament standard pentru IC cu fracție de ejeție redusă.

Perspectivă clinică

Pacienții vârstnici cu IC au cea mai mare rată de reinterne din toate grupurile de pacienți adulți. Educația și implicarea pacientului, a membrilor familiei și/sau a îngrijitorilor constituie cheia pentru gestionarea pacienților vârstnici cu IC. Trebuie subliniate recunoașterea semnelor de avertizare ale agravării eșecului, înțelegerea regimurilor de medicamente, ajustările dietei și rolul activității fizice moderate regulate. Prezența sau absența simptomelor clasice de IC nu poate fi bazată pe managementul clinic direct, iar greutatea trebuie măsurată zilnic cu un mecanism de comunicare rapidă a informațiilor și

ajustarea în timp util a dozelor de diuretice pentru a preveni exacerbarea IC. Abordările echipelor multidisciplinare cu contacte cu pacienții între vizitele la cabinet și contacte mai frecvente în perioada de tranziție după externarea din spital pot fi extrem de benefice și pot reduce ratele de respitalizare. Utilizarea strategiilor preventive, cum ar fi vaccinarea antigripală și pneumococică, poate reduce, de asemenea, spitalizările pentru IC la persoanele în vârstă. Pentru pacienții foarte în vârstă sau cei cu simptome progresive de IC severă, obiectivele de ameliorare a simptomelor și îmbunătățirea calității vieții și prevenirea exacerbărilor acute și spitalizării, mai degrabă decât prelungirea vieții, devin accentul. Ghidurile pledează pentru integrarea abordărilor paliative în îngrijirea clinică a pacienților cu IC avansată, iar îngrijirea paliativă este importantă pentru abordarea echipei multidisciplinare.¹²⁶ (A se vedea tabelul 76-13 pentru abordarea pacientului în vârstă cu IC.)

ARITMII

Fiziopatologia și modificările electrocardiografice legate de vârstă. Pierderea celulelor și infiltrarea de collagen apar în zona nodului sinusal, în atri, în corpul fibros central și în citoscheletul inimii odată cu creșterea în vârstă. Modificările sunt cele mai marcate în zona nodului sinusal, cu distrugerea a până la 90% din celule până la vârsta de 75 de ani (vezi capitolul 33). În centrul nodului sinusal, expresia proteinei canalului de calciu de tip L Cav1.2 responsabilă de creșterea potențialului de acțiune și depolarizare este, de asemenea, scăzută odată cu îmbătrânirea.¹²⁷ Corelația dintre patologie și funcția nodului sinusal este însă slabă și funcția nodului sinusal este păstrată la majoritatea pacienților vârstnici, în ciuda scăderii conducerii sinoatriale. Infiltrația de collagen și fibroza sunt de amploare mai mică în zona nodului atrioventricular și mai marcate în ramurile fasciculului stâng și drept. Timpii de conducere prin nodul atrioventricular cresc odată cu îmbătrânirea cu locul de întârziere deasupra fasciculului His. În ciuda infiltrării de collagen legate de vârstă, timpii de conducere His-Purkinje nu sunt de obicei măriți numai de îmbătrânire.

Frecvența cardiacă în repaus nu este modificată de vârstă, dar frecvența cardiacă maximă și variabilitatea bătăilor la bătăi a frecvenței cardiace scad cu vârsta ca o consecință a scăderii răspunsurilor nodului sinusal la stimularea beta-adrenergică și parasimpatică (vezi capitolul 89). Pe ECG de suprafață, intervalul PR crește și amplitudinile undelor R, S și T scad. Axa QRS se deplasează spre stânga. Această schimbare poate reflecta creșterea masei VS sau fibroza interstițială a radiației fasciculare anterioare. Blocul de ramură dreaptă se găsește la 3% dintre persoanele sănătoase cu vârsta peste 85 de ani și până la 20% dintre centenarii și la 8% până la 10% dintre pacienții mai în vârstă cu boli de inimă, dar nu este asociat cu morbiditatea sau mortalitatea cardiacă. Prevalența blocului de ramură stângă crește odată cu vârsta și este mai probabil să fie asociată cu boli cardiovasculare. Întârzierile nespecifice ale conducerii intraventriculare devin mai frecvente odată cu înaintarea în vârstă și de obicei sunt legate de boala miocardică de bază. Timpii de repolarizare în întregul miocard cresc odată cu vârsta, iar intervalele QT ECG de suprafață cresc.

Ectopie atrială a fost găsită pe înregistrările ECG la 10% dintre vârstnicii care locuiesc în comunitate fără boli cardiace cunoscute și până la 80% în timpul înregistrărilor ECG ambulatoriu de 24 de ore. Episoade scurte de tahiaritmii atriale sunt observate pe ECG-urile ambulatorii de 24 de ore la până la 50% dintre persoanele în vârstă din comunitate. Complexele ventriculare premature cresc, de asemenea, în prevalență și frecvență odată cu vârsta. Bătăi ectopice ventriculare sunt observate pe ECG la 6% până la 11% dintre pacienții vârstnici fără boli cardiovasculare cunoscute și până la 76% la înregistrările ECG ambulatoriu de 24 de ore. În absența bolilor cardiace, aceste modificări legate de vârstă nu au fost asociate cu evenimente cardiovasculare ulterioare (vezi Tabelul 76-1).

Disfuncția nodului sinusal

Bradicardia rezultată din disfuncția nodului sinusal și/sau boala de conducere a nodului atrioventricular este mai frecventă pe măsură ce crește vârsta. Vârsta medie a pacienților supuși unui stimulator cardiac permanent

implantarea este de aproximativ 74 de ani, 70% dintre noii primitori de stimulatoare cardiace având vârsta mai mare de 70 de ani, cu până la 30% implantați la pacienții cu vârsta peste 80 de ani. Cea mai frecventă indicație este pentru disfuncția nodului sinusal.

Disfuncția nodulului atrioventricular

Blocul atrioventricular de gradul I este diagnosticat la 6% până la 10% dintre persoanele în vârstă sănătoase. Blocul atrioventricular de grad superior este mai puțin frecvent. Blocul atrioventricular de tip II tranzitoriu apare la 0,4% până la 0,8% din trasările ECG ambulatoriu de 24 de ore obținute la persoanele în vârstă care locuiesc în comunitate, iar blocul atrioventricular tranzitoriu de gradul trei la mai puțin de 0,2%. Aceste aritmii reprezintă de obicei o boală avansată a sistemului de conducere, necesitând implantarea stimulatorului cardiac (vezi capitolul 36). Blocul atrioventricular dobândit este a doua cea mai importantă indicație pentru implantarea permanentă a stimulatorului cardiac.

Dispozitivele de stimulare cu o singură cameră și cu două camere au fost comparate la pacienții în vârstă cu disfuncție a nodului sinusal sau boală a nodului atrioventricular (vezi capitolul 36). Concluzia generală este că stimularea cu două camere nu oferă un avantaj sau un beneficiu semnificativ de supraviețuire de 2 până la 6 ani în ceea ce privește decesul cardiovascular sau accidentul vascular cerebral. Pentru unii pacienți, calitatea vieții poate fi îmbunătățită sau simptomele IC pot fi ameliorate sau fibrilația atrială poate fi mai puțin frecventă, cu stimularea atrială, dar ratele de complicații procedurale și ratele de reoperații înainte de externare sunt mai mari cu implantarea stimulatorului cardiac cu două camere.

Aritmii atriale

Fibrilația atrială

Fibrilația atrială (vezi capitolul 38) este observată în înregistrările ambulatorie de 24 de ore la 10% dintre pacienții în vârstă care locuiesc în comunitate. Incidența fibrilației atriale se

dublează cu fiecare deceniu începând cu vârsta de 60 de ani, astfel încât la vârsta de 80 până la 89 de ani se estimează în prezent a fi de 8% până la 10%. Vârsta medie a pacienților cu fibrilație atrială din Statele Unite este de aproximativ 75 de ani, aproximativ 70% dintre cei afectați cu vârste cuprinse între 65 și 85 de ani. Se estimează o creștere de 2,5 ori a prevalenței în următorii 50 de ani. Fibrilația atrială este rareori o afecțiune izolată la pacientul în vârstă. Hipertensiunea arterială, boala cardiacă ischemică, IC, boala valvulară și diabetul sunt cele mai frecvente afecțiuni asociate cu fibrilația atrială și, de asemenea, trebuie luate în considerare bolile tiroidiene. Riscurile de accident vascular cerebral asociate cu fibrilația atrială, combinate cu prevalența ridicată a altor factori de risc de accident vascular cerebral la persoana în vârstă și în special la femei, de obicei duc la un risc moderat până la mare de accident vascular cerebral (prin scorurile CHADS2 sau CHA2DS2-VASc), impunând o accent pe terapia antitrombotică (anticoagulare), managementul condițiilor asociate și controlul frecvenței pentru a îmbunătăți simptomele. Majoritatea pacienților trebuie să fie anticoagulați în absența contraindicațiilor (vezi Tabelul 76-14 pentru abordarea anticoagulării la pacienții în vârstă).

Regimurile de anticoagulare orală au suferit recent o transformare majoră cu disponibilitatea trombinei directe (dabigatran) și a inhibitorilor factorului Xa (rivaroxaban, apixaban) în plus față de warfarină. Agenții mai noi au fost asociați cu eficacitate echivalentă sau mai mare a accidentului vascular cerebral și mai puține evenimente de sângerare intracranienă decât cu warfarina în studiile de prevenire a accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială care au inclus pacienți mai în vârstă selectați. În prezent, nu sunt disponibile agenți care să inverseze efectele anticoagulante și nici teste clinice pentru monitorizarea efectelor. Deși aceste medicamente mai noi sunt aprobate în ghidurile American College of Chest Physicians (ACCP) și ACC/AHA/HRS ca agenți de primă linie pentru anticoagulara orală la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară, ghidurile ACCP afirmă că „ar fi rezonabil ca pacienții experimentați cu vitamina K, care sunt bine controlați, să continue tratamentul cu vitamina K și sunt mulțumiți de terapia cu antagoniști. bine.”^{132,133} Ghidurile geriatrice avertizează asupra utilizării dabigatranului la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.²¹ Acești agenți prezintă noi provocări, în special pentru pacientul în vârstă. O doză nu este optimă pentru toți pacienții în vârstă, deoarece dozele trebuie reduse în

TABELUL 76-14 Abordarea anticoagulării cronice la pacienții în vârstă

Există mai multă experiență cu warfarină la pacienții mai în vârstă decât cu antitrombină și agenți anti-factor Xa mai noi.

Cu utilizarea warfarinei:

- o Educați pacientul, membrii familiei și/sau îngrijitorii cu privire la efectele dietei și alcoolului și interacțiunile medicamentoase și necesitatea monitorizării și comunicării.

- o Estimați dozele folosind algoritmi clinici cu variabile multiple (cum ar fi cel disponibil la www.warfarindosing.org).

Se inițiază la doze mici - adesea la 2 mg, să nu depășească 5 mg.

o Monitorizați îndeaproape și titrate încet; luați în considerare utilizarea clinicilor de anticoagulare sau monitorizarea la domiciliu prin testare prin pungire (de către pacient, familie sau îngrijitor).

o Luați în considerare efectele warfarinei ale tuturor medicamentelor, suplimentelor și modificărilor dietei.

o Folosiți măsuri preventive împotriva osteoporozei.

Luați în considerare antagoniștii non-vitamina K la pacienții intoleranți la warfarină sau care nu pot fi gestionați la warfarină, cei care nu pot fi supuși monitorizării, cei cu diete instabile sau cu consum excesiv de alcool sau cei care doresc să evite warfarina, dar pot fi aderenți la un regim.

o Nu toți pacienții mai în vârstă ar trebui să primească aceeași doză.

Evaluați funcția renală și ajustați doza de dabigatran și rivaroxaban.

Reduceți dozele de apixaban la pacienții cu două dintre următoarele: greutate <60 kg, vârstă >80 de ani, creatinina >1,5 mg/dL.

Luați în considerare interacțiunile cu inductori și inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) (dabigatran) și inductori și inhibitori duali ai CYP3A și P-gp (apixaban, rivaroxaban).

prezența funcției renale reduse și există reduceri ale dozelor legate de vârstă și de mărime. Câteva interacționează cu inhibitorii glicoproteinei P și inhibitorii și inductorii CYP3A (a se vedea tabelul e76-1; vezi și etichetarea prospectului aprobat de FDA cu actualizări după punerea pe piață, precum și ghidurile ACC/AHA/HRS din 2014.133 Alerte după punerea pe piață pentru primul agent aprobat în Statele Unite ale Americii, pot indica beneficii mai mari ale dabigatranului, dar o reducere a ICH poate să confirme o rată mai mare a ICH). Sângerarea gastrointestinală în comparație cu warfarina În acest moment, riscul și beneficiul relativ al agenților mai noi la pacienții vârstnici nu sunt complet elucidate. Impactul neaderării cu dozele de două ori pe zi sau al dozelor omise pentru aceste medicamente cu acțiune mai scurtă este, de asemenea, în mare măsură necunoscut.

Warfarina rămâne cel mai frecvent prescris anticoagulant oral în Statele Unite pentru pacienții în vârstă, pe baza experienței pe termen lung cu eficacitatea și efectele adverse și costul său mai mic. INR țintă este de 2 până la 2,5 la pacienții vârstnici la care poate fi efectuată o monitorizare atentă a valorilor INR. Ghidurile pentru vârstnici recomandă inițierea warfarinei la doza de întreținere estimată de warfarină, de obicei 2 până la 5 mg pe zi (și cel mai adesea o doză de încărcare fie nu este recomandată, fie este limitată la 5 mg). Cerințele de doză de warfarină ar trebui estimate cu algoritmi care încorporează mai mulți factori clinici, cum ar fi vârsta, rasa, sexul, înălțimea, greutatea și medicamentele asociate și pot fi îmbunătățite cu informații farmacogenetice (www.warfarindosing.org). De remarcat, vârsta înaintată crește sensibilitatea la warfarină pentru fiecare genotip, iar pacienții cu

vârsta peste 75 de ani pot necesita mai puțin de jumătate din doza pentru pacienții de vârstă mijlocie pentru anticoagulare echivalentă. Vârsta explică 40% din variația dozei, variația genetică a VKORC1 poate explica 25% din variația dozei, iar variantele CYP2C9 pot explica 12% din variația dozei. Variante suplimentare explică variații mai mici de dozare. Investigațiile care sugerează beneficii cu algoritmi de dozare bazați pe genetică sunt limitate la studiile nerandomizate pe termen scurt la pacienții chirurgicali genotipați înainte de administrarea inițială a warfarinei și i-au exclus pe cei de vârstă fiziologică avansată. mg/zi)15,136 și studiul Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG), un studiu randomizat de dozare a warfarinei ghidată de genotip, nu a îmbunătățit controlul anticoagulării în primele 4 săptămâni de terapie.¹³⁷ Costul genotipării pentru

TABELUL e76-1 Considerații privind dozarea la pacienții în vârstă pentru noi anticoagulante orale

^Conform Colegiului American al Medicilor Chest,³ dabigatranul este considerat contraindicat la pacienții cu CrCl <30 ml/min. Etichetarea canadiană recomandă, de asemenea, reduceri ale dozei specifice indicației la pacienții cu CrCl 30-50 ml/min. Etichetarea canadiană recomandă o reducere a dozei pentru pacienții cu vârstă de 80 de ani și peste; și că utilizarea dabigatranului este contraindicată la pacienții cu CrCl <30 ml/min. Conform criteriilor Beers? dabigatranul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu vârstă de 75 de ani și peste sau la pacienții cu CrCl <30 ml/min.

„Doza recomandată de apixaban (Eliquis) este de 2,5 mg de două ori pe zi la pacienții cu oricare dintre următoarele caracteristici: vârstă de 80 de ani sau peste, greutate corporală de 60 kg sau mai puțin, creatinina serică > 1,5 mg/dL. Nu există recomandări bazate pe eGFR.

CrCl = clearance-ul creatininei; P-gp = P-glicoproteină.

REFERINȚE

You JJ, Singer DE, Howard PA, et al: Terapia antitrombotică pentru fibrilația atrială: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 141(2 Suppl):e531S, 2012.

Societatea Americană de Geriatrie 2012 Actualizarea criteriilor de bere Grupul de experți: Societatea Americană de Geriatrie a actualizat criteriile Beers pentru utilizarea potențial inadecvată a medicamentelor la adulții în vârstă. J Am Geriatr Soc 60:616, 2012. Disponibil la: <http://www.americangeriatrics.org/files/documents/beers/2012BeersCriteria>.

Estimarea dozei de warfarină nu este rambursată de CMS decât dacă face parte dintr-un studiu clinic randomizat calificat. Informațiile despre interacțiunile medicamentoase trebuie consultate ori de câte ori se inițiază warfarina sau un medicament este adăugat sau șters din medicația pacientului. Vitamina K joacă un rol în metabolismul osos, iar anticoagularea orală cu warfarină antagonizează vitamina K, iar administrarea cronică de warfarină poate contribui la osteoporoză. La femeile care au primit warfarină cronică, riscul crescut de osteoporoză și ratele mai mari de fracturi vertebrale și costale au fost asociate cu anticoagularea orală pentru mai mult de 12 luni. Măsurile de prevenire a osteoporozei ar trebui să însoțească anticoagularea pe termen lung cu warfarină (calciu și vitamina D în majoritatea, și bifosfonați sau calcitonină dacă este necesar).

Toate anticoagulantele sunt asociate cu rate mai mari de evenimente hemoragice la pacienții mai în vârstă decât la pacienții mai tineri. Sunt disponibili algoritmi de estimare a riscului de sângerare, scorul HAS-BLED părănd să funcționeze cel mai bine la pacienții cu fibrilație atrială. Utilizarea în Noua Zeelandă.¹¹ Rate mai mari de sângerări majore cu dabigatran în comparație cu warfarina la pacienții cu vârsta peste 75 de ani și lipsa de beneficii în boala renală severă au dus la clasificarea dabigatranului drept unul dintre „medicamentele potențial inadecvate care trebuie utilizate cu precauție la adulții în vârstă” (peste 75 de ani) în 2012. și apixaban.

În revizuirea sa în curs de desfășurare a diluantului de sânge Pradaxa (dabigatran), Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a finalizat recent un nou studiu la pacienții cu Medicare, comparând Pradaxa cu warfarina anticoagulant (Coumadin, Jantoven și generice), pentru riscul de accident vascular cerebral ischemic sau legat de cheaguri, sângerări gastrointestinale majore, sângerare gastrointestinală (GI) infarct (IM) și moarte. Pradaxa și warfarina sunt utilizate pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral și cheaguri de sânge la pacienții cu un tip comun de ritm cardiac anormal numit fibrilație

atrială nonvalvulară (FA). Noul studiu a inclus informații de la peste 134.000 de pacienți Medicare, cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, și a constatat că printre noii utilizatori de medicamente pentru subțierea sângelui, Pradaxa a fost asociată cu un risc mai scăzut de accident vascular cerebral, sângerare la creier și deces, decât warfarina. Studiul a constatat, de asemenea, un risc crescut de sângerare gastrointestinală majoră cu utilizarea Pradaxa în comparație cu warfarina. Riscul de IM a fost similar pentru cele două medicamente. Important este că noul studiu se bazează pe o populație de pacienți mult mai mare și mai în vârstă decât cei utilizați în revizuirea anterioară a FDA a datelor post-piață și a folosit o metodă analitică mai sofisticată pentru a captura și analiza evenimentele de îngrijorare. Concluziile acestui studiu, cu excepția în ceea ce privește IM, sunt în concordanță cu rezultatele studiilor clinice care au stat la baza aprobării Pradaxa. (Vizualizați comunicarea completă a FDA privind siguranța medicamentelor la <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>)

Studiile randomizate nu au găsit nicio diferență semnificativă în rezultatele pe termen lung între controlul frecvenței și controlul ritmului, chiar și în prezența IC. Nu s-a demonstrat niciun avantaj, dar o sarcină mai mare de medicație, pentru controlul strict al frecvenței (ritmul cardiac de repaus sub 80 bătăi/min și sub 110 bătăi/min în timpul exercițiului moderat) față de controlul frecvenței „indulgent” (ritm cardiac țintă în repaus mai mic de 110 bătăi/min) la pacienții activi fizic cu fibrilație atrială cronică. antagoniști, amiodarona, digoxină (pentru persoanele în vârstă mai puțin active) și droneradonă. Droneradonă și blocanții canalelor de calciu nondihidropiridinici nu trebuie utilizați la pacienții cu IC cu fracție de ejecție scăzută. Datele arată că nici ARB, nici statinele nu previn recidivele fibrilației atriale.

Consultați Tabelul 76-15 pentru un rezumat al abordării pacientului în vârstă cu fibrilație atrială.

Aritmii ventriculare

Tratamentul contracțiilor ventriculare premature cu majoritatea agenților antiaritmici de tip 1 fie nu a avut niciun beneficiu, fie a scăzut

TABELUL 76-15 Abordarea pacientului în vârstă cu fibrilație atrială

Fibrilația atrială este frecventă la vârstnici și conferă un risc crescut de accident vascular cerebral.

Examinările de rutină sau evaluările ECG ar trebui să vizeze detectarea fibrilației atriale.

Bolile tiroidiene și afecțiunile medicale predispozante trebuie controlate.

Anticoagularea este arma principală împotriva accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc mediu până la înalt de accident vascular cerebral.

o Beneficiu potențial și risc mai mare de sângerare majoră sunt prezente după vârsta de 75 de ani, în special la femei.

o Este necesară o atenție deosebită alegerii și dozării anticoagulantului.

Acum s-a acumulat mai multă experiență cu warfarina la pacienții în vârstă, iar warfarina poate oferi cea mai bună alegere în acest moment pentru pacienții mai în vârstă, care pot fi monitorizați îndeaproape.

Anticoagulantele mai noi sunt o alternativă pentru pacientul aderent, dar de obicei necesită reduceri ale dozelor la pacienții mai în vârstă (formulele de dozare pot face acest lucru dificil cu unii agenți).

o Experiența cu agenți mai noi și dezvoltarea de teste de monitorizare sunt în curs de desfășurare, iar acesta este un domeniu de cercetare care evoluează rapid.

Aspirina în monoterapie sau în combinație cu warfarină sau clopidogrel, crește riscul de sângerare fără a îmbunătăți prevenirea accidentului vascular cerebral; astfel de regimuri nu sunt recomandate.

Controlul permisiv al ratei are beneficii echivalente cu costuri mai mici și morbiditate decât încercările de control al ritmului sau agresiv al ratei.

o Agenții utili includ digoxină (control în repaus), beta-blocante, blocante nondihidropiridine ale canalelor de calciu (cu excepția IC) și amiodarona sau dronedarona (cu excepția IC), cu ajustări ale dozei pentru vârstă, greutate și boli și medicamente concomitente.

supraviețuire. Dacă pacienții prezintă simptome, administrarea unui beta-blocant poate fi utilă. Tahicardia ventriculară susținută sau fibrilația ventriculară necesită tratament la pacienții de orice vârstă¹⁴¹ (vezi capitolul 35).

Sincopă

Se estimează că 40% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani cad cel puțin o dată pe an. S-a confirmat o suprapunere semnificativă între căderi și sincope la adulții în vârstă, aproximativ 30% dintre căderi fiind datorate sincopei la vârstnici. Sincopa reprezintă 1% până la 3% din vizitele la secțiile de urgență și până la 6% din internările în spital și este a șasea cea mai frecventă cauză de spitalizare a pacienților cu vârsta peste 65 de ani (vezi capitolul 40). Cauzele frecvente ale sincopei la vârstnici sunt hipotensiunea ortostatică în aproximativ 25% (de la vârstă, medicamente sau fibrilație atrială și care apare mai des dimineața), sensibilitatea cardioinhibitoare a sinusului carotidian în aproximativ 20% și aritmiile în aproximativ 10%. Aceste condiții pot coexista. În schimb, la pacienții mai tineri, sincopa vasovagală este cel mai frecvent diagnostic.

S-a dovedit că mai mulți algoritmi – San Francisco Syncope (SFS), Osservatoria Epidemiologica sulla Sincope nel Lazio (OESIL)^{142,143} – care au punctat anomalii ECG, boli structurale ale inimii, hipotensiune arterială, IC, vârstă înaintată și anemie identifică pacienții cu risc mai mare la care este indicată evaluarea urgentă. Într-un număr mare de serii, testele cu cea mai mică probabilitate de elucidare a cauzei sincopei în timpul evaluării

inițiale au fost electroencefalograma, scanarea CT a capului, ecocardiograma, testele enzimatiche cardiace, angiografia coronariană, scintigrafia cu radionuclizi și testarea mesei înclinate și, prin urmare, nu sunt recomandate la pacienții neselectați. Diferența majoră în evaluările inițiale ale pacienților în vârstă este recomandarea pentru masajul standardizat al sinusului carotidian în decubit dorsal și în poziție în picioare ca primă evaluare și testarea repetă pentru hipotensiunea ortostatică dimineața sau aproape de momentul sincopei.¹⁴²

Ghidurile au susținut conceptul de evaluare standardizată a sincopei și unități dedicate de sincopă cu echipe multidisciplinare pentru a îmbunătăți eficiența de a ajunge la diagnostice și a reduce testele inutile.

acces mai mare la ghidurile și expertii pentru sincopă.¹⁴⁴ Disponibilitatea înregistratoarelor cu buclă implantabile permite acumularea de date din înregistrările prelungite la pacienții cu sincopă inexplicabilă, iar înregistrările ECG pe termen lung sunt adesea testul cel mai productiv. Acestea pot oferi diagnostice la pacienții cu sincopă, dar pot necesita perioade lungi de depistare a recurenței, cu rate estimate ale sincopei după 30 de zile de înregistrare de 10% și cu 19%, 26% și 36% dintre pacienții care au sincopă după 3, 6 și 12 luni de înregistrare într-o serie mare de registru raportate la 16% din 1625. ratele de recurență.

BOALA VALVULARA

(Vezi și capitolul 63)

Fiziopatologia și modificările legate de vârstă. Modificările legate de vârstă în scheletul fibromuscular al inimii includ degenerarea mixomatoasă și infiltrarea de collagen, numită scleroză. Modificările ulterioare constau în calcificarea foițelor valvei aortice, a inelului aortic, a bazei cuspidului semilunar și a inelului mitral. Procesele care stau la baza implică acumularea lipidelor, inflamația, remodelarea matricei extracelulare, angiogeneza și în final calcificarea.¹⁴⁶ Calcificarea progresează de la baza cuspidului până la foițe, determinând în cele din urmă o reducere a mișcării foițelor și a zonei valvei eficace fără fuziune comisurală. Creșterea calcificării cu progresia spre stenoză este acum cel mai frecvent mecanism etiologic în stenozele valvulare la pacienții vârstnici, în special în poziția aortică. Boala ischemică sau hipertensivă a devenit cea mai frecventă tulburare etiologică care duce la insuficiență valvulară, în special la nivelul valvei mitrale. În mod similar, regurgitarea pulmonară și tricuspidiană la vârstnici sunt de obicei secundare hipertensiunii pulmonare și dilatării ventriculului drept rezultată din ischemia VS, IC sau boala pulmonară. Cauzele mai puțin frecvente ale insuficienței mitrale sau aortice ușoare până la moderate sunt ruptura de corzi, endocardita, traumatismele, disecția aortică și boala cardiacă reumatică.

Endocardita infecțioasă este observată cu o frecvență aproximativ egală la pacienții mai tineri și mai în vârstă, dar este mai probabil să fie asociată cu infecții nosocomiale în asociere cu utilizarea de catetere sau dispozitive intravasculare, prezența implanturilor protetice sau a derivațiilor stimulatorie cardiace sau ateroame sau calcifiere inelară mitrală la pacienții în vârstă. Infecțiile polimicrobiene sunt mai puțin frecvente la populația în

vârstă, iar cei mai frecvenți agenți patogeni sunt streptococii și enterococii de grup D, *Staphylococcus epidermidis* și *Streptococcus viridans*. Variabilitatea temporală și geografică a organismelor cauzale și profilurile de susceptibilitate antimicrobiană impun managementul concomitent cu un specialist în boli infecțioase¹⁴⁶³ (vezi capitolul 63).

Tratamentul pentru boala valvulară simptomatică se bazează pe abordările chirurgicale ca primă opțiune, cu înlocuirea valvei aortice transcater o opțiune pentru candidații chirurgicali nechirurgical sau cu risc ridicat cu stenoză aortică selectați. Intervenția chirurgicală la pacienții în vârstă între 70 și 80 de ani este din ce în ce mai frecventă, dar experiența cu cei mai mari de 90 de ani este limitată, cu o mortalitate chirurgicală ridicată raportată.

Boala valvei aortice

Stenoza aortică

Scleroza valvei aortice este prezentă la 30% dintre persoanele în vârstă, iar prevalența crește odată cu vârsta de la 65 de ani la peste 85 de ani. Stenoza aortică ușoară este prezentă la aproximativ 9% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani, stenoza moderată la 5% și stenoza aortică severă la aproximativ 2%. Cursul obișnuit este unul dintr-o perioadă relativ lungă de boală asimptomatică, dar cu rate de mortalitate în creștere rapidă la aproximativ 50% în perioada de 2 ani după debutul simptomelor. Factorii de risc pentru progresia de la scleroză la stenoză includ o valvă bicuspidă congenitală, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, fumatul, boala renală în stadiu terminal și, în unele serii, diabetul, statura mai mică și sexul masculin. Nu s-au găsit corelații între proteina C reactivă și calcificarea sau rata de progresie a stenozei. O constatare intrigantă este că lungimea telomerilor a fost raportată a fi mai mică la pacienții mai în vârstă cu stenoză critică a valvei aortice, decât la subiecții de control de vârstă.

Consecințele fiziopatologice ale stenozei aortice sunt independente de etiologie și includ hipertrofia VS, presiunile diastolice crescute ale VS și scăderea volumului stroke la pacienții de toate vârstele. Cu toate acestea, pentru orice grad de stenoză aortică, hipertrofia VS și scăderea complianței VS sunt mai mari la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri. Aproximativ 50% dintre pacienții cu stenoză aortică severă vor avea CAD semnificativ, influențând și mai mult funcția VS, simptomele și morbiditatea.

Diagnostic

Simptomele pot fi legate de angina de efort, sincopa sau IC și pot fi precipitate de aritmii atriale, cum ar fi fibrilația atrială. Simptomele pot fi absente la pacienții în vârstă inactivi, pot fi subtile sau pot să nu fie provocate de la pacienții cu tulburări de memorie. Constatările fizice ale stenozei valvei aortice calcificate la pacienții în vârstă diferă de cele observate la pacienții tineri cu valve bicuspidă sau la pacienții cu stenoză aortică reumatică și nu reflectă cu exactitate gradul de stenoză. Modificările arteriale legate de vârstă ale complianței scăzute și rigidității crescute maschează anomaliile arterei carotide asociate cu stenoza aortică reumatică la persoanele mai tinere (vezi capitolul 83). Upstroke-ul și vârful

arterei carotide pot părea normale, iar amplitudinea carotidiană poate fi nemodificată sau crescută chiar și în prezența stenozei calcificate severe. Prezența scăderii ascendente și a volumului carotidian (în absența bolii carotidiene) indică de obicei stenoză severă. Scleroza aortică și stenoza aortică produc ambele suflu de eiecție sistolice, dar suflul stenozei aortice are un vârf târziu. Volumul suflului depinde de flux, precum și de gradientul de presiune și nu reflectă severitatea stenozei. Un suflu poate fi absent în stările cu debit scăzut, reflectând obstrucția severă a valvei aortice. Suflul poate fi, de asemenea, înalt și muzical, spre deosebire de aspru și de frecvență joasă, iar al doilea zgomot cardiac poate fi păstrat. Hipertensiunea arterială este obișnuită la populația în vârstă, evidențiind hipertrofia VS pe un ECG sau mărirea ventriculară pe radiografia toracică, în mod similar, de puțin ajutor diagnostic. Ecocardiografia Doppler a devenit standardul clinic pentru diagnosticul stenozei aortice la pacienții vârstnici. La pacientul cu debit cardiac scăzut (debit scăzut), manevrele de creștere a debitului (exercițiu sau administrare de inotropi precum dobutamina) sunt utile în cuantificarea stenozei. Cateterismul este mai rar folosit pentru a stabili diagnosticul, dar angiografia coronariană este de obicei efectuată pentru a evalua CAD la pacienții mai în vârstă înainte de intervențiile valvulare.

management

Managementul pacientului vârstnic cu stenoză aortică este similar cu cel al pacienților mai tineri, cu recunoașterea probabilității crescute a bolii coronariene concomitente și a bolilor altor organe (vezi capitolul 63). Factorii de risc trebuie identificați și trebuie implementate intervenții adecvate. Nici liniile directe din SUA și nici cele europene nu recomandă profilaxia antibiotică de rutină înainte de procedurile dentare, gastrointestinale sau genito-urinale, cu excepția pacienților cu risc crescut de infecție, definiți ca cei cu valve protetice, endocardită anterioară, primitorii de transplant cardiac cu regurgitare valvulară cauzată de o valvă anormală structural sau inimii congenitale.¹⁴⁶³ (GU), se recomandă ca infecțiile (GU) să fie tratate înainte de proceduri. ACC recomandă monitorizarea ecocardiografică cu modificări ale simptomelor pacientului cu boală valvulară nativă ușoară (<http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-college-of-cardiology/>). Frecvența reevaluării cu ecocardiografie transtoracică la pacienții cu funcție normală a VS și fără simptome este legată de severitatea SA și este recomandată la fiecare 6 luni până la 1 an când viteza aortică este mai mare sau egală cu 4 m pe secundă (m/sec), 1 până la 2 ani pentru viteza aortică între 3 și 3,9 m/sec și la interval de 3 m/sec, 2 până la 2 an. 2,9 m/sec.^{146a} Reevaluarea cu TTE este de asemenea recomandată ori de câte ori apar modificări ale simptomelor la pacienții cu SA. Monitorizarea anemiei feriprive este indicată din cauza coagulopatiei dobândite și a sângerărilor din angiodisplazia intestinală care este din ce în ce mai recunoscută la pacienții în vârstă cu stenoză aortică. Studiile randomizate dublu-orb controlate cu placebo nu au reușit să demonstreze încetinirea progresiei stenozei aortice calcificate cu agenți hipolipemianți^{147,148} și nici nu există dovezi că inhibitorii ECA sau BRA sau antagonistul selectiv al receptorilor de aldosteron eplerenona încetinesc progresia stenozei aortice. Tratamentul stenozei aortice simptomatice și severe necesită înlocuirea valvei.

Pentru înlocuirea chirurgicală a valvei aortice izolate la pacienții cu vârsta mai mare de 80 de ani, mortalitatea medie la 30 de zile este de aproximativ 5%, iar rata mortalității la 2 ani este de 16,4%, pentru o rată de supraviețuire care se apropie de 84%.¹⁴⁹ Morbiditatea și mortalitatea chirurgicală se referă la severitatea și durata stenozei aortice sau a absenței STEnozei aortice, a absenței sau a absenței HF, a hipertrofiei sau a hipertrofiei. boala (în special renală), și urgența și complexitatea procedurii, precum și vârsta pacientului. Combinația dintre înlocuirea valvulară și CABG este asociată cu o morbiditate și mortalitate perioperatorie mai mare decât cea recunoscută pentru înlocuirea valvulară izolată. Estimările mortalității operatorii medii pentru pacienții mai în vârstă care au suferit înlocuire valvulară cu sau fără CABG au fost raportate ca 6% pentru centrele cu volum mare de intervenții chirurgicale și 13% în centrele cu volum redus de intervenții chirurgicale. Insuficiența renală perioperatorie, insuficiența pulmonară, accidentul vascular cerebral, afectarea cognitivă tardivă și ratele de deces tardiv sunt mai mari decât la persoanele mai tinere. Timpul postoperator de spitalizare și reabilitare este de obicei mai lung la pacienții mai în vârstă.

Evoluțiile recente în abordările minim invazive și percutanate ale valvei aortice au făcut ca înlocuirea valvei aortice transcateter (TAVR) să fie o alternativă la înlocuirea chirurgicală a valvei aortice pentru pacienții cu stenoză aortică simptomatică severă care nu sunt candidați la intervenții chirurgicale sau sunt candidați chirurgicali cu risc ridicat.^{1463,150,1563} (sese capitolul 1563). Seria de studii PARTNER a demonstrat superioritatea marcată a TAVR față de terapia medicală,¹⁵² cu rezultate care se apropie de cei cu înlocuirea chirurgicală a valvei aortice la punctul de urmărire de 2 ani.^{153,154} Rata accidentelor vasculare cerebrale a fost, totuși, de aproximativ trei ori mai mare cu TAVR (6% până la 7%) decât cu intervenția chirurgicală (2%). Rate similare sau mai mari ale accidentelor vasculare cerebrale au fost raportate în meta-analize și rapoarte de registru¹⁵⁵ care nu par a fi reduse prin abordări transapicale sau prin utilizarea terapiei antiplachetare sau cu aspirină dublă timp de 6 luni după TAVR. Ratele de deces periprocedurale și anuale au fost mai mari în meta-analize și rapoartele de registru decât în studiile randomizate, cu mortalitate totală la 30 de zile de aproximativ 8% până la 9% și rata totală a mortalității la 1 an de 22% până la 31%, iar ratele de supraviețuire cumulate după TAVR la 2 ani s-au înlocuit în mod esențial cu un avans de aproximativ 615%. luarea în considerare a valvotomiei cu balon aortic izolat, cu excepția ca o punte rară către înlocuirea chirurgicală sau eventual TAVR.

Selecția adecvată a pacienților pentru înlocuirea valvei aortice include evaluarea poverii bolii în plus față de cea a bolii valvulare, speranța de viață anticipată independentă de boala valvulară și starea simptomelor.¹⁴⁶⁸ Trebuie utilizate instrumente de evaluare a riscului chirurgical care încorporează comorbiditatea și starea clinică, precum și proceduri individuale și combinate în calcule.^{146a}

(<http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/riskcalculator>) (Sistemul european de evaluare a riscului operativ cardiac, <http://www.euroscore.org/calc.html>). Deși nu sunt dezvoltate special pentru pacienții mai în vârstă, ele încorporează factorii de risc majori ai clasei funcționale NYHA, diabet, hipertensiune arterială, insuficiență renală și fracție de

ejecție scăzută. Deoarece seriile individuale au raportat o valoare predictivă aditivă a albuminei sau colesterolului scăzut sau a indicelui de masă corporală (IMC) scăzut (prognostic mai rău) sau a vitezei de mers lentă, ghidurile recomandă, de asemenea, evaluarea fragilității și/sau a vitezei de mers ca măsură a stării funcționale non-cardiace predictivă a rezultatelor intervențiilor chirurgicale la pacienții în vârstă. Cu cât este mai mare numărul sau severitatea stărilor comorbide și cu cât pacientul este mai fragil și cu cât procedura este mai complicată, cu atât este mai probabil ca mortalitatea perioperatorie să depășească beneficiul. Pentru candidații neoperatori sau cei cu risc chirurgical foarte mare, TAVR este o opțiune. Este recomandată la pacienții cu stenoză calcificată simptomatică severă a unei valve trifoliolate cu anatomie adecvată pentru TAVR și speranță de viață estimată peste 1 an și care prezintă risc chirurgical prohibitiv sau ridicat.^{146a} Pacienții cu SA severă sunt considerați a avea un risc chirurgical prohibitiv dacă au un risc chirurgical de deces previzionat sau morbiditate majoră de peste 1 an (50%; boală care afectează mai mult sau egal cu trei sisteme majore de organe care nu este susceptibilă de a se ameliora postoperator; sau factori anatomici care exclud sau cresc riscul unei intervenții chirurgicale cardiace, cum ar fi o aortă puternic calcifiată, radiații prealabile sau o grefă de bypass arterial aderă la peretele toracic. În prezent, TAVR nu este recomandat la pacienții cu risc mediu sau scăzut, dar studiile comparative sunt în desfășurare. Ghidurile recomandă o abordare multidisciplinară pentru luarea deciziei de înlocuire a valvei.^{14611,150} Ratele estimate de eșec structurală ale valvelor bioprotetice actuale sunt de aproximativ 1% pe pacient-an la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani. După TAVR, valvele implantate și-au menținut integritatea structurală după 2 și 3 ani. Datele pe termen mai lung nu sunt disponibile momentan.

Pacienții vârstnici asimptomatici cu stenoză aortică și familiile acestora ar trebui să fie educați cu privire la semnele și simptomele legate de stenoza aortică și este indicată o evaluare regulată de urmărire pentru dezvoltarea simptomelor. Moartea subită la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică apare, dar frecvența în studiile prospective folosind ecocardiografie este estimată la mai puțin de 1%, mult mai mică decât estimările anterioare de 3% până la 5% în studiile retrospective. Ratele de mortalitate operatorie și TAVR la pacienții în vârstă depășesc aceste estimări. Prin urmare, la pacienții vârstnici asimptomatici cu SA severă, intervențiile nu sunt recomandate de obicei.^{1464,150.}

Regurgitare aortică

Prevalența insuficienței aortice crește și ea odată cu vârsta. Insuficiența aortică ușoară a fost detectată prin ecocardiografie Doppler la 13% dintre pacienții cu vârsta peste 80 de ani și regurgitarea moderată sau severă la 16% dintr-o serie.¹⁵⁷ Cauzele insuficienței aortice la pacientul în vârstă includ boala valvulară primară (bicuspidiană, mixomatoasă sau infecțioasă) sau boala secundară de disecție a rădăcinii aortice la hipertensiune arterială. Adesea, insuficiența aortică semnificativă la pacienții în vârstă este observată în combinație cu stenoza aortică.

Vârsta înaintată este un predictor al unui rezultat mai rău pentru istoria naturală a insuficienței aortice. Pacienții cu vârsta peste 75 de ani cu insuficiență aortică au mai multe

șanse să dezvolte simptome sau disfuncție VS în stadiile incipiente ale dilatației VS. Speranța de viață a pacienților în vârstă cu insuficiență aortică cronică severă în era prechirurgicală a fost estimată la 2 ani după debutul IC. Când apare regurgitarea aortică infecțioasă la vârstnici, manifestările clinice pot fi insidioase și nespecifice, cu simptome și semne mai puțin frecvente decât la pacienții mai tineri. Simptomele sistemului nervos central sunt frecvente și pot prezice un rezultat clinic mai puțin favorabil. Pacienții care au IC acută și congestie pulmonară ca manifestare a endocarditei valvei aortice au o rată a mortalității de 50% până la 80%.

Regurgitarea aortică poate fi diagnosticată prin auscultarea suflului diastolic clasic la examenul fizic. Constatarea unei presiuni lărgite a pulsului, asociată în mod obișnuit cu regurgitarea aortică la pacienții mai tineri, are o valoare diagnostică limitată la pacientul în vârstă, deoarece modificările vasculare legate de vârstă produc de obicei o presiune a pulsului lărgită. Ecocardiografia transtoracică este metoda uzuală de cuantificare a insuficienței și evaluarea funcției ventriculare. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă poate fi de ajutor la pacienții cu ecocardiograme suboptime și când există diferențe între evaluarea clinică și severitatea insuficienței aortice prin ecocardiografie. Pacienții cu regurgitare severă trebuie monitorizați îndeaproape pentru modificări ale simptomelor și ale funcției VS. După dezvoltarea disfuncției sistolice, majoritatea pacienților devin simptomatici. Considerarea chirurgicală este justificată pentru simptome sau insuficiență aortică severă, indiferent de funcția sistolică VS. Pacienții cu vârsta peste 75 de ani au mai multe șanse de a dezvolta simptome sau disfuncție VS în stadiile incipiente ale dilatației VS și au disfuncție ventriculară și simptome de IC mai persistente după intervenție chirurgicală, precum și rate de supraviețuire postoperatorie mai slabe, comparativ cu pacienții mai tineri. Nicio terapie farmacologică nu s-a dovedit a fi benefică pentru insuficiența aortică cronică, dar tratamentul hipertensiunii arteriale cu blocante dihidropiridine ale canalelor de calciu sau inhibitori ECA sau

Sunt recomandate ARA.1463,158 Inhibitorii ACE, BRA sau, potențial, beta-blocante159 pot avea, de asemenea, un rol în managementul pacientului care nu este candidat la intervenție chirurgicală.

Calcificarea mitrală anulară

Calcificarea inelară mitrală este un proces degenerativ cronic care este legat de vârstă și este observat mai frecvent la femei decât la bărbați și la persoanele cu vârsta peste 70 de ani. O prevalență crescută a calcificării inelare mitrale a fost găsită în rândul pacienților cu hipertensiune arterială sistemică, stres valvular mitral crescut, prolaps de valvă mitrală, presiune sistolică VS crescută, stenoza valvă aortică, insuficiență renală cronică, hiperparatiroidism secundar, fibrilație atrială și ateroscleroză aortică. Ca și în cazul calcificării valvei aortice, calcificarea inelară mitrală este asociată cu factori de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei. Calcificarea inelară mitrală poate produce stenoza mitrală, regurgitare mitrală (MR), aritmii atriale și întârziere a conducerii atrioventriculare și poate predispune pacienții afectați la endocardită infecțioasă. Este un factor de risc independent pentru embolie sistemică și accident vascular cerebral, riscul de accident vascular cerebral

fiind direct legat de gradul de calcifiere inelară mitrală. De asemenea, a fost identificat ca un factor de risc independent pentru decesul cardiovascular în unele serii.

Stenoza mitrală

Un număr tot mai mare de pacienți în vârstă prezintă acum stenoză mitrală simptomatică. Simptomele sunt aceleași ca la pacientul mai tânăr și includ dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și edem pulmonar sau IC pe partea dreaptă. Fibrilația atrială este mai frecventă la pacienții în vârstă. Constatările fizice ale stenozei mitrale calcifice diferă de cele ale stenozei mitrale reumatice și, de obicei, nu se aude nici un prim zgomot puternic al inimii, nici un pocnet de deschidere. Suflu diastolic caracteristic este de obicei prezent (vezi capitolul 11). Cuantificarea stenozei se realizează de obicei prin ecocardiografie Doppler. Pacienții mai în vârstă sunt mai susceptibili de a avea calcificare abundentă și fibroză a foilor valvulare și fuziune subvalvulară, ceea ce îi face mai puțin probabil decât pacienții mai tineri să beneficieze de comisurotomia percutanată. Rata de succes pentru comisurotomie la pacienții în vârstă este mai mică de 50%, în timp ce ratele de mortalitate prin procedura de abordare se apropie de 3%, cu rate mai mari de complicații, inclusiv tamponada pericardică în 5% și tromboembolismul în 3%. Pacienții în vârstă cu stenoză mitrală calcificată senilă nu mai sunt considerați candidați pentru comisurotomie prin nicio abordare.¹⁴⁶¹¹ Chirurgia de înlocuire a valvei mitrale prezintă, de asemenea, riscuri mai mari la pacientul în vârstă. La pacientul în vârstă cu probleme medicale concomitente sau hipertensiune pulmonară la nivel sistemic, mortalitatea perioperatorie pentru înlocuirea chirurgicală a valvei mitrale poate fi de până la 10% până la 20%, comparativ cu 6% pentru pacientul mediu. Deciziile trebuie să fie individualizate, dar înlocuirea valvulară chirurgicală este de obicei procedura de elecție pentru pacientul în vârstă fără hipertensiune pulmonară severă și cu o durată de viață proiectată altfel mai lungă, independent de stenoza mitrală.

Regurgitarea mitrală

Mai mult de 10% dintre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste au RM semnificativ. Disfuncția sau ruptura musculară papilară mixomatoasă degenerativă și ischemică rezultată din CAD și IM ca tulburări cauzale în RM la pacientul în vârstă sunt în creștere. Boala mitrală reumatică este în scădere în prevalență, iar etiologia endocarditei este neschimbată. RM poate fi observată și în contextul dilatației VS cauzată de IC.

RM acută se manifestă cu IC și edem pulmonar, dar aceasta poate fi și prezentarea inițială la pacientul în vârstă cu RM cronică. De asemenea, RM cronică poate fi asimptomatică, în special la persoanele sedentare. La pacienții simptomatici, plângerile inițiale sunt de obicei oboseală ușoară și scăderea toleranței la efort, urmate de dispnee la efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și dispnee în repaus, pe măsură ce funcția ventriculului stâng se deteriorează. Poate apărea și HF pe partea dreaptă. Constatările la examinare nu sunt modificate de vârstă și de obicei este prezent un suflu holosistolic, împreună cu deplasarea impulsului apical VS și al treilea zgomot cardiac sau zgomotul precoce al fluxului diastolic. Ecocardiografia transtoracică cu Doppler este recomandată pentru a evalua dimensiunea și

funcția VS, dimensiunea ventriculului drept și atriului stâng, presiunea arterei pulmonare și severitatea RM și anatomia valvei. Ecocardiografia transesofagiană sau imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă este utilizată atunci când imaginile obținute pe ecocardiografia transtoracică sunt suboptimale. La pacienții asimptomatici cu RM severă, este indicată o urmărire atentă și continuă cu anamneză, examen fizic și ecocardiografie pentru a evalua apariția simptomelor sau trecerea la disfuncție asimptomatică a VS.¹⁶⁰ Testarea la efort poate fi utilizată pentru a adăuga dovezi obiective privind simptomele și modificările toleranței la efort. Măsurarea presiunii arterei pulmonare și evaluarea severității RM în timpul efortului pot fi utile.

Tratamentul medical al RM cronică este independent de vârstă și include utilizarea agenților pentru scăderea funcției sistolice, cum ar fi blocații beta-adrenergici, inhibitorii ECA sau ARA, diuretice după cum este necesar și gestionarea fibrilației atriale. Terapia vasodilatatoare nu este indicată la pacienții asimptomatici normotensivi cu insuficiență mitrală primară cronică. Pacienții cu RM ușoară până la moderată pot rămâne asimptomatici mulți ani, iar ratele de progresie sunt variabile. Chiar și cu RM severă, hipertrofia cardiacă excentrică cu volumul diastolic al VS crescut poate menține volumul stroke total și debitul cardiac. Opțiunile pentru corectarea mecanică a defectului au evoluat pentru a include repararea valvei mitrale ca alternativă favorită la înlocuirea valvei mitrale cu o bioproteză. Rezultatele chirurgicale sunt mai bune atunci când procedura este efectuată înainte de apariția simptomelor de IC și sunt direct legate de clasa funcțională NYHA, ceea ce duce la modificări în monitorizarea pacienților cu MR severă. Dimensiunea (sau volumul) ecocardiografică a VS poate fi urmărită pentru a identifica candidații chirurgicali înainte ca funcția VS să scadă sub nivelul pragului sau volumele telesistolice să crească peste nivelul pragului. Opțiunile chirurgicale se bazează pe anatomia valvulară, funcția VS și amplexarea bolii comorbide. Cateterismul cardiac este utilizat pentru a investiga discrepanța dintre simptome și constatările neinvazive și pentru a evalua CAD.

Vârsta înaintată este un factor de risc pentru decesul în spital după intervenția chirurgicală izolată a valvei mitrale. Pacienții vârstnici cu MR au rezultate chirurgicale mai puțin reușite decât pacienții vârstnici cu stenoză aortică. Mortalitatea operativă medie pentru înlocuirea valvei mitrale la persoanele în vârstă depășește 14% în Statele Unite și este mai mare de 20% în centrele cu volum redus. Riscurile sunt reduse prin repararea mitrală mai degrabă decât cu înlocuirea valvei mitrale; această constatare a dus la preferința pentru repararea valvei mitrale atunci când este posibil. Seria inițială a raportat rezultatele reparației valvei mitrale (singur și cu CABG) pentru a include rate de deces precoce de 9% la pacienții cu vârsta peste 70 de ani și rate de supraviețuire la 5 ani până la 50% după înlocuirea combinată a valvei mitrale și CABG. O analiză mai recentă a datelor de reparare a valvei mitrale folosind baza de date STS și datele longitudinale ale cererilor de la CMS la pacienții (selecți) cu vârsta peste 65 de ani a raportat o mortalitate operatorie globală de 2,6% și rate de supraviețuire la 10 ani de 57% (identică cu datele pentru cohorte potrivite în funcție de vârstă și sex în populația SUA).¹⁶² și CABG. Repararea valvei mitrale transcater nu a atins încă nivelul de experiență sau de succes ca TAVR la pacienții de orice vârstă, dar poate fi luată în considerare la pacientul mai în vârstă, rar, cu simptome severe,

RM primar, anatomie favorabilă și o speranță de viață rezonabilă, dar cu un risc chirurgical ridicat, care rămâne grav simptomatic, în ciuda terapiei medicale optime pentru insuficiență cardiacă, direcționată de ghiduri, 1460. regurgitarea au rezultate mai bune și că repararea valvei mitrale ca procedură izolată poate fi efectuată cu o mortalitate chirurgicală relativ scăzută la pacienții mai în vârstă, dar la pacientul cu afecțiuni comorbide și/sau nevoia de intervenție concomitentă a CAD riscurile sunt mai mari, iar deciziile trebuie individualizate.

Considerații suplimentare la vârstnici

Boala valvulară indusă de medicamente este mai puțin frecventă, dar a fost asociată cu terapia cronică cu agonști dopaminergici derivați din ergot, cum ar fi

TABELUL 76-16 Abordarea pacientului în vârstă cu suspiciune de boală valvulară

Examenul fizic nu poate evalua în mod fiabil severitatea leziunilor valvulare la majoritatea pacienților în vârstă

Ecocardiografia transtoracică cu Doppler este standardul pentru diagnosticul și evaluarea severității leziunilor valvulare

o Diferențiază scleroza de stenoză

o Poate ajuta la monitorizarea progresiei stenozei

o Cuantifică regurgitarea

o Evaluează calcificarea valvelor și a structurilor de susținere

o Monitorizează modificările funcției VS, mărimii

Vârsta este un predictor al rezultatelor mai rele pentru istoria naturală a leziunilor valvulare, precum și abordările chirurgicale și transcater.

o Fragilitatea a apărut ca un factor de risc pentru rezultate adverse cu valoare predictivă mai mare decât vârsta și ar trebui evaluată

Chirurgia este terapia definitivă pentru leziunile valvulare cu vârsta, boala coronariană, bolile suplimentare, durata de viață proiectată, starea funcțională non-cardiacă și stilul de viață dorit ca factori în evaluarea opțiunilor

Abordările transcater pentru implantarea valvei aortice sunt o opțiune pentru candidații selecționați nechirurgical sau chirurgical cu risc ridicat, cu stenoză aortică simptomatică severă

pergolida (și cabergolina) la pacienții vârstnici cu boală Parkinson. Leziunile fibroproliferative au produs insuficiență valvulară sau regurgitare care a necesitat înlocuirea valvei la unii pacienți și, în cele din urmă, a dus la retragerea pergolidei de pe piața din SUA. Modificări fibrotice valvulare nu au fost observate la agonștii dopaminergici

non-ergot utilizați pentru boala Parkinson. Ruptura mușchiului papilar apare la 1% până la 3% dintre pacienții cu IM acut și este în primul rând o boală a vârstnicilor. Tratatamentul chirurgical este recomandat și, în acest cadru, rezultatele cu CABG combinat plus chirurgia valvei mitrale sunt aceleași sau mai bune decât cele cu repararea valvei mitrale în monoterapie.

Consultați Tabelul 76-16 pentru abordarea recomandată la pacientul în vârstă cu boală valvulară.

DIRECȚII VITORIALE

Se pune un accent din ce în ce mai mare pe strategiile de prevenire a bolilor cardiovasculare la pacienții în vârstă și îmbunătățirea calității asistenței medicale folosind terapiile actuale care nu au fost concepute pentru populația în vârstă. O limitare majoră este lipsa de înțelegere a mecanismelor care stau la baza multor modificări sau boli cardiovasculare legate de vârstă și diferențele marcate dintre pacienții în vârstă înrolați în studiile clinice și populația mult mai mare de persoane în vârstă care se prezintă pentru îngrijire. Este nevoie de investigații sporite atât la nivel de bază, cât și la nivel clinic pentru a identifica terapii care vor beneficia de pacienții mai în vârstă, bazate atât pe fiziopatologia bolilor cardiovasculare legate de vârstă, cât și pe prezența frecventă a stărilor comorbide. Îngrijirea pacienților aproape de sfârșitul vieții este diferită de îngrijirea pacienților cu speranțe de viață mai lungi. Cercetarea și formarea vor fi necesare pentru a obține îngrijire coordonată pentru pacientul în vârstă, care trebuie să ia în considerare atât factorii medicali, cât și cei sociali pentru a oferi îngrijire optimă.¹⁶³

Referințe

Demografie și Epidemiologie/Fiziopatologie

US Census Bureau: Income 2001. (<http://www.census.gov/hhes/income>).

2012 Boala Alzheimer fapte și cifre. Alzheimer și demență. (www.alz.org), Asociația persoanelor cu Alzheimer, 2009, pp. 1-75.

O'Rourke M, Hashimoto J: Factori mecanici în îmbătrânirea arterială: o perspectivă clinică. *J Am Col Cardiol* 50:1, 2007.

Lakatta E, Wang M, Najjar S: Îmbătrânirea arterială și boala arterială subclinică sunt în mod fundamental împletite la nivel macroscopic și molecular. *Med Clin North Am* 93:583, 2009.

Ornish D, Lin J, Daubenmier J, et al: Creșterea activității telomerasei și schimbări cuprinzătoare ale stilului de viață: Un studiu pilot. *Lancet Oncol* 9:1048, 2008.

Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Rezumat executiv: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ghidurile din 2001 pentru managementul pacienților cu

îmbătrânire instabilă/infarct miocardic non-denivelat): Colegiul Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea Chirurgilor Toracici: Avizat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Circulație 116:803, 2007.

Terapia cu medicamente: modificări pentru pacientul în vârstă

Cockcroft DW, Gault MH: Predicția clearance-ului creatininei din creatinina serică. Nephron 16:31, 1976.

Stevens L, Coresh J, Greene T, Levey A: Evaluarea funcției renale - rata de filtrare glomerulară măsurată și estimată. N Engl J Med 354:2473, 2006.

Levey A, Stevens L, Schmid C și colab.: CKD-EPI (Colaborare pentru epidemiologie a bolilor renale cronice). O nouă ecuație pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară. Ann Intern Med 150:604,

2009.

Stevens L, Li S, Tamura M și colab.: Comparația dintre ecuațiile de studiu CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) și Modificarea dietei în bolile renale (MDRD): factori de risc pentru și complicații ale CKD și mortalitate în programul de evaluare timpurie a rinichilor (KEEP). Am J Kidney Dis 57(3 Suppl 2):S9, 2011.

10a. Inker L, Schmid C, Tighiouart H, și colab., pentru investigatorii CKD-EPI: Estimarea ratei de filtrare glomerulară din creatinina serică și cistatina C. N Engl J Med 367:20, 2012.

Harper P, Young L, Merriman E: Risc de sângerare cu dabigatran la vârstnicii fragili. N Engl J Med 366:864, 2012.

Muzzarelli S, Maeder M, Toggweiler S, et al: Frecvența și predictorii hiperkaliemiei la pacienții cu vârstă > 60 de ani cu insuficiență cardiacă supuși unei terapii medicale intense. Am J Cardiol 109:693, 2012.

Hanlon J, Aspinall S, Semla T, și colab.: Ghid de consens pentru dozarea orală a medicamentelor eliminate în principal pe cale renală la adulții în vârstă. J Am Geriatr Soc 57:335, 2009.

Schwartz J, Abernethy D: Îmbătrânirea și medicamentele: trecut, prezent, viitor. Clin Pharmacol Ther 85:3, 2009.

Schwartz J, Kane L, Moore K, Wu A: Eșecul algoritmilor de dozare bazați pe farmacogenetică pentru a identifica pacienții mai în vârstă care necesită doze zilnice mici de warfarină. J Am Med Dir Assoc 12:633,

2011.

Budnitz D, Lovegrove M, Shehab N, Richards C: Spitalizări de urgență pentru evenimente adverse de droguri la americanii în vârstă. *N Engl J Med* 365:2002, 2011.

Fick D, Cooper J, Wade W, et al: Actualizarea criteriilor Beers pentru utilizarea potențial inadecvată a medicamentelor la adulții în vârstă. *Arch Intern Med* 163:2716, 2003.

Michaels A, Spinler S, Leeper B, și colab: Erori de medicație la pacienții cardiovasculari acute și cu accident vascular cerebral: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 121:1664,

2010.

Barry PJ, Gallagher MP, Ryan C, O'Mahony D: START (instrument de screening pentru a alerta medicii cu privire la tratamentul potrivit)—un instrument de screening bazat pe dovezi pentru a detecta omisiunile de prescripție la pacienții vârstnici. *Age Aging* 36:632, 2007.

Gallagher P, O'Mahony D: STOPP (Instrument de screening al rețetelor potențial inadecvate ale persoanelor în vârstă): Aplicație la pacienții vârstnici acut bolnavi și comparație cu criteriile lui Beers. *Age Aging* 37:673, 2008.

Societatea Americană de Geriatrie a actualizat criteriile Beers pentru utilizarea potențial inadecvată a medicamentelor la adulții în vârstă. Grupul de experți al Societății Americane de Geriatrie 2012 Beers Criteria Update. *J Am Geriatr Soc* 60:616, 2012.

Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP și colab: Riscurile cardiovasculare ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene la pacienții după spitalizare pentru boală coronariană gravă. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2:155, 2009.

Trelle S, Reichenbach S, Wandel S și colab.: Siguranța cardiovasculară a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene: metaanaliză de rețea. *BMJ* c7086:2011.

Cannon C, Cannon P: inhibitori COX-2 și risc cardiovascular. *Science* 336:1386, 2012.

Steinman M, Hanlon J: Gestionarea medicamentelor la vârstnicii complexi clinic: „Trebuie să existe un mediu fericit.” *JAMA* 304:1592, 2010.

Eckstrom E, Feeny D, Walter L și colab.: Individualizarea screening-ului cancerului la adulții în vârstă: o revizuire narativă și un cadru pentru cercetări viitoare. *J Gen Intern Med* 28:292, 2013.

Ghid pentru Serviciile Clinice Preventive 2012: Recomandările Grupului Operativ al Serviciilor Preventive din SUA. Raportul nr. 12-05154. Rockville, Md, Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății (SUA), 2012.

Yourman L, Lee S, Schonberg M, et al: Indici prognostici pentru adulții în vârstă. O revizuire sistematică. *JAMA* 307(2):182, 2012.

DeMaria A: Aderența, conformitatea, concordanța sau lipsa acestora. J Am Coll Cardiol 59:1120, 2012.

Boala Vasculară

Steinman M, Lee S, Boscardin W, et al: Modele de multimorbiditate la veteranii în vârstă. J Am Geriatr Soc 60:1872, 2012.

Moore K, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB: Variația de vârstă și sex în prevalența afecțiunilor medicale cronice la rezidenții mai în vârstă din casele de bătrâni din SUA. J Am Geriatr Soc 60:756, 2012.

Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al: ACCF/AHA 2011 document de consens de experți privind hipertensiunea la vârstnici: un raport al Grupului de lucru al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți clinici. Online în Circulație și JACC (serie online). 2011.

Hipertensiune arterială: managementul clinic al hipertensiunii arteriale primare la adulți: actualizare a ghidurilor clinice 18 și 34 [serie online]. Londra, Royal College of Physicians (Marea Britanie), 2011.

Mancia G, De Backer G, Laurent S, et al: Reevaluarea liniilor directoare europene privind managementul hipertensiunii: documentul Grupului de lucru al Societății Europene a Hipertensiunii. Presa de sânge 18:308, 2009.

Rakugi H, Ogihara T, Goto Y, Ishii M: Comparatie între controlul strict și ușor al tensiunii arteriale la pacienții vârstnici hipertensivi: o analiză per-protocol a JATOS. Hypertens Res 11:1124, 2010.

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab.: Tratatamentul hipertensiunii la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. N Engl J Med 358:1887, 2008.

36a. James P, Oparil S, Carter B, et al: 2014 Ghid bazat pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la adulți. Raportul membrilor panelului numiți în al optulea comitet național mixt (JNC 8). JAMA 311:507, 2014.

Mendu M, McAvay G, Lampert R și colab: Randamentul testelor de diagnostic în evaluarea episoadelor sincopale la pacienții în vârstă. Arch Intern Med 169:1299, 2009.

Igase M, Kohara K, Miki T: Asocierea dintre hipertensiune arterială și demență la vârstnici. Int J Hypertens 2012:320648, 2012.

Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S: Tendințe în utilizarea medicamentelor antihipertensive și controlul tensiunii arteriale în rândul adulților din Statele Unite cu hipertensiune arterială: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției, 2001 până în 2010. Circulație 126:2105, 2012.

39a. Fried T, Tinetti M, Towle V, O'Leary J, Iannone L: Efectele beneficiilor și daunelor asupra dorinței persoanelor în vârstă de a lua medicamente pentru prevenirea cardiovasculară primară. Arch Intern Med 171:923, 2011.

Bolland M, Ames R, Horne A și colab.: Efectul tratamentului cu un diuretic tiazidic timp de 4 ani asupra densității osoase la femeile normale în postmenopauză. Osteoporos Int 18:479, 2007.

Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al: Riscul de fractură de șold după inițierea medicamentelor antihipertensive la vârstnici. Arch Intern Med 172:1739, 2012.

41a. Tinetti M, Han L, Lee D și colab.: Medicamente antihipertensive și leziuni grave de cădere într-un eșantion reprezentativ la nivel național de adulți în vârstă. JAMA Intern Med 174:588, 2014.

Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F și colab: Managementul hipertensiunii la pacienții tratați cu inhibitori de angiogeneză. Ann Oncol 20:807, 2009.

Cook N, Paynter N, Eaton C și colab: Comparație a scorurilor de risc Framingham și Reynolds pentru predicția globală a riscului cardiovascular în inițiativa multietnică pentru sănătatea femeilor. Circulație 125(14):1748, 2012.

Cao J, Biggs M, Barzilay J și colab.: Predicția și stratificarea riscului cardiovascular și de mortalitate folosind excreția urinară de albumină la adulții în vârstă de 68-102 ani: Studiul de sănătate cardiovasculară. Ateroscleroza 197:806, 2008.

Koller MT, Leening MJ, Wolbers M, et al: Dezvoltarea și validarea unui model de predicție a riscului coronarian pentru persoanele în vârstă din SUA și Europa în studiul de sănătate cardiovasculară și Studiul Rotterdam. Ann Intern Med 157:389, 2012.

Horne BD, May HT, Muhlestein JB, et al: Predicția excepțională a mortalității prin scorurile de risc din testele de laborator comune. Am J Med 122:550, 2009.

Rodondi N, den Elzen W, Bauer D și colab.: Hipotiroidismul subclinic și riscul de boală coronariană și mortalitate. JAMA 304:1365, 2010.

Collet T, Gussekloo J, Bauer D și colab.: Hipertiroidismul subclinic și riscul de boală coronariană și mortalitate. Arch Intern Med 172:799, 2012.

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie, Medicină Preventivă și Colegiul American de Chirurgie, Medicină Preventivă. Asociația, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 60:e44, 2012.

Fraker TD, Jr, Fihn S, Gibbons RJ, et al: 2007 Chronic angina focused update of the ACC/ AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stabile angina: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Amerian Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group pentru a dezvolta o actualizare concentrată a ghidurilor de management stabil al pacienților cu ajutorul ghidurilor de gestionare a pacienților cronici. *Circulație* 116:2762, 2007.

Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK și colab.: Utilizarea statinelor și durerea musculo-scheletică în rândul adulților cu și fără artrită. *Am J Med* 125:176, 2012.

Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al: Beneficiile cardiovasculare și riscurile diabetului zaharat ale terapiei cu statine în prevenția primară: O analiză din studiul JUPITER. *Lancet* 380:565, 2012.

Padala KP, Padala PR, McNeilly DP și colab.: Efectul inhibitorilor de HMG-CoA reductază asupra cogniției la pacienții cu demență Alzheimer: un studiu pilot prospectiv de retragere și reprovocare. *Am J Geriatr Pharmacother* 10:296, 2012.

53a. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, și colab.: Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2013. doi: 10.1161/1101.cir.0000437738.0000463853.0000437737a.

Jamal SA, Hamilton CJ, Eastell R, Cummings SR: Efectul unguentului cu nitroglicerină asupra densității și rezistenței osoase la femeile în postmenopauză: un studiu randomizat. *JAMA* 305:800, 2011.

Epstein AJ, Polsky D, Yang F și colab: Tendințe de revascularizare coronariană în Statele Unite, 2001-2008. *JAMA* 305:1769, 2011.

Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet. *N Engl J Med* 367:2375, 2012.

Flather M, Rhee JW, Boothroyd D, și colab: Efectul vârstei asupra rezultatelor intervenției chirurgicale de bypass coronarian în comparație cu angioplastia cu balon sau implantarea de stent cu metal goale la pacienții cu boală coronariană multivasală. O analiză în colaborare a datelor individuale ale pacientului din 10 studii randomizate. *J Am Coll Cardiol* 60:2150, 2012.

Dunlay SM, Rihal CS, Sundt TM și colab.: Tendințe actuale în revascularizarea coronariană. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 11:61, 2009.

Kurlansky P: Beneficiază octogenarii de operația de bypass coronarian: o întrebare cu un răspuns în schimbare rapidă? *Curr Opin Cardiol* 27:611, 2012.

Singh M, Peterson ED, Milford-Beland S, et al: Validarea Scorului de risc al Clinicii Mayo pentru mortalitatea în spital după intervenții coronariene percutanate utilizând Registrul național de date cardiovasculare. *Circ Cardiovasc Interv* 1:36, 2008.

King SB, 3rd, Smith SC, Jr, Hirshfeld JW, Jr, et al: 2007 actualizare axată a ghidului ACC/AHA/SCAI 2005 pentru intervenția coronariană percutanată: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group and update the AACC/AHA25 Actualizare ghid pentru intervenția coronariană percutanată, scris în numele Comitetului de redactare din 2005. *Circulație* 117:261, 2008.

Lee D, Buth K, Martin B, et al: Pacienții fragili prezintă un risc crescut de mortalitate și îngrijire instituțională prelungită după o intervenție chirurgicală cardiacă. *Circulație* 121:973, 2010.

Weintraub W, Grau-Sepulveda M, Weiss J, et al: Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 366:1467, 2012.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 2011 ACCF/AHA actualizat concentrat încorporat în ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 57:e215, 2011.

Alexander K, Newby L, Armstrong P, și colab: Îngrijirea coronariană acută la vârstnici, partea II: Infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: o declarație științifică pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Consiliul American Heart Association on Clinical Cardiology: În colaborare cu Societatea de Cardiologie Geriatrică. *Circulație* 115:2570, 2007.

Hutchinson-Jaffe AB, Goodman SG, Yan RT și colab.: Comparația caracteristicilor inițiale, managementul și rezultatul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST în comparație cu nu în studiile clinice. *Am J Cardiol* 106:1389, 2010.

Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al: Immediate vs. delayed intervention for acute coronary syndromes. Un studiu clinic randomizat. *JAMA* 302:947, 2009.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulație* 127:529, 2013.

Steg P, James S, Atar D și colab.: Grupul de lucru pentru managementul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC) Ghid ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care se prezintă cu supradenivelare de segment ST. *Eur Heart J* 33:2569, 2012.

Forman DE, Chen AY, Wiviott SD și colab.: Comparatie a rezultatelor la pacienții cu vârsta <75, 75 până la 84 și > 85 de ani cu infarct miocardic cu denivelarea ST (din ACTION Registry-GWTG). Am J Cardiol 106:1382, 2010.

Alexander K, Newby L, Cannon C și colab.: Îngrijirea coronariană acută la vârstnici, Partea I: sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: o declarație științifică pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Consiliul American de Cardiologie Clinică a Asociației Inimii: În colaborare cu Societatea de Cardiologie Geriatrică. Circulație 115:2549, 2007.

Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, și colab.: grup de studiu RIVAL. Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană și intervenția la pacienții cu sindroame coronariene acute (RIVAL): un studiu multicentric, randomizat, în grup paralel. Lancet 377:1409, 2011.

Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al: Radial versus femural randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome). J Am Coll Cardiol 60:2481, 2012.

Krumholz HM, Wang Y, Chen J și colab.: Reducerea mortalității prin infarct miocardic acut în Statele Unite. Rate de mortalitate standardizate în funcție de risc din 1995-2006. JAMA 302:767, 2009.

Hulley S, Grady D: Tratamentul hormonal postmenopauză. JAMA 301:2493, 2009.

Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al: Recomandări, înscriere și livrare de programe de reabilitare cardiacă/prevenție secundară la centrele clinice și nu numai: un avis prezidențial de la Asociația Americană a Inimii. Circulație 124:2951, 2011.

Taylor R, Dalal H, Jolly K și colab.: Reabilitare cardiacă la domiciliu versus reabilitare cardiacă la centru. Cochrane Database Syst Rev (1):CD007130, 2010.

Easton J, Saver J, Albers G, et al: Definiția și evaluarea atacului ischemic tranzitoriu: o declarație științifică pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Consiliul pentru Radiologie și Intervenție Cardiovasculară; Council on Cardiovascular Nursing; și Consiliul interdisciplinar privind bolile vasculare periferice. Academia Americană de Neurologie afirmă valoarea acestei afirmații ca instrument educațional pentru neurologi. Stroke 40:2276, 2009.

Adams H, Del Zoppo G, Alberts M, et al: Ghid pentru managementul precoce al adulților cu accident vascular cerebral ischemic: un ghid de la American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council și Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Work Outcomes in Research Interdisciplinary Group. Stroke 38:1655, 2007.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, et al: Ghid pentru managementul precoce al pacienților cu AVC ischemic acut: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke Circulation* 127:529, 2013.

Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM și colab.: Terapia endovasculară după t-PA intravenos versus t-PA singur pentru accident vascular cerebral. *N Engl J Med* 368:893, 2013.

Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:904, 2013.

Wardlaw J, Murray V, Berge E și colab.: Activator de plasminogen tisular recombinant pentru accident vascular cerebral ischemic acut: o revizuire sistematică actualizată și meta-analiză. *Lancet* 379:2364, 2012.

IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM și colab.: Beneficiile și daunele trombolizei intravenoase cu activator de plasminogen tisular recombinant în decurs de 6 ore de la accidentul vascular cerebral ischemic acut (al treilea studiu internațional de accident vascular cerebral [IST-3]): un studiu controlat randomizat. *Lancet* 379:2352, 2012.

Duncan P, Sullivan K, Behrman A, et al: Reabilitarea benzii de alergare susținută de greutate corporală după accident vascular cerebral. *N Engl J Med* 364:2026, 2011.

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al: Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:227, 2011.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S și colab.: Aspirina și dipiridamol cu eliberare prelungită versus clopidogrel pentru accident vascular cerebral recurent. *N Engl J Med* 359:1238, 2008.

Amerenco P, Bogousslavsky J, Callahan J, și colab.: Atorvastatină în doză mare după accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. *N Engl J Med* 355:549, 2006.

Sacco R, Adams R, Alberts M, et al: Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu. O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-sponsorizat de Consiliul pentru Radiologie și Intervenție Cardiovasculară: Academia Americană de Neurologie afirmă valoarea acestui ghid. *Tiraj* 113:e409, 2006.

Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM: Risc scăzut de accident vascular cerebral ipsilateral la pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică la cel mai bun tratament medical: un studiu prospectiv, bazat pe populație. *Stroke* 41:e11, 2010.

Spence JD, Coates V, Li H și colab.: Efectele terapiei medicale intensive asupra microemboliilor și riscului cardiovascular în stenoza carotidiană asimptomatică. Arch Neurol 67:180, 2010.

Spence JD: Stenoza carotidiană asimptomatică. Circulație 127:739, 2013.

Brott TG, Hobson RW, Howard G și colab.: Stentarea versus endarterectomia pentru tratamentul stenozei arterei carotide. N Engl J Med 363:11, 2010.

Bonati LH, Fraedrich G, Colaborarea cercetătorilor de stenting carotidian: vârsta modifică riscul relativ de stentare față de endarterectomie pentru stenoza carotidiană simptomatică - o analiză combinată a EVA-3S, SPACE și ICSS. Eur J Vasc Endovasc Surg 41(2):153, 2011.

Hirsh A, Haskal Z, Hertzner N, et al: ACC/AHA 2005 ghiduri de practică pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (extremitate inferioară, renală, mezenteric și aortă abdominală): Rezumat executiv: Un raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Societatea pentru Societatea de Medicină Internă și Biografie Cardiovasculară, Societatea de Medicină și Biologie Cardiovasculară, Radiologie intervențională și Grupul de lucru ACC/AHA privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică). Circulație 113:1474, 2006.

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al: 2011 ACCF/AHA axat actualizarea ghidului pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (actualizarea ghidului din 2005): Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 58:2020, 2011.

Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C și colab.: Terapia antitrombotică în boala arterială periferică. Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, ed. a 9-a: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 141:e669s, 2012.

Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS și colab: Eficacitatea exercițiilor cuantificate la domiciliu și a exercițiilor supravegheate la pacienții cu claudicație intermitentă. Un studiu randomizat controlat. Circulație 123:491, 2011.

McDermott ML: Insuficiență funcțională în boala arterelor periferice și cum să o îmbunătățim în 2013. Curr Cardiol Rep 15:347, 2013.

Investigatorii studiului de evaluare vasculară antiplachetă cu warfarină, Anand S, Yusuf S și colab.: Terapia anticoagulantă orală și antiplachetă și boala arterială periferică. N Engl J Med 357:217, 2007.

Schillinger M, Minar E: Tratamentul percutan al bolii arterelor periferice. Tehnici noi. Circulație 126:2433, 2012.

Creager MA, Kaufman JA, Conte MS: Ischemie acută a membrelor. N Engl J Med 366:2198, 2012.

Insuficiență cardiacă

Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al: Incidența și prevalența insuficienței cardiace la persoanele în vârstă, 1994-2003. Arch Intern Med 168:418, 2008.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:e2, 2012.

Solomon SD, Anavekar N, Skali H și colab.: Influența fracției de ejeție asupra rezultatelor cardiovasculare într-un spectru larg de pacienți cu insuficiență cardiacă. Circulation 112:3738, 2005.

Lee DS, Gona P, Vasan RS și colab.: Relația dintre patogeneza bolii și factorii de risc cu insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție conservată sau redusă. Perspective de la Framingham Heart Study al National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulație 119:3070, 2009.

Hernandez A, Hammill B, O'Connor C și colab.: Eficacitatea clinică a beta-blocantelor în insuficiența cardiacă. Constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru inițierea unui tratament salvator la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă). J Am Coll Cardiol 53:184, 2009.

Mogensen UM, Ersboll M, Andersen M, et al: Caracteristici clinice și comorbidități majore la pacienții cu insuficiență cardiacă cu vârsta peste 85 de ani, comparativ cu grupele de vârstă mai mici. Eur J Heart Fail 13:1216, 2011.

Conde-Martel A, Formiga F, Perez-Bocanegra C și colab: Caracteristici clinice și supraviețuire de un an la pacienții cu insuficiență cardiacă cu vârsta peste 85 de ani, comparativ cu cei mai tineri. Eur J Intern Med 24:339, 2013.

Sanchez E, Vidan MT, Serra JA și colab: Prevalența sindroamelor geriatrice și impactul asupra rezultatelor clinice și funcționale la pacienții în vârstă cu boli cardiace acute. Heart 97:1602, 2011.

Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al: Inflamația cardiacă contribuie la modificări ale matricei extracelulare la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejeție normală. Circ Heart Fail 4:44, 2011.

Redfield M, Jacobsen S, Burnett J și colab: Povara disfuncției ventriculare sistolice și diastolice în comunitate. Aprecierea amplitudinii epidemiei de insuficiență cardiacă. JAMA 289:194, 2003.

Ahmed A, Waagstein F, Pitt B și colab.: Eficacitatea digoxinei în reducerea mortalității la un an în insuficiența cardiacă cronică în studiul Digitalis Investigation Group. Am J Cardiol 103:82, 2009.

Flather M, Shibata M, Coats A și colab.: Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internării în spitale cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS). Eur Heart J 26:212, 2005.

Ghio S, Magrini G, Serio A, și colab: Efectele nebivololului la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cu sau fără disfuncție ventriculară stângă sistolică: Rezultatele substudiului ecocardiografic SENIORS. Eur Heart J 27:562, 2006.

Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S și colab.: Titrarea la doza țintă de bisoprolol vs. carvedilol la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă: studiul CIBIS-ELD. Eur J Heart Fail 13:670, 2011.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul de lucru pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. Eur Heart J 33:1787, 2012.

117a. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, pentru anchetatorii și coordonatorii ASTRONAUT: Efectul aliskirenului asupra mortalității post-externare și reinternerilor cu insuficiență cardiacă în rândul pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă: studiul randomizat ASTRONAUT. JAMA 309:1125,

2013.

Killu AM, Wu JH, Friedman PA, et al: Rezultatele terapiei de resincronizare cardiacă la vârstnici. Pacing Clin Electrophysiol 36:664, 2013.

Brambatti M, Guerra F, Matassini MV, et al: Terapia de resincronizare cardiacă îmbunătățește fracția de ejeție și remodelarea cardiacă, indiferent de vârsta pacienților. Europace 15:704,

2013.

Freeman JH, Masoudi FA: Eficacitatea defibrilatoarelor cardioverter implantabile și a terapiei de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă. Heart Fail Clin 9:59, 2013.

Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL și colab.: Al cincilea raport anual INTERMACS: Analiza factorilor de risc de la peste 6.000 de pacienți cu suport circulator mecanic. J Heart Lung Transplant 32:141, 2013.

Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD și colab.: Sprijin circulator mecanic pe termen lung (terapie de destinație): Pe cale de a concura cu transplantul de inimă? J Thorac Cardiovasc Surg 144:584, 2012.

122a. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, pentru investigatorii TOPCAT: Spironolactonă pentru insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată. N Engl J Med 370:1383, 2014.

Scherer M, Dungen HD, Inkrot S și colab.: Determinanți ai schimbării calității vieții în Studiul asupra insuficienței cardiace cu bisoprolol la vârstnici (CIBIS-ELD). Eur J Intern Med 24:333, 2013.

Pfisterer M, Buser P, Rickli H și colab.: Terapia insuficienței cardiace ghidată de BNP vs. Studiul de terapie medicală intensificată vs. standard la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă (TIME-CHF) studiu randomizat. JAMA 301:383, 2009.

Mackey JR, Martin M, Pienkowski T și colab.: Docetaxel adjuvant, doxorubicină și ciclofosamidă în cancerul de sân cu ganglioni pozitivi: urmărirea pe 10 ani a studiului randomizat BCIRG 001 de fază 3. Lancet Oncol 14:72, 2013.

Allen LA, Stevenson LW, Grady KL și colab.: Luarea deciziilor în insuficiența cardiacă avansată: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 125:1928, 2012.

Aritmii

Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK: Declinul în eșec. Pierderea dependentă de vârstă a canalului de calciu de tip L în nodul sinoatrial. Circulație 115:1183, 2007.

Connolly SF, Ezekowitz MD, Yusuf S și colab.: Dabigatran versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med 361:1139, 2009.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J și colab.: Rivaroxaban versus warfarina în fibrilația atrială nonvalvulară. N Engl J Med 365:883, 2011.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ și colab.: Apixaban versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med 365:981, 2011.

Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, și colab.: Terapia anticoagulantă orală: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, a 9-a ed.: Colegiul American al Medicilor Piept orientări clinice bazate pe dovezi. Cufăr 141(2 Suppl 2):e44S, 2012.

You JJ, Singer DE, Howard PA, et al: Terapia antitrombotică pentru fibrilația atrială: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 141(2 Suppl):e531S, 2012.

January CT, Wann LS, Alpert JS, et al: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Task Force al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică și

Societatea de ritm cardiac. J Am Coll Cardiol 2014.
(<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.1003.1021>).

De Caterina R, Husted S, Wallentin L, și colab.: Noi anticoagulante orale în fibrilația atrială și sindroamele coronariene acute: Grupul de lucru ESC pentru tromboză-Fortul operativ privind anticoagulantele în boala cardiacă. J Am Coll Cardiol 59:1413, 2012.

Anderson JL, Horne BD, Stevens SM și colab: Un studiu randomizat și de eficacitate clinică care compară doi algoritmi farmacogenetici și îngrijirea standard pentru individualizarea dozării warfarinei (CoumaGen-II). Tiraj 125:1997, 2012.

Marin-Leblanc M, Perreault S, Bahroun I și colab: Validarea algoritmilor farmacogenetici de warfarină în practica clinică. Pharmacogenomics 13:21, 2012.

Kimmel SE, French B, Kasner SE și colab., pentru anchetatorii COAG: Un algoritm farmacogenetic versus un algoritm clinic pentru dozarea warfarinei. N Engl J Med 369:2283, 2013.

Roldan V, Marin F, Fernandez H, et al: Valoarea predictivă a scorurilor de sângerare HAS-BLED și ATRIA pentru riscul de sângerare gravă într-o populație „reală” cu fibrilație atrială care primește terapie anticoagulantă. Cufă 143:179, 2013.

Lip GY, Lin HJ, Hsu HC și colab.: Evaluare comparativă a scorului HAS-BLED cu alte scheme de scorare a riscului de sângerare publicate, pentru riscul de hemoragie intracraniană într-o populație cu fibrilație non-atrială: Studiul de cohortă a comunității Chin-Shan. Int J Cardiol 168:1832,

2013.

Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ: Indulgent versus control strict al ratei la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med 362:1363, 2010.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 ghiduri pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace - rezumat executiv: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force și Comitetului Societății Europene de Cardiologie pentru Practica Comitetului de Management al Pacienților cu Ghidul de Dezvoltare a Ghidurilor de Management Ventricular (W) Aritmii și prevenirea morții subite cardiace). J Am Coll Cardiol 48:247, 2006.

Grupul operativ pentru diagnosticul și managementul sincopei, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), Asociația Europeană pentru Ritmul Inimii (EHRA), și colab.: Ghid pentru diagnosticul și managementul sincopei (versiunea 2009). Eur Heart J 30:2631, 2009.

Sheldon RS, Morillo CA, Krahm AD, et al: Abordări standardizate pentru investigarea sincopei: documentul de poziție al Societății Canadei de Cardiovasculare. Can J Cardiol 27:246, 2011.

Brignole M, Hamden MH: Noi concepte în evaluarea sincopei. J Am Coll Cardiol 59:1583, 2012.

Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, et al: Utilizarea unui înregistrator de buclă implantabil pentru a crește randamentul diagnosticului în sincopa inexplicabilă: Rezultatele din registrul PICTURE. Europace 13:262, 2011.

Boala valvulară

Akat K, Borggrefe M, Kaden J: Calcificarea valvei aortice: Știința de bază în practica clinică. Heart 95:616, 2009.

146a. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63:e57,

2014.

Cowell S, Newby D, Prescott R și colab.: Un studiu randomizat de terapie intensivă pentru scăderea lipidelor în stenoza aortică calcifică. N Engl J Med 352:2389, 2005.

Rossebo A, Pedersen T, Boman K și colab: Scăderea intensivă a lipidelor cu simvastatină și ezetimib în stenoza aortică. N Engl J Med 359:1343, 2008.

Vasques F, Messori A, Lucenteforte E, Biancari F: Rezultatul imediat și tardiv al pacienților cu vârsta de 80 de ani și peste supuși înlocuirii valvei aortice izolate: O revizuire sistematică și meta-analiză a 48 de studii. Am Heart J 163:477, 2012.

Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, și colab.: 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS document de consens privind înlocuirea valvei aortice transcater: Dezvoltat în colaborare cu Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică, Societatea de insuficiență cardiacă din America, Societatea Cardiovasculară Mended, Societatea Cardiovasculară Mended, Societatea Cardiovasculară Anest, Tomografie și Societatea pentru rezonanță magnetică cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 59:1200, 2012.

Bohula May EA, Faxon DP: Înlocuirea valvei aortice transcather: istoric și stare actuală. Trends Cardiovasc Med 23:172, 2013.

Smith CR, Leon MB, Mack MJ și colab.: Transcater versus înlocuirea chirurgicală a valvei aortice la pacienții cu risc ridicat. N Engl J Med 364:2187, 2011.

Kodali SK, Williams MR, Smith CR și colab.: Rezultate pe doi ani după înlocuirea chirurgicală transcater sau aortic-valve. N Engl J Med 366:1686, 2012.

Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al: Transcater aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. N Engl J Med 366:1696, 2012; erratum în N Engl J Med 367:881, 2012.

Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al: Rezultate clinice după înlocuirea valvei aortice transcater folosind definițiile consorțiului de cercetare academică de valve: O meta-analiză ponderată a 3519 pacienți din 16 studii. J Am Coll Cardiol 59:2317, 2012.

Green P, Woglom AE, Genereux P, et al: Impactul statusului de fragilitate asupra supraviețuirii după înlocuirea valvei aortice transcater la adulții în vârstă cu stenoză aortică severă: o experiență unică. JACC Cardiovasc Interv 9:974, 2012.

Aronow W, Ahn C, Kronzon I: Comparație a anomaliilor ecocardiografice la bărbați și femei afro-americani, hispanici și albi cu vârsta > 60 de ani. Am J Cardiol 87:1131, 2001.

Lin A, Stewart R: Tratatamentul medical al insuficienței aortice cronice asimptomatice. Expert Rev Cardiovasc Ther 9:1249, 2011.

Sampat U, Varadarajan P, Turk R și colab.: Efectul terapiei beta-blocante asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență aortică severă rezultă dintr-o cohortă de 756 de pacienți. J Am Coll Cardiol 54:452, 2009.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: 2008 Actualizare focalizată încorporată în ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 1998 ghiduri ale Societății pentru managementul valvular al pacienților): Anestezologi, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj 118:e523, 2008.

Ghoreishi M, Dawood MY, Gammie JS: Chirurgia valvei mitrale la pacienții vârstnici cu insuficiență mitrală: reparare sau înlocuire cu valvă tisulară? Curr Opin Cardiol 28:164, 2013.

Badhwar V, Peterson ED, Jacobs JP și colab.: Rezultatul longitudinal al reparației mitrale izolate la pacienții în vârstă: Rezultatele a 14.604 de proceduri efectuate din 1991 până în 2007. Ann Thorac Surg 94:1870, 2012.

Butler M, Talley KM, Burns R, et al: Valorile adulților în vârstă legate de prevenirea primară și secundară. Sinteza dovezilor 84. Publicația AHRQ 11-05154-EF-1 Rockville, Md, Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății, 2011.

Bolile cardiovasculare la femei

Martha Gulati și C. Noel Bairey Merz

SEX, GEN ȘI DIFERENȚE GENETICĂ ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE, 1744

FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR LA FEMEIE, 1744

Factori de risc stabiliți pentru bolile cardiovasculare, 1744

Factori de risc emergenti, 1745

EVALUAREA RISCULUI PENTRU

BOALA CARDIOVASCULARĂ, 1747

CARDIACA ISCHEMICĂ

LA FEMEI, 1747

Simptome de ischemie, 1747

Diagnosticul bolii coronariene obstructive la femei, 1748

Dincolo de boala coronariană obstructivă: paradoxul bolii cardiace ischemice la femei, 1749

ALTOAREA BYPASS A ARTELOR CORONARE

ȘI CHIRURGIA VALVULUI, 1750

BOALA ARTERELOR PERIFERICE, 1750

INSUFICIENTA CARDIACA, 1751

ARITMIE ȘI CARDIA BRUDĂ

MOARTE, 1752

PREVENIREA CARDIOVASCULARĂ

BOALA, 1752

CONCLUZIE, 1754

REFERINȚE, 1754

Boala cardiovasculară (BCV) rămâne principala cauză de deces la femei. Mai multe femei decât bărbați au murit anual din cauza BCV din 1984 în Statele Unite, boala coronariană (CHD) reprezentând 401 495 de decese la femei în 2009.¹ Un total de 42 900 000 de femei trăiesc cu o anumită formă de BCV, inclusiv hipertensiune arterială, iar riscul de dezvoltare a BCV pe parcursul vieții este estimat la 2 ani la o femeie cu vârsta de 4 ani. Risc de 1 din 3 pentru dezvoltarea CHD, risc de 1 din 5 pentru dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) și risc de 1 din 5 de a avea un accident vascular cerebral de-a lungul vieții.¹ Din 2001, mortalitatea prin boli de inimă a scăzut continuu la femei¹, dar la femeile mai tinere (<45 ani), mortalitatea cauzată de boli de inimă a crescut de fapt.

Există diferențe de sex (biologice) și de gen (socioculturale) în BCV, iar diferențele de rezultate între femei și bărbați se datorează unui număr de variabile, inclusiv factori de risc specifici de BCV la femei, diferențe de tratament și strategii de management la femei pentru prevenirea primară și secundară a BCV și diferențe fiziopatologice în BCV.

În ciuda faptului că mai multe femei decât bărbați au murit de BCV în Statele Unite, abia în 1991, National Institutes of Health (NIH) a stabilit o politică conform căreia toate studiile finanțate de NIH trebuie să includă atât femei, cât și bărbați în studiile despre afecțiuni care afectează ambele sexe. Cele mai multe dintre studiile asupra femeilor și BCV au început în urma acestui mandat de către Dr. Bernadine Healy, director al NIH la acel moment. Deși conștientizarea faptului că BCV este principala cauză de deces la femei a crescut din 1997 până în 2012 (30% față de 56%, $P < 0,001$), ea a rămas suboptimă din 2006, în special în minoritățile rasiale și etnice. Conștientizarea medicului cu privire la riscul femeilor pentru BCV nu este, de asemenea, obiectiv. Într-un studiu din 2007, doar 71% dintre medici interniști și ginecologii obstetrici intervievați au răspuns corect la toate cele 13 întrebări care au evaluat cunoștințele despre factorii de risc cardiac.

SEXUL, GENUL ȘI DIFERENȚELE GENETICE ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE

Institutul de Medicină a definit sexul ca fiind „clasificarea ființelor vii, în general masculine sau feminine, în funcție de organele lor reproducătoare și funcțiile atribuite de complementul cromozomial.”² Diferențele de sex rezultă din diferențele biologice adevărate în structura și funcția sistemelor cardiovasculare ale bărbaților și femeilor, în contrast cu diferențele de gen, care provin din auto-reprezentarea unei persoane, impusă de rolul și comportamentul psihosocial care rezultă din societate.

Markerii genetici care predică BCV nu au fost definiți până în prezent la femei. Studiul asupra genomului sănătății femeilor a monitorizat prospectiv 19.313 femei albe pentru o medie de 12,3 ani pentru a evalua dacă un scor de risc genetic ar putea îmbunătăți evaluarea predictivă a riscului la femei dincolo de factorii de risc tradiționali. Acest lucru a fost adevărat dacă efectele genetice componente au fost extinse pentru a include polimorfisme care acționează asupra fenotipurilor intermediare sau au fost limitate doar la cele asociate direct cu rezultatele BCV.

FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR LA FEMEI (vezi și Capitolul 42)

Factori de risc stabiliți pentru bolile cardiovasculare

Vârstă

Vârsta prezice puternic CVD și, în special, CHD. Prevalența BCV crește odată cu vârsta atât la bărbați, cât și la femei, dar evenimentele CHD la femei apar în medie la aproximativ 10 ani după cele la bărbați. CHD crește la femeile cu vârsta peste 60 de ani, una din trei femei cu vârsta peste 65 de ani având semne de CHD, spre deosebire de una din opt femei cu vârsta cuprinsă între 45 și 64 de ani. Grupul de tratament pentru adulți din Programul național de educație pentru colesterol (NCEP ATP III) consideră vârsta de 55 de ani sau mai mult ca fiind un factor de risc pentru femei, în comparație cu 45 de ani pentru bărbați. Cu toate acestea, cea mai mare diferență de sex în ceea ce privește mortalitatea CHD este observată la femeile de vârstă mijlocie relativ tinere, la care mortalitatea prin infarct miocardic acut (IMA) este de două ori mai mare decât a bărbaților de vârstă egală; în schimb, nu se observă nicio diferență de sex la femei și bărbați în vârstă.

Istoricul familiei

Un istoric de CHD la o rudă de gradul întâi crește riscul. Ghidurile NCEP ATP III și Asociația Americană a Inimii (AHA) pentru prevenirea BCV la femei definesc antecedentele familiale de CC prematură ca o rudă de gradul I cu CC înainte de 65 de ani pentru femei și înainte de 55 de ani pentru bărbați. CHD prematură la rudele de sex feminin de gradul întâi este un factor de risc relativ mai puternic în istoricul familial decât este CHD prematură la rudele de sex masculin. În plus, femeile clasificate ca având un risc scăzut de CHD (folosind Scorul de risc Framingham), dar care au o soră cu CHD prematură, au mai multe șanse să aibă dovezi de CHD subclinice de calciu din artera coronară, pe baza unui studiu pe 102 femei asimptomatice. Ghidul Fundației American College of Cardiology (ACCF)/AHA din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici recomandă obținerea unui istoric familial de BCV pentru evaluarea riscului cardiovascular la toți adulții asimptomatici.

Hipertensiune arterială

Prevalența hipertensiunii arteriale este mai mare la femei decât la bărbați, dar variază în funcție de vârstă. Pe baza datelor din National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), înainte de vârsta de 45 de ani, mai mulți bărbați decât femei au hipertensiune arterială. De la 45 la 64 de ani, bărbații și femeile au o prevalență similară a hipertensiunii arteriale, dar la 65 de ani și peste, femeile au o prevalență mai mare a hipertensiunii decât bărbații. La femeile care iau contraceptive orale, hipertensiunea arterială este de două până la trei ori mai frecventă decât la femeile care nu le iau, iar utilizarea crește tensiunea arterială cu 7 până la 8 mm Hg în medie, deși aceasta este de obicei bine tolerată și nu este asociată cu dezvoltarea viitoare a BCV.⁴

Sondajul NHANES din 1999 până în 2004 a demonstrat că femeile hipertensive aveau mai multe șanse de a fi tratate decât bărbații, dar au mai puține șanse să obțină controlul tensiunii arteriale. Pe lângă o prevalență mai mare a hipertensiunii arteriale la femeile în vârstă, controlul tensiunii arteriale este, de asemenea, mai slab la această populație. În

Studiul Observațional al Women's Health Initiative, doar 29% dintre femeile hipertensive cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani aveau tensiune arterială mai mică de 140/90 mm Hg, comparativ cu 41% și 37% dintre cele cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani și, respectiv, 60 până la 69 de ani.

Hipertensiunea arterială este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a IC congestivă, dar acest risc pare să fie mai mare la femei. Din Framingham Heart Study și Framingham Offspring Study, riscul de dezvoltare a IC la cei cu hipertensiune arterială față de subiecții normotensivi a fost de aproximativ dublu la bărbați și de trei ori la femei.

Femeile cu accident vascular cerebral sunt mai predispuse decât bărbații să aibă antecedente de hipertensiune arterială.⁵ Acest lucru este deosebit de important deoarece riscul de accident vascular cerebral pe parcursul vieții este mai mare la femei decât la bărbați din cauza speranței de viață mai mari a acestora și deoarece ratele accidentelor vasculare cerebrale cresc substanțial odată cu vârsta.

Diabet

Diabetul este un factor de risc relativ mai mare pentru CHD la femei decât la bărbați; crește riscul de CHD al femeii de trei ori până la șapte ori, cu o creștere de doar de două ori până la trei ori la bărbații diabetici.⁶ În plus, riscul de apariție a bolii coronariene fatale la femeile diabetice este de 3,5 ori mai mare decât la femeile nediabetice, ceea ce este mai mare decât riscul la bărbații diabetici (riscul de 2,0 ori mai mare la bărbații diabetici și nediabetici).⁶

Asociația Americană de Diabet (ADA) sugerează luarea în considerare a screening-ului diabetului pentru femei și bărbați cu vârsta peste 45 de ani și apoi repetat la fiecare 3 ani dacă rezultatele sunt normale. Pentru femeile cu antecedente de diabet gestațional, screening-ul pentru diabet ar trebui să aibă loc la 6 până la 12 săptămâni după naștere și apoi la fiecare 1 până la 2 ani după aceea.⁷

Dislipidemie

Dislipidemia este frecventă la femei; mai mult de jumătate dintre femeile din SUA au colesterol total mai mare de 200 mg/dL, iar 36% au colesterol cu densitate joasă a lipoproteinelor (LDL-C) mai mare de 130 mg/dL. În special la femei, modificările adverse ale profilului lipidic însoțesc menopauza și includ niveluri crescute de colesterol total, LDL-C și trigliceride și niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C); cât de mult agravarea se datorează îmbătrânirii versus menopauză este neclar.⁸

Ghidurile ATP IV numesc LDL-C drept ținta principală a terapiei de scădere a lipidelor cu statine pentru a reduce BCV. În plus, ghidul ACCF/AHA din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici nu recomandă măsurarea profilurilor de lipoproteine prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară, apolipoproteine, dimensiunea particulelor și densitatea pentru evaluarea adulților asimptomatici. Aceste ghiduri recomandă măsurarea unui panou lipidic a jeun și tratarea pacienților cu BCV, diabet zaharat sau LDL-colesterol > 190 mg/dL cu terapie cu statine în doze moderate până

la mari. Pentru pacienții care nu fac parte din aceste trei grupuri, ghidurile recomandă calcularea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD).^{8a}

HDL-C prezice BCV atât la bărbați, cât și la femei, poate mai mult la femei. În studiul Framingham, bărbații din cea mai mică cuartilă pentru HDL-C (HDL <36 mg/dL) au avut un risc cu 70% mai mare de infarct miocardic (IM) decât cei din cea mai mare cuartilă HDL-C (HDL > 53 mg/dL). Cu toate acestea, acest risc a fost și mai puternic pentru femeile cu HDL-C scăzut. Femeile din cea mai scăzută cuartilă de HDL-C (HDL <46 mg/dL) au avut o rată de șase până la șapte ori mai mare a evenimentelor coronariene decât cele din cea mai mare cuartilă de HDL-C (HDL > 67 mg/dL), chiar și după ajustarea pentru alți factori de risc. Nivelurile de HDL-C la femei sunt în medie cu aproximativ 10 mg/dL mai mari decât la bărbați pe tot parcursul vieții. Ghidurile reflectă această diferență și specifică un nivel dorit de HDL-C de 50 mg/dL la femei, spre deosebire de 40 mg/dL la bărbați.⁹

Fumat

În 2009, 23,1% dintre bărbați și 18,3% dintre femei au raportat consumul de tutun, punându-i astfel la un risc crescut de BCV. Fumatul poate fi mai dăunător la femei decât la bărbați. Femeile care fumează mor cu 14,5 ani mai devreme decât femeile nefumătoare, iar bărbații care fumează cu 13,2 ani mai devreme decât bărbații nefumători. Renunțarea la fumat reduce substanțial riscul; riscul de mortalitate la foștii fumători scade aproape la cel al celor care nu fumează niciodată la 10 până la 14 ani de la încetare.

Utilizarea contraceptivelor orale împreună cu fumatul oferă un risc și mai mare de IM decât fumatul singur, despre care se crede că este legat de efectele protrombotice. Fumatul a 25 sau mai multe țigări pe zi crește riscul femeilor de 12 până la 32 de ori. Contraceptivele hormonale din a treia generație par să prezinte un risc mai mic decât generațiile anterioare și a patra.

Activitate fizică/Formarea fizică

Inactivitatea fizică este un factor de risc comun pentru CHD, dar comportamentul sedentar este mai frecvent la femei decât la bărbați (33,2% față de 29,9%), iar inactivitatea crește odată cu vârsta¹, deși părăsirea sexului în instrumentele de măsurare a activității fizice care nu evaluează activitățile casnice precum gătitul, curățarea și îngrijirea copiilor pot explica diferențele observate. Doar 17,1% dintre femei au îndeplinit aceste recomandări, spre deosebire de 24,9% dintre bărbați, în Sondajul național de sănătate din 2011. Între NHANES 1988-1994 și NHANES 2001-2006, proporția femeilor care s-au angajat în activitate fizică de 12 sau mai multe ori pe lună a scăzut la 43-49%. Inactivitatea fizică este un factor de risc pentru BCV, având în vedere asocierea cu o tensiune arterială mai mare, un colesterol mai slab, un metabolism mai slab al glucozei și o sănătate mintală mai precară. Inactivitatea contribuie, de asemenea, la obezitate. Inactivitatea fizică este un factor de risc independent; Nurses' Health Study a constatat că femeile care au mers timp de 30 până la 45 de minute de trei ori pe săptămână și-au redus riscul de IM cu 50%, independent de vârstă. Într-o meta-analiză a studiilor privind activitatea fizică la femei, a fost observat un

risc cu 43% mai mic de apariție a unei noi CHD la femeile din grupul cu cea mai mare activitate fizică decât la cele mai puțin active.

În proiectul St. James Women Take Heart, femeile asimptomatice care nu au reușit să obțină 5 echivalenți metabolici (MET) pe un protocol Bruce au avut un risc de deces de trei ori mai mare în comparație cu femeile care au obținut mai mult de 8 MET. Riscul de deces la femeile asimptomatice și simptomatice a căror capacitate de efort a fost mai mică de 85% din valoarea prezisă pentru vârstă a fost de cel puțin dublu față de femeile a căror capacitate de efort a fost de 85% sau mai mare din valoarea prezisă în funcție de vârstă.

Factori de risc emergenti

Sindromul metabolic

Datele NHANES din 2003 până în 2006 indică faptul că 32,6% dintre femei au îndeplinit criteriile pentru sindromul metabolic. În plus, cei cu sindrom metabolic au un risc crescut de a dezvolta BCV, iar această asociere este cea mai puternică la femei, cu un risc relativ de CHD de 2,63, comparativ cu 1,98 la bărbați.

Obezitatea

Obezitatea, definită ca un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 30 kg/m², este o epidemie în Statele Unite, estimarea NHANES 2009-2010 a obezității la femei fiind de 36%. Creșterea incidenței diabetului zaharat este strâns asociată cu obezitatea. Datele din Framingham Heart Study au demonstrat o dublare a incidenței diabetului zaharat în ultimii 30 de ani, cel mai dramatic în anii 1990 și în principal la persoanele cu un IMC mai mare de 30 kg/m². În cadrul studiului de sănătate a asistentelor, obezitatea a fost cel mai puternic predictor al diabetului. Femeile cu a

IMC de 35 kg/m² sau mai mare a avut un risc relativ de diabet zaharat de aproape 40 de ori mai mare decât cel la femeile cu un IMC mai mic de 23 kg/m².¹¹ Modelul de obezitate pare să fie legat de BCV: circumferința taliei peste 35 inci, care indică obezitatea viscerală, este legată de riscul crescut de BCV, în timp ce IMC nu este crescut.

Obezitatea este asociată cu o mortalitate crescută din cauza BCV, datele NHANES din 2004 demonstrând un risc crescut cu 13% de deces cardiovascular la femeile obeze față de cele cu un IMC normal. Obezitatea este, de asemenea, asociată cu o scădere a speranței de viață la femei, așa cum s-a demonstrat în Framingham Heart Study, în care s-a constatat că o femeie nefumătoare de 40 de ani își pierde 7,1 ani din speranța de viață ca urmare a obezității. În ciuda acestor date, obezitatea nu este un factor de risc independent pentru BCV, deși este puternic asociată cu mulți dintre factorii de risc tradiționali pentru BCV. În special, supraponderalitatea, definită ca un IMC mai mare de 25, dar nu obezitatea definită ca fiind mai mare de 30, este asociată cu o mortalitate mai scăzută și deces prin CVD decât la cei cu greutate normală. Studiile anterioare la femeile la care au fost măsurate atât

obezitatea, cât și condiția fizică au sugerat că femeile obeze care sunt în formă fizică nu prezintă un risc crescut și, dimpotrivă, că femeile slabe care nu sunt apte fizic prezintă un risc crescut.¹³

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate

Nu este clar dacă proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP) este un factor de risc cauzal pentru BCV, dar poate îmbunătăți detectarea riscului la femei.¹⁴ În Studiul privind sănătatea femeilor, un model global de predicție a riscului care a inclus hsCRP a îmbunătățit predicția riscului de BCV.¹⁴ Într-un studiu pe femei aparent sănătoase, cele cu sindrom metabolic 30 mg/hL aveau un nivel aproape mai mare de 30 mg/hL. riscul pentru evenimente cardiovasculare viitoare decât cei cu sindrom metabolic și hsCRP mai mic de 3,0 mg/L. Măsurarea hsCRP nu este recomandată în prezent pentru evaluarea de rutină a riscurilor la femei, ci mai degrabă ca o opțiune în cazul celor din intervalul de risc intermediar, bazat pe Scorul de risc Framingham.

Boală autoimună (vezi și capitolul 84)

Inflamația sistemică asociată cu bolile autoimune poate accelera ateroscleroza. Artrita reumatoidă (AR) și lupusul eritematos sistemic (LES) au fost asociate cu un risc relativ crescut semnificativ de BCV. Femeile cu vârsta cuprinsă între 18 și 44 de ani cu LES au de 2,27 ori mai multe șanse decât colegii lor de vârstă fără LES să fie spitalizate din cauza IAM, de 3,80 ori mai multe șanse să fie spitalizate din cauza IC congestivă și de 2,05 ori mai multe șanse să fie spitalizate din cauza unui accident cerebrovascular. Femeile cu vârsta cuprinsă între 35 și 44 de ani cu LES din Framingham Offspring Study au avut de 50 de ori mai multe șanse de a avea un IAM decât femeile de aceeași vârstă fără LES.

Sindromul ovarului polichistic

Unic pentru femei, sindromul ovarelor polichistice (PCOS) este asociat cu dezvoltarea multor caracteristici ale sindromului metabolic, precum și cu rezistența la insulină, deși rudele de gradul I de sex masculin par să aibă, de asemenea, mai multă rezistență la insulină. Femeile cu PCOS au o prevalență crescută a toleranței afectate la glucoză, a sindromului metabolic și a diabetului zaharat în comparație cu femeile fără PCOS. Chiar dacă nu este clar dacă PCOS este un factor de risc independent, datele recente susțin acest lucru.¹⁵

Amenoree funcțională hipotalamică

Până la 10% dintre femeile aflate în premenopauză au disfuncție ovariană documentată, o proporție mai mare având disfuncție hormonală subclinică. Amenoreea hipotalamică funcțională (FHA) poate provoca disfuncție ovariană premenopauză și apare atunci când hormonul de eliberare a gonadotropinei crește, crescând astfel hormonul luteinizant cu o frecvență a pulsului și provocând amenoree și hipoestrogenemie. Într-un studiu de cohortă mare, femeile cu nereguli menstruale au avut un risc cu 50% mai mare de apariție a bolii coronariene nefatale și fatale în comparație cu femeile care aveau cicluri menstruale

regulate. Date suplimentare de la femeile supuse angiografiei coronariene indică faptul că FHA este asociată cu ateroscleroza coronariană prematură¹⁶ și că utilizarea terapiei contraceptive orale poate conferi protecție.¹⁷ Aceste constatări sugerează că amenoreea și neregularitatea ciclului pot fi un factor de risc pentru BCV la femei.

Preeclampsie și hipertensiune arterială asociată sarcinii

Femeile cu preeclampsie au un risc de 3,6 până la 6,1 ori mai mare pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale și un risc de 3,1 până la 3,7 ori mai mare pentru dezvoltarea diabetului zaharat.¹⁸ Preeclampsia este, de asemenea, un factor de risc pentru viitorul accident vascular cerebral ischemic. Femeile cu antecedente de preeclampsie au un risc de aproximativ dublu pentru boală cardiacă ischemică (IHD), accident vascular cerebral și evenimente tromboembolice venoase în decurs de 5 până la 10 ani de la sarcină.¹⁹

Diabetul gestațional

Un istoric de diabet gestațional dublează riscul de diabet în primele 4 luni postpartum și rămâne un factor de risc pe tot parcursul vieții pentru diabet și BCV.⁷ Nivelurile de glucoză a jeun de 121 mg/dL sau mai mari în timpul sarcinii cresc riscul de diabet la începutul puerperiului de 21 de ori.

Terapia Cancerului Mamar

Progresele recente în tratamentul cancerului de sân au condus la o supraviețuire îmbunătățită, dar la un risc crescut de BCV (vezi și capitolul 69).²⁰ Terapiile pentru cancerul de sân sunt asociate cu diferite grade de leziuni cardiovasculare directe, în combinație cu modificări ale stilului de viață care reduc și rezerva cardiovasculară.²⁰ Indiferent dacă cancerul de sân în general sau terapiile specifice pentru cancerul de sân în sine, CVD va deveni un factor de risc în creștere, dar această problemă va deveni incertă în managementul dintre femeile care supraviețuiesc cancerului de sân. Sunt necesare lucrări suplimentare pentru a culege riscul relativ și absolut, precum și strategiile optime de evaluare și tratament, pentru medicii cardiovasculari, care vor fi din ce în ce mai chemați să evalueze și să trateze aceste femei.

Terapia hormonală a reproducerii

Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) au publicat linii directoare privind eligibilitatea medicală pentru utilizarea contraceptivelor. Pentru majoritatea femeilor sănătoase și lipsite de BCV și factori de risc cardiovascular, utilizarea contraceptivelor orale combinate estrogen-progestativ este asociată cu riscuri relative și absolute scăzute de BCV. Fumatoarele și femeile cu hipertensiune arterială necontrolată, IHD și obezitate au un nivel inacceptabil de risc asociat cu contraceptivele orale.⁴

BCV în menopauză apare în asociere cu o sarcină crescută a factorilor de risc de BCV stabiliți.²¹ Chiar dacă terapia hormonală postmenopauză a fost emisă pentru a reduce

incidența BCV, studiile multiple randomizate nu au găsit că terapia hormonală sau modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) să prevină primar sau secundar BCV, primar sau secundar. „Orientările bazate pe eficiență pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei—Actualizare 2011: un ghid de la Asociația Americană a Inimii” afirmă că terapia de substituție hormonală și SERM-urile nu trebuie utilizate pentru prevenirea primară sau secundară a BCV și reprezintă o intervenție de clasă III, nivel de evidență A.

EVALUAREA RISCULUI DE BOLI CARDIOVASCULARE

INTERHEART, un studiu amplu caz-control, a examinat asocierea factorilor de risc multipli cu riscul de infarct miocardic și a comparat riscul relativ al asocierii acestora în funcție de sex.²² Acest studiu a constatat că nouă factori au reprezentat 94% din riscul atribuit populației de IAM la femei și 90% din riscul la bărbați. Acești factori de risc au inclus raportul apo B/apo AI, fumatul de țigară, hipertensiunea arterială, diabetul, obezitatea abdominală, factorii psihosociali (scorul indicelui bazat pe depresie, stresul acasă sau la locul de muncă, stresul financiar și evenimentele din viață și un scor de control), consumul de fructe și legume, exercițiile fizice și consumul de alcool. Diabetul și factorii psihosociali au avut o asociere mai mare cu riscul de IAM la femei, iar exercițiile fizice, consumul de fructe și legume și consumul modest de alcool au fost asociate cu o prevenire mai mare a IAM la femei decât la bărbați (Fig. 77-2).²²

Ghidurile recomandă utilizarea unui scor de risc global (cum ar fi Scorul de risc Framingham) cu mai mulți factori tradiționali de risc cardiovascular pentru toți adulții asimptomatici fără antecedente clinice de CHD ca indicație de clasă I. Există și alte scoruri de risc (a se vedea capitolul 42). Scorul de risc Reynolds calculează riscul la femei și bărbați; include hsCRP și antecedentele familiale ca factori de risc și consideră evenimentele cerebrovasculare ca rezultat. „SCORE” european (Evaluarea Sistemică a Riscului Coronarian) include variabilitatea geografică în țările europene ca măsură de calibrare.

Datele de la NHANES au arătat că un model de risc de tip Framingham a fost util la femei pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare, cu o statistică C de 0,829. Cu toate acestea, concentrarea sa pe estimările de risc pe 10 ani face ca Scorul de risc Framingham să fie mai puțin util pentru femeile mai tinere. Accentul pe riscul pe parcursul vieții pentru BCV poate oferi o modalitate mai bună de a evalua riscul la femei.

Orientările specifice femeilor recomandă stratificarea femeilor în trei categorii – risc ridicat, risc și risc optim – și pun accent pe riscul de BCV pe parcursul vieții la femei (Tabelul 77-1). Starea de „risc ridicat” este definită ca având una sau mai multe stări cu risc ridicat, inclusiv prezența clinică a CHD, BCV, boală arterială periferică (PAD), anevrism de aortă abdominală, boală renală în stadiu terminal sau cronic, diabet zaharat sau risc prezis de 10 ani pentru BCV de 10% sau mai mare - o valoare semnificativă pentru definiția de limită mai mică a riscului ridicat²⁰. ghidurile anterioare și ghidurile NCEP ATP III. Starea „la risc” este definită ca având unul sau mai mulți dintre factorii de risc enumerați, precum și dovezi de ateroscleroză subclinică avansată (de exemplu, calcificare coronariană, placă carotidă sau

grosime crescută a intimei), capacitate scăzută de efort la un test pe bandă de alergare și/sau recuperare anormală a frecvenței cardiace după întreruperea exercițiului, antecedente autoimune sistemice și collagen, antecedente vasculare sau preclame (RAG) diabet zaharat sau hipertensiune arterială indusă de sarcină. „Riscul optim” include colesterolul total mai mic de 200 mg/dl, tensiunea arterială mai mică de 120/80 mm Hg, glicemia a jeun mai mică de 100 mg/dl, IMC mai mic de 25 kg/m², nefumătorii, îndeplinirea obiectivelor de activitate fizică și o dietă sănătoasă (vezi Tabelul 77-1). Noile linii directoare ASCVD sugerează că femeile trebuie luate în considerare pentru terapia hipolipemiană cu statine atunci când riscul de ASCVD la 10 ani depășește 7,5%, similar cu pragul de tratament pentru bărbați.^{8a}

CARDIACA ISCHEMICĂ LA FEMEIE

Simptomele ischemiei

Simptomele ischemiei miocardice includ de obicei durere în piept sau presiune în piept, posibil împreună cu alte simptome, inclusiv o durere de strângere care iriază la gât, umăr, braț, spate sau maxilar; palpitații; dispnee; arsuri la stomac; greață; vărsături; durere abdominală; diaforeza; și amețeli (vezi și capitolul 50). Dovezile sugerează

diferențele de sex în percepția simptomelor prin care femeile sunt „atipice”. Canto și colegii săi au examinat 69 de studii privind simptomele la cei cu sindrom coronarian acut (SCA), iar absența durerii în piept sau a disconfortului toracic a fost observată mai des la femei decât la bărbați (37% față de 27%).²³ Din Registrul național al infarctului miocardic, femeile, în special femeile mai tinere, au avut mai multe șanse de a suferi de IAM în piept (4% față de orice bărbați). 31%, $P < 0,001$).²⁴ Femeile mai tinere au avut, de asemenea, rate de mortalitate spitalicească mai mari în comparație cu bărbații. Simptomele pot fi adesea mai nespecifice sau mai puțin severe și pot include dificultăți de respirație; durere sau disconfort în alte locații ale corpului, cum ar fi cea localizată pe braț, umăr, mijlocul spatelui, maxilar sau epigastriu; indigestie; greață sau vărsături; diaforeza; leșin, amețeli sau sincopă; oboseală; slăbiciune generalizată; sau palpitații.²³ Studiul WISE²⁵ a confirmat o prevalență ridicată a simptomelor atipice; simptome mai frecvente, inclusiv cele în repaus; și mai multe simptome legate de stres la femei.²⁵

Diagnosticul bolii coronariene obstructive la femei

Caracterizate pe scară largă, femeile aflate în premenopauză cu simptome ar trebui considerate cu risc scăzut. Femeile simptomatice aflate în a cincea decadă de viață ar trebui considerate a avea un risc scăzut până la mediu de boală coronariană (CAD) dacă sunt capabile să desfășoare activități de rutină din viața de zi cu zi (ADL). Dacă performanța ADL-urilor de rutină este compromisă, o femeie în vârstă de 50 de ani este ridicată la categoria intermediară de risc CAD. Femeile în vârstă de 60 de ani sunt, în general, considerate a fi expuse unui risc intermediar de IHD, în timp ce femeile cu vârsta de 70 de ani și peste sunt considerate a fi cu risc crescut de CAD. Liniile directoare indică faptul că femeile cu risc scăzut de CAD nu sunt candidate pentru evaluarea diagnostică; în cazuri excepționale, o

electrocardiogramă de efort de rutină (ECG) este testul de elecție recomandat.²⁶ Femeile cu risc scăzut sau mediu sunt candidate pentru un ECG de efort dacă au o capacitate funcțională estimată de 5 MET sau mai mare. Femeile cu risc mediu până la înalt pentru CAD cu constatări anormale la un ECG de repaus cu 12 derivații ar trebui să fie trimise pentru o modalitate de imagistică neinvazivă CAD, inclusiv imagistica de perfuzie miocardică de stres farmacologic (MPI), ecocardiografie, imagistică prin rezonanță magnetică cardiovasculară sau angiografie coronariană tomografică computerizată (CCTA). Femeile cu risc crescut de CAD cu simptome stabile pot fi trimise pentru o modalitate de imagistică de stres pentru evaluarea funcțională a sarcinii lor ischemice și pentru a ghida terapiile anti-ischemice post-test (Fig. 77-3).²⁶

Precizia redusă a răspunsului ECG la efort pentru predicția CAD la femei poate rezulta din modificări mai frecvente ale undei ST-T în repaus, tensiune ECG mai scăzută și factori hormonal, cum ar fi estrogenul endogen la femeile aflate în premenopauză și terapia de substituție hormonală la femeile aflate în postmenopauză. Sensibilitatea și specificitatea sa pentru diagnosticul CAD obstructiv la femei variază de la 31% la 71% și, respectiv, de la 66% la 86%. Cu toate acestea, un test de efort ECG negativ are o valoare diagnostică considerabilă. Deși femeile au o valoare predictivă pozitivă mai mică a depresiei de segment ST cu teste de efort pentru CAD obstructivă decât bărbații (47% față de 77%, $P < 0,05$), femeile și bărbații simptomatici au o valoare predictivă negativă similară a depresiei de segment ST (78% față de 81%). Deci, deși femeile pot avea mai multe șanse de a avea un ECG de efort falspozitiv, un test de efort negativ este util pentru a exclude CAD obstructiv. O femeie cu un ECG de efort negativ și o capacitate normală de exercițiu are o supraviețuire excelentă fără evenimente și un risc scăzut de CAD obstructiv.¹⁰ Studiul WOMEN (What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women) a arătat că femeile capabile funcțional evaluate pentru simptome de durere toracică au avut rezultate similare pe 2 ani, indiferent dacă au fost repartizate aleatoriu pentru suportul de exercițiu (ECG270) sau MPI95 (ECG) și MPI. strategie în care imagistica de stres este limitată la femeile cu constatări anormale la un ECG de repaus.

Procedurile de diagnosticare, inclusiv MPI de stres, CCTA și angiografia coronariană invazivă, expun femeile la radiații ionizante. Pentru toate celelalte femei – în special femeile aflate în premenopauză cu risc scăzut – se aplică teste alternative fără expunere la radiații (adică, ECG) sau o strategie fără testare. Ghidurile subliniază câteva principii cheie pentru a ghida trimiterea femeilor pentru MPI, CCTA și angiografie coronariană, inclusiv justificarea utilizării, optimizarea reducerii dozei și o bază de cunoștințe adecvată pentru a ghida utilizarea. Urmând îndrumările și

Estimarea riscului indicelui IHD

Risc mediu de IHD

Fără anomalii ale segmentului ST de repaus

ETT prima strategie

Evaluați ADL-urile de rutină sau limitate

DASI

Nu limitat



Strategie de imagistică selectivă

ECG anormal sau nedeterminat

criteriile de utilizare adecvate pot limita expunerea la radiații la femei, reducând astfel riscul de cancer.

Dincolo de boala coronariană obstructivă: paradoxul bolii cardiace ischemice la femei

Femeile au un CAD obstructiv anatomic mai puțin și o funcție ventriculară stângă păstrată, în ciuda ratelor mai mari de ischemie și mortalitate miocardică decât bărbații.^{25,28} Datele WISE și alte studii implică reactivitate adversă a arterei coronare,²⁹ disfuncție microvasculară coronariană și eroziunea plăcii/microembolizare distală contribuind la patologia miocardică specifică³⁰. Astfel, cunoștințele dincolo de o descriere anatomică a CAD obstructivă pot oferi indicii importante pentru detectarea ischemiei miocardice și tratamentul femeilor. Din aceste motive, termenul IHD este mai util decât CAD atunci când discutăm despre femei și formele lor de CHD.

coronarian acut

Sindromul și angina pectorală

Terapia medicală optimă este aceeași pentru femei și bărbați în ghidurile pentru IM cu supradenivelarea ST (STEMI), IM fără supradenivelarea ST (NSTEMI) și angina pectorală cronică.³¹ Cu toate acestea, femeile primesc adesea terapie medicală mai puțin intensivă sau consiliere privind stilul de viață, care în cele din urmă influențează rezultatele. Diferențele de sex apar în utilizarea și momentul cateterizării și revascularizării cardiace, care sunt asociate cu rezultate mai slabe la femei după SCA sau IM. Pe baza celei mai recente evaluări a aderării la ghidurile pentru tratamentul STEMI, există diferențe de sex în ceea ce privește agresivitatea îngrijirii și au un impact asupra mortalității la femei. Femeile mai tinere (<45 ani) și mai în vârstă (>45 ani) cu IM sunt mai puțin susceptibile de a primi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor de angiotensină la externare și terapie hipolipemiantă, să aibă tensiunea arterială mai mică de 140/90 mm Hg la descărcare, să primească stenturi sau să aibă un timp până la balon sau mai puțin de 90 de minute. timp ușă-trombolitic al

30 de minute sau mai puțin. O interacțiune semnificativă a avut loc între vârstă și sex ($P = 0,03$) pentru decesul în spital, astfel încât diferența de sex a fost mai mare în cohorta mai

tânăra decât în cohorta mai în vârstă. O interacțiune similară a fost observată pentru timpul de la ușă la trombolitic, astfel încât cele mai tinere femei au avut cea mai mare întârziere (cota de șanse pentru întârziere > 30 de minute la femei față de bărbați, 1,73; interval de încredere [IC] 95%, 1,21 până la 2,45 [mai tinere]; față de un raport de șanse de 1,08 la 1,95% CI ; 1,95%; [mai în vârstă], interacțiunea $P = 0,003$), cu mult mai puține femei cu vârsta de 45 de ani sau mai puțin care ating timpul obiectivului ușă la trombolitic de 30 de minute sau mai puțin.³²

O strategie invazivă a dus la o reducere a criteriului final compozit de deces, IM sau SCA repetat la ambele sexe, dar a fost mai benefică la femeile cu biomarkeri pozitivi (reducere a riscului cu 33%). Femeile au, de asemenea, o mortalitate mai mare decât bărbații cu intervenție coronariană percutanată (ICP) după STEMI și NSTEMI.³³ În contrast, utilizarea fibrinolizei la femei este asociată cu o mortalitate mai scăzută sau IM nonfatal la 30 de zile decât la bărbații care au primit enoxaparină față de heparină nefracționată.

Studiile au documentat un risc crescut de sângerare la femeile supuse PCI care primesc inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa. În timp ce bărbații beneficiază de inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa, femeile suferă mai mult rău. Studiile anterioare au sugerat că riscul crescut de sângerare la femei este legat de dimensiunea corpului și că funcția renală și diferența de sex în sângerare se rezolvă atunci când dozele sunt ajustate în funcție de vârstă și funcție renală.

Modelul persistent de mortalitate mai mare și rezultate cardiovasculare mai slabe la femei decât la bărbați cu IHD este cel mai probabil legat de utilizarea suboptimă a terapiei ghid la femeile cu risc, în ciuda dovezilor că aplicarea terapiei ghid după SCA reduce disparitatea mortalității la femei. Noi și alții am emis ipoteza că IHD „de tip feminin”, caracterizată printr-o sarcină obstructivă relativ mai mică de CAD și fracțiune de ejeecție ventriculară stângă conservată (FEVS), reprezintă un „sindrom Yentl”, prin care femeile sunt relativ mai puțin probabil să fie recunoscute și tratate decât bărbații cu IHD „de tip masculin”³⁵. ceea ce sugerează că eforturile de îmbunătățire a aplicării ghidurilor în practică ar putea îmbunătăți rezultatele IHD la femei.³¹

Ischemic neobstructiv

Boli de inima

Femeile cu semne și simptome de ischemie miocardică au o probabilitate mai mică de CAD obstructivă decât bărbații. Studiul WISE a demonstrat că 57% dintre femeile cu simptome și semne de ischemie nu au prezentat CAD obstructivă evidentă pe angiografia coronariană.³⁶ La femeile fără CAD obstructivă, mai mult de jumătate vor continua să aibă semne și simptome de ischemie miocardică, vor fi spitalizate în mod repetat și vor fi supuse angiografiei coronariene repetate - toate acestea având un impact mai mare asupra durerii obstructive ale sănătății. mortalitate și evenimente cardiovasculare adverse decât o fac femeile asimptomatice, subliniind astfel faptul că prognosticul la femeile cu simptome și semne de ischemie nu este benign, chiar și atunci când acestea nu au obstrucție.

Sindromul X cardiac și angina microvasculară

Disfuncția microvasculară coronariană poate explica simptomele frecvente (atipice) paradoxale observate, dovezile de ischemie și rezultatele adverse la femei. Sindromul cardiac X, caracterizat prin semne și simptome de ischemie fără CAD obstructivă, a fost descris de mult timp ca fiind mai răspândit la femei. Studiul WISE a documentat că cel puțin jumătate dintre femeile cu sindrom cardiac X au disfuncție microvasculară coronariană, ceea ce duce la rezultate adverse ale IHD.⁴⁰ Figura 77-4 prezintă un model ipotetic de angină microvasculară la femei. Deși relația dintre disfuncția microvasculară coronariană și ateroscleroza epicardică nu este pe deplin înțeleasă, o ipoteză principală este că este un singur proces de boală în care răspunsul la leziunile intinale poate varia din cauza diferențelor de sex în remodelarea vasculară și reactivitatea vasculară.

Cardiomiopatia Takotsubo

Cardiomiopatia Takotsubo (vezi și capitolul 25) trebuie luată în considerare la femei ca parte a diagnosticului diferențial al SCA (vezi și capitolele 51 până la 53). Caracteristicile inițiale ale cardiomiopatiei takotsubo seamănă cu cele ale ischemiei miocardice după ruptura acută a plăcii, dar cardiomiopatia takotsubo are un aspect tipic constând în anomalii distincte ale mișcării peretelui regional în absența unei boli coronariene obstructive semnificative și apare adesea după un factor de stres emoțional semnificativ sau o procedură medicală. Crearea numelui japonez sa bazat pe asemănarea aspectului ventriculului stâng cu forma unei capcane de caracatiță japoneză. Alte denumiri cărora le-a fost dat această boală includ „sindromul de balonare ventriculară tranzitorie”, „sindromul de balonare apicală a ventriculului stâng”, „cardiomiopatie indusă de stres”, „cardiomiopatie cu ampul” și „sindromul inimii rupte”. Cardiomiopatia takotsubo apare la aproximativ 1% până la 2% dintre pacienții cu SCA, femeile reprezentând mai mult de 90% din cazuri.⁴¹ Mecanismul fiziopatologic exact al cardiomiopatiei takotsubo este necunoscut, dar excesul de catecolamine joacă probabil un rol central. Tratamentul exact al acestei boli rămâne neclar, fără studii randomizate specifice până în prezent privind terapia pentru această boală nu atât de rară.

BYPASS CORONARĂ ȘI CHIRURGIA VALVĂ

state. Femeile sunt supuse anual la aproximativ 25% din numărul total de proceduri CABG.¹ Rezultatele după CABG diferă în mod persistent în funcție de sex, femeile având morbiditate și mortalitate perioperatorie mai mari decât bărbații, deși această constatare se explică de obicei prin diferențele inițiale de vârstă, factori de risc, condiții comorbide și disfuncție ventriculară stângă. Femeile au mai multă depresie postoperatorie și pot avea o calitate mai slabă a vieții la un an după procedurile CABG,⁴² deși nu este clar dacă aceste probleme implică prejudecăți de raportare legate de sex.

Nu au fost stabilite linii directoare specifice sexului pentru boala cardiacă valvulară și chirurgia valvulară, dar există date despre rezultatele specifice sexului după operația

valvulară. Femeile supuse înlocuirii valvei aortice (AVR) au o vârstă medie mai mare decât bărbații ($68,3 \pm 12,3$ față de $64,3 \pm 14,1$ ani). Deși femeile au avut mai multe accidente vasculare cerebrale tardive post-AVR, au avut mai puține reoperații și o supraviețuire generală pe termen lung mai bună decât bărbații. Femeile și bărbații supuși AVR (izolați sau cu CABG) nu au avut diferențe de mortalitate în funcție de sex la 30 de zile sau la 1 an. Sexul feminin a fost asociat cu o supraviețuire mai bună pe termen scurt și lung după intervenția transcaterică a valvei aortice, deși femeile au avut mai multe complicații iliace (9% față de 2,5% la bărbați, $P = 0,030$).⁴³ Pentru chirurgia de înlocuire a valvei mitrale, indiferent de tipul de valvă (mecanică sau bioprotetică), femeile au supraviețuire mai bună decât bărbații.

BOALA ARTERELOR PERIFERICE

PAD are o prevalență ridicată la femeile din Statele Unite; crește odată cu vârsta și variază de la 2% la vârsta de 40 de ani până la 25% la femeile de 80 de ani sau peste (vezi și capitolul 58).⁴⁴ În ciuda prevalenței sale, conștientizarea acestei probleme este cea mai scăzută dintre factorii de risc BCV și alte forme de BCV, trei din patru persoane din Statele Unite neavând conștientizarea PAD. PAD la nivelul extremităților inferioare este asociată cu o morbiditate și mortalitate egală și cu costuri comparabile de îngrijire a sănătății ca IHD și accidentul vascular cerebral ischemic. PAD poate fi evaluată prin utilizarea indicelui gleznă-brahial (ABI), diagnosticul de PAD fiind pus atunci când ABI este mai mic de 0,9.

Simptomele PAD pot diferi între sexe. Manifestarea caracteristică a PAD este claudicația intermitentă. Cu toate acestea, a crescut recunoașterea faptului că femeile pot lipsi simptomele clasice și pot chiar să nu aibă simptome cu PAD. Ca și alte BCV, pare să existe o „fază latentă” lungă în PAD care poate progresa în timp. După cum s-a demonstrat în WHAS (Women's Health and Aging Study), care a înrolat 933 de femei cu dizabilități de 65 de ani sau mai mult, 328 (35%) au avut un ABI mai mic de 0,90, iar 63% dintre cei cu PAD nu au avut simptome de efort la picioare. PAD asimptomatică pare să fie de aproximativ de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați.

În ciuda faptului că prezintă mai puține simptome de PAD, odată ce este diagnosticată, femeile par să aibă o afectare funcțională mai mare de la PAD decât bărbații. Într-o cohortă de 560 de persoane cu PAD și claudicație intermitentă, distanța pe banda de alergare până la apariția simptomelor de claudicație intermitentă a fost cu 33% mai scurtă, iar distanța de mers pe banda de alergare a fost cu 23% mai scurtă la femei decât la bărbați.

Deși femeile au o afectare mai mare a capacității funcționale, bărbații cu ischemie critică a membrelor au de două ori mai multe șanse decât femeile de a suferi revascularizare pe baza unei analize unice-centrică. Mai recent, aceeași instituție nu a demonstrat diferențe de sex în ratele de revascularizare la pacienții cu PAD,⁴⁵ spre deosebire de alte registre contemporane.⁴⁶ Mai multe studii au raportat o supraviețuire asemănătoare fără amputare după revascularizarea extremităților inferioare pentru PAD la bărbați și femei, dar la pacienții diabetici cu PAD, ratele amputațiilor par de fapt să fie mai mici la femei decât la bărbați. Diferențele de sex după revascularizarea extremităților inferioare pentru PAD au fost inconsecvente, dar sexul este adesea un factor de confuzie pentru morbiditate, vârstă și

factori procedurali care au un impact asupra mortalității perioperatorii și astfel de factori ar trebui luați în considerare atunci când procedurile de revascularizare sunt luate în considerare la femeile cu PAD.⁴⁴

Alte forme de PAD demonstrează, de asemenea, diferențe de sex. Boala arterială mezenterică este mult mai frecventă la femei, 70% din ischemia intestinală cronică aparând la femei și două treimi din manifestările acute apar la femeile în vârstă.⁴⁴ Fără tratament, ischemia intestinală acută este aproape întotdeauna fatală, dar chiar și atunci când este tratată are încă o mortalitate de aproximativ 70%. Stenoza arterei renale și anevrismele de aortă abdominală sunt mai frecvente la bărbați decât la femei. Deoarece anevrismele de aortă abdominală sunt mai rar asociate cu decesul la femei, screening-ul femeilor asimptomatice nu este recomandat, spre deosebire de bărbați.

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

IC afectează 5,1 milioane de oameni în Statele Unite și aproape jumătate sunt femei (vezi și capitolele 23 până la 25). În 2010, 32.847 de decese la femei s-au datorat IC, ceea ce a reprezentat mai multe decese la femei decât la bărbați (58,2% față de 41,8%).¹ Prevalența IC crește odată cu vârsta, mai multe femei decât bărbați având IC după 79 de ani (Fig. 77-5). Deși riscul pe parcursul vieții pentru dezvoltarea IC la o persoană de 40 de ani nu este diferit între sexe (1 din 5), riscul pe viață pentru dezvoltarea IC la o persoană de 40 de ani fără un IM anterior este de 1 din 6 pentru femei față de 1 din 9 pentru bărbați.⁴⁷

Factorii de risc asociați cu IC și patofiziologia subiacentă diferă în funcție de sex. Femeile cu IC au mai multă hipertensiune arterială, valvulară

VARSTA (ani)

FIGURA 77-5 Prevalența IC în funcție de sex și vârstă (NHANES: 2007 până în 2010). (Din Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Heart disease and stroke statistics—2013 update: A report of the American Heart Association. Circulation 127:e6, 2013.) boli de inimă și tulburări tiroidiene decât bărbații, dar sunt mai puțin probabil să aibă CAD obstructivă. Chiar dacă CAD obstructivă este mai puțin frecventă la femei, este un factor de risc mai puternic decât hipertensiunea arterială pentru dezvoltarea IC. Factorii de risc unici la femei includ toxicitatea cardiacă de la medicamentele chimioterapeutice utilizate pentru tratamentul cancerului de sân și cardiomiopatiei peripartum. Femeile cu IC acută decompensată au de două ori mai multe șanse decât bărbații să aibă funcție ventriculară stângă conservată sau IC cu fracție de ejeție conservată (HFpEF). Chiar și femeile cu o FEVS afectată vor avea o FEVS mai mare decât o au bărbații. În special, femeile cu IC au o calitate mai scăzută a vieții, o capacitate funcțională mai scăzută, mai multe spitalizări pentru IC și depresie mai frecventă. Cu toate acestea, supraviețuirea generală este mai bună pentru femei decât

pentru bărbați cu IC. Această constatare nu rezultă doar din femeile care au mai multă ICFEp, deoarece ratele mortalității din IC nu se referă la fracția de ejeție conservată sau afectată la niciunul dintre sexe, deși cele cu cardiomiopatie ischemică au un prognostic mai rău.

Cardiomiopatie peripartum

Cardiomiopatia peripartum determină afectarea FEVS în ultima lună de sarcină sau în decurs de 5 luni postpartum, fără boală cardiacă preexistentă și fără o cauză identificabilă (vezi și capitolul 78). Incidența sa este estimată la 1 din 4000 de sarcini și este asociată cu anumiți factori de risc, inclusiv vârsta maternă avansată, descendența africană, paritatea mare, sarcina gemelară, utilizarea de tocolitice și sărăcia.⁴⁸ După diagnostic, FEVS se recuperează în aproximativ jumătate în 6 luni, dar 20% se deteriorează și fie mor sau necesită transplant de inimă. Recuperarea pare a fi legată de o scădere mai puțin severă a FEVS.⁴⁷ Riscul în timpul sarcinilor ulterioare nu este în întregime clar, dar într-o analiză retrospectivă a 44 de paciente cu cardiomiopatie peripartum într-o sarcină anterioară, FEVS a scăzut în sarcina următoare atât la cele care și-au recuperat funcția ventriculară stângă, cât și la $\pm 44\% \pm 4\%$ din $\pm 975\% 10\%$; $P = 0,002$) și la cei cu afectare persistentă a FEVS (de la $36\% \pm 9\%$ la $32\% \pm 11\%$; $P = 0,08$).

Diagnosticul insuficienței cardiace

În ceea ce privește diagnosticarea IC acută, Studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD) au demonstrat că femeile cu FEVS sistolică afectată sunt mai predispuse decât bărbații să aibă edem, pulsație venoasă jugulară crescută și galop S3. În schimb, Registrul Național al Insuficienței Cardiace Acute Decompensate (ADHERE) nu a arătat diferențe de sex în semnele și simptomele inițiale ale IC acută, iar studiul a inclus 54.674 de femei, care au reprezentat mai mult de jumătate din numărul din registru. Diferența dintre acest studiu față de altele poate fi legată de modul în care ADHERE a analizat în mod specific IC acută decompensată, mai degrabă decât simptomele cronice. Există o diferență de sex în biomarkerul peptidei natriuretice ale creierului (BNP), care este utilizat pentru a diagnostica IC. Valorile inițiale ale BNP sunt mai mari la femei decât la bărbați, dar BNP mai mare de 500 pg/ml pare a fi un predictor mai puternic al decesului la femeile cu IC decât la bărbați. Sunt necesare studii suplimentare pentru a delimita, înțelege și utiliza diferențele de sex în acești biomarkeri.

Tratamentul insuficienței cardiace

Tratamentul IC poate beneficia în mod egal ambelor sexe, dar subreprezentarea femeilor în studiile IC și ICFEp mai răspândită la femei contribuie la lipsa noastră de dovezi cu privire la tratamentul IC la femei. decât bărbații au fost (35%).²² În general, terapiile pentru IC bazate pe dovezi sunt subutilizate la ambele sexe și, deși femeile sunt mai puțin probabil ca bărbații să le primească, această disparitate nu s-a tradus într-o rată mai mare de spitalizări pentru IC sau mortalitate. Femeile sunt mai puțin susceptibile de a primi agenți vasoactivi,

dar bărbații și femeile au durate egale de spitalizare și rate de mortalitate IC în spital ajustate în funcție de vârstă.

Prevenția primară și secundară a morții subite cardiace în IC cu utilizarea dispozitivelor implantabile cu defibrilator cardiovertor (ICD) demonstrează diferențele de sex. ICD-urile sunt subutilizate la ambele sexe, mai ales la femei. Femeile eligibile, în special femeile de culoare, sunt mai puțin probabil decât bărbații să primească un ICD (42,4% față de 26,5%, $P < 0,0001$). Utilizarea ICD a crescut în timp și disparitățile rasiale

au dispărut până în 2009, dar disparitățile de sex au persistat.⁴⁹ Niciunul dintre studiile randomizate pentru ICD nu a înrolat un număr suficient de femei pentru a permite analiza diferențelor de sex. Toate studiile de până în prezent sunt insuficiente pentru a detecta diferențele de sex, dar ICD-urile nu demonstrează în mod clar un beneficiu al mortalității la femei.⁴⁹ Femeile au rate similare de implantare, dar au și rate mai mari de complicații atât la 45 de zile, cât și la 1 an (odds ratio, 1,78; 95% CI, 1,24 la 2,58; $P = 1,24$ la 2,58; $P = 1,9002$]; 95% IC, 1,48 până la 2,47, respectiv $P < 0,001$), deși nu au existat diferențe de mortalitate în funcție de sex. Complicațiile timpurii au constat în repoziționarea plumbului la bărbați și înlocuirea plumbului la femei, iar complicațiile târzii pentru ambele sexe au inclus infecția la buzunar și furtuna electrică (deseori legate de plumb). În plus, femeile au fost mai puțin probabil să primească terapie adecvată prin stimularea șocului sau antitahicardie decât bărbații (HR, 0,69; 95% CI, 0,51 până la 0,93; $P = 0,015$; și HR, 0,73; 95% CI, 0,59 până la 0,90; $P = 0,03$, respectiv). Aceste diferențe pot rezulta din diferențele de sex în dimensiunea corpului, evaluarea întârziată la femei sau pur și simplu diferențe înnăscute ca răspuns la boală.

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT) este benefică atât la femei, cât și la bărbați cu IC și un complex QRS larg. În studiul Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), femeile care au fost supuse CRT au avut o reducere mai mare a obiectivului combinat al mortalității totale sau al spitalizării pentru orice cauză decât femeile care au primit doar terapie medicală. Deși puține studii au raportat date specifice sexului, aceleași constatări au fost confirmate într-o analiză retrospectivă a studiului Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF).

Transplantul cardiac

Transplantul de inimă are loc mult mai puțin frecvent la femei decât la bărbați⁵⁰, doar 28% dintre transplanturile de inimă din Statele Unite în 2011 au avut loc la femei. Acest lucru poate rezulta din vârsta mai înaintată a femeilor cu IC și diferențele în opțiunile legate de transplant. Supraviețuirea după transplant pare să fie puțin mai proastă la femei decât la bărbați, diferența de supraviețuire crescând ușor în timp (rata de supraviețuire pentru femei față de bărbați: 1 an, 86% față de 88%; 3 ani, 76% față de 79%; 5 ani, 68% față de 72%).⁴⁷

ARITMIE ȘI MOARTE SUBĂ CARDIACĂ

Diferențele de sex importante în electrofiziologia cardiacă au un impact asupra aritmiilor și a morții subite cardiace (vezi și Partea V).⁵¹ Începând cu pubertate, femeile au frecvență cardiacă în repaus mai mare decât bărbații. Ei au, de asemenea, intervale QT mai lungi și un risc mai mare de torsada vârfurilor indusă de medicamente.⁵² Tabelul 77-2 prezintă diferențele de sex în tahicardiile supraventriculare. Tahicardia cu reintrare nodale atrioventriculară (AV) este de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați, spre deosebire de tahicardia cu reintrare AV, așa cum se observă în sindromul Wolff-Parkinson-White, care este mai frecvent la bărbați. În comparație cu bărbații, femeile cu fibrilație atrială au un risc mai mare de accident vascular cerebral și sunt mai puțin probabil să primească proceduri de anticoagulare și ablație. Femeile au un risc general mai mic de moarte subită cardiacă și sunt mai puțin probabil să aibă CAD obstructivă în momentul morții subite cardiace.³¹

PREVENIREA BOLILOR CARDIOVASCULARE

Ghidurile pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei se bazează pe „Orientările bazate pe eficacitate pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei—Actualizare 2011: un ghid de la Asociația Americană a Inimii” și Ghidul ACC/AHA din 2013 privind evaluarea riscului cardiovascular, care se bazează pe studii bazate pe dovezi, dar includ și observații „femei din lumea reală”⁵. riscul prezis de BCV de 7,5% sau mai mare sunt acum considerate eligibile pentru terapia de scădere a lipidelor cu statine.⁸³ Ghidurile anterioare specifice femeilor sugerează că femeile cu un risc de 10% sau mai mare sunt considerate cu risc ridicat (vezi Tabelul 77-1).

Recomandările privind stilul de viață fac parte din orice strategie de prevenire a BCV pentru femei și includ recomandări specifice de exerciții fizice. Actual

TABELUL 77-2 Sexul pacienților în raport cu diferitele tipuri de tahicardie supraventriculară

AV = atrioventricular; LBBB = bloc de ramură stângă.

Modificat de la Rodriguez LM, de Chillou C, Schlapfer J, et al: Age at debut and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. Am J Cardiol 70:1213, 1992.

orientările încurajează cel puțin 150 de minute de exerciții fizice moderate sau 75 de minute de exerciții viguroase pe săptămână. În plus, liniile directe subliniază un beneficiu mai mare de BCV cu mai mult exercițiu și că femeile care trebuie să slăbească ar trebui să acumuleze cel puțin 60 până la 90 de minute de activitate fizică de intensitate moderată în majoritatea și, de preferință, în toate zilele săptămânii. Femeile sunt sfătuite să susțină activități aerobice timp de cel puțin 10 minute în timpul fiecărei sesiuni de exerciții. Exercițiile de rezistență și întărire de cel puțin 2 zile pe săptămână sunt de asemenea recomandate tuturor femeilor. Alături de exerciții fizice, ghidurile oferă recomandări dietetice specifice pentru toate femeile, pe baza dietei DASH (Dietary Approaches to Stop

Hypertension). Aceste recomandări includ fructe și legume, 4,5 căni sau mai mult pe zi; fibre, 30 g/zi (1,1 g fibre/10,0 g carbohidrați); cereale integrale, 3 porții pe zi; zahăr, 5 sau mai puține porții (1 lingură) pe săptămână; nuci, 4 porții sau mai multe pe săptămână; grăsimi saturate, mai puțin de 7% din aportul total de energie; colesterol, mai mic de 150 mg/zi; și sodiu, mai puțin de 1500 mg (1 linguriță) pe zi. Femeile sunt sfătuite să consume 2 porții de pește gras pe săptămână (1 porție = 3,5 oz). Orientările recomandă femeilor să nu fumeze și să evite fumul de tutun din mediu.

Aceste ghiduri recomandă terapia cu aspirina (75 până la 325 mg/zi) pentru femeile cu risc crescut cu CHD, dacă nu este contraindicată. Aspirina în același interval de doză este rezonabilă la femeile cu diabet zaharat. Dacă o femeie cu risc ridicat are o indicație pentru terapia cu aspirina, dar este intolerantă, clopidogrelul trebuie înlocuit. Aspirina este utilă pentru prevenirea primară la femeile de 65 de ani sau peste (81 mg pe zi sau 100 mg o dată la două zile) dacă tensiunea arterială este controlată pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral ischemic. Ar putea fi rezonabil să se ia în considerare terapia cu aspirină la femeile sub 65 de ani pentru prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic, dacă acestea au un risc ridicat de accident vascular cerebral. Figura 77-6 prezintă liniile directoare pentru prevenirea primară și secundară a BCV. Acest algoritm include recomandări specifice pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la femeile cu fibrilație atrială (vezi și capitolul 38).

Anumite terapii specifice, enumerate ca intervenții de clasa III, sunt sfătuite, fie ca urmare a lipsei unui beneficiu demonstrat al eficacității, fie atunci când riscurile depășesc orice beneficiu potențial. Astfel de

tratamentul include terapia de substituție hormonală în afara indicațiilor pentru simptomele menopauzei, suplimente de vitamine antioxidante, suplimente de acid folic (cu excepția perioadei fertile pentru a preveni defectele tubului neural la descendenți) și utilizarea de rutină a aspirinei la femeile sănătoase sub 65 de ani.

Reabilitarea cardiacă se referă la intervenții coordonate, cu mai multe fațete, concepute pentru a optimiza funcționarea fizică, psihologică și socială a unui pacient cardiac, pe lângă stabilizarea, încetinirea sau chiar inversarea progresiei proceselor aterosclerotice subiacente. Reabilitarea cardiacă îmbunătățește în mod constant măsurile obiective ale capacității funcționale, scade simptomele anginoase, facilitează reducerea riscului de BCV și îmbunătățește bunăstarea psihosocială la ambele sexe. Această intervenție îmbunătățește, de asemenea, calitatea vieții și respectarea medicamentelor și reduce morbiditatea și mortalitatea. Cardiac

reabilitarea este subutilizată în Statele Unite, cu o rată de participare estimată de doar 10% până la 20% dintre pacienții eligibili, în special femeile fiind subreferite și mai puțin probabil să finalizeze reabilitarea cardiacă chiar dacă se înscriu.⁵⁵

CONCLUZIE

Diferențele de sex și gen în epidemiologia BCV, caracteristicile clinice, terapiile și rezultatele revizuite în acest capitol evidențiază câteva motive pentru care toți practicienii ar trebui să rămână conștienți de aceste disparități și să se străduiască să le depășească. Informațiile ar trebui să înarmeze furnizorii de asistență medicală pentru a diagnostica BCV la femei mai eficient și pentru a oferi strategii de management bazate pe dovezi pentru ambele sexe.

Această lucrare a fost susținută de contracte de la Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge (Nr. N01-HV-68161, N01-HV-68162, N01-HV-68163, N01-HV-68164); prin granturi de la Institutul Național pentru Îmbătrânire (U0164829, U01HL649141, U01HL649241, T32HL69751, 1R03AG032631); de către Centrul General de Cercetare Clinică (GCRC) grant MO1-RR00425 de la Centrul Național pentru Resurse de Cercetare; și prin granturi de la Gustavus and Louis Pfeiffer Research Foundation, Danville, NJ; The Women's Guild of Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles; Ladies Hospital Aid Society of Western Pennsylvania, Pittsburgh; QMED, Inc., Laurence Harbour, NJ; Edythe L. Broad Womens Heart Research Fellowship, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles; Barbra Streisand Womens Cardiovasculare Cercetare si Programul de Educatie, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles Linda Joy Pollin Womens Healthy Heart Program, Los Angeles; si Societatea pentru Cercetarea Sanatatii Femeilor (SWHR), Washington, DC (CNBM); precum și prin sprijinul familiei Sarah Ross Soter și al familiei Mary și Churchill Hodges (MG).

Referințe

Epidemiologia bolilor cardiovasculare la femei

Go AS, Mozaffarian D, Roger V și colab.: în numele Comitetului de Statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului pentru Statistica AVC. Statistici privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral - actualizare 2014: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 129:e28, 2014.

Consiliul Național de Cercetare: Explorarea contribuțiilor biologice la sănătatea umană: sexul contează? Washington, DC, National Academies Press, 2001.

Evaluarea riscurilor la femei

Paynter NP, Chasman DI, Pare G și colab: Asociere între un scor de risc genetic bazat pe literatură și evenimente cardiovasculare la femei. JAMA 303:631, 2010.

Shufelt CL, Bairey Merz CN: Utilizarea hormonilor contraceptivi și bolile cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 53:221, 2009.

Roquer J, Campello AR, Gomis M: Diferențele de sex în primul accident vascular cerebral acut. Stroke 34:1581, 2003.

Huxley R, Barzi F, Woodward M: Excesul de risc de boală coronariană letală asociată cu diabetul la bărbați și femei: Meta-analiză a 37 de studii prospective de cohortă. BMJ 332:73, 2006.

Ratner RE: Prevenirea diabetului de tip 2 la femeile cu diabet gestațional anterior. *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S242, 2007.

Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN și colab.: Hipertensiune arterială, menopauză și risc de boală coronariană în studiul de evaluare a sindromului ischemiei la femei (WISE). *J Am Coll Cardiol* 47:S50, 2006.

8a. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.

Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S: Utilizarea contraceptivelor orale în doze mici și riscul de infarct miocardic. *Arch Intern Med* 161:1065, 2001.

Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al: Valoarea prognostică a unei nomograme pentru capacitatea de efort la femei. *N Engl J Med* 353:468, 2005.

Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al: Dieta, stilul de viață și riscul de diabet zaharat de tip 2 la femei. *N Engl J Med* 345:790, 2001.

Olson MB, Shaw LJ, Kaizar EE și colab: Distribuția obezității și nivelurile de hormoni reproducitivi la femei: un raport din studiul WISE sponsorizat de NHLBI. *J Womens Health (Larchmt)* 15:836, 2006.

Wessel TR, Arant CB, Olson MB și colab: Relația dintre fitness-ul fizic și indicele de masă corporală cu boala coronariană și evenimentele cardiovasculare la femei. *JAMA* 292:1179, 2004.

Cook NR, Buring JE, Ridker PM: Efectul includerii proteinei C-reactive în modelele de predicție a riscului cardiovascular pentru femei. *Ann Intern Med* 145:21, 2006.

Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R și colab.: Femeile în postmenopauză cu antecedente de menstruație neregulată și măsurători crescute de androgeni cu risc crescut de agravare a supraviețuirii fără evenimente cardiovasculare: Rezultatele de la National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsorizată de evaluarea sindromului ischemiei pentru femei. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1276, 2008.

Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL și colab.: Hipoestrogenemia de origine hipotalamică și boala coronariană la femeile în premenopauză: un raport din studiul WISE sponsorizat de NHLBI. *J Am Coll Cardiol* 41:413, 2003.

Merz CN, Johnson BD, Berga S, și colab: Utilizarea anterioară a contraceptivelor orale și boala coronariană angiografică la femeile în postmenopauză: date de la evaluarea sindromului ischemiei femeilor sponsorizată de Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge. *Fertil Steril* 85:1425, 2006.

Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al: Tulburări hipertensive de sarcină și morbiditate cardiovasculară ulterioară și diabet zaharat de tip 2 la mamă. Hipertensiune arterială 53:944, 2009.

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ: Pre-eclampsie și risc de boli cardiovasculare și cancer în viața ulterioară: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ 335:974, 2007.

Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al: Terapia precoce a cancerului de sân și leziuni cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 50:1435, 2007.

Polotsky HN, Polotsky AJ: Implicațiile metabolice ale menopauzei. Semin Reprod Med 28:426, 2010.

Diferențele de sex în boala cardiacă ischemică

Scantlebury DC, Borlaug BA: De ce femeile sunt mai predispuse decât bărbații să dezvolte insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată? Curr Opin Cardiol 26:562, 2011.

Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM și colab.: Prezentarea simptomelor femeilor cu sindroame coronariene acute: mit vs realitate. Arch Intern Med 167:2405, 2007.

Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al: Asocierea vârstei și sexului cu prezentarea simptomelor de infarct miocardic și mortalitatea în spital. JAMA 307:813, 2012.

Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE și colab.: Perspective din studiul de evaluare a sindromului ischemic al femeilor (WISE) sponsorizat de NHLBI: Partea II: Diferențele de gen în prezentare, diagnostic și rezultat în ceea ce privește fiziopatologia bazată pe gen a aterosclerozei și a bolii coronariene macrovasculare și microvasculare. J Am Coll Cardiol 47:S21, 2006.

Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, et al: Rolul testării noninvazive în evaluarea clinică a femeilor cu suspiciune de boală cardiacă ischemică: Declarație de consens din partea Comitetului pentru imagistică cardiacă, Consiliul pentru cardiologie clinică și Comitetul pentru imagistică și intervenție cardiovasculară, Consiliul pentru radiologie și intervenție cardiovasculară, Asociația Americană a Inimii. Tiraj 2014. (în presă).

Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH și colab.: Eficacitatea comparativă a electrocardiografiei de efort cu sau fără tomografie computerizată cu emisie de foton unic de perfuzie miocardică la femeile cu suspiciune de boală coronariană: rezultate din studiul Care este metoda optimă pentru evaluarea ischemiei la femei (FEMEI). Circulație 124:1239, 2011.

Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN și colab.: Impactul diferențelor etnice și de gen asupra prevalenței bolii coronariene angiografice și a mortalității în spital în Colegiul American de Cardiologie-Registrul Național de Date Cardiovasculare. Circulație 117:1787, 2008.

von Mering GO, Arant CB, Wessel TR și colab: Vasomotoțiunea coronariană anormală ca indicator de prognostic al evenimentelor cardiovasculare la femei: Rezultatele de la

Evaluarea Sindromului Ischemiei Femeilor (WISE), sponsorizată de Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge. *Circulation* 109:722, 2004.

Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN și colab.: Mecanismele infarctului miocardic la femeile fără boală coronariană obstructivă angiografică. *Circulație* 124:1414, 2011.

Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN: Diferențele de sex la supraviețuitorii stopului cardiac. *Circulation* 93:1170, 1996.

Bangalore S, Fonarow GC, Peterson ED și colab.: diferențe de vârstă și sex în calitatea îngrijirii și rezultate pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. *Am J Med* 125:1000, 2012.

Lansky AJ: Rezultatele revascularizării percutanate și chirurgicale la femei. *Prog Cardiovasc Dis* 46:305, 2004.

Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, et al: Reducerea diferențelor de mortalitate bazată pe sex cu implementarea noilor ghiduri de cardiologie. *Am J Med* 121:597, 2008.

Merz CN: Sindromul Yentl este viu și bine. *Eur Heart J* 32:1313, 2011.

Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA și colab.: Analiză angiografică detaliată a femeilor cu suspiciune de durere toracică ischemică (datele de fază pilot din cadrul laboratorului angiografic de bază al studiului de evaluare a sindromului ischemiei femeilor [WISE] sponsorizat de NHLBI). *Am J Cardiol* 87:937, 2001.

Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al: Povara economică a anginei la femeile cu suspectare de boală cardiacă ischemică: Rezultate de la National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute, sponsorizată de Evaluarea Sindromului Ischemiei Femeilor. *Circulație* 114:894, 2006.

Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C și colab.: Rezultate cardiovasculare adverse la femeile cu boală coronariană neobstructivă: un raport din studiul de evaluare a sindromului ischemiei pentru femei și proiectul St James Women Take Heart. *Arch Intern Med* 169:843, 2009.

Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al: Incidența și implicațiile prognostice ale anginei pectorale stabile la femei și bărbați. *JAMA* 295:1404, 2006.

Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL și colab.: Reactivitatea microvasculară coronariană la adenozină prezice un rezultat advers la femeile evaluate pentru rezultate suspectate de ischemie din studiul WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) al National Heart, Lung and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 55:2825, 2010.

Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T și colab: Balonarea apicală a ventriculului stâng tranzitoriu fără stenoză a arterei coronare: un nou sindrom cardiac mimând infarctul

miocardic acut. Investigații angina pectorală-infarct miocardic în Japonia. J Am Coll Cardiol 38:11, 2001.

Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV și colab: Diferențele de sex în starea de sănătate după intervenția chirurgicală de bypass coronarian. Circulation 108:2642, 2003.

Diferențele de sex în alte boli cardiovasculare

Humphries KH, Toggweiler S, Rodes-Cabau J, și colab: Diferențele de sex în mortalitate după înlocuirea valvei aortice transcater pentru stenoza aortică severă. J Am Coll Cardiol 60:882, 2012.

Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, și colab.: A call to action: Women and peripheral artery disease: O declarație științifică de la American Heart Association. Circulație 125:1449, 2012.

Amaranto DJ, Abbas F, Krantz S, et al: O evaluare a disparității de gen și rasială în decizia de a trata boala arterială chirurgical. J Vasc Surg 50:1340, 2009.

Egorova N, Vouyouka AG, Quin J, et al: Analiza diferențelor legate de gen în boala arterială periferică a extremităților inferioare. J Vasc Surg 51:372, discuția 378, 2010.

Hsich EM, Pina IL: Insuficiența cardiacă la femei: O nevoie de date prospective. J Am Coll Cardiol 54:491, 2009.

Ntusi NB, Mayosi BM: Etiologia și factorii de risc ai cardiomiopatiei peripartum: O revizuire sistematică. Int J Cardiol 131:168, 2009.

Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Hernandez AF și colab.: Tendințe în utilizarea terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil în rândul pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă: s-au schimbat de-a lungul timpului disparitățile sexuale și rasiale observate anterior? Tiraj 125:1094, 2012.

Regitz-Zagrosek V, Petrov G, Lehmkuhl E și colab: Transplantul cardiac la femeile cu cardiomiopatie dilatată. Transplant 89:236, 2010.

Curtis AB, Narasimha D: Aritmii la femei. Clin Cardiol 35:166, 2012.

Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT și colab: Genul feminin ca factor de risc pentru torsadele vârfurilor asociate cu medicamentele cardiovasculare. JAMA 270:2590, 1993.

Prevenirea bolilor cardiovasculare la femei

Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al: Ghidurile bazate pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei: actualizare 2007. Circulație 115:1481, 2007.

Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2013. (<http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation>).

Daniels KM, Arena R, Lavie CJ, Forman DE: Reabilitarea cardiacă pentru femei de-a lungul vieții. Am J Med 125:937, 2012.

Sarcina și bolile de inimă

Carole A. Warnes

CONSILIERE PRE-SARCINA, 1755

MODIFICĂRI HEMODINAMICE, 1755

În timpul sarcinii, 1755

În timpul travaliului și nașterii, 1756

EVALUARE, 1756

Examenul fizic, 1756

Evaluare de laborator, 1757

Imagistica, 1757

MANAGEMENTUL ÎN TIMPUL SARCINII, 1757

Terapie medicală, 1757

Hipertensiune arterială, 1763

Aritmii, 1764

TERAPIA MEDICAMENTE CARDIOVASCULARĂ, 1765

CONTRACEPȚIE, 1765

Contraceptive orale, 1766

Sterilizare tubară, 1766

PERSPECTIVE FUTURE, 1766

REFERINȚE, 1766

GHIDURI, 1767

În 2011, ghidurile privind prevenirea bolilor cardiovasculare la femei au identificat complicațiile sarcinii ca factori de risc pentru bolile cardiovasculare.¹ Tulburările hipertensive ale sarcinii și diabetul zaharat asociat sarcinii sunt asociate în mod independent cu un risc cardiovascular crescut la 10 ani. poate că astfel de femei ar trebui să fie îndrumate la medicul lor primar sau la un cardiolog pentru a monitoriza factorii de risc cardiovascular.³

Aproximativ 2% dintre sarcini implică boli cardiovasculare materne, asociate cu risc crescut atât pentru mamă, cât și pentru făt. Majoritatea femeilor cu boli cardiovasculare pot avea o sarcină cu îngrijire adecvată, dar o evaluare atentă înainte de sarcină este obligatorie. Boala cardiacă se poate manifesta uneori pentru prima dată în sarcină, deoarece modificările hemodinamice pot compromite o rezervă cardiacă limitată.⁴ Dimpotrivă, simptomele și semnele unei sarcini normale le pot imita pe cele ale bolilor cardiace: amețeli, amețeli, dificultăți de respirație, edem periferic și chiar sincopa apar adesea în cursul unei sarcini normale, ducând la suspectarea bolii cardiace non-război. Prin urmare, este importantă înțelegerea constatărilor normale la examenul cardiac la o pacientă gravidă. Pentru acei medici care consiliază pacientele cu boli cardiace cu privire la riscurile potențiale ale unei sarcini, este imperativă o cunoaștere cuprinzătoare a defectului de bază, precum și a modificărilor hemodinamice pe care sarcina le va impune.

Odată cu scăderea incidenței bolii reumatismale de inimă în țările occidentale, bolile cardiace materne sunt acum predominant de origine congenitală, deși în prezent principalele cauze de deces matern sunt bolile dobândite, infarctul miocardic, disecția aortică și cardiomiopatia fiind recunoscute ca sindroame clinice majore.⁵

CONSILIERE PRE-SARCINA

Consilierea înainte de sarcină este importantă pentru a oferi viitoarelor mame informații adecvate despre oportunitatea sarcinii și pentru a discuta riscurile pentru ea și pentru făt. Astfel de paciente ar trebui să fie văzute într-o unitate de sarcină cu risc ridicat pentru evaluare, inclusiv un examen clinic, electrocardiogramă și radiografie toracică. O ecocardiogramă facilitează o evaluare detaliată a funcției miocardice, a bolii valvulare și a presiunii arterelor pulmonare. La pacienții cu boală cardiacă congenitală, percepția lor asupra activității normale poate fi distorsionată, iar un test de efort este util pentru a delimita adevărata lor capacitate aerobă funcțională. În general, este puțin probabil ca pacienții care nu pot atinge mai mult de 70% din capacitatea aerobă funcțională prezisă să

tolereze o sarcină în siguranță. Un istoric familial atent este important pentru a evalua dacă există vreo boală cardiacă congenitală nu numai în familia pacientului, ci și în cea a partenerului ei. De asemenea, poate fi oferită consiliere genetică. Este indicată o discuție atentă a riscurilor materne și fetale și dacă aceste riscuri s-ar putea schimba sau nu cu timpul sau cu tratamentul. Trebuie luată în considerare posibilitatea ca sarcina să provoace o deteriorare hemodinamică ireversibilă, precum și problema dificilă a perspectivei pe termen lung pentru mamă. Dacă femeia urmează să urmeze o sarcină, trebuie conturată o strategie cu privire la frecvența evaluării ulterioare de către medicul cardiolog și trebuie pus în aplicare un plan pentru managementul obstetric și cardiovascular în timpul sarcinii, precum și în timpul travaliului și al nașterii.⁶

O evaluare a riscului cardiac matern poate fi prezisă prin utilizarea unui indice de risc, iar câteva dintre acestea au fost acum publicate. Predictorii îngrijoratori ai evenimentelor cardiace materne includ (1) un eveniment cardiac anterior (de exemplu, insuficiență cardiacă, atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral înainte de sarcină) sau aritmie; (2) clasa inițială a Asociației Inimii din New York (NYHA) mai mare decât clasa II sau cianoză; (3) obstrucție a inimii pe partea stângă (aria valvei mitrale mai mică de 2 cm², aria valvei aortice mai mică de 1,5 cm² sau gradientul maxim al tractului de evacuare a ventriculului stâng mai mare de 30 mm Hg, evaluat prin ecocardiografie); și (4) funcția sistolică ventriculară sistemică redusă (fracția de ejeție mai mică de 40%).⁷ Publicațiile mai recente subliniază riscurile considerabile atunci când mama are o proteză valvulară mecanică.⁸ Utilizarea acestor indici de risc are totuși limitări prin faptul că sunt foarte dependenți de populație. Unele serii, de exemplu, includ numai pacienți cu boală cardiacă congenitală⁹; alții includ pacienți cu boală cardiacă dobândită și așa-ziii pacienți cu risc ridicat, cum ar fi cei cu hipertensiune pulmonară semnificativă clinic sau cu aortă dilatată, pot să nu fie identificați și să fie subreprezențați. În consecință, acești „predictori” ar trebui folosiți doar ca ghid și fiecare caz ar trebui luat în considerare în mod individual.

În timpul sarcinii, se recomandă o abordare de echipă multidisciplinară, cu o colaborare strânsă cu medicul obstetrician, astfel încât să poată fi planificate modul, momentul și locul nașterii. Managementul trebuie adaptat nevoilor specifice ale pacientului. În timpul sarcinii, creșterea fătului este monitorizată de echipa obstetrică, iar pentru femeia cu boală cardiacă congenitală se oferă o ecocardiogramă cardiacă fetală la aproximativ 22 până la 26 de săptămâni de sarcină pentru a determina dacă este prezentă o anomalie cardiacă congenitală.

MODIFICĂRI HEMODINAMICE

ÎN TIMPUL SARCINII

Modificările hemodinamice sunt profunde și încep devreme în primul trimestru. Volumul plasmatic începe să crească în a șasea săptămână de sarcină și, în al doilea trimestru, se apropie cu 50% peste

SARCINA ȘI INIMA

Modificări ale volumului

SARCINA SI INIMA

Hemodinamica in timpul sarcinii

Rezistența periferică ↓ fluxul sanguin uterin

Ritmul cardiac ↑ 10%-20%

Tensiunea arterială sau ↓

Rezistența vasculară pulmonară ↓

Presiunea venoasă în extremitățile inferioare ↑

FIGURA 78-2 Modificările hemodinamice în timpul sarcinii se referă la creșterea debitului cardiac și la scăderea rezistenței periferice. Tensiunea arterială la majoritatea pacienților rămâne aceeași sau scade ușor. Presiunea venoasă la nivelul picioarelor crește, provocând edem la pedală la mulți pacienți.

linia de bază (Fig. 78-1). Volumul plasmei tinde apoi să se stabilească până la livrare. Această creștere a volumului plasmatic este urmată de o creștere puțin mai mică a masei celulelor roșii, ceea ce duce la anemie relativă a sarcinii. Frecvența cardiacă începe să crească cu aproximativ 20% peste valoarea inițială pentru a facilita creșterea debitului cardiac (Fig. 78-2). Fluxul sanguin uterin crește odată cu creșterea placentară, iar o scădere concomitentă a rezistenței periferice poate duce la o scădere ușoară a tensiunii arteriale, care începe și în primul trimestru. Presiunea venoasă la nivelul extremităților inferioare crește, provocând edem la pedală la aproximativ 80% dintre gravidele sănătoase. Modificările adaptative ale unei sarcini normale au ca rezultat o creștere a debitului cardiac, care până la sfârșitul celui de-al doilea trimestru se apropie cu 30% până la 50% peste valoarea inițială.

Aceste modificări hemodinamice pot fi problematice pentru mama cu boală cardiacă. Sarcina de volum adăugată poate duce la compromis hemodinamic la un pacient care are funcția ventriculară afectată și rezervă cardiacă limitată. Leziunile valvulare stenotice (de exemplu, stenoza aortică) sunt mai puțin bine tolerate decât leziunile regurgitante, deoarece scăderea rezistenței periferice exagerează gradientul de-a lungul valvei aortice. În mod similar, tahicardia sarcinii reduce timpul de umplere diastolică la o pacientă cu stenoză mitrală, rezultând creșterea presiunii atriale stângi. În schimb, în cazul unei leziuni precum regurgitarea mitrală, reducerea postsarcină ajută la compensarea încărcării volumice pe ventriculul stâng pe care o impune gestația.

IN TIMPUL MUNCII SI LIVRARII

Modificările hemodinamice în timpul travaliului și nașterii sunt bruște. Cu fiecare contracție uterină, până la 500 ml de sânge sunt eliberați în circulație, determinând o creștere rapidă a

debitului cardiac și a tensiunii arteriale. Debitul cardiac este adesea cu 50% peste valoarea inițială în timpul celei de-a doua etape a travaliului și poate fi chiar mai mare în momentul nașterii. În timpul unei nașteri vaginale normale, se pierde aproximativ 400 ml de sânge. Prin contrast, cu o operație cezariană, aproximativ 800 ml de sânge sunt adesea pierdute, ceea ce poate reprezenta o povară hemodinamică mai semnificativă pentru parturie. După nașterea copilului, apare o creștere bruscă a întoarcerii venoase, în parte din cauza autotransfuziei din uter, dar și pentru că bebelușul nu mai comprimă vena cavă inferioară. În plus, autotransfuzia de sânge continuă în 24 până la 72 de ore după naștere, iar aici poate apărea edem pulmonar.

Toate aceste schimbări abrupte impun ca, pentru pacientul cu risc ridicat cu boală cardiacă, să fie utilizată o abordare multidisciplinară în timpul travaliului și nașterii. Cardiologul și obstetricianul ar trebui să lucreze cu anestezul pentru a determina cel mai sigur mod de livrare.

Pentru majoritatea pacienților cu boli cardiace, o naștere vaginală este fezabilă și de preferat; operația cezariană este indicată doar din motive obstetricale. O excepție importantă de la această regulă este cea a pacientului care este anticoagulat cu warfarină, deoarece bebelușul este, de asemenea, anticoagulat și, prin urmare, prezintă un risc crescut de hemoragie intracraniană din cauza stresului nașterii vaginale. În plus, operația cezariană poate fi luată în considerare și la pacienții care au o aortă instabilă dilatată (de exemplu, în sindromul Marfan), hipertensiune pulmonară severă sau o leziune obstructivă severă, cum ar fi stenoza aortică. În aceste scenarii cu risc ridicat, nașterea ar trebui să aibă loc într-un centru în care este disponibilă expertiză pentru a monitoriza modificările hemodinamice ale travaliului și nașterii și pentru a interveni atunci când este necesar. Dacă se alege nașterea vaginală, trebuie efectuată monitorizarea electrocardiografică fetală și maternă. Nașterea poate fi realizată cu mama în poziția laterală stângă, astfel încât fătul să nu comprime vena cavă inferioară, menținând astfel întoarcerea venoasă. A doua etapă trebuie asistată, dacă este necesar (de exemplu, cu pense sau extracție cu vacuum), pentru a evita un travaliu lung. Pierderile de sânge și de volum trebuie înlocuite prompt. Pentru acei pacienți cu hemodinamică slabă, cateterismul Swan-Ganz înainte de debutul travaliului activ facilitează optimizarea hemodinamicii și trebuie continuat timp de cel puțin 24 de ore după naștere, când apare frecvent edem pulmonar.

Nu a apărut încă un consens universal cu privire la administrarea profilaxiei cu antibiotice în momentul nașterii la pacienții cu leziuni vulnerabile la endocardită infecțioasă. Deoarece bacteriemia poate apărea chiar și în timpul unei nașteri necomplicate, profilaxia cu antibiotice rămâne opțională pentru pacienții cei mai vulnerabili la efectele dăunătoare ale endocarditei, adică cei cu boală cardiacă cianotică și valve protetice.¹⁰

EVALUARE

Examenul fizic

Evaluarea pacientei gravide începe cu un examen fizic aprofundat, inclusiv examen cardiac (vezi capitolul 11).

Din cauza hemodinamicii modificate în timpul sarcinii, rezultatele examinării fizice la o femeie însărcinată sănătoasă reflectă astfel de modificări și le pot imita pe cele ale bolilor cardiace. Frecvența cardiacă crește, iar volumul pulsului se limitează adesea. La mijlocul celui de-al doilea trimestru, presiunea venoasă jugulară poate fi crescută, cu coborâri rapide, din cauza supraîncărcării de volum și a rezistenței periferice reduse. Impulsul apical este mai proeminent, iar la auscultare, primul sunet poate apărea puternic. În mod obișnuit, un suflu sistolic de eiecție poate fi auzit la marginea sternului stâng, niciodată mai mare de gradul 3/6 în intensitate, care se referă la creșterea fluxului prin tractul de ieșire ventricular stâng sau drept. Un al treilea sunet este foarte frecvent. Nu ar trebui să existe suflu diastolic. Al doilea sunet poate părea, de asemenea, accentuat, iar aceste caracteristici auscultatorii combinate pot sugera un defect septal atrial sau hipertensiune pulmonară. De asemenea, pot fi auzite murmure continue, fie un zumzet venos cervical, fie un sufleu mamar. Edemul periferic este frecvent pe măsură ce sarcina avansează. Dacă orice constatare la examenul fizic sugerează o boală cardiacă, trebuie efectuată ecocardiografie transtoracică. Această investigație facilitează evaluarea dimensiunii și funcției ventriculare, a bolii cardiace valvulare și a oricăror

potențiale șunturi (de exemplu, defect de sept atrial, defect de sept ventricular) și permite evaluarea neinvazivă a presiunii arterei pulmonare.

Evaluare de laborator

În ciuda volumului hemodinamic al sarcinii, majoritatea gravidelor sănătoase au concentrații scăzute și stabile de peptidă natriuretică de tip B (BNP) pe tot parcursul sarcinii și după naștere. Prin comparație, femeile cu boli de inimă au niveluri mai ridicate de BNP pe parcursul sarcinii, comparativ cu femeile care nu sunt însărcinate, iar nivelurile de BNP sub 100 pg/mL pot avea o valoare predictivă negativă bună pentru prezicerea evenimentelor cardiace adverse.¹¹

Imagistica

În continuare, este prezentată o prezentare generală a unor considerații importante cu diferite studii imagistice la pacienta gravidă (a se vedea capitolele 14 până la 18 pentru detalii suplimentare despre aceste modalități).

Radiografia toracică

O radiografie toracică nu este obținută în mod obișnuit la nicio pacientă însărcinată din cauza îngrijorării cu privire la expunerea la radiații a fătului, dar trebuie luată în considerare atunci când istoricul și constatările clinice ridică îngrijorări cu privire la starea cardiacă maternă și în cazurile de dispnee sau insuficiență cardiacă nou debut. Radiografia toracică la o pacientă normală sănătoasă poate arăta o ușoară proeminență a arterei

pulmonare și, pe măsură ce sarcina avansează, ridicarea diafragmei poate sugera o creștere a raportului cardiotoracic.

Ecocardiografie transtoracică

Ecocardiografia transtoracică este piatra de temelie a evaluării cardiace în timpul sarcinii și facilitează diferențierea caracteristicilor bolii cardiace de cele ale unei sarcini normale. Acest studiu imagistic este utilizat cel mai frecvent pentru a determina funcția ventriculară, pentru a evalua starea bolii valvulare native și protetice și, prin determinarea vitezei de regurgitare tricuspidiană, pentru a evalua presiunea arterei pulmonare. Pentru acei pacienți cu boală cardiacă congenitală, se poate face o evaluare detaliată a oricărui șunt și a anatomiei complexe.

În timpul sarcinii, din cauza debitului cardiac crescut, vitezele de-a lungul căilor de ieșire ale ventriculului stâng și drept cresc, ceea ce poate imita o creștere a gradientului tractului de ieșire. Compararea atentă a aspectului anatomic bidimensional va ajuta la diferențierea acestuia de o anomalie valvulară adevărată, iar calculul ariei valvulare va fi de ajutor. În mod similar, din cauza volumului stroke crescut, orice regurgitare valvulară va părea a fi accentuată. Ecocardiogramele în serie pot fi deosebit de utile la o pacientă cu o proteză de valvă mecanică, care este vulnerabilă la dezvoltarea trombozei în timpul sarcinii. Calculul ariei supapei poate fi mai util decât o simplă măsurare a gradientului supapei; acesta din urmă poate părea crescut pe măsură ce sarcina avansează deoarece circulația devine mai hipercinetică și debitul cardiac crește.

La pacienții cu funcție ventriculară afectată, în special cei cu cardiomiopatie, ecocardiografia joacă cel mai important rol în evaluarea funcției ventriculare stângi. Într-o sarcină normală, măsurarea diastolică a ventriculului stâng este crescută și pot exista creșteri similare ale dimensiunii ventriculului drept, precum și ale volumelor ambelor atri. Măsurarea fracției de ejeție este determinată de modificările preîncărcării și postîncărcării, iar cu pacientul în decubit dorsal, preîncărcarea poate fi redusă deoarece fătul poate comprima vena cavă inferioară.

Ecocardiografie transesofagiană

Ecocardiografia transesofagiană este efectuată rar în timpul sarcinii, dar poate fi necesară pentru a oferi imagini mai detaliate ale bolii valvulare sau pentru a determina prezența sau absența unui șunt sau a unui tromb intracardiac. În plus, poate fi utilă confirmarea sau excluderea prezenței endocarditei, pentru a facilita detectarea unei vegetații valvulare sau a unui abces perivalvular. Ecocardiografia transesofagiană poate fi efectuată în siguranță, deși este necesară monitorizarea atentă a saturației materne în oxigen dacă midazolamul este utilizat pentru sedare.

Ecocardiografia fetală

Imagistica excelentă a inimii fetale poate fi obținută de obicei până la 20 de săptămâni de gestație. Vederea cu patru camere poate fi obținută în majoritatea sarcinilor și ar trebui să

demonstreze două valve atrioventriculare și punctul central al inimii și va determina dacă sunt prezenți doi ventriculi de dimensiuni egale. De asemenea, trebuie demonstrat foramenul oval permeabil. De obicei, inima ar trebui să fie mai mică de o treime din dimensiunea toracelui fetal.

Imagistica prin rezonanță magnetică și tomografie computerizată

Sunt disponibile date limitate pentru imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în timpul sarcinii, dar probabil că este sigură, mai ales după primul trimestru. Gadoliniul trebuie evitat. Din cauza riscurilor expunerii la radiații ale fătului, tomografia computerizată (CT) nu este recomandată decât dacă este absolut necesar.

MANAGEMENTUL ÎN TIMPUL SARCINII

Terapie medicală

Pacienții care sunt altfel sănătoși pot necesita puțin sau deloc tratament specific, în afară de recomandările și monitorizarea obstetricale obișnuite. Pacienții cu statut de clasa I sau II NYHA pot fi nevoiți să limiteze exercițiile fizice intense și ar trebui să aibă odihnă adecvată, suplimentare cu fier și vitamine pentru a minimiza anemiei sarcinii, dietă săracă în sare dacă posibilitatea de disfuncție ventriculară este o preocupare și necesită evaluări cardiace și obstetricale regulate, a căror frecvență trebuie individualizată. Pacienții din clasa III sau IV NYHA pot avea nevoie de internare în spital pentru repaus la pat și monitorizare atentă și pot necesita naștere timpurie dacă este prezent compromisul hemodinamic matern.

Management chirurgical

Operația cardiacă în timpul sarcinii este rareori necesară și trebuie evitată ori de câte ori este posibil. Un risc mai mare de malformație și pierdere fetală a fost documentat atunci când bypass-ul cardiopulmonar este efectuat în primul trimestru; dacă se efectuează în ultimul trimestru, probabilitatea de a precipita travaliul prematur este mai mare. „Timpul optim” pentru o astfel de intervenție pare să fie între 20 și 28 de săptămâni de gestație, iar rezultatul fetal poate fi îmbunătățit prin utilizarea circulației extracorporale normomice și nu hipotermice, debite mai mari ale pompei, presiuni mai mari (tensiune arterială medie de 60 mm Hg) și un timp de by-pass cât mai scurt posibil. Se recomandă monitorizarea obstetrică a fătului în timpul procedurii, astfel încât bradicardia fetală să poată fi tratată cu promptitudine și să poată fi controlate contracțiile uterine.

Rapoartele timpurii au sugerat că mortalitatea maternă asociată cu bypass-ul cardiopulmonar în timpul sarcinii a avut loc într-o rată de 3% până la 15%. În epoca actuală, totuși, cu utilizarea intervențiilor tocmai subliniate, chirurgia cardioracică poate fi efectuată cu o siguranță relativă în timpul sarcinii, cu o rată a mortalității materne similară cu cea din starea neînsărcinată, cu excepția cazului în care intervenția chirurgicală este emergentă. Clasa funcțională maternă este un factor predictiv important pentru decesul matern. Complicațiile fetale (prematuritate și deces) sunt asociate cu intervenții chirurgicale urgente cu risc ridicat, comorbiditate maternă și vârsta gestațională

timpurie.¹² Este de preferat o abordare multidisciplinară pentru a optimiza rezultatul atât pentru mamă, cât și pentru copil.

Sarcini cu risc ridicat

În unele situații, riscul matern de sarcină este foarte mare, iar pacienta trebuie sfătuită să evite sarcina și uneori chiar să ia în considerare întreruperea sarcinii dacă aceasta apare (Tabelul 78-1). Nu există date cu privire la nivelul precis al hipertensiunii pulmonare

TABELUL 78-1 Sarcini cu risc ridicat

Hipertensiune pulmonară

Cardiomiopatie dilatată, fracțiune de ejeție <40%

Leziuni obstructive simptomatice

Stenoza aortică

Stenoza mitrală

Stenoza pulmonară

Coarctarea aortei

Sindromul Marfan cu rădăcină aortică >40 mm Leziuni cianotice

Valve protetice mecanice

care reprezintă o amenințare majoră pentru mamă, dar din experiența mea, presiunile sistolice ale arterei pulmonare mai mari de 60% până la 70% din presiunea sistemică sunt probabil asociate cu compromisul matern; în aceste circumstanțe, sarcina este cel mai bine evitată. Femeile care au o fracție de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 40% din orice cauză nu sunt susceptibile să reziste la sarcina de volum pe care o impune sarcina și trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate. Deoarece sarcina este asociată cu o scădere a rezistenței periferice, pacienții simptomatici cu leziuni cardiace stenotice semnificative (vezi Tabelul 78-1) pot să se deterioreze în timpul sarcinii. Pacienții cu o rădăcină aortică dilatată mai mare de 45 mm în diametru sunt vulnerabile la dilatarea progresivă, disecția și ruptura aortei în timpul sarcinii, în special la acele paciente cu sindrom Marfan. Acest lucru se întâmplă nu numai din cauza volumului vascular cerebral crescut, ci probabil și din cauza modificărilor hormonale gestaționale pot fi adiționale la anomaliile histologice subiacente în mediul aortic.

BOLI CARDIOVASCULARE

Boli cardiace congenitale

Astăzi, bolile cardiace materne din societățile occidentale sunt în mare parte congenitale. Această predominanță se referă atât la frecvența bolilor cardiace congenitale (aproape 1 din

100 de copii; vezi capitolul 62), cât și la progresele chirurgiei cardiace reparatorii din ultimii 50 de ani. Unele paciente se vor prezenta pentru prima dată în sarcină cu simptome și vor afla că au boli cardiace congenitale. Alții cu defecte reparate pot întâmpina probleme cardiace în timpul sarcinii, cele mai frecvente fiind insuficiența cardiacă și aritmiile. Toate pacientele, indiferent dacă au suferit sau nu reparații cardiace, ar trebui să primească o evaluare detaliată și o consiliere adecvată înainte de a lua în considerare sarcina.

Defect septal atrial

Defectul septal atrial secundar este una dintre cele mai frecvente malformații cardiace congenitale. Pacienții cu un defect septal atrial secundum mare tolerează de obicei sarcina fără complicații, cu excepția cazului în care este prezentă concomitent hipertensiune pulmonară sau fibrilație atrială. Sarcina de volum pe ventriculul drept este de obicei bine tolerată. O atenție meticuloasă trebuie acordată venelor picioarelor materne, în special în timpul și după naștere, deoarece tromboza venoasă profundă ar putea precipita un embol și un accident vascular cerebral paradoxal. Închiderea electivă a unui defect septal atrial prin dispozitiv sau reparație operativă este de preferat înainte de a avea în vedere sarcina.

Defect septal ventricular

Pacienții cu mici defecte septului ventricular tolerează, de obicei, sarcina fără dificultate. În cazul unui defect septal ventricular mare și al hipertensiunii pulmonare, pacientele trebuie sfătuite să nu continue cu o sarcină (vezi discuția ulterioară despre sindromul Eisenmenger).

Patent Ductus Arteriosus

La pacientele cu ductus arteriosus permeabil, canalele mici cu presiuni normale sau aproape normale nu provoacă de obicei perturbări hemodinamice în timpul sarcinii. Cu un șunt mare, sarcina de volum adăugată a sarcinii poate precipita insuficiența ventriculară stângă. Pacienții cu hipertensiune pulmonară trebuie consiliați că sarcina este contraindicată.

Stenoza aortică congenitală

Stenoza aortică la femeile aflate la vârsta fertilă este de obicei secundară unei valve aortice bicuspidale. O evaluare anatomică bidimensională și ecocardiografică Doppler detaliată a funcției valvei trebuie efectuată înainte de a avea în vedere sarcina. În plus, este indicată o examinare atentă a întregii aorte toracice pentru a căuta aortopatia asociată; chiar și cu o valvă normală din punct de vedere funcțional, poate fi prezent o dilatație aortică sau un anevrism de aortă ascendentă. Sarcina este de obicei considerată a fi contraindicată dacă dimensiunea aortă este mai mare de 4,5 cm, iar repararea chirurgicală trebuie luată în considerare dacă aorta este mai mare de 5 cm (27,5 mm/m²) (Fig. 78-3).

Stenoza aortică ușoară este de obicei bine tolerată, cu condiția ca pacienta să aibă o capacitate normală de efort și să nu prezinte simptome¹³. Stenoza moderată este uneori

bine tolerată, dar pacienta trebuie evaluată cu atenție înainte de sarcină. În absența simptomelor, cu un rezultat normal la testul de efort fără modificări ale undei ST-T, sarcina la o pacientă conformă monitorizată cu un management atent este probabil să aibă succes. Cu stenoză aortică severă (aria valvei mai mică de 1 cm²) sau cu un gradient mediu mai mare de 50 mm Hg, pacienta trebuie sfătuită să nu aibă o sarcină. Scăderea rezistenței periferice în timpul sarcinii va exagera gradientul aortic, ceea ce poate precipita simptomele. Pacienții pot răspunde la repaus la pat și la administrarea de beta-blocante, dar poate fi necesară o livrare precoce.

Trebuie luat în considerare riscul pentru mamă de a continua sarcina față de nașterea prematură a copilului prin operație cezariană. Trăvialiul și nașterea pot fi deosebit de problematice la astfel de pacienți din cauza modificărilor hemodinamice bruște, în special scăderea bruscă a postsarcinii atunci când copilul este născut. Pierderea de sânge în momentul nașterii poate precipita, de asemenea, colapsul matern. Analgezia epidurală trebuie administrată cu atenție și lent, iar blocarea coloanei vertebrale trebuie evitată din cauza potențialului de hipotensiune arterială. Livrarea poate fi facilitată prin monitorizarea presiunii venoase centrale sau prin utilizarea unui cateter Swan-Ganz pentru a menține o hemodinamică optimă, care trebuie continuată timp de cel puțin 24 de ore după naștere. Un studiu pe 35 de femei cu stenoză aortică și 58 de sarcini (53 de succes) a raportat complicații cardiace în 9,4%, atât complicații obstetricale (22,6%), cât și perinatale (24,5%) fiind găsite mai frecvent decât în mod normal. Sarcina la femeile cu stenoză aortică severă a fost caracterizată printr-o incidență crescută a insuficienței cardiace și a trăvialiului prematur și o durată mai scurtă a sarcinii. În plus, femeile cu stenoză aortică moderată sau severă care sunt simptomatice în timpul sarcinii au o probabilitate mai mare de a necesita intervenții cardiace.¹⁵

Câteva rapoarte mici au revizuit valvuloplastia percutanată cu balon aortic în timpul sarcinii; acest lucru poate fi realizat în siguranță, cu condiția ca anatomia valvei să fie favorabilă și procedura să fie efectuată de un intervenționist cu experiență. Expunerea la radiații la făt poate fi redusă la minimum prin screeningul cu plumb al abdomenului și pelvisului mamei. Procedura trebuie efectuată în centre cu experiență vastă și suport chirurgical; dacă este întreprinsă după 26 de săptămâni de sarcină, în cazul trăvialiului prematur ar trebui să fie disponibilă standby obstetrică.

Coarctația aortei

Femeile cu coarctație a aortei pot prezenta simptome pentru prima dată în timpul sarcinii, de obicei hipertensiune arterială sistemică. O coarctație semnificativă afectează fluxul atât către uter, cât și către făt, ceea ce poate duce la copii mici sau chiar la pierderea fătului. Opțiunile terapeutice includ terapii antihipertensive, stentarea percutanată a coarctației și intervenția chirurgicală (vezi capitolele 57 și 62). Terapia antihipertensivă agresivă trebuie evitată din cauza șansei de hipoperfuzie placentară. Din cauza aortopatiei asociate, întreaga aortă este vulnerabilă la dilatare, anevrism și disecție. Când se cunoaște prezența unei coarctații, întreaga aortă trebuie să fie fotografiată în momentul consilierii pre-sarcină. Cu toate acestea, majoritatea femeilor vor avea o sarcină de succes cu îngrijire adecvată.

Stenoza pulmonara

Stenoza pulmonară este de obicei bine tolerată în timpul sarcinii, mai ales dacă presiunea ventriculară dreaptă este mai mică de 70% din presiunea sistemică și ritmul sinusal este menținut. Dacă este necesar, se poate face valvuloplastie pulmonară cu balon, cu ecranare a fătului de radiații.

Boala cardiacă cianotică

Cianoza prezintă riscuri atât pentru mamă, cât și pentru făt.¹⁶ Scăderea rezistenței periferice care însoțește sarcina mărește șuntul de la dreapta la stânga și poate exagera cianoza maternă. Din cauza eritrocitozei care însoțește cianoza și a tendinței la tromboză, femeile la care se dezvoltă tromboză venoasă sunt expuse riscului de embolism paradoxal și accident vascular cerebral. Hipoxia maternă impune un handicap pronunțat asupra creșterii și supraviețuirii fetale. Presbitero și colegii¹⁷ au evaluat 44 de femei cu 96 de sarcini (excluzând pacienții cu sindrom Eisenmenger) și au confirmat că gradul de cianoză maternă are un impact profund asupra rezultatului fetal. Când saturația de oxigen a mamei este mai mică de 85%, rezultatul fetal este slab, doar 2 din 17 sarcini (12%) conducând la copii născuți vii (Tabelul 78-2). În schimb, când saturația de oxigen a mamei este de 90% sau mai mare, 92% dintre sarcini au ca rezultat o naștere vie. Complicațiile cardiovasculare materne au apărut la 14 pacienți (32%). Opt pacienți au avut insuficiență cardiacă, iar endocardită bacteriană a apărut la doi pacienți, ambii cu tetralogie paliativă chirurgicală a lui Fallot. Doi pacienți au avut complicații trombotice, unul pulmonar și unul cerebral.

Pe lângă gradul de cianoză maternă, funcția ventriculului drept trebuie evaluată înainte de sarcină prin ecocardiografie sau RMN. Tipul de leziune cardiacă maternă prezent va afecta, de asemenea, tendința copilului de a moșteni o boală cardiacă congenitală. Pentru acele femei cu anomalii conotruncale (tetralogie sau atrezie pulmonară), se recomandă screening-ul pentru deleția 22q11, deoarece aceasta are transmisie autosomal dominantă, iar descendenții au șanse de 50% de a moșteni defectul genetic.

Anomalia lui Ebstein

Siguranța unei sarcini la pacientele cu anomalie Ebstein depinde de dimensiunea și funcția ventriculului drept, de gradul de regurgitare tricuspidiană și de prezența sau absența unei comunicări atriale. Ultimul este prezent în aproximativ 50% din cazuri, iar dacă pacientul este

cianotică în repaus, riscul de sarcină crește considerabil. O comunicare atrială prezintă un risc potențial suplimentar de accident vascular cerebral în urma unui embol paradoxal și trebuie acordată o atenție meticuloasă posibilității de tromboză venoasă profundă maternă. Este posibil ca aritmiile atriale să nu fie bine tolerate la femeia însărcinată cu această anomalie, iar atât fibrilația atrială, cât și tahicardia de reintrare sunt frecvente. Căile de bypass accesorii care cauzează preexcitația pot precipita tahicardie rapidă, care se adaugă la sarcina unui ventricul drept care funcționează prost. După repararea chirurgicală cu succes sau înlocuirea valvei tricuspide, sarcina poate fi bine tolerată.

Transpoziție corectată congenital (L-Transposition)

Anomalia de transpunere L este caracterizată prin discordanță atrioventriculară și discordanță ventriculo-arterială; astfel ventriculul sistemic este ventriculul drept morfologic. Pacienții pot avea o sarcină de succes atâta timp cât fracțiunea de ejeție a ventriculului sistemic este păstrată și nu sunt prezente anomalii asociate semnificative. Cea mai frecventă dintre acestea este regurgitarea valvei atrioventriculare sistemice (tricuspidă), care contribuie la disfuncția ventriculară sistemică. Alte leziuni, cum ar fi defectul septal ventricular, stenoza pulmonară și blocul cardiac complet, pot coexista și pot compromite capacitatea pacientei de a avea o sarcină de succes.

Boli cardiace congenitale reparate

Foarte puține operații pentru bolile congenitale de inimă pot fi considerate curative și aproape toate pacientele au reziduuri și sechele care trebuie evaluate cu atenție în momentul consilierii pre-sarcină. (Consultați capitolul 62 pentru o discuție detaliată a acestui subiect.)

Tetralogia lui Fallot

Majoritatea femeilor cu tetralogie Fallot vor fi avut o reparație chirurgicală anterioară și ar trebui să fie libere de cianoză. Ocazional va fi văzut un adult care nu a suferit o intervenție chirurgicală anterioară sau la care s-a realizat paliatia cu un șunt creat chirurgical (de exemplu, Blalock-Taussig). În astfel de cazuri, sarcina poate prezenta un risc, în funcție de gradul de cianoză, așa cum sa menționat mai devreme. Scăderea rezistenței periferice mărește șuntul de la dreapta la stânga prin defectul septal ventricular, determinând agravarea cianozei, cu risc atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Pentru acele paciente cu reparație chirurgicală definitivă anterioară, trebuie efectuată o evaluare atentă a oricăror reziduuri hemodinamice și sechele înainte de a se oferi sfaturi cu privire la siguranța unei sarcini. Evaluarea clinică și ecocardiografică ar trebui să se concentreze pe prezența leziunilor, cum ar fi insuficiența pulmonară reziduală, care este frecventă după reparație, și disfuncția ventriculară dreaptă asociată și regurgitarea tricuspidiană. Volumul sarcinii poate să nu fie bine tolerat în aceste circumstanțe și suprapus atrial

și chiar și aritmiile ventriculare se pot adăuga la stresul hemodinamic. Ar trebui evaluate „leziuni de volum” suplimentare, cum ar fi defectele septului ventricular și regurgitarea aortică, precum și obstrucția reziduală a tractului de ieșire a ventriculului drept. Pentru acele femei cu o reparație chirurgicală eficientă, capacitate bună de efort și reziduuri minime, sarcina poate fi bine tolerată, cu condiția ca acestea să fie gestionate corespunzător.¹⁸ Ar trebui oferită consiliere genetică pentru a căuta deleția 22q11. În absența unei anomalii cromozomiale parentale și a unui istoric familial de alte boli cardiace congenitale, riscul ca fătul să aibă o anomalie cardiacă congenitală este de aproximativ 5% până la 6%, similar cu riscul de moștenire a multor leziuni cardiace congenitale.

Transpunerea marilor artere (D-Transposition)

Toți pacienții cu transpoziție a arterelor mari (D-transpoziție) vor fi suferit o intervenție chirurgicală în copilărie, de obicei o procedură cu deflector atrial (operație Mustard sau Senning), care lasă ventriculul drept morfologic ca pompă sistemică. Funcția ventriculului sistemic trebuie evaluată clinic și ecocardiografic înainte de sarcină, precum și gradul de insuficiență a valvei atrioventriculare tricuspide (sistemice) și gradul de obstrucție a deflectorului, defectul septal atrial rezidual și prezența sau absența aritmiilor atriale, care sunt complicații frecvente. Disfuncția ventriculului sistemic poate fi o contraindicație pentru sarcină. În era chirurgicală mai recentă, pacienții au mai multe șanse să fi avut o procedură de comutare arterială. Reziduurile includ regurgitarea aortică și pulmonară, precum și stenoza arterelor coronare translocate. Toate aceste hemodinamice ar trebui evaluate în momentul consilierii înainte de sarcină.

Coarctație

Evaluarea femeii cu coarctație reparată ar trebui să includă o evaluare a locului de reparare a coarctației pentru a exclude coarctația reziduală sau recurentă sau formarea anevrismului și un studiu imagistic pentru a evalua întreaga aortă pentru a exclude dilatarea sau formarea anevrismului, care este cel mai frecvent în aorta ascendentă. De asemenea, trebuie evaluate valva aortică și funcția ventriculară stângă. Rezultatul atât pentru mamă, cât și pentru copil este de obicei favorabil. Pentru pacienții cu dilatarea ușoară a aortei, nașterea vaginală cu un al doilea stadiu scurt este rezonabilă, dar la cele cu dovezi de instabilitate aortică este de preferat o operație cezariană.

Operații univentriculare cu inima și fontan

Femeile care au suferit operații univentriculare cardiace și Fontan prezintă un risc crescut de complicații materne, în special aritmii atriale, care pot provoca o deteriorare hemodinamică profundă. Ele sunt deosebit de vulnerabile la dezvoltarea trombozei în circuitul Fontan din cauza fluxului lent și a stării protrombotice a sarcinii. Funcția ventriculului unic se poate deteriora ca urmare a încărcăturii de volum a sarcinii, iar riscul de avort spontan pare să fie, de asemenea, semnificativ crescut.¹⁹

Hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară (vezi capitolul 74), indiferent de cauză, are o mortalitate ridicată atunci când este asociată cu sarcina. Cea mai frecventă cauză la femeile aflate la vârstă fertilă este șuntul cardiac congenital (de exemplu, defectul septului ventricular, ductul arterios permeabil sau defectul septului atrial). Când hipertensiunea pulmonară depășește aproximativ 60% din nivelurile sistemice, sarcina este mai probabil să fie asociată cu complicații. În cadrul bolii vasculare pulmonare severe (sindromul Eisenmenger; vezi capitolul 62), rata mortalității materne se poate apropia de 50%. Sarcina de volum a sarcinii poate compromite ventriculul drept care funcționează prost, precipitând insuficiența cardiacă. Scăderea rezistenței periferice mărește șuntarea de la dreapta la stânga, contribuind astfel la dezvoltarea cianozei.

Travaliul și nașterea sunt deosebit de periculoase, iar cea mai mare incidență a decesului matern este în timpul nașterii și puerperiului. O scădere bruscă a postsarcinii poate apărea pe măsură ce copilul este născut, iar hipovolemia din pierderea de sânge poate provoca hipoxie, sincopă și moarte subită. Răspunsurile vagale la durere pot pune viața în pericol. În plus, decesul poate apărea din embolie pulmonară sau infarct pulmonar in situ. În cea mai mare revizuire retrospectivă, Gleicher și asociații²⁰ au raportat 44 de cazuri de sindrom Eisenmenger cu 70 de sarcini; 52% au murit în legătură cu o sarcină, iar 34% din nașterile vaginale au dus la moartea mamei. Trei din cele patru operații cezariene au dus, de asemenea, la moartea mamei; cu toate acestea, este probabil ca acești pacienți să fi reprezentat o cohortă cu risc mai mare, deoarece au fost cei mai instabili din punct de vedere hemodinamic. Doar 25,6% dintre sarcini au ajuns la termen, iar mai mult de jumătate din nașteri au fost premature. Mortalitatea perinatală a fost de 28,3% și a fost asociată semnificativ cu prematuritatea. Întreruperea sarcinii este opțiunea mai sigură, deși la pacientele cu hipertensiune pulmonară, și aceasta poate fi o procedură mai complexă, iar anestezia cardiacă este probabil de ajutor în acest sens. Heparina subcutanată în doză mică poate fi administrată în timpul repausului la pat, dar dovezile disponibile nu reușesc să arate că îmbunătățește supraviețuirea maternă. Modul de livrare trebuie determinat după o analiză atentă de către medicii curant. Dacă este selectată calea vaginală, aceasta trebuie efectuată într-o unitate de terapie intensivă. Analgezia epidurală trebuie administrată cu precauția cuvenită pentru a minimiza vasodilatația periferică. Ar trebui evitată o a doua etapă prelungită. Utilizarea unui dispozitiv anti-tromboză venoasă profundă (de exemplu, Thromboguard) sau a unei pompe de compresie poate ajuta la prevenirea trombozei venoase periferice. Nașterea prin operație cezariană cu anestezie cardiacă este probabil de preferat. Monitorizarea în spital trebuie continuată timp de cel puțin 2 săptămâni după naștere.

Rapoarte recente de cazuri au sugerat un rezultat matern mai de succes cu utilizarea medicamentelor vasomodulatoare pulmonare. Oxidul nitric poate fi administrat prin canulă nazală sau mască facială, iar sarcina de succes a fost raportată și cu epoprostenol intravenos. Sildenafilul a fost, de asemenea, utilizat, dar cu toți acești agenți, moartea maternă poate apărea în continuare la câteva zile sau săptămâni după naștere.

Pe scurt, mortalitatea la gravidele cu hipertensiune pulmonară severă este prohibitiv de mare. Sfaturi adecvate cu privire la contracepție trebuie oferite tuturor pacienților. Contraceptivele care conțin estrogeni sunt contraindicate la această populație.

Boala cardiacă valvulară

Din cauza incidenței în scădere a bolilor de inimă reumatismale în țările occidentale, boala valvulară a inimii (vezi capitolul 63) este rar în America de Nord, dar rămâne răspândită în țările în curs de dezvoltare. Cele mai frecvente probleme întâlnite sunt stenoza aortică bicuspidiană (discută anterior) și stenoza mitrală, care tinde să se agraveze în timpul sarcinii din cauza creșterii debitului cardiac cuplat cu creșterea frecvenței cardiace; aceasta scurtează timpul de umplere diastolică și exagerează gradientul valvei mitrale. Orice scădere a volumului vascular provoacă o nouă tahicardie reflexă, care contribuie la

creșterea presiunii atriale stânga. Debutul fibrilației atriale poate precipita edem pulmonar acut. Pacientele trebuie să fie supuse unei evaluări ecocardiografice atentă a gradientului valvei mitrale, a zonei valvei și a presiunii pulmonare înainte de a continua cu o sarcină. Ecocardiografia de efort poate fi de asemenea utilă în delimitarea răspunsului hemodinamic la efort în termeni de gradient mitral și prezența sau absența hipertensiunii pulmonare.

Piatra de temelie a terapiei pentru pacientul simptomatic este blocarea beta.²¹ Acest mod farmacologic încetinește ritmul cardiac, prelungește timpul de umplere diastolică și poate duce la o îmbunătățire clinică marcată cu controlul simptomelor. Repausul la pat poate fi, de asemenea, util pentru a încetini ritmul cardiac și pentru a minimiza solicitările cardiace. Utilizarea judicioasă a diureticelor este adecvată dacă este prezent edem pulmonar.

Anticoagulantele probabil ar trebui administrate dacă pacientul este în repaus la pat și cu siguranță ar trebui să fie administrate în cadrul fibrilației atriale. Când mama nu răspunde în mod adecvat la managementul medical, poate fi efectuată valvuloplastia cu balon dacă anatomia valvei este favorabilă²² și a fost exclusă insuficiența mitrală concomitentă. Valvotomia chirurgicală poate fi efectuată, dar trebuie rezervată pacienților cu simptome refractare la terapia medicală la care valvotomia cu balon este contraindicată.

Insuficiența mitrală și aortică sunt destul de bine tolerate în sarcină, cu condiția ca regurgitarea să nu fie mai mult decât moderată, mama să nu prezinte simptome înainte de sarcină și funcția ventriculară să fie bine păstrată. O monitorizare mai atentă în timpul sarcinii este de obicei justificată, totuși, în special pentru cei cu insuficiență mitrală, deoarece ventriculul stâng tinde să se dilate pe măsură ce sarcina progresează și acest lucru poate exacerba gradul de insuficiență mitrală. Nașterea precoce poate fi necesară în cazul compromisului hemodinamic matern.

Valve protetice

Sarcina pentru femeia cu o valvă protetică prezintă riscuri pentru mamă și copil. Alegerea unei valve protetice pentru femeia de vârstă fertilă implică o discuție detaliată a riscurilor relative, astfel încât aceasta să poată lua o decizie în cunoștință de cauză cu privire la alegerea unei proteze tisulare sau mecanice. Valvulele tisulare sunt mai puțin trombogenice decât valvele mecanice și, prin urmare, sunt mai puțin problematice în timpul sarcinii, deoarece nu implică utilizarea de rutină a warfarinei. Dezavantajul este tendința lor de a degenera după o medie de 10 ani, necesitând o reoperație, cu riscurile aferente și potențiala mortalitate. Protezele mecanice, dimpotrivă, au o longevitate mai mare, dar necesită anticoagulare și, indiferent de strategia anticoagulantă aleasă în timpul sarcinii, există o șansă mai mare de pierdere a fătului, hemoragie placentară și tromboză de valvă protetică. Astfel, fiecare tip de supapă are un raport specific risc-beneficiu; alegerile sunt analizate aici.

Proteze tisulare

Cele mai comune tipuri de valve tisulare utilizate în prezent sunt valvele porcine și pericardice. Pentru pacienții în ritm sinusal, acestea conferă avantajul că warfarina nu este

necesară, deși mulți pacienți iau zilnic o aspirină pentru bebeluși (81 mg). Aceste valve sunt vulnerabile la degenerarea structurală și la calcifiere, care apare mai rapid la pacienții mai tineri. În plus, protezele mitrale tind să degenereze mai repede decât cele aflate în poziție aortică. Unele dovezi sugerează că sarcina poate accelera degenerarea valvei; acest dezavantaj potențial nu este totuși acceptat universal, iar alte serii mari nu au arătat nicio diferență în degenerescenta valvulară structurală la femeile tinere care au avut o sarcină și la cele care nu au avut o sarcină.²³ Cu toate acestea, toate valvele tisulare vor degenera, necesitând o a doua operație, cu un risc operator care de obicei este mai mare decât pentru prima. În unele serii, rata mortalității pentru o a doua înlocuire a valvei poate fi de până la 6% și trebuie recunoscut că, dacă decesul survine după o sarcină reușită, copilul mic rămâne fără mamă. Astfel, în momentul consilierii femeilor de vârstă fertilă cu privire la alegerea valvei, rezultatele chirurgicale din instituția individuală a medicului ar trebui revizuite. Aceste constatări pot varia considerabil atât în funcție de volumul chirurgical, cât și de expertiză.

Utilizarea homogrefelor pune probleme similare de deteriorare structurală și reoperare. Operația Ross, în care o valvă pulmonară autogrefă este plasată în poziție aortică și o proteză tisulară (de obicei porcină) este implantată în poziție pulmonară, este asociată cu rezultate bune în timpul sarcinii când indicii hemodinamici sunt buni. Cu toate acestea, procedura Ross schimbă în esență o problemă valvulară cu două și, în cele din urmă, proteza pulmonară tisulară, precum și proteza aortică trebuie înlocuite.

Proteze mecanice și tratament anticoagulant

Gestionarea sarcinii atunci când mama are o proteză valvulară mecanică este controversată și nu a apărut un consens universal. Nu există o strategie perfectă, iar fiecare modalitate este asociată cu un anumit pericol pentru mamă sau făt. Înainte de a se adopta orice abordare, este imperativ să se explice riscurile pacientului. În timpul sarcinii, sângele matern este puternic trombogen, deoarece conține o concentrație crescută de factori de coagulare, cu o aderență crescută a trombocitelor combinată cu fibrinoliză scăzută. Aceste modificări ale parametrilor de coagulare contribuie la un risc semnificativ de tromboză valvulară maternă și tromboembolism. Mărimea riscului matern depinde de ce valvă este implicată (valva cu disc basculant în poziția mitrală este cea mai problematică) și de regimul de anticoagulare ales, împreună cu calitatea controlului anticoagulării. Cu toate regimurile anticoagulante, adăugarea de aspirine în doză mică, 75 până la 162 mg/zi, poate conferi beneficii materne suplimentare, dar datele sunt puține.

Toate regimurile anticoagulante, oricât de atent gestionate, prezintă un risc crescut pentru făt din cauza potențialului de complicații hemoragice, inclusiv sângerare placentară, avort spontan și moarte fetală. Toate mamele cu proteze mecanice sunt cel mai bine gestionate de o echipă multidisciplinară într-un centru care oferă instruire și expertiză în managementul bolilor de inimă complexe și al sarcinii.

Heparină nefracționată

Heparina nefracționată este o moleculă mare care nu traversează placenta și nu provoacă anomalii de dezvoltare la făt. Controlul de laborator al timpului de tromboplastină parțială activată (aPTT) este dificil, totuși, în parte din cauza variației răspunsului la dozele standard și a variației mari a reactivilor utilizați pentru monitorizarea dozelor. Raportul aPTT trebuie menținut la un nivel postinjecție la mijlocul intervalului de cel puțin 2, sau la un nivel anti-factor Xa (anti-Xa) de 0,35 până la 0,70 unități/ml.²⁴ Heparina nefracționată a fost utilizată subcutanat și intravenos și este adesea începută în primul trimestru, de îndată ce sarcina este diagnosticată la momentul critic al fătului, pentru a minimiza expunerea fătului în timpul războiului. embriogeneza. De obicei, se continuă până în săptămâna 13 sau 14 de sarcină, când embriogeneza fetală este completă, iar apoi se înlocuiește warfarina. Unii medici continuă heparina pe tot parcursul sarcinii pentru a evita orice expunere fetală la warfarină, dar s-a dovedit că heparina nefracționată este un anticoagulant slab în timpul sarcinii. Studiile care compară diferite strategii de anticoagulare au arătat că majoritatea complicațiilor materne (de exemplu, tromboză valvulară, accident vascular cerebral, deces) apar în timp ce mamele iau heparină. O meta-analiză efectuată de Chan și colegii²⁵ a arătat că utilizarea heparinei la începutul primului trimestru a eliminat practic riscul de embriopatie fetală, dar a dublat riscul de tromboză valvulară maternă, care a apărut cu o frecvență de 9%, comparativ cu 3,9% în cazul anticoagulantelor orale. Când heparina a fost utilizată pe tot parcursul sarcinii, riscul de tromboză valvulară a crescut la 33%.

Heparină cu greutate moleculară mică

Heparina cu greutate moleculară mică este o alternativă atractivă la heparina nefracționată datorită ușurinței sale de utilizare și biodisponibilității superioare. Nu traversează placenta, deci nu apare embriopatia. Cu toate acestea, s-au raportat decese materne cu utilizarea acestuia, de obicei asociate cu tromboza valvulară. Un studiu retrospectiv a revizuit serii publicate folosind heparină cu greutate moleculară mică între 1989 și 2004.²⁶ Acest studiu a analizat datele pentru 74 de femei cu 81 de sarcini, majoritatea având proteze mitrale. Tromboemboli au apărut în 10 dintre cele 81 de sarcini (12%), iar toate pacientele au avut proteze mitrale. Heparina cu greutate moleculară mică a fost utilizată pe tot parcursul a 60 de sarcini; în 21 de sarcini, a fost folosit doar în primul trimestru și din nou la termen. În 51 de sarcini au fost monitorizate nivelurile de anti-Xa, iar în 30 de sarcini s-a folosit o doză fixă. Toate cele 10 paciente cu tromboemboli au primit heparină pe tot parcursul sarcinii, iar 9 dintre ele au fost în regim de doză fixă.

Studii recente au subliniat importanța evitării unui regim de heparină bazat pe greutate, recomandând în schimb optimizarea anticoagulării prin monitorizarea nivelurilor de anti-Xa. Totuși, această abordare este, de asemenea, problematică, deoarece cerințele de doză se modifică dramatic pe parcursul sarcinii din cauza modificărilor clearance-ului renal și volumului plasmatic. Datele rămân limitate în ceea ce privește nivelurile optime de anti-Xa, timpul de măsurare (niveluri de vârf versus niveluri minime sau ambele) și frecvența testării. Chiar și cu o monitorizare atentă și frecventă, tromboza valvulară încă apare, cu un risc de până la 17% în unele serii contemporane.²⁷⁻²⁹ Deși anticoagularea suboptimă și complianța ar fi putut contribui la tromboza valvulară în unele rapoarte, aceasta nu este

singura explicație, și atât tromboza valvulară, cât și moartea maternă au fost raportate, în ciuda nivelului molecular scăzut al terapiei anti-moleculare³⁰. se utilizează heparină, aceasta trebuie administrată subcutanat la fiecare 12 ore și doza ajustată astfel încât un nivel de anti-Xa la 4 ore după injectare să fie menținut la aproximativ

1,0 până la 1,2 unități/ml, poate măsurat săptămânal.³¹ Nivelurile de anti Xa înainte de injectare pot fi încă subterapeutice atunci când nivelul postinjectare este între 0,8 și 1,2 unități/ml.³² Nu au fost efectuate studii prospective mari pentru a confirma utilitatea heparinei cu greutate moleculară mică în acest cadru, totuși studiile sunt limitate și raportate la aceste grupuri. Astfel, utilizarea heparinei cu greutate moleculară mică rămâne controversată, fără o serie prospectivă mare și fără date bazate pe dovezi care să susțină ce niveluri de anti-Xa ar trebui menținute. Anti-Xa cu siguranță ar trebui întrerupt cu cel puțin 36 de ore înainte de livrare. Această precauție este deosebit de importantă în cazul în care se va utiliza analgezia epidurală, deoarece efectul său prelungit crește riscul de hematom spinal. Heparina nefracționată poate fi înlocuită în timpul nașterii, deoarece poate fi pornită și oprită brusc. Heparina nefracționată trebuie reluată cât mai curând posibil după naștere, în absența complicațiilor hemoragice.

Warfarină

Expunerea fetală la warfarină în primul trimestru poate fi asociată cu embriopatia fetală. În forma sa cea mai ușoară, aceasta poate fi doar pisturi osoase (condrodisplazie punctată), dar în forma sa cea mai severă, caracteristicile patologice pot include hipoplazie nazală, atrofie optică și retard mental. Riscul fetal raportat de embriopatie variază foarte mult, dar probabil este în medie de 6%. Acest risc este redus prin inițierea heparinei înainte de 6 săptămâni de sarcină, dar dezavantajul este un risc crescut de tromboză valvulară maternă. De asemenea, warfarina pare să crească riscul de pierdere a fătului și de avort spontan.

Riscul de embriopatie fetală poate fi legat de doză, iar un studiu realizat de Vitale și colegii³³ a sugerat că riscul este foarte scăzut dacă doza de warfarină maternă este de 5 mg sau mai puțin. Astfel, abordarea anticoagulantă pentru femeia cu valvă mecanică trebuie individualizată.

Deoarece warfarina prezintă cel mai mic risc de tromboză valvulară maternă și deces, ghidurile recente ale Societății Europene de Cardiologie au recomandat utilizarea anticoagulantelor orale în al doilea și al treilea trimestru de sarcină până în a 36-a săptămână de sarcină, cu un control strict al valorilor raportului internațional normalizat (INR) (adică, clasa 1C). anticoagulante în primul trimestru la femeile a căror doză de warfarină este mai mică de 5 mg/zi (clasa IIa C). Aceste opțiuni trebuie discutate pe deplin cu pacienta înainte de a rămâne însărcinată, nu numai pentru implicațiile medicolegale, ci pentru a se asigura că ea are o înțelegere completă a tuturor riscurilor și beneficiilor pentru mamă și copil. Deocamdată, nu sunt disponibile date despre noile inhibitori anti-Xa și direct de trombină cu valve protetice.

Tulburări ale țesutului conjunctiv

Cea mai frecventă tulburare a țesutului conjunctiv este sindromul Marfan, cauzat de o mutație a genei FBN-1 care codifică glicoproteina fibrilină, care este moștenită într-un model autosomal dominant (vezi capitolul 57). Consilierea preconcepțională cu evaluare genetică (vezi capitolul 8) este esențială pentru consilierea cu privire la riscurile de transmitere la descendenți și riscurile de complicații cardiovasculare pentru mamă. Trebuie efectuată o evaluare cardiovasculară clinică și ecocardiografică atentă. Această investigație include de obicei evaluarea RMN sau CT a întregii aorte pentru a căuta dilatarea sau disecția aortei. S-a sugerat că sarcina este de obicei contraindicată dacă aorta ascendentă este mai mare de 4 cm în diametru³⁵, deși dimensiunea exactă este încă subiect de dezbatere.³⁶ Se pare că există o incidență scăzută a complicațiilor aortice în timpul sarcinii dacă diametrul aortei este mai mic de 4,5 cm; cu toate acestea, sarcina crește riscul de complicații aortice pe termen lung.³⁷ Trebuie subliniat tuturor femeilor cu sindrom Marfan și celor cu disecție aortică anterioară că sarcina nu este uniform sigură. O considerație importantă este suprafața corpului, în special la femeile mici, iar un indice de diametru aortic mai mare de 27 mm/m² este asociat cu un risc ridicat de disecție și ar trebui luată în considerare înlocuirea profilactică a rădăcinii aortei. Complicațiile aortice în timpul sarcinii poartă o rată mare a mortalității materne de până la 11%.

Problemele cardiovasculare asociate trebuie, de asemenea, evaluate, inclusiv posibilitatea de insuficiență aortică și prolaps de valvă mitrală cu regurgitare asociată. Mulți pacienți sunt deja sub tratament cu blocante beta-adrenergice pentru a încetini progresia insuficienței aortice. Aceste medicamente trebuie continuate în timpul sarcinii dacă este prezent orice grad de dilatare a aortei. Se recomandă supravegherea ecocardiografică periodică la fiecare 6 până la 8 săptămâni pentru a monitoriza dimensiunea rădăcinii aortice a mamei, intervalul fiind dependent de constatările ecocardiografice inițiale. Orice durere toracică trebuie evaluată prompt pentru a exclude disecția. În timpul travaliului și nașterii, împingerea trebuie evitată, cu o a doua etapă asistată dacă este necesar. La pacienții cu aortă dilatată, livrarea trebuie efectuată într-un centru de îngrijire terțiară unde este disponibilă expertiză chirurgicală cardiotoracică cu experiență.

Cardiomiopatii

(Vezi capitolele 23, 25, 66 și 66.)

Cardiomiopatie dilatată

Pacientele cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică sunt de obicei sfătuite să nu aibă o sarcină dacă fracția de ejeție este mai mică de 40%.³⁸ Deoarece inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sunt contraindicați în sarcină, funcția ventriculară trebuie evaluată fără acest medicament. O evaluare ecocardiografică atentă trebuie efectuată înainte de sarcină. Testele de efort pot fi de asemenea utile, deoarece femeile cu fracțiuni de ejeție de 40% până la 50% pot să nu tolereze bine sarcina dacă au o capacitate aerobă funcțională slabă. Pacienții cu simptome care continuă cu o sarcină pot avea nevoie de hidralazină pentru reducerea postîncălcării, repaus la pat și diuretice în doze mici pentru insuficiența cardiacă. De asemenea, poate fi necesară livrarea timpurie. Într-un studiu pe 36 de sarcini la 32 de

femei cu cardiomiopatie dilatată, 14 din 36 de sarcini (39%) au fost complicate de cel puțin un eveniment cardiac matern.³⁹ Disfuncția ventriculară stângă moderată sau severă a fost principalul determinant al rezultatelor adverse cardiace materne, iar supraviețuirea la 16 luni la femeile însărcinate fără eveniment a fost mai rău decât în cazul femeilor însărcinate care nu au fost gravide.

Cardiomiopatie peripartum

Cardiomiopatia peripartum (PPCM) este o boală care pune viața în pericol, asociată cu disfuncția ventriculară stângă, care apare în ultimele luni de sarcină sau în decurs de 5 luni de la naștere la femeile anterior sănătoase. Frecvent, există incertitudine dacă cazurile îndeplinesc criteriile de diagnostic sau dacă tulburarea reprezintă o cardiomiopatie preexistentă care a devenit evidentă în timpul sarcinii. Imagistica cardiacă (de obicei cu ecocardiografie transtoracică) este esențială pentru stabilirea diagnosticului.

Incidența exactă a PPCM este necunoscută, dar pare a fi de aproximativ 1 din 2500 până la 1 din 4000 în Statele Unite și aproximativ 1 din 300 în Haiti.⁴⁰ Incidența mai mare în unele țări sugerează influența factorilor de risc de mediu sau o mutație genetică comună. Factorii de risc cunoscuți includ multiparitatea, rasa neagră, vârsta mai înaintată a mamei și în special preeclampsia. Într-un studiu retrospectiv pe 123 de femei cu PPCM⁴¹, a fost obținut un istoric de hipertensiune arterială la 43% dintre paciente, iar sarcinile gemelare au fost raportate la 13%. În concordanță cu studiile anterioare, majoritatea pacienților (75%) s-au prezentat în prima lună postpartum, sugerând probabil o cauză autoimună mai degrabă decât o cardiomiopatie preexistentă exacerbată de sarcină.

Etiologia și fiziopatologia sunt puțin înțelese, dar inflamația poate juca un rol, deoarece markerii serici ai inflamației (proteina C reactivă, interferon- γ [IFN- γ] și interleukina-6) sunt crescuți la mulți pacienți. Procesele autoimune, apoptoza și disfuncția endotelială joacă, de asemenea, un rol.

Studii recente sugerează că PPCM este o boală vasculară, cu dezechilibru angiogenic cardiac și un exces de semnalizare antiangiogenă care este accentuată de preeclampsie. Placenta la sfârșitul sarcinii secretă inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF), cum ar fi Flt1 solubil (sFlt1), iar nivelurile plasmatiche ale sFlt1 s-au dovedit a fi anormal de ridicate la femeile cu PPCM. În plus, preeclampsia și gestațiile multiple sunt, de asemenea, caracterizate prin creșterea marcată a nivelurilor sFlt1, ceea ce poate explica de ce sunt factori de risc importanți pentru dezvoltarea PPCM. Susceptibilitatea gazdei cu apărări proangiogenice locale inadecvate în inimă poate fi, de asemenea, un factor contributiv, iar modelele animale au demonstrat salvarea cardiomiopatiei prin terapii proangiogenice.⁴²

Alte rapoarte sugerează că stresul oxidativ peripartum dezechilibrat duce la clivajul proteolitic al hormonului de alăptare prolactină, cu formarea rezultată a unei subforme de 16 kDa care este un agent antiangiogenic, proapoptotic și proinflamator puternic.⁴³ Aceste efecte pot conduce boala prin afectarea endoteliului, precum și a funcției vasului cardiac și a vasului cardiac. Această ipoteză a condus la o potențială strategie terapeutică cu blocarea

prolactinei de către bromocriptină, un agonist al receptorului dopaminergic D2. Acest tratament s-a dovedit că previne boala pe modele experimentale animale și pare să aibă succes în mici studii pilot în ceea ce privește prevenirea și tratamentul la pacienți.^{44,45} Deoarece prolactina acționează ca un „captator” pentru trombină, cu toate acestea, eliminarea ei de către bromocriptină poate crește riscul de tromboembolism, iar tratamentul concomitent cu heparină a fost recomandat pentru a determina tratamentul sigur și eficient⁴⁵.

În alte privințe, tratamentul PPCM este același ca și pentru alte forme de insuficiență cardiacă congestivă (vezi capitolul 25), cu excepția faptului că inhibitorii ECA și agenții de blocare a receptorilor de angiotensină sunt contraindicați în sarcină. Restricția de sodiu și lichide este importantă. Hidralazina, beta-blocantele și digoxina au fost utilizate și sunt sigure, iar diureticele pot scădea preîncărcarea și pot ameliora simptomele, deși pot reduce potențial fluxul sanguin placentar și, prin urmare, trebuie utilizați cu precauție.⁴⁶ Antagoniștii aldosteronului pot avea efecte antiandrogenice asupra fătului și trebuie evitați. Nitrații și inotropii pot fi, de asemenea, necesari în cazuri mai severe. Trombul intracardiac și embolia sunt frecvente și trebuie luată în considerare anticoagularea cu heparină la pacienții cu o fracție de ejeție mai mică de 35%. Nașterea precoce a fătului poate fi necesară la femeile care necesită spitalizare pentru insuficiență cardiacă, dar momentul și modul de naștere depind de starea clinică a mamei. Operația cezariană este modul preferat de livrare la pacienții instabili hemodinamic. Suportul circulator temporar, fie cu o pompă cu balon intra-aortic, fie cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă, sau oxigenarea extracorporeală a membranei poate fi necesară la cei cu șoc cardiogen. Transplantul cardiac poate fi luat în considerare în acele cazuri refractare la suportul circulator mecanic.

Rolul biopsiei endomiocardice este controversat, deoarece lipsește o clasificare histologică care să confirme diagnosticul. Procedura poate fi luată în considerare și efectuată de intervenționiști cu experiență considerabilă. Tratamentul imunosupresor poate fi luat în considerare la pacienții cu miocardită dovedită.

Normalizarea funcției ventriculare apare la aproximativ 23% până la 54% dintre pacienții cu PPCM⁴⁷ și pare a fi mai probabilă dacă fracția de ejeție este mai mare de 30% la momentul diagnosticului. Majoritatea medicilor sfătuiesc o a doua sarcină, chiar dacă funcția ventriculară revine la normal, deoarece PPCM va recidiva în aproximativ 30% din cazuri.⁴⁸ O astfel de recurență poate duce la o deteriorare clinică semnificativă și chiar la moarte.⁴⁶

Cardiomiopatie hipertrofică

Un spectru larg de anomalii anatomice și hemodinamice a fost documentat în cardiomiopatia hipertrofică, inclusiv obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng, insuficiența mitrală, aritmiile și disfuncția diastolică. Unii pacienți sunt asimptomatici, cu tulburări hemodinamice minime; altele prezintă o profundă limitare funcțională, cu perturbări hemodinamice marcate. Un istoric personal atent, o revizuire a istoricului familial, o electrocardiogramă, teste de efort și ecocardiografia transtoracică ar trebui să

precedă consilierea despre oportunitatea unei sarcini. Viitorii părinți ar trebui să fie informați despre modelul de moștenire autosomal dominant, care are penetranță variabilă. În prezent, au fost identificate mai mult de 200 de mutații genetice, iar consilierea genetică și screening-ul familial sunt adecvate înainte de a avea în vedere sarcina.

Majoritatea femeilor cu cardiomiopatie hipertrofică tolerează bine sarcina. Scăderea postîncărcării care ar putea exacerba gradientul de ieșire este compensată în mare măsură de creșterea volumului plasmatic matern. Medicamentele, cum ar fi beta-blocantele, care atenuează obstrucția tractului de ieșire, pot fi continuate pe tot parcursul sarcinii, dar poate fi necesar să se mărească doza. Pacienții cu simptome semnificative înainte de sarcină (de obicei legate de obstrucția severă a tractului de ieșire a ventriculului stâng) pot să nu se descurce bine și să devină instabile din punct de vedere hemodinamic. Simptomele comune includ palpitații, angină și dificultăți de respirație. Într-un studiu pe 127 de femei cu 271 de sarcini, 36 de femei (28,3%) au raportat simptome cardiace, dar 90% au fost simptomatice înainte de sarcină.⁴⁹ Insuficiența cardiacă a apărut postpartum la două femei, dar nu au existat decese materne. Cu toate acestea, au fost raportate decese legate de aritmie în timpul sarcinii. Diureticele în doze mici pot fi utile pentru tratarea insuficienței cardiace în timpul sarcinii, dar trebuie avută grijă pentru a evita depleția de volum, care exacerbează gradientul de flux ventricular stâng. O atenție meticuloasă trebuie acordată hemodinamicii în momentul nașterii. Anestezia epidurală și blocul rahidian trebuie evitate în caz de hipotensiune arterială, iar pierderile de sânge trebuie înlocuite cu promptitudine. Trebuie evitată manevra Valsalva, iar a doua etapă trebuie facilitată dacă este necesar. Operația cezariană este indicată numai din motive obstetrice.

Boala coronariană

Boala coronariană (vezi capitolele 51 până la 55) este mai puțin frecventă la femeile aflate la vârsta fertilă, dar poate apărea, în special în cazul diabetului zaharat și al abuzului de tutun. Infarctul miocardic acut este rar, dar odată cu creșterea vârstei materne și creșterea numărului de femei cu risc crescut care rămân însărcinate, incidența crește. Când apare, sarcina crește rata mortalității materne la aproximativ 5% până la 10%. Cea mai frecventă cauză este disecția arterei coronare⁵⁰, iar cel mai frecvent loc este în artera coronară descendentă anterioară stângă. Acest lucru tinde să apară mai frecvent în timpul nașterii sau în perioada postpartum și poate fi legat de prezența hipertensiunii și, de asemenea, de sinteza alterată a elastinei și a colagenului indusă de modificările hormonale ale sarcinii.

Când apare un sindrom coronarian acut, pacienta trebuie trimisă imediat la un centru de intervenție calificat pentru angiografie diagnostică, luând în considerare intervenția coronariană percutanată și stentarea.³⁴ Această strategie de management este de preferat trombolizei, din cauza probabilității crescute de disecție coronariană în timpul sarcinii. Activatorul tisular al plasminogenului nu traversează placenta, dar poate provoca sângerare placentară și trebuie evitat, cu excepția cazului în care situația pune viața în pericol. Stenturile cu eluție medicamentoasă necesită terapie antiplachetă duală prelungită și trebuie evitate. Datele despre clopidogrel sunt limitate, astfel încât acest agent trebuie

utilizat numai atunci când este absolut necesar (de exemplu, după aplicarea stentului) și pentru o perioadă cât mai scurtă posibilă.

Un studiu populațional din SUA51 a raportat 44 de decese legate de infarct miocardic acut pentru anii 2000 până în 2002, pentru o rată a letalității de 5,1%. Probabilitatea de apariție a infarctului miocardic acut a fost de 30 de ori mai mare pentru femeile cu vârsta de 40 de ani și mai mari decât pentru femeile sub 20 de ani. Șansele au fost de peste cinci ori mai mari pentru femeile de culoare în vârstă de 35 de ani și mai mult. Formarea trombilor poate apărea și fără boală aterosclerotică, probabil ca o consecință a diatezei de coagulare a sarcinii.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială (vezi capitolele 43 și 44) este cea mai frecventă problemă medicală în timpul sarcinii și este un factor bine-cunoscut care contribuie la morbiditatea și mortalitatea maternă. Definiția se bazează pe valori absolute ale tensiunii arteriale sistolice mai mari de 140 mm Hg sau valori diastolice mai mari de 90 mm Hg. Diferitele tipuri de hipertensiune observată în timpul sarcinii sunt definite în Tabelul 78-3.52 Hipertensiunea gestațională se distinge de preeclampsie prin lipsa proteinuriei. Cu toate acestea, aproximativ 50% dintre pacienți vor dezvolta preeclampsie, așa că este necesară o monitorizare atentă. Se dezvoltă la aproximativ 25% dintre pacienții cu hipertensiune arterială cronică. Preeclampsia este a

dezvoltare mai îngrijorătoare și tinde să apară mai frecvent la femeile primipare și la cele cu sarcini gemelare și diabet. Hipertensiunea arterială franca, atunci când apare, de obicei nu se dezvoltă până în a doua jumătate a gestației, însoțită de proteinurie semnificativă de nou-apariție (excreție a 3 g de proteine în 24 de ore). Cauza nu este complet clară, dar patomecanismul poate implica disfuncția endotelială care provoacă remodelarea anormală a arterelor spirale placentare. Hipertensiunea arterială este doar o caracteristică a disfuncției endoteliale difuze, care este asociată cu vasospasm, perfuzie redusă a organelor terminale și activarea cascadei de coagulare.

Deși medicamentele antihipertensive sunt eficiente în tratarea hipertensiunii cronice care s-a agravat în timpul sarcinii, ele nu sunt eficiente în prevenirea preeclampsiei. Când se dezvoltă preeclampsia, de obicei se inițiază repausul la pat, cu restricție de sare și monitorizare atentă, iar sulfatul de magneziu este adesea administrat în efortul de a preveni crizele eclamptice și de a prelungi sarcina, facilitând astfel maturitatea fetală. Cu toate acestea, de obicei este necesară livrarea urgentă, după care tensiunea arterială se normalizează de obicei rapid.

Tratamentul altor tipuri de hipertensiune arterială în sarcină implică repaus la pat, restricție de sare și medicamente antihipertensive. Beta-blocantele, în special labetalolul (vezi mai târziu sub Terapia medicamentoasă cardiovasculară) (Tabelul 78-4), au fost utilizate cu efect bun, deși s-a acumulat o lungă înregistrare de siguranță cu metildopa, care nu are efecte adverse asupra mamei sau copilului.

Coarctarea aortei trebuie luată în considerare (Fig. 78-4).

Aritmii

Din cauza modificărilor fiziologice ale sarcinii, inima poate fi mai vulnerabilă la aritmii (vezi capitolele 35 până la 38) în această perioadă. Factorii potențiali care contribuie includ creșterea preîncărcării, provocând mai multă iritabilitate miocardică; creșterea frecvenței cardiace, care poate afecta perioada refractară; schimbări de fluid și electroliți; și modificări ale nivelurilor de catecolamine. Totuși, agravarea aritmiilor nu este o caracteristică consecventă și multe femei cu antecedente de tahicardie pot să nu observe nicio modificare a frecvenței simptomelor, iar unele

TABELUL 78-4 Medicamente cardiovasculare în sarcină

FIGURA 78-4 Imagistica prin rezonanță magnetică a inimii obținută la o femeie de 34 de ani cu coarctatie severă a aortei (aproape de întrerupere), cu multiple vase colaterale foarte mari. Avusese două sarcini anterioare cu preeclampsie, iar coarctatia trecuse neobservată.

chiar îmbunătăți. Complexul de simptome de prezentare poate fi dificil de separat de simptomele normale ale sarcinii, inclusiv o senzație de bătăi rapide ale inimii și bătăi sărite, care sunt cel mai frecvent ectopice supraventriculare. Abordarea generală ar trebui să includă efectuarea unui istoric atent, căutarea oricăror cauze precipitante și excluderea oricăror probleme medicale concomitente (de exemplu, boala tiroidiană) prin efectuarea unor teste de laborator adecvate, cum ar fi hemoleucograma completă, măsurarea nivelului de electroliți și determinarea funcției tiroidiene. Examenul clinic poate ajuta la definirea dacă aritmia apare în cadrul unei inimi normale sau la identificarea oricărei boli de inimă organice subiacente. Dacă după această examinare rămâne vreo îndoială, trebuie efectuată o ecocardiogramă transtoracică. În absența unei boli cardiace subiacente, tratamentul farmacologic trebuie administrat dacă pacientul este simptomatic sau dacă aritmia prezintă un risc pentru mamă sau copil. În general, bătăile supraventriculare și ventriculare ectopice nu necesită terapie. Cu boala organică subiacentă, cauza precipitantă trebuie tratată, dacă este posibil, iar dacă aritmia nu se rezolvă, trebuie inițiată o terapie medicală adecvată.

Aritmiile atriale sunt cele mai frecvente, iar tratamentul este în general același ca pentru femeile care nu sunt însărcinate, dar cu îngrijorare suplimentară cu privire la efectele medicamentelor asupra fătului (vezi Tabelul 78-4). Adenozina intravenoasă este de obicei medicamentul de elecție pentru tahicardia de reintrare atrială dacă manevrele vagale eșuează. Pentru terapia medicamentoasă în general, trebuie administrată cea mai mică doză necesară pentru tratarea aritmiei, cu evaluare periodică dacă este necesară continuarea tratamentului. Fibrilația atrială este, de obicei, un indiciu al bolii cardiace structurale subiacente. Dacă aritmia nu răspunde la terapia medicală, poate fi efectuată cardioversia

electrică și, de obicei, nu este dăunătoare fătului. Unii investigatori au recomandat utilizarea monitorizării fetale în timpul cardioversiei electrice, în cazul în care apare bradicardie fetală tranzitorie. Ablația cu cateter este luată în considerare în timpul sarcinii numai atunci când este absolut necesar, din cauza expunerii mari la radiații suportate cu ghidare fluoroscopică concomitentă, deși progresele în procedură au redus la minimum necesitatea fluoroscopiei și ecranarea cu plumb poate proteja fătul.

Complexele ventriculare premature sunt frecvente în timpul sarcinii și de obicei nu necesită tratament. Tahicardia ventriculară este rară, dar poate fi o consecință a bolii cardiace ischemice sau a cardiomiopatiei. Tratamentul depinde de rata tahicardiei și de starea hemodinamică a mamei. Opțiunile de medicamente sunt enumerate în Tabelul 78-4; cardioversia electrică trebuie efectuată la pacienții cu compromis hemodinamic.

TERAPIA MEDICAMENTE CARDIOVASCULARĂ

Atunci când se are în vedere administrarea de medicamente cardiovasculare în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare clasificarea acestor medicamente de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA). Cititorul este trimis la informații mai detaliate în acest sens (vezi și Capitolul 9). Medicamentele de categoria X sunt cele pentru care au fost demonstrate anomalii fetale în studiile pe animale sau pe oameni și, prin urmare, sunt contraindicate (de exemplu, warfarină). Majoritatea medicamentelor cardiovasculare sunt clasificate în categoria C, ceea ce înseamnă că studiile pe animale au relevat efecte adverse fetale, dar lipsesc date controlate la femei. Un medicament trebuie administrat numai dacă beneficiile depășesc riscul potențial pentru făt. Principiile care trebuie luate în considerare includ utilizarea medicamentelor cu cel mai lung istoric de siguranță, utilizarea celei mai mici doze și a celei mai scurte durate necesare și evitarea unui regim multimediment, dacă este posibil. Toate aceste aspecte trebuie analizate cu atenție împreună cu viitoarea mamă în momentul consilierii înainte de sarcină. O listă a medicamentelor cardiovasculare care pot fi luate în considerare în timpul sarcinii este prezentată în Tabelul 78-4.

Aspirină

Aspirina traversează placentă, iar o preocupare recunoscută este efectul său asupra prostaglandinelor fetale, care pot provoca închiderea canalului arterios fetal. Aspirina pentru bebeluși (81 mg), totuși, a fost utilizată în siguranță în timpul sarcinii, fără închiderea prematură a canalului fetal. Un regim cu aspirină poate fi o terapie adjuvantă utilă atunci când mama are o proteză valvulară mecanică și ar trebui luată în considerare după primul trimestru pentru a ajuta la prevenirea trombozei valvulare.²⁴

Amiodarona

Amiodarona și componenta sa iod traversează placentă și pot provoca gușă neonatală. Riscurile și beneficiile utilizării sale, totuși, trebuie echilibrate. Dacă acest agent s-a dovedit eficient în controlul aritmiilor materne grave, poate fi mai sigur ca mama să-și continue utilizarea în timpul sarcinii.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Inhibitorii ECA sunt contraindicați în sarcină deoarece sunt asociați cu o dezvoltare renală anormală la făt, precum și cu oligohidramnios și întârzierea creșterii intrauterine.

Blocante ale receptorilor beta-adrenergici

Blocanții receptorilor beta-adrenergici au fost utilizați pe scară largă în timpul sarcinii pentru tratamentul aritmiilor, cardiomiopatiei hipertrofice și hipertensiunii arteriale. Aceste medicamente traversează placenta, dar nu sunt teratogene. De îngrijorare, totuși, este riscul potențial de întârziere a creșterii fetale, bradicardie neonatală și hipoglicemie asociate cu utilizarea acestor agenți. Atenololul a fost implicat mai frecvent decât unele dintre celelalte medicamente din această clasă. Din perspectivă practică însă, deși trebuie luat în considerare raportul risc-beneficiu, beta-blocantele au fost utilizate în siguranță în timpul sarcinii, deși se recomandă ca creșterea fătului să fie monitorizată cu mai multă atenție.

Blocante ale canalelor de calciu

Blocanții canalelor de calciu au fost utilizați pentru a trata atât aritmiile, cât și hipertensiunea. Datele privind utilizarea acestor agenți în timpul sarcinii sunt limitate. Cea mai mare experiență a fost probabil acumulată cu verapamilul și nu au fost înregistrate efecte adverse majore asupra fătului. De asemenea, au fost utilizate diltiazem și nifedipină, dar studiile sunt limitate.

Digoxină

Digoxina a fost utilizată în timpul sarcinii de multe decenii și, deși traversează placenta, nu au fost raportate efecte adverse fetale cu utilizarea sa în timpul sarcinii.

Diuretice

Diureticele, cel mai frecvent furosemidul, pot fi utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă congestivă în timpul sarcinii și uneori pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, utilizarea agresivă a diureticelor poate afecta fluxul sanguin placentar și creșterea fătului.

Warfarină

Warfarina este de obicei contraindicată în primul trimestru, deoarece poate provoca embriopatie fetală (vezi mai devreme la Proteze mecanice și tratament anticoagulant). În unele situații cu risc ridicat, totuși, mama și medicul ei vor recunoaște că abordarea mai sigură este continuarea terapiei cu warfarină, în special atunci când doza maternă este de 5 mg sau mai mică. Ingrijorarea apare în al treilea trimestru, înainte de travaliu și naștere, în legătură cu imaturitatea ficatului fetal, care nu metabolizează warfarina la fel de rapid ca ficatul matern: după întreruperea tratamentului cu warfarina, inversarea anticoagularii apare mai rapid la mama, dar poate dura până la 1 săptămână la fat. Nașterea vaginală

atunci când fătul este anticoagulat este contraindicată din cauza riscului de hemoragie fetală, astfel încât heparina trebuie înlocuită cu mult înainte de anticiparea travaliului.

CONTRACEPȚIA

Pentru pacientele de sex feminin cu boli cardiace, ar trebui să se acorde sfaturi contraceptive adecvate înainte de a deveni active sexual.

prima adolescență. Pentru unele paciente, sarcina poate avea un risc ridicat de morbiditate și chiar deces.⁵⁴ Sfaturile detaliate despre diferite metode contraceptive și eficacitatea lor sunt adecvate, iar fiecare pacientă ar trebui să înțeleagă riscurile și beneficiile relative ale fiecărei modalități.⁵⁵ Abordarea ar trebui să fie individualizată, ținând cont de probabilitatea de complianță.⁵³

Contracepția de barieră

Folosite corect, prezervativele masculine și feminine ajută la protejarea împotriva bolilor cu transmitere sexuală, dar necesită o anumită dexteritate pentru a asigura eficacitatea. Chiar și atunci când aceste dispozitive sunt utilizate în mod corespunzător, totuși, rata de eșec recunoscută este de aproximativ 15 sarcini/100 femei-ani de utilizare. Decizia de a utiliza o metodă de barieră depinde, așadar, de cât de critic este pentru femeie să evite sarcina și de complianță și capacitatea de a folosi corect prezervativul.

Dispozitive intrauterine

Dispozitivele intrauterine (DIU) constituie o formă eficientă de contracepție, cu rate de eșec de aproximativ 3 sarcini/100 femei-ani. Complicațiile includ infecția și aritmia la momentul inserției. Un răspuns vasovagal care apare la un pacient cu hipertensiune arterială pulmonară, cum ar fi sindromul Eisenmenger, ar putea pune viața în pericol și, prin urmare, mulți medici evită utilizarea DIU la astfel de pacienți. DIU cu eluție de progesteron sunt mai eficiente decât dispozitivele anterioare în prevenirea sarcinii și, de asemenea, acționează asupra mucusului cervical pentru a preveni fertilizarea.

Contraceptive orale

Preparatele orale combinate estrogen-progesteron au o rată de eșec extrem de scăzută și, din acest motiv, împreună cu ușurința în utilizare, acești agenți sunt utilizați pe scară largă. Pentru femeia cu boli de inimă, totuși, o preocupare importantă este riscul crescut asociat de tromboembolism venos, ateroscleroză, hiperlipidemie, hipertensiune arterială și boală cardiacă ischemică, în special la pacienții care au peste 40 de ani și cei care fumează. În plus, pacienții cu boală cardiacă congenitală care au cianoză, fibrilație atrială sau flutter, valve cardiace protetice mecanice sau circulație Fontan probabil ar trebui să evite preparatele care conțin estrogen. Pacienții cu afectare a funcției ventriculare din orice cauză (probabil în special cei cu o fracție de ejeție mai mică de 40%) sau cu antecedente de orice eveniment tromboembolic anterior trebuie să evite estrogenul.

Contraceptivele numai cu progesteron sunt mai puțin fiabile decât preparatele combinate, cu rate de eșec de 2 până la 5 sarcini/100 femei-ani. Pilula trebuie luată la aceeași oră în fiecare zi pentru o eficacitate optimă. Lipsa datelor privind efectele adverse asupra sistemului cardiovascular limitează concluziile ferme, dar acești agenți probabil sunt siguri pentru majoritatea femeilor cu boli de inimă.

Preparate hormonale combinate alternative

Alte modalități contraceptive includ inele vaginale și plasturi transdermici. Inelul vaginal este un dispozitiv o dată pe lună care se scoate după 3 săptămâni. Sunt disponibili plasturi transdermici care conțin estrogen și progesteron, precum și un preparat injectabil, ambele având rate de eficacitate similare.

Depozit de progesteron

Progesteronul injectabil, administrat o dată la 3 luni, este eficient și reprezintă o opțiune pentru pacienții la care respectarea regimurilor de medicație orală poate fi dificilă. Retenția de lichide și menstruația neregulată pot fi problematice, dar contraindicațiile cardiovasculare sunt de altfel aceleași cu cele pentru progesteron. Sunt disponibile și implanturi subdermice, care sunt introduse în braț.

Contracepția de urgență

În Statele Unite, contracepția orală de urgență (pilula „dimineața de după”) conține progestativ levonorgestrel. Rata de eșec raportată este mai mică de 1%.

Sterilizarea tubară

Sterilizarea tubară poate fi efectuată laparoscopic sau prin laparotomie. Pentru pacienții cu hemodinamică cardiacă slabă, este probabil un anumit risc de instabilitate cardiacă, iar anestezia cardiacă poate fi de preferată. Pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară sau fiziologie Fontan, anestezia generală poate fi periculoasă, iar insuflația abdomenului poate ridica diafragma, contribuind astfel la o funcție cardiorespiratorie instabilă. Sterilizarea tubară poate fi realizată în siguranță cu ajutorul unui dop intrafallopian, care este introdus endoscopic.⁵⁶

PERSPECTIVE DE VIITOR

Consilierea adecvată privind sarcina pentru femeile cu boli cardiace este problematică. Puțini medici au experiență sau pregătire în gestionarea unor astfel de pacienți, în special a celor cu boli cardiace congenitale. Sunt disponibile puține linii directe bazate pe dovezi și multe întrebări rămân fără răspuns. Deși sarcina de succes este posibilă la majoritatea femeilor cu boli de inimă, sarcina de volum cauzează o deteriorare subtilă pe termen lung a funcției ventriculare la cele cu rezervă cardiacă limitată?⁵⁷ Care este strategia de management ideală pentru femeile cu proteze valvulare mecanice? Potențialul de a utiliza

istoricul sarcinii pentru a identifica femeile tinere cu risc crescut de boli cardiovasculare este important, dar ar beneficia aceste paciente de opțiuni de tratament preventiv care altfel nu ar fi fost prescrise? Aceste incertitudini continue subliniază necesitatea unor inițiative de cercetare multicentrică pentru a elucida numeroasele probleme care rămân.

Referințe

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K și colab.: Ghiduri bazate pe eficiență pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei-Actualizare 2011: un ghid de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație* 123:1243, 2011.

Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C și colab: Asociații de complicații ale sarcinii cu riscul calculat de boli cardiovasculare și factori de risc cardiovascular la vârsta mijlocie: Studiul longitudinal Avon al părinților și copiilor. *Circulație* 125:1367, 2012.

Rich-Edwards JW: Sarcina predictivă: ce sarcini complicate ne spun despre viitorul risc cardiovascular al mamei. *Circulație* 125:1336, 2012.

Roos-Hesselink JW, Duvekot JJ, Thorne SA: Sarcina în afecțiuni cardiace cu risc ridicat. *Heart* 95:680, 2009.

Curry R, Swan L, Steer PJ: Boală cardiacă în sarcină. *Curr Opin Obstet Gynecol* 21:508, 2009.

Connolly H, Warnes C: Sarcina și contracepția. În Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PE (eds): *Diagnostic and Management of Adult Congenital Heart Disease*. a 2-a ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2010, pp. 158-165.

Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al: Studiu prospectiv multicentric al rezultatelor sarcinii la femeile cu boli de inimă. *Circulation* 104:515, 2001.

Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al: Predictorii complicațiilor sarcinii la femeile cu boală cardiacă congenitală. *Eur Heart J* 31:2124, 2010.

Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, et al: Evenimente cardiovasculare materne în timpul nașterii la femeile cu boală cardiacă congenitală. *Inima* 98:145, 2012.

Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al: ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta ghiduri privind managementul adulților cu boli cardiace congenitale). Dezvoltat în colaborare cu Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Ritmului Inimii, Societatea Internațională pentru Boli Inimii Congenitale Adulte, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. *J Am Coll Cardiol* 52:e1,

2008.

Tanous D, Siu SC, Mason J și colab.: peptidă natriuretică de tip B la femeile însărcinate cu boli de inimă. *J Am Coll Cardiol* 56:1247, 2010.

John AS, Gurley F, Schaff HV, et al: Bypass cardiopulmonar în timpul sarcinii. *Ann Thorac Surg* 91:1191, 2011.

Silversides CK, Colman JM, Sermer M și colab: Rezultatele timpurii și intermediare ale sarcinii cu stenoză aortică congenitală. *Am J Cardiol* 91:1386, 2003.

Yap SC, Drenthen W, Pieper PG și colab.: Riscul de complicații în timpul sarcinii la femeile cu stenoză aortică congenitală. *Int J Cardiol* 126:240, 2008.

Tzemos N, Silversides CK, Colman JM și colab.: Rezultate cardiace tardive după sarcină la femeile cu stenoză aortică congenitală. *Am Heart J* 157:474, 2009.

Warnes C: Boală cardiacă congenitală cianotică. În Oakley C, Warnes C (eds): *Heart Disease in Pregnancy*. Malden, Mass, BMJ Books/Blackwell Publishing, 2007.

Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al: Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Rezultatul mamei și al fătului. *Circulation* 89:2673, 1994.

Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M și colab.: Rezultatele sarcinii la femeile cu tetralogie Fallot. *J Am Coll Cardiol* 44:174, 2004.

Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, și colab: Sarcina și nașterea la femei după paliația Fontan. *Heart* 92:1290, 2006.

Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, Jaffin H: Sindromul Eisenmenger și sarcina. *Obstet Gynecol Surv* 34:721, 1979.

Norrad RS, Salehian O: Managementul stenozei mitrale severe în timpul sarcinii. *Circulație* 124:2756, 2011.

Hameed AB, Mehra A, Rahimtoola SH: Rolul comisurotomiei cu balon cateter pentru stenoza mitrală severă în sarcină. *Obstet Gynecol* 114:1336, 2009.

Jamieson WR, Miller DC, Akins CW, et al: Pregnancy and bioprostheses: Influence on structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg* 60:S282, 1995.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, și colab.: TEV, trombofilie, terapie antitrombotică și sarcină: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al medicilor în piept. *Cufă* 141:e691S, 2012.

Chan WS, Anand S, Ginsberg JS: Anticoagularea femeilor însărcinate cu valve cardiace mecanice: o revizuire sistematică a literaturii. *Arch Intern Med* 160:191, 2000.

Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J: Heparină cu greutate moleculară mică pentru profilaxia tromboembolismului la femeile cu valve cardiace mecanice protetice în timpul sarcinii. *Thromb Haemost* 92:747, 2004.

Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, și colab.: Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 124:262, 2009.

James AH, Brancizio LR, Gehrig TR și colab.: Heparină cu greutate moleculară mică pentru tromboprolifaxie la femeile însărcinate cu valve cardiace mecanice. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19:543, 2006.

McLintock C, McCowan LM, North RA: Complicații materne și rezultatul sarcinii la femeile cu valve cardiace protetice mecanice tratate cu enoxaparină. *BJOG* 116:1585, 2009.

Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, et al: Utilizarea heparinei cu greutate moleculară mică la femeile însărcinate cu valve cardiace mecanice. *Am J Cardiol* 104:1259, 2009.

Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS: Utilizarea agenților antitrombotici în timpul sarcinii: A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. *Cufăr* 126:627S, 2004.

Friedrich E, Hameed AB: Fluctuații ale nivelurilor anti-factor Xa cu anticoagularea terapeutică cu enoxaparină în timpul sarcinii. *J Perinatol* 30:253, 2009.

Vitale N, De Feo M, De Santo LS și colab: Complicații fetale dependente de doză ale warfarinei la femeile gravide cu valve cardiace mecanice. *J Am Coll Cardiol* 33:1637, 1999.

Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C și colab.: Ghidurile ESC privind managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii: Grupul de lucru pentru managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* 32:3147, 2011.

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, și colab.: ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnostic and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol* 121:e266, 2010.

Mulder BJ, Meijboom LJ: Sarcina și sindromul Marfan: o discuție în curs. *J Am Coll Cardiol* 60:230, 2012.

Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT: Impactul imediat și pe termen lung al sarcinii asupra ratei de creștere a aortei și a mortalității la femeile cu sindrom Marfan. *J Am Coll Cardiol* 60:224, 2012.

Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T: Sarcina la pacienții cu cardiomiopatii preexistente. *J Am Coll Cardiol* 58:337, 2011.

Grewal J, Siu SC, Ross HJ și colab.: Rezultatele sarcinii la femeile cu cardiomiopatie dilatată. J Am Coll Cardiol 55:45, 2010.

Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al: Starea actuală a cunoștințelor privind etiologia, diagnosticul, managementul și terapia cardiomiopatiei peripartum: o declarație de poziție a Asociației de insuficiență cardiacă a Grupului de lucru al Societății Europene de Cardiologie privind cardiomiopatia peripartum. Eur J Heart Fail 12:767, 2010.

Elkayam U, Akhter MW, Singh H și colab.: Cardiomiopatie asociată sarcinii: caracteristici clinice și o comparație între prezentarea precoce și târzie. Tiraj 111:2050, 2005.

Patten IS, Rana S, Shahul S și colab.: Dezechilibrul angiogenic cardiac duce la cardiomiopatie peripartum. Nature 485:333, 2012.

Blauwet LA, Cooper LT: Diagnostic și management al cardiomiopatiei peripartum. Heart 97:1970, 2011.

Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K și colab.: Evaluarea bromocriptinei în tratamentul cardiomiopatiei peripartum severe acute: un studiu pilot de dovadă a conceptului. Circulație 121:1465, 2010.

Yamac H, Bultmann I, Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D: Prolactina: O nouă țintă terapeutică în cardiomiopatia peripartum. Heart 96:1352, 2010.

Sliwa K, Fett J, Elkayam U: cardiomiopatie peripartum. Lancet 368:687, 2006.

Duran N, Gunes H, Duran I, et al: Predictorii de prognostic la pacienții cu cardiomiopatie peripartum. Int J Gynaecol Obstet 101:137, 2008.

Habli M, O'Brien T, Nowack E, et al: Cardiomiopatie peripartum: factori de prognostic pentru rezultatul matern pe termen lung. Am J Obstet Gynecol 199(415):e1, 2008.

Thaman R, Varnava A, Hamid MS și colab: Complicații legate de sarcină la femeile cu cardiomiopatie hipertrofică. Heart 89:752, 2003.

Roth A, Elkayam U: Infarct miocardic acut asociat cu sarcina. J Am Coll Cardiol 52:171, 2008.

James AH, Jamison MG, Biswas MS și colab.: Infarctul miocardic acut în timpul sarcinii: un studiu populațional din Statele Unite. Circulation 113:1564, 2006.

Gifford RW, August PA, Cunningham G, et al: Raport al Grupului de lucru National High Blood Pressure Education Program on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 183:S1, 2000.

Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C: Riscurile contracepției și sarcina în bolile de inimă. Heart 92:1520, 2006.

Silversides CK, Sermer M, Siu SC: Alegerea celei mai bune metode contraceptive pentru adultul cu boli cardiace congenitale. Curr Cardiol Rep 11:298, 2009.

Wald R, Colman J: Sarcina și contracepția. În Warnes C (ed.): Adult Congenital Heart Disease. Seria clinică AHA. Oxford, Wiley-Blackwell, 2009.

Famuyide AO, Hopkins MR, El-Nashar SA și colab.: Sterilizarea histeroscopică la femeile cu boală cardiacă severă: experiență la un centru terțiar. Mayo Clin Proc 83:431, 2008.

Guedes A, Mercier LA, Leduc L, et al: Impactul sarcinii asupra ventriculului drept sistemic după o operație de muștar pentru transpunerea arterelor mari. J Am Coll Cardiol 44:433, 2004.

@ GHIDURI

Sarcina și bolile de inimă

Carole A. Warnes și Thomas H. Lee

Recomandările pentru managementul bolilor de inimă în timpul sarcinii apar în diverse ghiduri ale Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă (ACC/AHA). Acestea includ ghiduri privind boala cardiacă valvulară¹, fibrilația atrială² și accidentul vascular cerebral.³ Societatea Europeană de Cardiologie a publicat linii directoare pentru managementul sarcinii și bolilor de inimă care sunt cuprinzătoare în domeniu și includ o revizuire detaliată a managementului anticoagulant al pacienților cu valve cardiace protetice mecanice.⁴ Colegiul American al Medicilor Pieptelor a publicat, de asemenea, ghiduri privind terapia antitrombotică și antitrombotică.

Fibrilația atrială

Fibrilația atrială este rară în timpul sarcinii și de obicei este asociată cu o altă cauză subiacentă, cum ar fi stenoza mitrală, boala cardiacă congenitală sau hipertiroidismul. Diagnosticul și tratamentul stării de bază care cauzează aritmia sunt de cea mai mare importanță. Terapia antitrombotică este recomandată tuturor gravidelor cu fibrilație atrială. Tipul de terapie trebuie ales în funcție de stadiul sarcinii (Tabelul 78G-1).⁶ Noii antagoniști orali ai trombinei, cum ar fi dabigatranul, au demonstrat fetotoxicitate la doze

mari și nu trebuie utilizat.⁴ Frecvența ventriculară trebuie controlată cu digoxină, un antagonist al canalelor de calciu sau un beta-blocant. Cardioversia cu curent continuu poate fi efectuată fără leziuni fetale la femeile care devin instabile hemodinamic din cauza fibrilației atriale. Administrarea de chinidină sau procainamidă este o abordare rezonabilă pentru cardioversie la gravidele cu fibrilație atrială care sunt hemodinamic

stabil. Sotalolul, flecainida și propafenona pot fi utilizate în cazuri severe.⁴

Boala valvulară

Multe femei cu boală valvulară pot fi gestionate cu succes pe parcursul sarcinii, travaliului și nașterii cu măsuri medicale conservatoare. Leziunile valvulare simptomatice sau severe trebuie identificate și reparate înainte de concepție și de sarcină ori de câte ori este posibil.

Stenoza mitrală

Femeile însărcinate cu stenoză mitrală ușoară până la moderată pot fi tratate aproape întotdeauna cu utilizarea judicioasă a diureticilor și a beta-blocadei. Un beta-blocant cardioselectiv poate preveni efectele nocive ale blocării epinefrinei asupra țesutului miometrial. Femeile cu stenoză mitrală severă trebuie luate în considerare pentru valvotomie mitrală percutanată cu balon înainte de concepție, dacă este posibil. Valvotomie percutanată cu balon este o opțiune rezonabilă pentru femeile care devin simptomatice severe în timpul sarcinii.

Regurgitarea mitrală

Insuficiența mitrală poate fi de obicei tratată medical cu diuretice și terapie vasodilatatoare. Dacă este necesară o intervenție chirurgicală, reparația este întotdeauna preferată.

Tahicardii supraventriculare

Bătăile atriale premature, care sunt frecvent observate în timpul sarcinii, sunt în general benigne și bine tolerate. La pacienții cu simptome ușoare și inimi normale din punct de vedere structural, nu trebuie oferit niciun alt tratament decât asigurarea. Toate medicamentele antiaritmice utilizate în mod obișnuit traversează bariera placentară într-o oarecare măsură, astfel încât terapia medicamentoasă antiaritmică ar trebui rezervată pacienților simptomatici sau celor la care tahicardia provoacă compromis hemodinamic (Tabelul 78G-2).⁷

Ablația cu cateter trebuie recomandată femeilor cu tahiaritmii simptomatice înainte de a avea în vedere sarcina. Multe medicamente antiaritmice pot fi continuate în siguranță în timpul sarcinii, dar raportul risc-beneficiu trebuie să fie întotdeauna o considerație. Ablația cu cateter este procedura de elecție pentru tahicardia supraventriculară refractară la medicamente, slab tolerată. Dacă este necesar, trebuie efectuată în al doilea trimestru.

Accident vascular cerebral

Sarcina crește riscul de accident vascular cerebral și complică selecția tratamentelor acute și preventive. Ghidurile pentru tratamentul acut nu au fost încă stabilite. Recomandările pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la femeile însărcinate făcute de AHA și Asociația Americană de AVC3 se concentrează pe strategiile anticoagulante și antiplachetare (Tabelul 78G-3), care sunt similare cu cele pentru managementul bolii valvulare cardiace în timpul sarcinii.

Stenoza aortică

Femeile însărcinate cu obstrucție ușoară și funcție sistolică normală a ventriculului stâng pot fi gestionate conservator pe tot parcursul sarcinii. Cei cu obstrucție sau simptome severe trebuie sfătuiți să întârzie concepția până când stenoza aortică poate fi corectată. Femeile cu stenoză aortică severă la care se dezvoltă simptomele pot necesita fie nașterea precoce a copilului, fie valvotomie percutanată cu balon aortic sau intervenții chirurgicale înainte de naștere.⁴

Regurgitare aortică

Regurgitarea aortică izolată poate fi gestionată de obicei cu diuretice și terapie vasodilatatoare atunci când este necesar. Intervenția chirurgicală în timpul sarcinii ar trebui luată în considerare numai pentru controlul simptomelor refractare.

Profilaxia endocarditei

Orientările nu recomandă profilaxia antibiotică de rutină la pacienții cu boală valvulară care suferă de naștere vaginală necomplicată sau operație cezariană, cu excepția cazului în care se suspectează infecția. Pentru pacienții cu risc ridicat, cum ar fi cei cu boală cardiacă cianotică, valve cardiace protetice sau antecedente de endocardită, antibioticele sunt considerate opționale.⁷

Hipertensiune arterială

Societatea Europeană de Cardiologie a abordat gestionarea hipertensiunii arteriale în Ghidurile sale din 2011 (Tabelul 78G-4).⁸

Anticoagulare

Ghidurile ACC/AHA din 2006 privind boala valvulară cardiacă subliniază importanța consilierii pre-sarcină cu privire la strategiile de anticoagulare înainte de sarcină și necesitatea monitorizării meticuloase și frecvente a regimului de anticoagulare odată ce

sarcina apare. Orientările reflectă ratele ridicate de complicații la femeile însărcinate cu valve cardiace protetice mecanice, în special la cele cu proteze mitrale de generație mai veche. Un meniu de opțiuni sugerate este prezentat în Tabelul 78G-5. Utilizarea heparinei în primul trimestru cu luarea în considerare a tranziției la warfarină după terminarea organogenezei fetale este o abordare comună. Heparina pe tot parcursul sarcinii este, de asemenea, o opțiune față de warfarina pe tot parcursul sarcinii în cazurile cu risc ridicat. Alegerea anticoagulantului trebuie individualizată după discuții detaliate cu viitoarea mamă. După a 36-a săptămână de sarcină, se recomandă trecerea de la warfarină la heparină în așteptarea travaliului. Aceste instrucțiuni sunt în prezent în curs de actualizare. Nu s-a ajuns la un consens cu privire la strategia de management ideală pentru femeile cu valve cardiace protetice mecanice, din cauza deficitului

TABELUL 78G-2 Recomandări ACC/AHA pentru strategiile de tratament pentru tahicardiile supraventriculare în timpul sarcinii

DE INDICAȚIE [cu nivel de dovezi]

Procainamidă [B] Ablajie cu cateter [C]

TABELUL 78G-4 Ghid ESH/ESC pentru managementul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii

Tratamentul nonfarmacologic (inclusiv supravegherea atentă și restricționarea activităților) trebuie luat în considerare cu PAS 140-149 mm Hg sau PAD

90-95 mm Hg. În prezența hipertensiunii arteriale gestaționale (cu sau fără proteinurie), tratamentul medicamentos este indicat la tensiunea arterială >140/90 mm Hg. Nivelurile PAS > 170 sau TAD > 110 mm Hg ar trebui considerate a reprezenta o urgență care necesită spitalizare.

În hipertensiunea arterială neseveră, metildopa orală, labetalolul, antagoniștii de calciu și (mai puțin frecvent) beta-blocantele sunt medicamente de elecție.

În preeclampsia cu edem pulmonar, nitroglicerina este medicamentul de elecție. Terapia diuretică este inadecvată deoarece volumul plasmatic este redus.

Ca tratament de urgență, sunt indicate labetalolul IV, metildopa orală și nifedipina orală; Hidralazina IV nu mai este medicamentul de elecție din cauza excesului de efecte adverse perinatale. Perfuzia IV de nitroprusid de sodiu este utilă în crizele hipertensive, dar trebuie evitată administrarea prelungită.

Nu sunt recomandate suplimentarea cu calciu, uleiul de pește și aspirina în doză mică. Cu toate acestea, aspirina în doză mică poate fi utilizată profilactic la femeile cu antecedente de preeclampsie cu debut precoce.

DBP = tensiunea arterială diastolică; ESH/ESC = Societatea Europeană de Hipertensiune/Societatea Europeană de Cardiologie; IV = intravenos; SBP = tensiunea arterială sistolică.

aPTT = timpul parțial de tromboplastină activat; INR = raportul internațional normalizat; HBPM = heparină cu greutate moleculară mică; UFH = heparină nefracționată.

de date privind eficacitatea comparativă a acestora. Ghidurile Societății Europene de Cardiologie recunosc rezultatul matern mai favorabil cu anticoagulante orale și recomandă ca acești agenți să fie continuați în al doilea și al treilea trimestru până în a 36-a săptămână (clasa IC). Ghidurile sugerează, de asemenea, că continuarea anticoagulantelor orale este rezonabilă în primul trimestru dacă doza de warfarină este mai mică de 5 mg/zi.⁴

Aceste strategii sunt complicate de faptul că heparina cu greutate moleculară mică nu este aprobată de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru utilizare la orice pacient cu o valvă cardiacă protetică mecanică, iar FDA a emis un avertisment privind utilizarea enoxaparinei (Lovenox) la femeile însărcinate cu valve cardiace protetice mecanice. Ghidurile ACC/AHA pentru bolile cardiace congenitale la adulți subliniază că, indiferent de strategia anticoagulantă aleasă, femeile cu valve cardiace protetice mecanice ar trebui să fie îngrijite în centre de îngrijire terțiară unde o echipă multidisciplinară cu experiență și pregătire în managementul acestor pacienți este responsabilă de îngrijirea lor.⁷

Referințe

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: 2008 Focused Update Incorporated into the ACC/ AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor pentru managementul bolilor cardiace cu valvular): 1998 Aprobat de Societatea Anestezilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgicalilor Toracici. Tiraj 118:e523, 2008.

Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al: 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation (actualizare despre dabigatran): Un raport al American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force privind ghidurile de practică. Circulație 123:1144, 2011.

Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB: Ghid pentru managementul precoce al pacienților cu accident vascular cerebral ischemic: 2005 ghiduri actualizate. *Stroke* 36:916, 2005.

Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al: Ghidurile ESC privind managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii: Grupul de lucru pentru managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* 32:3147, 2011.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S și colab.: TEV, trombofilie, terapie antitrombotică și sarcină: Terapie antitrombotică și prevenire a trombozei, Ed. a 9-a: Ghid de practică clinică bazat pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufă 141:e691S, 2012.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Tiraj* 114:e257, 2006.

Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al: ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta ghiduri privind managementul adulților cu boli cardiace congenitale). Dezvoltat în colaborare cu Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Ritmului Inimii, Societatea Internațională pentru Boli Inimii Congenitale Adulte, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. *J Am Coll Cardiol* 52:e1, 2008.

Cardiologie exercițiului și sportului

Paul D. Thompson și Aaron Baggish

INTRODUCERE ȘI PERSPECTIVA ISTORICĂ, 1771

DEFINIȚIA TERMENILOR, 1771

RĂSPUNSUL CARDIOVASCULAR LA EXERCIȚII ȘI ANTRENAMENTUL ȘI EXERCIȚII, 1771

EFECTELE ACTIVITĂȚII FIZICE HABITUALE ASUPRA RISCULUI CARDIOVASCULAR, 1772

RISCURILE CARDIOVASCULARE ALE EXERCIȚIULUI, 1774

ABORDAREA PROBLEMELOR CLINICE COMUNE ÎN CARDIOLOGIA SPORTIVĂ, 1775

Scăderea capacității de efort, 1775 anomalii găsite la screening, 1775 plângeri cardiovasculare la sportivi, 1776

DETERMINAREA ELIGIBILITĂȚII ATLETICE, 1776

CONSULTAREA ATLEȚILOR ADULTI CU BOLĂ CARDIOVASCULARĂ ATEROSCLEROZĂ, 1776

BOALA DE VALVĂ LA ATLEȚI, 1777

„ENZIME CARDIACE” ELEVATE ÎN

ATLETII, 1777

POSIBILĂ FIBROZA MIOCARDICA ÎN

ATLETII, 1777

CONCLUZIE, 1777

REFERINȚE, 1778

INTRODUCERE ȘI PERSPECTIVA ISTORICĂ

Specialiștii în sistemul cardiovascular (CV) necesită o înțelegere a fiziologiei exercițiilor fizice, a beneficiilor și riscurilor asociate exercițiului și a adaptărilor CV care apar odată cu antrenamentul din cauza următoarelor:

Multe dintre simptomele bolii CV apar în timpul stresului efortului fizic.

Pacienții cu sau fără boală CV solicită sfaturi cu privire la exerciții de la specialiștii CV.

Specialiștii CV sunt adesea consultați pentru a decide dacă constatările „anormale” la sportivi reprezintă o boală sau un răspuns fiziologic la antrenamentul fizic.

Specialiștii în CV trebuie să evalueze în mod obișnuit simptomele la indivizii activi.

Preocuparea cu privire la riscurile și beneficiile CV legate de exerciții fizice nu este nouă. În 1867, chirurgul londonez FC Skj a echivalat cursa echipajului OxfordCambridge cu cruzimea față de animale și a considerat că un astfel de efort extrem ar provoca boli de inimă.¹ Preocuparea cu privire la inimile canoșilor, alergătorilor și bicicliștilor a apărut la sfârșitul secolului al XIX-lea, când aceste activități au migrat de la a fi competiții profesionale la activitățile normale de adaptare pentru elita sportivă. antrenamentul pentru exerciții includ bradicardia de repaus, mărirea cardiacă globală și suflurile funcționale ale fluxului valvular pulmonar și aortic. Evaluarea acestor adaptări normale prin auscultare și

percuție cardiacă, testele diagnostice ale zilei, au condus la interpretarea lor ca semne de bloc cardiac patologic, cardiomiopatie dilatativă și obstrucție valvulară, respectiv. Clarence DeMar, câștigătorul a șapte maratonuri din Boston, a luat o pauză de 5 ani de la competiție în perioada de vârf a anilor săi competiționali, în parte pentru că, potrivit lui DeMar, „frecvențele avertismente ale medicilor și fanilor cu privire la pericolul pentru inima cuiva... și-au lăsat impresia.”¹ Asemenea preocupări se referă la prezent, în măsura în care întrebările persistente ale exercițiului meu și a riscurilor legate de exercițiul fizic prelungit și efectele de risc asupra exercițiului meu prelungit funcția.²

DEFINIȚIA TERMENILOR

„Activitatea fizică” se referă literalmente la orice mișcare a corpului, dar în studiile epidemiologice care examinează activitatea fizică și sănătatea, se referă la activități care produc creșteri substanțiale ale consumului de oxigen (O_2). Activitatea fizică poate fi desfășurată în timpul muncii sau în timpul liber și în timpul sarcinilor recreative, iar activitățile de muncă și de agrement au fost folosite pentru a studia efectele activității fizice asupra sănătății CV. Activitatea fizică menită să îmbunătățească sănătatea sau să obțină beneficii de performanță este considerată „exercițiu”. Exercițiul care necesită în primul rând o creștere a transportului de O_2 este denumit „exercițiu aerob”, în timp ce exercițiul care stresează în primul rând sistemul muscular scheletic este denumit „exercițiu de rezistență”. Exercițiul repetitiv conceput pentru a crește capacitatea de transport a O_2 și sistemul CV este etichetat „antrenament cu exerciții aerobice”, în timp ce exercițiul repetitiv conceput pentru a crește forța musculară este considerat antrenament de „forță” sau „rezistență”. Activitățile sportive și de lucru pot fi împărțite în principal în activități de exerciții aerobe sau de rezistență, în funcție de componentele lor aerobe și de forță, dar astfel de diviziuni sunt arbitrare deoarece activitățile aerobe precum jogging-ul sporesc forța musculară a picioarelor și exercițiile de rezistență, cum ar fi ridicarea greutăților, pot stresa sistemul de livrare a O_2 , în funcție de rezistența utilizată și de numărul de repetări ale exercițiilor efectuate.

RĂSPUNSUL CARDIOVASCULAR LA EXERCITII ȘI ANTRENAMENTUL LA EXERCITII

Principiile de bază ale răspunsului acut la efort și adaptările CV la antrenamentul fizic au fost rezumate în altă parte^{3,4} și sunt discutate în capitolul 47; numai principiile critice pentru acest capitol sunt repetate aici. Activitatea fizică crește în mod acut cererea de O_2 , ceea ce determină sistemul CV să crească debitul cardiac (Q) și diferența de O_2 arterial-venos (AV). Creșterea Q este cuplată cu energia necesară, astfel încât o creștere cu 1 litru a consumului de oxigen (VO_2) produce o creștere cu 5 până la 6 litri a Q . Q este crescut atât prin creșterea frecvenței cardiace (HR) cât și a volumului stroke (SV). Mai multe mecanisme cresc diferența AV O_2 , inclusiv șuntarea sângelui de la paturile renale și splanhnice la mușchi în exercițiu, hemoconcentrarea din pierderea lichidului plasmatic în spațiul extravascular ca urmare a forței osmotice produse de metaboliții eliberați în spațiul interstițial în timpul efortului și creșterea extracției de oxigen arterial de către mușchiul scheletic și cardiac activ. Cererea miocardică de O_2 (MO_2) depinde parțial de HR și de tensiunea arterială sistolică (TAS) și crește odată cu efortul, deoarece atât HR , cât și TAS

cresc. După cum sa discutat în capitolul 47, această creștere a $\dot{V}O_2$ poate produce ischemie la indivizii cu leziuni ale arterei coronare care limitează fluxul. În plus, arterele coronare ar trebui să se dilate ca răspuns la solicitările metabolice ale efortului miocardic, dar o vasodilatație inadecvată sau o vasoconstricție sinceră se dezvoltă odată cu exercițiul la unii indivizi cu ateroscleroză coronariană, deoarece

a disfuncției endoteliale.⁵ Ischemia cardiacă, indusă de efort, poate contribui la evenimentele cardiace în timpul efortului, așa cum se discută mai târziu.

Răspunsul CV la exercițiu are atât o rată de lucru externă, cât și o rată internă.³ Rata de lucru externă este $\dot{V}O_2$ cerut de sarcina de exercițiu și, așa cum sa menționat mai devreme, este un determinant direct al Q. $\dot{V}O_2$ poate fi estimat și din viteza și gradul benzii de alergare sau dintr-o cerință de wați a bicicletei staționare. Rata de muncă internă se referă la $\dot{M}O_2$ necesar pentru sarcina de exercițiu și este direct legată de creșterile HR. Spre deosebire de Q, răspunsul HR la efort și, prin urmare, la $\dot{M}O_2$ nu este determinat de rata de muncă externă sau $\dot{V}O_2$, ci în schimb de $\dot{V}O_2$ necesar raportat la capacitatea maximă de efort a individului - sau $\dot{V}O_{2max}$. Persoanele cu o capacitate de exercițiu mai mare și un $\dot{V}O_{2max}$ mai mare au un SV mai mare la orice ritm de lucru extern dat, astfel încât orice sarcină de exercițiu, precum și cererea de $\dot{V}O_2$, necesită o HR mai lentă pentru a genera același Q determinat extern.

Efectul CV primar al sesiunilor de exerciții aerobice repetitive sau al antrenamentului cu exerciții aerobice este de a crește capacitatea maximă de efort, măsurată fiziologic printr-o creștere a $\dot{V}O_{2max}$. Această creștere a subiecților sănătoși rezultă din creșteri ale Q-ului maxim și ale diferenței $\Delta \dot{V}O_2$ maxime.³ Deoarece HR maximă este în mare măsură imuabilă, determinată de vârstă și afectată minim de antrenamentul fizic, creșterea Q-ului maxim rezultă dintr-o creștere a SV maximă. Creșterea SV înseamnă că efectuarea aceleiași sarcini de exercițiu, care necesită același $\dot{V}O_2$, poate fi efectuată la o frecvență cardiacă mai lentă și o rată de lucru internă sau $\dot{M}O_2$ mai mică. Reducerea HR și, prin urmare, $\dot{M}O_2$ contribuie la creșterea capacității de efort la pacienții cu angină pectorală după antrenament (vezi capitolul 47). Pe lângă creșterea capacității maxime de efort, antrenamentul crește și capacitatea de rezistență sau capacitatea de a efectua efort submaximal pentru o perioadă prelungită. Acest efect este o componentă extrem de importantă a răspunsului la antrenament, deoarece puține sarcini de lucru și recreative necesită un efort CV maxim.

Antrenamentul intens și prelungit de exerciții aerobice produce o serie de adaptări CV, denumite în mod obișnuit „inima atletului”. Astfel de modificări includ o creștere a SV în repaus și o scădere a HR în repaus. Mediatorii fiziologici ai acestor adaptări CV nu sunt pe deplin definiți, dar sunt însoțiți și pot fi produși de tonus vagal de repaus crescut și tonus simpatic de repaus redus. Aceste modificări ale tonusului autonom, cele mai multe manifestate la sportivii de anduranță foarte antrenați, pot fi asociate cu bradicardie de repaus, aritmie sinusală marcată, bloc cardiac de gradul I, bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz I și chiar bloc AV de gradul trei în timpul somnului. Viteza redusă de conducere AV poate face mai evidente căile de conducere accesorii, cum ar fi cele ale

sindromului Wolff-Parkinson-White. Creșterea tonusului vagal poate contribui, de asemenea, la o prevalență crescută a unui model de repolarizare precoce a segmentului ST și a anomaliilor unde ST-T la sportivi (Fig. 79-1).⁶ Mărirea cardiacă cu patru camere însoțește creșterea SV, dar grosimea peretelui ventricularului stâng (LV) crește, de obicei, doar ușor.⁴ cu inima atletului.⁷ Spre deosebire de modificările cardiace extinse raportate la sportivii antrenați de rezistență, antrenamentul pentru exerciții de forță produce creșteri modeste ale grosimii peretelui VS cu modificări reduse ale dimensiunilor camerei.⁴ Antrenamentul evocă numeroase adaptări cardiace structurale și funcționale (Fig. 79-2).⁸

Sportivii au o creștere a dimensiunilor medii ale tuturor celor patru camere cardiace, dar dimensiunile în general nu depășesc limitele superioare ale normalului (ULN), iar funcția contractilă este de obicei păstrată. De exemplu, dintre 947 de sportivi italieni de calibru național și internațional, doar 16 aveau o grosime a peretelui VS mai mare de 12 mm, ULN.⁹ dimensiunea camerei telediastolice VS a fost, de asemenea, mai mare de 55 mm, valoarea ULN, la 45% din 1300 de sportivi italieni de elită.¹⁰ invers legat de HR ($r = -0,37$) și direct legat de aria suprafeței corporale ($r = 0,76$).¹⁰

Oprirea antrenamentului sau „deantrenamentul” poate ajuta la diferențierea clinică a adaptărilor la antrenamentul ca urmare a cardiomiopatiei hipertrofice. Mai multe studii au examinat efectul încetării antrenamentului sau al „dezantrenamentului” asupra rezistenței.

V4

V5

aVF

v2

3

FIGURA 79-1 ECG cu douăsprezece derivații de la sportivi asimptomatici fără boli structurale sau electrice ale inimii care demonstrează constatări comune asociate cu antrenamentul fizic. A, Această urmă arată bradicardie sinusală și un bloc incomplet de ramură dreaptă ca urmare a dilatației fiziologice a ventriculului drept la un jucător profesionist de hochei masculin de 23 de ani. B, Această urmă arată bradicardie sinusală cu aritmie sinusală respirofazică, supradenivelare precordială a segmentului ST caracteristică repolarizării precoce normale benigne și tensiune QRS precordială proeminentă, adesea asociată cu LVH fiziologică subiacentă, la un alergător de distanță masculin de 19 ani.

sportivii cu hipertrofie excentrică a VS (LVH), un model geometric de hipertrofie caracterizat prin îngroșarea concomitentă a peretelui VS și dilatarea camerei. Regresia LVH excentrică poate apărea la sportivii înalt antrenați după 6 până la 34 de săptămâni (în medie, 13 săptămâni) de abținere de la exerciții fizice.¹¹ Un studiu de dezinformare a 40 de sportivi italieni de sex masculin cu LVH excentric și dimensiunile LV de fitness de vârf

(media $\pm$ SD) de $61,2 \pm 2,0$ mm $\pm$ $2,0$ mm grosime a peretelui a raportat $1,2,9$ mm $\pm$ $2,9$ mm grosime. normalizarea completă a grosimii peretelui și o reducere semnificativă, dar incompletă, a dilatației cavității după $5,8 \pm 3,6$ ani de deantrenament (Fig. 79-3 și 79-4).¹² Deoarece îngroșarea peretelui VS și HVS concentrică, frecvente la sportivii antrenați de forță, pot regresa parțial după 3 luni și complet după 6 luni, perioada de diagnosticare este recomandată pentru o astfel de perioadă de diagnosticare. încercări.¹³

EFECTELE ACTIVITĂȚII FIZICE HABITUALE ASUPRA RISCULUI CARDIOVASCULAR (Vezi și Capitolul 42)

Mai multe studii epidemiologice, transversale, care compară riscul CV la subiecții sănătoși la diferite niveluri de activitate fizică la locul de muncă și timpul liber, au demonstrat că subiecții mai activi au un risc CV mai mic decât omologii lor mai sedentari. Reducerea riscului la subiecții cei mai activi față de cei mai puțin activi este de aproximativ 30%.¹⁴ În mod similar și așa cum sa discutat în capitolul 47, pacienții care participă la programe de reabilitare cardiacă au un risc redus de evenimente cardiace recurente.

Mecanismele specifice care mediază acest efect nu au fost definite, dar activitatea fizică obișnuită are multiple efecte potențial benefice asupra factorilor de risc aterosclerotic. Mai exact, activitatea fizică obișnuită reduce TAS, greutatea corporală, glicemia și trigliceridele și crește colesterolul din lipoproteine cu densitate mare.¹⁵ Unele dintre efectele exercițiilor fizice asupra tensiunii arteriale, glucozei și trigliceridelor.

Structura și funcția cardiacă normală „preantrenament”.

Cardiologie exercițiului și sportului

Adaptări caracteristice

Adaptări caracteristice

LVH excentric și dilatarea VD ușoară până la moderată

Mărirea biatrială

FEVS de repaus normală până la ușor redusă

Funcția diastolică precoce a VS normală sau îmbunătățită

Răsucirea/dezvoltarea VS normală sau îmbunătățită

LVH concentric ușor, dar fără remodelare RV

Dimensiunea atrială stângă normală până la ușor mărită

FEVS de repaus normală până la hiperdinamică

Funcția diastolică precoce a VS normală sau ușor redusă

Creșterea funcției diastolice tardive a VS

FIGURA 79-2 Un rezumat al remodelării ventriculare care are loc cu antrenamentul de duranță și rezistență. FEVS = fracția de ejecție VS; RV = ventricul drept; RVH = hipertrofie RV. (De la Weiner RB, Baggish AL: Exercise-induced cardiac remodeling. Prog Cardiovasc Dis 54:380, 2012.)

FIGURA 79-3 Măsurători ecocardiografice ale dimensiunilor camerei VS și grosimii peretelui VS (LVWT) la 40 de sportivi italieni de sex masculin măsurați la vârful lor de performanță athletică (24 ± 4 ani) și după deantrenare de 1 până la 13 ani (media $\pm$ SD = $5,6 \pm 3,8$ ani). Toate au avut fie mărirea camerei LV (LVE) crescută de 60 mm sau mai mare, fie LVWT de 13 mm sau mai mare, sau ambele, la vârf. Nouă dintre sportivi (22%) au avut LVE persistentă mai mare de 60 mm, dar LVWT sa normalizat la toți subiecții. (De la Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM și colab.: Prevalența și semnificația clinică a remodelării atriale stânga la sportivii competitivi. J Am Coll Cardiol 46:690, 2005.)

apar acut în decurs de 24 de ore de la o singură sesiune de exerciții aerobice.¹⁶ Astfel de observații ridică posibilitatea ca efectele „antrenamentului cu exerciții” asupra acestor parametri să includă un efect acut de exercițiu amplificat de cantitatea mai mare de exerciții care poate fi efectuată de o persoană antrenată într-o singură sesiune de exerciții, din cauza creșterii capacității de exercițiu produsă de antrenamentul fizic. Antrenamentul fizic produce, de asemenea, efecte potențial benefice asupra factorilor de coagulare și a inflamației. Creșterile tonusului vagal pot reduce riscul de fibrilație ventriculară ca răspuns la ischemie.¹⁷

Studiile transversale, însă, nu pot dovedi că reducerea riscului CV se datorează numai activității fizice. Persoanele care aleg să fie mai active din punct de vedere fizic pot moșteni o capacitate de exercițiu mai mare, conducându-i astfel să aleagă stiluri de viață active și să aibă un risc CV în mod înăscut mai mic. Susține această posibilitate observația că șobolanii selectați și crescuți de-a lungul mai multor generații pentru o performanță superioară la exercițiu au factori de risc CV mai mici, chiar dacă acești factori de risc nu au fost utilizați în procesul de selecție.¹⁸ Aceiași factori fiziologici asociați cu capacitatea crescută de efort pot fi, de asemenea, asociați cu riscul CV redus, iar persoanele care aleg un stil de viață activ pot avea un risc CV mai scăzut independent de obiceiurile lor de exercițiu. Această posibilitate pare puțin probabilă, totuși, având în vedere multitudinea de dovezi epidemiologice și experimentale care leagă creșterea activității fizice cu un risc CV mai scăzut, dar rămâne o posibilitate care necesită luare în considerare.

RISCURILE CARDIOVASCULARE ALE EXERCITIULUI

În ciuda beneficiilor presupuse ale activității fizice obișnuite, dovezi convingătoare au arătat că activitatea fizică viguroasă, definită în general ca șase sau mai multe METS, sau echivalente metabolice, a consumului de energie în repaus (3,5 ml de O₂ per kilogram de greutate corporală pe minut), crește tranzitoriu riscul de moarte subită cardiacă (MSC) și infarct miocardic acut (IMA) în timpul studiilor. efort cu rata în timpul activităților mai sedentare. Substratul patologic asociat cu aceste evenimente cardiace acute variază în funcție de vârstă, în primul rând deoarece prevalența afecțiunilor cardiace patologice responsabile de moartea subită variază și în funcție de vârstă. Cauzele predominante ale MSC legate de efort la persoanele tinere, definite de obicei ca vârste mai mici de 30 de ani sau mai mici de 40 de ani, sunt afecțiunile moștenite și congenitale, inclusiv cardiomiopatia hipertrofică (vezi și capitolele 39 și 66) și originea anormală a arterelor coronare¹⁹ (Tabelul 79-1) - afecțiuni cum ar fi cardiopatia și cardiopatia dobândită. cauzele MSC legate de efort la tineri.¹⁹ Cauzele MSC legate de efort la tineri pot varia în funcție de regiunea geografică. Cauza principală a SCD legată de efort în Italia, de exemplu, este cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă și nu cardiomiopatia hipertrofică, cauza predominantă în Statele Unite.²³ Nu este clar dacă această diferență rezultă din diferențele de prevalență a bolii în populația generală, din programele de screening pentru sportivi din Italia sau din

alți factori. Cauza predominantă a IMA și MSC la adulți la adulți este boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD).¹⁷ IMA și MSC la adulții anterior asimptomatici în timpul efortului sunt de obicei,¹⁷ dar nu întotdeauna²⁴ asociate cu perturbarea acută a plăcii coronariene. Au fost propuse mai multe mecanisme de declanșare pentru ruperea plăcii, dar flexia și îndoirea crescută a arterelor coronare aterosclerotice pot contribui.¹⁷ O astfel de flexie coronariană crescută ar fi produsă de creșterea HR și excursia crescută a arterelor coronare datorită creșterii diametrelor ventriculare telediastolice și sistolice reduse la efort. Adulții cu ASCVD cunoscute pot prezenta, de asemenea, fibrilație ventriculară din ischemia indusă de efort ca urmare a creșterii MO_2 produsă de creșterile FC și PAS.²⁴

Frecvența evenimentelor CV legate de efort pare să fie scăzută, dar mai mulți factori împiedică calcularea unei incidențe definitive fie la copii, fie la adulți.¹⁷ Din cauza rarității evenimentelor legate de efort, studiile disponibile includ adesea doar un număr mic de subiecți, astfel încât modificări ușoare ale numărului de cazuri pot afecta foarte mult incidența. Un registru mare al populației ar putea aborda deficitul de evenimente, dar puține astfel de registre sunt disponibile. Lipsa registrelor colectate sistematic a forțat multe studii să depindă de relatările din mass-media cu privire la evenimentele CV, o abordare care nu poate garanta constatarea totală a cazului. În plus, chiar dacă toate cazurile sunt colectate, estimarea numitorului - sau a populației cu risc pentru un eveniment de exercițiu - este dificilă deoarece numărul de indivizi implicați în exerciții viguroase în cohorta de studiu este adesea necunoscut. Aceste avertismente trebuie luate în considerare atunci când se evaluează estimările actuale, care au variat de la un minim de un deces pe an pentru fiecare 133.000 de sportivi de liceu bărbați și 769.000 de atleți de liceu de sex feminin²⁰ până la un maxim de un deces pe an pentru fiecare 3100 de bărbați ai Asociației Naționale de Atletism Colegial (NCAA) pentru jucători de baschet pentru fiecare an. 15.000 până la 18.000 de bărbați adulți anterior sănătoși.¹⁷ Aceste estimări sunt derivate în mare parte din studii de la începutul anilor 1980 și sunt probabil mai mici astăzi, deoarece evenimentele ASCVD au scăzut la adulții americani. Riscul de IAM legat de efort poate fi de șapte ori mai mare decât cel pentru MSC, astfel încât riscul de IAM legat de efort în populația care face mișcare poate fi de până la 1 la 2000 de bărbați pe an.¹⁷ Toate studiile sugerează că femeile au un risc mult mai mic pentru evenimentele legate de efort.

ABORDAREA PROBLEMELOR CLINICE COMUNE ÎN CARDIOLOGIA SPORTIVĂ

Sportivii și persoanele active pot solicita evaluarea CV dintr-o multitudine de motive, dar secțiunea următoare discută câteva plângeri clinice comune la pacienții sportivi și abordarea clinică a managementului acestora.

Scăderea capacității de exercițiu

Sportivii cu capacitate de exercițiu scăzută sunt în mod frecvent îndrumați la specialiști CV pentru evaluare. SV contribuie esențial la Q și, prin urmare, la capacitatea de efort, dar VO_{2max} necesită, de asemenea, performanță maximă din partea celorlalte componente CV (HR și diferența $AV O_2$), precum și din partea sistemului nervos central, plămânilor și mușchiului scheletic. Scăderea oricăreia dintre aceste componente poate afecta negativ

performanța la exercițiu. O frecvență cardiacă necorespunzător de rapidă la niveluri scăzute de efort ca urmare a hipertiroidismului poate scădea performanța la efort, la fel ca astmul indus de efort, bolile mușchilor scheletici și capacitatea redusă de transport a O₂ din anemie (care rezultă adesea din deficiența de fier la sportivele de anduranță care urmează o dietă vegetariană). Fibrilația atrială sau bătăile premature frecvente în timpul efortului pot reduce capacitatea de efort. Alte afecțiuni care nu au legătură directă cu sistemul CV, inclusiv boli virale precum mononucleoza și hepatita, se pot manifesta inițial la sportivi ca scăderea capacității de efort sau intoleranța la efort. Aceleași probleme pot reduce performanța la efort la sportivi în vârstă, dar boala coronariană ocultă cu simptome atipice necesită întotdeauna luare în considerare mai întâi la pacienții mai în vârstă. Experiența noastră clinică sugerează că mulți sportivi adulți cu capacitate de efort redusă trimiși pentru evaluare au disfuncție diastolică VS, deoarece diagnosticele mai evidente nu sunt trimise. Povestea clinică este adesea cea a unui sportiv de anduranță de-a lungul vieții cu „hipertensiune la limită” care a evitat cumva tratamentul antihipertensiv fie din cauza presiunii relativ scăzute, deși hipertensive, fie din cauza preferinței pacientului. Acești pacienți au frecvent hipertensiune ușoară în repaus, dar prezintă un răspuns exagerat al tensiunii arteriale la testele de efort. Factorii psihologici și supraantrenamentul sunt cauze suplimentare ale scăderii capacității de efort la sportivi. Problemele psihologice sunt în general observate la sportivi tineri care și-au pierdut dorința de a concura înainte ca părinții să-și piardă interesul pentru sportul copilului. Acest diagnostic devine adesea clar dacă părinții sau alți adulți cheie sunt incluși în evaluarea pacientului. Unii sportivi par să le fie mai ușor să folosească o scuză medicală pentru a opri participarea la sport decât să admită că și-au pierdut interesul, că vor să facă alte lucruri în viață sau „pur și simplu nu sunt suficient de buni” pentru a continua.

Evaluarea sportivilor care se plâng de scăderea performanței la efort necesită ascultarea cu atenție a istoricului sportivului. Multe plângeri sunt respinse la sportivi, deoarece performanța lor la efort rămâne superioară celei a neatleților, dar afecțiuni cardiace importante se pot dezvolta mai devreme la sportivi din cauza solicitărilor fizice ale sportului lor. Evaluarea timpilor de performanță și a jurnalelor de antrenament la sportivi de anduranță ajută adesea la trasarea în timp a plângerii. Condițiile menționate mai devreme trebuie excluse, precum și bolile cardiace evidente. Testarea de efort folosind protocoale concepute pentru a imita sportul sportivului ajută frecvent la documentarea plângerii și a cauzei acesteia. Ecocardiografia de efort și/sau testarea de efort cardiopulmonară cu o atenție specială la curba pulsului de oxigen sunt utile atunci când istoricul sugerează disfuncție diastolică. Pulsul de oxigen poate fi calculat prin împărțirea Vo₂ la HR și, presupunând că nu există nicio modificare importantă a diferenței AV O₂, acesta reflectă SV. Poate ajuta la determinarea când performanța cardiacă devine un factor limitator în timpul exercițiului. Monitorizarea electrocardiografică de lungă durată, efectuată ocazional cu dispozitive de monitorizare implantate, poate detecta tulburările de ritm cardiac la sportivi cu simptome rare. Problemele psihologice și emoționale ar trebui diagnosticate numai după excluderea altor afecțiuni mai medicale și ar trebui să se bazeze pe discuții sincere cu sportivul și familia. Depresia este o cauză comună a oboselii altfel inexplicabile.

Supraantrenamentul este o interacțiune complexă a oboselii psihologice și fiziologice la sportivi, care poate apărea după antrenament prelungit de mare intensitate. Diminuarea toleranței la efort (uneori cu o FC crescută în repaus), senzația de febră nocturnă și insomnia toate caracterizează supraantrenamentul. Insomnia pare a fi paradoxală, deoarece sportivii sunt adesea extrem de obosiți, dar le este greu să doarmă din cauza neliniștii și uneori din cauza contracțiilor musculare involuntare. Supraantrenamentul trebuie diagnosticat numai atunci când sunt excluse alte afecțiuni și necesită frecvent un test terapeutic de antrenament semnificativ redus pentru a vedea dacă simptomele se rezolvă și performanța se îmbunătățește.

Anomalii găsite la screening

Mulți sportivi sunt trimiși la cardiologi din cauza anomaliilor CV găsite la screening-ul de pregătire. Atât Asociația Americană a Inimii (AHA)²⁶ cât și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)²⁷ recomandă screening-ul de pregătire pentru sportivi; ESC, dar nu AHA, recomandă o electrocardiogramă (ECG) în evaluarea screening. Dezbaterile despre screeningul CV în general, despre screeningul sportivilor versus screening-ul tuturor copiilor și despre rolul ECG depășesc sfera acestui capitol.²⁸ Un studiu italian citat pe scară largă sugerează că screening-ul reduce semnificativ evenimentele cardiace la sportivi,²⁹ dar studiile din Minnesota³⁰ și Israel³¹ sugerează că screening-ul nu are niciun beneficiu. O conferință de consens a National Institutes of Health a concluzionat că datele au fost insuficiente pentru a recomanda screening-ul de rutină a populației generale sau a sportivilor cu ECG.³² Indiferent de meritul științific, mulți sportivi tineri sunt supuși screening-ului cu ECG și sunt detectate anomalii.

Screeningul sportivilor cu sau fără ECG poate detecta o multitudine de „probleme” CV. Sportivii de anduranță bine antrenați au o frecvență cardiacă lentă și un SV mare, care pot produce sufluuri normale ale fluxului pulmonar la sportivii tineri, mai ales dacă sportivul este examinat în decubit dorsal atunci când volumul sanguin central este extins. Astfel de murmurele dispar de obicei atunci când sportivul stă. Sportivii mai în vârstă cu scleroză aortică nesemnificativă hemodinamic pot prezenta suflu de flux aortic. Sportivii pot avea, de asemenea, dovezi la ECG de hipertrofie biatrială, LVH, bloc incomplet de ramură dreaptă, anomalii ale undei ST-T și anomalii de conducere.³³ Cele mai multe dintre aceste anomalii apar la sportivii de anduranță supuși unei intensități intense.

antrenament. Astfel de modificări la sportivii antrenați de forță sau la sportivii de anduranță cu volume scăzute de antrenament ar trebui să ridice suspiciunea unei probleme cardiace.

Majoritatea anomaliilor CV găsite la screening sunt variante ale normalului, iar cele mai multe pot fi înlăturate printr-o simplă examinare clinică și revizuire a ECG, procedurile imagistice cardiace fiind folosite pentru a elimina orice îndoială reziduală. Unele familii și sportivi au o îngrijorare continuă odată ce este identificată o anomalie de screening, așa că revenirea sportivului și a familiei în 3 până la 6 luni este uneori utilă, chiar și atunci când nu se găsesc anomalii, pentru a oferi o asigurare suplimentară.

O problemă obișnuită la sportivi cu o anomalie de screening este „diagnostic creep” - descoperirea unei anomalii minore la screening, cum ar fi repolarizarea ECG precoce, care determină un al doilea test de diagnostic, cum ar fi ecocardiografia, care dezvăluie o altă constatare limită, cum ar fi LVH ușoară, care poate determina un alt test de diagnostic, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMN). Uneori, din cauza adaptărilor CV care însoțesc antrenamentul, fiecare studiu de diagnostic dezvăluie o anomalie limită suplimentară, făcând astfel dificil pentru un clinician să declare sportivul „normal”. Anomaliile de screening, mai ales dacă anormale limită, ar trebui judecate cu mai puțină îngrijorare decât anomaliile certe găsite la sportivi simptomatici, deoarece anomaliile de screening vor reprezenta cel mai frecvent variante normale.

Plângeri cardiovasculare la sportivi

Sportivii sunt sensibili la modificări ale ființei lor fizice și ale performanței la exerciții fizice și sunt mai susceptibili de a observa anomalii CV precoce din cauza cerințelor CV ale antrenamentului și competiției. Pe de altă parte, unii sportivi, excesiv de preocupați de orice le poate afecta performanța, caută evaluarea senzațiilor normale ale corpului, cum ar fi durerile musculare produse de noile regimuri de antrenament. Cu toate acestea, posibilele plângeri CV la sportivi ar trebui să provoace o îngrijorare mai mare decât anomaliile limită găsite la screening și astfel de plângeri necesită o evaluare atentă cu tehnici adecvate pentru diagnosticul diferențial.

Durerea toracică este o plângere frecventă la sportivi tineri și bătrâni, posibil pentru că importanța durerii toracice este subliniată în populația generală și pentru că sportivi sunt din ce în ce mai preocupați de posibilele riscuri asociate cu exercițiile fizice. Disconfortul toracic la sportivi nu ar trebui niciodată eliminat în mod sumar. Durerea toracică la efort poate fi primul semn al unor boli cardiace importante, inclusiv cardiomiopatie hipertrofică, origine anormală a arterei coronare sau ateroscleroza arterei coronare, dar mai multe aspecte sunt relevante în special pentru sportivi. Determinarea duratei durerii în piept este importantă în măsura în care mulți sportivi experimentează dureri toracice de moment. Senzația de durere momentană în piept poate însoți bătăile atriale sau ventriculare premature, posibil pentru că contracția împotriva valvelor AV închise produce o senzație momentană de plinătate toracică. Durerea momentană în piept cu mișcare poate fi, de asemenea, legată la sportivi de problemele musculare și articulare. Relația dintre durerea toracică și exercițiile recente de rezistență care implică mușchii pieptului, cum ar fi flotările și pressurile pe bancă, este de asemenea importantă, deoarece un astfel de antrenament este o cauză frecventă a disconfortului toracic la sportivi. Unii sportivi care au murit cu artere coronariene anormale au avut rezultate normale ale testelor de efort³⁴, indicând astfel importanța urmăririi antrenamentului la sportivi dacă simptomele sunt îngrijorătoare, chiar și atunci când rezultatele testelor inițiale sunt normale. O astfel de abordare diferă în mod distinct de ceea ce recomandăm sportivilor asimptomatici cu rezultate ale testelor limită.

Sincopa vasovagală, cunoscută și sub denumirea de sincopă mediată neuronal, este frecventă la sportivi bine antrenați – probabil din cauza bradicardiei lor de repaus și a

capacității venoase mari, care permite sechestrarea unor cantități mari de sânge atunci când sportivul este vertical și nemișcat. sincopa apare cel mai adesea la sportivi imediat după efort, în special la întreruperea bruscă a efortului. Această entitate comună, cunoscută sub numele de „sincopă postexerțională”, este benignă și poate fi gestionată frecvent prin predarea tehnicilor de evitare a atletului. Cea mai importantă tehnică de evitare este ca sportivul să se miște în continuare după efort, astfel încât pompa musculară din partea inferioară a picioarelor să continue să readucă sângele în circulația sistemică. Problema cheie în evaluarea sincopei la sportivi este dacă sincopa a apărut în timpul efortului. Sincopa în repaus sau imediat după efort în condiții compatibile cu sincopa vasovagală sau sincopa posturală se datorează de obicei acestor afecțiuni. În schimb, sincopa în timpul efortului ar trebui să determine o căutare atentă a unor probleme mai grave, inclusiv cardiomiopatie hipertrofică, stenoză aortică (SA), aritmie cardiacă sau artere coronare anormale.³⁵

DETERMINAREA ELIGIBILITĂȚII ATLETICE

Cea de-a 36-a Conferință de la Bethesda a oferit linii directoare pentru determinarea eligibilității pentru competiție la sportivi.³⁶ Ghidurile sunt în mod necesar restrictive, deoarece sunt utilizate de o mare varietate de clinicieni, mulți dintre ei nu vor avea calificări sau experiență specială în evaluarea sportivilor. Cu toate acestea, pe măsură ce clinicienii dobândesc mai multă experiență în evaluarea sportivilor cu variante minore ale bolii CV, multe dintre aceste ghiduri vor fi probabil considerate în cele din urmă ca fiind excesiv de restrictive. De exemplu, recomandarea pentru restricția athletică la sportivii cu sindrom QT lung³⁷ și pentru sportivii cu defibrilatoare³⁸ a fost contestată ca fiind excesiv de limitativă. În prezent, totuși, aceste linii directoare reprezintă cea mai bună opinie consensuală disponibilă cu privire la modul de consiliere a sportivilor cu privire la riscul lor legat de competiție.

Folosim aceste ghiduri ca bază pentru majoritatea recomandărilor noastre, dar modificăm decizia finală în funcție de mai mulți factori, inclusiv percepția noastră asupra riscului sportivului, având în vedere severitatea leziunii și simptomele, importanța participării pentru sănătatea mintală a sportivului, pericolul pentru alții și dorința sportivului și a familiei de a împărtăși riscul în luarea deciziei. Diagnosticul, riscul asociat și baza oricăror recomandări necesită, de asemenea, discuții, dacă sportivul este de acord, cu alte persoane cheie, cum ar fi părinții, administratorii de școală sau de echipă, antrenori, antrenori sportivi și agenți de afaceri. Folosim o abordare similară de luare a deciziilor cu sportivii mai în vârstă, deși aceștia au, de obicei, o capacitate mai mare de a înțelege și de a-și asuma riscul personal.

CONSULTAREA ATLEȚILOR ADULȚI CU BOLĂ CARDIOVASCULARĂ ATEROSCLEROZĂ

Exercițiul intens crește riscul de MSC și IAM la adulții cu ASCVD ocultă, iar riscul crescut cu exercițiul este probabil și mai mare la persoanele cu boală diagnosticată.³⁹ Cu toate acestea, mulți adulți cu ASCVD doresc să se întoarcă la competiția athletică activă, adesea în evenimente solicitante de duranță, cum ar fi alergarea maraton sau ciclismul pe distanțe lungi. Tehnicile imagistice, cum ar fi scanarea pentru calcificarea arterei coronare, au extins

detectarea bolilor asimptomatice și presimptomatice. Toți sportivii cu ASCVD au nevoie de o explicație conform căreia exercițiile fizice intense își măresc în mod acut riscul CV și că cantități mai mici de exerciții oferă probabil la fel de mult beneficiu medical. În ciuda unor astfel de discuții, mulți astfel de sportivi doresc să se întoarcă la competiții sau la antrenamentele intense. Stabilitatea plăcii poate crește odată cu scăderea conținutului de lipide al plăcii⁴⁰; dovezile arată, de asemenea, că cea mai mare parte a regresiei plăcii se produce în decurs de 2 ani de la scăderea agresivă a lipidelor.⁴¹ În consecință, la sportivii care doresc cu tărie să revină la competiție, recomandăm 2 ani de tratament agresiv cu lipide cu scopul de a obține cele mai scăzute niveluri posibile de lipide serice înainte de a reveni la competiție. De asemenea, subliniem importanța controlului tensiunii arteriale și a evitării tutunului, precum și necesitatea de a raporta simptomele care pot indica progresia bolii. Această abordare permite sportivului să aibă speranța unei competiții ulterioare, dar îl ajută și să-l motiveze să adere la strategiile de reducere a riscurilor.

Sportivii adulți care primesc tratament hipolipemiant sau antihipertensiv întreabă ocazional dacă medicamentele lor ar trebui oprite înainte de competiția athletică de anduranță. Încurajăm sportivii să continue aspirina și alte medicamente antiagregante plachetare, presupunând că acestea pot ajuta la evitarea unui eveniment cardiac acut în cazul în care apare perturbarea plăcii. Continuăm terapia cu un agent beta-blocant adrenergic pentru a evita creșterea activității adrenergice care apare atunci când utilizarea acestor medicamente este întreruptă brusc. În general, întrerupem medicamentele antihipertensive în ziua evenimentului athletic deoarece exercițiile fizice reduc acut tensiunea arterială și dorim să evităm să facem sportul mai hipotensiv după efort. Întrerupem administrarea de statine cu 5 până la 7 zile înainte de competiția athletică de anduranță. Statinele măresc creșterea creatinkinazei (CK) care apare în timpul efortului⁴², iar efectele combinate ale statinelor și exercițiul ar putea duce la rabdomioliză.

BOALA DE VALVĂ LA ATLETI

Boala valvulară la sportivi ar trebui gestionată conform principiilor pentru populația non-atletică, deși mai multe aspecte merită remarcate.⁴³

Sportivii cu dovezi ecocardiografice de SA critică ar trebui să fie supuși unei evaluări atentă pentru simptome și a unui test de efort maxim, care simulează cât mai aproape posibil antrenamentul și competiția tipică a sportivului.⁴³ Mulți sportivi adulți cu SA critică ignoră dispneea importantă la începutul exercițiului, deoarece se disipează în 5 până la 10 minute, dar acest lucru indică deseori o stare de urgență.

Sportivii tolerează în general bine regurgitarea aortică (RA), probabil pentru că HR crescută în timpul efortului scade diastola și fluxul regurgitant.⁴³ În consecință, restrângem rareori competiția athletică în ciuda RA severă, cu excepția cazului în care există dovezi de deteriorare ventriculară. De asemenea, rareori restricționăm exercițiile de rezistență în acest grup, în ciuda îngrijorării că acest tip de exerciții crește regurgitarea, deoarece nicio dată din cunoștințele noastre nu indică beneficiul unei astfel de restricții.

Există o mare îngrijorare în ceea ce privește exercițiul și disecția aortică la sportivii cu valvă aortică bicuspidă (BAV), iar unii clinicieni au limitat participarea la acest grup din cauza îngrijorării că atletismul va contribui la dilatarea aortei.⁴³ Având în vedere prevalența unei valve BAV la aproximativ 1% din populație și raritatea activității de disecție aortică fără tineri, nu facem disecție aortică tânără. diametrul este mai mare de 45 mm, dar evaluăm atletii anual cu o dimensiune aortică de 40 până la 45 mm. Sportivii care au o valvă BAV ar trebui să fie supuși unei forme de imagistică pentru a determina dimensiunile aortei ascendente proximale în momentul diagnosticării și apoi ar trebui să fie monitorizați prin imagistică în serie în timpul anilor de participare la sporturi competitive. Nu există un interval de timp standard pentru imagistica repetată a sportivilor cu valve BAV, dar unii factori pot ajuta la această decizie, inclusiv dimensiunea rădăcinii aortice la diagnostic și istoricul familial de aortopatie.

„ENZIME CARDIAC” ELEVATATE LA ATLETI

Troponina cardiacă T și I (cTnT și cTnI) sunt utilizate ca markeri ai necrozei miocardice, dar creșterile de cTnT apar la sportivi în urma unui efort prelungit, cum ar fi o alergare maraton,⁴⁴ și chiar după o alergare scurtă intensă pe banda de alergare care durează doar 30 de minute (Fig. 79-5). CK (CK-MB) raportat la sportivii de anduranță în anii 1980.⁴⁶ Ulterior, s-a documentat că sportivii de anduranță au concentrații crescute de CK-MB și celulele satelit în mușchii picioarelor. Această observație a condus la teoria că nivelul crescut de CK-MB după exercițiu a rezultat din capacitatea celulelor satelit de a produce CK-MB. CK-MB din celulele satelit este eliberată atunci când celulele satelit în sine sunt deteriorate în timpul exercițiului.⁴⁶ Concentrații crescute de troponine cardiace nu au fost documentate în mușchiul scheletic al

0,8-1

0,6

0,4-

0,2

a>

0,1

— 0,08 I-

0,06 o

0,04

0,02

FIGURA 79-5 Valorile cTnT obținute la 30 de minute după ce acești 72 de alergători au finalizat Maratonul de la Londra din 2002 sau 2003 (o cursă de picior de 42 km). Nivelul AMI pentru acest test a fost stabilit la mai mult de 0,05 gg/litru. Treizeci și șase la sută dintre alergători au depășit această valoare. (Din Shave RE, Whyte GP, George K și colab.: Exercițiile prelungite trebuie luate în considerare alături de simptomele tipice ale infarctului miocardic acut atunci când se evaluează creșterile troponinei T cardiace. Heart 91:1219, 2005.)

sportivii din cunoștințele noastre, dar nivelurile sanguine crescute de cTnT au apărut la pacienții cu boală a mușchilor scheletici.⁴⁷ Indiferent de originea cTn crescută, clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că sportivi de anduranță pot avea niveluri crescute de cTn după efort și că diagnosticul unui eveniment acut la un atlet necesită dovezi fie de confirmare a simptomatologiei cardiace, fie sub formă de simptome ecografice, ecografice sau de confirmare. leziuni miocardice.⁴⁴

POSSIBILE FIBROZA MIOCARDICA LA ATLETI

Pe de altă parte, aceste creșteri ale cTnT pot să nu fie total benigne. Cel puțin trei studii au detectat prezența intensificării tardive cu gadoliniu (LGE) cu RMN cardiac la 12% până la 50% dintre sportivi veterani de anduranță.⁴⁸ Sportivii cu LGE s-au antrenat pentru o mare parte din viața lor și au avut dimensiuni cardiace mai mari decât au avut sportivi de comparație. Volumul LGE a fost mic și adesea situat în apropierea locurilor de inserție a ventriculului drept, sugerând astfel stresul mecanic ca cauză. Prezența LGE ridică posibilitatea ca antrenamentul prelungit să producă fibroză miocardică, dar această posibilitate necesită un studiu mai amplu pentru confirmare și pentru a determina semnificația acesteia.

CONCLUZIE

Clinicienii CV au nevoie de cunoștințe de lucru despre fiziologia exercițiilor, adaptările CV la antrenamentul și riscurile și beneficiile exercițiilor pentru a consilia și a evalua în mod corespunzător pacienții activi. Medicii ar trebui să se străduiască să evite reacțiile exagerate la constatările limită detectate la screeningul CV al sportivilor asimptomatici, precum și să evite ignorarea posibilelor simptome cardiace la indivizii activi. Cardiologia sportivă se conturează ca o subspecialitate a cardiologiei, dar cardiologii generali se pot ocupa de multe dintre problemele și întrebările de management în mod adecvat dacă înțeleg adaptările CV la exerciții și cele mai frecvente condiții patologice care afectează pacienții sportivi.

Referințe

Răspunsul cardiovascular la exerciții și antrenament

Thompson PD: D. Bruce Dill Historical Lecture. Concepte istorice ale inimii atletului. Med Sci Sports Exerc 36:363, 2004.

O'Keefe JH, Lavie CJ: Aleargă pentru viața ta... cu o viteză confortabilă și nu prea departe. Heart 99:516, 2013.

Thompson PD: Prescrierea și interzicerea exercițiilor pentru pacienții cu boală coronariană. Circulație 112:2354, 2005.

Baggish AL, Wood MJ: Inima atletului și îngrijirea cardiovasculară a sportivului: Actualizare științifică și clinică. Circulație 123:2723, 2011.

Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ: Circulația coronariană în antrenamentul fizic. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302:H10, 2012.

Noseworthy PA, Weiner R, Kim J și colab.: Model de repolarizare timpurie la sportivii competitivi: corelații clinice și efectele antrenamentului cu exerciții. Circ Aritmie Electrophysiol 4:432,

2011.

Iskandar A, Thompson PD: O meta-analiză a dimensiunii rădăcinii aortice la sportivii de elită. Tiraj 127:791, 2013.

Weiner RB, Baggish AL: Remodelarea cardiacă indusă de efort. Prog Cardiovasc Dis 54:380, 2012.

Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A și colab: Limita superioară a hipertrofiei cardiace fiziologice la sportivii de elită foarte antrenați. N Engl J Med 324:295, 1991.

Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ: Dilatarea fiziologică a cavității ventriculare stângi la sportivii de elită. Ann Intern Med 130:23, 1999.

Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M: Reducerea grosimii peretelui ventricular stâng după decondiționare la sportivii olimpici foarte antrenați. Br Heart J 69:125, 1993.

Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, et al: Remodeling of left ventricular hypertrophy in the elite athletes after long-term deconditioning. Circulation 105:944, 2002.

Weiner RB, Wang F, Berkstresser B și colab: Regresia hipertrofiei ventriculare stângi concentrice induse de efort în „zona gri” în timpul deantrenamentului prescris. J Am Coll Cardiol 59:1992, 2012.

Activitatea fizică și riscul cardiovascular

Shiroma EJ, Lee IM: Activitatea fizică și sănătatea cardiovasculară: Lecții învățate din studii epidemiologice în funcție de vârstă, sex și rasă/etnie. Circulație 122:743, 2010.

Thompson PD, Buchner D, Pina IL și colab.: Exercițiu și activitate fizică în prevenirea și tratamentul bolii cardiovasculare aterosclerotice: o declarație a Consiliului pentru cardiologie clinică (Subcomitetul pentru exercițiu, reabilitare și prevenire) și Consiliul

pentru nutriție, activitate fizică și metabolism (Subcomitet pentru activitate fizică). Circulation 107:3109, 2003.

Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B și colab.: Răspunsul acut versus răspunsul cronic la efort. Med Sci Sports Exerc 33:S438, 2001.

Riscurile cardiovasculare ale efortului

Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ și colab.: Exerciții și evenimente cardiovasculare acute care pun riscurile în perspectivă: o declarație științifică a Consiliului American Heart Association pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism și Consiliul pentru Cardiologie Clinică. Circulație 115:2358, 2007.

Koch LG, Britton SL, Wisloff U: Un sistem model de șobolan pentru a studia riscurile complexe ale bolilor, fitness-ul, îmbătrânirea și longevitatea. Trends Cardiovasc Med 22:29, 2012.

Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS și colab.: Moarte subită la tinerii sportivi de competiție: Analiza deceselor din 1866 în Statele Unite, 1980-2006. Circulație 119:1085, 2009.

Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, et al: Moartea sportivă netraumatică la sportivii de liceu și colegiu. Med Sci Sports Exerc 27:641, 1995.

Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al: Moarte subită la tinerii sportivi de competiție. Profiluri clinice, demografice și patologice. JAMA 276:199, 1996.

Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al: Activitatea sportivă crește riscul de moarte subită la adolescenți și adulții tineri? J Am Coll Cardiol 42:1959, 2003.

Thiene G, Nava A, Corrado D și colab.: Cardiomiopatie ventriculară dreaptă și moarte subită la tineri. N Engl J Med 318:129, 1988.

Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, et al: Stop cardiac în timpul curselor de alergare pe distanțe lungi. N Engl J Med 366:130, 2012.

Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA: Incidența morții subite cardiace la sportivii asociației atletice colegiale naționale. Circulație 123:1594, 2011.

Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ și colab.: Recomandări și considerații legate de screening-ul de pregătire pentru anomalii cardiovasculare la sportivii de competiție: actualizare 2007: O declarație științifică a Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism: aprobat de Fundația Colegiului American de Cardiologie. Circulație 115:1643, 2007.

Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH și colab.: Screeningul pre-participare cardiovascular al tinerilor sportivi de competiție pentru prevenirea morții subite: propunere pentru un protocol european comun. Declarație de consens a Grupului de studiu de cardiologie sportivă a Grupului de lucru de reabilitare cardiacă și fiziologie a exercițiului și a Grupului

de lucru de boli miocardice și pericardice al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 26:516,

2005.

Hamilton B, Levine BD, Thompson PD și colab.: Dezbateri: provocări în cardiologia sportului; Abordări americane versus europene. Br J Sports Med 46(Suppl 1):i9, 2012.

Corrado D, Basso C, Pavei A, et al: Tendințe în moartea subită cardiovasculară la tinerii sportivi de competiție după implementarea unui program de screening de pregătire. JAMA 296:1593,

2006.

Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, și colab: Comparația experiențelor din SUA și Italia cu decesele cardiace subite la tinerii sportivi de competiție și implicațiile pentru strategiile de screening de pregătire. Am J Cardiol 104:276, 2009.

Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D și colab.: Screening electrocardiografic obligatoriu al sportivilor pentru a le reduce riscul de moarte subită fapt dovedit sau dorință? J Am Coll Cardiol 57:1291, 2011.

Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, et al: Screening pentru moartea subita cardiaca la tineri: Raport de la un grup de lucru National Heart, Lung, and Blood Institute. Tiraj 123:1911, 2011.

Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, et al: Constatări electrocardiografice normale: Recunoașterea adaptărilor fiziologice la sportivi. Br J Sports Med 47:125, 2013.

Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G: Profilul clinic al anomaliilor congenitale ale arterei coronare cu origine din sinusul aortic greșit care duce la moarte subită la tinerii sportivi de competiție. J Am Coll Cardiol 1493, 2000.

Hastings JL, Levine BD: Sincopa la pacientul athletic. Prog Cardiovasc Dis 4:438, 2012.

Determinarea eligibilității pentru activitatea sportivă

Recomandări de eligibilitate pentru cea de-a 36-a Conferință de la Bethesda pentru sportivi de competiție cu anomalii cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 45:1312, 2013.

Johnson JN, Ackerman MJ: Participarea la sporturi de competiție la sportivii cu sindrom QT lung congenital. JAMA 308:764, 2012.

Lampert R: Evaluarea și managementul aritmiei la pacientul athletic. Prog Cardio-vasc Dis 54:423, 2012.

Parker MW, Thompson PD: Evaluarea și managementul aterosclerozei la pacientul athletic. Prog Cardiovasc Dis 54:416, 2012.

Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P: Imagistica anatomică și funcțională non-invazivă a inflamației vasculare și a plăcii instabile. Eur Heart J 33:1309, 2012.

Zhao XQ, Dong L, Hatsukami T și colab.: Imagistica RM a compoziției plăcii carotide în timpul terapiei de scădere a lipidelor: o evaluare prospectivă a efectului și a cursului de timp. JACC Cardiovasc Imaging 4:977, 2011.

Managementul cardiovascular la sportivi

Thompson PD, Parker B: Statine, exerciții fizice și antrenament. J Am Coll Cardiol 62:715, 2013.

Parker MW, Thompson PD: Exercițiul în boala cardiacă valvulară: Riscuri și beneficii. Prog Cardiovasc Dis 53:437, 2011.

Shave R, Baggish A, George K și colab.: creșterea troponinei cardiace induse de efort: dovezi, mecanisme și implicații. J Am Coll Cardiol 56:169, 2010.

Shave R, Ross P, Low D și colab.: Troponina I cardiacă este eliberată în urma exercițiilor de scurtă durată de mare intensitate la oameni sănătoși. Int J Cardiol 145:337, 2010.

Thompson PD, Venero CV: O istorie a rapoartelor medicale despre Maratonul Boston: 112 ani și încă în curs. Med Sci Sports Exercice 41:1341, 2009.

Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, și colab: Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increase circulating concentrations of cardiac troponin T. J Am Coll Cardiol 58:1819, 2011.

La Gerche A: Exercițiile intensive de anduranță pot provoca leziuni miocardice și fibroză? Curr Sports Med Rep 12:1, 2013.

Anestezie și chirurgie noncardiacă la pacienții cu boli cardiace

Lee A. Fleisher și Joshua A. Beckman

EVALUAREA RISCULUI, 1779

Boala cardiacă ischemică, 1779

Hipertensiune arterială, 1780

Insuficiență cardiacă, 1780

BOALA VALVULARĂ DE INIMA, 1781

BOLI CONGENITALE DE INIMA

LA ADULTI, 1781

ARITMI, 1781

DECIZIA DE A TREBUIE

TESTE DE DIAGNOSTIC, 1782

TESTE PENTRU ÎMBUNĂȚIREA IDENTIFICĂRII ȘI DEFINIȚIEI BOLII
CARDIOVASCULARE, 1784

PREZENTARE GENERALĂ A ANESTEZEI PENTRU

PACIENȚI CARDIACI

SUPRAVAT NONCARDIAC

CHIRURGIE, 1785

Anestezie spinală și epidurală, 1786

Îngrijire anestezie monitorizată, 1786

Hemodinamica intraoperatorie și

Ischemia miocardică, 1786

MANAGEMENTUL POSTOPERATORII, 1786

Prezentare generală a răspunsului postoperator la

Chirurgie, 1786

Postoperator intensiv

Care, 1786

Managementul durerii postoperatorii, 1787 SUPRAVEGHEREA ȘI IMPLICAȚIILE
COMPLICAȚILOR CARDIACE PERIOPERATIVE, 1787

STRATEGII DE REDUCERE A RISCULUI CARDIAC ASOCIAT CHIRURGIEI NONCARDIACĂ,
1788

Revascularizare chirurgicală, 1788 Intervenții farmacologice, 1789 Intervenții
nonfarmacologice, 1791

REFERINȚE, 1791

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară reprezintă o preocupare specială la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute (sau cu factori de risc pentru) care sunt supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. Costul leziunii miocardice perioperatorii se adaugă substanțial la cheltuielile totale pentru îngrijirea sănătății, cu o durată medie crescută de ședere (LOS) de 6,8 zile pentru pacienții cu leziune ischemică miocardică perioperatorie. Complicațiile cardiovasculare perioperatorii nu afectează doar perioada imediată, ci pot influența și rezultatul în anii următori. Baza de dovezi pentru gestionarea pacienților cu boli cardiovasculare în contextul intervenției chirurgicale noncardiace a crescut în ultimele decenii, începând cu identificarea celor cu cel mai mare risc și trecând la studii randomizate pentru a identifica strategii de reducere a complicațiilor cardiovasculare perioperatorii. Orientările oferă informații pentru gestionarea pacienților cu risc ridicat și difuzează cele mai bune practici. Într-adevăr, în ultimul deceniu, ratele mortalității pentru toate intervențiile chirurgicale majore au scăzut în paralel cu implementarea acestor practici.¹ Acest capitol încearcă să distileze aceste informații prin încorporarea ghidurilor disponibile de la Fundația American College of Cardiology (ACCF)/American Heart Association (AHA) și de la Societatea Europeană de Cardiologie (ESC).^{2,3}

(O actualizare a acestui ghid este disponibilă online la ExpertConsult.)

În plus, există controverse în ceea ce privește cercetările efectuate la Universitatea Erasmus de Don Poldermans (studiile DECREASE [Evaluarea Riscului Cardiac Ecocardiografic Olandez Aplicarea Ecocardiografiei de Stres]), în care o comisie de investigație a constatat deficiențe grave în procedura utilizată pentru înregistrarea consimțământului pacientului, transmiterea publicațiilor bazate pe colectarea de date științifice neexacte și inexacte. (http://www.erasmusmc.nl/5663/135857/3675250/3706798/Integrity_report_2012-10.pdf?lang=en. Accesat la 8 decembrie 2012). Am inclus aceste studii pentru a fi complete, dar importanța lor în ceea ce privește luarea deciziilor clinice ar trebui să ia în considerare întrebările referitoare la calitatea datelor și faptul că comitetul de ghiduri nu a inclus încă această preocupare în noile recomandări.

EVALUAREA RISCULUI

O mare parte din studiul contemporan al riscului cardiac perioperator s-a concentrat pe dezvoltarea indicilor de risc clinic. Cel mai utilizat indice a fost dezvoltat într-un studiu pe 4315 pacienți cu vârsta de 50 de ani sau mai mult supuși unor proceduri majore electiv noncardiace într-un spital didactic terțiar. Indicele include șase predictorii independenți ai complicațiilor într-un indice de risc cardiac (RCRI) revizuit: tip de intervenție chirurgicală cu risc ridicat, istoric de boală cardiacă ischemică, istoric de insuficiență cardiacă congestivă, istoric de boală cerebrovasculară, tratament preoperator cu insulină și concentrație preoperatorie a creatininei serice mai mare de 2,0 mg/dL. Rata complicațiilor

cardiace crește odată cu creșterea numărului acestor factori de risc. Pacienții sunt stratificați în risc cardiovascular scăzut, intermediar sau ridicat pe baza faptului că au 0, 1 până la 2 sau 3 sau mai mulți factori incluși în RCRI, respectiv. RCRI a devenit instrumentul standard pentru evaluarea probabilității riscului cardiac perioperator la un individ dat și servește la direcționarea deciziei de a efectua teste cardiovasculare și de a implementa protocoale de management perioperator. RCRI a fost validat în populațiile de chirurgie vasculară și este utilizat pentru a prezice rezultatul pe termen lung și calitatea vieții, deși un grup a susținut includerea vârstei ca factor de risc. Un alt indice de risc a fost dezvoltat din baza de date a Programului Național de Îmbunătățire a Calității Chirurgicale din 2007 a Colegiului American de Chirurgii.⁴ Din 211.410 pacienți, infarctul miocardic (IM) perioperator sau stopul cardiac s-au dezvoltat în 1371 (0,65%). Analiza de regresie logistică multivariată a identificat cinci predictorii ai IM perioperator sau stop cardiac: tipul de intervenție chirurgicală, starea funcțională dependentă, nivelul anormal al creatininei, clasa Societății Americane de Anestezisti și creșterea vârstei.

Boala cardiacă ischemică

Numeroase puncte de intrare duc la evaluarea pacienților înainte de a fi supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. Medicii primari sau cardiologii pot examina astfel de pacienți. Cu toate acestea, mulți pacienți sunt evaluați numai imediat înainte de operație de către chirurg sau anestezist. Stresul legat de intervenția chirurgicală noncardică poate crește frecvența cardiacă (HR) preoperator, ceea ce este asociat cu o incidență ridicată a ischemiei miocardice simptomatice și asimptomatice. Prin urmare, evaluarea clinică preoperatorie a pacienților poate identifica boala coronariană (CAD) stabilă sau instabilă. Pacienții cu manifestări acute de CAD, cum ar fi angina instabilă sau insuficiența cardiacă decompensată de origine ischemică, prezintă un risc ridicat pentru dezvoltarea decompensării ulterioare sau a necrozei miocardice și a decesului în perioada perioperatorie. Astfel de pacienți necesită în mod clar o evaluare suplimentară

și stabilizarea medicală. Dacă chirurgia noncardică este cu adevărat o urgență, mai multe serii de cazuri mai vechi au arătat că contrapulsarea cu balon intra-aortic poate oferi protecție miocardică pe termen scurt, dincolo de cea oferită de terapia medicală maximă, deși această măsură este rar utilizată astăzi.

Dacă pacientul nu prezintă simptome instabile, identificarea CAD stabilă cunoscută sau simptomatică sau a factorilor de risc pentru CAD poate ghida evaluarea diagnostică ulterioară sau modificări în managementul perioperator. Pentru a determina amploarea evaluării preoperatorii, este important să nu se efectueze testarea decât dacă rezultatele vor afecta managementul perioperator. Astfel de schimbări în management includ anularea intervenției chirurgicale în cazul în care raportul risc-beneficiu este prohibitiv, întârzierea intervenției chirurgicale pentru management medical suplimentar, intervenții coronariene înainte de operație, utilizarea unei unități de terapie intensivă (UTI) și modificări în monitorizare. După cum s-a discutat mai târziu, datele actuale contestă beneficiul revascularizării coronariene preoperatorii, constatări care pot limita necesitatea unor teste extinse.

Pacienții cu angină stabilă reprezintă un continuum de la angină ușoară cu efort extrem până la dispnee cu angină după ce au urcat câteva scări. Pacienții care manifestă angina pectorală numai după exerciții fizice intense nu prezintă adesea semne de disfuncție ventriculară stângă și, în general, pot fi stabiliizați cu terapie medicală adecvată - în special tratament cu aspirină, agenți beta-blocante adrenergice și statine. În schimb, pacienții cu dispnee la efort ușor ar fi expuși unui risc crescut de a dezvolta disfuncție ventriculară perioperatorie, ischemie miocardică și posibil IM. Astfel de pacienți au o probabilitate mare de a avea CAD extinsă și justifică luarea în considerare a monitorizării suplimentare sau a testelor cardiovasculare, în funcție de procedura chirurgicală, factorii instituționali și rezultatele evaluării anterioare.

În mod tradițional, evaluarea riscului coronarian asociat cu intervenția chirurgicală noncardică la pacienții cu infarct miocardic anterior sa bazat pe intervalul de timp dintre infarct miocardic și intervenție chirurgicală. Studii multiple au demonstrat o incidență crescută a reinfarctului după o intervenție chirurgicală non-cardiacă dacă IM anterior a apărut în decurs de 6 luni de la operație. Îmbunătățirile în îngrijirea perioperatorie au scurtat acest interval de timp, dar aceste criterii au mai puțină relevanță în era actuală a agenților trombolitici, a revascularizării percutanate primare și a stratificării de rutină a riscului coronarian după IM acut. Deși unii pacienți după un IM recent pot continua să aibă miocard cu risc de ischemie și infarct ulterioare, majoritatea pacienților din Statele Unite vor fi evaluați și revascularizați stenoza coronariană critică atunci când este cazul și ar trebui să primească terapie medicală maximă. Grupul de lucru AHA/ACC pentru evaluarea perioperatorie a pacientului cardiac supus unei intervenții chirurgicale noncardiace a sugerat că pacienții cu cel mai mare risc sunt cei în decurs de 30 de zile de infarct miocardic, timp în care au loc vindecarea plăcii și a miocardului. După această perioadă, stratificarea riscului se bazează pe caracteristicile bolii (adică cei cu ischemie activă au cel mai mare risc). Cu toate acestea, un studiu folosind date administrative din California a demonstrat că rata morbidității și mortalității cardiace perioperatorii a rămas crescută timp de cel puțin 60 de zile după un infarct miocardic.⁴³

Hipertensiune arterială

În anii 1970, o serie de studii de caz au schimbat ideea dominantă că utilizarea agenților antihipertensivi ar trebui întreruptă înainte de operație. Rapoartele au sugerat că hipertensiunea arterială slab controlată a fost asociată cu răspunsuri hemodinamice nefavorabile și că agenții antihipertensivi ar trebui continuați perioperator. Cu toate acestea, mai multe studii prospective mari nu au putut stabili hipertensiunea ușoară până la moderată ca un predictor independent al complicațiilor cardiace postoperatorii, cum ar fi moartea cardiacă, IM postoperator, insuficiența cardiacă sau aritmiile. Prin urmare, abordarea pacienților cu hipertensiune arterială se bazează în mare parte pe strategiile de management din literatura non-chirurgicală.

O criză de hipertensiune în perioada postoperatorie - definită ca tensiune arterială diastolică (TA) mai mare de 120 mm Hg și dovezi clinice de afectare iminentă sau reală a organelor terminale - prezintă un risc clar pentru IM și accidente cerebrovasculare.

Criteriile de diagnostic includ edem papilar sau alte dovezi de creștere a presiunii intracraniene, ischemie miocardică sau insuficiență renală acută. Precipitatorii crizelor hipertensive includ preeclampsia sau eclampsia, feocromocitomul, întreruperea bruscă a terapiei cu clonidină înainte de intervenția chirurgicală, utilizarea cronică a inhibitorilor de monoaminooxidază cu sau fără medicamente simpatomimetice și întreruperea accidentală a terapiei antihipertensive.

Hipertensiunea cronică poate predispute pacienții la ischemie miocardică perioperatorie, deoarece acești pacienți au mai frecvent CAD concomitent. Studiile clinice recente au dat concluzii mixte cu privire la relevanța hipertensiunii arteriale pentru rezultatele perioperatorii. O evaluare retrospectivă a 2462 de pacienți supuși intervenției chirurgicale vasculare a arătat că adăugarea hipertensiunii arteriale la un model de predicție a riscului a îmbunătățit capacitatea sa de prognostic.⁵ În schimb, în studiul POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) de blocare beta-adrenergică, 62% dintre cei 8351 de subiecți aveau hipertensiune arterială cronică, dar nu era un predictor al decesului sau hipertensiunea cronică postoperatorie⁶. TA preoperatorie a pacienților hipertensivi cu boală vasculară periferică și coronariană cunoscută trebuie monitorizată și controlată.

Dacă pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată ar trebui considerați cu un risc mai mare de ischemie miocardică perioperatorie rămâne incert. În general, intervenția chirurgicală nu trebuie amânată sau anulată la pacienții altfel necomplicați cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Medicamentele antihipertensive trebuie continuate perioperator, iar TA trebuie menținută aproape de nivelurile preoperatorii pentru a reduce riscul de ischemie miocardică. La pacienții cu hipertensiune arterială mai severă, cum ar fi o TA diastolică mai mare de 110 mm Hg, beneficiile potențiale ale amânării intervenției chirurgicale pentru optimizarea medicamentelor antihipertensive trebuie cântărite în raport cu riscul asociat cu întârzierea procedurii chirurgicale. Cu agenți intravenoși cu acțiune rapidă, TA poate fi de obicei controlată în câteva ore. Așa cum este menționat în ghidurile ACCF/AHA (denumite în continuare ghiduri), Weksler și colegii au studiat 989 de pacienți cu hipertensiune cronică care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale din motive noncardiace, cu o TA diastolică între 110 și 130 mm Hg și fără infarct miocardic anterior, insuficiență anginală instabilă sau severă, hipertensiune pectorală, hipertensiune pectorală stângă, hipertensiune pectorală stângă, hipertensiune arterială revascularizare coronariană anterioară, stenoză aortică, disritmii preoperatorii, defecte de conducere sau accident vascular cerebral. Grupul de control a avut intervenția chirurgicală amânată și a rămas în spital pentru controlul TA, iar pacienții studiului au primit 10 mg de nifedipină administrată intranazal.² Studiul nu a găsit diferențe semnificative statistice în complicațiile postoperatorii, sugerând astfel că acest subgrup de pacienți fără afecțiuni cardiovasculare comorbide manifeste pot continua cu intervenția chirurgicală în ciuda TA crescută în ziua intervenției chirurgicale.

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă este asociată cu morbiditatea cardiacă perioperatorie după intervenția chirurgicală noncardică în aproape toate studiile. Goldman și colegii săi, așa cum sunt citați

în ghid, au identificat un al treilea zgomot cardiac sau semne de insuficiență cardiacă ca prevestind cel mai mare risc perioperator. La pacienții cu semne sau simptome de insuficiență cardiacă care sunt programați pentru o intervenție chirurgicală noncardică, cauzele insuficienței cardiace necesită caracterizare.² Evaluarea preoperatorie ar trebui să urmărească identificarea bolii coronariene, miocardice și/sau valvulare de bază și să evalueze severitatea disfuncției sistolice și diastolice. Hammill și asociații au folosit datele privind declarațiile Medicare pentru a evalua rezultatele pe termen scurt la pacienții cu insuficiență cardiacă, CAD sau niciunul dintre cei care au suferit o intervenție chirurgicală noncardică majoră. Utilizarea codurilor din Clasificarea Internațională a Bolilor, ediția a IX-a, pentru identificarea pacientului nu permite diferențierea între insuficiența cardiacă cu funcție ventriculară stângă conservată sau afectată și, astfel, evaluarea preoperatorie poate influența managementul preoperator dincolo de doar o clasificare cu risc ridicat; în special, această evaluare poate influența managementul fluidului perioperator și al vasopresoarelor.

Tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice decompensate diferă de cel al cardiomiopatiei dilatative și, prin urmare, preoperator.

evaluarea poate influența managementul perioperator; în special, această evaluare poate influența managementul fluidului perioperator și al vasopresoarelor. Cardiomiopatia ischemică este cea mai mare îngrijorare, deoarece pacientul prezintă un risc substanțial pentru dezvoltarea ischemiei ulterioare, care poate duce la necroză miocardică și potențial o spirală descendentă. Un cateter de arteră pulmonară sau ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie (TEE) poate fi de ajutor la astfel de pacienți.

Cardiomiopatia hipertrofică obstrucționată a fost considerată anterior ca o afecțiune cu risc ridicat asociată cu morbiditate perioperatorie ridicată. O revizuire retrospectivă a îngrijirii perioperatorii la 35 de pacienți a sugerat totuși că riscul legat de anestezia generală și intervenția chirurgicală majoră noncardică este scăzut la astfel de pacienți. Acest studiu a sugerat, de asemenea, ca rahianestezia să fie o contraindicație relativă, având în vedere sensibilitatea debitului cardiac la preîncărcare în această afecțiune. Haering și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au studiat 77 de pacienți cu hipertrofie septală asimetrică identificați retrospectiv dintr-o bază de date mare.² Patruzeci la sută dintre pacienți au avut unul sau mai multe evenimente cardiace adverse perioperatorii, inclusiv un pacient care a avut un IM și tahicardie ventriculară care a necesitat cardioversie de urgență. Majoritatea evenimentelor au constat în insuficiență cardiacă congestivă perioperatorie și nu au apărut decese perioperatorii. Spre deosebire de descoperirea din cohorta originală de pacienți, tipul de anestezie nu a fost un factor de risc independent. Factorii de risc independenți importanți pentru un rezultat advers (așa cum se observă în general) au inclus intervenția chirurgicală majoră și creșterea duratei intervenției chirurgicale.

BOALA VALVULARA DE INIMA

(Vezi și capitolul 63)

Stenoza aortică pune pacienții la un risc crescut. Stenoza critică este asociată cu cel mai mare risc de decompensare cardiacă la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale electiv noncardiace. După cum se menționează în ghiduri, Kertai a raportat o rată substanțial mai mare de complicații perioperatorii la pacienții cu stenoză aortică severă decât la cei cu stenoză aortică moderată (31% [5/16] față de 11% [10/92]).^{2,8} Prezența oricăreia dintre triadele clasice de angină, sincopă și insuficiență cardiacă ar trebui să determine pacientul cu o eventuală evaluare sau o eventuală evaluare a insuficienței cardiace. Înlocuire). Mulți pacienți cu stenoză aortică severă sau critică sunt asimptomatici. Pacienții preoperatorii cu suflu sistolic aortic necesită o anamneză atentă și un examen fizic - și adesea o evaluare ulterioară. Câteva serii recente de cazuri de pacienți cu stenoză aortică critică au demonstrat că atunci când este necesar, intervenția chirurgicală noncardică poate fi efectuată cu un risc acceptabil. În cea mai mare parte, aceste serii au inclus pacienți cu puține sau deloc simptome, dar cu o suprafață a valvei mai mică de 0,5 cm². Valvuloplastia aortică este o opțiune alternativă pentru unii pacienți. Deși rezultatul pe termen lung al pacienților cărora li se efectuează valvuloplastie cu balon aortic este în general slab, în primul rând din cauza restenozei, această procedură poate oferi beneficii temporare înainte de intervenția chirurgicală noncardică la pacienții care nu pot fi supuși înlocuirii valvulare pe termen scurt. Riscul substanțial de morbiditate și mortalitate legată de procedură necesită o analiză atentă înainte de a recomanda această strategie pentru a reduce riscul impus de chirurgia noncardică.

Boala valvei mitrale este asociată cu un risc mai scăzut de complicații perioperatorii decât este stenoza aortică, deși uneori apare stenoza mitrală oculta secundară bolii reumatice a inimii și poate duce la insuficiență cardiacă stângă severă la pacienții cu tahicardie (de exemplu, fibrilație atrială necontrolată) și/sau încărcare de volum. Spre deosebire de valvuloplastia aortică, valvuloplastia cu balon de valvă mitrală aduce adesea beneficii atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, în special la pacienții mai tineri cu stenoză predominant mitrală, dar fără îngroșare severă a valvei mitrale sau fibroză și calcifiere subvalvulară semnificativă.

La pacienții perioperatorii cu o valvă cardiacă protetică funcțională, profilaxia cu antibiotice și anticoagularea sunt probleme majore. Toți pacienții cu valve protetice care sunt supuși unor proceduri care pot provoca bacteriemie tranzitorie ar trebui să primească profilaxie. La pacienții cu valve protetice, riscul de sângerare crescută în timpul unei proceduri în timpul tratamentului antitrombotic trebuie cântărit față de riscul crescut de tromboembolism cauzat de întreruperea terapiei. Practica obișnuită la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace cu o valvă protetică mecanică este întreruperea anticoagulantelor orale cu 3 zile înainte de operație. Acest lucru permite ca raportul internațional normalizat să scadă la mai puțin de 1,5 ori normal; anticoagulantele orale pot fi apoi reluate în ziua 1 postoperatorie. O abordare alternativă la pacienții cu risc crescut de tromboembolism este conversia la heparină în perioada perioperatorie, care poate fi apoi întreruptă cu 4 până la 6 ore înainte de operație și reluată la scurt timp după aceea. Un studiu de cohortă multicentric, cu un singur braț, pe 224 de pacienți cu risc ridicat (valve protetice, fibrilație atrială și un factor de risc major) a investigat utilizarea heparinei cu

greutate moleculară mică (HBPM) ca punte preoperatorie către anticoagularea cu warfarină, în care warfarina a fost întreținută timp de 5 zile și HBPM a fost administrată cel puțin 4 zile preoperator și cel puțin 3 zile postoperator. Rata globală de tromboembolism a fost de 3,6%, iar rata globală de cardioembolism a fost de 0,9%. Sângerări majore au fost observate la 6,7% dintre subiecți, deși doar 8 din 15 episoade au apărut în timpul administrării de HBPM.⁹ HBPM este rentabilă deoarece ajută la reducerea duratei spitalizării, dar două studii au arătat un efect anticoagulant rezidual la două treimi dintre pacienți.^{10,11}

Multe valve protetice actuale au un risc mai mic de tromboză valvulară decât valvele mai vechi cu bilă în cușcă, astfel încât riscul asociat cu heparina poate depăși beneficiile acesteia în cadrul perioperator. Conform ghidurilor AHA/ACCF, heparina poate fi de obicei rezervată pacienților cu risc ridicat. Riscul ridicat este definit de prezența unei valve mitrale sau tricuspide mecanice sau a unei valve aortice mecanice și de anumiți factori de risc, inclusiv fibrilația atrială, tromboembolismul anterioară, starea de hipercoagulabilitate, valvele mecanice de generație mai veche, o fracțiune de ejeecție mai mică de 30% sau mai mult de o valvă mecanică oferă o alternativă hepatică sau subcutană. abordare, dar a primit doar o recomandare provizorie. Discuția dintre chirurg și cardiolog cu privire la managementul optim perioperator este critică.

CARDIACA CONGENITALA LA ADULTI

(Vezi și capitolul 62)

Boala cardiacă congenitală afectează între 500.000 și 1 milion de adulți în Statele Unite. Natura atât a anatomiei de bază, cât și a oricărei corecții anatomice afectează planul perioperator și incidența complicațiilor, care includ infecție, sângerare, hipoxemie, hipotensiune arterială și embolizare paradoxală. O preocupare majoră la pacienții cu boală cardiacă congenitală este prezența hipertensiunii pulmonare și a sindromului Eisenmenger. În mod tradițional, anestezia regională a fost evitată la acești pacienți din cauza potențialului de blocare simpatică și a agravării șuntului de la dreapta la stânga. Cu toate acestea, o revizuire a literaturii publicate care încorporează 103 cazuri a constatat că mortalitatea perioperatorie globală a fost de 14%; pacienții care au primit anestezie regională au avut o mortalitate de 5%, în timp ce cei care au primit anestezie generală au avut o mortalitate de 18%. Autorii au concluzionat că majoritatea deceselor au rezultat probabil din procedura chirurgicală și din boală, mai degrabă decât din anestezie. Deși mortalitatea perioperatorie și peripartum a fost mare, mulți agenți și tehnici anestezice au fost utilizate cu succes. Pacienții cu boli cardiace congenitale sunt expuși riscului de endocardită infecțioasă și ar trebui să primească profilaxie cu antibiotice. O revizuire recentă a discutat în detaliu managementul anestezic al acestor pacienți.⁸

ARITMII (vezi capitolele 34 până la 39)

Aritmiile cardiace apar frecvent în perioada perioperatorie, în special la adulții în vârstă sau la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale toracice. Factorii predispozanți includ

aritmii anterioare, boli de inimă subiacente, hipertensiune arterială, dureri perioperatorii (de exemplu, fracturi de șold), anxietate severă și alte situații care măresc tonusul adrenergic. Într-un studiu prospectiv pe 4181 de pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste, aritmia supraventriculară a apărut la 2% în timpul intervenției chirurgicale și la 6,1% după operație.

Fibrilația atrială perioperatorie ridică mai multe preocupări, inclusiv incidența accidentului vascular cerebral (vezi capitolul 38). Winkel și colegii săi au evaluat 317 pacienți fără fibrilație atrială care au fost supuși unei intervenții chirurgicale vasculare majore pentru a determina incidența fibrilației atriale de debut și asocierea acesteia cu rezultate cardiovasculare adverse. Ei au raportat o incidență de 4,7% și o creștere de peste șase ori a decesului cardiovascular, IM, angină instabilă și accident vascular cerebral în primele 30 de zile și o creștere de patru ori în următoarele 12 luni.¹³ Prin urmare, este indicat tratamentul precoce pentru restabilirea ritmului sinusal sau controlul răspunsului ventricular și inițierea anticoagulării. Sa constatat că utilizarea profilactică a diltiazemului intravenos în studiile randomizate, controlate cu placebo, la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale toracice cu risc ridicat, reduce incidența aritmiilor atriale semnificative clinic.² Balser și colegii au studiat 64 de cazuri de tahiaritmie supraventriculară postoperatorie. După administrarea de adenozină, pacienții care au rămas în tahiaritmie supraventriculară au fost repartizați aleatoriu prospectiv să primească fie diltiazem intravenos, fie esmolol intravenos pentru controlul frecvenței ventriculare; esmololul intravenos a produs o conversie mai rapidă (2 ore) în ritm sinusal decât diltiazem intravenos.¹⁴ Figura 80-1 prezintă un algoritm pentru managementul fibrilației atriale.

Deși studii mai vechi au identificat aritmiile ventriculare ca un factor de risc pentru morbiditatea perioperatorie, studiile recente nu au confirmat această constatare. O'Kelly, după cum este menționat în ghiduri, a studiat un eșantion consecutiv de 230 de pacienți de sex masculin cu CAD cunoscut sau cu risc crescut de CAD care au suferit proceduri chirurgicale majore noncardiace.² Aritmiile preoperatorii au fost asociate cu aritmii intraoperatorii și postoperatorii, dar IM nonfatal și moartea cardiacă nu au fost substanțial mai frecvente la cei cu aritmii anterioare. Amar și colaboratorii au studiat 412 pacienți supuși unei intervenții chirurgicale toracice majore și au stabilit că, deși incidența tahicardiei ventriculare nesuținute a fost de 15%, aceasta nu a fost asociată cu un rezultat slab.¹⁵ În ciuda acestei constatări, prezența unei aritmii în cadrul preoperator ar trebui să provoace căutarea bolii subiacente, a medicamentului cardio-pulmonar, cardio-pulmonar sau miocardic. toxicitate sau tulburări electrolitice sau metabolice.

Anomaliile de conducere pot crește riscul perioperator și pot necesita plasarea unui stimulator cardiac temporar sau permanent. Pe de altă parte, pacienții cu întârzieri de

conducere intraventriculară, chiar și în prezența unui bloc de ramură stângă sau dreaptă, dar fără antecedente de bloc cardiac avansat sau simptome, rareori progresează la blocul cardiac complet perioperator. Disponibilitatea unităților de stimulare transtoracică a scăzut nevoia de stimulatoare cardiace transvenoase temporare.

DECIZIA DE A FACE TESTELE DE DIAGNOSTIC

Ambele ACCF/AHA și ESC au propus algoritmi bazați pe dovezile disponibile și au încorporat clasa de recomandări și nivelul de dovezi în fiecare pas (Fig. 80-2). Algoritmii actuali folosesc o strategie bayesiană treptată care se bazează pe evaluarea markerilor clinici, evaluarea coronariană anterioară și tratamentul, capacitatea funcțională și riscul specific intervenției chirurgicale (așa cum este subliniat mai târziu). Utilizarea cu succes a algoritmilor necesită o apreciere a diferitelor niveluri de risc atribuite anumitor circumstanțe clinice, niveluri de capacitate funcțională, tipuri de intervenții chirurgicale și modul în care informațiile din orice test de diagnostic vor influența managementul perioperator.

Mai multe studii au încercat să identifice markerii de risc clinic pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară perioperatorie. După cum s-a descris mai devreme, pacienții cu sindroame coronariene instabile și boală valvulară severă au afecțiuni cardiace active. Pacienții cu CAD stabile cunoscute prezintă un risc intermediar. Alți factori de risc clinic din RCRI alcătuiesc restul predictorilor riscului intermediar (antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, istoric de boală cerebrovasculară, tratament preoperator cu insulină și concentrație preoperatorie a creatininei serice > 2,0 mg/dL). Boala cardiovasculară are, de asemenea, markeri de risc clinic care au fost clasificați ca „factori cu risc scăzut”, fiecare dintre acestea fiind asociați cu niveluri variabile de risc perioperator. Tabelul 80-1 prezintă clasificarea markerilor de risc clinic perioperatori în scopul evaluării necesității unor teste suplimentare.

După cum este descris în ceea ce privește modelul anginos, toleranța la efort este unul dintre cei mai puternici determinanți ai riscului perioperator și a necesității monitorizării invazive. Într-un studiu al pacienților în ambulatoriu trimiși pentru evaluare înainte de proceduri majore noncardiace, pacienților li s-a cerut să estimeze numărul de blocuri pe care le-ar putea merge și scări pe care le-ar putea urca fără a prezenta simptome cardiace. Pacienții care nu puteau merge patru blocuri și nu puteau urca două etaje de scări au fost considerați a avea o toleranță slabă la efort și au avut de două ori mai multe complicații cardiovasculare perioperatorii decât cei cu o stare funcțională mai bună. Probabilitatea unei complicații grave este legată invers de numărul de blocuri care ar putea fi parcurse sau de scări care ar putea fi urcate. Au fost propuse mai multe scale bazate pe activitățile din viața de zi cu zi pentru a evalua toleranța la efort. Orientările actuale susțin o astfel de scară (Indexul Scalei de Activitate Duke) (Tabelul 80-2). (Vezi și capitolele 47 și 79.)

Tipul de procedură chirurgicală are un impact semnificativ asupra riscului perioperator și asupra cantității de pregătire necesară pentru a efectua anestezia în siguranță. Pentru procedurile chirurgicale care nu sunt asociate cu stres semnificativ sau cu o incidență mare

a ischemiei sau morbidității miocardice perioperatorii, costul evaluării depășește adesea orice beneficiu din informațiile obținute prin evaluarea preoperatorie. Procedurile în ambulatoriu, de exemplu, provoacă morbiditate și mortalitate redusă; la astfel de pacienți, starea cardiovasculară modifică rareori managementul perioperator, cu excepția cazului în care pacientul are angină instabilă sau insuficiență cardiacă congestivă evidentă. De fapt, mortalitatea la 30 de zile după intervenția chirurgicală în ambulatoriu poate fi de fapt mai mică decât cea așteptată dacă pacientul nu a fost supus unei intervenții chirurgicale. În schimb, intervenția chirurgicală deschisă pentru boala vasculară implică un risc ridicat de morbiditate și potențial de ischemie. Intra-abdominal, toracic și

procedurile ortopedice sunt asociate cu risc intermediar (Tabelul 80-3). Procedurile endovasculare se încadrează în această categorie de risc intermediar pe baza morbidității și mortalității perioperatorii asociate, deși supraviețuirea pe termen lung pare a fi similară cu cea a pacienților care sunt supuși procedurilor deschise.

Pe lângă riscul legat de procedura chirurgicală în sine, riscul este corelat și cu volumul chirurgical dintr-un centru dat. Mai multe studii au demonstrat rate diferențiate de mortalitate atât în cancer, cât și în chirurgia vasculară, mortalitatea mai mare apărând în centrele cu volum redus, deși studii recente au demonstrat că centrele cu volum redus pot avea, de asemenea, rate scăzute de mortalitate dacă există sisteme de îngrijire adecvate. Prin urmare, ratele mortalității chirurgicale pot fi specifice instituției, ceea ce poate influența decizia de a efectua evaluări și intervenții perioperatorii ulterioare.

Grupul de lucru ACCF/AHA pentru linii directoare pentru evaluarea și managementul cardiovascular perioperator pentru chirurgia noncardică și-a prezentat recomandările în formă algoritmică ca un cadru pentru a determina care pacienți sunt candidați pentru testarea cardiacă (Fig. 80-2). Având în vedere disponibilitatea dovezilor, comitetul de redactare a ales să includă nivelul recomandărilor și puterea dovezilor pentru fiecare dintre căi.

Pasul 1: Consultantul trebuie să determine urgența efectuării unei intervenții chirurgicale noncardiace. În multe cazuri, factorii specifici pacientului sau intervenției chirurgicale dictează o strategie evidentă (de exemplu, intervenția chirurgicală de urgență) care ar putea să nu permită evaluarea sau tratamentul cardiac suplimentar.

Pasul 2: Pacientul are o afecțiune cardiacă activă? La pacienții care sunt luați în considerare pentru o intervenție chirurgicală noncardică elective, prezența bolii coronariene instabile, a insuficienței cardiace decompensate sau a aritmiei severe sau a bolii valvulare de inimă duce de obicei la anularea sau amânarea intervenției chirurgicale până când problema cardiacă a fost clarificată și tratată corespunzător. Sindroamele coronariene instabile includ infarct miocardic anterior cu dovezi de risc ischemic substanțial determinat de simptomele clinice sau studii neinvazive, angina pectorală instabilă sau severă și insuficiență cardiacă mediată de ischemie nouă sau slab controlată. În funcție de rezultatele testelor sau intervențiilor și de riscul inerent întârzierii intervenției chirurgicale, poate fi oportun să se procedeze la intervenția chirurgicală planificată cu terapie medicală maximă.

Pasul 3: pacientul este supus unei intervenții chirurgicale cu risc scăzut? Intervențiile bazate pe testarea cardiovasculară la pacienții stabili rareori duc la o schimbare a managementului și este oportun să se continue procedura chirurgicală planificată.

Pasul 4: Pacientul are capacitate funcțională moderată fără simptome? La pacienții asimptomatici foarte funcționali, managementul se schimbă rareori pe baza rezultatelor oricăror alte teste cardiovasculare și, prin urmare, este adecvat să se continue cu intervenția chirurgicală planificată. Dacă pacientul are o capacitate funcțională slabă, este simptomatic sau are capacitate funcțională necunoscută, prezența factorilor de risc clinici va determina necesitatea unei evaluări suplimentare. Dacă pacientul nu prezintă factori de risc clinic, este oportun să se continue cu intervenția chirurgicală planificată și nu este indicată nicio altă modificare a managementului.

Dacă pacientul are unul sau doi factori de risc clinic, este rezonabil fie să se continue cu intervenția chirurgicală planificată, fie să se ia în considerare testarea dacă va schimba managementul. La pacienții cu trei sau mai mulți factori de risc clinici care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale vasculare, studii recente sugerează că testarea ar trebui luată în considerare numai dacă ar schimba managementul. În procedurile chirurgicale nevasculare în care morbiditatea perioperatorie variază de la 1% la 5% (chirurgie cu risc intermediar), datele sunt insuficiente pentru a determina cea mai bună strategie (procedând cu intervenția chirurgicală planificată cu control strâns al HR cu beta-blocat sau testare cardiovasculară ulterioară dacă va schimba managementul).

Falcone și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au efectuat un studiu mic, randomizat, pe 99 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale vasculare elective. Marea majoritate a acestor pacienți au fost foarte funcționali și au primit beta-blocante perioperator, sugerând astfel că capacitatea de efort poate ajuta la determinarea necesității unor teste diagnostice suplimentare preoperator.

Poldermans și asociații (studiile DECREASE) au repartizat aleatoriu 770 de pacienți cu risc intermediar la teste de stres cardiac (n = 386) sau la nicio testare.¹⁶ Cei cu ischemie extinsă indusă de stres au fost luați în considerare pentru revascularizare, alegerea procedurii fiind la discreția medicului primar. HR a fost strâns controlată cu beta-blocante la toți pacienții. Pacienții care nu au fost supuși testării au avut o incidență a morții cardiace sau a infarctului miocardic la 30 de zile după operație similară cu cea a pacienților alocați testării.

TABELUL 80-3 Stratificarea riscului cardiac* pentru procedurile chirurgicale noncardiace

*Incidența combinată a morții cardiace și a IM nonfatal.

*Aceste proceduri nu necesită în general teste cardiace preoperatorii suplimentare. De la Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: 2009 ACCF/AHA axat actualizarea asupra beta-blocadei perioperatorii încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie și îngrijirea chirurgiei noncardiace: Un raport al Fundației

TESTE PENTRU ÎMBUNĂȚĂȚIREA IDENTIFICĂRII ȘI DEFINIȚIEI BOLII CARDIOVASCULARE

Mai multe metode de diagnostic neinvazive pot fi utilizate pentru a evalua extinderea CAD înainte de intervenția chirurgicală noncardiacă. Electrocardiograma de efort a fost folosită în mod tradițional pentru a evalua indivizii pentru prezența CAD, dar așa cum sa subliniat mai devreme, pacienții cu toleranță excelentă la efort în viața de zi cu zi vor beneficia rareori de teste suplimentare. Pacienții cu capacitate de efort slabă, în schimb, pot să nu obțină o HR și BP adecvate în scopuri de diagnostic la testele de stres electrocardiografice. Astfel de pacienți necesită adesea imagistică concomitentă.

Mulți pacienți cu risc ridicat fie nu pot face exerciții fizice, fie au contraindicații pentru exerciții (de exemplu, pacienți cu claudicație sau anevrism de aortă abdominală care sunt supuși unei intervenții chirurgicale vasculare, ambii având o rată ridicată de morbiditate cardiacă perioperatorie). Prin urmare, testarea farmacologică de stres a devenit populară, în special ca test preoperator la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare. Mai multe studii au arătat că prezența unui defect de redistribuție pe imagistica cu dipiridamol sau adenozin taliu sau sestamibi la pacienții supuși intervenției chirurgicale vasculare periferice este predictivă pentru evenimentele cardiace postoperatorii. Imagistica de stres farmacologic este utilizată cel mai bine la pacienții cu risc clinic moderat. Mai multe strategii pot crește predicția

valoarea unor astfel de teste. Defectul de redistribuire poate fi cuantificat, zonele mai mari de defect fiind asociate cu risc crescut. În plus, atât absorbția pulmonară crescută, cât și dilatarea cavității ventriculare stângi indică o disfuncție ventriculară cu ischemie. Mai multe grupuri de investigații au demonstrat că delimitarea scanărilor cu taliu cu risc scăzut și cu risc ridicat (zonă mai mare de defect, absorbție pulmonară crescută și dilatarea cavității ventriculare stângi) îmbunătățește semnificativ valoarea predictivă a testului. Ei au arătat că pacienții cu scanări cu taliu cu risc crescut au un risc deosebit de crescut pentru morbiditate perioperatorie și mortalitate pe termen lung.

Ecocardiografia de stres a fost, de asemenea, utilizată pe scară largă ca test preoperator. Un avantaj al acestui test este că evaluează dinamic ischemia miocardică ca răspuns la creșterea inotropiei și HR, stimuli relevanți pentru perioada perioperatorie. Prezența unor noi anomalii de mișcare a peretelui care apar la o HR scăzută este cel mai bun predictor al riscului perioperator crescut, zonele mari de disfuncție contractilă având o importanță secundară. Ca parte a studiilor DECREASE, Boersma și colegii (așa cum este menționat în ghiduri) au evaluat valoarea ecocardiografiei de stres cu dobutamina în ceea ce privește amploarea anomaliilor de mișcare a peretelui și capacitatea tratamentului preoperator cu beta-blocante de a atenua riscul la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore de aortă. IM, insuficiență cardiacă congestivă, boală cerebrovasculară anterioară, diabet

zaharat și insuficiență renală. Pe măsură ce numărul total de factori de risc clinici crește, crește și ratele evenimentelor cardiace perioperatorii. În plus, cu un scor de risc ridicat, constatările anormale pe o ecocardiogramă au prezis un risc mai mare.

Deci, ce test de diagnostic ar trebui utilizat pentru evaluarea preoperatorie a riscului? Mai multe grupuri au publicat recent meta-analize care examinează diferite teste de diagnostic preoperator. Astfel de studii raportează valori predictive bune pentru monitorizarea electrocardiografică ambulatorie, angiografia cu radionuclizi, imagistica cu dipiridamol-taliu și ecocardiografia de stres cu dobutamina. Shaw și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au demonstrat, de asemenea, valori predictive excelente pentru imagistica cu dipiridamol cu taliu și ecocardiografia de stres cu dobutamina. eveniment cardiac decât cel pentru imagistica cu taliu (raportul de probabilitate de 4,09; interval de încredere [IC] 95%, 3,21 la 6,56; față de un raport de probabilitate de 1,83; IC 95%, 1,59 la 2,10; $P < 0,001$). Diferența a fost atribuită mai puține ecocardiograme de stres fals negative. O anomalie moderată până la mare găsită de oricare dintre teste a prezis IM postoperator și decesul.

Expertiza instituțională este un factor determinant important în ceea ce privește alegerea testării preoperatorii. Întrebările clinice relevante influențează și alegerea testului. De exemplu, dacă funcția valvei sau grosimea miocardului prezintă interes, ecocardiografia are avantaje față de imagistica de perfuzie. Imagistica nucleară de stres poate avea o sensibilitate puțin mai mare, dar ecocardiografia de stres poate avea mai puține rezultate fals pozitive. Rolul modalităților imagistice mai noi, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată multislice, scorurile de calciu coronarian și tomografia cu emisie de pozitroni în evaluarea riscului preoperator evoluează rapid.

PREZENTARE GENERALĂ A ANESTEZEI PENTRU PACIENȚII CARDIACI SUFERIȚI CHIRURGIE NONCARDIACĂ

Există trei clase de anestezice: generale, regionale și locale/sedare sau îngrijire cu anestezie monitorizată (MAC). Anestezia generală poate fi definită cel mai bine ca o stare care include inconștiența, amnezia, analgezia, imobilitatea și atenuarea răspunsurilor autonome la stimularea nocivă și poate fi realizată cu agenți inhalatori, agenți intravenosi sau o combinație a acestora (denumită frecvent „tehnică echilibrată”). În plus, anestezia generală contemporană nu necesită întotdeauna un tub endotraheal. Laringoscopia și intubația au fost considerate în mod tradițional perioada de cel mai mare stres și risc pentru ischemie miocardică, dar extubarea poate genera de fapt un risc mai mare. Metodele alternative de administrare a anesteziei generale folosesc o mască sau o mască laringiană a căilor respiratorii - un dispozitiv care se potrivește deasupra epiglotei și nu necesită laringoscopie sau intubație.

Cinci agenți anestezici inhalatori (pe lângă protoxidul de azot) sunt în prezent aprobați în Statele Unite, deși enfluranul și halotanul sunt rar utilizate astăzi. Toți agenții inhalatori au efecte reversibile depresive miocardice și duc la scăderea necesarului de oxigen miocardic. Gradul în care deprimă debitul cardiac depinde de concentrația lor, de efectele lor asupra rezistenței vasculare sistemice și de efectele lor asupra răspunsului baroreceptor; Prin

urmare, agenții diferă în efectele lor specifice asupra HR și BR. Isofluranul provoacă efecte inotrope negative și relaxare puternică a mușchilor netezi vasculari și are efecte minime asupra funcției baroreceptorilor. Desfluranul are cel mai rapid debut și este utilizat în mod obișnuit în ambulatoriu. Debutul și decalarea acțiunii sevofluranului sunt intermediare cu cele ale izofluranului și desfluranului; avantajul său major este un miros extrem de plăcut, ceea ce îl face agentul de alegere la copii.

Au apărut probleme cu privire la siguranța agenților inhalatori la pacienții cu CAD. Mai multe studii la scară largă, randomizate și nerandomizate cu agenți inhalatori la pacienții supuși grefei de bypass coronarian (CABG) nu au demonstrat nicio incidență crescută a ischemiei sau infarctului miocardic la pacienții cărora li se administrează agenți inhalatori comparativ cu tehnicile pe bază de narcotice.

Siguranța desfluranului a ridicat, de asemenea, unele îngrijorări. Acest agent poate provoca iritabilitate a căilor respiratorii, iar utilizarea sa a dus la tahicardie în studiile pe voluntari. Într-un studiu pe scară largă care a comparat un anestezic pe bază de narcotice cu un anestezic pe bază de desfluran, grupul cu desfluran a avut o incidență semnificativ mai mare a ischemiei miocardice, deși nu a existat nicio diferență în incidența IM. Includerea unui narcotic cu desfluran poate evita această tahicardie. Un studiu randomizat cu pacienți cu risc crescut de boli cardiovasculare a comparat sevofluranul cu izofluranul. Nu s-au observat diferențe în incidența ischemiei miocardice, dar studiul a fost insuficient pentru a detecta orice diferență în incidența IM. În general, în acest moment nu pare să existe cel mai bun anestezic inhalator pentru pacienții cu CAD.

Utilizarea anesteziei inhalatorii la pacienții cu CAD are avantaje teoretice. Mai multe grupuri de investigații au demonstrat in vitro și la animale că acești agenți au efecte protectoare asupra miocardului similare cu cele ale preconditionării ischemice. Acest efect favorabil asupra cererii miocardice de oxigen ar servi pentru a compensa efectele teoretice ale furtului coronarian la pacienții cu ocluzie coronariană cronică.

Tehnicile de narcotice cu doze mari oferă avantajele stabilității hemodinamice și lipsei depresiei miocardice. Anestezicele pe bază de narcotice au fost considerate frecvent „anestezie cardiacă” și au fost recomandate pentru utilizare la toți pacienții cu risc ridicat, inclusiv la cei supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. Dezavantajul acestor tehnici tradiționale de narcotice cu doze mari este necesitatea ventilației postoperatorii. Un narcotic cu acțiune ultrascursă (remifentanil) a fost introdus în practica clinică și a eliminat necesitatea unei ventilații prelungite. Acest agent poate ajuta la extubarea precoce a pacienților supuși unei intervenții chirurgicale cardiace și poate ajuta la gestionarea perioadelor scurte de stres intraoperator intens la pacienții cu risc ridicat.

În ciuda avantajelor teoretice ale unei tehnici cu doze mari de narcotice, mai multe studii pe scară largă la pacienții supuși CABG nu au arătat nicio diferență în supraviețuire sau morbiditate majoră în comparație cu tehnica bazată pe inhalare. Această observație a contribuit la renunțarea la doze mari de narcotice în majoritatea intervențiilor chirurgicale cardiace și la un accent pe extubarea precoce. Majoritatea anesteziilor folosesc o tehnică

„echilibrată” care implică administrarea de doze mai mici de narcotice cu un agent inhalator. Această abordare permite medicului anestezist să obțină beneficiile fiecăruia dintre acești agenți minimizând în același timp efectele secundare.

Agentul intravenos propofol este un mod alternativ de administrare a anesteziei generale. Un alchil fenol care poate fi utilizat atât pentru inducerea, cât și pentru menținerea anesteziei generale, propofolul poate provoca hipotensiune arterială profundă din cauza tonusului arterial redus, fără modificarea HR. Avantajul său major este eliminarea rapidă, cu puține efecte reziduale asupra trezirii, dar pentru că este costisitor, utilizarea sa curentă tinde să se limiteze la operațiuni de scurtă durată. În ciuda efectelor sale hemodinamice, a fost utilizat pe scară largă pentru a ajuta la început

extubarea după CABG. Dovezile actuale indică faptul că nu există o singură tehnică de anestezie generală cea mai bună pentru pacienții cu CAD care sunt supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace, ceea ce a condus la abandonarea conceptului de „anestezic cardiac”.

Anestezie rahidiană și epidurală

Anestezia regională include blocuri ale nervilor spinali, epidurali și periferici, iar fiecare tehnică are avantaje și riscuri. Tehnicile periferice, precum plexul brahial sau blocurile Bier, oferă avantajul de a produce efecte hemodinamice minime sau deloc. În schimb, tehnicile spinale sau epidurale pot produce blocaj simpatic, care poate reduce TA și încetini FC. Rahianestezia și anestezia epidurală lombară sau toracică joasă pot evoca, de asemenea, activarea simpatică reflexă mediată deasupra nivelului de blocare, care ar putea duce la ischemie miocardică.

Diferența clinică principală dintre anestezia epidurală și rahianestezia este capacitatea de a asigura anestezie sau analgezie continuă prin plasarea unui cateter epidural, spre deosebire de o singură doză cu anestezie spinală, deși unii clinicieni vor plasa un cateter în spațiul intratecal. Chiar dacă viteza de debut depinde de agentul anestezic local utilizat, rahianestezia și efectele autonome asociate apar mai devreme decât atunci când același agent este administrat epidural. Un cateter, lăsat de obicei pe loc pentru anestezie epidurală, permite titrarea agentului. Cateterele epidurale pot fi, de asemenea, utilizate postoperator pentru a oferi analgezie.

O mare parte de cercetări au comparat anestezia regională cu cea generală pentru pacienții cu CAD, în special la cei supuși unei intervenții chirurgicale de bypass infrainginal. Într-o meta-analiză, mortalitatea globală a fost redusă cu aproximativ o treime la pacienții alocați blocării neuraxiale, deși constatările au fost controversate, deoarece majoritatea beneficiilor au fost observate în studii mai vechi.¹⁷ Au apărut și reduceri ale IM și insuficiență renală. Un studiu recent pe scară largă a anesteziei regionale versus anestezia generală la pacienții cu intervenții chirurgicale noncardiace nu a putut demonstra o diferență de rezultat.

Îngrijire anestezie monitorizată

MAC cuprinde anestezia locală administrată de chirurg, cu sau fără sedare. Într-un studiu de cohortă la scară largă, MAC a fost asociat cu o mortalitate crescută la 30 de zile în comparație cu anestezia generală într-o analiză univariată, deși nu a rămas semnificativ în analiza multivariată odată ce a fost luată în considerare comorbiditatea pacientului. Problema majoră cu MAC este capacitatea de a bloca în mod adecvat răspunsul la stres, deoarece tahicardia asociată cu analgezia inadecvată poate fi mai gravă decât potențialele efecte hemodinamice ale anesteziei generale sau regionale. De la introducerea unor agenți intravenosi mai noi, cu acțiune scurtă, anestezia generală poate fi acum administrată în principal fără tub endotraheal. Acest lucru permite medicului anestezist să ofere anestezie intensă pentru proceduri scurte sau periferice fără efectele potențiale ale intubării și extubării endotraheale și, prin urmare, estompează distincția dintre anestezia generală și MAC. Într-o analiză a daunelor de asigurare închise, Bhananker și colegii săi au demonstrat o incidență ridicată a complicațiilor respiratorii cu MAC.¹⁸

Hemodinamică intraoperatorie și ischemie miocardică

În ultimele două decenii, numeroase studii au explorat relația dintre hemodinamică și ischemia perioperatorie și IM. Tahicardia este cel mai puternic predictor al ischemiei perioperatorii. Deși în mod tradițional o frecvență cardiacă mai mare de 100 bătăi/min definește tahicardia, o frecvență cardiacă mai lentă poate duce la ischemie miocardică. După cum este descris mai târziu, controlul HR cu beta-blocante scade incidența ischemiei și infarctului miocardic. În studiile DECREASE, Feringa și colegii săi au demonstrat că controlul HR scade incidența IM perioperator, cel mai mare beneficiu fiind obținut dacă HR este controlată la mai puțin de 70 bătăi/min.¹⁹ hipotensiune arterială și o rată mai mare de accident vascular cerebral în brațul cu metoprolol. În timpul CABG, marea majoritate a episoadelor de ischemie intraoperatorie nu se corelează cu modificările hemodinamice. În absența tahicardiei, hipotensiunea nu este asociată cu ischemia miocardică.

MANAGEMENTUL POSTOPERATORIU

Prezentare generală a răspunsului postoperator la intervenție chirurgicală

Înțelegerea fiziopatologiei evenimentelor cardiace perioperatorii ajută la determinarea celei mai bune abordări pentru testarea preoperatorie. A fost publicată o discuție completă despre fiziopatologia IM perioperatorie.²⁰ Toate procedurile chirurgicale provoacă un răspuns la stres, deși amplitudinea răspunsului depinde de amplitudinea intervenției chirurgicale și de utilizarea anesteziei și analgezicelor pentru a reduce răspunsul. Răspunsul la stres poate crește FC și TA, ceea ce poate precipita episoade de ischemie miocardică în zonele distale de stenozele arterei coronare. Ischemia miocardică prelungită (fie episoade individuale prelungite, fie durata cumulativă prelungită a episoadelor mai scurte) poate provoca necroză miocardică și IM perioperator și deces. Identificarea pacienților cu risc crescut de stenoză a arterei coronare, fie prin istoric, fie prin teste cardiovasculare, poate duce la implementarea strategiilor de reducere a morbidității ca urmare a nepotririlor dintre cerere și ofertă. Lucrările recente cu markeri extrem de sensibili ai leziunii miocardice au arătat o rată ridicată a leziunilor cardiace chiar și în

absența infarctului sincer. În studiul POISE, 8,3% dintre pacienți aveau un biomarker cardiac crescut fără alte dovezi de infarct, în timp ce 5% aveau și un al doilea marker de confirmare al MI.²¹

Un mecanism major al IM în cadrul nonoperator este ruptura plăcii într-o stenoză coronariană necritică cu tromboză coronariană ulterioară (vezi capitolele 41 și 51). În măsura în care perioada perioperatorie este marcată de tahicardie și o stare de hipercoagulabilitate, pot apărea destul de frecvent perturbarea plăcii și tromboza. Deoarece stenoza necritică poate furniza nidus pentru tromboza arterei coronare, evaluarea cardiacă preoperatorie poate eșua în identificarea pacienților cu risc înainte de operație, deși controlul HR poate scădea tendința de rupere a plăcii. Zonele distale de stenoza necritică nu ar fi de așteptat să aibă un flux coronarian colateral și, prin urmare, orice tromboză acută poate avea un efect dăunător mai mare decât ar avea într-un vas anterior sever îngustat. Dacă IM postoperator este cauzat de o creștere prelungită a necesarului miocardic de oxigen la un pacient cu una sau mai multe stenozes fixe critice, testarea preoperatorie ar identifica probabil un astfel de pacient.

Dovezile din mai multe studii de autopsie și angiografie postinfarct după intervenție chirurgicală susțin ambele mecanisme. Ellis și colegii săi au demonstrat că o treime din toți pacienții au suferit evenimente în zone distale față de stenozesle necritice. Dawood și asociații, așa cum sunt citați în ghiduri, au demonstrat că IM perioperator fatal apare predominant la pacienții cu boală coronariană multivasală, în special boala principală stângă și a trei vase, dar severitatea stenozei preexistente de bază nu a prezis teritoriul infarctului rezultat. segmentul stenotic ușor sau doar moderat al vasului bolnav. Duvall și colegii au revizuit înregistrările spitalicești și angiografiile coronariene de la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală noncardică complicată de IM perioperator din 1998 până în 2006.²² Distribuția cererii, a IM trombotic și neobstructiv a fost de 55%, 26% și, respectiv, 19%. În contrast, Gualandro și colegii săi au descoperit că aproape 50% dintre pacienții cu sindroame coronariene acute perioperatorii au dovezi de ruptură a plăcii coronare.²³ Dovezile susțin, prin urmare, o cauză multifactorială.

Terapie intensivă postoperatorie

Furnizarea de terapie intensivă de către intensiviști a devenit acum un obiectiv pentru siguranța pacientului. Pronovost și colegii au efectuat o revizuire sistematică a literaturii despre modelele de personal medical și rezultatele clinice la pacienții în stare critică. Ei au grupat personalul medicilor de UTI în grupuri de intensitate scăzută (fără consultații intensiviste sau intensiviste electiv) și de mare intensitate (consultație intensivă obligatorie sau UTI închisă [toate îngrijirea dirijată de un intensivist]). Personalul de mare intensitate a fost asociat cu o mortalitate spitalicească mai mică în 16 din 17 studii (94%) și cu o estimare comună a riscului relativ de mortalitate în spital de 0,71 (IC 95%, 0,62 până la 0,82). Personalul de mare intensitate a fost asociat cu o mortalitate mai mică în UTI în 14 din 15 studii (93%) și cu o estimare cumulativă a riscului relativ de mortalitate în UTI de 0,61 (IC 95%, 0,50 până la 0,75). Personalul de mare intensitate a redus LOS spitalului în 10 din 13 studii și a redus LOS ICU în 14 din 18 studii fără ajustarea mixului de cazuri.

Angajarea de mare intensitate a fost asociată cu o scădere a LOS spitalului în 2 din 4 studii și cu o scădere a LOS în UTI în ambele studii care s-au ajustat pentru mixul de cazuri. Niciun studiu nu a găsit creșterea LOS cu personal de mare intensitate după ajustarea mixului de cazuri. Personalul medicului ICU de intensitate ridicată comparativ cu intensitatea scăzută a fost asociat cu o reducere a mortalității în spital și în UTI și a LOS.

Managementul durerii postoperatorii

Analgezia postoperatorie poate reduce morbiditatea cardiacă perioperatorie. Deoarece tahicardia postoperatorie și creșterile de catecolamine favorizează probabil ischemia miocardică și/sau ruptura plăcii coronare și deoarece durerea postoperatorie poate produce tahicardie și crește catecolaminele, analgezia postoperatorie eficientă poate reduce complicațiile cardiace. Analgezia postoperatorie poate reduce, de asemenea, starea de hipercoagulabilitate. Anestezia epidurală poate scădea agregabilitatea trombocitelor în comparație cu anestezia generală. Nu este clar dacă această scădere este legată de managementul intraoperator sau postoperator. Într-o analiză a datelor privind reclamațiile Medicare, utilizarea analgeziei epidurale (după cum este determinată de codurile de facturare pentru gestionarea durerii epidurale postoperatorii) a fost asociată cu scăderea riscului de deces la 7 zile. Cercetările viitoare se vor concentra pe cel mai bun mod de a oferi analgezie postoperatorie pentru a maximiza beneficiile potențiale și a reduce complicațiile.

SUPRAVEGHEREA SI IMPLICATIILE COMPLICATIILOR CARDIACE PERIOPERATIVE

Strategia optimă și cea mai eficientă din punct de vedere al costurilor pentru monitorizarea pacienților cu risc ridicat pentru morbiditate majoră după intervenția chirurgicală noncardică este necunoscută. Ischemia miocardică și infarctele care apar postoperator sunt de obicei silențioase, cel mai probabil din cauza efectelor confuze ale analgezicelor și durerii chirurgicale postoperatorii. Frația MB a creatinkinazei (CK-MB) este, de asemenea, mai puțin specifică pentru necroza miocardică postoperator, deoarece acest marker poate crește în timpul intervenției chirurgicale aortice sau arteriale periferice și după ischemia mezenterică. În plus, mai confundă problema, majoritatea IM perioperatorii nu provoacă supradenivelare a segmentului ST, iar modificările mai puțin specifice undei ST-T sunt frecvente după intervenția chirurgicală cu sau fără IM. Prin urmare, aceste considerații fac diagnosticul de IM perioperator deosebit de dificil de pus.

O creștere marcată a mortalității asociată cu IM postoperator oferă un impuls continuu pentru metode îmbunătățite de detectare. Biomarkerii pot ajuta la identificarea necrozei miocardice. Lee și colegii, după cum este menționat în ghid, au măsurat nivelurile de CK-MB și troponina T la 1175 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace și au creat curbe caracteristice de operare a receptorului (ROC). Metzler și colegii (așa cum este menționat în ghid) au examinat sensibilitatea testului troponinei la niveluri limită variabile - o valoare mai mare de 0,6 ng/mL a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 87,5% și o valoare predictivă negativă de 98%. modele de eliberare a troponinei I cardiace (cTnI) după intervenție chirurgicală.2 Un grup nu a avut niveluri anormale, în timp ce al doilea grup a avut doar creșteri ușoare ale cTnI. Interesant, două grupuri au demonstrat creșteri ale cTnI

în concordanță cu IM perioperator. Unul a avut creșteri acute (<24 ore) și timpurii ale cTnI peste prag, iar celălalt a demonstrat niveluri scăzute prelungite de eliberare de cTnI, urmate de o creștere întârziată (>24 de ore) a cTnI. Autorii sugerează că aceste două modele diferite reprezintă două patofiziologii distincte: ocluzia coronariană acută pentru morbiditatea precoce și ischemia miocardică prelungită pentru evenimentele tardive. Mohler și colegii au evaluat cTnI și CK-MB la 784 de pacienți cu risc crescut de chirurgie vasculară în ziua intervenției chirurgicale și la 24 de ore, 72 de ore și 120 de ore postoperator. Ei au raportat o sensibilitate de 51% și o specificitate de 91% pentru evenimentul cardiovascular definit utilizând un punct de tăiere definit de ROC pentru CK-MB de 3,1 ng/mL.²⁴

În studiul VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Cohort Evaluation), 15.133 de subiecți supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace au avut măsurători ale troponinei T efectuate între 6 și 12 ore postoperator și în zilele postoperatorii 1, 2 și 3.²⁵ mortalitate la 30 de zile. Într-adevăr, un nivel de troponină T de 0,02 ng/mL a fost asociat cu un risc mai mult de două ori de deces. Cu un nivel de troponina T de 0,3 ng/ml sau mai mare, raportul de risc pentru deces a crescut de peste 10 ori mai mult decât la pacienții fără nicio creștere a troponinei. Mortalitatea a fost de 16,9% cu un nivel de troponina T de 0,3 ng/ml sau mai mare, spre deosebire de 1% în grupul fără creșterea troponinei. Deși nivelurile de troponină T au stratificat rata mortalității într-un spectru scăzut de niveluri pozitive, nu a putut prezice cauza morții. Atât moartea vasculară, cât și cea nevasculară au crescut în mod similar odată cu creșterea nivelului de troponină T și mai mult de jumătate din toate decesele s-au datorat cauzelor nevasculare. Un nivel crescut al troponinei T oferă astfel un prognostic advers fără direcție pentru o terapie adecvată.

Studii recente au evaluat peptida natriuretică cerebrală (BNP) în perioada perioperatorie. Mahla și colegii au măsurat preoperator și postoperator N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) la 218 pacienți cu intervenții chirurgicale vasculare. Folosind puncte de tăiere definite de analiza ROC, pacienții cu NT-pro-BNP crescut au avut un risc de aproape 20 de ori în spital și de 5 ori pe termen lung pentru evenimente cardiace. la cei cu insuficiență renală severă.²⁷ Într-o meta-analiză a șapte studii observaționale prospective, BNP sau NT-pro-BNP peste pragul optim determinat de ROC au fost asociate cu creșteri marcate ale morții cardiace de 30 de zile și pe termen mediu, IM nonfatal și evenimente cardiace adverse majore. evenimente în studiile care au luat în considerare numai rezultatele decesului, decesului cardiovascular sau IM (odds ratio [OR], 44,2; 95% CI, 7,6 la 257,0; I² = 51,6%), iar în studiile care au inclus alte rezultate, OR a fost 14,7 (95% CI, 5,2 la 5,2; I² = 62,2%).²⁹

În mod tradițional, IM perioperator a fost asociat cu o mortalitate pe termen scurt de 30% până la 50%, dar serii recente au raportat o rată a mortalității de mai puțin de 20% pentru IM perioperator. Studiile din anii 1980 au sugerat o incidență maximă în a doua și a treia zi postoperatorie. Badner și colegii săi, folosind troponina I ca marker pentru IM, au sugerat că cea mai mare incidență a avut loc în timpul imediat și în primele zile postoperatorii, așa cum s-a confirmat în alte studii. Constatarea că hipotensiunea în unitatea de îngrijire

postanestezică a prezis cel mai bine eliberarea troponinei sugerează mai degrabă un eveniment hemodinamic decât ruptura plăcii (tip 2 versus tip 1 MI). Astfel, schimbarea este probabil legată de metode de supraveghere mai robuste, nu de o schimbare fundamentală a modului sau când apare ischemia sau infarctul miocardic.

Creșterea dovezilor a asociat IM perioperator sau creșterea biomarkerului cu un rezultat mai rău pe termen lung. Lopez-Jimenez și colegii, așa cum sunt citați în ghid, au descoperit că nivelurile anormale de troponina T au fost asociate cu o incidență crescută a complicațiilor cardiovasculare în decurs de 6 luni de la intervenție chirurgicală. Niveluri postoperatorii de troponina I mai mari de 1,5 ng/ml, care au fost asociate cu un risc de 6 ori mai mare de mortalitate la 6 luni și un risc de 27 de ori mai mare de IM. Mai mult, ei au observat o relație între concentrația de troponină I și mortalitate. Landesberg și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au demonstrat că CK-MB și troponina postoperatorie, chiar și la niveluri limită scăzute, sunt predictorii independenți și complementari ai mortalității pe termen lung după o intervenție chirurgicală vasculară majoră.² Mahla și colegii au, de asemenea,

a demonstrat că creșterile BNP sunt asociate cu un risc pe termen lung crescut de cinci ori pentru evenimente cardiace.²⁶ Utilizarea adecvată a biomarkerilor de screening în algoritmi actuali de evaluare a riscului preoperator rămâne nestudiată.

STRATEGII DE REDUCERE A RISCULUI CARDIAC ASOCIAT CHIRURGIEI NONCARDIACA

Revascularizare chirurgicală

Unii au sugerat revascularizarea coronariană ca mijloc de reducere a riscului perioperator legat de chirurgia noncardiacă. Dovezile retrospective indică faptul că revascularizarea preoperatorie anterioară cu succes poate scădea riscul cardiac postoperator de două ori până la patru ori la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare electivă. Cea mai puternică dovadă provine din registrul CASS (Coronary Artery Surgery Study), care a înrolat pacienți din 1978 până în 1981, o epocă care precede multe dintre terapiile actuale dovedite a fi eficiente pentru reducerea evenimentelor coronariene. CABG; o rată de mortalitate de 1,4% a fost asociată cu procedura CABG în sine. După cum este menționat în ghiduri, Eagle și coautorii au raportat o analiză pe termen lung a pacienților înscriși în registrul CASS și alocați terapiei medicale sau chirurgicale pentru CAD cu o durată mai mare de 10 ani; au suferit ulterior 3368 de operații noncardiace în anii de după atribuirea tratamentului coronarian.² Chirurgia cu risc intermediar, cum ar fi endarterectomia abdominală, toracică sau carotidiană, a fost asociată cu o morbiditate și mortalitate combinată de 1% până la 5%, cu o îmbunătățire mică, dar substanțială a rezultatului la pacienții care au suferit revascularizare anterior. Cea mai mare îmbunătățire a rezultatului a avut loc la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare majore, cum ar fi revascularizarea abdominală sau a extremităților inferioare. Cu toate acestea, această analiză observațională nu a repartizat aleatoriu pacienții și reflectă o eră diferită în strategiile preventive.

Mai multe studii de cohortă au examinat beneficiile intervenției coronariene percutanate (ICP) înainte de intervenția chirurgicală noncardiacă. Posner și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au folosit un set de date administrative de pacienți care au suferit PCI și intervenții chirurgicale noncardiace. În această analiză nonrandomizată, ei au observat o rată semnificativ mai mică de complicații cardiace de 30 de zile la pacienții cărora li s-a efectuat PCI cu cel puțin 90 de zile înainte de intervenția chirurgicală noncardiacă. PCI în decurs de 90 de zile de la intervenția chirurgicală non-cardiacă nu a îmbunătățit rezultatele. Apariția stenturilor cu eluție medicamentoasă care necesită terapie antiagregantă prelungită poate promova complicații hemoragice operatorii sau poate crește tromboza subcută a stentului dacă tratamentul antiplachetar este oprit perioperator.

Mai multe studii randomizate au abordat acum valoarea atât a CABG cât și a PCI la un subgrup de pacienți. McFalls și coautorii au raportat rezultatele unui studiu multicentric randomizat în Veterans Affairs Health System în care pacienții cu CAD documentat pe angiografie coronariană, excluzând cei cu boală principală stângă sau cu o fracție de ejeție sever deprimată (<20%), au fost repartizați aleatoriu înainte de operația chirurgicală vasculară majoră electivă la CABG (541%) sau terapie de rutină cu PCI (541%)³. La 2,7 ani de la randomizare, mortalitatea în grupul cu revascularizare nu a diferit semnificativ (22%) de cea din grupul fără revascularizare (23%). În termen de 30 de zile după operația vasculară, infarctul miocardic postoperator, definit ca niveluri crescute de troponine, a apărut la 12% din grupul cu revascularizare și la 14% din grupul fără revascularizare (P = 0,37). Autorii au sugerat că revascularizarea coronariană nu este indicată la pacienții cu CAD stabilă și că PCI sau CABG pentru boala cu unul sau două vase înainte de intervenția chirurgicală noncardiacă nu previne IM perioperator. Într-o reanalizare a datelor, s-a constatat că completitatea revascularizării afectează rata IM perioperatorie, CABG fiind mai eficientă decât PCI. În studiile DECREASE, Poldermans și colegii săi au evaluat rolul revascularizării arterei coronare la 101 pacienți cu intervenții chirurgicale vasculare cu trei sau mai mulți factori de risc cu indice Lee și ischemie extinsă indusă de stres pe fundalul terapiei cu beta-blocante. Revascularizarea nu a îmbunătățit nici rezultatele la 30 de zile, nici la 1 an (P > 0,2 pentru ambele),³¹ și numai cei cu CAD principal stânga corectat au obținut beneficii pe termen lung.³² Cel mai recent, Garcia și colegii au analizat atât pacienții repartizați aleatoriu, cât și non-aleatoriu, care au suferit angiografie coronariană înainte de operația vasculară: 4.6% din pacienții stângi neprotejați. Doar acest subgrup de pacienți a prezentat un beneficiu al revascularizării arterei coronare preoperatorii.³³

Monaco și asociații au studiat 208 de pacienți cu risc clinic moderat care au suferit o intervenție chirurgicală vasculară majoră și au fost alocați aleatoriu fie unui grup de „strategie selectivă” în care a fost efectuată angiografia coronariană pe baza rezultatelor testelor neinvazive, fie unui grup de „strategie sistematică” în care angiografia coronariană preoperatorie a fost efectuată în mod sistematic. rezultatul, dar rezultatul pe termen lung a fost îmbunătățit la pacienții operați cu boală arterială periferică cu risc mediu până la înalt.

O problemă în interpretarea rezultatelor este că intervalul de timp dintre revascularizarea coronariană și intervenția chirurgicală noncardiacă afectează cel mai probabil efectul său

protector și riscurile potențiale. Back și colegii sai au studiat 425 de pacienți consecutivi supuși a 481 de operații vasculare majore electiv la un centru academic al Veterans Affairs Medical Center. 2 ani) în 45 de cazuri și la distanță (CABG, >5 ani; PTCA, >2 ani) în 48 de cazuri. Pacienții cu PTCA anterioare au avut rezultate similare cu cei după CABG. S-au găsit diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele adverse cardiace și mortalitatea între pacienții cu CABG efectuat în decurs de 5 ani sau PTCA în decurs de 2 ani (6,3% și, respectiv, 1,3%), indivizii cu revascularizare la distanță (10,4% și, respectiv, 6,3%) și pacienții nerevascularizați stratificați cu risc ridicat (13,3% și respectiv 3,3%, risc intermediar și 3,3%, respectiv scăzut) 0,9%, respectiv). Autorii au concluzionat că revascularizarea coronariană anterioară (CABG, <5 ani; PTCA, <2 ani) oferă doar o protecție modestă împotriva evenimentelor cardiace adverse și a mortalității în urma reconstrucției arteriale majore.

Stent coronarian și chirurgie noncardiacă

PCI folosind stentarea coronariană ridică câteva probleme speciale. Kaluza și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au raportat rezultatul a 40 de pacienți cărora li s-au plasat stent coronarian profilactic cu mai puțin de 6 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală majoră noncardiacă care necesită anestezie generală.² Ei au raportat 7 IM, 11 episoade hemoragice majore și 8 decese. Toate decesele și IM, precum și 8 din cele 11 episoade de sângerare, au avut loc la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale la mai puțin de 14 zile după stentarea. Patru pacienți au murit după o intervenție chirurgicală la 1 zi după stentarea. Wilson și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au raportat despre 207 pacienți la care a fost efectuată o intervenție chirurgicală noncardiacă în decurs de 2 luni de la plasarea stentului.² Opt pacienți au murit sau au suferit un IM și toți au fost printre cei 168 de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală la 6 săptămâni după plasarea stentului. Vincenzi și colegii (așa cum sunt citați în ghiduri) au studiat 103 pacienți și au raportat că riscul pentru un eveniment cardiac perioperator a fost de 2,11 ori mai mare la pacienții cu stenturi recente (<35 zile înainte de operație) decât la cei supuși ICP cu mai mult de 90 de zile înainte de intervenție chirurgicală. l-a întrerupt pentru scurt timp și toți pacienții au primit heparină. Leibowitz și colegii (așa cum sunt citați în ghiduri) au studiat 216 pacienți consecutivi cărora li s-a efectuat PCI în decurs de 3 luni de la intervenția chirurgicală noncardiacă (PTCA în 112 și stenting în 94).² Un total de 26 de pacienți (12%) au murit - 13 în grupul cu stent (14%) și 13 în grupul PTCA (diferență nesemnificativă de 11%). Incidența infarctului miocardic acut și a decesului în decurs de 6 luni nu a diferit semnificativ (7% și 14% în grupul cu stent față de 6% și, respectiv, 11% în grupul PTCA). Multe mai multe evenimente au avut loc în cele două grupuri când intervenția chirurgicală noncardiacă a fost efectuată în decurs de 2 săptămâni de la ICP. Pe baza datelor acumulate, intervenția chirurgicală electivă noncardiacă după PCI - cu sau fără plasarea stentului - ar trebui amânată cu 4 până la 6 săptămâni.

Stenturile cu eluție medicamentoasă pot reprezenta o problemă și mai mare în perioada perioperatorie. Date emergente dintr-o serie de analize recente în mediul nonoperator și mai multe rapoarte de caz perioperator sugerează că riscul de tromboză continuă timp de

cel puțin 1 an de la inserție.² Mai multe rapoarte sugerează că stenturile cu eliberare de medicament pot reprezenta un risc suplimentar pe o perioadă prelungită (până la 12 luni), în special dacă se întrerupe utilizarea agenților antiplachetari.

Grupul lui Schouten a evaluat retrospectiv 192 de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală noncardică după PCI cu succes pentru CAD instabilă în decurs de 2 ani de la procedură. Din cei 192 de pacienți, 30 au fost operați înainte de întreruperea recomandată a terapiei antiplachetare duale pentru stentul respectiv (30 de zile pentru stenturile metalice goale și până la 6 luni pentru stenturile cu eluție de sirolimus). La pacienții la care tratamentul antiagregant plachetar a fost întrerupt înainte de timpul necesar pentru utilizarea clopidogrelului (grupul cu intervenții chirurgicale precoce), incidența decesului sau a IM non-fatal a fost de 30,7%, comparativ cu 0% la pacienții care au continuat tratamentul antiagregant plachetar. Riscul crescut de tromboză a stentului și evenimente cardiovasculare, totuși, pare să se reducă în timp. Godet și colegii au investigat riscul de evenimente cardiovasculare adverse postoperatorii la o medie de 14 luni după plasarea unui stent cu eliberare de medicament la 96 de pacienți consecutivi și au observat o rată de tromboză în stent de 2%³⁷. Ei au raportat un risc de 9% de deces, infarct miocardic nefatal sau tromboză de stent la 30 de zile.³⁸ În registrul EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) de 4637 de pacienți consecutivi, 4,4% au fost supuși unei intervenții chirurgicale majore noncardiace în anul următor³⁹. Orice altă săptămână după implantarea stentului, dar rata absolută a fost de numai 1,9%.

Wijeyesundera și colegii săi au evaluat 8116 pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală noncardiacă în Ontario, Canada, și au descoperit că 34% aveau un stent coronarian implantat în cei 2 ani anteriori intervenției chirurgicale. Pacienții cu stenturi metalice goale implantate cu mai puțin de 45 de zile înainte de operație au avut o rată a evenimentelor cardiovasculare de 6,7%, care a scăzut la 2,6% cu un stent implantat cu 45 până la 180 de zile înainte de operație. Subiecții cu un stent cu eliberare de medicament au avut o rată a evenimentelor cardiovasculare de 20,2% în primele 45 de zile după implantarea stentului, iar rata a devenit similară cu cea la subiecții fără stentare când stentul a fost implantat cu mai mult de 180 de zile înainte de operație. Într-o analiză de cohortă retrospectivă la nivelul Scoției, decesul perioperator și evenimentele cardiace ischemice au fost mult mai frecvente în primele 6 săptămâni după implantarea stentului decât după 6 săptămâni, 42,4% față de 12,8%, respectiv⁴¹. Spre deosebire de alte rapoarte, nu s-au observat diferențe temporale între grupurile de stent cu eliberare de medicamente și metale goale.

Un aviz științific din 2007 de la AHA, ACC, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons și American Dental Association a subliniat importanța a 12 luni de terapie antiplachetă dublă după plasarea unui stent cu eluție de medicament. Acest aviz a recomandat, de asemenea, amânarea intervenției chirurgicale electivă cu 1 an și, în cazul în care intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, luarea în considerare a continuării aspirinei în perioada perioperatorie la pacienții cu risc crescut cu stenturi cu eluție medicamentoasă. La pacienții cu boală care necesită o intervenție chirurgicală mai în timp util, strategiile pentru întreruperea terapiei antiagregante

plachetare până la procedură includ utilizarea intravenoasă a eptifibatidei și tirofibanului, dar aceste strategii nu dispun de date privind rezultatele. Hawn și asociații au examinat datele naționale ale Veterans Affairs privind implantarea de stent coronarian în contextul intervenției chirurgicale noncardiace.⁴² Dintre cele 126.773 de proceduri de stent efectuate între 2000 și 2010, 20,5% dintre pacienți au suferit o intervenție chirurgicală noncardică în 2 ani de la procedurile coronariene. Autorii au remarcat că, după publicarea ghidurilor naționale care recomandă o întârziere a intervenției chirurgicale noncardiace după montarea stentului, rata intervențiilor chirurgicale a scăzut de la 16,7% la 10% în cele 12 luni după implantarea stentului.

Un studiu ulterior realizat de Hawn și colegii⁴³ a demonstrat că evenimentele cardiace adverse majore perioperatorii nu au fost asociate cu tipul de stent sau cu momentul intervenției chirurgicale peste 6 luni după implantarea stentului. Autorii sugerează că liniile directoare ar trebui reevaluate.

Intervenții farmacologice

Agenți de blocare beta-adrenergici

Agenții de blocare beta-adrenergică au fost supuși unui studiu amplu în managementul riscului perioperator, ceea ce a condus la noi linii directoare pentru utilizarea lor în acest context. Mangano și colegii, așa cum se menționează în ghid, au administrat atenolol sau placebo începând în dimineața intervenției chirurgicale și continuând timp de 7 zile postoperator într-o cohortă de 200 de pacienți cu CAD cunoscuți sau factori de risc pentru CAD, care au suferit o intervenție chirurgicală noncardică cu risc ridicat. IM perioperator. Supraviețuirea s-a îmbunătățit semnificativ la 6 luni în grupul tratat cu atenolol și a continuat cel puțin 2 ani. Autorii au speculat că incidența mai mică a ischemiei miocardice a rezultat dintr-o mai puțină destabilizare a plăcii, cu o reducere rezultată a IM ulterioară sau a decesului în cele 6 luni după intervenția chirurgicală noncardică. Problemele de randomizare și distribuția inegală a factorilor de risc și tratamentul la momentul inițial și la externare cu beta-blocante pot explica rezultatele, cel puțin parțial. Poldermans și colegii săi au studiat utilizarea perioperatorie a bisoprololului față de îngrijirea de rutină la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare majore elective, ca parte a studiilor DECREASE.² Acest medicament a fost început cu cel puțin 7 zile preoperator, titrat pentru a obține o HR de repaus mai mică de 60 bătăi/min și a continuat postoperator timp de 30 de zile. Bisoprololul a redus IM perioperator sau moartea cardiacă cu aproape 80% la această populație cu risc ridicat. Din cauza criteriilor de selecție, eficacitatea bisoprololului în grupul cu cel mai mare risc - cei care ar fi luați în considerare pentru revascularizarea coronariană sau modificarea sau anularea procedurii chirurgicale - nu poate fi determinată din acest studiu. Dunkelgrun și asociații au investigat rolul beta-blocantelor la pacienții cu risc intermediar care suferă de intervenții chirurgicale noncardiace (definit ca risc prezis pentru un eveniment cardiac de 1% până la 6%) într-un studiu deschis, randomizat.⁴⁴ Bisoprololul, titrat la o HR de 50 până la 70 bătăi/min preoperator și a menținut rata de

deces cardiacă perioperatorie și a redus în timpul spitalizării cardiace perioperative. După cum sa menționat mai devreme, datele privind utilizarea titrată a beta-blocantelor de la Poldermans și colegii săi au devenit incerte.

Datele din studii nu oferă sprijin unanim pentru utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor fără titrare la HR și BP. Brady și colegii, așa cum sunt citați în ghiduri, au repartizat aleatoriu 103 pacienți fără infarct miocardic anterior, care au fost programați să fie supuși unei intervenții chirurgicale vasculare infrarenale, la metoprolol oral sau la placebo de la internare până la 7 zile după intervenție chirurgicală. Studiul a arătat că metoprololul a redus timpul de la operație până la externare. Lindenauer și colegii au revizuit retrospectiv înregistrările a 782.969 de pacienți și au determinat cine a primit tratament cu un beta-blocant în primele 2 zile de spital.⁴⁵ Relația dintre tratamentul perioperator cu un beta-blocant și riscul de deces a variat direct cu riscul cardiac; la cei 580.665 de pacienți cu un scor RCRI de 0 sau 1, tratamentul a fost asociat cu niciun beneficiu și posibil rău, în timp ce la pacienții cu un scor RCRI de 2, 3 sau 4 sau mai mare, OR ajustate pentru deces în spital pentru pacienții tratați față de pacienții netratați au fost de 0,88 (IC 95%, 0,7, 80%, 0,98%, 0,98%, 0,98%) 0,63 până la 0,80) și, respectiv, 0,58 (IC 95%, 0,50 până la 0,67). Un studiu pe 497 de pacienți cu chirurgie vasculară repartizați aleatoriu la o doză fixă de metoprolol față de placebo nu a demonstrat nicio diferență în ceea ce privește rezultatul perioperator.² Un studiu cu metoprolol la pacienți diabetici fără BC cunoscute supuși unei game variate de proceduri chirurgicale nu a demonstrat diferențe în rezultatele perioperatorii. În studiul POISE, Devereaux și colegii au repartizat aleatoriu 8351 de pacienți cu risc înalt supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace la succinat de metoprolol, 200 mg pe zi, sau la un placebo corespunzător. Tratamentul activ cu un beta-blocant a redus cu 1,1% combinația de deces cardiovascular, IM nonfatal și stop cardiac nefatal la 30 de zile după repartizarea aleatorie, dar a crescut mortalitatea cu 0,8% și accidentul vascular cerebral cu 0,5%. Cu ce se poate atribui acest semnal de rău? În studiile în care beta-blocantele nu au îmbunătățit rezultatele sau le-au agravat, titrarea a fost limitată sau absentă. Mai mult, utilizarea medicamentelor cu acțiune prelungită poate avea rezultate înrăutățite prin limitarea capacității medicului de a modifica tratamentul pe baza mediului perioperator care se schimbă rapid.

În 2009, o actualizare axată a ghidurilor ACC/AHA privind utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor a modificat recomandările anterioare bazate pe dovezi recente.² Continuarea beta-blocantelor la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale rămâne o recomandare de clasa I. Nu sunt menționate alte recomandări de clasa I. O nouă recomandare de clasa a III-a este că administrarea de rutină a beta-blocantelor cu doze mari în absența titrării dozei nu este utilă și poate fi dăunătoare pentru pacienții care nu iau în prezent beta-blocante și care sunt supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace (Tabelul 80-4).

Mai multe considerații pragmatice se referă la utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor la cei care nu iau în prezent acești agenți. Mai mulți autori au demonstrat recent că majoritatea pacienților care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace și chiar a unei intervenții chirurgicale vasculare nu au început să ia beta-blocante. O

preocupare a anestezilor este legată de administrarea acută de beta-blocante în ziua intervenției chirurgicale. Efectul combinat al scăderii acute a FC și inducerea anesteziei la un pacient naiv cu beta-blocant a fost asociat anecdotic cu bradicardie și hipotensiune arterială marcată. Tratamentul acestor evenimente poate duce la variații mari ale FC și TA și la un control mai mic decât se dorește. Abordarea utilizării beta-blocantelor depinde astfel de starea preoperatorie, tipul de intervenție chirurgicală, factorii de risc cardiac și orice rezultat al testelor de stres cardiac. În mod ideal, terapia cu beta-blocante ar trebui începută cu mai mult de 7 zile înainte⁴⁶ și

TABELUL 80-4 Recomandări pentru terapia perioperatorie cu beta-blocante

Clasa I

Beta-blocantele trebuie continuate la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale și care le primesc pentru tratamentul afecțiunilor cu indicații ACCF/AHA clasa I pentru medicamente. (Nivel de dovezi: C)

Clasa IIa

Beta-blocantele titrate la HR și BP sunt probabil recomandate pacienților supuși unei intervenții chirurgicale vasculare care prezintă un risc cardiac ridicat din cauza CAD sau a constatării ischemiei cardiace la testele preoperatorii. (Nivel de dovezi: B)

Beta-blocantele titrate la HR și BP sunt rezonabile pentru pacienții la care evaluarea preoperatorie pentru chirurgie vasculară identifică un risc cardiac ridicat, așa cum este definit prin prezența a mai mult de un factor de risc clinic. (Nivel de dovezi: C)

Beta-blocantele titrate la HR și BP sunt rezonabile pentru pacienții la care evaluarea preoperatorie identifică CAD sau risc cardiac ridicat, așa cum este definit prin prezența a mai mult de un factor de risc clinic*, care suferă o intervenție chirurgicală cu risc intermediar. (Nivel de dovezi: B)

Clasa IIb

Utilitatea beta-blocantelor este incertă pentru pacienții care suferă fie proceduri cu risc intermediar, fie intervenții chirurgicale vasculare și la care evaluarea preoperatorie identifică un singur factor de risc clinic în absența CAD.* (Nivel de evidență: C)

Utilitatea beta-blocantelor este incertă la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare fără factori de risc clinic și care nu iau în prezent astfel de agenți. (Nivel de dovezi: B)

Clasa III

Beta-blocantele nu trebuie administrate pacienților supuși unei intervenții chirurgicale care au contraindicații absolute la beta-blocare. (Nivel de dovezi: C)

Administrarea de rutină a beta-blocantelor cu doze mari în absența titrării dozei nu este utilă și poate fi dăunătoare pentru pacienții care nu le iau în prezent și care sunt supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. (Nivel de dovezi: B) ar trebui utilizați agenți cu acțiune mai lungă, cum ar fi atenololul sau bisoprololul. Analizând o bază de date mare, Redelmeier (așa cum este menționat în ghiduri) a demonstrat o supraviețuire perioperatorie îmbunătățită la pacienții cărora li s-a administrat atenolol față de metoprolol.² Dacă un pacient este supus unei intervenții chirurgicale nevasculare sau vasculare și are indicații pentru terapie cu un beta-blocant independent de intervenție chirurgicală, dar nu ia în prezent un beta-blocant, inițierea de mai multe zile de preoperator, medic primar beta-blocant, medic internist sau medic primar. furnizorul de îngrijire este adecvat să asigure un nivel stabil al beta-blocantelor în ziua intervenției chirurgicale. Dacă nu pot fi realizate câteva zile de terapie cu un beta-blocant, riscurile potențiale asociate cu terapia de debut în timpul inducerii anesteziei generale, epidurale sau spinale pot depăși beneficiile începerii terapiei medicamentoase în dimineața intervenției chirurgicale. Deoarece studiul efectuat de Mangano nu a demonstrat nicio diferență în ceea ce privește rezultatul în spital, iar abordarea lui Raby și a colegilor a demonstrat o eficacitate similară în ceea ce privește ischemia perioperatorie, sugerăm inducerea anesteziei generale sau furnizarea de anestezie regională înainte de a începe terapia cu beta-blocante. Administrarea intravenoasă de esmolol sau metoprolol poate gestiona orice tahicardie care poate apărea în timpul inducției. După obținerea anesteziei și analgeziei adecvate, HR trebuie controlată și menținută sub 70 bătăi/min.

Terapia cu statine

Pe lângă proprietățile lor de scădere a colesterolului, statinele au proprietăți antiinflamatorii și potențiale de stabilizare a plăcii pe termen lung. Având în vedere mecanismele potențiale ale IM perioperator, statinele au beneficii teoretice. Poldermans și colegii săi au efectuat un studiu caz-control pe 2816 pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală vasculară majoră din 1991 până în 2000. Pacienții care au primit terapie cu statine au prezentat mai puțin IM postoperator decât cei de control (8% față de 25%; $P < 0,001$). (IC 95%, 0,10 până la 0,47). Lindenauer și colegii săi, așa cum este menționat în ghiduri, au folosit date administrative pentru a studia o cohortă de 780.591 de pacienți; 77.082 (9,87%) au primit terapie hipolipemiantă perioperator și 23.100 (2,96%) au murit în timpul spitalizării.² Prin modelare multivariată și potrivire a tendinței, numărul necesar de tratat pentru a preveni un deces postoperator a fost de 85 (IC 95%, 77 până la 98) și a variat de la pacienții cu risc scăzut la 30 la 30 la 30. Scorul RCRI de 4 sau mai mare. Durazzo și colegii, așa cum este menționat în ghiduri, au repartizat aleatoriu 100 de pacienți pentru a primi 20 mg atorvastatină sau placebo o dată pe zi timp de 45 de zile. Pacienții tratați cu atorvastatină au prezentat o rată semnificativ mai mică de evenimente cardiace în decurs de 6 luni după intervenția chirurgicală vasculară decât grupul placebo ($P < 0,018$). În SCĂDEREA IV, Dunkelgrun și colegii au folosit un design factorial 2 x 2 pentru a evalua administrarea de fluvastatină în doze mari și un beta-blocant la pacienții cu risc intermediar și au observat reduceri nesemnificative ale deceselor cardiovasculare și ale IM⁴⁴. Dovezile acumulate sugerează că terapia cu statine ar trebui continuată în perioada perioperatorie.

Le Manach și asociații au evaluat efectul întreruperii statinelor într-o populație de chirurgie vasculară.⁴⁷ În comparație cu o populație de control, întreruperea statinelor a fost asociată cu o creștere de peste două ori a creșterii troponinei, în timp ce continuarea a redus rata de eliberare a troponinei cu mai mult de 40%. Într-adevăr, ar trebui luată în considerare începerea terapiei cu statine la pacienții cu risc ridicat, deoarece probabil merită acest tratament chiar și fără intervenție chirurgicală.

Nitroglicerina

Doar două studii randomizate au evaluat efectul protector potențial al nitroglicerinei profilactice în reducerea complicațiilor cardiace perioperatorii după intervenția chirurgicală noncardică. Într-un mic studiu realizat de Coriat și colegii, care a implicat pacienți supuși endarterectomiei carotide, nitroglicerina în doză mare (1 pg/kg/min) a fost mai eficientă decât nitroglicerina în doză mică (0,5 pg/kg/min) în reducerea incidenței ischemiei miocardice, dar IM nu a apărut în niciunul dintre grupuri. Anestezicul folosit în acest studiu a fost o metodă oxigen-pancuroniu-fentanil și, prin urmare, nu s-au administrat agenți inhalatori. Dodds a studiat nitroglicerina versus placebo într-o tehnică de anestezie echilibrată și

nu a raportat nicio diferență în ratele de ischemie sau infarct miocardic. Luate împreună, dovezile sugerează că nitroglicerina profilactică nu reduce incidența morbidității cardiace perioperatorii, deși niciunul dintre studii nu a fost capabil să detecteze un beneficiu modest al nitroglicerinei. Deoarece nitroglicerina profilactică are efecte hemodinamice considerabile și nu se știe că previne infarct miocardic sau moartea cardiacă, datele nu susțin utilizarea sa de rutină, deși nitroglicerina poate ajuta la management dacă se dezvoltă ischemia miocardică.

Alte Medicamente

Recent, au fost publicate rezultatele PeriOperative ISchemic Evaluation-2 (POISE 2). Acesta a fost un studiu orb, randomizat, cu un design factorial de 2 câte 2, pentru a permite evaluarea separată a dozei mici de clonidină versus placebo și a aspirinei în doză mică versus placebo la 10.010 pacienți cu sau cu risc pentru boală aterosclerotică, care au fost supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. Clonidina în doze mici nu a redus rata decesului sau infarctului miocardic nonfatal, dar a fost asociată cu un risc crescut de hipotensiune arterială importantă clinic și stop cardiac nonfatal.⁴⁸ Administrarea de aspirină nu a fost asociată cu nicio diferență în rata de deces sau infarct miocardic nonfatal, dar a crescut riscul de sângerare majoră.⁴⁹

Intervenții nonfarmacologice

Temperatură

Frank și colegii, după cum este menționat în ghiduri, au finalizat un studiu randomizat de anestezie regională versus anestezie generală pentru procedurile de bypass vascular la nivelul extremităților inferioare și au observat o asociere între hipotermie (temperatura

<35°C) și ischemia miocardică. la menținerea normotermiei sau îngrijirea de rutină. Ei au observat o incidență semnificativ redusă a morbidității și mortalității cardiace perioperatorii în 24 de ore de la operație în grupul care a fost menținut normotermic.

Monitorizare electrocardiografică, hemodinamică și ecocardiografică

Studii multiple au demonstrat valoarea predictivă a corelării modificărilor perioperatorii ale segmentului ST și evenimentelor cardiace majore, așa cum a fost descris mai devreme. În plus, durata (cumulată sau continuă) a modificărilor perioperatorii ST este puternic predictivă a rezultatelor slabe. Monitorizarea segmentului ST a devenit, prin urmare, standard în timpul perioadelor intraoperatorii și ICU pentru pacienții cu risc ridicat. Cu toate acestea, modificări ale segmentului ST pot apărea și la pacienții cu risc scăzut până la moderat. Aceste modificări pot să nu reflecte adevărata ischemie miocardică, așa cum s-a sugerat într-o serie recentă.

Pacienții postoperatori pot avea cel mai mare risc pentru un eveniment cardiac atunci când sunt în secție și nu sunt monitorizați. Puține studii au testat eficacitatea monitorizării telemetrice a segmentului ST în perioada perioperatorie. Problema dacă tratamentul precoce al modificărilor prelungite ale segmentului ST îmbunătățește rezultatele în această situație rămâne nerezolvată.

Multe controverse înconjoară valoarea cateterismului arterei pulmonare pentru chirurgia noncardiacă. Câteva studii mici, randomizate, nu au demonstrat o reducere semnificativă a morbidității și mortalității cardiace majore la pacienții astfel monitorizați în timpul intervenției chirurgicale aortice. Un studiu de cohortă pe scară largă, realizat de Polanczyk și colegii săi, în care pacienții care aveau catetere pulmonare au fost comparați cu cei care nu aveau, prin utilizarea unui scor de înclinație, de asemenea, nu a reușit să demonstreze beneficii semnificative. De fapt, ei au observat o incidență crescută a insuficienței cardiace congestive și rezultate noncardiace nefavorabile în grupul cu cateter. Un total de 1994 de pacienți au fost alocați aleatoriu pentru o terapie direcționată către un scop ghidat de un cateter pulmonar sau la îngrijire standard fără utilizarea unui cateter pulmonar la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore urgente sau elective. Nu a apărut nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea, dar embolia pulmonară s-a dezvoltat cu o rată mai mare în grupul cu cateter decât în grupul cu îngrijire standard. Prin urmare, dovezile actuale nu susțin utilizarea de rutină a cateterismului arterei pulmonare pentru pacienții cu risc ridicat supuși unei intervenții chirurgicale majore noncardiace. Determinarea dacă aceste rezultate se aplică populației chirurgicale vasculare cu risc ridicat și dacă utilizarea unui cateter de arteră pulmonară oferă beneficii în situații clinice specifice va necesita lucrări suplimentare.

ETE reprezintă un alt mijloc de evaluare a funcției cardiace intraoperatorii. Acest instrument monitorizează cu sensibilitate anomalii de mișcare a peretelui intraoperator și starea lichidului. La pacienții supuși clampingului încrucișat aortic, ETE a arătat o sensibilitate semnificativ mai bună în detectarea ischemiei intraoperatorii decât monitorizarea electrocardiografică. Pentru chirurgia noncardiacă, un studiu al TEE, electrocardiografie cu 2 derivații și electrocardiografie cu 12 derivații a demonstrat

valoarea aditivă minimă a TEE față de electrocardiografia cu 2 derivații. Monitorizarea ETE se poate dovedi totuși valoroasă în ghidarea tratamentului la pacienții cu hemodinamică instabilă care au starea fluidă incertă și/sau funcție miocardică.

Pragul de transfuzie

Multe controverse înconjoară nivelul optim de hemoglobină la care este indicată transfuzia la pacienții cu risc crescut de intervenție chirurgicală noncardiacă. Niciun studiu randomizat nu a evaluat pragul optim de transfuzie, deși există o mare cantitate de dovezi anecdotice. Mai multe studii de cohortă mici au arătat că hematocritele în intervalul 27% până la 29% reprezintă punctul sub care crește incidența ischemiei miocardice și potențial MI. Un studiu pe scară largă a declanșatorilor de transfuzie în UTI nu a documentat creșterea morbidității și mortalității atunci când o concentrație de hemoglobină mai mică de 7 g/dL a fost utilizată ca prag de transfuzie, dar tendințele spre creșterea morbidității au apărut în subgrupul de pacienți cu boală cardiacă ischemică. În studiul FOCUS (Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Subgoing Surgical Hip Fracture Repair), Carson și colegii au repartizat aleatoriu pacienții cu fracturi de șold la o strategie de transfuzie liberală (un prag de hemoglobină de 10 g/dL) sau o strategie de transfuzie restrictivă (simptome de un nivel discreționar al hemozemiei sau a unui nivel discreționar de hemoglobină). g/dL).⁵⁰ O strategie de transfuzie liberală, în comparație cu o strategie restrictivă, nu a redus ratele de deces sau incapacitatea de a merge independent la 60 de zile de urmărire și nici nu a redus morbiditatea în spital la pacienții vârstnici cu risc cardiovascular ridicat.

Referințe

Evaluare a riscurilor

Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD: Tendințe în volumul spitalelor și mortalitatea operativă pentru intervenții chirurgicale cu risc ridicat. N Engl J Med 364:2128, 2011.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA și colab.: 2009 ACCF/AHA axat actualizarea asupra beta blocadei perioperatorii încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie și îngrijirea chirurgiei noncardiace: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 120:e169, 2009.

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E și colab.: Linii directoare pentru evaluarea riscului cardiac preoperator și managementul cardiac perioperator în chirurgia non-cardiacă: Grupul de lucru pentru evaluarea riscului cardiac preoperator și managementul cardiac perioperator în chirurgie non-cardiacă a Societății Europene de Cardiologie (ESC) și aprobat de Societatea Europeană de Anestezie (ESA). Eur Heart J 30:2769, 2009.

Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al: Dezvoltarea și validarea unui calculator de risc pentru predicția riscului cardiac după intervenție chirurgicală. Circulație 124:381, 2011.

4a. Livhits M, Ko CY, Leonardi MJ, et al: Risc de intervenție chirurgicală în urma unui infarct miocardic recent. *Ann Surg* 253:857, 2011.

Welten GM, Schouten O, van Domburg RT, et al: Influența îmbătrânirii asupra valorii prognostice a indicelui de risc cardiac revizuit pentru complicațiile cardiace postoperatorii la pacienții cu chirurgie vasculară. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 34:632, 2007.

Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S și colab.: Efectele succinatului de metoprolol cu eliberare prelungită la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace (trial POISE): un studiu controlat randomizat. *Lancet* 371:1839, 2008.

Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E și colab.: Impactul insuficienței cardiace asupra pacienților supuși unei intervenții chirurgicale majore noncardiace. *Anesthesiology* 108:559, 2008.

Cannesson M, Earing MG, Collange V și colab.: Anestezie pentru chirurgia noncardiac la adulții cu boală cardiacă congenitală. *Anesthesiology* 111:432, 2009.

Testarea preoperatorie

Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M și colab.: Studiu cu un singur braț al terapiei de legătură cu heparină cu greutate moleculară mică pentru pacienții cu risc de embolie arterială care necesită întreruperea temporară a warfarinei. *Circulation* 110:1658, 2004.

O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, și colab.: Comunicare scurtă: Activitatea anticoagulantă preoperatorie după trecerea heparinei cu greutate moleculară mică pentru întreruperea temporară a warfarinei. *Ann Intern Med* 146:184, 2007.

Douketis JD, Woods K, Foster GA și colab.: Anticoagularea în punte cu heparină cu greutate moleculară mică după întreruperea terapiei cu warfarină este asociată cu un efect anticoagulant rezidual înainte de intervenția chirurgicală. *Thromb Haemost* 94:528, 2005.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: 2008 Actualizare focalizată încorporată în ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienților cu boală valvulară cardiacă: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 1998 Ghidurile Societății pentru Pacienți Valvular): Anestezologi cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj 118:e523, 2008.

Winkel TA, Schouten O, Hoeks SE și colab.: Prognosticul fibrilației atriale tranzitorii cu debut nou în timpul chirurgiei vasculare. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38:683, 2009.

Balser JR, Martinez EA, Winters BD și colab.: Blocarea beta-adrenergică accelerează conversia tahiaritmiilor supraventriculare postoperatorii. *Anesthesiology* 89:1052, 1998.

Amar D, Zhang H, Roistacher N: Incidența și rezultatul aritmiilor ventriculare după intervenția chirurgicală toracică noncardiacă. *Anesth Analg* 95:537, 2002.

Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al: Ar trebui să fie amânată intervenția chirurgicală vasculară majoră din cauza testării cardiace preoperatorii la pacienții cu risc intermediar care primesc terapie cu beta-blocante cu control strict al frecvenței cardiace? J Am Coll Cardiol 48:964, 2006.

Anestezie, management postoperator și supraveghere

Rodgers A, Walker N, Schug S și colab.: Reducerea mortalității și morbidității postoperatorii cu anestezie epidurală sau spinală: rezultate din prezentarea generală a studiilor randomizate. BMJ 321:1493, 2000.

Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW și colab.: Vătămare și răspundere asociate îngrijirii anesteziei monitorizate: O analiză a revendicărilor închise. Anesthesiology 104:228, 2006.

Feringa HH, Bax JJ, Boersma E și colab.: Beta-blocantele cu doze mari și controlul strict al frecvenței cardiace reduc ischemia miocardică și eliberarea de troponină T la pacienții cu chirurgie vasculară. Circulație 114(1 Suppl):I344, 2006.

Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, et al: Perioperative myocardial infarct. Circulație 119:2936, 2009.

Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J și colab.: Caracteristici și prognostic pe termen scurt al infarctului miocardic perioperator la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace: un studiu de cohortă. Ann Intern Med 154:523, 2011.

Duvall WL, Sealove B, Pungoti C și colab.: Investigația angiografică a fiziopatologiei infarctului miocardic perioperator. Catheter Cardiovasc Interv 80:768, 2012.

Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D și colab.: Ruptura plăcii coronare la pacienții cu infarct miocardic după operație noncardiacă: frecventă și periculoasă. Ateroscleroza 222:191, 2012.

Mohler ER, 3rd, Mantha S, Miller AB, et al: Ar trebui să se măsoare în mod obișnuit troponina și creatinina kinaza după o intervenție chirurgicală vasculară? Vasc Med 12:175, 2007.

Evenimente vasculare în studiul de evaluare a cohortei de pacienți cu chirurgie noncardiacă I, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P și colab.: Asociere între nivelurile de troponine postoperatorii și mortalitatea la 30 de zile în rândul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. JAMA 307:2295, 2012.

Mahla E, Baumann A, Rehak P și colab.: Peptida natriuretice N-terminală pro-creier identifică pacienții cu risc crescut de rezultat cardiac advers după intervenția chirurgicală vasculară. Anesthesiology 106:1088, 2007.

Strategii de reducere a riscului cardiac

Goei D, Schouten O, Boersma E, și colab: Influența funcției renale asupra utilității peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B ca marker de risc cardiac prognostic la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare noncardiace. *Am J Cardiol* 101:122, 2008.

Rodseth RN, Padayachee L, Biccard BM: O meta-analiză a utilității peptidei natriuretice ale creierului preoperator în prezicerea mortalității precoce și pe termen mediu și a evenimentelor cardiace adverse majore la pacienții cu intervenții chirurgicale vasculare. *Anestezia* 63:1226, 2008.

Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al: Este o peptidă natriuretică cerebrală preoperatorie sau măsurarea peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B un predictor independent al rezultatelor cardiovasculare adverse în decurs de 30 de zile de la intervenția chirurgicală noncardiacă? O revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor observaționale. *J Am Coll Cardiol* 54:1599, 2009.

McFalls EO, Ward HB, Moritz TE și colab: Revascularizarea arterei coronare înainte de chirurgia vasculară majoră electivă. *N Engl J Med* 351:2795, 2004.

Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R și colab.: Un studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranța unei abordări neinvazive la pacienții cu risc ridicat supuși unei intervenții chirurgicale vasculare majore: Studiul pilot DECREASE-V. *J Am Coll Cardiol* 49:1763, 2007.

Schouten O, van Kuijk JP, Flu WJ și colab: Rezultatul pe termen lung al revascularizării coronariene profilactice la pacienții cu risc cardiac înalt supuși unei intervenții chirurgicale vasculare majore (din studiul pilot randomizat DECREASE-V). *Am J Cardiol* 103:897, 2009.

Garcia S, Moritz TE, Ward HB și colab: Utilitatea revascularizării pacienților cu boală coronariană multivasală înainte de intervenția chirurgicală vasculară electivă pentru boala ocluzivă aortică abdominală și periferică. *Am J Cardiol* 102:809, 2008.

Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al: Strategia sistematică a angiografiei coronariene profilactice îmbunătățește rezultatul pe termen lung după o intervenție chirurgicală vasculară majoră la pacienții cu risc mediu până la înalt: un studiu prospectiv, randomizat. *J Am Coll Cardiol* 54:989, 2009.

Înapoi MR, Leo F, Cuthbertson D și colab.: Supraviețuirea pe termen lung după chirurgia vasculară: influența specifică a factorilor cardiaci și implicațiile pentru evaluarea preoperatorie. *J Vasc Surg* 40:752, 2004.

Feringa HH, Elhendy A, Karagiannis SE, et al: Îmbunătățirea evaluării riscului cu testarea cardiacă în boala arterială periferică. *Am J Med* 120:531, 2007.

Godet G, Le Manach Y, Lesache F, et al: Tromboza de stent cu eliberare de medicamente la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace: Is it always a problem? *Br J Anaesth* 100:472, 2008.

Anwaruddin S, Askari AT, Saudye H, et al: Caracterizarea riscului postoperator asociat cu utilizarea anterioară a stentului cu eliberare de medicamente. JACC Cardiovasc Interv 2:542, 2009.

Berger PB, Kleiman NS, Pecina MJ, și colab: Frecvența intervențiilor chirurgicale majore noncardiace și a evenimentelor adverse ulterioare în anul după care rezultă stent cu eliberare de medicament din Registrul EVENT (Evaluarea Stenturilor cu eliberare a medicamentului și a evenimentelor ischemice). JACC Cardiovasc Interv 9:920, 2010.

Wijeyesundera DN, Wijeyesundera HC, Yun L și colab.: Risc de chirurgie majoră electivă noncardiacă după inserarea stentului coronarian: un studiu bazat pe populație. Circulație 126:1355, 2012.

Cruden NLM, Harding SA, Flapan AD și colab.: Implantarea anterioară de stent coronarian și evenimente cardiace la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. Circ Cardiovasc Interv 3:236, 2010.

Hawn MT, Graham LA, Richman JR și colab.: Incidența și momentul intervenției chirurgicale noncardiace după implantarea de stent cardiac. J Am Coll Surg 214:658, discuția 666, 2012.

Hawn MT, Graham LA, Richman JS și colab.: Riscul de evenimente cardiace adverse majore în urma unei intervenții chirurgicale noncardiace la pacienții cu stenturi coronariene. JAMA 310:1462, 2013.

Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O și colab.: Bisoprolol și fluvastatină pentru reducerea mortalității cardiace perioperatorii și a infarctului miocardic la pacienții cu risc intermediar supuși unei intervenții chirurgicale noncardiovasculare: un studiu controlat randomizat (DECREASE-IV). Ann Surg 249:921, 2009.

Lindenauer PK, Pekow P, Wang K și colab.: Terapia perioperatorie cu beta-blocante și mortalitatea după o intervenție chirurgicală majoră noncardiacă. N Engl J Med 353:349, 2005.

Chopra V, Eagle KA: Beta-blocante perioperatorii pentru reducerea riscului cardiac: timpul pentru claritate. JAMA 303:551, 2010.

Le Manach Y, Godet G, Coriat P, et al: Impactul întreruperii postoperatorii sau continuării terapiei cronice cu statine asupra rezultatului cardiac după o intervenție chirurgicală vasculară majoră. Anesth Analg 104:1326, 2007.

Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K și colab.: Clonidina la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. New Engl J Med 370:1504, 2014.

Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI și colab.: Aspirina la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. New Engl J Med 370:1494, 2014.

Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al: Transfuzie liberală sau restrictivă la pacienții cu risc ridicat după operația de șold. N Engl J Med 365:2453, 2011.

partea X

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

Tulburări endocrine și boli cardiovasculare

Irwin Klein

GLANDA PITUITARĂ, 1793

Hormonul de creștere, 1793 Manifestări cardiovasculare

de Acromegalie, 1794

GLANDA SUPRRENALĂ, 1795

Adrenocorticotrop

Hormonul și

Cortizol, 1795

Boala Cushing, 1795 Hiperaldosteronism, 1796 Boala Addison, 1796 Boala prolactină, 1797

BOALA PARATIROIDIENĂ, 1797

Hiperparatiroidism, 1797

Hipocalcemie, 1798

Vitamina D, 1798

GLANDA TIROIDĂ, 1798

Mecanisme celulare ale tiroidei

Acțiunea hormonală

Inima, 1798

Funcția tiroidiană

Testare, 1800

Hormon tiroidian-catecolamină

Interacțiune, 1800

Sistemul endocrin este strâns legat de multe boli cardiovasculare importante. Pe măsură ce înțelegerea noastră a efectelor celulare și moleculare ale diferiților hormoni a evoluat, înțelegem mai bine manifestările clinice care apar din secreția excesivă de hormon și din insuficiența glandulară și stările ulterioare de deficit hormonal. Cu mai bine de 200 de ani în urmă, medicul englez Caleb Hillier Parry a descris o femeie cu gușă și palpitații la care „fiecare sistolă zguduia tot toracele”. El a fost primul care a sugerat o legătură între bolile inimii și mărirea glandei tiroide. Recunoașterea anomaliilor cardiovasculare asociate cu modificări patologice ale glandelor endocrine a precedat identificarea hormonilor specifici produși de aceste glande. Acest capitol trece în revistă spectrul stărilor de boli cardiace care decurg din modificări ale funcției endocrine specifice. Această abordare ne permite să explorăm mecanismele celulare prin care diferiți hormoni pot altera sistemul cardiovascular prin modificări ale metabolismului lipidelor și acțiuni asupra miocitelor cardiace, celulelor musculare netede vasculare și a altor celule și țesuturi țintă.

HIPOFIZA

Glanda pituitară este formată din două porțiuni anatomice distincte. Hipofiza anterioară, sau adenohipofiza, conține șase tipuri diferite de celule; cinci dintre ei produc hormoni polipeptidici sau glicoproteici, iar al șaselea este compus din celule cromofobe nesecretoorii. Dintre aceste tipuri de celule, celulele somatotrope, care secretă hormonul uman de creștere (hGH) și celulele corticotrope, care produc hormonul adrenocorticotrop (ACTH), pot contribui la bolile cardiace. Hipofiza posterioară, sau neurohipofiza, este localizarea anatomică a terminalelor nervoase care secretă vasopresină (hormon antidiuretic) pentru a controla echilibrul hidric sau oxitocina, polipeptida de eliminare a laptelui.

Hormonul de creștere

La adulți, secreția excesivă de hGH înainte de fuziunea epifizei osoase duce la sindromul clinic de gigantism, în timp ce secreția crescută de hGH după maturarea oaselor lungi duce la acromegalie. hGH își exercită efectele celulare prin două căi majore. Primul este prin

legarea hormonului de receptori specifici de hGH de pe celulele țintă. Astfel de receptori au fost identificați în inimă, mușchi scheletici, grăsime, ficat și rinichi, precum și în multe tipuri de celule suplimentare de-a lungul dezvoltării fetale.¹ Al doilea efect de stimulare a creșterii al hGH rezultă din stimularea sintezei factorului de creștere asemănător insulinei de tip I (IGF-I). Această proteină este sintetizată în primul rând în ficat, dar alte tipuri de celule pot produce IGF-I sub influența hGH.

La scurt timp după identificarea familiei IGF, s-a propus ca acest al doilea mesager să medieze majoritatea acțiunilor hGH. Activitatea clinică a bolii la pacienții cu un exces de hGH (acromegalie) se corelează mai bine cu nivelurile serice de IGF-I decât cu nivelurile de hGH. Capacitatea de a promova absorbția de glucoză și sinteza proteinelor celulare a dat naștere termenului „asemănător insulinei”. IGF-I se leagă de receptorul său înrudit IGF-I, care este localizat pe aproape toate tipurile de celule. Experimentele genetice au demonstrat că prezența receptorilor IGF-I pe tipurile de celule este strâns legată de capacitatea acestor celule de a se diviza. Studiile în care receptorul IGF-I a fost supraexprimat în miocite cardiace au produs o creștere a numărului de miocite și a ratei mitotice și au îmbunătățit replicarea miocitelor postdiferențiate. Valorificarea acestei acțiuni ar putea aduce beneficii manipulării genetice și, împreună cu celulele stem cardiace, ar putea îmbunătăți repararea miocardului bolnav.

Infuzia de hGH sau IGF-I modifică acut hemodinamica. Creșterile acute ale contractilității cardiace și ale debitului cardiac pot rezulta, cel puțin parțial, dintr-o scădere a rezistenței vasculare sistemice și a postsarcinii cardiace.² Administrarea pe termen scurt de hGH și IGF-I nu crește tensiunea arterială.^{3,4}

Manifestări cardiovasculare ale acromegaliei

Acromegalia este o afecțiune relativ neobișnuită (=900 de cazuri noi în fiecare an în Statele Unite). Acromegalia și gigantismul uman dependent de hipofizar sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate semnificativ crescută, în principal din cauza bolilor cardiovasculare. Acromegalia netratată, identificată prin semnele clinice caracteristice de creștere și simptome acrale și prin creșterea secreției de hGH, scurtează semnificativ speranța de viață, mai puțin de 20% dintre pacienți supraviețuind peste 60 de ani. Mai multe studii au implicat creșterea neoplaziei provenite din tractul gastrointestinal, polipii de colon, cancerul de colon și bolile pulmonare în această mortalitate crescută⁵, dar efectele cardiovasculare și cerebrovasculare, inclusiv hipertensiunea arterială, cardiomegalia, insuficiența cardiacă congestivă și accidentele vasculare cerebrale, duc la evenimentele majore care limitează supraviețuirea.^{6,7}

Efectele cardiovasculare și hemodinamice ale acromegaliei variază considerabil în funcție de vârstă și severitate și durata bolii.⁸ Pacienții la care afecțiunea a fost diagnosticată cu mai puțin de 5 ani de activitate a bolii nu au prezentat anomalii semnificative ale tensiunii arteriale sistolice sau diastolice, dar evaluarea ecocardiografică a arătat că indicele de masă ventricular stâng a crescut cu aproape 39% și funcția cardiacă a crescut cu aproape 39%,²⁴ și funcția sistolică. Indicele de accident vascular cerebral, a crescut semnificativ, iar

rezistența vasculară sistemică a crescut cu 20% la pacienții cu acromegalie nou diagnosticată, netratată, în comparație cu martorii potriviți pentru vârstă și sex. Funcția diastolică a ventriculului stâng a fost normală.⁶ Aceste studii contrastează cu rapoartele conform cărora o durată mai lungă a acromegaliei produce disfuncție ventriculară stângă și cardiomiopatie. În acromegalia netratată, disfuncția diastolică globală a ventriculului stâng însoțește hipertrofia cardiacă. Anomaliile miocardice sistolice regionale pot fi identificate prin imagistica Doppler și pot fi inversate cu tratament.¹⁰ Un studiu recent a identificat afectarea funcției diastolice în acromegalie, în special la pacienții vârstnici cu diabet zaharat.¹¹

Factorii de risc cunoscuți pentru boli cardiace - inclusiv hipertensiune arterială, rezistență la insulină, diabet zaharat și hiperlipidemie - apar frecvent la pacienții cu acromegalie. Deși rapoartele inițiale au sugerat că ateroscleroza accelerată cauzează afectarea funcției cardiace la pacienții cu acromegalie de lungă durată, un studiu post-mortem a evidențiat o boală coronariană semnificativă la doar 11% dintre pacienții care decedează din cauze legate de boală. Angiografia arată artere coronare normale sau dilatate în majoritatea cazurilor. Testele de stres nucleare sunt pozitive la mai puțin de 25% dintre pacienți, indicând astfel că ateroscleroza și boala cardiacă ischemică sunt puțin probabil să țină seama de gradul marcat de hipertrofie cardiacă biventriculară, insuficiență cardiacă și mortalitate cardiovasculară. O modificare funcțională și histologică destul de specifică a miocitelor pare să apară din nivelurile serice excesive prelungite de hGH și IGF-I⁹. Aproape două treimi dintre pacienții cu acromegalie au criterii ecocardiografice pentru hipertrofia ventriculară stângă (HVI). hipertrofia, considerată inițial a fi comună la pacienții cu acromegalie, este o constatare neobișnuită. Acromegalia crește prevalența bolii aortice și valvulare mitrale, care persistă în ciuda vindecării acromegaliei.¹² Insuficiența mitrală progresivă și creșterea preîncărcării și postîncărcării ventriculare stângi apar la pacienții cu acromegalie necontrolată.¹³ Pacienții cu acromegalie pot prezenta dilatare a rădăcinii aortice (ectazie aortică, deductie aortică,^{21,21}, defecta cardiacă).

Evaluarea histologică a țesutului cardiac acromegalic relevă o creștere a mărimii miocitelor (hipertrofie) fără o creștere a numărului de celule. Acromegalia este asociată cu fibroza interstițială și infiltrarea unei varietăți de celule inflamatorii, inclusiv celule mononucleare, în concordanță cu miocardita.⁶ Unele dintre aceste constatări histologice ar putea rezulta din moartea celulară programată (apoptoză) promovată de IGF-I.

Modificările funcționale însoțesc implicarea patologică a inimii în acromegalie.^{9,10} Deși aproximativ 10% dintre pacienții cu acromegalie nou diagnosticată prezintă semne și simptome de compromis cardiac, acest procent crește semnificativ odată cu durata mai lungă a bolii.¹³⁻¹⁵ Unele studii au raportat o incidență scăzută (4%) inclusiv a insuficienței ventriculare stângi manifeste, ceea ce sugerează hipertensiune arterială și hipertensiune arterială de tip 2. hiperlipidemie, sunt necesare pentru a afecta funcția contractilă.¹⁶ În acromegalie, HVS și afectarea funcției ventriculare stângi pot apărea la cei cu boală de lungă durată, dar fără hipertensiune arterială, indicând astfel că nivelurile ridicate de hGH și/sau IGF-I pot produce modificări miopatie cardiace per se. Insuficiența cardiacă evidentă este

asociată cu un prognostic prost.¹⁶ Terapia pentru acromegalie poate preveni progresia spre insuficiență cardiacă.^{17,18}

Anomaliile electrocardiografeiei (ECG), inclusiv deviația axei stângi, undele Q septale, deprimarea undei ST-T, dispersia anormală a QT și defecte ale sistemului de conducere, se dezvoltă la până la 50% dintre pacienții cu acromegalie. Pot apărea o varietate de aritmii, inclusiv bătăi ectopice atriale și ventriculare, sindromul sinusului bolnav și tahicardia supraventriculară și ventriculară. Se crede că sunt predictorii ai iritabilității ventriculare și au fost, de asemenea, mai frecvente în acromegalia activă decât la pacienții tratați.¹⁴ În schimb, testele de efort cu monitorizare electrocardiografică nu au evidențiat tulburări de ritm inductibile sau dovezi de ischemie, sugerând astfel că tulburările de ritm ventricular stâng nu sunt legate de ischemia subiacentă. Funcția autonomă cardiacă, măsurată prin recuperarea și variabilitatea ritmului cardiac, a fost alterată la pacienții cu acromegalie nou diagnosticată, netratată.¹⁹

Hipertensiunea secundară asociată cu acromegalie apare la 20% până la 40% dintre pacienți.^{5,6,8} Având în vedere rata generală de prevalență ridicată a hipertensiunii în populația adultă și debutul insidios al acromegaliei, este dificil să se determine dacă hipertensiunea arterială este secundară sau pur și simplu coincidentă. Îmbunătățirea hipertensiunii arteriale cu terapia pentru acromegalie, totuși, sugerează că acestea sunt legate.¹⁷ Deși studiile observaționale de supraviețuire la pacienții cu acromegalie au sugerat inițial că hipertensiunea arterială nu a fost un factor de risc independent pentru mortalitate, un studiu asupra pacienților care au murit din cauza bolii a constatat că tensiunea arterială medie a fost mai mare decât cea la cei care au supraviețuit. Pacienții cu acromegalie nou diagnosticată și boală de scurtă durată au avut tensiune arterială sistolică și diastolică, care nu era diferită de cea din martorii potriviți pentru vârstă și sex, dar indicele cardiac a fost semnificativ crescut. La pacienții cu acromegalie de lungă durată, grosimea intimală arterială este crescută, iar aceste modificări vasculare răspund la scăderea nivelului de hGH.²

Administrarea hormonului de creștere promovează retenția de sodiu și extinderea volumului și pare să aibă un efect antinatriuretic puternic, independent de orice efect asupra aldosteronului.^{3,18} Studiile asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron au arătat eșecul de a inhiba eliberarea de renină în mod optim prin extinderea volumului. Atât inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, cât și blocanții receptorilor de angiotensină provoacă o creștere paradoxală a tensiunii arteriale la pacienții cu acromegalie. Rolul hiperinsulinemiei în hipertensiunea asociată cu acromegalie a fost pus sub semnul întrebării. Creșterea insulinei serice poate contribui la retenția urinară de sodiu, la afectarea vasodilatației dependente de endoteliu, la scăderea producției de oxid nitric și la creșterea activității simpatice.

Diagnostic

În 99% din cazuri, acromegalia provine din adenoamele benigne ale hipofizei anterioare.^{5,17} La diagnostic majoritatea acestor neoplasme sunt clasificate ca

macroadenome (>10 mm), iar pacienții au dovezi clinice istorice de a avea boala de mai mult de 10 ani. Diagnosticul poate fi confirmat prin demonstrarea unui nivel seric de hGH mai mare de 5 ng/dL și a unui nivel seric de IGF-I mai mare de 300 mIU/mL, măsurat la 1 oră după o încărcare de glucoză de 100 g. La majoritatea pacienților, nivelurile de hGH a jeun sunt mai mari de 10 ng/mL. Localizare

a tumorii poate fi stabilită prin imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a glandei pituitare. Rareori, hormonul de eliberare a hormonului de creștere poate fi secretat și poate provoca hiperplazie difuză a hipofizei. Astfel de modificări trebuie să determine luarea în considerare a unei leziuni neoplazice care se află în alte părți (ectopice) ale sistemului endocrin.

Terapie

Chirurgia transsfenoidală cu rezecție a adenomului este procedura de elecție pentru managementul inițial. Dacă nivelurile de hGH și/sau IGF-I rămân crescute, radioterapia la pacienții mai în vârstă sau agoniștii receptorilor de dopamină sau somatostatina la pacienții mai tineri pot restabili nivelurile serice normale de hGH și IGF-I. Acetatul de octreotidă este un analog farmacologic al somatostatinei care, la marea majoritate a pacienților, scade efectiv hGH la mai puțin de 5 ng/mL. Terapia primară ar putea implica scăderea nivelului IGF-I și micșorarea dimensiunii tumorii în cazuri selectate.^{17,20} Complicațiile cardiovasculare ale acromegaliei, inclusiv hipertensiunea arterială, HVS și disfuncția ventriculară stângă, se îmbunătățesc cu tratament, iar supraviețuirea este semnificativ mai bună la pacienții care obțin remisiunea bolii.^{7,8,13,20.} cu terapie pe termen lung și poate juca un rol la pacienții rezistenți la somatostatina.¹⁴ creștere. Terapia de substituție cu hormonul de creștere pare să inverseze sau să îmbunătățească toate aceste anomalii.²¹

GLANDA SUPRRENALA

Hormonul adrenocorticotrop și cortizolul

Celulele adrenocorticotrope din hipofiza anterioară sintetizează o proteină mare (pro-opiomelanocortin), care este apoi procesată în celula corticotropă într-o familie de proteine mai mici care includ hormonul stimulator al alfa-melanocitelor, beta-endorfină și ACTH. ACTH, la rândul său, se leagă de celule specifice din glanda suprarenală. Din punct de vedere anatomic, glanda suprarenală este formată din două segmente majore, cortexul și medulara. Zona glomeruloasă cortexului produce aldosteron, iar zona fasciculată produce în primul rând cortizol și unii steroizi androgeni. Zona reticulară produce, de asemenea, cortizol și androgeni. ACTH reglează sinteza cortizolului în zona fasciculată și reticulară. Zona glomeruloasă prezintă o sensibilitate mult mai mică la ACTH și răspunde în primul rând la angiotensina II prin secreția crescută de aldosteron.

Boala Cushing

Secreția excesivă de cortizol și stările clinice asociate acestora pot apărea din eliberarea excesivă de ACTH de către hipofizar (boala Cushing) sau prin procesul neoplazic

adenomatos sau rar malign care apare în glanda suprarenală în sine (sindromul Cushing). Condiții bine caracterizate ale excesului de glucocorticoizi suprarenali și mineralocorticoizi par să rezulte din nivelurile excesiv de ridicate de ACTH (ectopic) produse de carcinomul pulmonar cu celule mici, tumorile carcinoide, tumorile cu celule insulare pancreatice, cancerul medular tiroidian și alte adenocarcinoame și tumori hematologice maligne.

Cortizolul, un membru al familiei de glucocorticoizi a hormonilor steroizi, se leagă de receptorii monomerici localizați în citoplasma multor tipuri de celule (Fig. 81-1). Receptorii glucocorticoizi neligandați sunt legați de complexe proteice de șoc termic. După ce leagă cortizolul, receptorii se disociază de aceste complexe, homodimerizează sau ocazional heterodimerizează, se translocă în nucleu și funcționează ca factori de transcripție. Mai multe gene cardiace conțin elemente de răspuns la glucocorticoizi în regiunile lor promotoare care conferă răspuns la glucocorticoizi la nivel transcripțional.²² Astfel de gene le includ pe cele care codifică canale de potasiu dependente de tensiune, precum și protein kinaze, care servesc la fosforilarea și reglarea canalelor de sodiu dependente de voltaj. Această expresie poate fi specifică camerei și ar putea juca un rol în dezvoltarea inimii fetale. În plus, există căi netranscripționale care acționează mai rapid prin care cortizolul poate regla activitatea canalelor de potasiu dependente de tensiune.

Efectele cardiace ale excesului de glucocorticoizi în boala Cushing apar din efectele glucocorticoizilor asupra inimii, ficatului, mușchilor scheletici și țesutului adipos.²²⁻²⁴ Ateroscleroza accelerată poate

rezultă din metabolismul anormal al glucozei cu hiperglicemie, hiperinsulinemie și hipertensiune arterială la majoritatea pacienților, precum și din alterarea coagularii și a funcției trombocitelor.²² Mecanismul hipertensiunii mediate de cortizol este multifactorial. Spre deosebire de hipertensiunea indusă de aldosteron, administrarea intracraniană de glucocorticoizi scade tensiunea arterială.²⁵ Astfel, hipertensiunea mediată de cortizol pare să nu rezulte din activarea receptorului de mineralocorticoizi. În plus, antagonismul efectelor glucocorticoidului prin receptorul citosol poate bloca creșterile induse de cortizol ale nivelurilor de glucoză și insulină, dar nu și cele legate de tensiunea arterială. vasodilatație mediată de oxid ca candidați pentru efectul hipertensiv.²²

Creșterea nivelului de glucoză seric și dezvoltarea rezistenței la insulină pot activa citokinele proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa și interleukina-6 (IL-6), care pot sta la baza aterosclerozei accelerate a rezistenței la insulină găsită în alte stări de boală endocrină. producerea rezistenței la insulină, modificări ale proteinei de legare a corticosteroizilor și reglarea citokinelor proinflamatorii.²⁸ Obezitatea centripetă caracteristică excesului de glucocorticoizi seamănă cu cea observată în sindroamele de rezistență la insulină (metabolice). Excesul de producție de androgeni care rezultă din stimularea crescută a cortexului suprarenal de către ACTH poate accelera, de asemenea, ateroscleroza atât la bărbați, cât și la femei.

Creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare a sindromului Cushing poate fi explicată în mare parte prin boala cerebrovasculară, boala vasculară periferică, boala

coronariană cu infarct miocardic și insuficiența cardiacă congestivă cronică.^{24,27} Studiile asupra structurii și funcției ventriculului stâng au arătat hipertrofie și contractilitate afectată la 40% dintre pacienți.²⁹ Studiul pe 15 pacienți cu sindrom Cushing a evidențiat creșterea calcificării arterei coronare și a volumului plăcii, măsurate prin scorurile Agatston, în comparație cu controalele de vârstă egală.³¹ În plus, slăbiciunea musculară marcată rezultată din miopatia scheletică indusă de corticosteroizi contribuie la afectarea toleranței la efort.

Pacienții cu boala Cushing pot prezenta o varietate de modificări electrocardiografice. Durata intervalului PR pare să se coreleze invers cu ratele de producție de cortizol suprarenale.²² Mecanismul care stă la baza acestei corelații poate fi legat de exprimarea sau reglarea canalului de sodiu voltaj-dependit (SCN5A). Modificările ECG, în special în intervalele PR și QT, pot apărea și din efectele directe (nongenomice) ale glucocorticoizilor asupra canalului de potasiu dependent de voltaj (Kv1.5) în țesuturile excitabile.^{22,24}

Un complex special de leziuni cardiace și suprarenale, denumit complexul Carney, combină sindromul Cushing, mixom cardiac și o varietate de leziuni dermice pigmentate (nu pete cafe au lait). Această trăsătură autozomal dominantă monogenă se raportează la regiunea q2 a cromozomului 17.³² Mixoamele apar cel mai frecvent în atriul stâng, dar pot apărea în toată inima, se pot dezvolta la vârste fragede și pot fi multicentrice.

Diagnostic

Diagnosticul bolii Cushing și sindromului Cushing necesită demonstrarea producției crescute de cortizol, reflectată de un nivel ridicat de cortizol liber urinar de 24 de ore sau nivel de cortizol salivar nocturn.²⁸ Măsurătorile ACTH pentru a determina dacă boala este hipofizară, suprarenală sau ectopică și localizarea anatomică a leziunilor suspectate cu RMN confirmă descoperirea de laborator. Cu excepția situației astmului bronșic din copilărie sau a altor boli care necesită terapie cu corticosteroizi în doze mari, sindromul Cushing este rar la populația pediatrică.

Tratament

Tratamentul producției de cortizol în exces depinde de mecanismele care stau la baza. În boala Cushing, hipofizectomia transsfenoidală cu sau fără radioterapie postoperatorie poate inversa parțial sau complet producția crescută de ACTH de către hipofiza anterioară. Sindromul Cushing necesită îndepărtarea chirurgicală a uneia (adenom suprarenal, carcinom suprarenal) sau a ambelor (nodulare multiplă) glandelor suprarenale. La pacienții neoperatori, ketoconazolul inhibitor al enzimei suprarenale poate inversa producția excesivă de cortizol. Imediat după operație, cortizolul și mineralocorticoizii (fludrocortizon) trebuie înlocuiți pentru a preveni insuficiența suprarenală. Tratamentul sindromului ACTH ectopic necesită identificarea și tratamentul procesului neoplazic. Semnele și simptomele clinice ale sindromului Cushing se dezvoltă adesea la pacienții tratați cu steroizi exogeni în doze echivalente cu 20 mg de prednison pe zi, timp de mai mult de 1 lună. Chiar și grade ușoare sau subclinice ale sindromului Cushing (incidentalom suprarenal) par să crească

riscul de boli cardiovasculare.³⁰ În toate cazurile, tratamentul care a condus la remiterea hipercortizolismului a condus la ameliorarea modificărilor cardiace.³³

Hiperaldosteronism (vezi și capitolul 43) Producția de aldosteron de către zona glomeruloasă este sub controlul sistemului renină-angiotensină. Secreția de renină răspunde în primul rând la modificările volumului intravascular. Sinteza și secreția de aldosteron sunt reglate în primul rând de angiotensina II, care se leagă de receptorul angiotensinei II de tip I de pe celulele zonei glomeruloase.³⁴

Mecanismul de acțiune al aldosteronului asupra țesuturilor țintă seamănă cu cel raportat pentru glucocorticoizi (Fig. 81-1). Aldosteronul pătrunde în celule și se leagă de receptorul mineralocorticoid, care apoi se translocă în nucleu și promovează exprimarea genelor care răspund la aldosteron. Pe lângă celulele renale, în care receptorii mineralocorticoizi controlează transportul sodiului, studiile in vitro au demonstrat acești receptori în miocitele cardiace de șobolan; ele răspund la stimularea mineralocorticoizilor cu o creștere a sintezei proteice. Nu este clar dacă aceste modificări corespund oricăror efecte cardiace relevante in vivo, dar aldosteronul poate crește dezvoltarea hipertrofiei cardiace și a disfuncției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială.³⁵

Antagoniștii aldosteronului spironolactona și eplerenona concurează pentru legarea receptorilor în citosol (Fig. 81-1). Pe lângă tratamentul hiperaldosteronismului primar, studii recente au definit un rol pentru acești agenți după infarctul miocardic acut și pentru tratamentul disfuncției ventriculare stângi, insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale (vezi capitolele 25 și 44).^{36,37}.

Deși cauza majoră a creșterii nivelurilor serice de aldosteron este legată de răspunsul fiziologic la activarea sistemului reninangiotensină, pot apărea adenoame suprarenale benigne producătoare de aldosteron bine recunoscute (sindromul Conn).

Hiperaldosteronismul primar mărește retenția de sodiu, provoacă hipertensiune arterială, crește pierderea renală de magneziu și potasiu, scade complianța arterială cu o creștere a rezistenței vasculare sistemice și leziuni vasculare ulterioare și modifică reglarea neuronală simpatică și parasimpatică. promovează fibrilația atrială la pacienții cu hipertensiune arterială, dar fără boală cardiacă structurală. O revizuire recentă a discutat abordarea pentru detectarea, diagnosticul și tratamentul pacienților cu aldosteronism primar.³⁹ Genetica acestui sindrom clinic și mecanismele care stau la baza sechelelor cardiovasculare, inclusiv modularea genei KCNJ5, rămân în centrul studiului.⁴⁰ Hipokaliemia mediată de hiperaldosteron și cea mai mare parte a hipertensiunii arteriale asociate răspund la o ocazie benignă bilaterală sau la îndepărtarea chirurgicală nelaterală. adenom suprarenal.³⁸

Boala Addison

Cu mult înainte de recunoașterea faptului că glandele situate chiar deasupra polului superior al fiecărui rinichi (suprarenal) sintetizează și secretă glucocorticoizi și mineralocorticoizi, Thomas Addison a descris asocierea atrofiei și pierderii funcției acestor structuri cu modificări marcante ale sistemului cardiovascular. Criza addisoniană acută, una

dintre cele mai severe urgențe endocrine, se caracterizează prin hipovolemie, hipotensiune arterială și colaps cardiovascular acut rezultat din pierderea de sodiu renală, hiperkaliemie și pierderea tonusului vascular. Insuficiența suprarenală apare cel mai frecvent din pierderea bilaterală a

funcția suprarenală pe bază autoimună; ca rezultat al infecției, hemoragiei sau malignității metastatice; sau în cazuri selectate, din erorile înnăscute ale metabolismului hormonilor steroizi.⁴¹ În schimb, insuficiența suprarenală secundară, care rezultă din pierderea dependentă de hipofiză a secreției de ACTH, duce la o scădere a producției de glucocorticoizi, în timp ce producția de mineralocorticoizi, inclusiv aldosteron, rămâne la niveluri relativ normale. Studiile au abordat problema insuficienței hipotalamo-hipofizo-suprarenale relative la pacienții bolnavi acut. Deși existența reală a unei astfel de entități și criteriile de diagnostic pentru stabilirea acestei afecțiuni rămân de validat, aceasta a redeschis problema necesității tratamentului cu cortizol în doză de stres în managementul pacienților cu boală critică.⁴²

Boala Addison poate apărea la orice vârstă. La copii poate fi asociată cu boala tiroidiană autoimună (Hashimoto). Simptomele non-cardiace – inclusiv pigmentare crescută, dureri abdominale cu greață și vărsături și scădere în greutate – pot fi cronice, dar tahicardia, hipotensiunea, pierderea tonusului autonom și anomaliile electrolitice anunță colaps și criză cardiovasculară iminentă.⁴¹ Măsurătorile tensiunii arteriale arată în mod uniform presiunea diastolică scăzută (<60 mm Hg), împreună cu modificările autonome sau scăderea volumului static. disfuncție. Rezultatele de laborator la pacienții cu hiponatremie și hiperkaliemie indică pierderea producției de aldosteron (nivelurile de renină sunt ridicate). Hiperkaliemia poate modifica constatările ECG prin producerea de unde P de amplitudine mică și unde T cu vârf. Pacienții cu boală Addison nou diagnosticată, netratată, au dimensiuni reduse ale ventriculului stâng, sistolic și diastolic în comparație cu martorii. Atrofia cardiacă este o afecțiune neobișnuită; se întâlnește cu malnutriție cauzată de anorexie, la astronauți după zbor spațial prelungit, la populațiile cu diete cu deficit de sodiu și, în mod caracteristic, cu boala Addison (inima în lacrimă; Fig. 81-2). Această atrofie reflectă un răspuns la scăderea sarcinii cardiace, deoarece restabilirea volumului plasmatic normal cu înlocuirea mineralocorticoizilor și glucocorticoizilor crește masa ventriculară.

Diagnostic

Insuficiența suprarenală acută apare în mod caracteristic în situația de stres acut, infecție sau traumă la un pacient cu insuficiență suprarenală cronică autoimună sau la copiii cu anomalii congenitale ale metabolismului cortizolului. Se poate dezvolta și ca urmare a hemoragiei suprarenale bilaterale la pacienții cu infecție sistemică severă sau coagulare intravasculară difuză.⁴¹ Insuficiența suprarenală secundară poate să apară în cadrul hipopituitarismului și este de obicei cronică, dar pot apărea modificări acute cauzate de hemoragia hipofizară (apoplexie) sau inflamația hipofizară (inflamație limfoită) hipofizară (apoplexie). Insuficiența suprarenală acută se poate dezvolta la pacienții tratați pe termen lung cu doze supresoare de corticosteroizi (>10 mg prednison timp de mai mult de 1 lună) dacă tratamentul este întrerupt brusc sau dacă apare o boală acută severă non-endocrină.

Diagnosticul se stabilește atunci când nivelurile de cortizol sunt scăzute (<8 mg/dL) dimineața sau în timpul stresului sever și nu reușesc să crească mai mult de 20 mg/dL la 30 de minute după o injecție intravenoasă (IV) de 0,25 mg de cosyntropin. Diagnosticul în cadrul unei boli acute poate fi mai dificil și un nivel scăzut (<10 mg/dL) de cortizol în ser dimineața poate fi suficient pentru a sugera un control afectat al secreției.⁴²

Tratament

Managementul crizei acute addisoniene trebuie să abordeze trei probleme majore. Prima este înlocuirea adecvată cu hidroclorizol - 100 mg administrat ca bolus IV inițial, apoi 100 mg la fiecare 8 ore în primele 24 de ore și, în final, reducerea dozei în următoarele 72 până la 96 de ore. Al doilea este refacerea deficitului de lichid intravascular cu volume mari de soluție salină normală cu 5% dextroză. Al treilea este identificarea și tratarea oricărei cauze precipitante subiacente, inclusiv infecția, ischemia acută cardiacă sau cerebrală sau urgența intra-abdominală. Tratamentul pe termen lung constă în substituție orală cu corticosteroizi și mineralocorticoizi (fludrocortizon, 0,1 mg/zi), dar acești pacienți prezintă un risc crescut de mortalitate cardiovasculară și de toate cauzele.⁴³

Boala prolactinei

Cea mai frecventă tulburare a glandei pituitare anterioare este mică ($<1,0$ cm), adenoamele hipofizare producătoare de prolactină provocând amenoree și galactoree. Deoarece secreția de prolactină este în mod normal inhibată de dopamina hipotalamică, agonisții dopaminergici precum cabergolina și bromocriptina sunt tratamente de primă linie. Spre deosebire de experiența cu boala Parkinson, totuși, un astfel de tratament nu a fost asociat cu boala valvulară cardiacă.⁴⁴

glandele paratiroide. Acțiunile cardiovasculare ale hipercalcemiei includ o creștere a contractilității cardiace; scurtarea duratei potențialului de acțiune ventricular, în primul rând prin modificări în faza 2; și tocirea undei T și modificări ale segmentului ST, sugerând ocazional ischemie cardiacă.⁴⁵ Intervalul QT este scurtat și ocazional însoțit de scăderi ale intervalului PR. Tratamentul cu glicozide digitale pare să crească sensibilitatea inimii la hipercalcemie.

Hipercalcemia poate duce la modificări patologice ale inimii, inclusiv interstițiul miocardic și sistemul de conducere, precum și depozite calcifice în cuspidii valvei și inele. Deși observate inițial în hipercalcemie destul de îndelungată și severă, așa-numitele calcificări metastatice pot apărea și în boala paratiroidiană secundară care decurge din insuficiența renală cronică, în care constanta serică de produs calciu-fosfor este depășită. Funcția sistolică a ventriculului stâng este în general menținută la pacienții cu hiperparatiroidism primar, dar boala severă sau cronică poate afecta funcția diastolică. Modificările în structura și funcția ventriculului stâng nu par să se îmbunătățească cu 1 până la 2 ani după operația cu succes a paratiroidelor.^{45,46}

O creștere simultană a PTH imunoreactivă serică (cel mai bine reprezentată de testul PTH intact) cu creșterea nivelului de calciu seric stabilește diagnosticul de hiperparatiroidism

primar. Alte cauze includ hipercalcemia de malignitate cu un nivel crescut de PTHrP sau hipercalcemia care decurge direct din metastaze osoase sau boala neoplazică (limfom) sau non-neoplazică (sarcoidoză) care duce la o creștere a sintezei și eliberării de 1,25-dihidroxitamina D3. Tratamentul hiperparatiroidismului este îndepărtarea chirurgicală a adenomului paratiroidian.⁴⁶

Hipocalcemie

Nivelurile serice scăzute ale calciului total și ionizat alterează direct funcția miocitelor. Hipocalcemia prelungește faza 2 a duratei potențialului de acțiune și intervalul QT. Hipocalcemia severă poate afecta contractilitatea cardiacă și dă naștere unui sindrom musculo-scheletic difuz constând în tetanie și rabdomioliză. Hipoparatiroidismul primar este rar și se poate dezvolta după îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroidice, așa cum poate apărea după tratamentul cancerului tiroidian, în cadrul unor sindroame de disfuncție poliglandulară, ca urmare a sindromului de ageneză glandulară (DiGeorge) și în boala rară ereditară pseudohipoparatiroidismul.

Insuficiența renală cronică este cea mai mare

aportul crescut de vitamina D reduce riscul lor relativ pentru dezvoltarea cancerului. Deși niveluri scăzute de vitamina D apar la pacienții cu boală renală cronică și insuficiență cardiacă, așteptăm rezultatele studiilor în curs pentru a evalua dacă suplimentarea cu vitamina D ar putea preveni bolile cardiace.⁵²

GLANDA TIROIDĂ

Glanda tiroidă și inima au o relație strânsă care apare în embriologie. În ontogenie, tiroida și inima migrează împreună. Relația fiziologică strânsă este afirmată de modificări previzibile ale funcției cardiovasculare în întreaga gamă de stări de boală tiroidiană; manifestările cardiovasculare sunt unele dintre cele mai frecvente și caracteristice constatări ale hipertiroidismului. Diagnosticul și gestionarea stărilor cardiace mediate de hormoni tiroidieni necesită înțelegerea mecanismelor celulare ale hormonului tiroidian asupra inimii și a celulelor musculare netede vasculare.⁵³

Mecanisme celulare ale acțiunii hormonilor tiroidieni asupra inimii

Sub reglarea hormonului de stimulare a tiroidei (tirotropina, TSH), glanda tiroidă concentrează iodura și, printr-o serie de etape enzimatiche, sintetizează predominant tetraiodotironina (T4, 85%) și un procent mai mic de triiodotironina (T3, 15%; Fig. 81-3). Sursa majoră a sintezei T3 este conversia prin 5'-monodiodare, în principal în ficat, mușchi scheletici și rinichi. Studiile au confirmat că T3 este forma activă a hormonului tiroidian care reprezintă marea majoritate a efectelor biologice, inclusiv stimularea termogenezei tisulare, modificări ale expresiei diferitelor proteine celulare și acțiuni asupra inimii și a celulelor musculare netede vasculare. Nu poate metaboliza T4 în T3. Prin urmare, în ciuda prezenței enzimelor relevante, toate acțiunile nucleare observate și modificările expresiei genelor rezultă din modificări ale nivelurilor sanguine ale T3. După cum s-a raportat pentru

familiiile de proteine receptoare de steroizi și acid retinoic, receptorii hormonilor tiroidieni se leagă ca homodimeri sau heterodimeri la elementele de răspuns ale hormonilor tiroidieni într-un promotor.

cauza frecvența a calciului seric scăzut și a nivelurilor ridicate de PTH. La astfel de pacienți, efectele nivelurilor cronice ridicate de PTH (hiperparatiroidism secundar) asupra inimii și sistemului cardiovascular pot fi atât cauzale și pot servi ca biomarker în evaluarea strategiilor de tratament pentru insuficiența cardiacă.^{47,48} La pacienții vârstnici cu progresie a stenozei aortice, apare o creștere a PTH seric și remodelarea osoasă a receptorilor G pot fi stimulate⁴⁹. contractilitatea miocitelor și contribuie la LVH. Cinacalcet, un agent calcimimetic recent aprobat, poate fi utilizat pentru a trata hiperparatiroidismul secundar asociat cu insuficiența renală cronică. Un studiu de evaluare a eficacității sale asupra evenimentelor cardiovasculare nu a arătat însă niciun beneficiu semnificativ.⁵⁰

Vitamina D

Dovezile observaționale sugerează că nivelurile mai scăzute de vitamina D (<30 ng/mL de 25-hidroxivitamina D) sunt asociate cu morbiditate cardiovasculară și de orice cauză crescută.⁵¹ La femeile aflate în postmenopauză,

Nucleu

JR

ARNm

PLB

PLB

tabără

LNCX

Kv

P-AR

Sinteza proteinelor

Ca²⁺

K⁺

Na⁺

Gs

K⁺ Na⁺,

K⁺-ATPaza

T3

Ca²⁺ * * •

Actină

Miozina

Na⁺

t/

Tulburări endocrine și boli cardiovasculare

FIGURA 81-4 T3 intră în celulă prin intermediul transportoarelor membranare specifice și se leagă de receptori T3 nucleari. Complexul se leagă de elementele de răspuns ale hormonilor tiroidieni și reglează transcrierea unor gene specifice. Sunt indicate acțiuni non-nucleare T3 asupra canalelor pentru ionii Na⁺, K⁺ și Ca²⁺. AC = adenilil ciclază; p-AR = receptor beta-adrenergic; Gs = subunitatea proteinei care

leagă nucleotidele de guanină; Kv = canal de potasiu dependent de tensiune; ARNm = ARN mesager; NCX = schimbător de sodiu calciu; PLB = fosfolamban; TR = proteina receptorului T3.

TABELUL 81-1 Reglarea hormonilor tiroidieni a exprimării genei cardiace

Reglementată pozitiv

Lanț greu alfa-miozină

Reticulul sarcoplasmatic Ca^{2+} -ATPaza

Na^{+} , K^{+} -ATPaza

Canale de potasiu dependente de tensiune (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3)

Peptida natriuretică atrială și cerebrală

Enzima malică

Receptorul beta-adrenergic

Proteina Gs care leagă nucleotidele guaninei

Transportor de nucleotide de adenină 1

Reglementat negativ

Lanț greu de beta-miozină

Fosfolamban

Schimbător Na^{+} - Ca^{2+}

Receptorul alfa1 al hormonilor tiroidieni

Adenilil ciclază tipurile V, VI

Proteina G β care leagă nucleotidele guaninei

Transportatorii de monocarboxilați 8 și 10

regiune de gene specifice. Legarea la regiunile promotoare poate activa sau reprima expresia genelor.⁵⁶

Hormonul tiroidian reglează transcripțional multe proteine cardiace (Tabelul 81-1), inclusiv proteine structurale și de reglare, canalele ionice ale membranei cardiace și receptori de suprafață celulară, oferind astfel un mecanism molecular pentru a explica multe dintre efectele diverse ale hormonului tiroidian asupra inimii. Primele raportate și cel mai bine studiate până în prezent sunt izoformele lanțului greu de miozină (alfa și beta). Ventriculul uman exprimă în primul rând beta-miozina, iar modificările limitate ale expresiei izoformelor însoțesc stările de boală tiroidiană. Modificări ale expresiei izoformei lanțului greu al miozinei apar în atriile umane în diferite boli, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă și rămâne incert dacă aceste modificări sunt mediate de hormonul tiroidian.^{53,57}

Reticulul sarcoplasmatic Ca^{2+} -adenozin trifosfataza (ATPaza) (SERCA) este o pompă ionică importantă care determină amplitudinea ciclului de calciu al miocitelor (vezi capitolul 21). Recaptarea calciului în reticulul sarcoendoplasmatic la începutul diastolei determină parțial viteza cu care ventriculul stâng se relaxează (timp de relaxare izovolumică). Proteina polimerică fosfolamban reglează activitatea SERCA2; inhibă activitatea SERCA într-o manieră dependentă de nivelul de fosforilare al monomerilor individuali de fosfolamban.⁵⁸ Agenții inotropi care măresc contractilitatea cardiacă prin creșterea AMPc al miocitelor fac acest lucru prin stimularea fosforilării fosfolambanului. Hormonul tiroidian inhibă expresia fosfolambanului și crește fosforilarea fosfolambanului.⁵⁷ La animalele modificate genetic cu deficit de fosfolamban, contractilitatea cardiacă nu crește în continuare după expunerea la excesul de hormoni tiroidieni.⁵⁸ Aceste date indică faptul că hormonul tiroidian își exercită majoritatea efectelor directe asupra contractilității cardiace prin reglarea sistemului de transcripție a fosfoli-ciclului SERCA și a calciului. post-transcripțional. Acest mecanism molecular poate explica de ce funcția diastolică variază invers pe întregul spectru al stărilor de boală tiroidiană, inclusiv chiar și hipotiroidismul subclinic ușor (Fig. 81-5),⁵⁹⁻⁶¹ și de ce chiar și grade ușoare de hipotiroidism pot contribui la insuficiența cardiacă. În plus, blocarea beta-adrenergică a inimii în hipertiroidism nu scade relaxarea diastolică rapidă, disociând astfel hormonul tiroidian de efectele adrenergice ale tireotoxicozei.⁵³

Modificările altor gene ale miocitelor, inclusiv Na^+ , K^+ -ATPaza, explică creșterea consumului bazal de oxigen al inimii hipertiroidiene experimentale și explică scăderea sensibilității digitale a pacienților hipertiroidiene. Studiile au arătat că hormonul tiroidian poate regla, de asemenea, expresia genelor care codifică proprii receptori nucleari și proteinele de transport ale membranei plasmatică (MCT8 și MCT10) în miocitele cardiace (Tabelul 81-1).

În plus față de efectele nucleare bine caracterizate ale hormonului tiroidian, unele răspunsuri cardiace la hormonul tiroidian par să fie mediate prin mecanisme nongenomice,⁶² așa cum sugerează debutul lor relativ rapid de acțiune - mai rapid decât poate fi explicat de modificările expresiei genice și sintezei proteinelor - și eșecul de a fi afectat de inhibitorii transcripției genelor. Semnificația acestor acțiuni diverse rămâne de stabilit, dar poate explica capacitatea tratamentului acut T3 de a modifica hemodinamica cardiovasculară.

Testarea funcției tiroidiene

Se pot efectua mai multe analize de laborator sensibile și specifice pentru a stabili un diagnostic de boală tiroidiană cu un grad ridicat de precizie. Nivelul seric de TSH este cea mai răspândită și sensibilă măsură pentru diagnosticul hipotiroidismului și hipertiroidismului.⁶³ Nivelurile serice de TSH cresc uniform ($>3,5$ mIU/ml) la pacienții cu hipotiroidism primar și, dimpotrivă, din cauza feedback-ului normal al nivelurilor excesive de T₄ (și T₃) asupra hipofizarului (nivelul de sinteză hipofizar și de secreție <10 sunt scăzute. mIU/mL). Măsurile de T₄ liberă pot fi utile atunci când bolile hepatice, nutriționale sau genetice coexistente pot modifica conținutul de globulină de legare a tiroxinei. Boala tiroidiană autoimună (Hashimoto și Graves) poate fi diagnosticată în continuare prin utilizarea măsurilor serologice ale anticorpilor antitiroidieni, în special anticorpii anti-peroxidază sau antitiroglobulină.

Interacțiunea hormonului tiroidian-catecolamină

Observațiile timpurii ale inimii în hipertiroidism au subliniat asemănarea acesteia cu cea a stărilor hiperadrenergice și, în plus, au condus la propunerea unei sensibilități sporite la catecolamine în acest cadru.⁵³ Acest postulat a stat la baza testului descris de Emil Goetsch în 1918, în care hipertiroidismul putea fi diagnosticat printr-un răspuns subcutan al presiunii sanguine la doze mici de cardioaccelerare. epinefrină. Subiecții hipertiroidieni au concentrații de catecolamine circulante scăzute în ciuda apariției semnelor și simptomelor adrenergice crescute. Creșterea receptorilor beta₁-adrenergici pe miocitele cardiace observate în hipertiroidismul experimental oferă un mecanism pentru creșterea sensibilității la catecolamine. Cu toate acestea, un studiu atent controlat al primatelor non-umane nu a găsit nicio creștere a sensibilității inimii sau a sistemului cardiovascular la catecolamine în hipertiroidismul experimental.

hormonul tiroidian scade expresia izoformelor subunității catalitice a adenilciclazei specifice cardiace (V, VI) și menține astfel răspunsul celular la agoniștii beta-adrenergici și generarea de AMPc în limite normale.⁵³

Modificări hemodinamice în bolile tiroidiene

Modificări ale contractilității miocardice și ale hemodinamicii apar pe întregul spectru al bolii tiroidiene (Tabelul 81-2; vezi Fig. 81-5). Studii multiple, inclusiv cele la animale de experiment, precum și măsurători invazive și neinvazive la pacienți, indică faptul că T₃ reglează inotropia și cronotropia cardiacă prin mecanisme directe și indirecte.⁶⁴⁻⁶⁷ T₃ acționează asupra țesuturilor din tot corpul pentru a crește consumul de oxigen miocardic și termogeneza tisulară (vezi Fig. 81-3). Prin efecte directe asupra celulelor musculare netede vasculare, T₃ scade rezistența vasculară sistemică în arteriolele circulației periferice.^{53,57} Are loc o scădere a presiunii arteriale medii și activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron cu creșterea activității serice a enzimei de conversie a angiotensinei, precum și o creștere a reabsorbției renale de sodiu. Creșterea volumului plasmatic, cuplată cu o creștere a eritropoietinei, duce la o creștere a volumului sanguin și la o creștere a preîncărcării cardiace. Astfel, o combinație de rezistență vasculară sistemică mai scăzută (cu până la 50%) și creșterea întoarcerii venoase și a preîncărcării crește

debitul cardiac. Debitul cardiac se poate mai mult decât dubla în hipertiroidism și, dimpotrivă, poate scădea cu până la 30% până la 40% în hipotiroidism. Studiile care utilizează măsurători ale metabolismului acetatului prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) au demonstrat că creșterea marcată a debitului cardiac în hipertiroidism nu provoacă nicio modificare a eficienței energetice.⁶⁸

T3 pare să reducă rezistența vasculară sistemică prin efecte directe asupra celulelor musculare netede vasculare și prin modificări ale endoteliului vascular care implică potențial generarea de oxid nitric. T3 poate produce vasodilatație în câteva ore de la administrare la pacienții care efectuează bypass coronarian (CABG) și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică.^{55,67} Complianța arterială scade și în hipertiroidism, ceea ce poate explica de ce presiunea arterială medie și diastolică este scăzută și presiunea sistolică de vârf crește. Astfel, combinația dintre creșterea debitului cardiac și scăderea complianței arteriale, care poate fi mai pronunțată la pacienții în vârstă cu un anumit grad de boală arterială vasculară, duce la hipertensiune arterială sistolică la până la 30% dintre pacienți.^{65,66} În hipotiroidism, rezistența vasculară sistemică poate crește până la 30%. Tensiunea arterială medie crește, până la 20% dintre pacienți având hipertensiune diastolică. Chiar și hipotiroidismul ușor poate scădea factorii de relaxare derivați de la nivelul endoteliului.⁶⁹ Hipertensiunea diastolică la pacienții cu grade chiar ușoare de hipotiroidism este asociată cu un nivel scăzut de renină și o scădere a sintezei hepatice a substratului reninei. Aceste modificări conduc la un nivel caracteristic scăzut de sensibilitate la sare, întărind din nou importanța creșterii rezistenței vasculare sistemice care stă la baza mecanismului hipertensiunii diastolice.

Simptomele cardiovasculare sunt o parte integrantă și adesea caracteristicile clinice predominante ale pacienților cu hipertiroidism.⁵³ Majoritatea pacienților prezintă palpitații rezultate din creșterea ratei și a forței contractilității cardiace. Creșterea ritmului cardiac este cauzată de o scădere a stimulării parasimpatice și de o creștere a tonusului simpatic. Frecvența cardiacă mai mare de 90 de bătăi/min în repaus și în timpul somnului apar frecvent, variația normală diurnă a frecvenței cardiace este tocită, iar creșterea în timpul efortului este exagerată. Mulți pacienți cu hipertiroidă suferă de intoleranță la efort și dispnee de efort, cauzate parțial de slăbiciune a mușchilor scheletici și respiratori.⁶⁵ În situația de rezistență vasculară scăzută și preîncărcare crescută, rezerva funcțională cardiacă este compromisă și nu poate crește mai mult pentru a se adapta cerințelor impuse de efortul submaximal sau maximal⁷⁰.

Un subgrup de pacienți tirotoxici pot prezenta dureri toracice asemănătoare anginei. La pacienții în vârstă cu boală coronariană cunoscută sau suspectată, creșterea activității cardiace asociată cu creșterea debitului cardiac și a contractilității cardiace la pacienții cu hipertiroidism poate produce ischemie miocardică, care poate răspunde la agenții beta-blocante (beta-blocante) sau restabilirea stării eutiroidiene. Pacienții rare, de obicei femei mai tinere, prezintă un sindrom de durere toracică în repaus asociat cu modificări electrocardiografice ischemice. Cateterismul cardiac a demonstrat că cei mai mulți dintre acești pacienți au artere coronare normale din punct de vedere angiografic, dar poate

apărea vasospasm coronarian similar cu cel întâlnit în varianta de angină pectorală (vezi și capitolele 54 și 77). Infarctul miocardic se dezvoltă rar, iar acești pacienți par să răspundă la agenții de blocare a canalelor de calciu sau nitroglicerină.⁵³ Rapoarte recente au documentat simptome ischemice cerebrovasculare la femei tinere, în principal asiatice, cu boala Graves. Acest sindrom, boala moyamoya, se caracterizează prin ocluzia anatomică a porțiunilor terminale ale arterelor carotide interne. Tratamentul hipertiroidismului poate preveni alte simptome ischemice cerebrale, întărind astfel importanța testelor de rutină a funcției tiroidiene, inclusiv TSH, la pacienții cu simptome ischemice cardiace sau cerebrovasculare.⁷¹

Hipertiroidismul este asociat cu un grad substanțial de hipertensiune pulmonară (presiune sistolică medie a arterei pulmonare > 50 mm Hg), care este reversibilă după tratamentul bolii Graves.⁷² Hipertensiunea pulmonară, la rândul ei, determină un grad semnificativ de stres și postîncărcare asupra ventriculului drept - implicând astfel că, deși rezistența vasculară sistemică scade odată cu tirotoxicoza pulmonară, rezistența pulmonară nu o face. Evaluarea bolii tiroidiene prin măsurarea nivelului seric de TSH poate aduce beneficii tuturor pacienților cu hipertensiune pulmonară inexplicabilă.⁶⁵

Fibrilația atrială (vezi și capitolul 38)

Cea mai frecventă tulburare de ritm la pacienții cu hipertiroidism este tahicardia sinusală⁵¹, dar fibrilația atrială predomină impactul clinic al hipertiroidismului. Prevalența fibrilației atriale și a formelor mai puțin frecvente de tahicardie supraventriculară la pacienții cu această boală variază de la 2% la 20%.^{73,74} Spre deosebire de o populație de control cu funcție tiroidiană normală și o prevalență de 2,3% a fibrilației atriale, prevalența fibrilației atriale la cei cu hipertiroidism evident a fost de 2,3%. Cu toate acestea, într-un studiu pe mai mult de 13.000 de pacienți hipertiroidieni, prevalența fibrilației atriale a fost mai mică de 2%, poate din cauza recunoașterii și tratamentului mai devreme al hipertiroidismului.⁷³ Când același grup de pacienți a fost analizat pentru distribuția pe vârstă, prevalența a crescut treptat în fiecare deceniu, cu un vârf la aproximativ 15% la pacienții mai în vârstă de 70 de ani. Într-un alt studiu, incidența cumulată a fibrilației atriale la pacienții hipertiroidieni subclinic de 60 de ani sau mai mult a fost de 28% pe o perioadă de 10 ani.⁷⁵ Într-un studiu efectuat pe pacienți neselectați cu fibrilație atrială, mai puțin de 1% din cazuri au fost cauzate de hipertiroidism evident. Astfel, randamentul rezultatelor anormale ale testelor funcției tiroidiene, inclusiv un nivel scăzut de TSH seric, pare să fie scăzut la pacienții cu fibrilație atrială nou-declanșată. Cu toate acestea, capacitatea de a restabili pacienții tirotoxici la starea eutiroidiană și la ritmul sinusal justifică testarea TSH la majoritatea pacienților cu debut recent al fibrilației atriale, altfel inexplicabile, sau a altor aritmii supraventriculare.^{74,76}

Tratamentul fibrilației atriale în cadrul hipertiroidismului include blocarea beta-adrenergică cu un agent beta1-selectiv sau neselectiv pentru a controla răspunsul ventricular (Tabelul 81-3). Această măsură simptomatică poate fi realizată rapid, în timp ce tratamentele antitiroidiene care conduc la restabilirea stării eutiroidiene necesită mai mult timp.⁷⁴ Digitalisul poate ajuta la controlul răspunsului ventricular în fibrilația atrială

asociată hipertiroidismului, dar din cauza ratei crescute de clearance-ul digitalice, scăderea sensibilității acțiunii medicamentului care rezultă din nivelurile celulare ridicate de Na^+ , K^+ , pacienții necesită, de obicei, o scădere mai mare a dozelor Na^+ , K^+ -AT. doze.

Anticoagularea, în special cu noii inhibitori direcți ai trombinei, la pacienții cu hipertiroidism și fibrilație atrială este controversată.⁵³ Potențialul de embolizare sistemică sau cerebrală trebuie cântărit în raport cu riscul de sângerare și complicații. Dacă pacienții hipertiroidici prezintă un risc crescut de embolizare sistemică în sine nu este complet rezolvat.⁷⁷ Într-un studiu retrospectiv al pacienților cu hipertiroidism, vârsta mai degrabă decât fibrilația atrială a fost principalul factor de risc pentru embolizare. Analiza retrospectivă a unor serii mari de pacienți nu a demonstrat o prevalență a evenimentelor tromboembolice mai mare decât riscul raportat de sângerare majoră în cazul tratamentului cu warfarină. Astfel, la pacienții mai tineri cu hipertiroidism și fibrilație atrială în absența altor boli de inimă, hipertensiune arterială sau alți factori de risc independenți pentru embolizare (scor CHADS VASc = 0), beneficiile anticoagulării nu au fost dovedite și ar putea fi depășite de risc.⁵³ Aspirina oferă o alternativă pentru scăderea riscului de evenimente embolice și poate fi utilizată în siguranță la persoanele tinere.

Tratamentul cu succes al hipertiroidismului cu iod radioactiv sau medicamente antitiroidiene și restabilirea nivelurilor serice normale de T_4 și T_3 au ca rezultat revenirea la ritmul sinusal la două treimi dintre pacienți în decurs de 2 până la 3 luni. Numai după ce pacientul a fost eutiroidian. Majoritatea pacienților (90%) pot fi restabiliți la ritmul sinusal prin cardioversie electrică sau măsuri farmacologice, iar mulți vor rămâne în ritm sinusal până la 5 ani sau mai mult. Într-un regim care a adăugat disopiramidă (300 mg/zi) timp de 3 luni după cardioversie cu succes, pacienții aveau mai multe șanse să rămână în ritm sinusal decât cei care nu au fost astfel tratați.⁷⁶

Alterările cardiovasculare ale hipertiroidismului includ creșterea debitului cardiac în repaus și creșterea contractilității cardiace (vezi Tabelul 81-2). Cu toate acestea, o minoritate de pacienți prezintă simptome, inclusiv dispnee la efort, ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă, precum și semne care demonstrează edem periferic, presiune venoasă jugulară crescută sau o S_3 .⁶⁵ Acest complex de constatări, cuplat cu eșecul creșterii ejeției ventriculare stângi, sugerează o cardiopatie de exercițiu hipertiroidian. Termenul folosit adesea în această situație, insuficiență cu debit mare, nu este adecvat deoarece, deși debitul cardiac în repaus este de două până la trei ori normal, intoleranța la efort nu pare să fie un rezultat al insuficienței cardiace, ci mai degrabă un rezultat al slăbiciunii mușchilor scheletici^{51,71} și poate hipertensiunea pulmonară asociată. Chiar dacă rezistența vasculară sistemică scade odată cu hipertiroidismul, patul vascular pulmonar nu este afectat în mod similar și, ca urmare a debitului mai mare către circulația pulmonară, presiunea arterială pulmonară crește.⁶⁵ Aceasta duce la o creștere a presiunii venoase medii, hipertensiunea venoasă jugulară, congestie hepatică și edem periferic de tipul hipertensiunii arteriale pulmonare primare.

La pacienții cu hipertiroidism de lungă durată și tahicardie sinusală marcată sau fibrilație atrială, debit cardiac scăzut, contractilitate cardiacă afectată cu o fracțiune de ejeție

scăzută, un S3 și congestie pulmonară se pot dezvolta - toate în concordanță cu insuficiența cardiacă. Când ventriculul stâng devine dilatat, se poate dezvolta și insuficiență mitrală (vezi capitolul 63). Recunoașterea acestei entități este importantă deoarece tratamentul care vizează încetinirea ritmului cardiac sau controlul răspunsului ventricular în fibrilația atrială pare să îmbunătățească funcția ventriculului stâng, chiar înainte de inițierea terapiei antitiroidiene. Acești pacienți sunt grav bolnavi și ar trebui gestionați într-o unitate de terapie intensivă. Unii pacienți cu hipertiroidism, similar populației generale cu insuficiență cardiacă congestivă, nu tolerează inițierea beta-blocantelor în doze complete. Tratamentul poate fi început cu doze mai mici de beta-blocante cu acțiune scurtă în combinație cu forme standard de tratament al insuficienței cardiace acute, inclusiv diureza și utilizarea digitalei.⁶⁵

Creșterea produsului de viteză-presiune și a consumului de oxigen care rezultă din hipertiroidism poate afecta funcția cardiacă la pacienții în vârstă cu boală cardiacă ischemică, hipertensivă sau valvulară cunoscută sau suspectată. Recunoașterea promptă a hipertiroidismului la pacienții în vârstă este importantă deoarece acești pacienți prezintă un risc mai mare de evenimente cardiovasculare și vasculare cerebrale înainte⁷⁸ și ulterior tratamentului.⁷⁹

Tratament

Tratamentul pacienților cu boală cardiacă tirotoxică trebuie să includă un antagonist beta-adrenergic pentru a scădea ritmul cardiac la 10% sau 15% peste normal. Beta-blocantele îmbunătățesc componenta mediată de tahicardie a disfuncției ventriculare, dar efectele inotrope directe ale hormonului tiroidian vor persista (vezi Tabelul 81-3 și Fig. 81-4).⁷⁴ Debutul rapid al acțiunii și îmbunătățirea multor dintre semnele și simptomele hipertiroidismului indică faptul că majoritatea pacienților cu simptome de bloc beta ar trebui să primească. Terapia definitivă poate fi apoi realizată în siguranță cu iod-131 singur sau în combinație cu un medicament antitiroidian.^{65,74} Un studiu recent a afirmat importanța tratamentului definitiv cu iod-131, arătând că un astfel de tratament a fost asociat cu o mortalitate cardiovasculară mai mică.⁸⁰

Hipotiroidismul

Spre deosebire de semnele și simptomele clinice dramatice ale hipertiroidismului, constatările cardiovasculare ale hipotiroidismului sunt mai subtile.⁸¹ Grade ușoare de bradicardie, hipertensiune diastolică, o presiune îngustă a pulsului și precordiu relativ liniștit și scăderea intensității impulsului apical sunt toate caracteristice. Modificările hemodinamice cauzate de hipotiroidism se opun diametral cu cele ale hipertiroidismului (vezi Tabelul 81-2) și explică multe dintre constatările fizice. În ciuda scăderii debitului cardiac și a contractilității miocardului hipotiroidian, studiile asupra metabolismului miocardic prin PET au arătat ineficiența energetică a miocardului hipotiroidian. Costul muncii cu oxigen crește în primul rând ca urmare a creșterii postsarcinii.⁸² Tratamentul pacienților hipotiroidieni cu restabilirea stării eutiroidiene rezolvă aceste modificări în paralel cu revenirea rezistenței vasculare sistemice la niveluri mai scăzute.

Hipotiroidismul produce, de asemenea, creșteri ale colesterolului total și al lipoproteinelor de joasă densitate (LDL) proporțional cu creșterea nivelului seric de TSH.⁸³ Deși hormonul tiroidian poate modifica metabolismul colesterolului prin mai multe mecanisme, inclusiv o scădere a excreției biliare, mecanismul primar implică modificări ale metabolismului LDL cauzate de scăderea numărului receptorilor LDL-receptori ai hormonilor tiroidieni recent raportat⁸⁴. agonistul eprotirom poate provoca un efect aditiv pentru a scădea și mai mult nivelul colesterolului la pacienții tratați cu statine, ceea ce susține acest concept.⁸⁵

Nivelul seric al creatinkinazei (CK) este crescut de 50% până la 10 ori la până la 30% dintre pacienții cu hipotiroidism. Analiza specificității izoformei indică faptul că mai mult de 96% este CK-MM, în concordanță cu o origine musculară scheletică a eliberării crescute a enzimei.⁸⁴ Nivelul seric al CK la pacienții cu hipotiroidism după inițierea substituției hormonale tiroidiene standard scade lent cu un timp de înjumătățire de aproximativ 14 zile. Pot apărea revărsate pericardice, în concordanță cu observația că pacienții cu hipotiroidism au o creștere a volumului de distribuție al albuminei și o scădere a funcției de clearance-ul limfatic. Ocazional, revărsările pericardice sunt mari și provoacă apariția cardiomegaliei pe radiografiile toracice. Deși rar, poate apărea tamponada cu compromis hemodinamic. Ecocardiografia demonstrează revărsări mici până la moderate la până la 30% dintre pacienții cu hipotiroidie deschisă; efuziunile se rezolvă într-o perioadă de la săptămâni până la luni după inițierea înlocuirii hormonilor tiroidieni.⁸¹

Ca urmare a modificărilor exprimării canalelor ionice, ECG în hipotiroidism poate prezenta bradicardie sinusală, tensiune scăzută și prelungirea duratei potențialului de acțiune și a intervalului QT. Prelungirea intervalului QT predispune pacienții la aritmii ventriculare, iar unii pacienți cu torsada vârfurilor dobândită s-au îmbunătățit sau s-au rezolvat complet cu substituția hormonală tiroidiană.⁵³

Creșterea factorilor de risc pentru ateroscleroză, inclusiv hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială și nivelurile crescute de homocisteină, pot crește riscul de ateroscleroză și boli vasculare coronariene și sistemice la pacienții cu hipotiroidism (vezi capitolele 42 și 45). faptul că pacienții cu hipotiroidism au o creștere a bolii coronariene are importanță clinică. Un raport a sugerat creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare în cazul hipotiroidismului subclinic netratat⁸⁷, iar un altul a constatat că creșterea grosimii carotidiene intimal-mediale se rezolvă prin înlocuirea hormonilor tiroidieni.⁸⁸ Studiile neinvazive, inclusiv scanările nucleare, au demonstrat anomalii ale perfuziei sugestive pentru ischemie miocardică, dar aceste defecte par să rezolve tratamentul cu hormoni tiroidieni.

La pacienții cu vârsta mai mică de 50 de ani, fără antecedente de boală cardiacă, este, în general, posibil să se inițieze doze complete de înlocuire de levotiroxină (100 până la 150 pg/zi) fără a se preocupa de efectele cardiace nefavorabile. La pacienții cu vârsta peste 50 de ani cu boală coronariană cunoscută sau suspectată, problema este mai complicată.⁷⁴

La pacienții cu boală coronariană cunoscută și hipotiroidism coexistent, trebuie abordate trei probleme majore. Primul este dacă trebuie efectuată revascularizarea arterei coronare

înainte de a iniția înlocuirea hormonilor tiroidieni. Dacă pacienții nu sunt candidați pentru intervenția percutanată, CABG poate fi efectuat la cei cu angină instabilă, boală coronariană principală stângă sau boală a trei vase cu afectare a funcției ventriculare stângi, chiar și în cazul hipotiroidismului evident. Rareori, un pacient are hipotiroidism suficient de profund pentru a prelungi timpii de sângerare și timpii de tromboplastină parțială, ceea ce necesită suplimentarea preoperatorie a coagularii.

factori. Înlocuirea hormonilor tiroidieni poate fi amanată până în perioada postoperatorie, când poate fi administrată în doze complete parenteral sau oral.^{53,89}

A doua problemă implică pacienții cu boală cardiacă stabilă cunoscută la care revascularizarea cardiacă nu este indicată clinic. Tratamentul acestor pacienți ar trebui să înceapă cu doze mici (12,5 pg) de levotiroxină și apoi crește treptat (12,5 până la 25 pg) la fiecare 6 până la 8 săptămâni până la normalizarea nivelului seric de TSH. Înlocuirea hormonilor tiroidieni în această situație și capacitatea sa de a scădea rezistența vasculară sistemică și de a scădea postsarcina, precum și de a îmbunătăți eficiența miocardică, poate de fapt scădea semnele clinice ale ischemiei miocardice. Beta-blocantele sunt o terapie concomitentă ideală pentru controlul ritmului cardiac.

A treia problemă importantă implică pacienții care, deși pot fi expuși riscului de boală coronariană, nu prezintă semne sau simptome clinice. În acest grup, înlocuirea hormonilor tiroidieni poate fi începută la doze mici, în general în intervalul 25 până la 50 pg/zi, și apoi poate fi crescută cu 25 pg la fiecare 6 până la 8 săptămâni până când nivelul seric de TSH este normal. Dacă apar semne sau simptome ale bolii cardiace ischemice, se aplică aceleași recomandări ca și pentru pacienții cu boală cardiacă subiacentă cunoscută.

La toți pacienții, înlocuirea hormonilor tiroidieni ar trebui să fie suficientă pentru a restabili nivelul seric de TSH la normal, astfel încât aceștia să fie eutiroidieni clinic. Efectele cunoscute ale hormonului tiroidian asupra inimii și sistemului cardiovascular nu susțin conceptul că acești pacienți beneficiază de menținerea hipotiroidismului ușor.^{53,82,88} Înlocuirea hormonilor tiroidieni trebuie realizată cu preparate purificate de levotiroxină sodică. Preparatele care conțin T4 și T3 (extract tiroidian) sau preparatele purificate existente de T3 nu oferă beneficii suplimentare. Timpul scurt de înjumătățire al T3 și incapacitatea de a menține nivelurile serice în limitele normale la pacienții astfel tratați pot crește riscul cardiac. O problemă interesantă este dacă unii pacienți cu miopatie indusă de statine au boala tiroidiană subiacentă ca factor contributiv. Ambele afecțiuni au simptome similare de miopatie sau mialgie (Tabelul 81-4), iar evaluarea acestor pacienți ar trebui să includă testarea funcției tiroidiene cu TSH.⁸⁴

Diagnostic

Boala Hashimoto, terapia cu iod radioactiv pentru boala Graves și deficitul de iod (în părțile lumii în care rămâne o problemă de sănătate publică) sunt principalele cauze ale hipotiroidismului și produc o creștere diagnostică a nivelului seric de TSH.⁶³ Astfel, constatarea unui nivel crescut de TSH este suficientă pentru a stabili diagnosticul și a

constitui baza pentru tratament. În practica de rutină, testarea suplimentară cu un test seric de absorbție a rășinii T4 și T3 este confirmatoare. Prevalența hipotiroidismului este estimată la 3% până la 4% pentru boala evidentă și 7% până la 10% pentru formele mai ușoare de boală și crește odată cu înaintarea în vârstă. Prin urmare, screening-ul TSH poate fi recomandat tuturor adulților, în special pacienților cu hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, boală coronariană sau vasculară periferică și revărsate pericardice sau pleurale inexplicabile, precum și pentru diferite sindroame musculo-scheletice sau miopatie asociată cu statine.⁸¹

TABELUL 81-4 Caracterizarea clinică a mușchilor

Sindroame de boală

Legat de hipotiroidă

Mialgie - simptome musculare nespecifice, crampe, în special nocturne; nivel variabil de CK

Miopatie – afectarea rezistenței, de obicei cu creșterea nivelului CK; pseudomiotonie

sindromul Hoffmann—funcție afectată; pseudohipertrofie; deseori marcate creșteri ale nivelului CK

Indus de statine

Miopatie – orice boală asociată

Mialgie - dureri musculare, slăbiciune fără creștere a nivelului CK

Miozită - simptome plus nivel crescut de CK

Rabdomioliză - simptome plus niveluri semnificativ crescute de CK

Tratament

Răspunsul la tratamentul hipotiroidismului este previzibil, mai ales din perspectivă cardiovasculară. Înlocuirea treptată a hormonilor tiroidieni cu levotiroxină sodică (Levoxyl, Synthroid) scade treptat nivelurile serice de TSH, colesterolul seric și CK seric și îmbunătățește performanța ventriculului stâng (Fig. 81-6). Înlocuirea completă se realizează atunci când nivelul seric de TSH este normal. În condiția rară de comă mixedem, caracterizată prin dezvoltarea hipotermiei, starea psihică alterată, hipotensiune arterială, bradicardie și hipoventilație la pacienții cu hipotiroidism sever și de lungă durată, necesitatea înlocuirii hormonilor tiroidieni este mai mult o urgență, iar tratamentul poate fi realizat prin administrarea intravenoasă a 100 pg de T4 sau 25 până la 350 pg pe zi. Acești pacienți necesită deseori monitorizarea unității de terapie intensivă cu completare a volumului, încălzire ușoară și sprijin ventilator în prezența retenției de CO₂. Administrarea de hidroclorid de cortizon (100 mg de trei ori pe zi) trebuie efectuată până la obținerea rezultatelor

testării cortizolului seric. Când este tratată în acest mod, hemodinamica, inclusiv rezistența vasculară sistemică, debitul cardiac și frecvența cardiacă, se îmbunătățește în decurs de 24 până la 48 de ore.

FIGURA 81-6 Răspunsul la tratamentul treptat cu levotiroxină sodică al pacienților cu hipotiroidă, evaluat prin nivelurile serice de TSH și T4 și prin îmbunătățirea contractilității ventriculare stângi măsurată în mod neinvaziv prin modificarea perioadei de preejecție (APEP). (De la Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, et al.: Evaluare noninvazivă a funcției cardiace în hipotiroidism. Răspuns la înlocuirea treptată a tiroxinei. N Engl J Med 296:1, 1977.)

Spre deosebire de boala tiroidiană simptomatică evidentă, boala tiroidiană subclinică implică absența simptomelor clasice legate de hipertiroidă sau hipotiroidă la pacienții cu disfuncție tiroidiană. Definiția include acum demonstrarea unui nivel anormal de TSH la pacienții cu niveluri serice normale de T4 total, T4 liber, T3 total și T3 liber.^{90,91} Odată cu apariția screening-ului TSH pe scară largă, amploarea bolii tiroidiene subclinice poate depăși de trei ori până la patru ori pe cea a bolii evidente.

Hipotiroidismul subclinic

Hipotiroidismul subclinic, definit ca un nivel de TSH peste intervalul superior al populației de referință (de obicei >3,5 până la 4,0 mUI/mL), apare la până la 9% din populațiile neselectate, iar prevalența crește odată cu înaintarea în vârstă. Deși o predilecție feminină puternică există la pacienții mai tineri, această diferență se diminuează la populațiile mai în vârstă. Hipotiroidismul subclinic alterează metabolismul lipidic, ateroscleroza, contractilitatea cardiacă și rezistența vasculară sistemică. Nivelurile de colesterol cresc în paralel cu creșterile nivelului crescut de TSH, începând de la 5 mUI/litru. Un studiu amplu asupra femeilor din Rotterdam a arătat că ateroscleroza și infarctul miocardic cresc cu cote de 1,7 și, respectiv, 2,3, la femeile hipotirodiciene subclinic. De notat, prezența anticorpilor antitirodicieni ca măsură a bolii tiroidiene autoimune a indicat un risc crescut.⁸⁶ Restabilirea nivelului seric de TSH la normal după înlocuirea hormonilor tiroidieni îmbunătățește nivelul lipidelor, scade rezistența vasculară sistemică, îmbunătățește contractilitatea cardiacă și scade grosimea carotidiană intimo-medială.⁸⁸ funcția contractilă nu se modifică (Fig. 81-6). Înlocuirea cu levotiroxină sodică la o doză medie de 68 pg/zi (interval, 50 până la 100 pg/zi) a restabilit timpii de relaxare izovolumici la normal și, în comparație cu aceiași pacienți înainte de terapie, rezistența vasculară sistemică a scăzut și funcția sistolică s-a îmbunătățit semnificativ.⁹¹ Vasodilatația dependentă de endoteliu.⁶⁹ Un studiu recent din baza de date a medicilor de familie din Marea Britanie a arătat că tratamentul nivelurilor de TSH între 5 și 10 mUI/mL a scăzut incidența evenimentelor de boală cardiacă ischemică și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu vârsta sub 70 de ani. Luați împreună, pare adecvat din perspectivă cardiovasculară ca substituția hormonală

tiroidiană să fie recomandată pentru toți pacienții cu hipotiroidism subclinic.⁹² Lipsa efectelor cardiace nefavorabile observată atunci când nivelurile serice de TSH se normalizează indică faptul că beneficiile potențiale depășesc cu mult riscurile asociate tratamentului.

Hipertiroidismul subclinic

Hipertiroidismul subclinic este diagnosticat atunci când nivelul seric de TSH este scăzut ($<0,1$ mUI/mL) iar nivelurile T4 și T3 sunt normale.⁶¹ Un studiu al fibrilației atriale la pacienții cu vârsta de 60 de ani sau peste din cohorta Framingham a stabilit în mod concludent semnificația hipertiroidismului subclinic. Populația de pacienți hipertiroidieni versus 11% la cei cu funcție tiroidiană normală, cu un risc relativ de 3,1. Un studiu amplu din SUA pe pacienți cu vârsta de 65 de ani sau mai mult a confirmat și a extins acest rezultat. Acest studiu populațional, pe mai mult de 1000 de indivizi cu hipertiroidism subclinic, care nu primesc terapie cu levotiroxină sau medicamente antitiroidiene, a demonstrat că un nivel de TSH mai mic de 0,5 mUI/mL este asociat cu o mortalitate crescută de două ori, cu un risc relativ de 2,3 până la 3,3 din toate cauzele, în mare parte explicat de creșterea mortalității cardiovasculare.^{93,94.}

În ciuda consecințelor cardiovasculare bine stabilite, managementul pacienților cu hipertiroidism subclinic rămâne controversat.^{74,91} Terapia poate fi individualizată în funcție de trei grupuri specifice. Primul grup include pacienții cărora li se administrează substituție hormonală tiroidiană pentru hipotiroidism la care se crede că nivelul scăzut de TSH este rezultatul unei medicamente excesive și este indicată reducerea dozei. Al doilea grup include pacienți cu un diagnostic anterior de cancer tiroidian care primesc în prezent levotiroxină în scopul expres de suprimare a TSH. La pacienții mai tineri, beta-blocantele pot inversa multe (dacă nu toate) manifestările cardiovasculare, inclusiv controlul frecvenței cardiace, LVH și ectopia atrială. La pacienții în vârstă, scăderea dozei de T4 poate relaxa gradul de supresie a TSH. Al treilea grup include pacienți la care hipertiroidismul subclinic rezultă din hiperactivitatea endogenă a glandei tiroide, inclusiv boala Graves sau gușa nodulară. Pacienții mai tineri din această categorie par să aibă efecte nefavorabile puțin sau deloc,⁹¹ în timp ce pacienții mai în vârstă sunt potențial expuși riscului de fibrilație atrială. La pacienții cu vârsta peste 60 de ani, terapia antitiroidiană (metimazol, 5 până la 10 mg/zi) poate produce îmbunătățiri, iar la pacienții care răspund sau necesită tratament pe termen lung, trebuie luată în considerare utilizarea iodului radioactiv pentru terapia definitivă.^{53,74.}

Amiodarona și funcția tiroidiană (vezi capitolul 35)

Amiodarona este un agent antiaritmie bogat în iod care este eficient pentru tratamentul tahiaritmiilor ventriculare și atriale. Conținutul său de iod de 30% în greutate și asemănarea sa structurală cu levotiroxina provoacă anomalii în testul funcției tiroidiene rezultă în până la 60% dintre pacienții tratați pe perioade scurte sau lungi.⁹⁵ Constatarea că dronarona, un antiaritmie benzofuran neiodat recent aprobat, nu modifică acest concept de medicament similar cu alte funcții tiroidiene. amiodarona inhibă 5'-monodeiodarea T4 în

ficat și hipofizar.⁵² Inhibarea metabolismului T4 în ficat scade T3 seric și crește nivelurile serice de T4, în timp ce nivelurile serice de TSH rămân inițial normale. Cu un tratament mai cronic și pe măsură ce conținutul total de iodură din organism crește, sinteza și eliberarea T4 din glanda tiroidă pot fi inhibitate, producând astfel o creștere a nivelului de TSH. Pacienții cu gușă subiacentă, boală tiroidiană autoimună sau defecte enzimatice în biosinteza hormonilor tiroidieni și chiar unii pacienți fără niciun factor de risc pot evolua către hipotiroidism chimic și clinic evident, cu o creștere marcată a nivelului seric de TSH.⁹⁷ Prevalența generală a hipotiroidismului la pacienții tratați cu amiodaronă este între 305% %. Simptomele hipotiroidismului în această situație pot fi subtile, iar hipotiroidismul semnificativ poate apărea chiar și în absența lor.⁸¹

Funcția tiroidiană trebuie măsurată la fiecare 3 luni la toți pacienții cărora li se administrează amiodarona (fig. 81-7). Efectul asupra funcției tiroidiene nu depinde de doză și poate apărea în orice moment după inițierea tratamentului; în plus, din cauza solubilității ridicate în lipide și a timpului de înjumătățire lung al amiodaronei, acest efect poate apărea în continuare până la 1 an după întreruperea tratamentului.^{95,97}

Mai puțin frecventă, dar poate mai provocatoare este dezvoltarea tireotxicozei induse de amiodarona. Deși nu a fost observată inițial la populația americană plină de iod, experiența din Italia a sugerat că apare cu o prevalență de până la 10%.⁹⁷ Debutul a fost adesea brusc și ar putea apărea la scurt timp după inițierea terapiei cu amiodarona, în timpul tratamentului cronic sau până la 1 an după oprirea terapiei. Indiciile clinice ale dezvoltării acestei afecțiuni includ un nou debut sau reapariția iritabilității ventriculare (creșterea declanșării unui defibrilator cardioverter implantabil), scăderea necesarului de doză de warfarină sau revenirea sau agravarea fiziologiei obstructive a cardiomiopatiei hipertrofice (vezi capitolul 66). Deși patogenеза este multifactorială, studiile timpurii au distins două forme de tireotxicoză indusă de amiodarona. Tipul I apare în principal la pacienții cu boală tiroidiană preexistentă și cel mai frecvent în zonele cu deficit de iod. Acești pacienți pot avea rareori o creștere a absorbției de iod radioactiv pe 24 de ore și, frecvent, unele măsuri ale autoimunității tiroidiene, inclusiv anticorpii antitiroidieni. În contrast, boala de tip II a fost identificată ca o formă de tiroidite mediată probabil de o varietate de citokine proinflamatorii, inclusiv IL-6. Este în primul rând un proces distructiv care provoacă eliberarea de hormon tiroidian preformat, care poate continua săptămâni sau luni și este cel mai adesea asociat cu absorbția scăzută sau absentă a iodului radioactiv. Experiența ulterioară a arătat că aceste două tipuri au o suprapunere substanțială în multe dintre caracteristicile distinctive. Tireotxicoza indusă de amiodarona este asociată cu un risc crescut de trei ori pentru evenimente cardiovasculare adverse majore, subliniind astfel importanța sa clinică.⁹⁸ Este indicat un tratament prompt și eficient.⁹⁵

Din cauza conținutului crescut de iod tiroidian și total, utilizarea iodului-131 este aproape întotdeauna inefficientă.⁵¹ În mod similar, tratamentul cu medicamente antitiroidiene are o eficacitate marginală.⁹⁷ Corticosteroizii (prednison, 20 până la 40 mg/zi) oferă beneficii, probabil cu o utilitate crescută la pacienții cu boală de tip II care au nivel ridicat de corticosteroizi IL6.⁹⁵ Pacienți deoarece, atunci când este eficient, răspunsul apare de obicei

în 2 până la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului. La pacienții care nu răspund la glucocorticoizi cu semne de hipertiroidism - inclusiv scădere în greutate, tahicardie, palpitații, agravarea anginei, tahicardie ventriculară sau alte efecte cardiace nefavorabile - tratamentul cu terapie antitiroidiană (metimazol [Tapazol], 10 până la 30 mg/zi) este variabil eficient și poate provoca efecte secundare considerabile. Percloratul de potasiu (dacă este disponibil) poate avea un efect rapid, dar imprevizibil de scădere a nivelului de hormoni tiroidieni și poate provoca, de asemenea, efecte secundare semnificative. Un mic studiu anterior⁹⁹ și un raport recent mai amplu¹⁰⁰ au confirmat că tiroidectomia totală poate fi efectuată în siguranță și poate inversa rapid hipertiroidismul. Este indicat tratamentul preoperator cu beta-blocante și nu au fost raportate cazuri de furtună tiroidiană rezultată.

Dacă disfuncția tiroidiană mediată de amiodarona ar trebui să oblige întreruperea terapiei cu medicamentul este o problemă importantă. Nu există dovezi că întreruperea tratamentului cu amiodarona grăbește rezolvarea hipertiroidismului chimic. Deoarece anumiți pacienți necesită terapie cu amiodaronă pentru a gestiona aritmiile și pentru că durata retenției medicamentului în organism în depozitele liposolubile este mai mare de 6 luni, pare prudent să se continue terapia cu amiodarona în timp ce se face planuri separate de management pentru a trata disfuncția tiroidiană. Înlocuirea amiodaronei cu dronedarona poate preveni aceste efecte nefavorabile în acele situații în care dronedarona a demonstrat eficacitate antiaritmică fără probleme de siguranță nejustificate (vezi capitolul 35).⁹⁶

Modificări ale metabolismului hormonului tiroidian care însoțesc bolile cardiace

Pe lângă modificările funcției tiroidiene care pot rezulta din boala tiroidiană clasică, modificările primare ale nivelurilor serice de T3 total și liber și, ocazional, ale T4 seric pot însoți o varietate de boli acute și cronice, inclusiv sepsis, inaniție și boli cardiace. În absența unei anomalii a glandei tiroide, modificările nivelurilor serice de T3 rezultă din modificări ale metabolismului hormonilor tiroidieni. Astfel de cazuri au fost denumite boli nontiroidiene. Mecanismul acestei scăderi a nivelurilor serice de T3 este multifactorial și în parte legat de o scădere a 5'-monodeiodării în ficat.⁵²

Un studiu populațional al pacienților cu boală cardiacă a arătat că un nivel seric scăzut de T3 prezice puternic mortalitatea de orice cauză și cardiovasculară.¹⁰¹ În urma infarctului miocardic acut necomplicat, nivelurile serice de T3 scad cu aproximativ 20% și ating un nivel minim după aproximativ 96 de ore. Infarctul miocardic experimental la animale produce o scădere similară a nivelurilor serice de T3, iar înlocuirea nivelurilor de T3 la normal poate crește funcția contractilă a ventriculului stâng.⁵¹ Un studiu recent al tratamentului T3 la oameni cu insuficiență cardiacă de clasă III sau IV New York Heart Association (NYHA) a arătat rezultate similare.¹⁰²

Copiii și adulții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace cu bypass cardiopulmonar demonstrează o scădere previzibilă a nivelurilor serice de T3 în perioada perioperatorie.¹⁰³ Deși strategiile de tratament care implică administrarea acută intravenoasă de T3 la adulți după CABG au arătat o îmbunătățire a debitului cardiac și o

scădere a rezistenței vasculare sistemice, mortalitatea globală nu s-a modificat. La acest grup de pacienți, fibrilația atrială a scăzut cu până la 50% în comparație cu martorii potriviți în funcție de vârstă.¹⁰⁴ Pacienții cardiaci pediatrici, în special cei supuși unei intervenții chirurgicale în perioada neonatală, demonstrează o scădere și mai mare a nivelurilor serice de T3, care poate dura mai mult. Un nivel scăzut de T3 postoperator identifică pacienții cu risc crescut de morbiditate și mortalitate.¹⁰⁵ Un studiu prospectiv, randomizat, a arătat că, în special la nou-născuți, administrarea de T3 în doze suficiente pentru a restabili nivelul seric de T3 la normal scade gradul de intervenție terapeutică și necesitatea agenților inotropi postoperatori.¹⁰⁶

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, scăderea nivelului seric de T3 se corelează cu severitatea insuficienței cardiace, așa cum este evaluată de clasificarea NYHA.^{57,102} Până la 30% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă au un nivel seric de T3 scăzut, o constatare la pacienții tratați cu sau fără amiodaronă. Având în vedere efectele nocive ale hipotiroidismului asupra miocardului, înlocuirea T3 poate oferi beneficii. Pentru a răspunde la această întrebare, sunt necesare studii pe oameni care utilizează o nouă formă de T3 care poate restabili nivelurile serice de T3 la normal și poate evita vârfurile și văile nivelurilor de medicament asociate în prezent cu preparatele medicamentoase existente.

FEOCHROMOCITOM

Feocromocitoamele (vezi capitolele 43 și 89) sunt în principal tumori benigne care apar din celulele cromafine neuroectodermale, de obicei în medula suprarenală și abdomen, dar pot apărea oriunde în plexul nervilor adrenergici simpatici. Deși prevalența este probabil mai mică de 1 din 2000 de cazuri de hipertensiune diastolică, importanța feocromocitomului

derivă din modul dramatic în care se pot manifesta simptomele. Studiile de autopsie au arătat că la 75% dintre pacienți diagnosticul nu a fost suspectat clinic și că la peste 50% dintre pacienți a contribuit la mortalitate.¹⁰⁷

Cele mai multe feocromocitoame sunt de 1 cm sau mai mari, marea majoritate apar ca o leziune suprarenală unilaterală, iar tumorile extrasuprarenale apar mai frecvent la copii.¹⁰⁸ Deși majoritatea tumorilor sunt sporadice, aproximativ 10% sunt familiale, iar acestea din urmă sunt mai des bilaterale sau apar într-o localizare extrasuprarenală. Când feocromocitomul coexistă cu carcinomul medular tiroidian sau ocazional cu hiperparatiroidismul, este denumit sindrom de neoplazie endocrină multiplă (MEN) tip 2. Acești pacienți au o mutație în proto-oncogenul RET. La pacienții cu MEN 2B, feocromocitoamele coexistă cu cancerul tiroidian medular și cu neuroame mucoase frecvent întâlnite pe buze și limbă. La pacienții cu neurofibromatoză, feocromocitomul poate fi prezent în până la 1%; în boala von Hippel-Lindau, feocromocitomul se dezvoltă în asocieră cu angioame cerebeloase sau retiniene și poate avea expresie genică specifică, indicând astfel o predispoziție pentru malignitate.¹⁰⁹

Feocromocitomul se manifestă clinic prin dureri de cap, palpitații, transpirație excesivă, tremor, dureri în piept, scădere în greutate și o varietate de alte plângeri constituționale.

Hipertensiunea arterială poate fi episodică, dar este de obicei constantă și este asociată în mod paradoxal cu hipotensiunea ortostatică la apariția dimineții. Atacurile paroxistice și simptomele clasice rezultă din secreția excesivă episodică de catecolamine.¹⁰⁷

Primul debut al hipertensiunii arteriale cauzat de feocromocitom poate fi în momentul intervenției chirurgicale electivă pentru o afecțiune care nu are legătură. Ca urmare a eliberării norepinefrinei cu o creștere a rezistenței vasculare sistemice, debitul cardiac este minim (dacă este deloc) crescut în ciuda creșterii ritmului cardiac. ECG poate arăta LVH, precum și anomalii de repolarizare, constatări sugerând tulpina ventriculară stângă. Deși pot apărea ectopie ventriculare și atriale și episoade de tahicardie supraventriculară, există puține pentru a distinge HVS de cea a hipertensiunii arteriale esențiale.¹⁰⁷

Funcția ventriculară stângă afectată și cardiomiopatie au apărut la pacienții cu feocromocitom. Mecanismul care stă la baza acestei afecțiuni este complex și include un lucru crescut al ventriculului stâng și HVS din hipertensiune arterială asociată; potențiale efecte adverse ale excesului de catecolamine asupra structurii și contractilității miocitelor; și modificări ale arterelor coronare, inclusiv îngroșarea mediilor, care se presupune că afectează fluxul sanguin către miocard. Dovezile histologice ale miocarditei sunt prezente post-mortem la pacienții cu boală diagnosticată anterior sau nedagnosticată.¹⁰⁷ Posibilitatea ca tahicardie stimulată de catecolamină să medieze la rândul său disfuncția ventriculară stângă ar trebui abordată deoarece tratamentele concepute pentru a încetini ritmul cardiac pot îmbunătăți funcția ventriculară stângă.

Eliberarea catecolaminelor din feocromocitoame implică difuzia din celulele cromafine, precum și eliberarea vaselor de stocare, ceea ce explică prezența cromograninei A în circulație. Catecolamina primară eliberată este norepinefrina, dar și epinefrina poate crește. Demonstrarea nivelurilor crescute de dopamină serică implică transformarea malignă, care la rândul său sugerează că tumora poate apărea într-un loc extra-suprarenal și poate avea anumite profiluri de expresie genică.¹⁰⁹ Rareori, feocromocitomul poate apărea în interiorul inimii, probabil din celulele cromafine, care fac parte din paraganglia autonomă adrenergică.

Diagnostic

O creștere a norepinefrinei, adrenalinei sau a metaboliților săi în ser sau sânge stabilește diagnosticul. Nivelurile cantitative ale metanefrinei urinare de 24 de ore sunt cele mai fiabile proceduri de screening, iar nivelurile de catecolamine plasmatică, atunci când sunt determinate în condiții adecvate, sunt, de asemenea, destul de sensibile.¹⁰⁹ Testele provocatoare urmăresc creșterea nivelurilor de catecolamine plasmatică la pacienții cu boală episodică; în contrast, testul de supresie cu clonidină este sigur și suprimă nivelurile plasmatică de norepinefrină cu peste 50% la pacienții cu hipertensiune arterială esențială, dar nu și la cei cu feocromocitoma.¹⁰⁸ Modalitățile imagistice includ RMN, care are un grad ridicat de specificitate, și tomografia computerizată, care are un grad ridicat de sensibilitate deoarece suprarenalele sunt suficient de mari pentru a fi detectate. Studiile ulterioare cu

precursori izotopici ai biosintezei catecolaminelor, inclusiv ^{131}I -metaiodobenzilguanidina (MIBG), pot colocaliza producția de catecolamine cu leziuni anatomice.

Tratament

Tratamentul definitiv al feocromocitomului necesită îndepărtarea leziunii. Localizarea preoperatorie precisă reduce mortalitatea operatorie și elimină necesitatea laparotomiei exploratorii. Procedurile endoscopice sunt acum standard. Managementul farmacologic preoperator include 7 până la 14 zile de blocare alfa-adrenergică, de obicei cu prazosin sau fenoxibenzamină. Tratamentul cu medicamente beta-blocante nu trebuie inițiat înainte de stabilirea unei alfa blocade suficiente. Dacă apar aritmii supraventriculare sau tahicardie neîncetată, sunt preferați agenții beta1-selectivi, cum ar fi atenololul.¹⁰⁹ Intervenția chirurgicală necesită monitorizarea constantă a tensiunii arteriale și poate fi necesară administrarea intravenoasă de fentolamină sau nitroprusiatul de sodiu pentru a trata hipertensiunea episodică intraoperator.¹⁰⁷ hipotensiune arterială. Glucoza poate fi necesară pentru a înlocui rezervele de glicogen epuizate ale ficatului. Succesul intervenției chirurgicale poate fi determinat de ameliorarea efectivă a tensiunii arteriale și a simptomelor, precum și de măsurarea catecolaminelor urinare la 4 săptămâni după procedură. La pacienții care nu sunt candidați pentru tratament chirurgical, metirozina poate scădea sinteza catecolaminelor și poate îmbunătăți majoritatea semnelor și simptomelor cardiovasculare.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Recunoașterea faptului că o varietate de hormoni care apar în mod natural au efecte atât de profunde asupra inimii și sistemului cardiovascular sugerează că aceste acțiuni pot fi capturate pentru a trata o varietate de boli cardiovasculare. Capacitatea hormonului tiroidian de a scădea nivelul colesterolului⁸⁵ sporește contractilitatea cardiacă (în special funcția diastolică) prin mecanisme noi bazate pe transcripție și, în același timp, rezistența vasculară sistemică mai scăzută oferă o platformă pentru dezvoltarea de noi terapii. În plus, recunoașterea faptului că nivelurile de PTH și T3 seric sunt modificate în cadrul diferitelor forme de boli cardiace și insuficiență cardiacă poate oferi noi biomarkeri pentru evaluarea strategiilor noi de tratament.

Referințe

Funcția pituitară și bolile cardiovasculare

Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, et al: Hormonul de creștere și sistemul cardiovascular. *Cardiol Rev* 20:197, 2012.

Napoli R, Guardasole V, Angelini V și colab: Efectele acute ale hormonului de creștere asupra funcției vasculare la subiecții umani. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2817, 2003.

Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF și colab: The cardiovascular system in GH excess and GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 35:1021, 2012.

Dassie F, Grillo A, Carretta R, et al: Ambulatory arterial stiffness indexes in acromegalie. Eur J Endocrinol 166:199, 2012.

Berg C, Petersenn S, Lahner H: Factori de risc cardiovascular la pacienții cu acromegalie necontrolată și pe termen lung: comparație cu datele comparate din populația generală și efectul controlului bolii. J Clin Endocrinol Metab 95:3648, 2010.

Clayton RN: Funcția cardiovasculară în acromegalie. Endocr Rev 24:272, 2003.

Mosca S, Paolillo S, Colao A și colab.: Implicarea cardiovasculară la pacienții afectați de acromegalie: o evaluare. J Cardiol 167:1712, 2013.

Bruch C, Herrmann B, Schmermund A și colab.: Impactul activității bolii asupra performanței ventriculului stâng la pacienții cu acromegalie. Am Heart J 144:538, 2002.

Lugo G, Pena L, Cordido F: Manifestări clinice și diagnostic de acromegalie. Int J Endocrinol 2012:540398, 2012.

Di Bello V, Bogazzi F, Di Cori A, et al: Myocardial systolic strain anomalies in patients with acromegalie: A prospective color Doppler imaging study. J Endocrinol Invest 29:544, 2006.

Akdeniz B, Gedik A, Turan O și colab.: Evaluarea funcției diastolice ventriculare stângi în funcție de noi criterii și determinanți în acromegalie. Int Heart J 53:299, 2012.

Colao A, Pivonello R, Grasso LF și colab: Determinanți ai bolii cardiace la pacienții nou diagnosticați cu acromegalie: Rezultatele unui studiu de 10 ani. Eur J Endocrinol 165:713, 2011.

van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, et al: Acromegalia necontrolată este asociată cu regurgitare valvulară mitrală progresivă. Growth Horm IGF Res 16:101, 2006.

Herrmann BL, Bruch C, Saller B, et al: Acromegalie: Dovezi pentru o relație directă între activitatea bolii și disfuncția cardiacă la pacienții fără hipertrofie ventriculară. Clin Endocrinol (Oxf) 56:595, 2002.

Damjanovics SS, Neskovic AN, Petakov MS și colab.: Insuficiență cardiacă de mare debit la pacienții cu acromegalie nou diagnosticată. Am J Med 112:610, 2002.

Dutta P, Das S, Bhansali A, și colab: Insuficiența cardiacă congestivă în acromegalie: O revizuire a 6 cazuri. Indian J Endocrinol Metab 16:987, 2012.

Clemmons DR, Chihara K, Freda PU și colab.: Optimizarea controlului acromegaliei: integrarea unui antagonist al receptorului hormonului de creștere în algoritmul de tratament. J Clin Endocrinol Metab 88:4759, 2003.

Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC și colab.: Tratatamentul cu antagonist al receptorului GH în acromegalie: efect asupra aritmiilor cardiace. Eur J Endocrinol 168:15, 2012.

Dural M, Kabakci G, Cinar N și colab: Evaluarea funcțiilor autonome cardiace prin recuperarea ritmului cardiac, variabilitatea ritmului cardiac și parametrii de dinamicitate QT la pacienții cu acromegalie. *Pituitary* 17:163, 2014.

Wexler TL, Durst R, McCarty D și colab.: Starea hormonului de creștere prezice masa ventriculară stângă la pacienți după vindecarea acromegaliei. *Growth Horm IGF Res* 20:333, 2010.

Capalbo D, Esposito A, Di Mase R și colab: Actualizare privind factorii de risc cardiovasculari și metabolici timpurii la copiii și adolescenții afectați de deficit de hormon de creștere. *Minerva Endocrinol* 37:379, 2012.

Funcția suprarenală și bolile cardiovasculare

Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ: Cushing, cortizol și boli cardiovasculare. Hipertensiune arterială 36:912, 2000.

Rotondi M, Dionisio R, Fonte R și colab: Cardiomiopatie dilatată: o prezentare posibil subestimată a bolii Cushing. *Clin Endocrinol* 75:864, 2011.

Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al: Persistența riscului cardiovascular crescut la pacienții cu boala Cushing după cinci ani de vindecare cu succes. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2664, 1999.

Maron BA, Leopold JA: Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și funcția endotelială. *Curr Opin Investig Drugs* 9:963, 2008.

Fernandez-Real J, Ricard W: Rezistența la insulină și sindromul inflamator cardiovascular cronic. *Endocr Rev* 24:278, 2003.

Pecori GF, Toja PM, De Martin M și colab.: Profil circadian al tensiunii arteriale la pacienții cu boala Cushing activă și după vindecare pe termen lung. *Horm Metab Res* 39:908, 2007.

Dekker MJ, Koper JW, van Aken MO și colab: Cortizolul salivar este legat de ateroscleroza arterelor carotide. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3741, 2008.

Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M și colab: Caracteristici structurale și funcționale ale ventriculului stâng în sindromul Cushing. *J Am Coll Cardiol* 41:2275, 2003.

Marazuela M, Aguilar-Torres R, Benedicto A, și colab: Cardiomiopatia dilatată ca caracteristică de prezentare a sindromului Cushing. *Int J Cardiol* 88:331, 2003.

Neary NM, Booker OJ, Abel BS și colab.: Hipercortisolismul este asociat cu creșterea aterosclerozei arteriale coronariene: Analiza angiografiei coronariene neinvazive folosind tomografia computerizată cu multidetector. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2045, 2013.

Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N, et al: Complexul Carney: Actualizare clinică și genetică din 2010. *Ann Endocrinol* 6:486, 2010.

Toja PM, Branzi G, Ciambellotti F, et al: Relevanța clinică a anomaliilor de structură și funcție cardiacă la pacienții cu sindrom Cushing înainte și după vindecare. Clin Endocrinol (Oxf) 76:332, 2012.

Wadei HM, Textor SC: Rolul rinichiului în reglarea tensiunii arteriale. Nat Rev Nephrol 8:602, 2012.

Carey RM: Aldosteronism primar. J Surg Oncol 106:575, 2012.

Szucs TD, Holm MV, Schwenkglens M, et al: Cost-eficacitatea eplerenonei la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic - o analiză a Studiului Ephesus dintr-o perspectivă elvețiană. Cardiovasc Drugs Ther 20:193, 2006.

Hernandez AF, Mi X, Hammill BG, și colab: Asocieri între terapia cu antagoniști de aldosteron și riscurile de mortalitate și readmisie în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție redusă. JAMA 20:2097, 2012.

Young MJ, Funder JW: Receptorii mineralocorticoizi și rolurile fiziopatologice ale aldosteronului în sistemul cardiovascular. J Hypertens 20:1465, 2002.

Funder JW, Carey RM, Fardella C: Detectarea cazului, diagnosticul și tratamentul pacienților cu aldosteronism primar: un ghid de practică clinică a Societății Endocrine. J Clin Endocrinol Metab 93:3266, 2008.

Stowasser M: Aldosteronismul primar în 2011: Către o mai bună înțelegere a cauzalității și a consecințelor. Nat Rev Endocrinol 8:70, 2011.

Espinosa G, Santos E, Cervera R și colab: Implicarea suprarenală în sindromul antifosfolipidic: caracteristicile clinice și imunologice ale a 86 de pacienți. Medicine (Baltimore) 82:106, 2003.

Arlt W: Abordarea adultului cu insuficiență suprarenală nou diagnosticată. J Clin Endocrinol Metab 94:1059, 2009.

Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G: Mortalitatea prematură la pacienții cu boala Addison: un studiu bazat pe populație. J Clin Endocrinol Metab 91:4849, 2006.

Yarman S, Kurtulmus N, Bilge A: Doze optime eficiente de cabergolină și bromocriptină și leziuni valvulare la bărbații cu prolactinoame. Neuro Endocrinol Lett 33:340, 2012.

Funcția paratiroidă, metabolismul calciului și bolile cardiovasculare

Birgander M, Bondeson AG, Bondeson L și colab: Structura și funcția cardiacă înainte și după paratiroidectomie la pacienții cu hiperparatiroidism primar asimptomatic. Endocrinolog 19:154, 2009.

Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL și colab: Efectul chirurgiei asupra factorilor de risc cardiovascular în hiperparatiroidismul primar ușor. J Clin Endocrinol Metab 94:2255, 2009.

Floege J, Raggi P, Block GA și colab: Designul studiului și caracteristicile inițiale ale subiectului în Studiul ADVANCE: Efectele cinacalcetului asupra calcificării vasculare la pacienții cu hemodializă. Nephrol Dial Transplant 25:1916, 2010.

Altay H, Colkesen Y: Hormon paratiroidian și insuficiență cardiacă: strategie nouă de biomarker. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 13:100, 2013.

Hekimian G, Boutten A, Flamant M, et al: Progresia stenozei valvei aortice este asociată cu remodelarea osoasă și hiperparatiroidismul secundar la pacienții vârstnici - studiul COFRASA. Eur Heart J 34:1915, 2013.

Carney EF: Boală cronică de rinichi: Nu există un efect semnificativ al cinacalcetului asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții supuși dializei - rezultatele EVOLVE. Nat Rev Nephrol 9:4, 2012.

Holick MF: deficit de vitamina D. New Engl J Med 357:266, 2007.

Vanga SR, Good M, Howard PA, Vacek JL: Rolul vitaminei D în sănătatea cardiovasculară. Am J Cardiol 106:798, 2010.

Implicarea tiroidei în bolile cardiovasculare

Klein I, Danzi S: Boala tiroidiană și inima. Circulație 116:1725, 2007.

Gereben B, Zavacki AM, Ribich S și colab.: Baza celulară și moleculară a semnalizării hormonilor tiroidieni reglați de deiodinază. Endocr Rev 29:898, 2008.

Visser WE, Friesema EC, Visser TJ: Minireview: Transportatori de hormoni tiroidieni: cunoscute și necunoscute. Mol Endocrinol 25:1, 2011.

Bassett JH, Harvey CB, Williams GR: Mecanisme ale acțiunilor nucleare și extranucleare specifice receptorilor hormonilor tiroidieni. Mol Cell Endocrinol 213:1, 2003.

Danzi S, Klein I: Modificări în metabolismul hormonilor tiroidieni și expresia genelor în inima în deficiență: implicații terapeutice. În Iervasi G, Pingitore A (eds): Tiroidă și insuficiență cardiacă: de la fiziopatologie la clinici. Milano, Italia, Springer-Verlag, 2009, pp 97-108.

Kranias EG, Hajjar RJ: Modularea contractilității cardiace de către regulatomul fosfolamban/SERCA2a. Circ Res 110:1646, 2012.

Biondi B, Klein I: Hipotiroidismul ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare. Endocrine 24:1, 2004.

Virtanen VK, Saha HH, Groundstroem KW, et al: Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni îmbunătățește rapid funcția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu hipotiroidie. *Cardiologie* 96:59, 2001.

Gencer B, Collet TH, Virgini V și colab.: Disfuncția tiroidiană subclinică și riscul evenimentelor de insuficiență cardiacă: o analiză individuală a datelor participantului din 6 cohorte prospective. *Tiraj* 126:1040, 2012.

Davis PJ, Davis FB, Mousa SA și colab: Receptor de membrană pentru hormonul tiroidian: Implicații fiziologice și farmacologice. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:99, 2011.

Demers LM, Spencer CA: Ghid de practică în medicină de laborator, suport de laborator pentru diagnosticul și monitorizarea bolii tiroidiene. *Tiroidă* 13:3, 2003.

Hoit BD, Khoury SF, Shao Y și colab.: Efectele hormonului tiroidian asupra reacției cardiace beta-adrenergice la babuini conștienți. *Circulation* 96:592, 1997.

Danzi S, Klein I: Hormonul tiroidian și sistemul cardiovascular. *Med Clin North Am* 96:257, 2012.

Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G și colab.: Efectele hormonului tiroidian asupra funcției cardiace: importanța relativă a frecvenței cardiace, a condițiilor de încărcare și a contractilității miocardice în reglarea performanței cardiace în hipertiroidismul uman. *J Clin Endocrinol Metab* 87:968, 2002.

Schmidt B, Martin N, Georgens AC și colab: Efectele cardiovasculare nongenomice ale triiodotironinei la voluntarii masculini eutiroidieni. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1681, 2002.

Bengel FM, Lehnert J, Ibrahim T și colab: Metabolismul oxidativ cardiac, funcția și performanța metabolică în hipertiroidismul ușor: un studiu neinvaziv folosind tomografia cu emisie de pozitroni și imagistica prin rezonanță magnetică. *Tiroidă* 13:471, 2003.

Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al: Vasodilatația dependentă de endoteliu afectată în hipotiroidismul subclinic: Efectul benefic al terapiei cu levotiroxină. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3731, 2003.

Kahaly GJ, Dillmann WH: Acțiunea hormonilor tiroidieni în inimă. *Endocr Rev* 26:704, 2005.

Im SH, Oh CW, Kwon OK și colab.: boala Moyamoya asociată cu boala Graves: considerații speciale privind semnificația clinică și managementul. *J Neurosurg* 102:1013, 2005.

Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M: Hipertensiunea pulmonară este frecventă în hipertiroidie și se normalizează după terapie. *Eur J Intern Med* 17:267, 2006.

Shimizu T, Koide S, Noh JY și colab.: Hipertiroidismul și managementul fibrilației atriale. *Tiroidă* 12:489, 2002.

Bahn RS, Burch HB, Cooper DS și colab.: Hipertiroidism și alte cauze de tireotxicoză: orientări de management ale Asociației Americane de Tiroidă și Asociației Americane a Endocrinologilor Clinici. *Tiroidă* 21:593, 2011.

Sawin CT: Hipertiroidism subclinic și fibrilație atrială. *Tiroidă* 12:501, 2002.

Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al: Există un loc pentru cardioversia tardivă a fibrilației atriale? Un studiu de urmărire pe termen lung al pacienților cu fibrilație atrială post-tirotoxică. *Eur Heart J* 21:327, 2000.

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 38:1266, 2001.

Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC și colab.: Mortalitatea după tratamentul hipertiroidismului cu iod radioactiv. *N Engl J Med* 338:712, 1998.

Flynn RW, MacDonald TM, Jung RT și colab.: Unele boli cardiovasculare apar cu o frecvență crescută la pacienții tratați pentru hipertiroidism sau hipotiroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2159, 2006.

Boelaert K, Maisonneuve P, Torlinska B, Franklyn JA: Comparația mortalității în hipertiroidism în timpul perioadelor de tratament cu tionamide și după iod radioactiv. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1869, 2013.

Klein I: Sistemul cardiovascular în hipotiroidism. În Braverman LE, Cooper DS (eds): *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. a 10-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2012, p. 575.

Bengel FM, Nekolla SC, Ibrahim T, et al: Efectul hormonilor tiroidieni asupra funcției cardiace, geometriei și metabolismului oxidativ evaluat neinvaziv prin tomografie cu emisie de pozitroni și imagistica prin rezonanță magnetică. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1822, 2000.

Duntas LH, Brenta G: Efectul tulburărilor tiroidiene asupra nivelului lipidelor și metabolismului. *Med Clin North Am* 96:269, 2012.

Rush J, Danzi S, Klein I: Rolul bolii tiroidiene în dezvoltarea miopatiei induse de statine. *Endocrinolog* 16:279, 2006.

Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, et al: Utilizarea eprotiromului analog al hormonului tiroidian în dislipidemia tratată cu statine. *N Engl J Med* 362:906, 2010.

Hak AE, Pols HAP, Visser TJ și colab.: Hipotiroidismul subclinic este un factor de risc independent pentru ateroscleroză și infarct miocardic la femeile în vârstă: Studiul Rotterdam. *Ann Intern Med* 132:270, 2000.

Walsh JP, Bremmer AP, Bulsara MK și colab.: Disfuncția tiroidiană subclinică ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare. *Arch Intern Med* 165:2467, 2005.

Kim SD, Kim SH, Park KS și colab: Regresia creșterii grosimii medii a arterei carotide comune-intima în hipotiroidismul subclinic după înlocuirea hormonilor tiroidieni. *Endocr J* 56:753, 2009.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al: Ghid de practică clinică pentru hipotiroidism la adulți: Cosponsorizat de Asociația Americană a Endocrinologilor Clinici și Asociația Americană a Tiroidiei. *Tiroidă* 22:1200, 2012.

Klein I: Hipotiroidism subclinic — Doar o concentrație ridicată a tirotropinei serice (TSH) sau altceva? *J Clin Endocrinol Metab* 98:508, 2013.

Biondi B, Cooper DS: Semnificația clinică a disfuncției tiroidiene subclinice. *Endocr Rev* 29:76, 2008.

Razvi S, Weaver JU, Butler TJ și colab: Tratatamentul cu levotiroxină al hipotiroidismului subclinic, evenimente cardiovasculare fatale și nefatale și mortalitate. *Arch Intern Med* 172:811, 2012.

Cappola AR, Fried LP, Arnold AM și colab: Statutul tiroidei, riscul cardiovascular și mortalitatea la adulții în vârstă. *JAMA* 295:1033, 2006.

Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC și colab.: Predicția mortalității de toate cauzele și a mortalității cardiovasculare la persoanele în vârstă dintr-un rezultat scăzut al tirotropinei serice: un studiu de cohortă de 10 ani. *Lancet* 358:861, 2001.

Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I: Efectele amiodaronei asupra funcției tiroidiene. *Nat Rev Endocrinol* 6:34, 2010.

Multaq (Dronedarone): Document informativ: Reuniunea Comitetului Consultativ al Diviziei de Droguri Cardiovasculare și Renale a Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA, 2009

(<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenal1Drug49AdvisoryM1.pdf>).

Portman MA, Fearneyhough C, Ning W, și colab: Supliția de triiodotironină la sugari în timpul bypass-ului cardiopulmonar pentru boala cardiacă congenitală. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120:604, 2000.

Klemperer JD, Klein I, Ojamaa K și colab: Terapia cu triiodotironină scade incidența fibrilației atriale după operații cardiace. *Ann Thorac Surg* 61:1323, 1996.

Portman MA, Slee A, Olson AK și colab.: Suplimentarea cu triiodotironină la sugari și copii supuși bypass cardiopulmonar (TRICC): Un studiu randomizat multicentric controlat cu placebo: Analiza vârstei. *Circulație* 122(Suppl 1):S224, 2010.

Chowdhury D, Parnell V, Ojamaa K și colab: Utilitatea tratamentului cu triiodotironină (Ts) după intervenția chirurgicală pentru bolile cardiace congenitale complexe la sugari și copii. Am J Cardiol 84:1107, 1999.

Feocromocitom

Bravo EL, Tagle R: Feocromocitom: stadiul tehnicii și perspective de viitor. Endocr Rev 24:539, 2003.

Mannelli M, Dralle H, Lenders JW: Managementul perioperator al feocromocitomului/paragangliomului: Există un stadiu al tehnicii? Horm Metab Res 44:373, 2012.

Lenders JW, Pacak K, Eisenhofer G: Noi progrese în diagnosticul biochimic al feocromocitomului: Deplasarea dincolo de catecolamine. Ann NY Acad Sci 970:29, 2002.

82

Hemostază, tromboză, fibrinoliză și boli cardiovasculare

Jeffrey I. Weitz

SISTEMUL HEMOSTATIC, 1809

Endoteliu vascular, 1810

Trombocitele, 1810

Coagularea, 1812

Sistemul fibrinolitic, 1813

TROMBOZA, 1815

Tromboza arterială, 1815

Tromboza venoasă, 1815

State hipercoagulabile moștenite, 1815

State hipercoagulabile dobândite, 1817

TRATAMENTUL TROMBOZEI, 1819

Medicamente antiplachetare, 1819

Anticoagulante, 1822

Medicamente fibrinolitice, 1830

CONCLUZII ȘI VIITOR

DIRECȚII, 1832

REFERINȚE, 1832

Hemostaza păstrează integritatea vasculară prin echilibrarea proceselor fiziologice care mențin fluiditatea sângelui în circumstanțe normale și prevenirea sângerării excesive după leziuni vasculare. Conservarea fluidității sângelui depinde de un endoteliu vascular intact și de o serie complexă de căi de reglare care mențin trombocitele în stare de repaus și țin în frâu sistemul de coagulare. În schimb, oprirea sângerării necesită formarea rapidă a dopurilor hemostatice la locurile de leziune vasculară pentru a preveni exsanguinarea. Perturbarea hemostazei poate duce la tromboză, care poate apărea în artere sau vene și provoacă morbiditate și mortalitate considerabilă. Tromboza arterială este cea mai frecventă cauză a sindroamelor coronariene acute, a accidentului vascular cerebral ischemic și a gangrenei membrelor, în timp ce tromboza în venele profunde ale piciorului duce la post-sindrom și embolie pulmonară, care poate fi fatală (vezi și capitolul 73).

Majoritatea trombilor arteriali se formează deasupra plăcii aterosclerotice distruse, deoarece ruptura plăcii expune materialul trombogen din miezul plăcii la sânge (vezi și capitolul 41). Acest material declanșează apoi agregarea trombocitelor și formarea fibrinei, ceea ce are ca rezultat generarea unui tromb bogat în trombocite care oclude temporar sau permanent fluxul sanguin.¹ Ocluzia tranzitorie a fluxului sanguin în arterele coronare poate

declanșa angină instabilă, în timp ce obstrucția persistentă cauzează infarct miocardic. Aceleași procese pot apărea și în circulația cerebrală, unde ocluzia arterială temporară se poate manifesta ca un atac ischemic tranzitoriu și ocluzia permanentă poate duce la un accident vascular cerebral.

Spre deosebire de trombii arteriali, trombii venosi se formează rar în locurile de perturbare vasculară evidentă.² Deși trombii venosi se pot dezvolta după traumatisme chirurgicale ale venelor sau apar ca urmare a cateterelor venoase rezidente, de obicei își au originea în cuspidiile valvulare ale venelor profunde ale gambei sau în sinusurile musculare, unde există stază. Fluxul de sânge lent în aceste vene reduce aportul de oxigen către cuspidii valvei avasculare. Hipoxemia determină celulele endoteliale care căptușesc cuspidul valvei să exprime molecule de adeziune, care leagă leucocitele și microparticulele purtătoare de factori de țesut pe suprafața lor. Leucocitele și microparticulele purtătoare de factor tisular aderă la aceste celule activate și induc coagularea.³ În plus, rețelele de ADN eliberate de neutrofile activate, așa-numite capcane extracelulare pentru neutrofile (NETs), contribuie, de asemenea, la tromboză, oferind o schelă care leagă trombocitele și promovează activarea acestora și formarea agregată locală a fluxului sanguin, reducerea clearance-ului factorilor de coagulare activați. Trombii venei de vițel care se extind în venele proximale ale piciorului se pot disloca și se pot deplasa către plămâni pentru a produce embolie pulmonară.

Trombii arteriali și venosi conțin trombocite și fibrină, dar proporțiile diferă. Trombii arteriali sunt bogați în trombocite din cauza forfecării ridicate în arterele lezate. În contrast, trombii venosi, care se formează în condiții de forfecare scăzută, conțin relativ puține trombocite și constau în principal din fibrină și celule roșii captate.² Datorită predominanței trombocitelor, trombii arteriali apar albi, în timp ce trombii venosi apar roșii ca urmare a celulelor roșii prinse.

Medicamentele antitrombotice utilizate pentru prevenirea și tratamentul trombozei vizează componente ale trombilor și includ medicamente antiplachetare, care inhibă trombocitele; anticoagulante, care atenuează coagularea; și agenți fibrinolitici, care induc degradarea fibrinei (Fig. 82-1). Odată cu predominanța trombocitelor în trombii arteriali, strategiile de inhibare sau tratare a trombozei arteriale se concentrează în principal pe agenții antiplachetari, deși în situația acută pot fi utilizați și anticoagulante și agenți fibrinolitici. Când trombii arteriali sunt ocluzivi și necesită restabilirea rapidă a fluxului sanguin, metodele mecanice și/sau farmacologice permit extracția, compresia sau degradarea trombului. Deși rar utilizată pentru această indicație, warfarina previne evenimentele ischemice recurente după infarctul miocardic acut. Observația recentă conform căreia adăugarea în doză mică de rivaroxaban, un inhibitor oral al factorului Xa, la terapia antiplachetă duală reduce evenimentele ischemice recurente și tromboza stentului la pacienții cu sindrom coronarian acut evidențiază utilitatea potențială a anticoagulantelor pentru prevenirea secundară (vezi și capitolele 52 și 53).

Anticoagulantele sunt pilonul principal pentru prevenirea și tratamentul tromboembolismului venos (TEV) deoarece trombii venosi conțin predominant fibrină.²

Medicamentele antiagregante plachetare sunt mai puțin eficiente decât anticoagulantele pentru prevenirea trombozei venoase din cauza conținutului limitat de trombocite al trombilor venosi. Cu toate acestea, atunci când este administrată pentru prevenirea secundară, aspirina produce o reducere cu aproximativ 30% a riscului de TEV recurent^{5,6}, o constatare care evidențiază suprapunerea dintre tromboza venoasă și cea arterială. Pacienții selectați cu TEV beneficiază de terapia fibrinolitică⁶ — de exemplu, pacienții cu embolie pulmonară masivă sau submasivă realizează restabilirea mai rapidă a fluxului sanguin pulmonar cu terapia fibrinolitică sistemică sau dirijată pe cateter decât cu terapia anticoagulantă în monoterapie (vezi capitolul 73). În mod similar, unii pacienți cu tromboză venoasă profundă extinsă în venele iliace și/sau femurale pot avea un rezultat mai bun cu terapia fibrinolitică dirijată cu cateter și/sau extracția mecanică a trombului în plus față de anticoagulate.

Începând cu o trecere în revistă a hemostazei și trombozei care evidențiază procesele implicate în activarea și agregarea trombocitelor, coagularea sângelui și fibrinoliză, acest capitol se concentrează pe medicamentele antiplachetare, anticoagulate și fibrinolitice de uz comun. De asemenea, oferă o scurtă prezentare a noilor medicamente antitrombotice aflate în stadii avansate de dezvoltare.

SISTEM HEMOSTATIC

Componentele majore ale sistemului hemostatic sunt endoteliul vascular, trombocitele și sistemele de coagulare și fibrinolitice.

Endoteliul vascular (vezi capitolul 41)

Un monostrat de celule endoteliale căptușește suprafața intimă a arborelui circulator și separă sângele de componentele subendoteliale protrombotice ale peretelui vasului. În consecință, endoteliul vascular cuprinde aproximativ 10¹³ celule și acoperă o suprafață vastă. În loc să servească drept barieră statică, endoteliul vascular sănătos este un organ dinamic care reglează activ hemostaza prin inhibarea trombocitelor, suprimarea coagularii și promovarea fibrinolizei.

Inhibarea trombocitară

Celulele endoteliale sintetizează prostaciclina și oxidul nitric și le eliberează în sânge. Acești agenți nu numai că servesc ca vasodilatatori puternici, ci și inhibă activarea trombocitelor și agregarea ulterioară prin stimularea adenilat-ciclazei și creșterea nivelurilor intracelulare de adenosin monofosfat ciclic (cAMP). În plus, celulele endoteliale exprimă CD39 pe suprafața lor. Această ectoadenosin difosfatază (ecto-ADPaza) asociată membranei atenuează activarea trombocitelor prin degradarea ADP.⁷

Activitate anticoagulantă

Celulele endoteliale intacte joacă un rol esențial în reglarea generării de trombine. Celulele endoteliale exprimă heparan sulfat proteoglicani pe suprafața lor. La fel ca heparina

medicinală, sulfatul de heparan leagă antitrombina circulantă și îi sporește activitatea. Proteoglicanii cu sulfat de heparan leagă, de asemenea, inhibitorul căii factorului de țesut (TFPI), un inhibitor natural al coagulării.⁸ Administrarea de heparină sau heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) înlocuiește TFPI legat de glicozaminoglican din endoteliul vascular, iar TFPI eliberat poate contribui la activitatea de inhibare a factorului antitrombotic VII a factorului antitrombotic al medicamentului. Moda dependentă de Xa.

Celulele endoteliale sunt componente cheie ale căii anticoagulante ale proteinei C, deoarece exprimă trombomodulină și receptorul proteinei C din celulele endoteliale (EPCR) pe suprafața lor.⁹ Calea proteinei C este inițiată atunci când trombina se leagă de trombomodulină. Odată legată, specificitatea de substrat a trombinei este modificată astfel încât nu mai acționează ca un procoagulant, ci devine un activator puternic al proteinei C (Fig. 82-2). Proteina C activată servește ca un anticoagulant prin degradarea și inactivarea factorului V activat și a factorului VIII (factorii Va și respectiv VIIIa), cofactori cheie implicați în generarea trombinei. EPCR de pe suprafața celulelor endoteliale îmbunătățește această cale prin legarea proteinei C și prezentarea acesteia la complexul de trombintrombomodulină pentru activare.⁹

Activitate fibrinolitice

Endoteliul vascular promovează fibrinoliza prin sintetizarea și eliberarea de țesut și activator al plasminogenului urokinazei (t-PA și, respectiv, u-PA), care inițiază fibrinoliza prin conversia plasminogenului în plasmină.¹⁰ Celulele endoteliale din majoritatea patului vascular sintetizează t-PA în mod constitutiv. În schimb, celulele endoteliale perturbate produc u-PA în condițiile de inflamație și reparare a rănilor.

Celulele endoteliale produc, de asemenea, un inhibitor al activatorului plasminogenului de tip 1 (PAI-1), principalul regulator atât al t-PA, cât și al u-PA. Prin urmare, activitatea fibrinolitice netă depinde de echilibrul dinamic dintre eliberarea activatorilor de plasminogen și PAI-1. Fibrinoliza este localizată pe suprafața celulei endoteliale deoarece aceste celule exprimă anexina II, un coreceptor pentru plasminogen și t-PA care promovează interacțiunea lor. Prin urmare, vasele sănătoase rezistă activ trombozei și ajută la menținerea trombocitelor într-o stare de repaus.¹⁰

Trombocitele

Trombocitele sunt particule anucleate eliberate în circulație după fragmentarea megacariocitelor din măduva osoasă. Deoarece sunt anucleate, trombocitele au o capacitate limitată de a sintetiza proteine. Trombopoietina, o glicoproteină sintetizată în ficat și rinichi, reglează proliferarea și maturarea megacariocitară, precum și producția de trombocite.¹¹ Odată ce intră în circulație, trombocitele au o durată de viață de 7 până la 10 zile.

Deteriorarea mucoasei intime a vasului expune matricea subendotelială subiacentă. Trombocitele găzduiesc locurile de perturbare vasculară și aderă la proteinele matricei

expuse. Trombocitele aderente sunt supuse activării și nu numai că eliberează substanțe care recrutează trombocite suplimentare la locul leziunii, dar și promovează generarea de trombine și formarea ulterioară a fibrinei (Fig. 82-3). Un agonist trombocitar puternic, trombina amplifică recrutarea și activarea trombocitelor. Trombocitele activate se agregă apoi pentru a forma un dop care etanșează scurgerea în

vasculatura. O înțelegere a pașilor din aceste procese extrem de integrate ajută la identificarea locurilor de acțiune ale medicamentelor antiplachetare și raționalizează utilitatea anticoagulantelor pentru tratamentul trombozei arteriale și venoase.

Adeziune

Trombocitele aderă la collagenul expus și la factorul von Willebrand (vWF) și formează un monostrat care susține și promovează generarea de trombine și formarea ulterioară a fibrinei.¹² Aceste evenimente depind de receptorii exprimați constitutiv de pe suprafața trombocitelor, α_2^{11} și glicoproteina VI (GP VI) care leagă collagenul și GPIIb/3, care leagă collagenul și GPIb/IIIa (GPIIb/3nd) vWF. Suprafața plachetară este aglomerată cu receptori, dar cei implicați în aderență sunt cei mai abundenți; fiecare trombocita are aproximativ 80.000 de copii ale GP IIB/IIIa și 25.000 de copii ale GP Iba. Receptorii se grupează în subdomenii îmbogățite cu colesterol, ceea ce îi face mai mobili, crescând astfel eficiența aderenței trombocitelor și a activării ulterioare.¹³

În condiții de forfecare scăzută, collagenul poate capta și activa singur trombocitele. Trombocitele capturate suferă o reorganizare citoscheletică, ceea ce le face să se aplatizeze și să adere mai strâns la peretele vasului deteriorat. În condiții de forfecare ridicată, totuși, collagenul și vWF trebuie să acționeze împreună pentru a susține aderența și activarea optimă a trombocitelor. VWF sintetizat de celulele endoteliale și megacariocite se adună în multimeri care variază de la 550 la mai mult de 10.000 kDa.¹⁴ Când este eliberat din depozitul în corpurile Weibel-Palade ale celulelor endoteliale sau granulele alfa ale trombocitelor, cea mai mare parte a vWF intră în circulația abluminală, dar eliberată din suprafața endotelială, celulele se acumulează în matricea subendotelială, unde leagă collagenul prin domeniul său A3. Acest vWF imobilizat la suprafață poate lega simultan trombocite prin domeniul său A1. În schimb, vWF circulant nu reacționează cu trombocitele nestimulate. Această diferență de reactivitate reflectă probabil conformația vWF; vWF circulant este într-o conformație spiralată, care împiedică accesul domeniului său de legare a trombocitelor la receptorii vWF de pe suprafața trombocitelor, în timp ce vWF imobilizat ia o formă alungită, care expune domeniul A1. În conformația lor extinsă, multimerii vWF mari acționează ca lipici molecular care leagă trombocitele de peretele vasului deteriorat cu o rezistență suficientă pentru a rezista la forța de forfecare mai mare. Multimerii vWF mari oferă locuri de legare suplimentare pentru collagen și sporesc aderența plachetară deoarece trombocitele au mai mulți receptori vWF decât receptorii de collagen.¹⁵ Aderența la collagen sau vWF are ca rezultat activarea trombocitelor, următorul pas în formarea dopului trombocitar.

Activare

Aderența la collagen și vWF inițiază căi de semnalizare care au ca rezultat activarea trombocitelor. Aceste căi induc sinteza dependentă de ciclooxygenază-1 (COX-1) și eliberarea de tromboxan A₂ și declanșează eliberarea de ADP din granulele de depozitare. Tromboxanul A₂ este un vasoconstrictor puternic și, ca și ADP, activează local trombocitele ambientale și le recrutează la locul leziunii, extinzând astfel dopul trombocitar. Pentru a activa trombocitele, tromboxanul A₂ și ADP trebuie să se lege de receptorii lor respectivi de pe membrana trombocitară. Receptorul tromboxanului (TP) este un receptor cuplat cu proteina G care se găsește pe trombocite și endoteliu, ceea ce explică de ce tromboxanul A₂ induce vasoconstricție, precum și activarea trombocitelor.¹⁶ ADP interacționează cu o familie de receptori cuplați cu proteina G de pe membrana trombocitară. ticagrelor, dar P2Y₁ contribuie, de asemenea, la activarea plachetară indusă de ADP, iar activarea plachetară maximă indusă de ADP necesită activarea ambilor receptori. Un al treilea receptor ADP, P2X₁, este un canal de calciu cu adenozin trifosfat (ATP). Granulele de depozitare a trombocitelor conțin ATP, precum și ADP; ATP-ul eliberat în timpul procesului de activare a trombocitelor poate contribui la procesul de recrutare a trombocitelor într-un mod dependent de P2X₁.

Deși TP și diverșii receptori ADP semnalizează prin căi diferite, toți declanșează o creștere a concentrației intracelulare de calciu în trombocite. Creșterea calciului induce modificări ale formei trombocitelor prin rearanjarea citoscheletică, mobilizarea și eliberarea granulelor și agregarea ulterioară a trombocitelor.

FIGURA 82-4 Activarea PAR-1 de către trombină. Trombina (IIa) se leagă de amino-terminalul domeniului extracelular al PAR-1, unde scindează o legătură peptidică specifică. Scindarea acestei legături generează o nouă secvență amino-terminală care acționează ca un ligand legat și se leagă de corpul receptorului, activând astfel. Trombina se disociază apoi de receptor. Analogii primilor cinci sau șase aminoacizi ai secvențelor de ligand legați, cunoscuți ca peptide agoniste ale receptorului de trombină, pot activa independent PAR-1. LDPRSFLLR = Leu-Asp-Pro-Arg-Ser-Phe-Leu-Leu-Arg; RLLFS = Arg-Leu-Leu-Phe-Ser.

Trombocitele activate promovează coagularea prin exprimarea fosfatidilserinei pe suprafața lor, un fosfolipid anionic care susține asamblarea complexelor factorilor de coagulare. Odată asamblate, aceste complexe de factori de coagulare declanșează o explozie de generare a trombinei și formarea ulterioară a fibrinei. Pe lângă transformarea fibrinogenului în fibrină, trombina amplifică recrutarea și activarea trombocitelor și promovează extinderea dopului trombocitar. Trombina se leagă de receptorii activați de protează de tipul 1 și 4 (PAR-1 și, respectiv, PAR-4) de pe suprafața trombocitelor și scindează amino-terminalul extins al acestora (Fig. 82-4), generând astfel noi amino-terminali care servesc ca liganzi legați care leagă și activează receptorii. necesită concentrații mai mari de trombină. Scindarea oricărui receptor declanșează activarea trombocitelor.

Pe lângă faptul că oferă o suprafață pe care se adună factorii de coagulare, trombocitele activate promovează, de asemenea, formarea fibrinei și stabilizarea ulterioară prin eliberarea factorului V, factorului XI, fibrinogenului și factorului XIII. Astfel, există activarea coordonată a trombocitelor și coagularea, iar rețeaua de fibrină care rezultă din acțiunea trombinei ajută la ancorarea agregatelor plachetare la locul leziunii. Trombocitele activate eliberează, de asemenea, proteine adezive, cum ar fi vWF, trombospondină și fibronectina, care pot crește aderența trombocitelor la locurile de leziune, precum și factori de creștere, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) și factorul de creștere transformator-beta (TGF- β 3), care favorizează vindecarea rănilor. Agregarea trombocitară este etapa finală în formarea dopului trombocitar.

Agregare

Agregarea trombocitară leagă trombocitele între ele pentru a forma aglomerări. GP IIb/IIIa mediază aceste legături trombocite-trombocite. Pe trombocitele neactivate, GP IIb/IIIa prezintă afinitate minimă pentru liganzii săi. La activarea trombocitelor, GP IIb/IIIa suferă o schimbare conformațională care reflectă transmiterea semnalelor din interiorul exterior din domeniul său citoplasmatic către domeniul său extracelular.¹⁸ Această transformare sporește afinitatea GP IIb/IIIa pentru liganzii săi, fibrinogen și, în condiții de forfecare ridicată, vWF. Secvențele Arg-Gly-Asp (RGD) localizate pe fibrinogen și vWF, precum și o secvență Lys-Gly-Asp (KGD) de legare a trombocitelor pe fibrinogen, mediază interacțiunea lor cu GP IIb/IIIa. Când este supus la forfecare ridicată, vWF circulant se alungește și își expune domeniul de legare a trombocitelor, ceea ce îi permite interacțiunea cu GP IIb/IIIa activat conformațional.¹⁵ Fibrinogenul divalent și moleculele vWF multivalente servesc drept punți și leagă trombocitele adiacente.

Împreună. Odată legate de GP IIb/IIIa, fibrinogenul și vWF induc semnale din exterior-interior care măresc activarea trombocitelor și au ca rezultat activarea unor receptori suplimentari GP IIb/IIIa, creând astfel o buclă de feedback pozitiv. Deoarece GP IIb/IIIa acționează ca efector final în agregarea trombocitară, este o țintă logică pentru medicamentele antiplachetare puternice. Fibrina, produsul final al sistemului de coagulare, leagă agregatele trombocitelor împreună și le ancorează de locul leziunii.

Coagulare

Coagularea are ca rezultat generarea de trombină, care transformă fibrinogenul solubil în fibrină. Coagularea are loc prin acțiunea unor complexe enzimatic discrete compuse dintr-o enzimă dependentă de vitamina K și un cofactor non-enzimatic care se adună pe membranele fosfolipide anionice într-un mod dependent de calciu. Fiecare complex enzimatic activează un substrat dependent de vitamina K care devine componenta enzimatică a complexului ulterior (Fig. 82-5). Împreună, aceste complexe generează o cantitate mică de trombină care se alimentează înapoi pentru a-și amplifica propria generație prin activarea cofactorilor nonenzimici și a trombocitelor. Fosfatidilserina exprimată pe suprafața trombocitelor activate oferă o suprafață anionică pe care se adună complexe. Cele trei complexe enzimatic implicate în generarea trombinei sunt tenaza

extrinsecă, tenaza intrinsecă și protrombinaza. Deși tenase extrinseci inițiază sistemul în majoritatea circumstanțelor, sistemul de contact joacă, de asemenea, un rol în unele situații.

Tenază extrinsecă

Acest complex se formează la expunerea la sânge a celulelor care exprimă factor tisular. Expunerea la factor tisular are loc după ruperea plăcii de ateroscleroză, deoarece miezul plăcii este bogat în celule care exprimă factorul de țesut. Denudarea leziunii peretelui vasului expune, de asemenea, factorul tisular exprimat constitutiv de fibroblastele subendoteliale și celulele musculare netede. În plus față de celulele din peretele vasului, monocitele circulante și microparticulele derivate din monocite (fragmente mici de membrană) oferă, de asemenea, o sursă de factor tisular.²⁰ Când monocitele sau microparticulele purtătoare de factor tisular se leagă de trombocite sau alte leucocite și membranele lor plasmactice fuzionează, are loc transferul factorului tisular. Prin legarea la moleculele de adeziune exprimate pe celulele endoteliale activate sau la P-selectina de pe trombocitele activate, aceste celule sau microparticule purtătoare de factor tisular pot iniția sau crește coagularea.²¹ Acest fenomen explică probabil cum se dezvoltă trombi venosi în absența unei leziuni evidente ale peretelui vasului.²

Factorul de țesut proteic membranar integral servește ca receptor pentru factorul VIIa. Sângele conține urme de factor VIIa, care are activitate neglijabilă în absența factorului tisular.²² Odată cu expunerea factorului tisular pe suprafețele celulelor anionice, factorul VIIa se leagă într-o manieră dependentă de calciu pentru a forma complexul tenază extrinsecă, care este un activator puternic al factorilor IX și X. Odată activați, factorii IXa și Xa servesc ca componente enzima-tenazei intrinsece și, respectiv, protromină-tenazei.

Tenază intrinsecă

Factorul IXa se leagă de factorul VIIIa pe suprafețele celulelor anionice pentru a forma complexul tenază intrinsec. Factorul VIII circulă în sânge într-un complex cu vWF. Trombina scindează factorul VIII și îl eliberează din vWF, transformându-l astfel în forma sa activată. Trombocitele activate exprimă situsuri de legare pentru factorul VIIIa. Odată legat, factorul VIIIa leagă factorul IXa într-o manieră dependentă de calciu pentru a forma complexul tenază intrinsec, care apoi activează factorul X. Modificarea eficienței catalitice a activării factorului X mediată de factorul IXa care are loc cu ștergerea componentelor individuale ale complexului tenază intrinsec evidențiază importanța acestora. Absența membranei sau a factorului VIIIa elimină aproape complet activitatea enzimatică, iar eficiența catalitică a complexului complet este de 109 ori mai mare decât cea a factorului IXa singur. Deoarece tenaza intrinsecă activează factorul X la o rată de 50 până la 100 de ori mai rapid decât o face tenaza extrinsecă, tenaza intrinsecă joacă un rol critic în amplificarea factorului Xa și generarea de trombine. Sângerarea care apare la pacienții cu hemofilie – deficit congenital de factor VIII sau factor IX – evidențiază importanța tenazei intrinseci în hemostază.

COOH

Y □

proiectare cu domeniul E central, care conține terminalele amino-terminale ale lanțurilor de fibrinogen unite la domeniile D laterale prin regiuni spiralate.

Fibrinogenul, cea mai abundentă proteină plasmatică implicată în coagulare, circulă într-o formă inactivă. Trombina se leagă de terminalele aminotermale ale lanțurilor Aa și Bp ale fibrinogenului, unde scindează legături peptidice specifice pentru a elibera fibrinopeptida A și fibrinopeptida B și generează monomer de fibrină (Fig. 82-6). Deoarece sunt produse ale acțiunii trombinei asupra fibrinogenului, nivelurile plasmatică ale acestor fibrinopeptide oferă un indice al activității trombinei. Eliberarea de fibrinopeptidă creează noi amino-terminali care se extind ca butoane din domeniul E al unui monomer de fibrină și se inserează în găurile preformate în domeniile D ale altor monomeri de fibrină. Acest lucru creează fire lungi cunoscute sub numele de protofibrile care constau din monomeri de fibrină legați între ele în mod necovalent într-un mod suprapus pe jumătate eşalonat.

Protofibrilele de fibrină legate necovalent sunt instabile. Prin reticularea covalentă a lanțurilor α și γ ale monomerilor de fibrină adiacenți, factorul XIIIa stabilizează fibrina într-un mod dependent de calciu și o face relativ rezistentă la degradare. Factorul XIII circulă în sânge ca

un heterodimer format din două subunități A și două B. Locul activ și locul de legare a calciului al factorului XIII sunt localizate în subunitatea A. Trombocitele conțin cantități mari de factor XIII în citoplasmă, dar factorul XIII derivat din trombocite este format doar din subunități A. Atât factorul plasmatic XIII cât și factorul trombocitar XIII sunt activați de trombină.

Contact Pathway

Gândirea actuală este că expunerea factorului tisular reprezintă singura cale de activare a coagulării și că sistemul de contact - care include factorul XII, prekalicreina și kininogenul cu greutate moleculară mare - nu este important pentru hemostază, deoarece pacienții cu deficit de acești factori nu au probleme de sângerare. Rolul fiziologic al factorului XI este mai dificil de evaluat deoarece nivelul plasmatic al factorului XI la pacienții cu deficiență congenitală a factorului XI, așa-numita hemofilie C, nu prezice tendința de sângerare. Deși capacitatea trombinei de a alimenta și de a activa factorul XI legat de trombocite poate explica acest fenomen, factorul XI derivat din trombocite poate fi mai important decât factorul XI circulant pentru hemostază.

Nu putem ignora însă calea de contact, deoarece cateterele coronariene și alte dispozitive medicale care contactează sângele, precum stenturile sau valvele mecanice, probabil declanșează coagularea prin acest mecanism.²³ Factorul XII se leagă de suprafața cateterelor sau dispozitivelor, unde suferă o modificare conformațională care are ca rezultat activarea acestuia. Factorul XIIa transformă prekalicreina în kaliceină într-o reacție accelerată de kininogenul cu greutate moleculară mare, iar factorul XIIa și kaliceina se alimentează apoi pentru a activa factorul XII suplimentar. Factorul XIIa propaga coagularea prin activarea factorului XI (Fig. 82-7).

Pe lângă rolul său în tromboza asociată dispozitivului, calea de contact poate contribui și la stabilizarea trombilor arteriali și venosi. Astfel, șoarecii cu deficiență de factor XII sau factor XI formează mici trombi instabili la locurile de afectare arterială sau venoasă, sugerând astfel că acești factori contribuie la stabilizarea trombului.²⁴ Activatorii fiziologici potențiali ai căii de contact includ polifosfații eliberați din trombocitele activate, ADN sau ARN eliberat din celulele deteriorate sau apoptotice din plăcile aterosclerelor și rețeaua ADN-ului extras din ateroscul și rețeaua extrasă. Neutrofilele activate, care nu numai că promovează aderența și activarea trombocitelor, dar declanșează și activarea factorului XII. Sprijinul pentru rolul acestor activatori în tromboză vine din observațiile la șoareci conform cărora fosfatazele și enzimele care degradează ADN-ul sau ARN-ul atenuează tromboza la locurile de leziune. Rolul acestor activatori în tromboză la om este neclar. Deși pacienții cu angină instabilă au niveluri plasmatice crescute ale factorului XIa²⁵, nu se știe dacă aceasta reflectă activarea de către factorul XIIa sau de către trombină.

Indiferent de măsura în care calea de contact contribuie la generarea trombinei, produsul final al coagulării este fibrina. Hemostaza depinde de un echilibru dinamic între formarea fibrinei și degradarea acesteia; sistemul fibrinolitic mediază descompunerea fibrinei.

Sistemul fibrinolitic

Fibrinoliza este inițiată atunci când activatorii plasminogenului convertesc plasminogenul în plasmină, care apoi degradează fibrina în fragmente solubile (Fig. 82-8). Sângele conține doi activatori de plasminogen diferiți din punct de vedere imunologic și funcțional, t-PA și u-PA. t-PA mediază degradarea intravasculară a fibrinei, în timp ce u-PA se leagă de un receptor specific u-PA (u-PAR) de pe suprafața celulelor, unde activează plasminogenul legat de celule.¹⁰ În consecință, proteoliza pericelulară în timpul

migrația celulară și remodelarea și repararea țesuturilor sunt funcțiile majore ale u-PA.

Reglarea fibrinolizei are loc la două niveluri. PAI-1 și, într-o măsură mai mică, PAI-2 inhibă activatorii plasminogenului, în timp ce alfa₂-antiplasmina inhibă plasmina. Celulele endoteliale sintetizează PAI-1, care inhibă atât t-PA, cât și u-PA, în timp ce monocitele și placenta sintetizează PAI-2, care inhibă în mod specific u-PA.¹⁰ afectată, în timp ce activarea excesivă duce la sângerare. Prin urmare, o revizuire a mecanismelor de acțiune ale t-PA, u-PA și TAFI merită.

Mecanismul de acțiune al activatorului de plasminogen tisular t-PA, o serin protează, conține cinci domenii distincte: un domeniu de deget asemănător fibronectinei, un domeniu al factorului de creștere epidermic, două domenii kringle și un domeniu protează. Sintetizată ca o polipeptidă cu un singur lanț, plasmina transformă t-PA cu un singur lanț într-o formă cu două lanțuri. Ambele forme de t-PA transformă plasminogenul în plasmină. Gluplasminogenul nativ este o polipeptidă cu un singur lanț cu un reziduu Glu la amino-terminal. Scindarea plasminei la amino-terminal generează Lys-plasminogen, o formă trunchiată cu un reziduu Lys la noul său amino-terminal. t-PA scindează o singură legătură peptidică pentru a converti

plasminogenul Glu- sau Lys-un singur lanț în plasmină cu două catene, care este compusă dintr-un lanț greu care conține cinci domenii kringle și un lanț ușor care conține domeniul catalitic. Deoarece conformația sa deschisă expune locul de clivaj t-PA, Lys-plasminogenul este un substrat mai bun pentru t-PA decât Glu-plasminogenul, care presupune o conformație circulară care face această legătură mai puțin accesibilă.

t-PA are o activitate enzimatică mică în absența fibrinei, dar activitatea sa crește cu cel puțin trei ordine de mărime atunci când este prezentă fibrina.¹⁰ Această creștere a activității reflectă capacitatea fibrinei de a servi ca matriță care leagă t-PA și plasminogenul și promovează interacțiunea acestora. t-PA se leagă de fibrină prin intermediul degetului și al doilea domeniu kringle, în timp ce plasminogenul se leagă de fibrină prin domeniile sale kringle. Domeniile Kringle sunt structuri de tip buclă care leagă reziduurile Lys de fibrină. Pe măsură ce fibrina suferă degradare, sunt expuse mai multe reziduuri Lys, ceea ce oferă locuri de legare suplimentare pentru t-PA și plasminogen. În consecință, fibrina degradată stimulează activarea plasminogenului de către t-PA mai mult decât o face fibrina intactă.

Alfa2-antiplasmina inhibă rapid plasmina circulantă prin atașarea la primul său domeniu kringle și apoi inhibarea situsului activ.¹⁰ Deoarece plasmina se leagă de fibrină prin intermediul domeniilor kringle sale, plasmina generată pe suprafața fibrinei rezistă inhibării de către alfa2-antiplasmină. Acest fenomen conferă plasminei legate de fibrină capacitatea de a degrada fibrina. Factorul XIIIa leagă cantități mici de alfa2-antiplasmină pe fibrină, ceea ce previne fibrinoliza prematură.

Ca și fibrina, anexina II de pe celulele endoteliale leagă t-PA și plasminogenul și promovează interacțiunea acestora. Ganglioizidele de suprafață celulară și alfa-enolaza pot, de asemenea, să lege plasminogenul și să promoveze activarea acestuia prin modificarea conformației sale în forma deschisă mai ușor activată. Plasminogenul se leagă de celulele endoteliale prin domeniile sale kringle. Lipoproteina(a), care posedă, de asemenea, domenii kringle, afectează fibrinoliza celulară concurând cu plasminogenul pentru legarea la suprafața celulei (vezi și capitolul 45). Acest fenomen poate explica asocierea dintre nivelurile crescute de lipoproteină (a) și ateroscleroză (vezi și capitolele 42 și 45).²⁷

Mecanismul de acțiune al activatorului plasminogenului urokinazei

Sintetizată ca polipeptidă cu un singur lanț, u-PA cu un singur lanț (scu-PA) are activitate enzimatică minimă. Plasmina convertește cu ușurință scu-PA într-o formă cu două catene care este activă enzimatic și capabilă să lege u-PAR pe suprafețele celulare. Scindarea ulterioară la terminalele amino ale u-PA cu două lanțuri dă o formă trunchiată, cu greutate moleculară mai mică, care nu are domeniul de legare a u-PAR.¹⁰

Formele cu două lanțuri de u-PA transformă ușor plasminogenul în plasmină în absența sau prezența fibrinei. În contrast, scu-PA nu activează plasminogenul în absența fibrinei, dar poate activa plasminogenul legat de fibrină deoarece plasminogenul adoptă o conformație mai deschisă și mai ușor activabilă atunci când este imobilizat pe fibrină. La fel ca forma cu

greutate moleculară mai mare a u-PA cu două lanțuri, scu-PA se leagă de u-PAR de suprafața celulei, unde plasmina îl poate activa. Multe celule tumorale elaborează u-PA și exprimă u-PAR pe suprafața lor. Plasmina generată pe aceste celule le înzestreză cu capacitatea de metastazare.²⁸

Mecanismul de acțiune al inhibitorului de fibrinoliză activat de trombină

TAFI, o moleculă asemănătoare procarboxipeptidaza B, sintetizată în ficat, circulă în sânge într-o formă latentă, unde trombina legată de trombomodulină o poate activa. Cu excepția cazului în care se leagă de trombomodulină, trombina activează TAFI în mod ineficient.²⁶ TAFI activat (TAFIa) atenuează fibrinoliza prin scindarea reziduurilor Lys de la carboxi-terminalele lanțurilor de degradare a fibrinei, eliminând astfel locurile de legare pentru plasminogen, plasmină și t-PA. TAFI leagă fibrinoliza de coagulare prin faptul că complexul trombină-trombomodulină nu numai că activează TAFI, care atenuează fibrinoliza, dar activează și proteina C, care oprește generarea de trombine.

TAFIa are un timp de înjumătățire scurt în plasmă, deoarece enzima este instabilă.²⁶ Polimorfismele genetice pot duce la sinteza unor forme mai stabile de TAFIa. Atenuarea persistentă a fibrinolizei de către aceste forme variante de TAFIa poate face pacienții susceptibili la tromboză.

TROMBOZĂ

Un mecanism fiziologic de apărare a gazdei, hemostaza se concentrează pe oprirea sângerării prin formarea de dopuri hemostatice compuse din trombocite și fibrină la locurile de leziune a vaselor. În schimb, tromboza reflectă un proces patologic asociat cu trombi intravasculari care umplu lumenul arterelor sau venelor.

Tromboza arterială (vezi capitolul 41)

Majoritatea trombilor arteriali apar deasupra plăcii aterosclerotice perturbate. Placa coronariană cu un capac fibros subțire și un miez bogat în lipide este cel mai predispusă la perturbare.¹ Ruptura capacului fibros expune materialul trombogen din miezul bogat în lipide la sânge și declanșează activarea trombocitelor și generarea de trombine. Amploarea rupturii plăcii și conținutul de material trombogen din placă determină consecințele evenimentului, dar contribuie și factorii gazdă. Defalcarea mecanismelor de reglare care limitează activarea trombocitelor și inhibă coagularea poate crește tromboza la locurile de distrugere a plăcii.

Scăderea producției de oxid nitric și prostaciclina de către celulele endoteliale bolnave poate declanșa vasoconstricția și activarea trombocitelor.²⁹ Citokinele proinflamatorii reduc expresia trombomodulinei de către celulele endoteliale, care promovează generarea de trombine și stimulează expresia PAI-1, care inhibă fibrinoliza.

Produsele coagulării sângelui contribuie la aterogeneză, precum și la complicațiile acesteia. Eroziunile microscopice în peretele vasului declanșează formarea de trombi mici, bogati în

trombocite. Trombocitele activate eliberează PDGF și TGF- β 3, care promovează un răspuns fibrotic.³¹ Trombina generată la locul leziunii nu numai că activează trombocitele și transformă fibrinogenul în fibrină, dar activează și PAR-1 pe celulele musculare netede și le induce proliferarea, migrarea și elaborarea matricei extracelulare. Încorporarea microtrombilor în placă promovează creșterea acestora, iar scăderea producției de sulfat de heparan a celulelor endoteliale – care limitează în mod normal proliferarea mușchilor netezi – contribuie la extinderea plăcii. Legăturile multiple dintre ateroscleroză și tromboză au determinat termenul de aterotromboză.

Tromboza venoasă (vezi și capitolul 73)

Cauzele trombozei venoase includ cele asociate cu hipercoagulabilitatea, care poate fi genetică sau dobândită, și factorii de risc dobândiți în principal, cum ar fi vârsta înaintată, obezitatea sau cancerul, care sunt asociați cu imobilitatea (Tabelul 82-1). Stările de hipercoagulare moștenite și acești factori de risc dobândiți se combină pentru a stabili riscul intrinsec de tromboză la fiecare individ. Suprapus

TABELUL 82-1 Clasificarea stărilor de hipercoagulare

factorii declanșatori, cum ar fi intervenția chirurgicală, sarcina sau terapia hormonală, modifică acest risc, iar tromboza apare atunci când combinația de forțe genetice, dobândite și de declanșare depășește un prag critic (Fig. 82-9).

Unii factori dobândiți sau declanșatori implică un risc mai mare decât alții. De exemplu, chirurgia ortopedică majoră, neurochirurgia, traumatismele multiple și cancerul metastatic (în special adenocarcinomul) sunt asociate cu cel mai mare risc, în timp ce repausul prelungit la pat, anticorpii antifosfolipidici și puerperiul sunt asociate cu risc intermediar; sarcina, obezitatea, călătoriile pe distanțe lungi și utilizarea contraceptivelor orale sau a terapiei de substituție hormonală sunt factori de risc ușori. Până la jumătate dintre pacienții cu TEV înainte de vârsta de 45 de ani au moștenit tulburări de hipercoagulare – așa-numita trombofilie – în special cei al căror eveniment a avut loc în absența factorilor de risc sau cu o provocare minimă, cum ar fi după un traumatism minor sau un zbor pe distanță lungă sau cu utilizarea de estrogen. Următoarele secțiuni descriu stările de hipercoagulare moștenite și dobândite.

Stări de hipercoagulare moștenite

Stările de hipercoagulare moștenite se împart în două categorii. Unele sunt asociate cu mutații de creștere a funcției în căile procoagulante, cum ar fi factorul V Leiden, mutația genei protrombină și niveluri crescute de proteine procoagulante; altele sunt asociate cu mutații cu pierderea funcției ale proteinelor anticoagulante endogene, cum ar fi deficiențele de antitrombină, proteina C și proteina S. Deși toate aceste tulburări de hipercoagulare moștenite cresc riscul de TEV, doar nivelurile crescute de proteine procoagulante sunt în mod clar asociate cu risc crescut de tromboză arterială.

Factorul V Leiden

Mutația factorului V Leiden, prezentă la aproximativ 5% dintre indivizii albi, este cea mai frecventă trombofilie moștenită. Din cauza efectului fondator, mutația este mai puțin frecventă la hispanici și negri și rară la asiatici. Cauzat de o mutație punctuală a genei factorului V, defectul are ca rezultat sinteza unei molecule de factor V cu un rest Gln în locul unui rest Arg la poziția 506 - unul dintre cele trei situsuri în care proteina C activată scindează factorul Va pentru a-l inactiva. În consecință, factorul V activat Leiden rezistă la proteoliză rapidă și

Chirurgie Imobilizare Sarcina Estrogeni

Pragul de tromboză

FIGURA 82-9 Pragul de tromboză. Factorii de risc ereditari și dobândiți se combină pentru a crea un risc intrinsec de tromboză la fiecare individ. Acest risc este crescut de factorii declanșatori extrinseci. Dacă forțele intrinseci și extrinseci depășesc un prag critic la care generarea de trombine copleșește mecanismele de protecție, apare tromboza.

persistă de 10 ori mai mult în prezența proteinei C activate decât o face omologul său de tip sălbatic. Moșteniți într-un mod autosomal dominant, indivizii heterozigoți pentru mutația factorului V Leiden au un risc crescut de cinci ori pentru TEV; cei homozigoți pentru mutație au un risc mai mare. Cu toate acestea, riscul absolut de tromboză venoasă este scăzut cu factorul V Leiden, iar cu un risc anual de 0,1% până la 0,3%, subiecții cu această tulburare au un risc de tromboză pe viață de doar 5% până la 10%.

Un test de rezistență la proteina C activată stabilește diagnosticul factorului V Leiden în majoritatea cazurilor. Acest test implică calcularea raportului dintre timpul de tromboplastină parțială activată (APTT) măsurat după adăugarea proteinei C activate împărțit la cea determinată înainte de adăugarea acesteia. Utilizarea plasmei cu deficit de factor V crește specificitatea testului. Dacă rezultatul testului de coagulare este echivoc, testarea genetică folosind un test bazat pe reacția în lanț a polimerazei (PCR) confirmă diagnosticul.

Mutația genei protrombinei

A doua cea mai frecventă tulburare trombofilă, mutația genei protrombinei, reflectă o tranziție nucleotidică G-la-A la poziția 20210 în regiunea 3'-netradusă a genei protrombinei. Această mutație provoacă niveluri crescute de protrombină, care mărește generarea de trombină și poate limita inactivarea factorului Va de către proteina C activată. Mecanismul exact prin care mutația G20210A crește nivelurile de protrombină rămâne controversat.

Sinteza îmbunătățită a proteinelor poate rezulta din formarea mai eficientă a capătului 3', stabilitatea crescută a ARN mesager, eficiența translației îmbunătățită sau o combinație a acestor mecanisme.

Prevalența mutației genei protrombinei este de aproximativ 3% la persoanele albe și mai mică la asiatici și negri. Mutația crește riscul de tromboză venoasă într-o măsură similară cu factorul V Leiden. Diagnosticul de laborator depinde de screening-ul genetic după amplificarea PCR a regiunii 3'-netraduse a genei protrombinei. Deși heterozigoții au niveluri de protrombină cu 30% mai mari decât cei care nu sunt purtători, gama largă de niveluri de protrombină la indivizii sănătoși exclude utilizarea acestui fenotip pentru identificarea purtătorilor.

Niveluri crescute de proteine procoagulante

Nivelurile crescute ale factorului VIII și alți factori de coagulare, inclusiv fibrinogenul și factorii IX și XI, par a fi factori de risc independenți pentru tromboza venoasă. Nivelurile crescute ale factorului VIII au fost, de asemenea, asociate cu o creștere de până la trei ori a riscului de infarct miocardic.³² Deși bazele moleculare pentru nivelurile ridicate ale acestor factori de coagulare nu au fost încă identificate, mecanismele genetice probabil contribuie deoarece aceste anomalii cantitative au o ereditabilitate ridicată.

Deficitul de antitrombină

Sintetizată în ficat, antitrombina reglează coagularea prin formarea unui complex covalent 1:1 cu trombina, factorul Xa sau alți factori de coagulare activați. Sulfatul de heparan sau heparina accelerează viteza de interacțiune a antitrombinei cu proteazele sale țintă. Deficitul moștenit de antitrombină este rar; apare la aproximativ 1 din 2000 de persoane și se poate datora scăderii sintezei unei proteine normale sau sintezei unei proteine disfuncționale. O reducere paralelă a nivelurilor de antigen antitrombinic și activitate identifică deficiențe cauzate de scăderea sintezei, în timp ce scăderea activității antitrombinei în prezența nivelurilor normale de antigen identifică forme disfuncționale de antitrombină. O măsurare a activității antitrombinei cu sau fără heparină adăugată identifică variante cu capacitatea de legare a heparinei afectată.

Deficitul dobândit de antitrombină rezultă din scăderea sintezei, consumul crescut sau clearance-ul sporit. Scăderea sintezei poate apărea la pacienții cu boală hepatică severă, în special ciroză, sau la cei cărora li se administrează L-asparaginază. Activarea crescută a coagulării poate duce la consumul de antitrombină în tulburări precum tromboză extinsă, coagulare intravasculară diseminată, sepsis sever, malignitate diseminată sau circulație extracorporală prelungită. Tratamentul cu heparină poate reduce, de asemenea, nivelurile de antitrombină cu până la 20% prin creșterea clearance-ului acesteia. Deficitul sever de antitrombină se poate dezvolta la unii pacienți cu sindrom nefrotic din cauza pierderii proteinelor în urină.

Deficitul de proteină C

Trombina inițiază calea proteinei C atunci când leagă trombomodulina pe suprafața celulei endoteliale (vezi Fig. 82-2). Trombina legată de trombomodulină activează proteina C de aproximativ 1000 de ori mai eficient decât o face trombina liberă.⁹ EPCR mărește acest proces de 20 de ori prin legarea proteinei C și prezentând-o la complexul trombină-trombomodulină pentru activare.⁹ Proteina C activată se disociază apoi de complexul de activare și scade de către factorii de activare de suprafață generați de trombină de pe placa VIII. Pentru inactivarea eficientă a acestor factori, proteina C activată trebuie să se lege de proteina S, cofactorul acesteia.

Deficitul de proteină C poate fi cauzat atât de formele moștenite, cât și de cele dobândite. Aproximativ 1 din 200 de adulți are deficiență heterozigotă de proteină C moștenită în mod autosomal dominant, dar majoritatea nu au antecedente de tromboză. Expresia fenotipică variabilă a deficienței ereditare de proteină C sugerează existența altor factori modificatori, încă nerecunoscuți. Spre deosebire de deficitul de antitrombină, în care starea homozigotă este asociată cu letalitatea embrionară, poate apărea deficiența de proteină C homozigotă sau dublu heterozigotă. Nou-născuții cu aceste tulburări au adesea purpură fulminans caracterizată prin tromboză larg răspândită.

Deficiența moștenită de proteină C poate rezulta din scăderea sintezei proteinei normale sau din sinteza formelor disfuncționale de proteină C. Identificarea tipului de deficiență necesită măsurarea simultană a antigenului proteinei C și a activității; sinteza redusă a unei proteine normale are ca rezultat o reducere paralelă a antigenului și activității proteinei C, în timp ce sinteza unei proteine disfuncționale are ca rezultat un antigen normal cu activitate redusă.

Deficitul de proteină C dobândită se poate datora scăderii sintezei sau a consumului crescut. Scăderea sintezei poate apărea la pacienții cu boală hepatică sau la cei cărora li se administrează warfarină. Consumul de proteină C poate apărea cu sepsis sever, cu coagulare intravasculară diseminată și după intervenții chirurgicale. Deși nivelurile de antitrombină pot fi scăzute la pacienții cu sindrom nefrotic, nivelurile de proteină C sunt normale sau crescute la astfel de pacienți.

Deficitul de proteină S

Proteina S servește ca cofactor pentru proteina C activată (vezi Fig. 82-3). În plus, proteina S poate inhiba direct activarea protrombinei datorită capacității sale de a lega factorul Va și/sau factorul Xa, componente ale complexului de protrombinază. Importanța activității anticoagulante directe a proteinei S este incertă.

În circulație, aproximativ 60% din proteina S totală este legată de proteina care leagă C4b, o componentă a complementului; doar restul de 40% liber este activ din punct de vedere funcțional. Diagnosticul deficitului de proteină S necesită măsurarea atât a formei libere, cât și a celor legate de proteine S. Deficiența moștenită a proteinei S poate rezulta din sinteza redusă a proteinei sau sinteza unei proteine disfuncționale. Deficitul de proteină S dobândită se poate datora sintezei reduse, consumului crescut, pierderii sau trecerii

proteinei S libere la forma legată. Scăderea sintezei poate apărea la pacienții cu boală hepatică severă sau la cei cărora li se administrează warfarină sau L-asparaginază. Consumul crescut de proteină S apare la pacienții cu tromboză acută sau coagulare intravasculară diseminată. Pacienții cu sindrom nefrotic pot excreta proteina S liberă în urină, ceea ce determină scăderea activității proteinei S. Nivelurile totale de proteină S la acești pacienți sunt adesea normale, deoarece nivelurile proteinei care leagă C4b cresc, transferând astfel mai multă proteină S la forma legată. Nivelurile proteinei care leagă C4b cresc, de asemenea, în timpul sarcinii și odată cu utilizarea contraceptivelor orale. Aceasta transferă mai multă proteină S la forma legată și scade nivelurile proteinei S libere și activității proteinei S. Consecințele acestui fenomen sunt incerte.

Alte tulburări ereditare

Un polimorfism în gena care codifică EPCR a fost legat de tromboza venoasă. Asociat cu eliminarea EPCR și cu niveluri ridicate de EPCR solubil, acest polimorfism reduce EPCR endotelial, iar EPCR solubil concurează cu omologul său de celule endoteliale pentru legarea proteinei C.33

Un polimorfism în factorul XIII care are ca rezultat o activare mai rapidă de către trombină a fost asociat cu o mică reducere a riscului de TEV, infarct miocardic și accident vascular cerebral ischemic în unele studii caz-control, dar nu în altele.³⁴ Frecvența acestui polimorfism variază între diferitele populații etnice și anumiți factori de mediu, cum ar fi obezitatea și terapia cu estrogeni, pot crește efectul său protector. Sunt necesare mai multe lucrări pentru a determina măsura în care acest polimorfism modulează riscul de tromboză.

Stări hipercoagulabile dobândite

Astfel de stări includ intervenția chirurgicală și imobilizarea, vârsta înaintată, obezitatea, cancerul, sarcina și terapia cu estrogeni (contraceptiv oral sau terapie de substituție hormonală), antecedente de TEV, sindromul de anticorpi antifosfolipidici și hiperhomocisteinemia (Tabelul 82-1). Aceste afecțiuni pot apărea izolat sau în combinație cu stări de hipercoagulare ereditare.

Chirurgie și imobilizare

Chirurgia poate afecta direct venele, iar imobilizarea după intervenție chirurgicală duce la stază în venele profunde ale piciorului. Riscul de TEV la pacienții operați depinde de vârsta pacientului, tipul de intervenție chirurgicală și prezența cancerului activ. Pacienții cu vârsta peste 65 de ani prezintă un risc mai mare, iar tipurile de intervenții chirurgicale cu risc ridicat includ proceduri ortopedice majore, neurochirurgie și intervenții chirurgicale extensive abdominale sau pelvine, în special pentru cancer. Deoarece riscul de TEV crește de până la 20 de ori la acești pacienți, aceștia necesită o tromboprofilaxie viguroasă până când sunt complet mobili.

Spitalizarea și detenția la azil de bătrâni reprezintă aproximativ 60% din cazurile de TEV, reflectând din nou impactul imobilizării. Spitalizarea pentru boală medicală reprezintă o

proporție similară de cazuri cu cea a spitalizării pentru intervenție chirurgicală, evidențiind astfel necesitatea tromboprofilaxiei atât la pacienții medicali, cât și la pacienții operați.

Varsta avansata

Predominant o boală a vârstei înaintate, TEV la cei mai tineri de 50 de ani are o incidență de 1 la 10.000 și crește de aproximativ 10 ori pe deceniu după aceea. Bărbații au o rată generală de incidență ajustată în funcție de vârstă de aproximativ 1,2 ori mai mare decât femeile. Deși ratele de incidență sunt mai mari la femei în timpul anilor reproductivi, după vârsta de 45 de ani, bărbații au rate de incidență mai mari. Multe mecanisme potențiale pot crește incidența TEV la vârsta înaintată, inclusiv scăderea mobilității, bolile intercurrente și endoteliul vascular care este mai puțin rezistent la tromboză. Nivelurile de proteine procoagulante cresc, de asemenea, cu vârsta.

Obezitatea

Riscul de TEV crește de aproximativ 1,2 ori pentru fiecare creștere cu 10 kg/m² a indicelui de masă corporală, dar baza asocierii dintre obezitate și TEV este neclară. Obezitatea duce la imobilitate; în plus, țesutul adipos, în special faptul visceral, exprimă citokine și adipokine proinflamatorii, care pot promova coagularea prin creșterea nivelurilor de proteine procoagulante sau pot afecta fibrinoliza prin creșterea nivelurilor de PAI-1. Odată cu creșterea epidemiei de obezitate, incidența TEV poate crește.

Cancer

Aproximativ 20% dintre pacienții cu TEV au cancer.³⁵ Pacienții cu cancer la care se dezvoltă TEV au o supraviețuire redusă în comparație cu cei fără TEV. Pacienții cu tumori cerebrale și cancer ovarian sau de prostată avansat au rate deosebit de ridicate de TEV. Tratamentul cu chimioterapie, terapia hormonală și agenți biologici (cum ar fi eritropoietina și medicamentele antiangiogenice) crește și mai mult riscul, la fel ca și cateterul venoase centrale și intervențiile chirurgicale pentru cancer.

Patogenia trombozei la pacienții cu cancer este de origine multifactorială și reprezintă o interacțiune complexă între tumoră, caracteristicile pacientului și sistemul hemostatic. Multe tipuri de celule tumorale exprimă factor tisular sau alți procoagulanți care pot iniția coagularea. Pe lângă rolul său în coagulare, factorul tisular acționează și ca o moleculă de semnalizare care promovează proliferarea și răspândirea tumorii.³⁶

Caracteristicile pacientului care contribuie la TEV includ imobilitatea și staza venoasă secundară compresiei extrinsece a venelor majore de către tumoră. Procedurile chirurgicale, cateterul venoase centrale și chimioterapia pot afecta pereții vaselor. În plus, tamoxifenul și modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) induc o stare de hipercoagulare dobândită prin reducerea nivelurilor de proteine anticoagulante naturale.

O proporție dintre pacienții cu TEV neprovocat au cancer ocult. Această observație i-a determinat pe unii experți să recomande screening extins pentru cancer la astfel de

pacienți, dar potențialul prejudiciu - inclusiv morbiditatea legată de procedură, impactul psihologic al rezultatelor testelor fals pozitive și costul screening-ului - compensează orice beneficii ale acestei abordări. Studiile mici care compară screening-ul extins al cancerului cu niciun screening la pacienții cu TEV neprovocat nu au demonstrat o reducere a mortalității cauzate de cancer prin screening. Prin urmare, cu excepția cazului în care sunt prezente simptome care sugerează cancerul de bază, este indicat doar screening-ul adecvat vârstei pentru cancerul de sân, col uterin, de colon și, eventual, de prostată, deoarece screening-ul pentru aceste tipuri de cancer poate reduce mortalitatea.

Sarcina

Femeile însărcinate au un risc de cinci ori până la șase ori mai mare pentru TEV decât femeile care nu sunt însărcinate de vârstă egală. TEV apare în aproximativ 1 din 1000 de sarcini, iar la aproximativ 1 din 1000 de femei TEV se dezvoltă în perioada postpartum. TEV este principala cauză a morbidității și mortalității materne. Factorii legați de pacient influențează riscul de TEV în sarcină și puerperi, inclusiv vârsta mai mare de 35 de ani, indicele de masă corporală mai mare de 29, nașterea prin cezariană, trombofilia sau antecedentele personale sau familiale de TEV. Hiperstimularea ovariană și multiparitatea sunt alți factori de risc.

Peste 90% din trombiile venosi profundi din sarcina apar la piciorul stang, probabil din cauza ca uterul marit comprimă vena iliacă stângă prin exercitarea unei presiuni asupra arterelor iliace și ovariene drepte supraiacente. Hipercoagulabilitatea apare în timpul sarcinii din cauza combinației de stază venoasă și modificări ale sângelui. Mărirea uterului reduce fluxul de sânge venos de la extremitățile inferioare. Acesta nu este însă singurul mecanism responsabil pentru staza venoasă, deoarece fluxul sanguin de la extremitățile inferioare începe să scadă până la sfârșitul primului trimestru, probabil ca urmare a dilatării venoase induse hormonal. Factorii sistemici contribuie, de asemenea, la hipercoagulabilitate. Astfel, nivelurile de proteine procoagulante, cum ar fi factorul VIII, fibrinogenul și vWF, cresc în al treilea trimestru de sarcină. Întâmplător, are loc suprimarea căilor naturale anticoagulante. Efectul net al acestor modificări este generarea sporită de trombină, așa cum este evidențiată de niveluri crescute de complexe F1.2 și trombinantitrombină.

Aproximativ jumătate din episoadele de TEV în timpul sarcinii apar la femeile cu trombofilie. Riscul de TEV la femeile cu defecte trombofile depinde de tipul de anomalie și de prezența altor factori de risc. Riscul pare a fi cel mai mare la femeile cu deficit de antitrombină, proteină C sau proteină S și mai scăzut la cele cu factor V Leiden sau mutația genei protrombină. În general, riscul zilnic de TEV la aceste femei este mai mare în perioada postpartum decât în timpul sarcinii. Riscul în timpul sarcinii este similar în toate cele trei trimestre. Prin urmare, femeile care au nevoie de tromboprofilaxie necesită tratament pe toată durata sarcinii și pentru cel puțin 6 săptămâni postpartum.

Terapia cu hormoni sexuali (vezi și capitolul 77)

Contraceptivele orale, terapia de substituție cu estrogeni și SERM-urile sunt toate asociate cu un risc crescut de tromboză venoasă. Riscul relativ ridicat de TEV asociat cu contraceptivele orale de prima generație a determinat dezvoltarea unor formulări cu doze mici. Contraceptive orale combinate cu conținut scăzut de estrogeni disponibile în prezent

conțin 20 până la 50 pg de etinilestradiol și unul dintre mai multe progestative diferite. Chiar și aceste contraceptive combinate cu doze mici sunt asociate cu un risc crescut de TEV de trei ori până la patru ori în comparație cu cei care nu utilizează. În termeni absoluți, aceasta se traduce printr-o incidență de 3 până la 4 la 10.000, în comparație cu 5 până la 10 la 100.000 la neutilizatorii de vârstă reproductivă.

Chiar dacă fumatul crește riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral la femeile care iau contraceptive orale, nu este clar dacă fumatul afectează riscul de TEV. Obezitatea, totuși, afectează riscul de tromboză arterială și venoasă. Riscul de TEV este cel mai mare în primul an de utilizare a contraceptivelor orale și persistă numai pe durata utilizării.

Studiile caz-control sugerează un risc de 20 până la 30 de ori mai mare pentru TEV la femeile cu trombofilie moștenită care utilizează contraceptive orale decât la neutilizatoarele cu trombofilie sau la femeile fără aceste defecte. În ciuda riscului crescut, screening-ul de rutină pentru trombofilie la femeile tinere care iau în considerare utilizarea contraceptivelor orale nu este necesar. Pe baza incidenței și a ratei de letalitate a evenimentelor trombotice, estimările sugerează că screeningul a 400.000 de femei ar detecta 20.000 de purtători de factor V Leiden și că prevenirea unui singur deces ar necesita reținerea contraceptivelor orale la toate aceste femei. Chiar și un număr mai mare de femei cu defecte trombofile mai puțin răspândite ar necesita screening. Pe baza acestor considerații, screening-ul de rutină nu este recomandat.

Terapia de substituție hormonală cu estrogen ecvin conjugat, cu sau fără progestativ, este asociată cu o mică creștere a riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic și TEV. SERM-urile, cum ar fi tamoxifenul, sunt compuși asemănători estrogenului care servesc ca antagonist de estrogen în sân, dar ca agoniști de estrogen în alte țesuturi, cum ar fi oasele și uterul. Ca și estrogenii, tamoxifenul crește riscul de TEV de trei ori până la patru ori. Riscul este mai mare la femeile aflate în postmenopauză, în special la cele care primesc chimioterapie combinată sistemică. Din cauza acestui risc, inhibitorii de aromatază, care antagonizează estrogenii prin blocarea sintezei acestora din androgeni, înlocuiesc tamoxifenul pentru tratamentul cancerului de sân cu receptori de estrogeni pozitivi. Acești agenți mai noi sunt asociați cu un risc mai mic de TEV decât este tamoxifenul. Raloxifen, un SERM utilizat pentru prevenirea osteoporozei, crește de trei ori riscul de TEV în comparație cu placebo, ceea ce contraindica utilizarea raloxifenului pentru prevenirea osteoporozei la femeile cu antecedente de TEV.

Istoricul tromboembolismului venos anterior

Un istoric de TEV anterioară pune pacienții cu risc de recidivă. Când tratamentul anticoagulant se oprește, pacienții cu TEV neprovocat au un risc de recidivă de aproximativ

10% la 1 an și 30% la 5 ani. Acest risc pare să fie independent de faptul dacă este prezent un defect trombofil subiacent, cum ar fi factorul V Leiden sau mutația genei protrombină.

Riscul de TEV recurent este mai mic la pacienții al căror eveniment incident a avut loc în asociere cu un factor de risc tranzitoriu, cum ar fi intervenții chirurgicale majore sau imobilizare prelungită. Acești pacienți au un risc de recidivă de aproximativ 4% la 1 an și 10% la 5 ani. Pacienții al căror TEV a apărut pe fondul unor factori de risc minori, cum ar fi utilizarea contraceptivelor orale sau un zbor pe distanțe lungi, au probabil un risc intermediar de recidivă. Pacienții cu cel mai mare risc de recidivă sunt cei cu deficiențe moștenite de antitrombină, proteină C sau proteină S; cei cu sindrom de anticorpi antifosfolipidici; pacienți cu malignitate avansată; sau cei homozigoți pentru factorul V Leiden sau mutația genei protrombină. Riscul lor de recidivă este probabil de 15% la 1 an și de până la 50% la 5 ani.

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Un grup eterogen de autoanticorpi direcționați împotriva proteinelor care leagă fosfolipidele, anticorpii antifosfolipidici pot fi clasificați în cei care prelungesc testele de coagulare dependente de fosfolipide, așa-numiții anticoagulante lupus (LA) sau anticorpi anticardiolipin (ACL), care vizează cardiolipina. Un subset de anticorpi ACL recunoaște alte proteine legate de fosfolipide, în special beta2-glicoproteina I.

Pacienții cu tromboză în asociere cu un anticorp persistent LA și/sau ACL prezintă sindrom antifosfolipidic. Sindromul antifosfolipidic primar apare izolat, în timp ce formele secundare sunt asociate cu tulburări autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau alte boli ale țesutului conjunctiv. Tromboza la acești pacienți poate fi arterială, venoasă sau placentară. Tromboza arterială se poate manifesta ca un atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral sau infarct miocardic. Pe lângă tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară, poate apărea și tromboza sinusului sagital. Tromboza placentară este probabil cauza principală a complicațiilor legate de sarcină care caracterizează sindromul antifosfolipidic. Astfel de complicații includ pierderea fătului înainte de 10 săptămâni de gestație și moartea fetală inexplicabilă după 10 săptămâni de gestație. Pot apărea, de asemenea, întârzierea creșterii intrauterine, preeclampsia și eclampsia. Tratatamentul cu aspirină și/sau HBPM în timpul sarcinii poate reduce riscul acestor complicații la femeile cu defecte trombofile documentate.

Diagnosticul de laborator al sindromului antifosfolipidic necesită prezența unui anticorp LA sau ACL la testele efectuate la cel puțin 6 săptămâni. Diagnosticul unui LA necesită o baterie de teste de coagulare dependente de fosfolipide, în timp ce testele imunologice detectează anticorpii ACL. Doar anticorpii cu titru mediu spre mare și din subclasa IgG sau IgM sunt asociați cu tromboză. Aproximativ 3% până la 10% dintre indivizii sănătoși au anticorpi ACL. Astfel de anticorpi apar și în cazul anumitor infecții, cum ar fi pneumonia micobacteriană, malaria sau tulburările parazitare și după expunerea la unele medicamente. Frecvent, acești anticorpi au titru scăzut și sunt tranzitorii. Aproximativ 30% până la 50%

dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic sau alte tulburări ale țesutului conjunctiv au anticorpi LCA și 10% până la 20% au un LA.

Mecanismul prin care anticorpii antifosfolipidici declanșează tromboza este neclar. Acești anticorpi activează direct celulele endoteliale în cultură și induc expresia moleculelor de adeziune care pot lega leucocitele sau microparticulele purtătoare de factor tisular pe suprafața lor. Anticorpii ACL interferează, de asemenea, cu calea proteinei C, inhibă cataliza antitrombinei de către sulfatul de heparan endotelial și afectează fibrinoliza. Importanța acestor mecanisme la om rămâne neclară.

Hiperhomocisteinemia (vezi și capitolul 42)

Homocisteina este un aminoacid intermediar care conține sulf care servește ca donor de grup metil în timpul metabolismului metioninei, un aminoacid esențial derivat din dietă. Interconversia metioninei și homocisteinei depinde de disponibilitatea 5-metiltetrahidrofolatului, un donor de grupare metil; vitamina B12 și acid folic, cofactori în interconversie; și enzima metionin sintază. Nivelurile crescute de homocisteină pot rezulta din producția crescută sau metabolismul redus. Hiperhomocisteinemia și cisteinuria severă, care sunt rare, rezultă de obicei din deficiența de cistationină în beta-sintetază.

Hiperhomocisteinemia ușoară până la moderată este mai frecventă și este adesea rezultatul mutațiilor genetice ale metiltetrahidrofolat reductază (MTHFR) în asociere cu deficiența nutrițională de folat, vitamina B12 sau vitamina B6. Polimorfismele comune C677T și A1298C în MTHFR sunt asociate cu activitate enzimatică redusă și, respectiv, termolabilitate crescută, crescând astfel necesarul de cofactori nutriționali. Hiperhomocisteinemia poate fi, de asemenea, asociată cu anumite medicamente, cum ar fi metotrexat, teofilina, ciclosporină și majoritatea anticonvulsivantelor, precum și cu unele boli cronice, cum ar fi boala renală în stadiu terminal, disfuncția hepatică severă și hipotiroidismul.

Un nivel seric de homocisteină a jeun mai mare de 15 mmol/L este considerat crescut. Deși nivelurile crescute au fost cândva o constatare comună, fortificarea de rutină a făinii în America de Nord cu acid folic a dus la niveluri mai scăzute de homocisteină în populația generală. Nivelurile serice crescute de homocisteină pot fi asociate cu risc crescut de infarct miocardic, accident vascular cerebral și boală arterială periferică, precum și TEV.

Administrarea de folat împreună cu vitamina B12 și vitamina B6 reduce nivelul de homocisteină. Cu toate acestea, studiile randomizate au arătat că o astfel de terapie nu scade riscul de evenimente cardiovasculare recurente la pacienții cu boală coronariană sau accident vascular cerebral, în timp ce scade riscul de TEV recurent. Pe baza acestor studii negative și a incidenței în scădere a hiperhomocisteinemiei, entuziasmul pentru screeningul hiperhomocisteinemiei a scăzut.

TRATAMENTUL TROMBOZEI

Medicamente antiagregante plachetare

Medicamentele antiplachetare utilizate în mod obișnuit includ aspirina, tienopiridinele (ticlopidină, clopidogrel și prasugrel), ticagrelor, dipiridamol și antagoniști GP IIb/IIIa, cu locuri de acțiune distincte (Fig. 82-9).

Aspirină

Cel mai utilizat agent antiagregant plachetar la nivel mondial este aspirina. Deoarece este un medicament ieftin și eficient, aspirina servește drept bază pentru majoritatea strategiilor antiagregante plachetare.

Mecanismul de acțiune

Aspirina își produce efectul antitrombotic prin acetilarea și inhibarea ireversibilă a trombocitelor COX-1 (Fig. 82-10), o enzimă critică în biosinteza tromboxanului A₂. La doze mari (=1 g/zi), aspirina inhibă și COX-2, o izoformă COX inductibilă găsită în celulele endoteliale și celulele inflamatorii.³⁷ În celulele endoteliale, COX-2 inițiază sinteza prostacilinei, un vasodilatator puternic și inhibitor al activării trombocitelor care antagonizează efectele tromboxanului A₂.

Indicații

Aspirina este utilizată pe scară largă pentru prevenirea secundară la pacienții cu boală coronariană, cerebrovasculară sau arterială periferică stabilită.

FIGURA 82-10 Locurile de acțiune ale medicamentelor antiagregante plachetare. Aspirina inhibă sinteza tromboxanului A₂ (TXA₂) prin acetilarea ireversibilă a COX-1. Eliberarea redusă de TXA₂ atenuează activarea trombocitelor și recrutarea la locul leziunii vasculare. Ticlopidina, clopidogrelul și prasugrelul blochează ireversibil P2Y₁₂, un receptor cheie ADP pe suprafața trombocitelor; cangrelor și ticagrelor sunt inhibitori reversibili ai P2Y₁₂. Abciximabul, eptifibatida și tirofibanul inhibă calea comună finală a agregării plachetare prin blocarea legării fibrinogenului și vWF la GP IIb/IIIa activat. Vorapaxar inhibă activarea trombocitelor mediată de trombină prin țintirea PAR-1, principalul receptor de trombină de pe trombocite.

La astfel de pacienți, aspirina produce o reducere cu 25% a riscului de deces cardiovascular, infarct miocardic sau accident vascular cerebral.³⁷ Utilizarea aspirinei pentru prevenirea primară este mai controversată. Meta-analizele sugerează că utilizarea zilnică a aspirinei produce o reducere cu 25% a riscului pentru un prim eveniment cardiovascular la pacienții cu risc moderat până la ridicat de boli cardiovasculare. Totuși, studii recente au pus sub semnul întrebării dacă beneficiile aspirinei zilnice pentru protecția cardiacă primară depășesc riscurile asociate acesteia pentru hemoragia gastrointestinală și intracerebrală.³⁸ În consecință, aspirina nu mai este recomandată pentru prevenirea cardiacă primară decât dacă riscul cardiovascular inițial este de cel puțin 1% pe an și 10% la 10 ani (42 și 77).

Doze

Administrată de obicei la doze de 75 până la 325 mg o dată pe zi, nu există dovezi că aspirina în doze mai mari este mai eficientă decât dozele mai mici, iar unele meta-analize sugerează o eficacitate redusă cu doze mai mari.³⁷ Deoarece efectele secundare ale aspirinei, în special sângerările gastro-intestinale, sunt dependente de doză, dozele zilnice de aspirină sunt recomandate pentru cele mai multe indicații de 15075 mg. Când este necesară inhibarea rapidă a trombocitelor, trebuie utilizată o doză inițială de aspirină de cel puțin 160 mg.³⁷

Efecte secundare

Cele mai frecvente efecte secundare sunt gastrointestinale și variază de la dispepsie la gastrită erozivă sau ulcere peptice cu sângerare și perforație.³⁷ Utilizarea aspirinei acoperite enteric sau tamponat în locul aspirinei simple nu elimină riscul de reacții adverse gastrointestinale. Riscul de sângerare majoră cu aspirină este de 1% până la 3% pe an. Cu utilizarea concomitentă a aspirinei și a anticoagulantelor, cum ar fi warfarina, crește riscul de sângerare. Atunci când este combinată cu warfarină, cea mai bună este utilizarea unei doze mici de aspirină (75 până la 100 mg pe zi). Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* și administrarea de inhibitori ai pompei de protoni pot reduce riscul de sângerare gastrointestinală superioară indusă de aspirină la pacienții cu ulcer peptic.

Pacienții cu antecedente de alergie la aspirină caracterizată prin bronhospasm nu trebuie să primească aspirină. Această problemă apare la aproximativ 0,3% din populația generală, dar este mai frecventă la pacienții cu urticarie cronică sau astm bronșic, în special cei cu polipi nazali coexistenți sau rinită cronică.³⁹ Supradozajul cu aspirină este asociat cu toxicitate hepatică și renală.

Rezistența la aspirină

Termenul de rezistență la aspirină este folosit pentru a descrie atât fenomenele clinice, cât și cele de laborator.⁴⁰ Un diagnostic de rezistență clinică la aspirina, definită ca eșecul aspirinei de a proteja pacienții de evenimentele vasculare ischemice, poate fi făcut numai după ce apare un astfel de eveniment. Acest diagnostic retrospectiv nu oferă nicio oportunitate de a modifica terapia. În plus, este nerealist să ne așteptăm ca aspirina, care blochează selectiv activarea tromboxanului A2 indusă de tromboxan, pentru a preveni toate evenimentele vasculare. Definiția biochimică a rezistenței la aspirină implică eșecul medicamentului de a inhiba sinteza tromboxanului A2 și/sau agregarea trombocitară indusă de acidul arahidonic. Mecanismele potențiale pentru rezistența la aspirină includ aderența slabă, absorbția redusă sau întârziată a aspirinei ca o consecință a învelișului enteric⁴¹, generarea de tromboxan A2 prin căi diferite de COX-1, creșterea activității căilor independente de tromboxan A2 de activare a trombocitelor, utilizarea de medicamente care interferează concomitent cu factorii aspirogenici și acțiunile farmacologice. Testele utilizate pentru diagnosticarea rezistenței biochimice la aspirină includ măsurători ale tromboxanului B2, metabolitul stabil al tromboxanului A2, în ser sau în urină și evaluarea

agregării trombocitelor induse de acidul arahidonic. Aceste teste nu au fost totuși standardizate și nu există dovezi că identifică pacienții cu risc de evenimente vasculare recurente sau că rezistența poate fi inversată fie prin administrarea de doze mai mari de aspirină, fie prin adăugarea altor medicamente antiplachetare. Până când aceste informații sunt disponibile, testarea rezistenței la aspirină rămâne un instrument de cercetare.

Tienopiridine (vezi și capitolele 52, 53 și 55)

Tienopiridinele includ ticlopidina, clopidogrel și prasugrel - medicamente care vizează P2Y₁₂, un receptor cheie ADP pe trombocite.

Tienopiridinele inhibă selectiv agregarea plachetară indusă de ADP prin blocarea ireversibilă a P2Y₁₂ (vezi Fig. 82-10). Ticlopidina și clopidogrelul sunt promedicamente care necesită activarea metabolică de către sistemul enzimatic al citocromului P-450 (CYP) hepatic. În consecință, atunci când sunt administrate în doze uzuale, ticlopidina și clopidogrelul au un început de acțiune întârziat. Deși prasugrelul este și un promedament care necesită activare metabolică, debutul său de acțiune este mai rapid decât cel al ticlopidinei sau clopidogrelului și produce o inhibare mai mare și mai previzibilă a agregării plachetare induse de ADP.⁴² Aceste caracteristici reflectă absorbția rapidă și completă a prasugrelului din intestin și căile sale de activare mai eficiente. Deși tot prasugrelul absorbit suferă activare, doar 15% din clopidogrelul absorbit suferă activare metabolică; restul este inactivat de esteraze. Ticlopidina este rar utilizată din cauza riscului de mielosupresie și din cauza potenței mai mari și a profilului de siguranță mai bun al medicamentelor mai noi.

Metaboliții activi ai tienopiridinelor se leagă ireversibil la P2Y₁₂. În consecință, aceste medicamente au acțiune prelungită, ceea ce poate prezenta probleme dacă pacienții necesită intervenții chirurgicale urgente. Pentru a reduce riscul de sângerare, terapia cu tienopiridină trebuie întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte de operație.

Indicatii

În comparație cu utilizarea aspirinei la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic recent, infarct miocardic sau boală arterială periferică, clopidogrelul a redus riscul de deces cardiovascular, infarct miocardic și accident vascular cerebral cu 8,7%. Prin urmare, clopidogrelul este puțin mai eficient decât aspirina, dar este mai scump decât aspirina, deși costul clopidogrelului a scăzut acum că sunt disponibile forme generice. Combinația de clopidogrel și aspirina valorifică capacitatea lor de a bloca căile complementare de activare a trombocitelor. De exemplu, această combinație este recomandată pentru cel puțin 4 săptămâni după implantarea unui stent metalic gol într-o arteră coronară și timp de cel puțin 1 an la cei cu un stent cu eluție de medicament. Preocupările cu privire la tromboza tardivă în stent cu stenturi cu eliberare de medicamente i-au determinat pe unii experți să recomande terapia antiplachetă dublă pe termen lung pentru această indicație, o problemă aflată în prezent în investigație intensă (vezi capitolul 55).

Combinația de clopidogrel și aspirină este eficientă și la pacienții cu angină instabilă. La 12.562 de astfel de pacienți, riscul de deces cardiovascular, infarct miocardic sau accident

vascular cerebral a fost de 9,3% la cei repartizați aleatoriu la combinația de clopidogrel și aspirină și de 11,4% la cei cărora li s-a administrat doar aspirina. Această reducere de 20% a riscului relativ cu terapia combinată a fost foarte semnificativă din punct de vedere statistic. Cu toate acestea, combinarea clopidogrelului cu aspirină crește riscul de sângerare majoră la aproximativ 2% pe an - un risc care persistă chiar și cu o doză zilnică de aspirină de 100 mg sau mai puțin.⁴³ Prin urmare, utilizarea clopidogrelului plus aspirină ar trebui limitată la situațiile în care există dovezi clare de beneficiu. De exemplu, această combinație nu s-a dovedit a fi superioară clopidogrelului în monoterapie la pacienții cu AVC ischemic acut⁴⁴ sau aspirinei în monoterapie pentru prevenirea primară la cei cu risc de evenimente cardiovasculare.⁴⁵

Prasugrel a fost comparat cu clopidogrel la 13608 pacienți cu sindroame coronariene acute programate pentru a fi supuși unei intervenții coronariene percutanate (PCI).⁴⁶ Incidența obiectivului primar de eficacitate - un compus de moarte cardiovasculară, infarct miocardic și accident vascular cerebral - a fost semnificativ mai mică cu prasugrel și respectiv cu clopidogrel (1929%). În principal din cauza unei reduceri a incidenței infarctului miocardic nonfatal. Incidența trombozei de stent a fost, de asemenea, semnificativ mai mică cu prasugrel decât cu clopidogrel (1,1% și, respectiv, 2,4%). Aceste avantaje, totuși, au fost în detrimentul unor rate semnificativ mai mari de sângerare fatală (0,4% și, respectiv, 0,1%) și sângerare care pune viața în pericol (1,4% și, respectiv, 0,9%) cu prasugrel. Deoarece pacienții cu vârsta peste 75 de ani și cei cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu prezintă un risc deosebit de mare de sângerare, prasugrelul trebuie evitat la pacienții mai în vârstă, iar medicamentul este contraindicat la cei cu antecedente de boală cerebrovasculară. Este necesară prudență dacă prasugrelul este utilizat la pacienții cu o greutate mai mică de 60 kg sau la cei cu insuficiență renală.

Clopidogrelul se administrează o dată pe zi în doză de 75 mg.⁴² Deoarece debutul său de acțiune este întârziat cu câteva zile, se administrează doze de încărcare de 300 până la 600 mg de clopidogrel atunci când se dorește blocarea rapidă a receptorilor ADP (vezi capitolul 55). După o doză de încărcare de 60 mg, prasugrel se administrează o dată pe zi în doză de 10 mg. Pacienții cu vârsta peste 75 de ani sau cu o greutate mai mică de 60 kg trebuie să primească o doză zilnică de prasugrel de 5 mg.

Efecte secundare

Cele mai frecvente efecte secundare ale ticlopidinei sunt gastrointestinale. Mai grave sunt efectele secundare hematologice, care includ neutropenia, trombocitopenia și purpura trombocitopenică trombotică. Aceste reacții adverse apar de obicei în primele câteva luni de la începerea tratamentului. Prin urmare, hemoleucograma trebuie monitorizată cu atenție la inițierea tratamentului cu ticlopidină. Efectele secundare gastrointestinale și hematologice sunt rare la clopidogrel și prasugrel.

Rezistența la clopidogrel. Capacitatea clopidogrelului de a inhiba agregarea plachetară indusă de ADP variază între subiecți.⁴⁷ Această variabilitate reflectă, cel puțin parțial, polimorfismele genetice ale izoenzimelor CYP implicate în activarea metabolică a

clopidogrelului (vezi și capitolele 7, 52 și 53). Cea mai importantă dintre aceste enzime este CYP2C19.48,49 Pacienții tratați cu clopidogrel cu alela cu pierdere a funcției CYP2C19*2 prezintă o inhibare trombocitară redusă în comparație cu cei cu alela CYP2C19*1 de tip sălbatic și prezintă o rată mai mare de evenimente cardiovasculare.50-53 negrii și 50% dintre asiatici poartă alela de pierdere a funcției, care îi poate face rezistenți la clopidogrel. Chiar și pacienții cu alele CYP2C19*3, CYP2C19*4 sau CYP2C19*5 cu funcție redusă pot obține un beneficiu mai mic de la clopidogrel decât cei cu alele cu funcție completă CYP2C19*1. Pacienții cu polimorfisme în ABCB1 pot prezenta o absorbție afectată a clopidogrelului, iar polimorfismele în CYP3A4 pot contribui la reducerea activării metabolice a clopidogrelului. Polimorfismele din ambele enzime au fost legate de rezultate clinice adverse. Spre deosebire de efectul lor asupra activării metabolice a clopidogrelului, polimorfismele din CYP2C19 și CYP3A4 nu par să influențeze activarea prasugrelului și nici nu afectează răspunsul la ticagrelor.

Deși administrarea concomitentă de clopidogrel cu inhibitori ai pompei de protoni, care inhibă CYP2C19, reduce efectul clopidogrelului asupra agregării plachetare induse de ADP, această interacțiune are o semnificație clinică discutabilă. neconfirmat în investigațiile ulterioare.55

Influența polimorfismelor genetice asupra rezultatelor clinice cu clopidogrel a ridicat posibilitatea ca profilarea farmacogenetică și/sau testarea funcției trombocitelor la punctul de îngrijire să poată fi utilizate pentru a identifica pacienții rezistenți la clopidogrel, astfel încât aceștia să poată fi vizați pentru o terapie antiplachetă mai intensivă. studiile nu au reușit să demonstreze că terapia antiplachetă mai intensă îmbunătățește rezultatul la astfel de pacienți.57,58 În consecință, nu există nicio indicație pentru testarea rezistenței la clopidogrel în acest moment. Deoarece efectele lor antiplachetare sunt mai previzibile, unele ghiduri recomandă prasugrel sau ticagrelor în loc de clopidogrel pentru pacienții cu risc ridicat.

Dipiridamol

Un agent antiplachetar relativ slab în sine,37 o formulare cu eliberare prelungită de dipiridamol combinată cu aspirina în doză mică, un preparat comercializat sub numele de Aggrenox, este utilizat pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii.

Mecanismul de acțiune

Prin inhibarea fosfodiesterazei, dipiridamolul blochează descompunerea AMPc. Nivelurile crescute de cAMP reduc calciul intracelular și inhibă activarea trombocitelor. De asemenea, dipiridamolul blochează absorbția adenozei de către trombocite și alte celule. Cu mai multă adenozină extracelulară, există o creștere suplimentară a nivelurilor locale de AMPc, deoarece receptorul trombocitar al adenozei A2 și adenilat ciclaza sunt cuplate (Fig. 82-11).

Dozare

Aggrenox se administrează de două ori pe zi. Fiecare capsulă conține 200 mg dipiridamol cu eliberare prelungită și 25 mg aspirină.

FIGURA 82-11 Mecanismul de acțiune al dipiridamolului. Dpiridamolul crește nivelurile de cAMP în trombocite prin (1) blocând recaptarea adenozei, crescând astfel concentrația de adenozină disponibilă pentru a se lega de receptorul A₂ și (2) inhibând degradarea cAMP mediată de fosfodiesteraza. Prin promovarea absorbției de calciu, cAMP reduce nivelul intracelular de calciu. Aceasta, la rândul său, inhibă activarea și agregarea trombocitelor.

Efecte secundare

Deoarece dipiridamolul are efecte vasodilatatoare, este necesară prudență la pacienții cu boală coronariană. Pot apărea, de asemenea, plângeri gastro-intestinale, dureri de cap, înroșirea feței, amețeli și hipotensiune arterială. Aceste simptome dispar adesea odată cu utilizarea continuă a medicamentului.

Indicații

Dipiridamol plus aspirină a fost comparat cu aspirina sau dipiridamol singur și cu placebo la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu. Combinația a redus riscul de accident vascular cerebral cu 22,1% în comparație cu aspirina și cu 24,4% în comparație cu dipiridamol.⁵⁹ Un al doilea studiu a comparat dipiridamol plus aspirina cu aspirina în monoterapie pentru prevenirea secundară la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic. Moartea vasculară, accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic au apărut la 13% dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie combinată și la 16% dintre cei tratați numai cu aspirină. Deși combinația de dipiridamol plus aspirină se compară favorabil cu aspirina, combinația nu este superioară clopidogrelului. Într-un studiu randomizat amplu care a comparat dipiridamol plus aspirină cu clopidogrel pentru prevenirea secundară la pacienții cu AVC ischemic, 60 ratele de accident vascular cerebral recurent au fost similare (9,0% și, respectiv, 8,8%), ca și ratele de deces vascular, accident vascular cerebral și infarct miocardic (13,1% în ambele brațe de tratament). Cu toate acestea, a existat o tendință către mai multe accidente vasculare cerebrale hemoragice cu dipiridamol plus aspirină decât cu clopidogrel (0,8% și, respectiv, 0,4%) și mai multe sângerări majore (4,1% și, respectiv, 3,8%).

Deși Aggrenox poate înlocui aspirina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, din cauza efectelor vasodilatatoare ale dipiridamolului și a deficitului de date care susțin utilitatea acestui medicament la pacienții cu boală coronariană simptomatică, Aggrenox este contraindicat la astfel de pacienți; clopidogrelul este o alegere mai bună la pacienții cu boală coronariană.

Ticagrelor

Ca inhibitor activ oral al P2Y₁₂, ticagrelor diferă de tienopiridine prin faptul că nu necesită activare metabolică și produce inhibarea reversibilă a receptorului ADP.

Mecanismul de acțiune

Ca și tienopiridinele, ticagrelorul inhibă P2Y₁₂. Deoarece nu necesită activare metabolică, ticagrelor are un debut și o decalare a acțiunii mai rapide decât clopidogrelul și produce o inhibare mai mare și mai previzibilă a agregării trombocitelor induse de ADP.

Dozare

Ticagrelor este inițiat cu o doză de încărcare orală de 180 mg, urmată de 90 mg de două ori pe zi. Doza nu necesită ajustare la pacienții cu insuficiență renală, dar este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau la cei cărora li se administrează inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 deoarece ticagrelor este metabolizat în ficat prin intermediul CYP3A4. Ticagrelor se administrează de obicei împreună cu aspirina; doza zilnică de aspirină nu trebuie să depășească 100 mg.

Efecte secundare

Pe lângă sângerări, cele mai frecvente efecte secundare ale ticagrelorului sunt dispneea, care se poate dezvolta la până la 15% dintre pacienți, și pauzele ventriculare asimptomatice. Dispneea, care tinde să apară imediat după inițierea ticagrelor, este de obicei autolimitată și de intensitate ușoară. Mecanismul responsabil pentru acest efect secundar este necunoscut.

Indicatii

În comparație cu clopidogrelul la pacienții cu sindroame coronariene acute⁶¹, ticagrelor a produs o reducere mai mare a obiectivului primar de eficacitate - un compus de moarte cardiovasculară, infarct miocardic și accident vascular cerebral la 1 an - decât a făcut clopidogrel (9,8% și, respectiv, 11,7%; $P = 0,001$). Această diferență a reflectat o reducere semnificativă atât a deceselor cardiovasculare (4,0%, respectiv 5,1%; $P = 0,001$) cât și a infarctului miocardic (5,8% și respectiv 6,9%; $P = 0,005$) cu ticagrelor față de clopidogrel. Ratele de accident vascular cerebral au fost similare cu ticagrelor și clopidogrel (1,5% și, respectiv, 1,3%) și nu a existat nicio diferență în ratele de sângerare majoră. Când s-a adăugat sângerare minoră la rezultatele hemoragiilor majore, totuși, ticagrelor a arătat o creștere față de clopidogrel (16,1% și, respectiv, 14,6%; $P = 0,008$). Ticagrelor a fost, de asemenea, superior clopidogrelului la pacienții cu sindrom coronarian acut care au suferit PCI sau intervenții chirurgicale cardiace. Pe baza acestor observații, unele ghiduri dau preferință ticagrelor față de clopidogrel, în special la pacienții cu risc mai mare.

Antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

Ca clasă, antagoniștii receptorilor GP IIb/IIIa parenterali au o nișă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Cei trei agenți din această clasă sunt abciximab, eptifibatidă și tirofiban.

Mecanismul de acțiune

Un membru al familiei de integrine a receptorilor de adeziune, GP IIb/IIIa este exprimat pe suprafața trombocitelor și a megacariocitelor. Cu aproximativ 80.000 de copii per trombocita, GP IIb/IIIa este cel mai abundent receptor. GP IIb/IIIa este inactiv pe trombocite în repaus. Cu activarea trombocitelor, totuși, căile de transducție a semnalului interior-exterior declanșează activarea conformațională a receptorului. Odată activat, GP IIb/IIIa leagă fibrinogenul și, în condiții de forfecare ridicată, vWF. Odată legate, fibrinogenul și vWF unesc trombocitele adiacente împreună pentru a induce agregarea trombocitelor.

Deși abciximab, eptifibatidă și tirofiban vizează toate receptorii GP IIb/IIIa, ele sunt distincte structural și farmacologic (Tabelul 82-2). Abciximab este un fragment Fab al unui anticorp monoclonal murin umanizat îndreptat împotriva formei activate a GP IIb/IIIa.⁶² Abciximabul se leagă de receptorul activat cu afinitate ridicată și blochează legarea moleculelor adezive. Spre deosebire de abciximab, eptifibatida și tirofibanul sunt molecule sintetice.⁶² Eptifibatida este o heptapeptidă ciclică care leagă GP IIb/IIIa deoarece încorporează motivul KGD, în timp ce tirofibanul este un derivat nepeptidic de tirozină care acționează ca un mimetic RGD. Cu timpul său lung de înjumătățire, abciximabul persistă pe suprafața trombocitelor până la 2 săptămâni. Eptifibatida și tirofibanul au timpi de înjumătățire mai scurți.⁶²

Pe lângă țintirea receptorului GP IIb/IIIa, abciximabul (dar nu eptifibatida sau tirofibanul) inhibă și receptorul $\alpha_v\beta_3$ strâns înrudit, care leagă vitronectina și α_{MP2} , o integrină leucocitară. Inhibarea $\alpha_v\beta_3$ și α_{MP2} poate conferi abciximab proprietăți antiinflamatorii și/sau antiproliferative care se extind dincolo de inhibarea trombocitară.⁶²

Dozare

Toți antagoniștii GP IIb/IIIa sunt administrați sub formă de bolus intravenos, urmat de o perfuzie. Datorită clearance-ului lor renal, dozele de eptifibatidă și tirofiban necesită o reducere la pacienții cu insuficiență renală.⁶²

Efecte secundare

Pe lângă sângerare, trombocitopenia este cea mai gravă complicație. Anticorpii direcționați împotriva neoantigenilor de pe GP IIb/IIIa care sunt expuși la legarea antagonistului⁶³ provoacă trombocitopenie, care este mediată imun. Cu abciximab, trombocitopenia apare la până la 5% dintre pacienți și este severă la aproximativ 1% dintre acești indivizi. Trombocitopenia este mai puțin frecventă cu ceilalți doi agenți și apare la aproximativ 1% dintre pacienți.

Indicații

Abciximab și eptifibatida sunt utilizate la pacienții supuși ICP, în special la cei cu infarct miocardic acut,^{64,65} în timp ce tirofiban și eptifibatida sunt utilizate la pacienții cu risc crescut cu angină instabilă.⁶⁴

Agenți antiplachetari mai noi

Agenții noi în stadii avansate de dezvoltare includ cangrelor, un antagonist reversibil al P2Y₁₂ parenteral și vorapaxar, un inhibitor activ pe cale orală al PAR-1, principalul receptor de trombină de pe trombocite (vezi Fig. 82-10). Analogul adenozei cangrelor se leagă reversibil de P2Y₁₂ și îi inhibă activitatea. Medicamentul are un timp de înjumătățire de 3 până la 6 minute după administrarea intravenoasă. Când este oprită, funcția trombocitelor își revine în 60 de minute. Studii recente care au comparat cangrelor cu placebo în timpul PCI sau au comparat cangrelor cu clopidogrel după astfel de proceduri au evidențiat un avantaj redus sau deloc al cangrelor.^{66,67} În consecință, identificarea rolului cangrelor necesită studii suplimentare.

Vorapaxar a fost comparat cu placebo pentru prevenirea secundară la 26449 de pacienți cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral ischemic sau boală arterială periferică. Cu toate acestea, în subgrupul prespecificat de 17779 de pacienți cu infarct miocardic anterior, vorapaxar a redus riscul de deces cardiovascular, infarct miocardic sau accident vascular cerebral cu 20% (de la 9,7% la 8,1%). Rata hemoragiei intracraniene a fost mai mare cu vorapaxar decât cu placebo (0,6% și respectiv 0,4%; $P = 0,076$), la fel ca rata sângerărilor moderate sau severe (3,4% și respectiv 2,1%; $P < 0,001$). Pe baza acestor date, medicamentul este acum autorizat pentru pacienții mai tineri de 75 de ani cu infarct miocardic care nu au antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu și cântăresc mai mult de 60 kg.

Anticoagulante

Există anticoagulante parenterale și orale. Anticoagulantele parenterale disponibile în prezent includ heparina, HBPM și fondaparinux, o pentazaharidă sintetică. Anticoagulantele orale disponibile în prezent includ warfarina; dabigatran etexilat, un inhibitor oral al trombinei; și rivaroxaban și apixaban, inhibitori orali ai factorului Xa.⁶⁹

Anticoagulante parenterale

heparină

O polizaharidă sulfată, heparina este izolată din țesuturile de mamifere bogate în mastocite (Tabelul 82-3). Cea mai mare parte a heparinei comerciale este derivată din mucoasa intestinală porcină și este un polimer al acidului D-glucuronic alternant și reziduurilor de Wacetil-D-glucozamină.⁷⁰

MECANISMUL DE ACȚIUNE. Heparina acționează ca un anticoagulant activând antitrombina (cunoscută anterior ca antitrombină III) și accelerând viteza cu care inhibă enzimele de coagulare, în special trombina și factorul Xa.⁷⁰ Antitrombina,

cofactorul plasmatic obligatoriu pentru heparină, este un membru al superfamiliei inhibitorilor serin proteazei (serpină). Sintetizată în ficat și care circulă în plasmă la o concentrație de $2,6 \pm 0,4$ pM, antitrombina acționează ca un substrat suicidal pentru enzimele sale țintă.

Pentru a activa antitrombina, heparina se leagă de serpină printr-o secvență unică de pentazaharide găsită pe o treime din lanțurile heparinei comerciale (Fig. 82-12). Lanțurile de heparină lipsite de această secvență pentazaharidă au activitate anticoagulantă mică sau deloc.⁷⁰ Odată legată de antitrombină, heparina induce o schimbare conformațională în bucla centrală reactivă a antitrombinei care o face mai ușor accesibilă proteazelor sale țintă. Această modificare conformațională crește rata la care antitrombina inhibă factorul Xa cu cel puțin două ordine de mărime, dar are un efect redus asupra ratei de inhibare a trombinei de către antitrombină. Pentru a promova inhibarea trombinei, heparina servește ca un șablon care leagă antitrombina și trombina simultan. Formarea acestui complex ternar aduce enzima în strânsă apozitie cu inhibitorul, promovând astfel formarea unui complex covalent trombină-antitrombină stabil.⁷⁰

Numai lanțurile de heparină care conțin pentazaharide, compuse din cel puțin 18 unități de zaharide (care corespunde unei greutate moleculare de 5400) au o lungime suficientă pentru a lega trombina și antitrombina împreună. funcția de legătură. În consecință, prin definiție, heparina are capacitatea egală de a promova inhibarea trombinei și a factorului Xa de către antitrombină și are un raport anti-factor Xa-anti-factor IIa (trombină) de 1:1. Heparina determină eliberarea de TFPI din endoteliu. Un inhibitor dependent de factor Xa al factorului VIIa, TFPI legat de factor tisular poate contribui la activitatea antitrombotică a heparinei. Lanțurile mai lungi de heparină induc eliberarea mai multor TFPI decât lanțurile mai scurte.

FARMACOLOGIA HEPARINEI. Heparina necesită administrare parenterală și este de obicei administrată subcutanat sau prin perfuzie intravenoasă continuă. Când se administrează în scopuri terapeutice, cea mai des este utilizată calea intravenoasă. Dacă este administrată subcutanat pentru tratamentul trombozei, doza trebuie să fie suficient de mare pentru a depăși biodisponibilitatea limitată asociată cu această metodă de administrare.

- Factorul Xa

Antitrombina

Heparină cu greutate moleculară mică

Pentazaharidă

FIGURA 82-12 Mecanismul de acțiune al heparinei, HBPM și fondaparinuxului, o pentazaharidă sintetică. A, Heparina se leagă de antitrombină prin secvența sa de pentazaharide. Aceasta induce o schimbare conformațională în bucla centrală reactivă a antitrombinei care accelerează interacțiunea acesteia cu factorul Xa.

Pentru a potența inhibarea trombinei, heparina trebuie să se lege simultan de antitrombină și trombină. Doar lanțurile de heparină compuse din cel puțin 18 unități de zaharide, care corespunde unei greutate moleculare de 5400, sunt de lungime suficientă pentru a îndeplini această funcție de legătură. Cu o greutate moleculară medie de 15.000, toate lanțurile de heparină sunt suficient de lungi pentru a face acest lucru. B, HBPM are o capacitate mai mare de a potența inhibarea factorului Xa de către antitrombină decât o face trombina, deoarece cu o greutate moleculară medie de 4500 până la 6000, cel puțin jumătate din lanțurile de HBPM sunt prea scurte pentru a lega antitrombină la trombină. C, Fondaparinux, o pentazaharidă sintetică, accelerează inhibarea factorului Xa numai de către antitrombină, deoarece este prea scurt pentru a face legătura dintre antitrombină și trombină.

În circulație, heparina se leagă de endoteliu și de proteinele plasmatiche, altele decât antitrombina. Legarea heparinei de celulele endoteliale explică clearance-ul său dependent de doză. La doze mici, timpul de înjumătățire al heparinei este scurt, deoarece se leagă rapid de endoteliu. Cu doze mai mari de heparină, timpul de înjumătățire este mai lung, deoarece clearance-ul heparinei este mai lent odată ce endoteliul este saturat. Clearance-ul este în principal extrarenal; heparina se leagă de macrofage, care interiorizează și depolimerizează lanțurile lungi de heparină și secretă lanțuri mai scurte înapoi în circulație. Datorită mecanismului său de clearance dependent de doză, timpul de înjumătățire plasmatică al heparinei variază de la 30 la 60 de minute cu doze intravenoase în bolus de 25 și, respectiv, 100 unități/kg.

Odată ce heparina intră în circulație, se leagă de alte proteine plasmatiche decât antitrombina, fenomen care reduce activitatea anticoagulantă a heparinei. Unele dintre proteinele care leagă heparina găsite în plasmă sunt reactanți de fază acută ale căror niveluri sunt crescute la pacienții bolnavi. Trombocitele sau celulele endoteliale activate eliberează alte proteine care pot lega heparina, cum ar fi multimeri mari ai vWF. Trombocitele activate eliberează, de asemenea, factorul plachetar 4 (PF4), o proteină puternic cationică care leagă heparina cu afinitate mare. Cantitățile mari de PF4 asociate trombilor arteriali bogați în trombocite pot neutraliza activitatea anticoagulantă a heparinei. Acest fenomen poate atenua capacitatea heparinei de a suprima creșterea trombului.

Deoarece nivelurile de proteine de legare a heparinei din plasmă variază de la persoană la persoană, răspunsul anticoagulant la dozele fixe sau ajustate în funcție de greutate este imprevizibil. În consecință, monitorizarea coagulării este esențială pentru a asigura un răspuns terapeutic, în special atunci când heparina este administrată pentru tratamentul trombozei stabilite, deoarece un răspuns anticoagulant subterapeutic poate

MONITORIZAREA EFECTULUI ANTICOAGULANT AL HEPARINEI. Nivelul APTT sau anti-factor Xa este utilizat pentru monitorizarea heparinei.⁷⁰ Deși APTT este testul cel mai des utilizat în acest scop, există probleme cu testul: reactivii APTT variază în ceea ce privește sensibilitatea lor la heparină, iar tipul de coagulometru utilizat pentru

testare poate influența rezultatele. În consecință, laboratoarele trebuie să stabilească un interval de APTT terapeutic cu fiecare combinație de reactiv-coagulometru prin măsurarea atât a nivelurilor APTT, cât și a nivelurilor anti-factor Xa din probele de plasmă colectate de la pacienții tratați cu heparină. Cu majoritatea reactivilor și coagulometrelor APTT în uz curent, nivelurile de heparină sunt terapeutice cu o prelungire de două până la trei ori a APTT.

Nivelurile anti-factor Xa pot fi, de asemenea, utilizate pentru a monitoriza terapia cu heparină. Cu acest test, nivelurile terapeutice ale heparinei variază între 0,3 și 0,7 unități/ml. Deși acest test câștigă în popularitate, testele anti-factor Xa nu au fost încă standardizate, iar rezultatele pot varia mult între laboratoare.

Până la 25% dintre pacienții cu TEV sunt rezistenți la heparină; au nevoie de mai mult de 35.000 de unități/zi pentru a realiza un APTT terapeutic. Este util să se măsoare nivelurile anti-factor Xa la pacienții rezistenți la heparină, deoarece mulți vor avea un nivel terapeutic anti-factor Xa în ciuda unui APTT subterapeutic. Această disociere în rezultatele testelor apare deoarece nivelurile plasmatice crescute de fibrinogen și factor VIII, ambele proteine în fază acută, scurtează APTT, dar nu au niciun efect asupra nivelurilor anti-factor Xa.⁷¹ Nivelurile antifactorului Xa sunt mai bune decât APTT pentru monitorizarea heparinei la pacienții care prezintă acest fenomen. Pacienții cu deficit de antitrombină congenital sau dobândit și cei cu niveluri crescute de proteine de legare a heparinei pot avea nevoie, de asemenea, de doze mari de heparină pentru a obține un nivel terapeutic de APTT sau anti-factor Xa. Dacă există o corelație bună între APTT și nivelul anti-factor Xa, oricare dintre teste poate fi utilizat pentru monitorizarea terapiei cu heparină.

DOZARE. Pentru profilaxie, heparina se administrează de obicei în doze fixe de 5000 de unități subcutanat de două sau trei ori pe zi. Cu aceste doze mici, monitorizarea coagulării este inutilă. În schimb, monitorizarea este esențială atunci când medicamentul este administrat în doze terapeutice. Nomogramele heparinei cu doză fixă sau bazate pe greutate sunt utilizate pentru a standardiza dozarea heparinei și pentru a scurta timpul necesar pentru a obține un răspuns anticoagulant terapeutic. Cel puțin două nomograme cu heparină au fost validate la pacienții cu TEV și ambele reduc timpul necesar pentru realizarea unui APTT terapeutic. Nomogramele de heparină ajustate în funcție de greutate au fost, de asemenea, evaluate la pacienții cu sindroame coronariene acute. După un bolus de heparină intravenos de 5000 de unități sau 70 de unități/kg, se administrează de obicei o viteză de perfuzie de heparină de 12 până la 15 unități/kg/oră.⁷⁰ În schimb, nomogramele de heparină ajustate în funcție de greutate pentru pacienții cu TEV utilizează un bolus inițial de 5000 de unități sau 80 unități/kg de perfuzie, urmat de 80 unități/kg de perfuzie. Astfel, realizarea unui APTT terapeutic necesită doze mai mari de heparină la pacienții cu TEV decât la cei cu sindroame coronariene acute. Acest lucru poate reflecta diferențe în sarcina trombilor. Heparina se leagă de fibrină, iar conținutul de fibrină al trombilor venosi profunzi extinși este mai mare decât cel al trombilor coronarieni mici.

Producătorii de heparină din America de Nord măsoară potența heparinei în unități USP, cu o unitate definită ca concentrația de heparină care împiedică coagularea a 1 ml de plasmă de oaie citrată timp de 1 oră după adăugarea calciului. În schimb, producătorii din Europa măsoară potența heparinei cu teste anti-Xa care utilizează un standard internațional de heparină pentru comparație. Din cauza problemelor legate de contaminarea cu heparină cu sulfat de condroitină suprasulfată⁷², pe care sistemul de testare USP nu le detectează, producătorii de heparină din America de Nord utilizează acum testul anti-Xa pentru a măsura potența heparinei. Utilizarea unităților internaționale în locul unităților USP are ca rezultat o reducere cu 10% până la 15% a dozei de heparină. Este puțin probabil ca această schimbare să afecteze îngrijirea pacientului, deoarece dozarea heparinei se face astfel în Europa de mulți ani. În plus, monitorizarea heparinei asigură un răspuns anticoagulant terapeutic în situații cu risc ridicat, cum ar fi intervenția chirurgicală de bypass cardiopulmonar sau PCI.

LIMITAREA HEPARINEI. Heparina are limitări farmacocinetice și biofizice (Tabelul 82-4). Limitările farmacocinetice reflectă tendința heparinei de a se lega într-un produs independent de pentazaharide.

Hemostază, tromboză, fibrinoliză și boli cardiovasculare

z < S!

<

m moda celulelor si proteinelor plasmaticice. Legarea heparinei de celulele Q endoteliale explică clearance-ul său dependent de doză, în timp ce legarea de proteinele plasmaticice are ca rezultat un răspuns anticoagulant variabil și poate duce la rezistența la heparină.

y Limitările biofizice ale heparinei reflectă incapacitatea complexului heparină-antitrombină de a inhiba factorul Xa atunci când este încorporat în complexul de protrombinază, complexul care transformă § protrombina în trombină și de a inhiba trombina legată de fibrină. În consecință, factorul Xa legat de trombocitele activate din trombi bogati în trombocite poate genera trombina, chiar și în prezența heparinei. Trombina legată de fibrină o protejează de inhibarea de către complexul heparină-antitrombină. Trombina asociată cheagurilor poate declanșa apoi creșterea trombilor prin activarea locală a trombocitelor și amplificarea propriei sale generații prin activarea prin feedback a factorilor V, VIII și XI. Neutralizarea heparinei prin concentrațiile mari de PF4 eliberat din trombocitele activate în trombul bogat în trombocite complică și mai mult această problemă.

EFECTE SECUNDARE. Cel mai frecvent efect secundar al heparinei este sângerarea. Alte complicații includ trombocitopenia, osteoporoza și nivelurile crescute ale transaminazelor.

SÂNGERARE. *Riscul de sângerare indusă de heparină crește cu doze mai mari de heparină. Administrarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza, cum ar fi agenții antiplachetari sau fibrinolitici, crește riscul de sângerare, la fel ca și intervențiile chirurgicale sau traumatismele recente.*⁷¹ *Sulfatul de protamina va neutraliza heparina la pacienții cu sângerare gravă. Un amestec de polipeptide bazice izolate din spermatozoizii de somon, sulfatul de protamină leagă heparina cu afinitate mare pentru a forma complexe de protaminheparină care suferă clearance-ul renal. De obicei, 1 mg de sulfat de protamina intravenos neutralizează 100 de unități de heparină. Pot apărea reacții anafilactoidice la sulfatul de protamină, dar administrarea prin perfuzie intravenoasă lentă reduce riscul apariției acestei probleme.*⁷⁰

TROMBOCITOPENIE. *trombocitopenie indusă de heparină*

(HIT) este un proces mediat de anticorpi declanșat de anticorpi împotriva neoantigenilor de pe PF4 care sunt expuși atunci când heparina se leagă de această proteină.⁷³ Acești anticorpi, care sunt de obicei de subtip IgG, se leagă simultan la complexul heparină-PF4 și la receptorii Fc trombocitari. O astfel de legare activează trombocitele și generează microparticule trombocite. Microparticulele circulante sunt procoagulante deoarece exprimă fosfolipide anionice pe suprafața lor și pot lega factorii de coagulare, promovând astfel generarea de trombine.

De obicei, HIT apare la 5 până la 14 zile după inițierea terapiei cu heparină, dar se poate manifesta mai devreme dacă pacientul a primit heparină în ultimele 3 luni (Tabelul 82-5). Chiar și o scădere cu 50% a numărului de trombocite față de valoarea pretratament ar trebui să ridice suspiciunea de HIT la cei care primesc heparină. HIT este mai frecventă la pacienții operați decât la pacienții medicali și, la fel ca multe tulburări autoimune, apare mai frecvent la femei decât la bărbați.⁷³

HIT poate fi asociată fie cu tromboză arterială, fie cu tromboză venoasă. Tromboza venoasă, care se manifestă ca tromboză venoasă profundă și/sau embolie pulmonară, este mai

frecvență decât tromboza arterială. Tromboza arterială se poate manifesta ca accident vascular cerebral ischemic sau

Opriți toate heparina.

Dați un anticoagulant alternativ, cum ar fi lepirudină, argatroban, bivalirudin sau fondaparinux.

Nu faceți transfuzii de trombocite.

Nu administrați warfarină până când numărul de trombocite nu revine la nivelul inițial; dacă s-a administrat warfarină, administrați vitamina K pentru a restabili INR la normal.

Evaluați tromboză, în special tromboză venoasă profundă.

infarct miocardic acut. Rareori, trombii bogați în trombocite din aorta distală sau arterele iliace pot provoca ischemie critică a membrelor.

Diagnosticul de HIT este stabilit prin teste legate de enzime pentru a detecta anticorpi împotriva complexilor heparină-PF4 sau prin teste de activare a trombocitelor. Testele legate de enzime sunt sensibile, dar nu sunt specifice și pot fi pozitive chiar și în absența oricărei dovezi clinice de HIT.⁷⁴ Cel mai specific test de diagnostic este testul de eliberare a serotoninei. Acest test implică cuantificarea eliberării de serotonină după expunerea trombocitelor spălate încărcate cu serotonină marcată la serul pacientului în absența sau prezența diferitelor concentrații de heparină. Dacă serul pacientului conține anticorp HIT, adăugarea de heparină induce activarea trombocitelor și eliberarea ulterioară a serotoninei.

Pentru a gestiona HIT, terapia cu heparină trebuie întreruptă la pacienții cu HIT suspectată sau documentată și trebuie administrat un anticoagulant alternativ pentru prevenirea sau tratarea trombozei (Tabelul 82-6).⁷³ Agenții cel mai des utilizați pentru această indicație sunt inhibitorii parenterali ai trombinei, cum ar fi lepirudina, argatrobanul sau inhibitorii bivalirudinului, cum ar fi factorul Xaparinix, precum.

Pacienții cu HIT, în special cei cu tromboză asociată, au adesea dovezi ale generării crescute de trombine, ceea ce poate duce la consumul de proteină C. Dacă acești pacienți primesc warfarină fără un anticoagulant parenteral concomitent, scăderea suplimentară a nivelului de proteină C indusă de antagonistul vitaminei K poate declanșa necroza pielii. Pentru a evita această problemă, pacienții cu HIT necesită tratament cu un inhibitor direct al trombinei sau fondaparinux până când numărul de trombocite revine la niveluri normale. În acest moment, poate fi introdusă terapia cu doze mici de warfarină, iar inhibitorul de trombină sau fondaparinuxul poate fi întrerupt atunci când răspunsul anticoagulant la warfarină a fost terapeutic timp de cel puțin 2 zile.

OSTEOPOROZA. Tratamentul cu doze terapeutice de heparină mai mult de o lună poate determina o reducere a densității osoase. Aceasta apare la până la 30% dintre pacienții tratați pe termen lung cu heparină⁷⁰, iar fracturile vertebrale simptomatice apar la 2% până la 3% dintre acești indivizi.

Studiile in vitro și pe animale de laborator au oferit o perspectivă asupra patogenezei osteoporozei induse de heparină. Aceste investigații sugerează că heparina determină resorbția osoasă prin scăderea formării osoase și creșterea resorbției osoase. Astfel, heparina afectează atât activitatea osteoclastelor, cât și a osteoblastelor.

NIVELURI RISCATE DE TRANSAMINAZE. Dozele terapeutice de heparină determină frecvent o creștere modestă a nivelurilor serice ale transaminazelor hepatice, fără o creștere concomitentă a nivelului de

TABELUL 82-7 Avantajele heparinei cu greutate moleculară mică și fondaparinuxului față de heparine

bilirubina. Nivelurile transaminazelor revin rapid la normal atunci când utilizarea medicamentului este oprită. Mecanismul responsabil pentru acest fenomen este necunoscut.

Heparină cu greutate moleculară mică

Constând din fragmente mai mici de heparină, HBPM este preparată din heparină nefracționată prin depolimerizare enzimatică sau chimică controlată. Greutatea moleculară medie a HBPM este de 5000, o treime din greutatea moleculară medie a heparinei nefracționate.⁷⁰ Datorită avantajelor sale față de heparină (Tabelul 82-7), HBPM a înlocuit heparina pentru multe indicații.

MECANISMUL DE ACȚIUNE. Ca și heparina, HBPM își exercită activitatea anticoagulantă prin activarea antitrombinei. Cu o greutate moleculară medie de 5000, care corespunde la aproximativ 17 unități de zaharide, cel puțin jumătate din lanțurile de HBPM care conțin pentazaharide sunt prea scurte pentru a lega trombina la antitrombină (Fig. 82-12). Aceste lanțuri păstrează capacitatea de a accelera inhibarea factorului Xa de către antitrombină deoarece această activitate rezultă în mare parte din modificările conformaționale ale antitrombinei evocate de legarea pentazaharidelor. În consecință, HBPM catalizează inhibarea factorului Xa de către antitrombină mai mult decât inhibarea trombinei.⁷⁰ În funcție de distribuția lor unică a greutateii moleculare, preparatele HBPM au rapoarte anti-factor Xa-anti-factor IIa variind de la 2:1 la 4:1 (vezi Tabelul 82-3).

FARMACOLOGIA HEPARINEI CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ. Deși se administrează de obicei subcutanat, HBPM poate fi administrată intravenos dacă este necesar un răspuns anticoagulant rapid. HBPM are avantaje farmacocinetice față de heparină. Aceste avantaje apar deoarece lanțurile mai scurte de heparină se leagă mai puțin avid de celulele endoteliale, macrofage și proteinele plasmatice care leagă heparina. Legarea redusă de celulele endoteliale și macrofage elimină mecanismul de clearance rapid, dependent de doză și saturabil, care este o caracteristică a heparinei nefracționate. În schimb, clearance-ul HBPM nu este dependent de doză, iar timpul

său de înjumătățire plasmatică este mai lung. Pe baza măsurării nivelurilor anti-factor Xa, HBPM are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 4 ore. Datorită clearance-ului său renal, HBPM se poate acumula la pacienții cu insuficiență renală.

HBPM prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 90% după injectarea subcutanată.⁷⁰ Deoarece HBPM se leagă mai puțin avid de proteinele care leagă heparina din plasmă decât o face heparina, HBPM produce un răspuns la doză mai previzibil, iar rezistența la HBPM este rară. Cu un timp de înjumătățire mai mare și un răspuns anticoagulant mai previzibil, HBPM poate fi administrată subcutanat o dată sau de două ori pe zi, fără monitorizarea coagulării, chiar și atunci când medicamentul este administrat în doze de tratament. Aceste proprietăți fac HBPM mai convenabil decât heparina nefracționată. Valorificând această caracteristică, studiile la pacienții cu TEV au arătat că tratamentul la domiciliu cu HBPM este la fel de eficient și sigur ca tratamentul în spital cu perfuzii intravenoase continue de heparină.⁷¹ Tratamentul ambulatoriu cu HBPM eficientizează îngrijirea, reduce costurile de îngrijire a sănătății și crește satisfacția pacientului.

MONITORIZAREA HEPARINEI CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ. La majoritatea pacienților, HBPM nu necesită monitorizarea coagulării. Dacă este necesară monitorizarea, se măsoară nivelul anti-factor Xa deoarece majoritatea preparatelor cu HBPM au un efect redus asupra APTT. Nivelurile terapeutice anti-factor Xa cu HBPM variază de la 0,5 până la 1,2 unități/mL când sunt măsurate la 3 până la 4 ore după administrarea medicamentului. În cazul dozelor profilactice de HBPM, sunt de dorit niveluri de vârf anti-factor Xa de 0,2 până la 0,5 unități/mL.⁷⁰

Situațiile care pot necesita monitorizarea HBPM includ insuficiența renală și obezitatea. Monitorizarea HBPM la pacienții cu clearance-ul creatininei de 50 ml/min sau mai puțin este recomandabilă pentru a se asigura că nu are loc nicio acumulare de medicament. Deși doza de HBPM ajustată în funcție de greutate pare să producă niveluri terapeutice anti-factor Xa la pacienții supraponderali, această abordare nu a fost bine studiată la cei cu obezitate morbidă. De asemenea, poate fi recomandabil să se monitorizeze activitatea anticoagulantă a HBPM în timpul sarcinii, deoarece cerințele de doză se pot modifica, în special în al treilea trimestru. Monitorizarea ar trebui, de asemenea, luată în considerare în situațiile cu risc ridicat, cum ar fi la pacienții cu valve cardiace mecanice cărora li se administrează HBPM pentru prevenirea trombozei valvulare.

DOZAREA HEPARINEI CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ. Dozele de HBPM recomandate pentru profilaxie sau tratament variază în funcție de preparat. Pentru profilaxie, se folosesc adesea doze subcutanate o dată pe zi de 4000 până la 5000 de unități, în timp ce dozele de 2500 până la 3000 de unități sunt administrate atunci când medicamentul este administrat de două ori pe zi. Pentru tratamentul TEV, se administrează o doză de 150 până la 200 de unități/kg dacă medicamentul este administrat o dată pe zi. Dacă se utilizează un regim de două ori pe zi, se administrează o doză de 100 de unități/kg. La pacienții cu angină instabilă, HBPM se

administrează subcutanat de două ori pe zi, în doză de 100 până la 120 unități/kg. Doza este redusă la pacienții cu insuficiență renală.

EFECTE SECUNDARE. Complicația majoră a HBPM este sângerarea. Meta-analizele sugerează că riscul de sângerare majoră poate fi mai mic cu HBPM decât cu heparină nefracționată. HIT și osteoporoza sunt mai puțin frecvente cu HBPM decât cu heparina nefracționată.

SÂNGERARE. *Riscul de sângerare cu HBPM crește atunci când medicamentele antiplachetare sau fibrinolitice sunt administrate concomitent.⁷¹ Intervențiile chirurgicale recente, traumatismele sau defectele hemostatice subiacente cresc, de asemenea, riscul de sângerare cu HBPM.*

Deși sulfatul de protamină servește ca antidot pentru HBPM, neutralizează incomplet activitatea anticoagulantă a HBPM deoarece leagă numai lanțurile mai lungi.⁷⁰ Deoarece lanțurile mai lungi sunt responsabile de catalizarea inhibării trombinei de către antitrombină, sulfatul de protamină inversează complet activitatea anti-factor IIa a HBPM. În contrast, sulfatul de protamină inversează doar parțial activitatea anti-factor Xa a HBPM, deoarece lanțurile mai scurte care conțin pentazaharide ale HBPM nu leagă sulfatul de protamină. În consecință, heparina nefracționată intravenoasă continuă poate fi mai sigură decât HBPM subcutanată pentru pacienții cu risc crescut de sângerare.

TROMBOCITOPENIE. *Riscul de HIT este de aproximativ cinci ori mai mic cu HBPM decât cu heparină.⁷³ HBPM se leagă mai puțin avid de trombocite și provoacă o eliberare mai mică de PF4. În plus, cu afinitate mai mică pentru PF4 decât pentru heparină, HBPM este mai puțin probabil să inducă modificări conformaționale în PF4 care declanșează formarea de anticorpi HIT. HBPM nu trebuie utilizat pentru a trata pacienții cu HIT, deoarece majoritatea anticorpilor HIT prezintă reactivitate încrucișată cu HBPM. Această reactivitate încrucișată in vitro nu este doar un fenomen de laborator; există raportări de cazuri de tromboză la pacienții cu HIT tratați cu HBPM.*

OSTEOPOROZA. *Riscul de osteoporoză este mai mic cu HBPM pe termen lung decât cu heparină.⁷⁰ Pentru tratamentul prelungit, prin urmare, HBPM este o alegere mai bună decât heparina din cauza riscului mai scăzut de osteoporoză și HIT.*

Fondaparinux

Un analog sintetic al secvenței de pentazaharide care leagă antitrombină, fondaparinux diferă de HBPM în mai multe moduri (vezi Tabelul 82-3). Fondaparinux este autorizat pentru tromboprofilaxie la pacienții medicali, chirurgicale generale și ortopedice cu risc ridicat și ca alternativă la heparină sau HBPM pentru tratamentul inițial al pacienților cu TEV stabilit. Deși fondaparinux este autorizat ca alternativă la heparină sau HBPM la pacienții cu sindrom coronarian acut în Europa și Canada, nu este aprobat pentru această indicație în Statele Unite.

MECANISMUL DE ACȚIUNE. Ca analog sintetic al secvenței de pentazaharide care leagă antitrombină găsită în heparină

și HBPM, fondaparinuxul are o greutate moleculară de 1728. Fondaparinuxul se leagă numai de antitrombină (Fig. 82-12) și este prea scurt pentru a lega trombina la antitrombină. În consecință, fondaparinux catalizează inhibarea factorului Xa de către antitrombină și nu crește rata de inhibare a trombinei.⁷⁰

FARMACOLOGIA FONDAPARINUX. Fondaparinux-ul prezintă biodisponibilitate completă după injectarea subcutanată. Fără nicio legătură de celulele endoteliale sau proteinele plasmatică, clearance-ul fondaparinuxului este independent de doză, iar timpul său de înjumătățire plasmatică este de 17 ore. Medicamentul se administrează subcutanat o dată pe zi. Datorită clearance-ului său renal, fondaparinux este contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min și trebuie utilizat cu prudență la cei cu clearance-ul creatininei mai mic de 50 ml/min.⁷⁰

Fondaparinux produce un răspuns anticoagulant previzibil după administrarea în doze fixe, deoarece nu se leagă de proteinele plasmatică. Medicamentul este administrat în doză de 2,5 mg o dată pe zi pentru prevenirea TEV. Pentru tratamentul inițial al TEV stabilit, fondaparinux este administrat în doză de 7,5 mg o dată pe zi. Doza poate fi redusă la 5 mg o dată pe zi pentru cei care cântăresc mai puțin de 50 kg și crescută la 10 mg pentru cei mai grei de 100 kg. Când se administrează în aceste doze, fondaparinux este la fel de eficient ca heparina sau HBPM pentru tratamentul inițial al pacienților cu tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară și produce rate similare de sângerare.^{75,76}

Fondaparinux este utilizat în doză de 2,5 mg o dată pe zi la pacienții cu sindroame coronariene acute. Când această doză profilactică de fondaparinux a fost comparată cu dozele de tratament de enoxaparină la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST, nu a fost observată nicio diferență în rata decesului cardiovascular, infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral la 9 zile. reducerea mortalității la 1 lună cu fondaparinux. La pacienții cu sindroame coronariene acute care necesită PCI, există riscul de tromboză a cateterului cu fondaparinux, cu excepția cazului în care se administrează heparină adjuvantă.

EFECTE SECUNDARE. Deși fondaparinuxul poate induce formarea de anticorpi HIT, HIT nu are loc.⁷⁸ Acest paradox aparent reflectă faptul că inducerea HIT necesită lanțuri de heparină de lungime suficientă pentru a lega mai multe molecule de PF4. Fondaparinux este prea scurt pentru a face acest lucru. Spre deosebire de HBPM, nu există reactivitate încrucișată a fondaparinuxului cu anticorpii HIT. În consecință, fondaparinux pare a fi eficient pentru tratamentul HIT, deși lipsesc studii clinice mari care să susțină utilizarea acestuia.

Efectul secundar major al fondaparinuxului este sângerarea și nu are antidot. Sulfatul de protamină nu are niciun efect asupra activității anticoagulante a fondaparinuxului, deoarece nu se leagă de medicament. Factorul VII activat recombinant a inversat efectele

anticoagulante ale fondaparinux la voluntari, dar nu se știe dacă acest agent controlează sângerarea indusă de fondaparinux.

Inhibitori parenterali direcți ai trombinei

Heparina și HBPM inhibă indirect trombina deoarece necesită antitrombină pentru a-și exercita activitatea anticoagulantă. În schimb, inhibitorii direcți ai trombinei nu necesită un cofactor plasmatic; în schimb, se leagă direct de trombină și blochează interacțiunea acesteia cu substraturile sale. Inhibitorii de trombină direcți parenterali aprobați includ lepirudină, argatroban și bivalirudin (Tabelul 82-8). Lepirudina și argatrobanul sunt autorizate pentru tratamentul HIT, în timp ce bivalirudina este aprobată ca alternativă la heparină la pacienții supuși PCI, inclusiv cei cu HIT.

Lepirudin

O formă recombinată de hirudină, lepirudina este un inhibitor bivalent direct al trombinei care interacționează cu locul activ al trombinei și cu exozitul 1, locul de legare a substratului.⁷⁰ Pentru anticoagularea rapidă, lepirudina se administrează prin perfuzie intravenoasă continuă, dar medicamentul poate fi administrat subcutanat pentru tromboprolifaxie. Lepirudina are un timp de înjumătățire plasmatică de 60 de minute după perfuzia intravenoasă și este eliminată de rinichi. În consecință, lepirudina se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Se dezvoltă anticorpi împotriva medicamentului

TABEL 82-8 Comparația proprietăților Hirudinului, Bivalirudinului și Argatrobanului

Într-o proporție mare de pacienți tratați cu lepirudină. Deși acești anticorpi cauzează rareori probleme, la un subgrup mic de pacienți pot întârzia eliminarea lepirudinei și pot spori activitatea anticoagulantă a acesteia; unii dintre acești pacienți prezintă sângerări grave.

Lepirudina este de obicei monitorizată cu APTT, iar doza este ajustată pentru a menține un control APTT de 1,5 până la 2,5 ori. APTT nu este un test ideal pentru monitorizarea terapiei cu lepirudină, deoarece timpul de coagulare este în platouri cu concentrații mai mari de medicament. Deși timpul de coagulare a ecarinei oferă un indice mai bun al dozei de lepirudină decât o face APTT, timpul de coagulare a ecarinei nu a fost încă standardizat, iar testul nu este disponibil în toate laboratoarele de coagulare.

Argatroban

Argatrobanul, un inhibitor univalent care vizează locul activ al trombinei, este metabolizat în ficat.⁷⁰ În consecință, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece nu este eliminat de rinichi, argatrobanul este mai sigur decât lepirudina pentru pacienții cu HIT și insuficiență renală.

Argatroban se administrează prin perfuzie intravenoasă continuă și are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 45 de minute. APTT este utilizat pentru a monitoriza efectul său anticoagulant și doza este ajustată pentru a obține un APTT de 1,5 până la 3 ori valoarea inițială, dar să nu depășească 100 de secunde. Argatroban prelungește, de asemenea, raportul internațional normalizat (INR), o caracteristică care poate complica tranziția pacienților la warfarină. Această problemă poate fi ocolită prin utilizarea nivelurilor de factor X în locul INR pentru a monitoriza warfarina. Alternativ, perfuzia cu argatroban poate fi oprită cu 2 până la 3 ore înainte de determinarea INR.

Bivalirudin

Un analog sintetic de 20 de aminoacizi al hirudinei, bivalirudina este un inhibitor divalent al trombinei.⁷⁰ Astfel, porțiunea NH₂-terminală a bivalirudinei interacționează cu situsul activ al trombinei, în timp ce coada sa terminală COOH se leagă de exozitul 1, domeniul de legare a substratului de pe trombine. Bivalirudin are un timp de înjumătățire plasmatică de 25 de minute, cel mai scurt timp de înjumătățire plasmatică dintre toți inhibitorii de trombină parenterali direcți. Este degradat de peptidaze și este parțial excretat prin rinichi. Când se administrează în doze mari în laboratorul de cateterism cardiac, activitatea anticoagulantă a bivalirudinei este monitorizată cu timpul de coagulare activat. Cu doze mai mici, activitatea sa poate fi evaluată prin APTT.

Studiile care compară bivalirudina cu heparina sugerează că bivalirudina produce mai puține sângerări. Această caracteristică, plus timpul de înjumătățire scurt, face ca bivalirudinul să fie o alternativă atractivă la heparină la pacienții supuși PCI. Bivalirudin a fost, de asemenea, utilizat cu succes la pacienții cu HIT care necesită PCI.⁷¹

Anticoagulante orale

Antagoniștii vitaminei K au fost identificați în urmă cu mai bine de 60 de ani în timpul investigațiilor privind cauza bolii hemoragice la bovine. Caracterizată prin scăderea nivelului de protrombină, această tulburare apare după ingestia de fân care conține trifoi dulce stricat. Hidroxicumarina, care a fost izolată din contaminanții bacterieni din fân, interferează cu metabolismul vitaminei K, provocând astfel un sindrom similar cu deficitul de vitamina K. Acest compus a generat dezvoltarea altor antagoniști ai vitaminei K, inclusiv warfarina.

Warfarină

Un antagonist al vitaminei K solubil în apă, dezvoltat inițial ca un rodenticid, warfarina este derivatul de cumarină cel mai des prescris în America de Nord. Ca și alți antagoniști ai vitaminei K, warfarina interferează cu sinteza proteinelor de coagulare dependente de vitamina K, care includ protrombina (factorul II) și factorii VII, IX și X. Warfarina afectează, de asemenea, sinteza proteinelor C și S anticoagulante dependente de vitamina K.⁷⁹

MECANISMUL DE ACȚIUNE. Toți factorii de coagulare dependenți de vitamina K posedă reziduuri de acid glutamic la N-terminalul lor. O modificare post-

translațională adaugă o grupare carboxil la carbonul gamma al acestor reziduuri pentru a genera acid gamma-carboxiglutamic. Această modificare este esențială pentru exprimarea activității acestor factori de coagulare deoarece permite legarea lor dependentă de calciu de suprafețele fosfolipidelor anionice. Procesul de gamma-carboxilare este catalizat de o carboxilază dependentă de vitamina K. Astfel, vitamina K din dietă suferă reducerea la vitamina K hidrochinonă de către vitamina K reductază (Fig. 82-13). Vitamina K hidrochinona servește ca cofactor pentru enzima carboxilază, care, în prezența dioxidului de carbon, înlocuiește hidrogenul de pe carbonul gamma al reziduurilor de acid glutamic cu o grupare carboxil. În timpul acestui proces, hidrochinona de vitamina K este oxidată la vitamina K epoxid, care suferă apoi reducerea la vitamina K într-o reacție catalizată de vitamina K epoxid reductază.

Warfarina inhibă vitamina K epoxid reductaza, blocând astfel procesul de gamma-carboxilare. Acest lucru are ca rezultat sinteza proteinelor de coagulare parțial gamma-carboxilate cu puțin sau deloc

FIGURA 82-13 Mecanismul de acțiune al warfarinei. Un amestec racemic de enantiomeri S și R, S-warfarina este cel mai activ. Prin blocarea epoxid-reductazei vitaminei K, warfarina inhibă conversia vitaminei K oxidate în forma sa redusă. Aceasta inhibă gama-carboxilarea dependentă de vitamina K a factorilor II, VII, IX și X, deoarece vitamina K redusă servește ca un cofactor pentru o gama-glutamylcarboxilază, care catalizează procesul de gamma-carboxilare, transformând astfel prozimegenii în zimegeni capabili să lege calciul și să interacționeze cu fosfolipidele anionice de suprafață. S-warfarina este metabolizată de CYP2C9. Polimorfismele genetice comune ale acestei enzime pot influența metabolismul warfarinei. Polimorfismele din subunitatea C1 a vitaminei K reductazei (VKORC1) pot afecta, de asemenea, susceptibilitatea enzimei la inhibarea indusă de warfarină, influențând astfel cerințele de dozare a warfarinei.

activitate biologică. Warfarina își exercită activitatea anticoagulantă atunci când factorii de coagulare nou sintetizați cu activitate redusă îi înlocuiesc treptat pe omologii lor complet activi.

Efectul antitrombotic al warfarinei necesită o reducere a nivelurilor funcționale ale factorului X și protrombinei, factori de coagulare cu timpi de înjumătățire de 24, respectiv 72 de ore.⁸⁰ Deoarece efectul antitrombotic al warfarinei este întârziat, pacienții cu tromboză stabilită sau cu risc crescut de tromboză necesită tratament concomitent cu un anticoagulant parenteral, WH cu acțiune rapidă sau LM. fondaparinux.⁷⁹

FARMACOLOGIE. Warfarina este un amestec racemic de izomeri R și S. Este rapid și aproape complet absorbit din tractul gastrointestinal. Nivelurile de warfarină în

sânge atinge vârful la aproximativ 90 de minute după administrare. Warfarina racemică are un timp de înjumătățire plasmatică de 36 până la 42 de ore și mai mult de 97% din warfarina circulantă se leagă de albumină. Doar o mică fracțiune de warfarină nelegată este activă din punct de vedere biologic.⁷⁹

Warfarina se acumulează în ficat, unde cei doi izomeri sunt metabolizați pe căi distincte. S-enantiomerul mai activ al warfarinei este metabolizat în principal de CYP2C9 (vezi Fig. 82-12). Două variante relativ comune, CYP2C9*2 și CYP2C9*3, codifică o enzimă cu activitate redusă. Aproximativ 25% dintre albi au cel puțin o alela variantă a CYP2C9*2 sau CYP2C9*3; aceste alele variante sunt mai puțin frecvente la negri și asiatici (Tabelul 82-9). Pacienții cu o alelă variantă necesită doze de întreținere cu 20% până la 30% mai mici de warfarină, în timp ce cei homozigoți pentru aceste alele necesită doze cu 50% până la 70% mai mici decât cei cu alelele CYP2C9*1 de tip sălbatic. În concordanță cu necesarul de doză scăzută de warfarină, subiecții cu cel puțin o alela variantă CYP2C9 prezintă un risc crescut de sângerare. Astfel, în comparație cu indivizii fără alele variante, riscul relativ de sângerare asociată cu warfarină la purtătorii CYP2C9*2 sau CYP2C9*3 este de 1,9 și, respectiv, 1,80,81.

Warfarina interferează cu ciclul vitaminei K prin inhibarea subunității C1 a epoxid reductazei vitaminei K (VKORC1).⁸²⁻⁸⁴ Polimorfismele din VKORC1 pot influența răspunsul anticoagulant la warfarină. Mai multe variații genetice ale VKORC1 sunt în dezechilibru puternic de legătură și au fost desemnate ca haplotipuri non-A. Variantele VKORC1 sunt mai răspândite decât variantele CYP2C9. Asiaticii au cea mai mare prevalență a variantelor VKORC1, urmați de albi și negri. Cerințele de doză de warfarină pentru subiecții heterozigoți sau homozigoți pentru haplotipul A sunt cu 25% și, respectiv, 50% mai mici decât doza necesară pentru subiecții cu haplotipul non-A/non-A. Polimorfismele din CYP2C9 și VKORC1 explică până la 25% din variabilitatea cerințelor de doză de warfarină.⁸¹⁻⁸⁴ Aceste constatări au determinat

TABELUL 82-9 Frecvențele genotipurilor CYP2C9 și haplotipurilor VKORC1 în diferite populații și efectul lor asupra cerințelor de doză de warfarină

FRECVENTA (%) DOZA

REDUCERE COMPARATĂ GENOTIPUL/ CU SALBATICĂ

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente să modifice informațiile de prescriere pentru warfarină pentru a recomanda doze inițiale mai mici pentru pacienții cu variantele genetice CYP2C9 și VKORC1. Pe lângă factorii genetici, fluctuațiile aportului alimentar de vitamina K, medicamentele și diferitele stări de boală influențează efectul anticoagulant al warfarinei. În consecință, algoritmi computerizați de dozare a warfarinei bazate pe genotip includ, de asemenea, caracteristici pertinente ale pacientului, cum ar fi vârsta, greutatea corporală și medicamentele concomitente.⁸⁵ Deși acești algoritmi simplifică dozarea warfarinei, studiile randomizate care urmăresc timpul în intervalul terapeutic cu dozarea

warfarinei bazată pe genotip au dat rezultate mixte. Rămâne neclar dacă o mai bună identificare a dozei îmbunătățește rezultatele pacientului în ceea ce privește reducerea complicațiilor hemoragice sau a evenimentelor trombotice recurente.⁸⁶⁻⁸⁸

MONITORIZARE. Terapia cu warfarină este monitorizată cel mai adesea cu timpul de protrombină, un test sensibil la scăderea nivelurilor de protrombină, factor VII și factor X. Testul implică adăugarea de tromboplastină, un reactiv care conține factor tisular, fosfolipide și calciu, la plasma citrată și determinarea timpului până la formarea cheagului. Sensibilitatea tromboplastinelor variază la scăderea nivelurilor factorilor de coagulare dependenți de vitamina K. În consecință, tromboplastinele mai puțin sensibile vor declanșa administrarea de doze mai mari de warfarină pentru a atinge un timp de protrombină țintă. Această problemă poate cauza probleme deoarece dozele mai mari de warfarină cresc riscul de sângerare.

INR a fost dezvoltat pentru a evita multe dintre problemele asociate cu timpul de protrombină. Pentru a calcula INR, timpul de protrombină al pacientului este împărțit la timpul mediu de protrombină normal, iar acest raport este apoi înmulțit cu indicele internațional de sensibilitate (ISI), un indice al sensibilității tromboplastinei utilizat pentru determinarea timpului de protrombină la reduceri ale nivelurilor factorilor de coagulare dependenți de vitamina K. Tromboplastinele foarte sensibile au un ISI de 1,0. Majoritatea tromboplastinelor actuale au valori ISI care variază de la 1,0 la 1,4,79

Deși INR a contribuit la standardizarea practicii anticoagulante, problemele persistă. Precizia determinării INR variază în funcție de combinațiile reactiv-coagulometru, ceea ce a condus la variabilitatea rezultatelor INR. Raportarea nesigură a ISI de către producătorii de tromboplastină complică, de asemenea, determinarea INR. În plus, fiecare laborator trebuie să stabilească timpul mediu normal de protrombină cu fiecare nou lot de reactiv de tromboplastină. Pentru a realiza acest lucru, timpul de protrombină trebuie măsurat în probe de plasmă proaspătă de la cel puțin 20 de voluntari sănătoși prin același coagulometru care este utilizat pentru mostrele de pacienți.

Pentru majoritatea indicațiilor, warfarina este administrată în doze care produc un INR țintă de 2,0 până la 3,0. O excepție fac pacienții cu valve cardiace mecanice în poziție mitrală, la care se recomandă un INR țintă de 2,5 până la 3,5. Studiile la pacienții cu fibrilație atrială demonstrează un risc crescut de accident vascular cerebral cardioembolic atunci când INR scade sub 1,7 și o creștere a sângerării cu valori INR mai mari de 4,5. Aceste descoperiri evidențiază fereastra terapeutică îngustă a antagoniștilor vitaminei K. În sprijinul acestui concept, un studiu la pacienții cărora li s-a administrat terapie pe termen lung cu warfarină pentru TEV neprovocat a demonstrat o rată mai mare de TEV recurent cu un INR țintă de 1,5 până la 1,9 decât cu un INR țintă de 2,0 până la 3,0.

DOZARE. Warfarina este de obicei începută la o doză de 5 până la 10 mg. Doze mai mici sunt utilizate pentru pacienții cu polimorfisme CYP2C9 sau VKORC1 care afectează farmacodinamia sau farmacocinetica warfarinei și fac pacienții mai sensibili la medicament. Doza este apoi titrată pentru a atinge INR-ul țintă dorit. Din

cauza debutului său întârziat, pacienții cu tromboză stabilită sau cei cu risc crescut de tromboză primesc tratament concomitent cu un anticoagulant parenteral cu acțiune rapidă, cum ar fi heparina, HBPM sau fondaparinux. Prolungirea inițială a INR reflectă o reducere a nivelurilor funcționale ale factorului VII. În consecință, tratamentul concomitent cu anticoagulant parenteral trebuie continuat până când INR a fost terapeutic timp de cel puțin 2 zile consecutive. Se recomandă o cură de anticoagulare parenterală de minim 5 zile pentru a se asigura că nivelurile de protrombină au scăzut în intervalul terapeutic cu warfarină.

Deoarece warfarina are o fereastră terapeutică îngustă, monitorizarea frecventă a coagulării este esențială pentru a se asigura că răspunsul anticoagulant este terapeutic. Chiar și pacienților cu cerințe stabile de doză de warfarină ar trebui să li se determine INR la fiecare 3 până la 4 săptămâni. Deși un studiu recent a ridicat posibilitatea ca testarea la fiecare 12 săptămâni să fie suficientă la astfel de pacienți, aceste rezultate necesită confirmare la un număr mare de pacienți.⁸⁹ O monitorizare mai frecventă a INR este necesară odată cu introducerea de noi medicamente deoarece multe medicamente sporesc sau reduc efectele anticoagulante ale warfarinei.

EFECTE SECUNDARE. Ca toate anticoagulantele, efectul secundar major al warfarinei este sângerarea; o complicație rară este necroza pielii. Warfarina traversează placentă și poate provoca anomalii fetale, de aceea nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

SÂNGERARE. Cel puțin jumătate din complicațiile hemoragice cu warfarină apar atunci când INR depășește intervalul terapeutic. Complicațiile hemoragice pot fi ușoare, cum ar fi epistaxisul sau hematuria, sau mai severe, cum ar fi sângerarea retroperitoneală sau gastrointestinală. Pot apărea și sângerări intracraniene care pun viața în pericol.

Pentru a minimiza riscul de sângerare, INR-ul trebuie menținut în intervalul terapeutic. La pacienții asimptomatici al căror INR este între 3,5 și 9, warfarina trebuie întreținută până când INR revine la intervalul terapeutic. Dacă pacientul prezintă un risc crescut de sângerare, se poate administra vitamina K sublinguală. O doză de vitamina K de 1 până la 2,5 mg este de obicei adecvată pentru pacienții cu un INR între 4,9 și 9, în timp ce 2,5 până la 5 mg pot fi utilizate pentru cei cu un INR mai mare de 9. Dozele mai mari de vitamina K orală (5 până la 10 mg) produc o inversare mai rapidă a INR și pot fi utile dacă INR este excesiv de mare.

Pacienții cu sângerări grave au nevoie de tratament suplimentar. Acești pacienți necesită 10 mg de vitamina K prin perfuzie intravenoasă lentă cu doze suplimentare de vitamina K până când INR este în intervalul normal și plasmă proaspătă congelată pentru a înlocui proteinele de coagulare dependente de vitamina K. Pentru sângerări care pun viața în pericol sau dacă pacienții nu pot tolera sarcina de volum, pot fi utilizate concentrate de complex de protrombină.⁷⁹

Pacienții tratați cu warfarină care prezintă sângerări atunci când INR-ul lor este în intervalul terapeutic necesită investigarea cauzei sângerării. Cei cu sângerare gastrointestinală au adesea o boală de bază ulcer peptic sau o tumoră. În mod similar, investigarea hematuriei sau a sângerării uterine la pacienții cu un INR terapeutic poate demasca o tumoră a tractului genito-urinar.

NECROZA CUTANĂ. O complicație rară a warfarinei, necroza cutanată apare de obicei la 2 până la 5 zile după inițierea terapiei. Leziuni eritematoase bine delimitate se formează pe coapse, fese, sâni sau degete de la picioare. De obicei, centrul leziunii devine progresiv necrotic. Examinarea specimenelor de biopsie cutanată prelevate de la marginile acestor leziuni evidențiază trombi în microvasculatură.

Necroza cutanată indusă de warfarină apare la pacienții cu deficiențe congenitale sau dobândite de proteină C sau proteină S.⁷⁹ Inițierea terapiei cu warfarină la acești pacienți produce o scădere abruptă a nivelurilor plasmatiche de proteine C sau S, eliminând astfel această cale importantă a anticoagulantului înainte ca warfarina să exercite un efect antitrombotic prin scăderea nivelurilor X și funcționale ale factorului X și protrombină. Starea procoagulantă rezultată declanșează tromboză care este localizată în microvascularizația țesuturilor adipoase din motive necunoscute.

Tratamentul implică întreruperea warfarinei și inversarea cu vitamina K, dacă este necesar. Un anticoagulant alternativ, cum ar fi heparina sau HBPM, trebuie administrat pacienților cu tromboză. Concentratele de proteină C pot accelera vindecarea leziunilor cutanate la pacienții cu deficit de proteină C; plasma proaspătă congelată poate fi de valoare pentru cei cu deficit de proteină S. Ocazional, grefa de piele este necesară la cei cu pierdere extinsă a pielii.

Din cauza potențialului de necroză cutanată, pacienții cu deficit cunoscut de proteină C sau proteină S necesită tratament suprapus cu un anticoagulant parenteral atunci când inițiază terapia cu warfarină. Warfarina trebuie începută în doze mici la acești pacienți, iar anticoagulantul parenteral trebuie continuat până când INR este terapeutic timp de cel puțin 2 până la 3 zile consecutive.

SARCINA. Warfarina traversează placenta și poate provoca anomalii fetale sau sângerare. Anomaliile fetale includ o embriopatie caracteristică, care constă în hipoplazie nazală și epifize punctate. Riscul de embriopatie este cel mai mare la administrarea de warfarină în primul trimestru de sarcină. De asemenea, pot apărea anomalii ale sistemului nervos central cu expunerea la warfarină în orice moment în timpul sarcinii. În cele din urmă, administrarea maternă de warfarină produce un efect anticoagulant la făt care poate provoca sângerări. Acest lucru este deosebit de îngrijorător la naștere, când trauma la cap în timpul trecerii prin canalul de naștere poate duce la sângerare intracraniană. Din cauza acestor probleme potențiale, warfarina este contraindicată în sarcină, în special în primul și al treilea trimestru. În schimb, heparina, HBPM sau fondaparinuxul pot fi administrate în timpul sarcinii

pentru prevenirea sau tratamentul trombozei. Warfarina nu trece în laptele matern și, prin urmare, este sigură pentru mamele care alăptează.

PROBLEME SPECIALE. Pacienții cu un LA sau cei care au nevoie de intervenții chirurgicale urgente sau electiv prezintă provocări speciale. Studiile observaționale au sugerat că pacienții cu tromboză care complică sindromul antifosfolipidic necesită regimuri de warfarină de intensitate mai mare pentru a preveni evenimentele tromboembolice recurente, o abordare care crește riscul de sângerare. Două studii randomizate, totuși, au indicat că tratamentul cu warfarină de intensitate obișnuită (INR de 2,0 până la 3,0) este la fel de eficient ca terapia de intensitate mai mare și produce mai puține sângeri.^{90,91} Monitorizarea warfarinei poate fi problematică la pacienții cu sindrom antifosfolipidic dacă LA prelungește INR inițial; nivelurile factorului X pot fi utilizate în locul INR la astfel de pacienți.

Nu este nevoie să întrerupeți tratamentul cu warfarină înainte de procedurile asociate cu un risc scăzut de sângerare, inclusiv curățarea dentară, extracția dentară simplă, operația de cataractă sau biopsia pielii. În schimb, warfarina trebuie oprită cu 5 zile înainte de procedurile invazive electiv asociate cu un risc moderat sau ridicat de sângerare pentru a permite INR să revină la niveluri normale. Pacienții cu risc crescut de tromboză în timp ce nu iau warfarină necesită injecții subcutanate o dată sau de două ori pe zi de HBPM atunci când INR scade sub 2,0. Ultima doză de HBPM trebuie administrată cu 12 până la 24 de ore înainte de procedură, în funcție de dacă HBPM este administrată de două ori sau, respectiv, o dată pe zi. Odată ce hemostaza este sigură după procedură, warfarina poate fi reluată.

Anticoagulante orale directe (vezi și capitolele 52, 53 și 73)

Anticoagulantele orale directe mai noi care vizează trombina sau factorul Xa sunt acum disponibile ca alternative la warfarină. Aceste medicamente au un debut rapid de acțiune și timpi de înjumătățire care permit administrarea o dată sau de două ori pe zi. Conceput pentru a produce un nivel previzibil de anticoagulare, noii agenți orali sunt mai convenabil de administrat decât warfarina, deoarece sunt administrați în doze fixe, fără monitorizarea de rutină a coagulării.

Mecanismul de acțiune

Noile anticoagulante orale sunt molecule mici care se leagă reversibil la locul activ al enzimei țintă. Tabelul 82-10 rezumă caracteristicile farmacologice ale acestor agenți.

TABELUL 82-10 Comparația caracteristicilor noilor anticoagulante orale

Dozare

Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară, rivaroxaban este administrat în doză de 20 mg o dată pe zi, cu o reducere la 15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei de 15 până la 49 ml/min,

dabigatran este administrat în doză de 150 mg de două ori pe zi cu o reducere a creatininei de două ori pe zi la 15 mg. până la 30 ml/min, iar apixabanul se administrează în doză de 5 mg de două ori pe zi, cu o reducere la 2,5 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu creatinine mai mari de 1,5 g/dl sau pentru cei cu vârsta de 80 de ani sau peste sau care cântăresc mai puțin de 60 kg.

Rivaroxaban este autorizat pentru tromboprofilaxie după o intervenție chirurgicală de înlocuire electivă de șold sau genunchi și pentru tratamentul TEV acut. Pentru tromboprofilaxie, doza este de 10 mg o dată pe zi; pentru tratamentul TEV, medicamentul este început cu o doză de 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni și apoi redus la 20 mg o dată pe zi.

Dabigatran este în curs de revizuire de reglementare pentru tratamentul TEV. Pentru această indicație, pacienții trebuie să primească mai întâi o cură de minimum 5 zile de anticoagulant parenteral înainte de a începe dabigatran la o doză de 150 mg de două ori pe zi.

Apixaban nu este încă autorizat pentru tratamentul TEV. Pentru tratamentul TEV acut, apixaban este început la o doză de 10 mg de două ori pe zi timp de 7 zile și apoi redus la 5 mg de două ori pe zi ulterior. Acest regim total oral sa dovedit a fi la fel de eficient ca terapia anticoagulantă convențională pentru tratamentul pacienților cu tromboză venoasă profundă și/sau embolie pulmonară, dar a fost asociat cu o reducere cu 69% a sângerărilor majore.⁹² Pentru prevenirea secundară pe termen lung, doza de apixaban poate fi redusă la 2,5 mg de două ori pe zi, o doză similară cu cea a dozei abo⁹³.

Edoxaban se află într-un stadiu incipient de dezvoltare clinică. Studiile clinice de fază III au fost finalizate, iar edoxabanul este acum în curs de revizuire de reglementare pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială și pentru tratamentul TEV.

Monitorizare

Deși administrat fără monitorizare de rutină, în unele situații determinarea activității anticoagulante a noilor anticoagulante orale poate fi de ajutor,⁹⁴ inclusiv evaluarea aderenței, detectarea acumulării sau supradozajului, identificarea mecanismelor de sângerare și determinarea activității înainte de intervenție chirurgicală sau intervenție. Pentru evaluarea calitativă a activității anticoagulante, timpul de protrombină poate fi utilizat pentru inhibitorii factorului Xa și APTT pentru dabigatran. Rivaroxaban prelungește timpul de protrombină mai mult decât apixaban. De fapt, deoarece apixabanul are un efect atât de limitat asupra timpului de protrombină, sunt necesare teste anti-factor Xa pentru a-i evalua activitatea.⁹⁴ Efectul medicamentelor asupra testelor de coagulare variază în funcție de reactivii utilizați pentru efectuarea testelor, iar variabilitatea crește odată cu conversia timpului de protrombină într-un INR. Testele cromogenice anti-factor Xa și un timp de coagulare a trombinei diluate cu calibratori corespunzători oferă teste cantitative pentru a măsura nivelurile plasmatice ale inhibitorilor factorului Xa și, respectiv, dabigatran.⁹⁵

Efecte secundare

Ca orice anticoagulant, sângerarea este cel mai frecvent efect secundar al noilor anticoagulante orale. Deși noii agenți sunt asociați cu mai puține sângerări intracraniene decât este warfarina, riscul de sângerare gastrointestinală este mai mare cu dabigatran și rivaroxaban decât cu warfarina. Dispepsia apare la până la 10% dintre pacienții tratați cu dabigatran; această problemă se ameliorează cu timpul și poate fi redusă la minimum prin administrarea medicamentului cu alimente.

Management periprocedural

Ca și warfarina, utilizarea noilor anticoagulante orale trebuie întreruptă înainte de procedurile asociate cu un risc moderat sau ridicat de sângerare.⁹⁵ Medicamentele trebuie întrerupte timp de 1 până la 2 zile sau mai mult dacă funcția renală este afectată. Evaluarea activității anticoagulante reziduale înainte de procedurile cu risc ridicat este prudentă.

Managementul sângerării

Noile anticoagulante orale nu au antidoturi specifice. În cazul sângerării minore, reținerea uneia sau două doze de medicament este de obicei suficientă.

Cu sângerări mai grave, abordarea este similară cu cea a warfarinei, cu excepția faptului că administrarea de vitamina K nu prezintă niciun beneficiu; anticoagulantul și orice medicamente antiagregante plachetare trebuie reținute, pacientul trebuie resuscitat cu lichide și produse din sânge, dacă este necesar, iar locul de sângerare trebuie identificat și gestionat. Testele de coagulare vor determina gradul de anticoagulare, iar funcția renală trebuie evaluată astfel încât timpul de înjumătățire al medicamentului să poată fi calculat. Momentul ultimei doze de anticoagulant este important, iar cărbunele activat oral poate ajuta la prevenirea absorbției medicamentului administrat în ultimele 4 până la 6 ore. Dacă sângerarea continuă sau pune viața în pericol, pot fi administrate procoagulante, cum ar fi concentratele complexe de protrombină (fie neactivate, fie activate) sau factorul VIIa, deși dovezile eficacității lor sunt limitate. Dializa elimină dabigatranul din circulație la pacienții cu insuficiență renală; nu elimină rivaroxaban sau apixaban deoarece, spre deosebire de dabigatran, ele sunt foarte legate de proteine.⁹⁵

Sarcina

Ca molecule mici, noile anticoagulante orale pot trece cu toții prin placentă. În consecință, acești agenți sunt contraindicați în timpul sarcinii și, atunci când sunt utilizați de femeile aflate la vârsta fertilă, este importantă contracepția adecvată.

Investigații în curs

Deși siguranța noilor anticoagulante orale a fost pusă la îndoială, datele de supraveghere după punerea pe piață sunt liniștitoare. De exemplu, interogarea bazei de date mini-sentinelă arată că ratele de sângerare intracraniană și gastrointestinală sunt mai mici cu dabigatran decât cu warfarină. fie la fel. Cu toate acestea, antidoturile sunt în curs de

dezvoltare. Un fragment de anticorp monoclonal umanizat de șoarece împotriva dabigatranului este în curs de dezvoltare ca antidot pentru dabigatran,⁹⁸ și o variantă recombinantă a factorului Xa este în curs de dezvoltare ca antidot pentru inhibitorii orali ai factorului Xa.⁹⁹ Cu toate acestea, acești antidoturi sunt probabil la câțiva ani distanță de aprobare.

Medicamente fibrinolitice (vezi și capitolul 52)

Folosite pentru degradarea trombilor, medicamentele fibrinolitice sunt administrate sistemic sau sunt eliberate prin catetere direct în substanța trombului. Agenții fibrinolitici aprobați în prezent includ streptokinaza; complexul activator de streptokinază a plasminogenului acilat (anistreplază); urokinaza; t-PA recombinant (rt-PA), cunoscut și ca alteplază sau activază; și doi derivați recombinanți ai rt-PA, tenecteplază și reteplază. Toți acești agenți acționează prin conversia proenzimei, plasminogenul, în plasmină, enzima activă.¹⁰ Există două grupuri de plasminogen — plasminogen circulant și plasminogen legat de fibrină (Fig. 82-14). Activatorii de plasminogen care activează preferențial plasminogenul legat de fibrină sunt specifici pentru fibrină. În schimb, activatorii nespecfici ai plasminogenului nu fac distincție între plasminogenul legat de fibrină și plasminogenul circulant.¹⁰⁰ Activarea plasminogenului circulant are ca rezultat generarea de plasmină neopusă, care poate declanșa starea litică sistemică. Alteplaza și derivații săi sunt activatori de plasminogen specifici fibrinei, în timp ce streptokinaza, anistreplaza și urokinaza sunt agenți nespecfici.

Streptokinaza

Spre deosebire de alți activatori de plasminogen, streptokinaza nu este o enzimă și nu transformă direct plasminogenul în plasmină. În schimb, formează un complex stoichiometric 1:1 cu plasminogenul, inducând astfel o schimbare conformațională a plasminogenului care expune locul său activ (Fig. 82-15). Acest plasminogen alterat conformațional transformă apoi molecule suplimentare de plasminogen în plasmină.¹⁰ Streptokinaza nu are afinitate pentru fibrină, iar complexul streptokinază-plasminogen activează atât plasminogenul liber, cât și plasminogenul legat de fibrină. Activarea plasminogenului circulant generează cantități suficiente de plasmină pentru a copleși alfa₂-antiplasmină. Plasmină fără opoziție nu

Plasminogen legat de fibrină

Plasminogen



Plasmină Plasmină



Fibrină

Fibrinogen

degradare degradare

FIGURA 82-14 Consecințele activării plasminogenului legat de fibrină sau circulant. Specificitatea fibrinei a activatorilor de plasminogen reflectă capacitatea lor de a distinge între plasminogenul legat de fibrină și plasminogenul circulant, care depinde de afinitatea lor pentru fibrină. Activatorii de plasminogen cu afinitate mare pentru fibrină activează preferențial plasminogenul legat de fibrină. Aceasta are ca rezultat generarea de plasmină pe suprafața fibrinei. Plasmina legată de fibrină, care este protejată de inactivarea de către alfa2-antiplasmină, degradează fibrina pentru a produce produși solubili de degradare a fibrinei. În contrast, activatorii de plasminogen cu afinitate mică sau deloc pentru fibrină nu fac distincție între plasminogenul legat de fibrină și cel circulant. Activarea plasminogenului circulant are ca rezultat plasminemie sistemică și degradarea ulterioară a fibrinogenului și a altor factori de coagulare.

FIGURA 82-15 Mecanismul de acțiune al streptokinazei. Streptokinaza se leagă de plasminogen și induce o schimbare conformațională a plasminogenului care expune locul său activ. Complexul streptokinază/plasmin(ogen) servește apoi ca activator al moleculelor suplimentare de plasminogen.

doar degradează fibrina în trombul ocluziv dar induce și o stare litică sistemică.101

Când se administrează sistemic la pacienții cu infarct miocardic acut, streptokinaza reduce mortalitatea. Pentru această indicație, medicamentul este de obicei administrat sub formă de perfuzie intravenoasă de 1,5 milioane de unități pe o perioadă de 30 până la 60 de minute. Pacienții care primesc streptokinază pot forma anticorpi împotriva acesteia, la fel ca și pacienții cu infecție anterioară cu streptococ. Acești anticorpi pot reduce eficacitatea streptokinazei.

Reacțiile alergice apar la aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu streptokinază. Ele se pot manifesta ca erupții cutanate, febră, frisoane,

anistreplasa

Pentru a genera acest medicament, streptokinaza este amestecată cu cantități echimolare de Lys-plasminogen, o formă de plasminogen scindată de plasmină cu un reziduu Lys la N-terminalul său. Situl activ al Lys-plasminogenului expus în combinație cu streptokinaza este apoi blocat cu o grupare anisoil. După perfuzia intravenoasă, gruparea anisoil este îndepărtată lent prin deacilare, ceea ce duce la un timp de înjumătățire de aproximativ 100

de minute pentru complex. Aceasta permite administrarea medicamentului printr-o singură perfuzie în bolus. Deși este mai convenabil de administrat, anistreplaza oferă puține avantaje mecanice față de streptokinaza. Ca și streptokinaza, anistreplaza nu face distincție între plasminogenul legat de fibrină și plasminogenul circulant. În consecință, anistreplaza produce o stare litică sistemică. În mod similar, reacțiile alergice și hipotensiunea arterială sunt la fel de frecvente cu anistreplază ca și cu streptokinaza.¹⁰²

Când anistreplaza a fost comparată cu alteplază la pacienții cu infarct miocardic acut, reperfuzia a fost realizată mai rapid cu alteplază decât cu anistreplază. Îmbunătățirea reperfuziei a fost asociată cu o tendință spre rezultate clinice mai bune și cu o mortalitate redusă cu alteplază. Îmbunătățirea modestă a rezultatelor și costul ridicat al anistreplazei au atenuat entuziasmul pentru utilizarea sa.

Urokinaza

Derivată din celule renale fetale cultivate, urokinaza este o serin protează cu două catene cu o greutate moleculară de 34.000,103 Urokinaza transformă direct plasminogenul în plasmină. Spre deosebire de streptokinaza, urokinaza nu este imunogenă, iar reacțiile alergice sunt rare. Urokinaza produce o stare litică sistemică deoarece nu face distincție între plasminogenul legat de fibrină și plasminogenul circulant. În ciuda multor ani de utilizare, urokinaza sistemică nu a fost niciodată evaluată pentru fibrinoliza coronariană; în schimb, este utilizat pentru liza dirijată de cateter a trombilor în venele profunde sau în arterele coronare sau periferice.

Alteplază

O formă recombinată de t-PA cu un singur lanț, alteplaza are o greutate moleculară de 68.000. Plasmina transformă rapid alteplaza în forma sa cu două lanțuri. Interacțiunea alteplazei cu fibrina este mediată de domeniul degetelor și, într-o măsură mai mică, de al doilea domeniu kring (Fig. 82-16).¹⁰ Afinitatea alteplazei pentru fibrină este considerabil mai mare decât cea pentru fibrinogen. În consecință, eficiența catalitică a activării plasminogenului de către alteplază este cu două până la trei ordine de mărime mai mare în prezența fibrinei decât în prezența fibrinogenului.¹⁰¹

Deși alteplaza activează preferabil plasminogenul în prezența fibrinei, nu este la fel de selectivă pentru fibrină așa cum a fost prezis mai întâi. Specificitatea sa pentru fibrină este limitată deoarece, la fel ca fibrina, (DD)E, principalul produs de degradare solubil al fibrinei reticulate, leagă alteplaza și plasminogenul cu afinitate mare. Ca rezultat, (DD)E este la fel de puternic ca fibrina ca un stimulator al activării plasminogenului de către alteplază. Plasmina generată pe suprafața fibrinei are ca rezultat tromboliza, în timp ce plasmina generată pe suprafața (DD)E circulant degradează fibrinogenul. Fibrinogenoliza are ca rezultat acumularea fragmentului X, un produs de degradare a fibrinogenului coagulabil cu greutate moleculară mare. Incorporarea fragmentului X în dopurile hemostatice formate în locurile de leziune vasculară îi face susceptibili la liză.¹⁰⁴ Acest fenomen poate contribui la sângerarea indusă de alteplază.

Un studiu care a comparat alteplaza cu streptokinaza pentru tratamentul pacienților cu infarct miocardic acut a demonstrat o mortalitate semnificativ mai mică cu alteplaza decât cu streptokinaza, deși diferența absolută a fost mică. Pacienții în vârstă de peste 75 de ani cu infarct miocardic anterior, care au fost observați inițial la mai puțin de 6 ore de la debutul simptomelor, au beneficiat cel mai mare de la alteplază. Infarctul miocardic acut sau accidentul vascular cerebral ischemic acut se tratează cu o perfuzie intravenoasă de alteplază pe o perioadă de 60 până la 90 de minute. Doza totală de alteplază variază de obicei de la 90

FIGURA 82-16 Structuri de domenii ale alteplazei, tenecteplazei, desmoteplazei și reteplazei. (Vezi, de asemenea, Figura 54-9.) Sunt ilustrate domeniile deget (F), factor de creștere epidermică (EGF), primul și al doilea kring (K1 și respectiv K2) și protează (P). Locul de glicozilare (Y) de pe K1 a fost re poziționat în tenecteplază pentru a-i da un timp de înjumătățire mai lung. În plus, o substituție de tetra-alanină în domeniul proteazei face tenecteplaza rezistentă la inhibarea PAI-1. Desmoteplaza diferă de alteplază și tenecteplază prin faptul că îi lipsește un domeniu K2. Reteplaza este o variantă trunchiată căreia îi lipsesc domeniile F, EGF și K1.

la 100 mg. Reacțiile alergice și hipotensiunea arterială sunt rare, iar alteplaza nu este imunogenă.

Tenecteplază

O variantă modificată genetic a t-PA, tenecteplaza a fost proiectată să aibă un timp de înjumătățire mai mare decât t-PA și să fie rezistentă la inactivare de către PAI-1.¹⁰⁵ Pentru a prelungi timpul de înjumătățire, un nou situs de glicozilare a fost adăugat la primul domeniu kring (Fig. 82-16). Deoarece adăugarea acestui lanț lateral suplimentar de carbohidrați a redus afinitatea fibrinei, situsul de glicozilare existent pe primul domeniu kring a fost îndepărtat. Pentru a face molecula rezistentă la inhibarea de către PAI-1, a fost introdusă o substituție de tetra-alanină la resturile 296 până la 299 din domeniul protează, regiunea responsabilă pentru interacțiunea t-PA cu PAI-1.

Tenecteplaza este mai specifică fibrinei decât t-PA. Deși ambii agenți se leagă de fibrină cu afinitate similară, afinitatea tenecteplazei pentru (DD)E este semnificativ mai mică decât cea a t-PA.¹⁰⁵ În consecință, (DD)E nu stimulează activarea sistemică a plasminogenului de către tenecteplază în aceeași măsură ca și t-PA. Ca rezultat, tenecteplaza produce mai puțină fibrinogenoliză decât t-PA.

Pentru fibrinoliza coronariană, tenecteplaza se administrează ca un singur bolus intravenos. Într-un studiu mare de fază III care a înrolat mai mult de 16.000 de pacienți, rata mortalității pe 30 de zile cu tenecteplază cu un singur bolus a fost similară cu cea cu t-PA cu doză accelerată. Deși ratele hemoragiei intracraniene au fost, de asemenea, similare cu ambele tratamente, pacienții cărora li s-a administrat tenecteplază au avut mai puține sângeri non-cerebrale și o nevoie redusă de transfuzii de sânge în comparație cu cei

tratați cu t-PA. Profilul de siguranță îmbunătățit al tenecteplazei reflectă probabil specificitatea sporită a fibrinei.

Reteplase

Un derivat recombinant de t-PA, reteplaza este o variantă cu un singur lanț care nu are degetul, factorul de creștere epidermic și primele domenii kringle (Fig. 82-16). Acest derivat trunchiat are o greutate moleculară de 39.000. Reteplaza leagă fibrina mai slab decât t-PA, deoarece îi lipsește domeniul degetelor. Deoarece este produs în *Escherichia coli*,

reteplaza nu este glicozilată; aceasta îi conferă un timp de înjumătățire plasmatică mai mare decât cel al t-PA. În consecință, reteplaza se administrează sub formă de două boluri intravenoase separate de 30 de minute. Studiile clinice au demonstrat că reteplaza este cel puțin la fel de eficientă ca streptokinaza pentru tratamentul infarctului miocardic acut,¹⁰⁶ dar nu este superioară t-PA.

Agenți fibrinolitici mai noi

Agenții fibrinolitici mai noi includ desmoteplaza (Fig. 82-16), o formă recombinată a activatorului plasminogenului de lungime completă izolată din saliva liliacului vampir,¹⁰⁷ și alfinepraza, o formă trunchiată a fibrolazei, o enzimă izolată din veninul șarpelui din sudul copperhead au fost studiate clinice. Desmoteplaza, care este mai specifică pentru fibrină decât t-PA, a fost investigată pentru tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut. Pacienții văzuți inițial la 3 până la 9 ore după debutul simptomelor au fost repartizați aleatoriu la una sau două doze de desmoteplază sau la placebo.¹⁰⁹ Ratele generale de răspuns au fost scăzute și nu au fost observate diferențe față de placebo. Mortalitatea a fost mai mare la brațele desmoteplazelor.

Alfinepraza este o metaloproteinază care degradează fibrina și fibrinogenul într-un mod independent de plasmină.¹¹⁰ În circulație, alfa₂-macroglobulina inhibă alfinepraza, astfel încât alfinepraza trebuie administrată printr-un cateter direct în tromb. În ciuda rezultatelor promițătoare de fază III, studiile¹¹⁰ ale alfineprazei pentru tratamentul ocluziei arteriale periferice sau pentru restabilirea fluxului în cateterele venoase centrale blocate au fost oprite din cauza lipsei de eficacitate. Rezultatele dezamăgitoare cu desmoteplază și alfineprază evidențiază provocările introducerii de noi medicamente fibrinolitice.

CONCLUZII ȘI DIRECȚII VITORIALE

Tromboza în artere sau vene reflectă o interacțiune complexă între peretele vasului, trombocite, sistemul de coagulare și căile fibrinolitice. Activarea coagulării declanșează, de asemenea, căi inflamatorii care pot contribui la trombogeneză. O mai bună înțelegere a biochimiei agregării trombocitelor și a coagulării sângelui și progresele în proiectarea medicamentelor bazate pe structură au identificat noi ținte și au determinat dezvoltarea de noi medicamente antitrombotice. Cu toate acestea, în ciuda acestor progrese, tulburările tromboembolice arteriale și venoase rămân o cauză majoră de morbiditate și mortalitate.

Continuă căutarea unor ținte mai bune și a unor medicamente antiplachetare, anticoagulante și fibrinolitice mai puternice, mai sigure sau mai convenabile.

Referințe

Mecanisme de bază ale trombozei și hemostazei

Owens AP, III, Mackman N: Surse de factor tisular care contribuie la tromboză după ruperea unei plăci de ateroscleroză. *Tromb Res* 129(Suppl 2):S30, 2012.

Mackman N: Noi perspective asupra mecanismelor trombozei venoase. *J Clin Invest* 122:2331, 2012.

Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S și colab.: Neutrofilele pozitive pentru factorul de țesut se leagă de peretele endotelial lezat și inițiază formarea de tromb. *Blood* 120:2133, 2012.

Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS și colab.: Capcanele extracelulare pentru neutrofile promovează tromboza venoasă profundă la șoareci. *J Thromb Haemost* 10:135, 2012.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al: Aspirina pentru prevenirea recurenței tromboembolismului venos. *N Engl J Med* 366:1959, 2012.

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K și colab.: Aspirină în doză mică pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent. *N Engl J Med* 367:1979, 2012.

Huttinger ZM, Milks MW, Nickoli MS și colab.: Ectonucleotide trifosfat difosfohidro-lază-1 (CD39) mediază rezistența la formarea de tromb arterial ocluziv după leziuni vasculare la șoareci. *Am J Pathol* 181:322, 2012.

Adams M: Tissue factor inhibitor pathway: Noi perspective asupra unui inhibitor vechi. *Semin Thromb Hemost* 38:129, 2012.

Griffin JH, Zickovic BV, Mosnier LO: Proteine C anticoagulant și căi citoprotectoare. *Int J Hematol* 95:333, 2012.

Rijken DC, Lijnen HR: Noi perspective asupra mecanismelor moleculare ale sistemului fibrinolitic. *J Thromb Haemost* 7:4, 2009.

Malara A, Balduini A: Producția și morfologia trombocitelor din sânge. *Thromb Res* 129:241, 2012.

Watson SP: Activarea trombocitelor de către proteinele matricei extracelulare în hemostază și tromboză. *Curr Pharm Des* 15:1358, 2009.

Lopez JA, del Conde I, Shrimpton CN: Receptori, plute și microvezicule în tromboză și inflamație. *J Thromb Haemost* 3:1737, 2005.

- Turner NA, Nolasco L, Ruggeri ZM, Moake JL: Celula endotelială ADAMTS-13 și VWF: producție, eliberare și clivaj string VWF. *Blood* 114:5102, 2009.
- Sadler JE: Asamblarea și secreția factorului von Willebrand. *J Thromb Haemost* 7 (Suppl 1):24, 2009.
- Nakahata NL: Tromboxan A2: Fiziologie/patofiziologie, transducția semnalului celular și farmacologie. *Pharmacol Ther* 118:18, 2008.
- Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JI și colab.: Receptorii cuplați cu proteine G ca ținte de semnalizare pentru terapia antiplachetă. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:449, 2009.
- Tello-Montoliu A, Jover E, Rivera J, et al: Noi perspective în terapia antiplachetă. *Curr Med Chem* 19:406, 2012.
- Tello-Monoliu A, Tomasello SD, Ueno M, et al: Terapia antiplachetă: antagoniști ai receptorilor de trombina. *Br J Clin Pharmacol* 72:658, 2011.
- Mann KG: Generarea de trombină în controlul hemoragiei și ocluzia vasculară. *Circulație* 124:225, 2011.
- Andriantsitohaina R, Gaceb A, Vergori L, et al: Microparticules as regulators of cardiovascular inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 22:88, 2012.
- Shah K, Bayoumi R, Banerjee Y: Anticoagulante proteice care vizează complexul factorului VIIa-factor tisular: o revizuire cuprinzătoare. *Hematologie* 18:1, 2013.
- Vogler EA, Siedecki CA: Activarea de contact a coagulării sânge-plasmei. *Biomaterials* 30:1857, 2009.
- Woodruff RS, Sullenger B, Becker RC: Multe fețe ale căii de contact și rolul lor în tromboză. *J Thromb Thrombolysis* 32:9, 2011.
- Butenas S, Undas A, Gissel MT și colab: Factorul XIa și activitatea factorului tisular la pacienții cu boală coronariană. *Thromb Haemost* 99:142, 2008.
- Colucci M, Semeraro N: Inhibitor de fibrinoliză activabil cu trombină: La legătura dintre fibrinoliză și inflamație. *Thromb Res* 129:314, 2012.
- Angelin B: Cincizeci de ani de lipoproteină (a) — Turneul magic al misterului continuă. *J Intern Med* 273:3, 2013.
- Godier A, Hunt BJ: Receptorii de plasminogen și rolul lor în patogeneza bolilor inflamatorii, autoimune și maligne. *J Thromb Haemost* 11:26, 2013.
- Tang EH, Vanhoutte PM: Prostanoizi și specii reactive de oxigen: jucători de echipă în contracții dependente de endoteliu. *Pharmacol Ther* 122:140, 2009.

Zhang C: Rolul citokinelor inflamatorii în disfuncția endotelială. Basic Res Cardiol 103:398, 2008.

Kaplan ZS, Jackson SP: Rolul trombocitelor în aterotromboză. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2011:51, 2011.

Jenkins PV, Rawley O, Smith OP și colab: Niveluri crescute de factor VIII și risc de tromboză venoasă. Br J Haematol 157:653, 2012.

Simioni P, Morboeuf O, Tognin G și colab.: Nivelurile receptorului de proteină C endotelială solubilă (sEPCR) și tromboembolismul venos la purtătorii a două variante disfuncționale de proteină C. Thromb Res 117:523, 2006.

Beneczky Z, Muszbek L: Factorul XIII și tromboembolismul venos. Semin Thromb Hemost 37:305, 2011.

Horsted F, West J, Grainge MJ: Riscul de tromboembolism venos la pacienții cu cancer: o revizuire sistematică și meta-analiză. PLoS Med 9:e1001275, 2012.

Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N: Rolul factorului de țesut în cancer. J Clin Oncol 27:4834, 2009.

Agenți antiplachetari

Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, și colab.: Medicamente antiplachetare: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, Ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 141:e89S, 2012.

DeBerardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al: Asociația utilizatorilor de aspirină cu sângerare majoră la pacienții cu și fără diabet. JAMA 307:2286, 2012.

Chang JE, White A, Simon RA, et al: Aspirin-exacerbated respiratory disease: Burden of disease. Allergy Asthma Proc 33:117, 2012.

Linden MD, Tran H, Woods R și colab: Reactivitate mare a trombocitelor și rezistență la terapia antiplachetă. Semin Thromb Hemost 38:200, 2012.

Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al: Drug resistance and pseudoresistance: O consecință neintenționată a aspirinei de acoperire enterică. Circulație 127:377, 2013.

Wallentin L, Varenhorst C, James S, și colab.: Prasugrel realizează o inhibare plachetară mediată de receptorul P2Y12 mai mare și mai rapidă decât clopidogrel datorită generării mai eficiente a metabolitului său activ la pacienții tratați cu aspirină cu boală coronariană. Eur Heart J 29:21, 2008.

Holmes DR, Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al: Combinarea terapiilor antiplachetare și anticoagulante. J Am Clin Oncol 54:95, 2009.

Cooke GE, Goldschmidt-Clermont PJ: Siguranța și eficacitatea aspirinei și clopidogrelului ca tratament combinat la pacienții cu boală coronariană. *Expert Opin Drug Saf* 5:815, 2006.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, și colab: Aspirina și clopidogrel în comparație cu clopidogrel în monoterapie după un accident vascular cerebral ischemic recent sau un atac ischemic tranzitoriu la pacienții cu risc ridicat (MATCH): studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet* 364:331, 2004.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel și aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice. *N Engl J Med* 354:1706, 2006.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; pentru investigatorii TRITON-TIMI 38: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. *N Engl J Med* 357:2001, 2007.

Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C: Rezistența la clopidogrel: o revizuire a dovezilor. *J Am Coll Cardiol* 45:1157, 2005.

Hulot JS, Bura A, Villard E și colab.: polimorfismul cu pierdere a funcției citocromului P450 2C19 este un determinant major al răspunsului la clopidogrel la subiecții sănătoși. *Blood* 108:2244, 2006.

Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E și colab.: Contribuția variațiilor secvenței genelor ale enzimei citocromului hepatic P450 3A4 la variabilitatea răspunsului individual la clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1895, 2006.

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al; Registrul francez al infarctului miocardic cu supradenivelare și fără supradenivelare ST (FAST-MI) Investigatori: determinanți genetici ai răspunsului la clopidogrel și evenimente cardiovasculare. *N Engl J Med* 360:363, 2009.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab: Polimorfismele citocromului p-450 și răspunsul la clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354, 2009.

Mega JL, Simon T, Collet JP și colab.: Genotip CYP2C19 cu funcție redusă și risc de rezultate clinice adverse în rândul pacienților tratați cu clopidogrel predominant pentru PCI: O metaanaliză. *JAMA* 304:1821, 2010.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab: Variante genetice în ABCB1 și CYP2C19 și rezultate cardiovasculare după tratamentul cu clopidogrel și prasugrel. *Lancet* 376:1312, 2010.

O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al: Efectul farmacodinamic și eficacitatea clinică a clopidogrelului și prasugrelului cu sau fără un inhibitor al pompei de protoni: o analiză a două studii randomizate. *Lancet* 374:989, 2009.

Malmstrom RE, Ostergren J, Jorgensen L, și colab: Influența tratamentului cu statine asupra inhibării trombocitelor de către clopidogrel - o comparație randomizată a co-tratamentului cu rosuvastatină, atorvastatină și simvastatină. *J Intern Med* 266:457, 2009.

Michelson AD: Testarea funcției trombocitelor în bolile cardiovasculare. *Circulație* 119:e489,

2004.

Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al: Reactivitatea trombocitelor și rezultatele cardiovasculare după intervenția coronariană percutanată: O analiză dependentă de timp a răspunsului de măsurare cu un test P2Y12 Verificați acum: Impactul asupra trombozei și siguranței (GRAVITAS). *Circulație* 124:1132, 2011.

Collet JP, Cuisset T, Range G și colab.: Monitorizare la pat pentru ajustarea terapiei antiplachetare pentru stentarea coronariană. *N Engl J Med* 367:2100, 2012.

Grupul de studiu ESPRIT, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al: Aspirina plus dipiridamol versus aspirina singura după ischemia cerebrală de origine arterială (ESPRIT): studiu controlat randomizat. *Lancet* 367:1665, 2006.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S și colab.: Aspirina și dipiridamol cu eliberare prelungită versus clopidogrel pentru accident vascular cerebral recurent. *N Engl J Med* 359:1238, 2008.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel în pacienți cu sindrom coronarian acut. *N Engl J Med* 361:1045, 2009.

Rossi ML, Zavalloni D: Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa trombocitelor (GPIIb/IIIa): justificarea utilizării lor în cardiologia clinică. *Mini Rev Med Chem* 4:703, 2004.

Aster RH: trombocitopenie imună cauzată de inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa. *Cufăr* 127:53S, 2005.

Harrington RA, Becker RC, Cannon CP și colab.: Terapie antitrombotică pentru sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al medicilor în piept (ediția a 8-a). *Cufă* 133:670S, 2008.

Goodman SG, Menon V, Cannon CP și colab.: Infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ed. a 8-a). *Cufă* 133:708S, 2008.

Bhatt DL, Lincoff MA, Gibson CM și colab.: Blocarea trombocitelor intravenoase cu cangrelor în timpul PCI. *N Engl J Med* 361:2330, 2009.

Harrington RA, Stone GW, McNulty S și colab.: Inhibarea trombocitelor cu cangrelor la pacienții supuși PCI. *N Engl J Med* 361:2318, 2009.

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al: Vorapaxar în prevenirea secundară a evenimentelor atero-trombotice. *N Engl J Med* 366:1404, 2012.

Weitz JI: Noi anticoagulanți orali în dezvoltare. *Thromb Haemost* 103:62, 2010.

Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR și colab: Focar de reacții adverse asociate cu heparină contaminată. N Engl J Med 359:2674, 2008.

Anticoagulante

Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI și colab.: Anticoagulante parenterale: Terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, Ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept. Cufă 141:e24S, 2012.

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN: Complicații hemoragice ale tratamentului anticoagulant și trombolitic: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ediția a 8-a). Cufăr 133:257S, 2008.

Jaax ME, Greinacher A: Managementul trombocitopeniei induse de heparină. Expert Opin Pharmacother 13:987, 2012.

Warkentin TE, Linkins LA: Imunotestele nu sunt create egale. J Thromb Haemost 7:1256, 2009.

Buller HR, Davidson BL, Decousus H și colab.: Fondaparinux sau enoxaparină pentru tratamentul inițial al trombozei venoase profunde simptomatice: un studiu randomizat. Ann Intern Med 140:867, 2004.

Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW: Heparină cu greutate moleculară mică în comparație cu heparina nefracționată intravenoasă pentru tratamentul emboliei pulmonare: O meta-analiză a studiilor randomizate, controlate. Ann Intern Med 140:175, 2004.

A cincea organizație pentru evaluarea strategiilor în sindroamele ischemice acute Investigatorii, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S și colab.: Comparație între fondaparinux și enoxaparină în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 354:1464, 2006.

Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ și colab.: Anticorpi anti-factor 4/heparină antiplachetare la pacienții cu chirurgie ortopedică care primesc profilaxie antitrombotică cu fondaparinux sau enoxaparină. Blood 106:3791, 2005.

Ansell J, Hirsh J, Hylek E și colab: Farmacologia și managementul antagoniștilor vitaminei K: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al medicilor în piept (ediția a 8-a). Cufăr 133:160S, 2008.

Sanderson S, Emery J, Higgins J: variante ale genei CYP2C9; doza de medicament și riscul de sângerare la pacienții tratați cu warfarină: o revizuire sistematică și meta-analiză HuGenet. Genet Med 7:97,

2005.

Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al: Impactul polimorfismului genetic CYP2C9 și VKORC1 și caracteristicile pacientului asupra cerințelor de doză de warfarină: Propunere pentru un nou regim de dozare. *Blood* 106:2329, 2005.

Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, et al: Asocierea dozei de warfarină cu genele implicate în acțiunea și metabolismul acesteia. *Hum Genet* 121:23, 2007.

McClain M, Palomaki GE, Piper M, et al: O revizuire rapidă ACCE a testării alelelor CYP2C9 și VKORC1 pentru a informa dozarea de warfarină la adulții cu risc crescut de evenimente trombotice și pentru a evita sângerările grave. *Genet Med* 10:89, 2008.

Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF: Efectele haplotipurilor VKORC1 asupra reglării transcripționale și a dozei de warfarină. *N Engl J Med* 352:2285, 2005.

Kimmel SE, French B, Kasner SE și colab., pentru anchetatorii COAG: Un algoritm farmacogenetic versus un algoritm clinic pentru dozarea warfarinei. *N Engl J Med* 369:2283, 2013.

Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, pentru Grupul EU-PACT: Un studiu randomizat de dozare a warfarinei ghidată de genotip. *N Engl J Med* 369:2294, 2013.

Zineh I, Pacanowski M, Woodcock J: Farmacogenetică și dozarea cumarinei - recalibrarea așteptărilor. *N Engl J Med* 369:2273, 2013.

International Warfarin Pharmacogenetics Consortium: Estimarea dozei de warfarină cu date clinice și farmacogenetice. *N Engl J Med* 360:753, 2009.

Schulman S, Parpia S, Stewart C și colab.: Evaluarea dozei de warfarină la fiecare 4 săptămâni față de fiecare 12 săptămâni la pacienții cu rapoarte internaționale normalizate stabile: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* 155:653, 2011.

Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J și colab.: O comparație a două intensități de warfarină pentru prevenirea trombozei recurente la pacienții cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici. *N Engl J Med* 349:1133, 2003.

Agnelli G, Buller HR, Cohen A și colab.: Apixaban oral pentru tratamentul tromboembolismului venos acut. *N Engl J Med* 369:799, 2013.

Agnelli G, Buller HR, Cohen A și colab.: Apixaban pentru tratamentul prelungit al tromboembolismului venos. *N Engl J Med* 368:699, 2013.

Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al: Un studiu clinic randomizat de warfarină de mare intensitate vs terapia antitrombotică convențională pentru prevenirea trombozei recurente la pacienții cu sindrom antifosfolipidic (WAPS). *J Thromb Haemost* 3:848, 2005.

Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI: Evaluarea de laborator a efectelor anticoagulante ale următoarei generații de anticoagulante orale. *J Thromb Haemost* 11:245, 2013.

Southworth MR, Reichman ME, Unger EF: Dabigatran și rapoarte de sângerare după punerea pe piață. N Engl J Med 368:1272, 2013.

Hart RG, Diener HC, Yang S și colab.: Hemoragia intracraniană la pacienții cu fibrilație atrială în timpul anticoagulării cu warfarină sau dabigatran: studiul RE-LY. Stroke 43:1511, 2012.

Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al: Un antidot specific pentru dabigatran: Caracterizare funcțională și structurală. Blood 121:3554, 2013.

Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al: Un antidot specific pentru inversarea anticoagulării prin inhibitori direcți și indirecti ai factorului de coagulare Xa. Nat Med 19:446, 2013.

Medicamente fibrinolitice

Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW: Managementul periprocedural și abordarea sângerării la pacienții care iau dabigatran. Circulație 126:2428, 2012.

Longstaff C, William S, Thelwell C: Legarea fibrinei și reglarea activatorilor de plasminogen în timpul terapiei trombolitice. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 6:212, 2008.

Bell WR, Jr: Evaluarea agenților trombolitici. Drugs 54:11, 1997.

Vincenza Carriero M, Franco P, Vocca I și colab: Structura, funcția și antagoniștii activatorilor de plasminogen de tip urokinază. Front Biosci 14:3782, 2009.

Schaefer AV, Leslie BA, Rischke JA, și colab.: Încorporarea fragmentului X în cheaguri de fibrină îi face mai susceptibili la liza de către plasmină. Biochemistry 45:4257, 2006.

Melandri G, Vagnarelli F, Calabrese D și colab: Revizuirea tenecteplazei (TNKase) în tratamentul infarctului miocardic acut. Vasc Health Risk Manag 5:249, 2009.

Simpson D, Siddiqui MA, Scott LJ, Hilleman DE: În centrul atenției reteplazei în tulburările ocluzive trombotice. Biodrugs 21:65, 2007.

Paciaroni M, Medeiros E, Bogousslavsky J: Desmoteplase. Expert Opin Biol Ther 9:773, 2009.

Deitcher SR, Funk WD, Buchanan J, et al: Alfimeprase: A roman recombinant direct-acting fibrinolitic. Expert Opin Biol Ther 6:1361, 2006.

Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, și colab: Desmoteplază intravenoasă la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut selectați prin imagistica ponderată cu perfuzie-difuzie RMN sau CT de perfuzie (DIAS-2): un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet Neurol 8:141, 2009.

Moll S, Kenyon P, Bertolli L și colab.: Studiu de fază II al alfimeprazei, un agent de degradare a fibrinei cu acțiune nouă, pentru dispozitivele de acces venos central ocluzate. J Clin Oncol 24:3056, 2006.

Febră reumatică

Bongani M. Mayosi

PATOGENEZĂ, 1834

Agentul, 1834

Gazda, 1835

Mediul, 1936

CARACTERISTICI CLINICE, 1836

Artrita, 1836

Cardita, 1837

Sydenham Coreea, 1837

Noduli subcutanați, 1838

Eritem marginal, 1838

Alte manifestări, 1838

DIAGNOSTIC, 1838

TRATAMENT, 1839

PREVENIRE, 1840

Prevenirea primordială, 1840

Prevenție primară, 1840

Prevenirea secundară, 1840

PERSPECTIVE FUTURE, 1841

Febra reumatică este cauza principală a bolilor cardiace dobândite la copii și adulți tineri din întreaga lume. Inițiată de o infecție faringiană cu streptococ beta-hemolitic (GAS) de grup A și după o perioadă de latentă de aproximativ 2 până la 3 săptămâni, boala se caracterizează prin inflamație acută a inimii, articulațiilor, pielii, țesutului subcutanat și a sistemului nervos central. Din punct de vedere patologic, procesul inflamator provoacă deteriorarea fibrilelor de collagen și a substanței fundamentale a țesutului conjunctiv (adică, degenerarea fibrinoidă) și astfel febra reumatică este clasificată ca o boală a țesutului conjunctiv sau collagen-vasculară.

Efectul distructiv asupra valvelor cardiace este cel care duce la sechelele cronice ale bolii (adică, boala cardiacă reumatică), cu tulburări hemodinamice grave care provoacă insuficiență cardiacă, precum și alte complicații precum stoke și endocardita infecțioasă. Referindu-se la artrita trecătoare și cardita dăunătoare caracteristice febrei reumatice, medicul francez Ernst-Charles Lasegue a spus în 1884: „Patologii știu de mult că febra reumatică linge articulațiile, dar mușcă inima”.

EPIDEMIOLOGIE

Povara febrei reumatice și a bolii reumatismale de inimă a fost caracterizată de cel puțin patru modele în schimbare în ultimii 150 de ani (Fig. 83-1). Primul model reprezintă scăderea preantibiotică a incidenței febrei reumatice care este tipică țărilor industrializate (curba A, Fig. 83-1). De exemplu, în Statele Unite incidența la 100.000 era de 100 la începutul secolului al XX-lea, de 45 până la 65 între 1935 și 1960, iar în prezent este estimată la mai puțin de 10 cazuri la 100.000). standarde socioeconomice, locuințe mai puțin supraaglomerate și acces îmbunătățit la îngrijiri medicale.

Al doilea model se caracterizează printr-o incidență persistentă ridicată a febrei reumatice în regiunile în curs de dezvoltare care nu au programe naționale cuprinzătoare de prevenire primară și secundară (curba B, Fig. 83-1). Incidența febrei reumatismale la copiii maori este de 59 la 100.000 pe an, în comparație cu 1,1 la 100.000 în comunitatea non-maori din Noua Zeelandă.² Acest model hiperendemic de febră reumatică afectează cea mai mare parte a populației lumii care trăiește în Africa, Orientul Mijlociu și Orientul Mijlociu, comunitățile indigene din Asia de Sud, Asia, Orientul Mijlociu și indigene din Asia³, Asia de Est.

În al treilea rând, unele țări în curs de dezvoltare, cum ar fi Cuba, Costa Rica și insulele franceze Martinica și Guadelupe, au înregistrat o scădere a incidenței febrei reumatice în urma implementării unor programe cuprinzătoare de sănătate publică pentru prevenirea

primară și secundară a febrei reumatice (curba C, Fig. 83-1).⁴ În schimb, țările africane care nu au implementat programe tematice de prevenire a febrei reumatice continuă să experimenteze febra reumatismale și bolile de inimă reumatismale.⁵

Focare de febră reumatică au fost raportate în comunitățile bogate din Statele Unite și Italia.⁶ Tranziția epidemiologică din fosta Uniune Sovietică a fost asociată nu numai cu o creștere a ratei mortalității cauzate de boli aterosclerotice și traume în Rusia, ci și cu o reparație susținută a febrei reumatice și a bolilor reumatismale de inimă în Asia Centrală, la același nivel cu incidența febrilă în Asia centrală. cele din Japonia la mijlocul anilor 1970, dar au crescut brusc în perioada post-sovietică până la niveluri asociate cu țările în curs de dezvoltare (curba D, Fig. 83-1). În țările în curs de dezvoltare, Kârgâzstanul are probabil cea mai mare incidență a febrei reumatice și a bolilor de inimă reumatismale - aproximativ 543 la 100.000 de locuitori pe an - câștigând astfel republicilor din Asia Centrală distincția dubioasă de a fi „punctul fierbinte” al febrei reumatice din lume. Revenirea febrei reumatice în fostele republici sovietice poate reflecta slăbirea sistemului de asistență medicală primară și criza economică din perioada post-sovietică (vezi Tulchinsky și colegii în Lista de lectură clasică).

PATOGENEZĂ

Febra reumatică este o boală multifactorială care urmează faringitei GAS (agentul) la un individ susceptibil (gazda) care trăiește în condiții sociale defavorizate (mediul). Teoria mimetismului molecular susține că faringita GAS declanșează un răspuns autoimun la epitopii din organism care reacționează încrucișat cu epitopi similari din inimă, creier, articulații și piele, iar episoadele repetate de febră reumatică duc la boală reumatică a inimii (Fig. 83-2).⁸

Agentul

Observațiile epidemiologice și imunologice împreună cu efectul preventiv al tratamentului cu antibiotice al faringitei demonstrat în studiile clinice susțin puternic rolul cauzator al faringitei GAS netratate în febra reumatică. Cu toate acestea, un raport de febră reumatică în urma infecției cu streptococ și prevalența ridicată a piodermiei cu o relativă raritate a faringitei streptococice în comunitățile aborigene din Australasia cu o incidență mare a febrei reumatice a ridicat semne de întrebare cu privire la legătura dintre infecția cutanată streptococică și tratamentul antibiotic eficient pentru febra reumatică¹⁰. febră, în situațiile de faringită GAS epidemică netratată, boala se dezvoltă la până la 3% dintre pacienți.¹¹

Cunningham a revizuit ipoteza mimetismului molecular în patogeniza febrei reumatice.⁹ Există dovezi că pacienții cu boală de inimă reumatică au autoanticorpi reactivi încrucișați care vizează epitopul dominant GAS al carbohidraților N-acetil-beta-D-glucozamină grupului A (GlcNAc), precum și membrana laminică a valvei laminare și a membranei laminare a inimii. celule T în periferie

sângele și valvele cardiace ale pacienților cu boală cardiacă reumatică au reacții încrucișate cu proteina M streptococică și miozina cardiacă. Mai mult, autoanticorpi împotriva epitopului de carbohidrați GAS GlcNAc și miozina cardiacă apar în timpul progresiei bolii reumatismale de inimă. În plus, se pot forma autoanticorpi împotriva colagenului care nu sunt reactivi încrucișați din cauza eliberării de colagen din valvele deteriorate.

Ipoteza celor două lovituri pentru inițierea bolii propune că atacul endoteliului valvular de către anticorp facilitează extravazarea celulelor T prin epiteliul activat în țesutul valvei și, prin urmare, duce la formarea nodulilor granulomatoși numiți corpi Aschoff care sunt caracteristici miocarditei reumatice. Zona de necroză centrală este înconjurată de un inel de histiocite pline numite celule Anitchkov (Fig. 83-3). Acești noduli au fost descoperiți în mod independent de Ludwig Aschoff și Paul Rudolf Geipel și, din acest motiv, sunt numiți ocazional corpuri Aschoff-Geipel.

În coreea Sydenham, anticorpii monoclonali umani derivați de la pacienții cu boală vizează GlcNAc, gangliozi și receptori de dopamină găsiți pe suprafața celulelor neuronale din creier. Anticorpii monoclonali umani și autoanticorpii din coreea Sydenham activează protein kinaza II dependentă de calciu/calmodulină (CaMKII) în celulele neuronale și recunosc tubulina, biomarkerul proteinei intracelulare. Prin urmare, tema mimetismului molecular în febra reumatică este caracterizată prin recunoașterea antigenelor biomarker intracelulare țintite (de exemplu, miozina cardiacă și tubulina cerebrală) în timp ce ținteste antigenele membranei extracelulare (adică, laminina de pe suprafața endotelială a valvei sau receptori de lizogangliozi și dopamină din creier).

Gazda

Mai multe linii de dovezi epidemiologice susțin rolul factorilor ereditari în susceptibilitatea la febra reumatică. În primul rând, incidența cumulativă pe parcursul vieții a febrei reumatice în populațiile expuse la infecția reumatogenă cu GAS este constantă la 3% până la 6%, indiferent de geografie sau etnie.¹² Acest lucru sugerează că proporția de indivizi susceptibili este aceeași în toate populațiile continentale ale lumii.¹³ În al doilea rând, agregarea familială a reumatismului a fost descrisă de febra reumatică¹⁹¹⁸. Cheadle a raportat că șansa ca o persoană cu antecedente familiale de febră reumatică să dobândească boala este „de aproape 5 ori mai mare decât cea a unui individ care nu are o astfel de pată ereditară.” Agregarea familială a bolii reumatismale de inimă a fost susținută de un studiu asupra copiilor crescuți separat de părinții cu boală reumatică a inimii; astfel de copii au avut un risc relativ de dezvoltare 2.93 pentru apariția bolii reumatismale. copiii ai căror părinți nu aveau boală reumatică a inimii.¹³ În cele din urmă, un studiu pe 435 de perechi de gemeni monoziagoți a arătat că riscul de febră reumatică la un geamăn când celălalt geamăn a avut anterior febră reumatică este crescut de peste șase ori în comparație cu cel al gemenilor dizigoți. Heritabilitatea febrei reumatice este de 60%, ceea ce evidențiază importanța eredității ca factor major de susceptibilitate pentru boală.¹⁴

Au fost efectuate numeroase studii pentru a căuta factori specifici de susceptibilitate genetică în febra reumatică.¹⁵ Mai multe gene care controlează răspunsul imun adaptativ (de exemplu, alelele HLA clasa II și

antigenul limfocitar al celulelor T citotoxice 4), răspunsul imun înăscut (de exemplu, ficolina 2, lectina de legare a manozei 2, receptorul pentru fragmentele Fc ale imunoglobulinei G și receptorul toll-like 2), genele citokinelor (de exemplu, factorul de necroză tumorală-alfa, factorul de creștere transformator-beta-beta și receptorul intercelulă-beta-10, interleukin A10, B-10). aloantigenele au fost implicate în dezvoltarea bolii. Deși s-au găsit asocieri semnificative între factorii genetici și febra reumatică, rezultatele studiului fie sunt în conflict între ele, fie nu au fost replicate.¹³ Prin urmare, în prezent, nu este posibil să se prezică indivizii cu risc de apariție a febrei reumatice în urma unui episod de faringită streptococică netratată.

Mediul

Este bine cunoscut faptul că febra reumatică este în general asociată cu un statut socio-economic scăzut. Incidența febrei reumatice a scăzut constant în țările industrializate încă de la mijlocul secolului al XIX-lea, independent de apariția penicilinei, posibil din cauza aglomerării mai puține, a îmbunătățirii condițiilor de locuit și de nutriție, a nivelurilor mai ridicate de angajare a părinților și a unui acces mai bun la îngrijirea sănătății (curba A, Fig. 83-1). În Noua Zeelandă, riscul de febră reumatică a fost legat de niveluri ridicate de deprivare bazate pe venitul gospodăriei, accesul la telefon și mașină, nivelul de educație și locuință.¹⁶ Impactul gradientului social a fost ilustrat și în Uganda, unde riscul crescut de boală reumatică a inimii este asociat cu supraaglomerarea și șomaj. Mai mult, a existat o interacțiune între supraaglomerare și distanța față de cel mai apropiat centru de sănătate, sugerând astfel că efectul supraaglomerării asupra riscului de apariție a bolii reumatismale crește cu fiecare creștere a kilometrului față de cel mai apropiat centru de sănătate¹⁷.

CARACTERISTICI CLINICE Sand 9 ani. În țările în curs de dezvoltare precum Arabia Saudită și India, stenoza mitrală juvenilă poate apărea la vârsta de 3 până la 5 ani.¹⁹ Prevalența diferitelor caracteristici clinice variază în diferite studii, în funcție de faptul dacă pacienții sunt studiați prospectiv sau retrospectiv. Boala începe de obicei cu o febră mare, dar la unii pacienți febra poate fi de grad scăzut sau absentă. Cel mai frecvent dintre criteriile majore este poliartrita, care apare la două treimi până la trei sferturi dintre pacienți, urmată de cardită și coree.

Artrită

Afectarea articulațiilor este mai frecventă (aproape 100%) și mai severă la adulții tineri decât la adolescenți (82%) și copii (66%).²⁰ Durerea articulară este de obicei descrisă ca migratoare, ceea ce se referă la implicarea secvențială a articulațiilor, cu inflamația rezolvându-se într-o articulație și apoi începând cu alta. Uneori, implicarea articulară poate fi mai degrabă aditivă decât migratoare, cu implicarea simultană a mai multor articulații. La pacienții netratați numărul de articulații implicate poate varia de la 6 la 16,²⁰

Articulația afectată poate fi inflamată doar pentru câteva zile până la o săptămână înainte ca inflamația să dispară. La aproximativ două treimi dintre pacienți, poliartrita este severă timp de aproximativ o săptămână și poate dura încă 1 până la 2 săptămâni în restul înainte de a se rezolva complet. Dacă umflarea articulațiilor persistă după 4 săptămâni, este necesar să se ia în considerare și alte afecțiuni precum artrita idiopatică juvenilă sau lupusul eritematos sistemic.²⁰

La debutul bolii, afectarea articulației este asimetrică, membrele inferioare fiind în general afectate inițial înainte de a se extinde la membrele superioare. Monartrita a fost raportată la 17% până la 25% dintre pacienți.²¹ Cel mai frecvent sunt afectate articulațiile mari, cum ar fi genunchii, gleznele, coatele și încheieturile mâinii. Șoldul, umărul și articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor sunt implicate mai rar. Analiza lichidului sinovial a arătat prezența lichidului inflamator steril. Poate exista o reducere a componentelor complementului C1q, C3 și C4, sugerând astfel consumul acestora de către complexe imune. Radiografiile pot prezenta caracteristici ale unui revarsat articular, dar nu sunt observate alte anomalii.²⁰

Artrita sau artropatia Jaccoud (sau artropatia cronică post-reumatică) este o manifestare rară a febrei reumatice caracterizată prin deformări ale degetelor de la mâini și de la picioare (Fig. 83-4). Afecțiunea poate apărea după atacuri repetate de febră reumatică și rezultă din inflamația recurentă a capsulei articulare fibroase. Există deviația cubitală a degetelor, în special a degetelor al patrulea și al cincilea, flexia articulațiilor metacarpofalangiene și hiperextensia articulațiilor interfalangiene proximale (adică, deformarea gâtului de lebădă). Mâna este de obicei nedureroasă, fără semne de inflamație. Deformările sunt în general corectabile, dar pot deveni fixate în etapele ulterioare. Nu se observă eroziuni adevărate pe radiografii, iar factorul reumatoid este de obicei negativ. O formă similară de artropatie este întâlnită la pacienții cu lupus eritematos sistemic.²⁰

Artrita reumatică răspunde prompt la antiinflamatoarele nesteroidiene și astfel constatarea clasică a poliartritei migratoare poate fi rar în locurile în care automedicația cu antiinflamatoare sau prescrierea acestora fără a lua în considerare diagnosticul este frecventă. Scăderea aparentă a incidenței febrei reumatice în unele țări în curs de dezvoltare poate fi legată de utilizarea nediscriminatorie a antiinflamatoarelor nesteroidiene fără a se lua în considerare un diagnostic de febră reumatică.²² Diagnosticul diferențial al artritei poliarticulare la copii și adolescenți include artrita reactivă poststreptococică, alte boli autoimune, artrite septice, litirite, boli septice, lipite, etc. limfom/leucemie, artropatie virală și siclemie.

Artrita reactivă poststreptococică este diagnosticată la pacienții care au o artrită care nu este tipică febrei reumatice, dar care au dovezi de infecție streptococică recentă. Se spune că această afecțiune se dezvoltă după o perioadă de latentă mai scurtă decât se întâmplă în cazul febrei reumatice, răspunde mai puțin la antiinflamatorii și poate fi asociată cu manifestări renale; dovezile de cardită nu se observă de obicei. Distincția dintre artrita reactivă poststreptococică și febra reumatică este neclară și mulți ar recomanda ca un diagnostic de artrită reactivă poststreptococică să nu fie pus la populațiile în care febra reumatică este frecventă. Chiar dacă diagnosticul este luat în considerare, este oportun să se

ofere o perioadă de profilaxie secundară penicilină ca în cazul episoadelor de reumatismă acută la astfel de populații.²³

Cardita

Cardita este cea mai gravă manifestare a febrei reumatice prin faptul că poate duce la o boală reumatică cronică a inimii, cu complicații asociate de fibrilație atrială, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, endocardită infecțioasă și deces. În unele cazuri cardita poate fi asimptomatică și este detectată în timpul examinării clinice a unui pacient cu artrită sau coree. Incidența carditei în timpul atacului inițial de febră reumatică variază de la 40% la 91%, în funcție de selecția pacienților și dacă diagnosticul este pus prin evaluare clinică singură sau combinată cu ecocardiografie²³.

Incidența carditei care complică febra reumatică variază în funcție de vârsta pacientului. Este raportată la 90% până la 92% dintre copiii sub 3 ani, la 50% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 ani, la 32% dintre adolescenții cu vârsta cuprinsă între 14 și 17 ani și doar la 15% dintre adulți cu un prim atac de febră reumatică²⁰. Într-un raport al unui focar din Utah din Statele Unite de către Veasy și coautori, 91% au avut cardită atunci când examenul clinic a fost combinat cu ecocardiografia (vezi Lista de lectură clasică).

Simptomele și semnele carditei depind de dacă sunt implicate pericardul, miocardul sau valvele cardiace. Diagnosticul clinic al carditei se bazează pe detectarea unui suflu organic care nu a fost prezent anterior (pentru a indica endocardita), prezența unei frecări pericardice sau semne de efuziune pericardică (pentru a indica pericardita) sau prezența cardiomegaliei sau a insuficienței cardiace congestive (pentru a indica miocardita).

Miocardita în absența valvulitei este puțin probabil să fie de origine reumatică. Ar trebui să fie însoțită de un suflu apical sistolic sau bazal diastolic. Cardiomegalia și insuficiența cardiacă congestivă se pot dezvolta la pacienții cu miocardită și pot fi severe și pun viața în pericol. Leziunile miocardice se pot manifesta prin modificări electrocardiografice, care includ diferite grade de bloc cardiac. Pacienții cu bloc cardiac de gradul I sunt de obicei asimptomatici. Pacienții cu bloc cardiac de gradul doi și trei pot fi simptomatici și necesită un stimulator cardiac dacă se dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă.²⁰ Insuficiența cardiacă congestivă poate fi cauzată de miocardită sau de implicarea severă a uneia sau mai multor valve cardiace. Apare în 5% până la 10% din episoadele inițiale și este mai frecventă în timpul recidivelor de febră reumatică.

Pericardita este asociată cu dureri toracice anterioare, iar la examenul clinic poate fi detectată o frecare pericardică. Pericardita poate fi detectată clinic la aproximativ 10% dintre pacienți. Revărsatul pericardic poate fi uneori mare, dar tamponarea cardiacă este rară și nu apare pericardita constrictivă.

Cea mai frecventă leziune valvulară este regurgitarea mitrală care provoacă un suflu pansistolic apical. Regurgitarea aortică apare mai rar. Leziunile stenotice sunt mai puțin frecvente în stadiile incipiente ale bolii, dar un suflu tranzitoriu apical mijloc-diastolic (Carey-Coombs) poate să apară în asociere cu suflu de regurgitare mitrală. La pacienții cu

antecedente de boală reumatică a inimii, o modificare a caracterului suflului sau apariția unui nou suflu va indica prezența carditei reumatice acute.

Deoarece ecocardiografia este mai sensibilă și mai specifică decât auscultarea cardiacă pentru depistarea carditei reumatice acute, se recomandă ca toți pacienții cu febră reumatică suspectată sau certă să fie supuși ecocardiografiei.²⁴ Criteriile ecocardiografice minime ale Federației Mondiale a Inimii pentru diagnosticul insuficienței patologice secundare reumatismale sunt outline valvulare⁸³⁻¹ de table. ecocardiografia portabilă a crescut disponibilitatea ecografiei cardiace pentru mulți oameni din țările în curs de dezvoltare, ceea ce a dus la utilizarea din ce în ce mai mult a ultrasunetelor pentru a depista boala valvulară reumatică subclinică.

Sydenham Coreea

Coreea poate fi singura manifestare inițială a febrei reumatice. Este mai frecventă la femei, iar după pubertate preponderența feminină este și mai mare. Perioada de latentă dintre episodul de faringită streptococică și dezvoltarea coreei este considerabil mai lungă (6 până la 8 săptămâni) decât cea pentru artrită și cardită. Coreea se caracterizează prin prezența mișcărilor involuntare, fără scop, sacadate ale mâinilor, brațelor, umerilor, picioarelor, picioarelor, feței și trunchiului, împreună cu hipotonie și slăbiciune. Mișcările fără scop interferează cu activitatea voluntară și dispar în timpul somnului. Inițial, coreea poate fi limitată la față sau la un braț, iar uneori poate fi complet unilaterală (hemicoreea).

Pacienții manifestă, de asemenea, impersistență motorie prin retragerea intermitentă, involuntară a limbii atunci când încearcă să o scoată în afară timp de 30 de secunde (limba jack-in-the-box). Impersistența motorie poate fi demonstrată și prin solicitarea pacientului să strângă mâna examinatorului. Acest lucru are ca rezultat strângeri neregulate repetitive etichetate drept „semnul de muls.” Labilitatea emoțională se manifestă ca modificări ale personalității cu comportament nepotrivit, neliniște, izbucniri de furie sau plâns și dificultăți de învățare.

Coreea poate dura o săptămână până la 2 ani, dar persistă în general între 8 și 15 săptămâni. Când coreea apare singură, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (CRP) și anticorpii streptococici

titrurile pot fi normale din cauza perioadei lungi de latentă și rezoluției infecției inițiale. Coreea nu apare concomitent cu artrita, dar poate coexista cu cardita. Unii pacienți cu coree pot prezenta un suflu cardiac, în timp ce alții pot manifesta doar mai târziu implicarea valvei mitrale.

Poate exista o suprapunere între coreea Sydenham cu ticuri motorii și smuciturile involuntare ale sindromului Tourette. Termenul „tulburări neuropsihiatrice autoimune pediatrie asociate cu infecții streptococice” (PANDAS) a fost folosit pentru un subgrup de copii cu ticuri sau tulburări obsesiv-compulsive care sunt declanșate de infecția cu GAS fără afectarea valvulară cardiacă asociată. riscul de febră reumatică, clinicienii ar trebui rareori,

dacă vreodată, să pună un diagnostic de PANDAS și ar trebui mai degrabă să greșească de partea diagnosticului de febră reumatică și să implementeze profilaxia secundară.²⁴

Noduli subcutanați

Nodulii subcutanați ai febrei reumatice seamănă cu cei ai poliartritei reumatoide și pot fi detectați peste occiput, coate, genunchi, glezne și tendoanele lui Ahile. În febra reumatică, nodulii din jurul cotului tind să apară peste olecran, în timp ce nodulii reumatoizi tind să apară mai distal de-a lungul aspectului extensor al părții superioare a antebrațului. Ele sunt de obicei ferme, nedureroase și se pot mișca liber peste țesutul subcutanat. Nodulii variază în mărime de la 0,5 la 2 cm și tind să apară în culturi (Fig. 83-5). Ele sunt de obicei mai mici, mai discrete și mai puțin persistente decât nodulii reumatoizi. Au fost detectați la doar 1,5% dintr-o serie de 786 de pacienți, dar o prevalență mai mare a fost raportată în studiile anterioare.²⁰ Nodulii sunt observați în general la copiii cu cardită activă prelungită, mai degrabă decât în stadiile incipiente ale febrei reumatice. Pot persista câteva săptămâni, dar rareori mai mult de o lună. Culturile multiple de noduli pot fi legate de severitatea carditei reumatice.

Eritem marginal

Eritemul marginat este o manifestare mai puțin frecventă a febrei reumatice și apare pe partea superioară a brațelor sau a trunchiului, dar nu și pe față (Fig. 83-6). Are un aspect caracteristic și de aceea este de ajutor în diagnosticul reumatismului, dar nu este patognomonic al bolii. Eruptia este evanescentă, roz și nepruriginoasă. Se extinde centrifug, în timp ce pielea din centru revine la normal - de unde și numele „eritem marginat”. Are o margine serpiginosă neregulată. Eruptia cutanată poate deveni, de asemenea, mai proeminentă după un duș fierbinte. Eritemul marginat apare în general numai la pacienții cu cardită și se poate dezvolta devreme sau mai târziu în cursul bolii.

Alte manifestări

Temperatura este de obicei crescută în timpul crizelor de febră reumatică și variază de la 38,4°C la 40°C. Cu toate acestea, o valoare limită mai mare de 37,5°C atunci când temperatura este utilizată ca un criteriu de diagnostic minor ar permite diagnosticarea febrei în 90% din cazurile suspectate de febră reumatică în comunitățile endemice, cum ar fi australienii indigeni. Temperatura scade de obicei în decurs de o săptămână și rareori durează mai mult de 4 săptămâni.

Durerea abdominală poate fi severă și poate imita apendicita acută. Epistaxisul a fost raportat ca o manifestare comună în trecut, dar acum este mai puțin frecventă. O frecvență rapidă a pulsului de somn, tahicardie disproporționată cu febra, stare de rău și anemie pot fi observate la pacienții cu febră reumatică acută. Pneumonia reumatică este mai puțin frecventă și dificil de distins de edem pulmonar și alte cauze de alveolită.

DIAGNOSTIC

Chiar dacă nu poate fi utilizat niciun test clinic, de laborator sau alt test specific pentru a confirma în mod concludent un diagnostic de febră reumatică, diagnosticul se face în general prin utilizarea criteriilor clinice formulate pentru prima dată în 1944 de T. Duckett Jones și modificate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 2001 (Tabelul 83-2).²⁷ (cardită, coree, poliartrită, eritem marginat și noduli subcutanați) sau un criteriu major și două minore (febră, artralgie, VSH crescută, CRP crescută sau un interval PR prelungit pe electrocardiogramă). Dovada unei infecții anterioare cu GAS, esențială pentru diagnostic, poate fi obținută din cultura cu tampon gât (pozitiv doar la =11% dintre pacienți la momentul diagnosticului de febră reumatică) sau prin demonstrarea unui titru în creștere de anticorpi antistreptococici, fie antistreptolizină O, fie anti-dezoxiribonuclează B.²⁸

A existat îngrijorarea că aplicarea strictă a criteriilor Jones poate duce la subdiagnosticul febrei reumatice în zonele endemice, în special în cazul episoadelor recurente.²⁴ În timpul recurenței activității reumatismale la un pacient cu boală reumatică preexistentă, cardita poate precipita insuficiența cardiacă, dar nu poate fi diagnosticată din cauza lipsei de informații privind înlocuirea valvei cardiace sau a intervenției chirurgicale anterioare efectuate. Noile criterii OMS recomandă astfel că un diagnostic de recurență a febrei reumatice la un pacient cu boală reumatică preexistentă este posibil pe baza manifestărilor minore și a dovezilor de infecție streptococică recentă (Tabelul 83-2).²⁷ Adăugarea monartritei ca criteriu major și includerea unei temperaturi mai mari de 37°C a modificat criteriul Jones de sensibilitate minoră la 37°C. comunități cu

FIGURA 83-5 Noduli subcutanați de febră reumatică peste proeminențele osoase ale cotului. (De la Beerman, LB, Kreutzer J, Allada V: Cardiology. În: Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ [eds]. Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. Ed. a 6-a. Philadelphia, Saunders, 2012.)

FIGURA 83-6 Eritem marginat în febra reumatismală acută. Semnul stiloului indică locația erupției cu aproximativ 60 de minute înainte. (De la Cohen

J, Powderly WG: Boli infecțioase. a 2-a ed. New York, Mosby, 2004.)

TABELUL 83-2 Criteriile Organizației Mondiale a Sănătății pentru diagnosticarea febrei reumatice

5. Cardită reumatică cu debut insidios

6. Leziuni valvulare cronice ale bolii reumatismale ale inimii, adică pacienții consultați

Nu necesită alte criterii pentru diagnosticul de inimă reumatică

pentru prima dată cu stenoză mitrală pură sau boală mixtă a valvei mitrale

boală cu sau fără boală valvulară aortică

83

Febră reumatică

TABEL 83-3 Investigații pentru suspectarea febrei reumatice

Recomandat pentru toate cazurile

Numărul de celule albe din sânge

ESR sau CRP

Tampon de gât înainte de a administra antibiotice pentru cultura GAZ

Hemocultură dacă este febril

Serologie antistreptococică: atât titruri de antistreptolizină O cât și anti-DNază B (repetată după 10-14 zile dacă primul test nu este confirmator)

Electrocardiogramă

Radiografie toracică

Ecocardiograma

Teste pentru diagnostice alternative, în funcție de caracteristicile clinice

Hemoculturi repetate cu vârfuri de temperatură dacă se suspectează endocardită infecțioasă

Aspirația articulară pentru posibilă artrită septică (microscopie și cultură)

Cupru, ceruloplasmină, anticorpi antinucleari și screening de medicamente pentru mișcările coreiforme

Serologie și markeri autoimuni pentru artrita arbovirală, autoimună sau reactivă

Frotiu de sânge periferic pentru boala cu celule secera

De la RHD Australia (grup de scris ARF/RHD), Fundația Națională a Inimii din Australia și Societatea Cardiacă din Australia și Noua Zeelandă: Ghidul australian pentru prevenirea, diagnosticarea și gestionarea febrei reumatice acute și a bolilor cardiace reumatice. a 2-a ed. Darwin, Australia, Menzies School of Health Research, 2012.

niveluri hiperendemice ale febrei reumatice.²⁴ Medicii ar trebui să recunoască faptul că criteriile publicate sunt ghiduri și sunt deosebit de utile în investigațiile epidemiologice, unde rigoarea diagnosticului este esențială. Este adecvat ca raționamentul clinic să fie aplicat și să înlocuiască ghidurile, în special în părțile lumii în care febra reumatică rămâne

frecvență.²³ Investigațiile recomandate pentru un pacient suspectat de febră reumatică sunt enumerate în Tabelul 83-3.²⁴

TRATAMENT

Scopul tratamentului unui atac dovedit de febră reumatică este de a suprima răspunsul inflamator și, prin urmare, de a minimiza efectele inflamației asupra inimii și articulațiilor, de a eradica organismele GAS din faringe, de a oferi ameliorarea simptomatică și de a începe profilaxia secundară.

Recomandarea de lungă durată a repausului la pat pare a fi potrivită în principal pentru a reduce durerile articulare. Durata repausului la pat ar trebui determinată în mod individual, dar deambularea poate fi de obicei începută odată ce febra a scăzut și reactanții în fază acută revin la normal. Efortul intens trebuie evitat, mai ales la cei cu cardită.

Chiar dacă tampoanele la nivelul gâtului luate în timpul unui atac acut de febră reumatică sunt rareori pozitive pentru organismele GAS, este recomandabil ca pacienții să primească o doză intramusculară de benzatin benzilpenicilină (sau eritromicină dacă sunt alergici la penicilină). Deși convențională, această strategie este netestată. După aceea, trebuie începută profilaxia secundară.²⁹

Alegerea agentului antiinflamator este între salicilați, agenți antiinflamatori nesteroidieni și corticosteroizi. O revizuire sistematică a studiilor randomizate controlate care compară agenți antiinflamatori (de exemplu, aspirină, steroizi, imunoglobuline, pentoxifilină) cu placebo sau martori sau care compară oricare dintre agenții antiinflamatori între ei la adulți și copii cu febră reumatică diagnosticați conform criteriilor Jones sau Jones modificate. Au fost incluse opt studii randomizate controlate care au implicat 996 de persoane. Mai mulți agenți steroidei (adică, corticotropină, cortizon, hidrocortizon, dexametazonă și prednison) și imunoglobulina intravenoasă au fost comparați cu aspirina, placebo sau cu niciun tratament în diferite studii. Șase dintre studii au fost efectuate între 1950 și 1965, un studiu a fost făcut în 1990, iar studiul final a fost publicat în 2001. În general, nu s-a observat nicio diferență semnificativă în riscul de boală cardiacă la 1 an între grupurile tratate cu corticosteroizi și aspirină (șase studii, 907 participanți; risc relativ; interval de încredere 6-90%; 1.15). În mod similar, utilizarea prednisonului (două studii, 212 participanți; risc relativ, 1,13; interval de încredere 95%, 0,52 până la 2,45) față de aspirina nu a redus riscul de dezvoltare a bolilor de inimă după 1 an. Cele trei studii care au furnizat informații despre evenimentele adverse au raportat toate evenimentele adverse substanțiale. Astfel, există puține dovezi ale beneficiului utilizării corticosteroizilor sau a imunoglobulinei intravenoase în reducerea riscului de leziuni ale valvei cardiace la pacienții cu febră reumatică acută.²⁸

Aceste procese pot fi criticate din cel puțin două motive. În primul rând, metoda utilizată pentru evaluarea implicării cardiace a fost clinică, criteriul obișnuit fiind dezvoltarea sau persistența unui suflu sistolic apical. S-ar putea susține că eroarea observatorului și

variabilitatea interobservatori în metodologia clinică ar putea invalida rezultatele și că întrebarea ar trebui reexaminată prin utilizarea modernă.

tehnici neinvazive precum ecocardiografia. S-a demonstrat, totuși, că cel puțin în faza acută a bolii, ecocardiografia bidimensională transtoracică cu imagistica în flux color nu adaugă semnificativ la evaluarea clinică a gradului de implicare cardiacă. Al doilea punct se referă la durata urmăririi. Lipsa dovezilor clinice de implicare cardiacă la 1 sau 2 ani după atacul inițial de febră reumatică acută nu este o garanție că sechelele importante ale incompetenței valvulare sau stenozei nu se vor dezvolta în deceniile următoare.

Dozele adecvate de agenți antiinflamatori sunt de 100 mg/kg/zi în patru sau cinci doze divizate pentru aspirină sau 1 până la 2 mg/kg/zi pentru prednison. Durata terapiei trebuie măsurată din severitatea atacului, prezența carditei și rata de răspuns la tratament. Crizele mai ușoare cu cardită mică sau deloc pot fi tratate cu salicilați timp de aproximativ 1 lună sau până când inflamația s-a diminuat, după cum este evaluat de dovezile clinice și de laborator. Cazurile mai severe pot necesita 2 până la 3 luni de terapie cu steroizi înainte de a putea fi înțărcat treptat. Până la 5% dintre pacienți pot avea în continuare activitate reumatică, în ciuda tratamentului la 6 luni. Ocazional, poate apărea o „recuperare” a activității inflamatorii atunci când terapia antiinflamatoare este redusă și poate necesita tratament cu salicilat.

Pacienții a căror criză inițială de febră reumatică este tratată inadecvat prezintă un risc ridicat ca activitatea reumatică să continue și să aibă ca rezultat incompetență valvulară, cel mai frecvent implicând valva mitrală. Rezultatul final al unui proces reumatic în curs cu deteriorarea funcției valvulare este insuficiența cardiacă. Experiența a arătat că, în astfel de cazuri, gestionarea chirurgicală promptă este singura opțiune și poate duce la supraviețuirea a până la 90% dintre pacienți.³⁰ S-a sugerat că reducerea sarcinii cardiace în urma intervenției chirurgicale valvulare are ca rezultat stabilirea procesului reumatic – asemănător cu efectul benefic observat cu repausul la pat.³¹

PREVENIRE

Există trei niveluri de prevenire a febrei reumatice: prevenirea primordială, care se bazează pe înlăturarea determinanților sociali ai riscului de febră reumatică; prevenirea primară a atacului inițial; și prevenirea secundară a atacurilor recurente.

Prevenirea primordială

Prevenția primordială constă în măsuri de minimizare a pericolelor viitoare pentru sănătate și, prin urmare, de a inhiba stabilirea factorilor (de mediu, economici, sociali, comportamentali, culturali) cunoscuți că cresc riscul de îmbolnăvire. Se adresează factorilor determinanți ai sănătății mai degrabă decât prevenirea expunerii personale la factorii de risc, care este scopul prevenirii primare. În cazul febrei reumatice, îmbunătățirea condițiilor sociale și creșterea accesului la asistența medicală primară au fost asociate cu o scădere dramatică a incidenței bolii chiar înainte de descoperirea antibioticelor (curba A, Fig. 83-1).

Prin urmare, prevenirea febrei reumatice necesită în primul rând îmbunătățirea statutului socio-economic al persoanelor cu risc crescut de apariție a reumatismului.

Prevenție primară

Tratamentul antibiotic al faringitei GAS dovedite sau presupuse este eficient în reducerea ratei de atac a febrei reumatice cu 70%. Penicilina intramusculară pare să reducă rata de atac cu până la 80%. Există un caz mai puțin de febră reumatică la fiecare 50 până la 60 de pacienți tratați cu antibiotice.¹¹ Regimul de elecție este prezentat în Tabelul 83-4.27.

Tratamentul faringitei GAS dovedite sau presupuse este îndreptată spre eradicarea bacteriilor din tractul respirator superior. Infecția poate fi, de obicei, eradicată printr-o singură injecție intramusculară de benzilpenicilină sau printr-un tratament de 10 zile cu penicilină orală.

TABELUL 83-4 Regimul medicamentos de elecție pentru prevenirea primară a febrei reumatice

IM = intramuscular; PO = per os (pe gură); tid = de trei ori pe zi.

Din seria de rapoarte tehnice ale OMS nr. 923. Febră reumatică și boli cardiace reumatice: Raportul unui grup de experți OMS, Geneva 29 octombrie-1 noiembrie 2001. Geneva, OMS, 2004.

prevenirea febrei reumatice. Cu toate acestea, există rezistență la utilizarea penicilinei intramusculare în unele țări în curs de dezvoltare din cauza riscului perceput mai mare de anafilaxie și a pericolului asociat cu potențiala reutilizare a acelor. Preocupările cu privire la siguranța penicilinei intramusculare au dus la ordinele guvernamentale care interzic injecțiile cu penicilină în spitale și clinici. Reglementările guvernamentale ca răspuns la unele dintre aceste temeri sunt justificate, în special în domeniul controlului infecțiilor prin prevenirea reutilizării acelor. Cu toate acestea, în ceea ce privește pericolele anafilaxiei, mai mult de 60 de ani de experiență cu penicilină a arătat că, deși au fost raportate reacții toxice la penicilină intramusculară, reacțiile severe sunt extrem de rare, în special la copii. Prin urmare, atunci când se administrează în condiții sterile cu o tehnică de injectare adecvată, teama cu privire la utilizarea penicilinei parenterale este nejustificată.¹¹

Există mai multe controverse în domeniul prevenirii primare a febrei reumatice. Prima se referă la rolul constatării active a cazurilor de durere în gât în programele de prevenire primară din cadrul școlii. Această strategie a fost testată într-un studiu randomizat în grup de 53 de școli (aproximativ 22.000 de elevi) dintr-un cadru de febră reumatică cu incidență mare (=60 la 100.000 pe an) în Auckland, Noua Zeelandă.³² Grupul de control a primit îngrijiri de rutină de practică generală. Intervenția a fost un program de clinică pentru dureri în gât în cadrul școlii, cu tratament gratuit cu penicilină observată de asistentă pentru faringita GAS. Acest studiu, care a implicat 86.874 persoane-ani, nu a arătat nicio

reducere semnificativă a febrei reumatice în programele clinice pentru dureri de gât din cadrul școlii.

A doua controversă se referă la utilitatea prevenției primare ca măsură de sănătate publică pentru prevenirea febrei reumatice.⁴ În ciuda absenței unor studii controlate randomizate ale acestei strategii, există câteva exemple de aplicare cu succes a prevenției primare în contextul unui program cuprinzător de sănătate publică pentru prevenirea febrei reumatice: în Cuba, Costa Rica și insulele franceze Guadelou, Martinica și Guadelou. 83-1).^{4,16}

În cele din urmă, cost-eficacitatea prevenției primare ca strategie de sănătate publică pentru prevenirea febrei reumatice a fost pusă la îndoială.^{4,8} Un studiu realizat în Africa de Sud a arătat că o strategie de utilizare a unei reguli de decizie clinică pentru a diagnostica faringita GAS fără cultură și pentru a o trata cu o singură injecție intramusculară de penicilină este o strategie preventivă primară a febrei reumatice. Într-o comunitate cu risc ridicat.³³ O strategie de cultură pentru toți copiii este prohibitiv de costisitoare. Luate împreună cu dovezile din studiile clinice¹¹, constatările sugerează că prevenirea primară prin tratamentul cazurilor simptomatice de faringită GAS diagnosticate pe motive clinice poate fi o strategie de sănătate publică rentabilă pentru prevenirea febrei reumatice în contextul unui program național cuprinzător de prevenire a bolii.²⁷

Prevenție secundară

O revizuire sistematică a eficacității antibioticelor în prevenirea secundară a febrei reumatice a raportat două constatări principale.²⁹ În primul rând, dovezile din studiile clinice sunt puternic în sprijinul superiorității

intramuscular peste penicilina orală în prevenirea recidivelor febrei reumatice. În al doilea rând, injecțiile mai frecvente sunt mai eficiente decât injecțiile la fiecare 4 săptămâni în prevenirea reapariției febrei reumatice. Dovezile sunt puternice pentru injecțiile la fiecare 2 săptămâni, cu o reducere de aproape 50% a riscului de reapariție a febrei reumatice în comparație cu injecțiile la fiecare 4 săptămâni. Dovezile pentru injecții la fiecare 3 săptămâni sunt mai puțin puternice și pot fi și mai slabe dacă luăm în considerare eroarea sistematică introdusă de randomizarea inadecvată și ascunderea alocării în studii. În ciuda acestor dovezi, OMS recomandă intervale de 3 până la 4 săptămâni pentru prevenirea secundară a febrei reumatice (Tabelul 83-5).²⁷

Recomandările privind durata profilaxiei secundare sunt în mare măsură empirice și se bazează pe studii observaționale. Durata profilaxiei trebuie să fie individualizată și să ia în considerare condițiile socioeconomice și riscul de expunere la GAS la pacientul respectiv. Persoanele care au suferit cardită, cu sau fără implicare valvulară, prezintă un risc mai mare de atacuri recurente și ar trebui să primească profilaxie până la vârsta adultă și poate pentru viață. Dacă boala valvulară persistă, profilaxia ar trebui să fie pe tot parcursul vieții. Pacienții care nu au suferit de cardită reumatică pot primi profilaxie până la vârsta de 21 de ani sau la 5 ani după ultimul atac (Tabelul 83-6).²⁷

PERSPECTIVE DE VIITOR

Provocarea cheie în controlul febrei reumatice este legată de identificarea și îndepărtarea barierelor din calea transpunerii cunoștințelor existente în politici, programe și practică. Există dovezi bune că un program național cuprinzător care include intervenții preventive primare și secundare este eficient în reducerea incidenței febrei reumatice și a bolii reumatismale de inimă în țările endemice.⁴ În consecință, este nevoie ca medicii cardiovasculari și alți parteneri din țările endemice să colaboreze cu ministerele lor de sănătate pentru a stabili programul național de sănătate publică recomandat de OMS¹²².

Eforturile de prevenire și control al febrei reumatice vor fi sprijinite de îmbunătățirea accesului și dezvoltarea unor formulări mai bune de penicilină, identificarea a 3% până la 5% dintre indivizii cu susceptibilitate genetică la febra reumatică și dezvoltarea unui vaccin eficient pentru infecția cu GAS. Penicilina benzatină a fost desemnată un medicament esențial de către OMS, dar nu este disponibilă tuturor celor care au nevoie de ea în țările afectate. În plus, formulările actuale de penicilină injectabilă necesită administrare și urmărire frecventă, ceea ce impune o povară grea asupra sistemelor fragile de asistență medicală primară din țările în curs de dezvoltare. Prin urmare, este nevoie nu numai de a îmbunătăți accesul la penicilină benzatină de înaltă calitate, ci și de a dezvolta noi formulări cu acțiune prelungită care să îmbunătățească aderența și eficacitatea programelor de prevenire.

O înțelegere a mecanismelor genetice moleculare care stau la baza susceptibilității gazdei poate oferi o perspectivă importantă asupra patogenezei acesteia, care, la rândul său, poate facilita diagnosticul, noi tratamente și dezvoltarea vaccinurilor. În prezent, criteriile Jones sindromice nu sunt foarte sensibile sau specifice în țările cu o incidență mare, iar un test de susceptibilitate poate crește specificitatea. Identificarea tuturor factorilor de susceptibilitate genetică pentru febra reumatică prin analiza întregului genom poate duce în viitor la dezvoltarea unui scor de risc genetic predictiv util pentru boală și la îmbunătățirea criteriilor Jones.¹⁴

Un vaccin sigur, eficient și accesibil, conceput pentru a preveni infecțiile cu GAS, ar putea avea un impact major asupra sănătății a milioane de oameni expuși riscului de a dezvolta febră reumatică. Cercetările pe o perioadă de câteva decenii au condus la o serie de vaccinuri candidate diferite în diferite stadii de dezvoltare preclinic și clinic. Eforturile de dezvoltare a vaccinurilor au fost îngreunate de mai multe obstacole, care pot fi depășite prin eforturile globale de colaborare pentru identificarea activităților cheie și asigurarea resurselor financiare care vor accelera procesul care va duce la introducerea cu succes a unui vaccin sigur și eficient pentru întreaga lume.³⁴

Lista clasică de lectură

Bland EF, Duckett Jones T: Febră reumatică și boală reumatică a inimii: un raport de douăzeci de ani privind 1000 de pacienți urmăriți încă din copilărie. *Circulation* 4:836, 1951.

Dajani AS: Starea actuală a complicațiilor nonsupurative ale streptococilor de grup A. *Pediatr Infect Dis J* 10:S25, 1991.

Popat K, Riding W: Febră reumatică acută după infecția plăgii streptococice. *Postgrad Med J* 52:165, 1976.

Tulchinsky TH, Varavikova EA: Abordarea tranziției epidemiologice în fosta Uniune Sovietică: strategii pentru sistemul de sănătate și reforma sănătății publice în Rusia. *Am J Public Health* 86:313, 1996.

Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, et al: Evaluarea ecocardiografică a pacienților cu febră reumatică acută și cardită reumatică. *Circulation* 94:73, 1996.

Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS și colab: Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 316:421, 1987.

Referințe

Epidemiologie

Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM: Incidența febrei reumatice acute în lume: o revizuire sistematică a studiilor bazate pe populație. *Heart* 94:1534, 2008.

Siriatt V, Crengle S, Lennon D și colab.: Epidemiologia febrei reumatice în regiunea Tairawhiti/Gisborne din Noua Zeelandă: 1997-2009. *NZ Med J* 125:8, 2012.

Seckeler MD, Hoke TR: Epidemiologia mondială a febrei reumatice acute și a bolilor de inimă reumatice. *Clin Epidemiol* 3:67, 2011.

Karthikeyan G, Mayosi BM: Este prevenirea primară a febrei reumatice veriga lipsă în controlul bolilor de inimă reumatismale în Africa? *Tiraj* 120:709, 2009.

Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, et al: Incidența și caracteristicile bolii cardiace reumatice nou diagnosticate la adulții africani urbani: Perspective din inima studiului Soweto. *Eur Heart J* 31:719, 2010.

Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, et al: The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: The role of echocardiography. *Reumatologie (Oxford)* 50:396, 2011.

Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, et al: Incidența ridicată a febrei reumatice și a bolii reumatismale de inimă în republicile din Asia Centrală. *Int J Rheum Dis* 12:79, 2009.

Patogeneza

Carapetis J, McDonald M, Wilson NJ: Febră reumatică acută. *Lancet* 366:155, 2005.

Cunningham MW: Streptococ și febră reumatică. *Curr Opin Rheumatol* 24:408, 2012.

Parks T, Smeesters PR, Steer AC: Infecție streptococică a pielii și boală reumatică a inimii. *Curr Opin Infect Dis* 25:145, 2012.

Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM: Antibiotice pentru prevenirea primară a febrei reumatice acute: O meta-analiză. *BMC Cardiovasc Disord* 5:11, 2005.

Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD: Incidența cumulativă a febrei reumatice într-o regiune endemică: un ghid pentru susceptibilitatea populației? *Epidemiol Infect* 124:239, 2000.

Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N: Unii dintre oameni, uneori: Susceptibilitate la febră reumatică acută. *Circulație* 119:742, 2009.

Engel ME, Stander R, Vogel J, și colab.: Susceptibilitatea genetică la febră reumatică acută: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor pe gemeni. *PLoS ONE* 6:e25326, 2011.

Guilherme L, Kohler KF, Postol E, Kalil J: Genele, autoimunitatea și patogeniza bolii cardiace reumatice. *Ann Pediatr Cardiol* 4:13, 2011.

Kerdemelidis M, Lennon DR, Arroll B, et al: Prevenirea primară a febrei reumatice. *J Pediatr Child Health* 46:534, 2010.

Okello E, Kakande B, Sebatta E, et al: Factori de risc socioeconomi și de mediu printre pacienții cu boli de inimă reumatismale din Uganda. *PLoS ONE* 7:e43917, 2012.

Beaton A, Okello E, Lwabi P și colab: Screeningul ecocardiografic pentru boala cardiacă reumatică la școlari din Uganda. *Tiraj* 125:3127, 2012.

Caracteristici clinice

Shah B, Sharma M, Kumar R și colab.: Boala cardiacă reumatică: progres și provocări în India. *Indian J Pediatr* 80(Suppl 1):S77, 2013.

Mody GM, Mayosi BM: Febră reumatică acută. În Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al (eds): *Rheumatology*. a 5-a ed. St. Louis, Mosby, 2010, pp 1093-1102.

Carapetis JR, Currie BJ: Febră reumatică într-o populație cu incidență ridicată: importanța monoartritei și a febrei de grad scăzut. *Arch Dis Child* 85:223, 2001.

Parks T, Kado J, Colquhoun S, și colab.: Subdiagnosticarea febrei reumatice acute în instituțiile de îngrijire primară într-o țară în curs de dezvoltare. *Trop Med Int Health* 14:1407, 2009.

Mayosi BM, Carapetis JR: Febra reumatismala acuta. În V Fuster V, O'Rourke R, Walsh R, Poole-Wilson P (eds): *Hurst's The Heart*. a 12-a ed. New York, McGraw Hill, 2007.

RHDAustralia (grup de scris ARF/RHD), Fundația Națională a Inimii din Australia și Societatea Cardiacă din Australia și Noua Zeelandă: Ghid australian pentru prevenirea,

diagnosticarea și gestionarea febrei reumatice acute și a bolilor cardiace reumatice. a 2-a ed. Darwin, Australia, Menzies School of Health Research, 2012.

Remenyi B, Wilson N, Steer A, et al: criteriile World Heart Federation pentru diagnosticul ecocardiografic al bolii reumatice de inimă: un ghid bazat pe dovezi. Nat Rev Cardiol 9:297, 2012.

Maini B, Bathla M, Dhanjal GS, Sharma PD: Tulburări neuropsihiatrice autoimune pediatrice după infecția cu streptococ. Indian J Psychiatry 54:375, 2012.

Diagnostic

Seria de rapoarte tehnice ale OMS nr. 923. Febră reumatică și boli cardiace reumatice: Raportul unui grup de experți OMS, Geneva 29 octombrie - 1 noiembrie 2001. Geneva, OMS, 2004.

Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, Saloojee H: Tratament antiinflamator pentru cardita în febra reumatică acută. Cochrane Database Syst Rev (6):CD003176, 2012.

Tratament

Manyemba J, Mayosi BM: Penicilina intramusculară este mai eficientă decât penicilina orală în prevenirea secundară a febrei reumatice - o revizuire sistematică. S Afr Med J 93:212, 2003.

Essop MR, Nkomo VT: Boala valvulară reumatică și nonreumatică: Epidemiologie, management și prevenire în Africa. Circulation 112:3584, 2005.

Mayosi BM, Commerford PJ: Boala cardiacă reumatică: Prevenire și tratament acut. În Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, et al (eds): Evidence Based Cardiology. a 3-a ed. Londra, BMJ Books, 2009.

Prevenirea

Lennon D, Stewart J, Farrell E și colab.: Prevenirea la școală a febrei reumatice acute: un studiu randomizat de grup în Noua Zeelandă. Pediatr Infect Dis J 28:787, 2009.

Irlam J, Mayosi BM, Engel M, Gaziano T: Prevenirea primară a febrei reumatice acute și a bolii reumatismale de inimă cu penicilină la copiii din Africa de Sud cu faringită: o analiză a rentabilității. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 6:343, 2013.

Perspective de viitor

Steer AC, Dale JB, Carapetis JR: Progresul către un vaccin global de grup A streptococic. Pediatr Infect Dis J 32:180, 2013.

Boli reumatice și sistemul cardiovascular

Justin C. Mason

FUNDAMENTAL, 1843

Ateroscleroza accelerată în

Boli reumatice, 1843

VASCULITA, 1846

Vasculita cu vase mari, 1846

Vasculita vaselor medii, 1850

PERICARDITA ȘI MIOCARDITA, 1853

Pericardita, 1853

Miocardită, 1853

BOALA VALVULARĂ DE INIMA, 1854

Lupus eritematos sistemic, 1854

Spondiloartropatii seronegative, 1855

Artrita reumatoidă, 1855

Arterita Takayasu, 1855

CONDUCTIA CARDIACA

TULBURĂRI, 1855

Lupus eritematos sistemic și

Sindromul Sjogren, 1855

Scleroza sistemică, 1855

Spondiloartropatii, 1855

Artrita reumatoidă, 1856

ARTERIALĂ PULMONARĂ

HIPERTENSIUNEA, 1856

Scleroza sistemică, 1856

Lupus eritematos sistemic, 1856

Artrita reumatoidă, 1857

Sindromul Sjogren, 1857

Arterita Takayasu, 1857

TROMBOZA ÎN CEL REUMATIC

BOLI, 1858

Sindromul antifosfolipidic, 1858

Boala Behcet, 1858

MEDICAMENTE ANTIREUMATICE

SI CARDIOVASCULAR

BOALA, 1859

Relația dintre tratamentul medicamentos și bolile cardiovasculare, 1859

FUNDAL

Bolile reumatismale inflamatorii au o relație recunoscută de mult timp cu sistemul cardiovascular. Deoarece tratamentul multor boli reumatice s-a îmbunătățit considerabil în ultimii 15 ani și a crescut supraviețuirea, importanța și complexitatea acestei interrelații au căpătat proeminență. Pacienții cu boli reumatice multisistemice pot fi ocazional evaluați inițial de un specialist cardiovascular, un cardiolog sau un chirurg vascular sau cardiotoracic, iar recunoașterea precoce a bazei mediate imun a bolii cardiovasculare reduce morbiditatea și mortalitatea. Vasculatura poate reprezenta un organ țintă primar al bolii reumatice de bază și poate fi afectată în numeroase locuri și la toate nivelurile. Astfel, vasculitele cu vase mari pot afecta întregul perete aortic. Scleroza sistemică (SSc) duce de obicei la vasculopatie arterială pulmonară și hipertensiune arterială pulmonară (HAP). Vasculitidele sistemice asociate anticorpilor citoplasmatici antineutrofile (ANCA) (AASV) afectează arteriolele în mod preferențial. Sindromul antifosfolipidic (APS) cauzează

tromboze atât venoase, cât și arteriale. Complicațiile cardiace ale lupusului eritematos sistemic (LES) includ arterita coronariană, pericardita, miocardita și boala valvulară. Stenoza arterei renale care duce la hipertensiune arterială necontrolată este o caracteristică a arteritei Takayasu (TA), iar leziunile ocluzive ale arterelor subclaviei, axilare sau iliace pot duce la claudicarea membrelor la pacienții cu TA și arterită cu celule gigantice (GCA). Bolile reumatice au efecte secundare la fel de importante asupra sistemului cardiovascular. Inflamația cronică sistemică predispune la disfuncția endotelială și la creșterea rigidității arteriale, crescând astfel riscul de dezvoltare a aterosclerozei. Specialiștii cardiovasculari recunosc din ce în ce mai mult prevalența crescută semnificativ a infarctului miocardic prematur și a accidentului vascular cerebral la pacienții care suferă de artrită reumatoidă (AR) și LES. Rămân multe provocări clinice remarcabile, iar printre ele predominante sunt recunoașterea și diagnosticarea precoce a pacienților cu boală reumatică care prezintă cel mai mare risc de complicații cardiovasculare, alături de o înțelegere îmbunătățită a mecanismelor moleculare subiacente și dezvoltarea strategiilor preventive.

Ateroscleroza accelerată

în Boli Reumatice

Recunoașterea rolului inflamației în ateroscleroză a evidențiat și stimulat studiul relației potențiale dintre bolile inflamatorii sistemice și aterogeneza accelerată. Acest efort a avansat substanțial înțelegerea noastră atât a mecanismelor patogene subiacente, cât și a epidemiologiei. Prioritățile actuale includ identificarea pacienților cu cel mai mare risc și dezvoltarea strategiilor terapeutice preventive.¹ Dovezile care susțin o asociere între bolile inflamatorii și aterogeneza accelerată sunt cel mai bine dezvoltate pentru RA și LES. În plus, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, AASV, TA și APS pot fi toate asociate cu ateroscleroza prematură. Specialiștii cardiovasculari ar trebui să ia în considerare o boală inflamatorie de bază la pacienții tineri cu angină pectorală, infarct miocardic sau accident vascular cerebral altfel inexplicabil. Pacienții cu o boală reumatică care suferă de infarct miocardic au rezultate mai proaste atât în ceea ce privește insuficiența cardiacă, cât și mortalitatea decât populația generală de vârstă egală.²

Disfuncția endotelială și leziunea vasculară

Mecanismele homeostatice promovează un endoteliu vascular repaus, antitrombotic, antiadeziv și controlează vasodilatația și permeabilitatea (vezi capitolele 41 și 49). Inflamația sistemică prelungită, cum ar fi cea observată în RA și LES, poate promova leziuni endoteliale, creșterea apoptozei endoteliale și disfuncția vasodilatatorului endotelial.

Factorii de risc tradiționali singuri nu explică sarcina crescută a aterosclerozei, dar inflamația poate exacerba efectele factorilor de risc clasici.³ În comparație cu populația generală, pacienții cu boli inflamatorii sistemice prezintă mai frecvent disfuncție endotelială și rigiditate aortică crescută.

Deși rezultatele studiilor individuale variază, tratamentul eficient al inflamației de bază poate să nu inverseze întotdeauna disfuncția endotelială sau să îmbunătățească rigiditatea

aortei.^{4,5} Această observație a condus la ipoteza că mediul inflamator sistemic poate predispune la instabilitate și ruptură crescută a plăcii, o conecție susținută de un studiu de autopsie, precum și o creștere a sarcinii plăcii, dar și a accelerat studiul de autopsie. poate contribui la creșterea incidenței observate a evenimentelor cardiovasculare premature.

Diverse mecanisme moleculare mediază riscul crescut de boală aterosclerotică și evenimente cardiovasculare. În plus față de factorii de risc cardiovascular tradiționali, factorii legați de boală pot include efectele citokinelor proinflamatorii factor de necroză tumorală-alfa (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) și IL-6 asupra activării endoteliale, adeziunii leucocitelor, leziunii endoteliale și permeabilității. Creșterea apoptozei celulelor endoteliale și capacitatea redusă de reparare pot contribui. Autoanticorpi (de exemplu, anticorpi antifosfolipidici), celulele T citotoxice CD4+CD28, dezechilibrul Th17/TREG, deficiența complementului sau activarea excesivă, polimorfismele genetice și efectele nocive ale medicamentelor, inclusiv corticosteroizii și ciclosporina, pot contribui.^{2,7}

Artrita reumatoidă

RA, o poliartrită inflamatorie autoimună, simetrică, cu un raport femeie-bărbați de 3:1, afectează până la 1% din populația lumii occidentale, cu debutul simptomelor cel mai frecvent între 30 și 50 de ani. Până la 80% dintre pacienți au un factor reumatoid seric pozitiv și/sau un test de anticorpi cu peptidă citrulinată anticiclică (CCP). Este evident un răspuns inflamator sistemic, cu febră scăzută, scădere în greutate, viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și proteină C reactivă (CRP), hipoalbuminemie, anemie normocromă normocitară și trombocitoză.

Boala aterosclerotică în artrita reumatoidă

O varietate de studii au arătat boala arterială subclinică cu grosimi carotide intimal-mediale (IMT) crescute și dezvoltarea precoce a plăcii. Deși RA crește în mod independent riscul de ateroscleroză, relația mecanică precisă dintre RA și aterogeneză rămâne necunoscută. În mod similar, mecanismele și rezultatele pe termen lung ale anomaliilor perfuziei miocardice și ale rezervei de flux coronarian care au fost raportate la pacienții cu PR și arterele epicardice normale rămân de stabilit.⁸ Un studiu recent al funcției microvasculare și macrovasculare în PR a sugerat că factorii clasici de risc cardiovascular pot influența funcția endotelială mai mult decât o face inflamația asociată bolii. Efectul direct al inflamației cronice asupra endoteliului vascular poate promova în sine aterogeneza, în plus față de exacerbarea acțiunilor factorilor tradiționali de risc cardiovascular. Mai mult, mediul inflamator sistemic poate contribui la caracteristicile plăcii și sângelui care promovează evenimentele cardiovasculare la pacienții cu RA.

Pacienții cu RA au factori de risc clasici crescuți pentru ateroscleroză. Fumatul de tutun este asociat atât cu riscul cardiovascular, cât și cu dezvoltarea RA. În mod similar, rezistența la insulină și sindromul metabolic sunt mai frecvente în PR. Pacienții cu PR pot avea un anumit tipar dislipidemic, care include niveluri ridicate de trigliceride și niveluri scăzute de lipoproteine cu densitate mare (HDL) și colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL).

infarctul miocardic. Deși ratele de deces atât din cauza atacului de cord, cât și a accidentului vascular cerebral sunt comparabile cu cele din populația generală, evenimentele apar la o vârstă mai fragedă, cu 50% din decesele premature la pacienții cu RA fiind o consecință directă a bolii cardiovasculare. Mortalitatea în exces devine evidentă la 7 până la 10 ani după diagnostic și a fost asociată cu activitatea persistentă a bolii și prezența factorului reumatoid și a anticorpilor anti-CCP. Dovezile actuale sugerează că pacienții cu PR care suferă un infarct miocardic sunt mai puțin susceptibili de a primi terapie de reperfuție acută și măsuri preventive secundare și astfel au rezultate mai proaste.¹¹

Tratament

Terapia medicamentoasă pentru RA a suferit o evoluție remarcabilă în ultimii 15 ani, cu un accent actual pe terapiile biologice și managementul agresiv al bolii precoce. Studiile clinice au demonstrat că această abordare reduce simptomele și deteriorarea structurală a articulațiilor. Rămâne însă incert dacă medicamentele care controlează sinovita conferă și protecție vasculară.

Metotrexatul este acum cel mai utilizat medicament antireumatic modificador de boală (DMARD) și de la introducerea sa, mortalitatea prin infarct miocardic la pacienții cu RA sa îmbunătățit. Observații similare au fost făcute pentru sulfasalazină și hidroxiclorochină. Pacienții care nu răspund în mod adecvat la terapia DMARD trebuie să treacă la terapii biologice. Astfel de agenți îi includ acum pe cei care vizează TNF-a (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab și golimumab), receptorul IL-6 (tocilizumab), CTLA4Ig (abatacept) și anticorpul monoclonal care epuizează celulele B rituximab. O abordare agresivă de modificare a bolii minimizează, de asemenea, utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și necesitatea terapiei cu corticosteroizi. Glucocorticoizii pot afecta negativ factorii de risc tradiționali, cum ar fi rezistența la insulină, hipertensiunea arterială și profilurile lipidice și pot grăbi formarea plăcii carotide în PR. Deoarece AINS și AINS selective cu ciclooxygenază-2 (COX-2) (coxibs), deși eficiente, pot crește tensiunea arterială și pot crește frecvența evenimentelor cardiovasculare trombotice, este necesară prudență în ceea ce privește utilizarea lor la pacienții cu complicații cardiovasculare ale bolii inflamatorii. Cu toate acestea, dovezile sugerează că utilizarea AINS la pacienții cu RA nu conferă un risc crescut de evenimente cardiovasculare, indicând astfel că predomină efectele lor antiinflamatorii.¹²

Demonstrarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale terapiilor biologice va necesita rezultatele unor studii prospective pe termen lung (vezi mai târziu). TNF-a promovează activarea și disfuncția endotelială vasculară și poate duce la destabilizarea plăcii și, prin urmare, blocarea ar părea a fi o opțiune terapeutică atractivă. Terapia cu infliximab poate îmbunătăți funcția endotelială, măsurată prin dilatarea mediată de flux, la 4 până la 12 săptămâni după perfuzie, în timp ce etanerceptul s-a raportat că reduce rigiditatea aortică. În schimb, un studiu recent nu a găsit nicio modificare a funcției macrovasculare ca răspuns la blocarea TNF-a la 3 luni⁹, iar terapia cu infliximab timp de 3 ani nu a avut niciun efect asupra IMT carotidian la pacienții cu RA în comparație cu martorii. Datele de la British Society of Rheumatology Biologics Register sunt mai încurajatoare. În ciuda faptului că nu s-

a redus incidența infarctului miocardic la pacienții tratați cu un antagonist TNF-a, spre deosebire de DMARD convenționale (metotrexat, sulfasalazină și hidroxiclorochină), infarctul a fost redus semnificativ la respondenții anti-TNF-a comparativ cu cei care nu răspund. infarct. Tratamentul artritei trebuie combinat cu o revizuire atentă a factorilor de risc clasici și luată măsuri adecvate pentru a modifica acești factori. Deși se așteaptă linii directoare precise, majoritatea medicilor reumatologi au un prag scăzut pentru adăugarea unei statine, scopul fiind un nivel țintă al colesterolului LDL mai mic de 3,37 mmol/litru și al colesterolului HDL mai mare de 1,04 mmol/litru.⁷

Lupus eritematos sistemic

LES, o boală autoimună sistemică, predomină la femei într-un raport de 9:1 și afectează toate grupurile rasiale, dar mai frecvent pe cele de origine afro-caraibiană, asiatică și chineză. Prevalența raportată variază de la 4 la 280 la 100.000 de locuitori. Simptomele constituționale la evaluarea inițială includ transpirații nocturne, letargie, stare de rău și scădere în greutate. Caracteristicile frecvente ale mucocutanatei includ erupția cutanată clasică a fluturului, ulcerele bucale și alopecia. De asemenea, apar serozită, mialgie, artralgie și artropatie neerozivă Jaccoud. Complicațiile care pot pune viața în pericol includ glomerulonefrita care duce la insuficiență renală, implicarea sistemului nervos central (SNC) cu vasculită cerebrală, pneumonită, sindrom pulmonar de micșorare și

PAH. Implicarea hematologică include limfopenia în cele mai multe și frecvent anemie hemolitică, neutropenie și trombocitopenie. Manifestările cardiace ale LES sunt relativ rare, dar includ pericardita, miocardita, endocardita, aortita și arterita coronariană. Înțelegerea patogenezei LES s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani. Un defect în clearance-ul celulelor apoptotice are ca rezultat expunerea antigenelor nucleare la un sistem imunitar cu celule B hiperreactive. Pierderea toleranței imune are ca rezultat generarea de autoanticorpi și complexe imune. Depunerea complexelor imune în organele țintă duce la activarea complementului și leziuni tisulare.¹⁴

Majoritatea pacienților au anticorpi antinucleari cu titru ridicat și anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar (dsDNA). Acestea din urmă sunt mai specifice pentru diagnosticul LES, iar acest lucru este întărit de prezența anticorpilor împotriva unuia sau mai multor antigeni nucleari, inclusiv Sm, Ro, La și ribonucleoproteina (RNP). Activarea complementului și consumul de C3 și C4 conducând la niveluri plasmatice reduse caracterizează boala activă. ESR crește, de asemenea, în cazul bolii active, dar nivelurile CRP rămân de obicei normale, cu excepția celor cu serozită sau infecție secundară.

Boala aterosclerotică în lupusul eritematos sistemic

Un vârf bimodal al mortalității asociate cu LES a fost raportat pentru prima dată în anii 1970. Vârful timpuriu a fost asociat predominant cu LES activ și complicații infecțioase secundare terapiei imunosupresoare, în timp ce boala coronariană a cauzat cele mai multe decese în al doilea vârf. De atunci, o varietate de studii au sugerat un risc crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral la pacienții cu LES, care este între 2 și 10 ori și de

până la 50 de ori mai mare decât în populația generală. Vârsta fragedă a pacienților cu LES și boli cardiovasculare (67% dintre pacienții de sex feminin cu LES și un prim eveniment cardiac sunt de obicei observate inițial înainte de vârsta de 55 de ani) sugerează că LES accelerează boala arterială. Într-o cohortă inițială de 1249 de pacienți monitorizați timp de 8 ani, au fost înregistrate 97 de evenimente vasculare, dintre care 31 au rezultat din boală aterosclerotică.¹⁵ Deși modelul bolii coronariene în LES nu pare să difere (Fig. 84-1), placa poate fi mai vulnerabilă la ruptură. Pacienții cu LES au rezultate mai proaste în urma infarctului miocardic decât populația generală de vârstă egală, cu un risc mai mare de dezvoltare a insuficienței cardiace și mortalitate crescută.² Această diferență poate rezulta din diagnosticarea tardivă a bolii cardiace ischemice și o reticență de a trata agresiv.

Hipertensiunea arterială este frecventă în LES din cauza prezenței bolii renale și a utilizării glucocorticoizilor la mulți pacienți. În mod similar, pacienții cu LES au de obicei sindrom metabolic, care este asociat cu insuficiență renală, doze mai mari de corticosteroizi și etnie coreeană sau hispanica. Mai mult, HDL proinflamator care duce la creșterea colesterolului LDL modificat oxidativ a fost observat la 45% dintre pacienții cu LES, comparativ cu 20% dintre cei cu RA și 4% din populația generală.^{2,7} Anticorpul împotriva LDL oxidat apar și în LES și pot favoriza aterogeneza.

Tratament

LES ușor cu erupții cutanate și artralgie poate fi tratat cu analgezice simple și AINS, cu adaos de hidroxichlorchină dacă este necesar. Afectarea ușoară până la moderată a organelor, inclusiv insuficiență renală ușoară, anomalii hematologice, miozită, artrită și leziuni cutanate, necesită adăugarea de prednison și de obicei un imunosupresor cum ar fi azatioprină, micofenolat mofetil (MMF) sau metotrexat pentru a ajuta la controlul bolii și a permite terapia cu steroizi. Ciclofosfamida și corticosteroizii în doze mari rămân tratamentul de primă linie al complicațiilor care pun viața în pericol, inclusiv miocardita, cerebrita, afectarea hematologică severă și glomerulonefrita. MMF este din ce în ce mai utilizat în locul ciclofosfamidei pentru nefrita lupică din cauza eficacității sale echivalente și a preocupărilor cu privire la riscul de infertilitate permanentă observat la până la 50% dintre pacienții tratați cu ciclofosamidă. Majoritatea medicilor reumatologi consideră rituximabul un tratament eficient al LES sever, deși studiile clinice de până în prezent s-au dovedit dezamăgitoare, ceea ce poate reflecta dozele mari de corticosteroizi utilizate în aceste studii și, în consecință, mascarea beneficiilor asociate cu rituximab. Au fost utilizate o varietate de regimuri, inclusiv combinații de rituximab, prednison și ciclofosamidă. Belimumab, un anticorp monoclonal care se leagă de stimulatorul solubil al limfocitelor B și previne interacțiunea acestuia cu receptorii de suprafață ai celulei B, are un efect modest de modificare a bolii la pacienții cu LES moderat non-renal.

Definirea strategiilor eficiente de prevenire a bolilor cardiovasculare la pacienții cu LES va necesita studii prospective pe termen lung cu obiective cardiovasculare adjuocate. Boala subtratată și/sau activă persistent a fost asociată cu aterogeneza accelerată. Prin urmare, terapia imunosupresoare individualizată adecvată ar trebui să minimizeze complicațiile cardiovasculare. Hidroxichlorochina reduce colesterolul LDL și scade mortalitatea cauzată de

boli cardiovasculare la pacienții cu LES. De asemenea, se recomandă managementul agresiv al factorilor de risc tradiționali, inclusiv monitorizarea diligentă și controlul strict al tensiunii arteriale. Statinele sunt utilizate pe scară largă, în special la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, trebuie avută prudență la pacienții cu miozită activă, deoarece terapia cu statine poate exacerba această complicație. Datele clinice disponibile nu susțin o protecție semnificativă împotriva aterosclerozei prin statine la 2 până la 3 ani de la inițiere, deși se așteaptă o analiză pe termen mai lung.¹⁴

TABEL 84-1 Afectarea arterelor coronariene și bolile reumatice

Ateroscleroza prematură

Lupus eritematos sistemic

Artrita reumatoidă

Spondilita anchilozantă

Artrita psoriazică

Gută

Arterita Takayasu

Arterita cu celule gigantice

Arterita coronariană

Lupus eritematos sistemic

Arterita Takayasu

boala Kawasaki

Sindromul Churg-Strauss

Poliarterita nodoasă

Poliangeita granulomatoasă

Artrita reumatoidă

Ateroscleroza în asociere cu alte boli reumatice

Relația dintre inflamația cronică și aterogeneză implică faptul că multe boli reumatice pot fi asociate cu risc cardiovascular prematur și crescut (Tabelul 84-1). Deoarece datele în sprijinul acestei ipoteze sunt derivate din studii relativ mici, provocările clinice actuale importante includ necesitatea de a determina

care boli reumatice reprezintă cea mai mare amenințare cardiovasculară,

un mijloc de identificare a subgrupurilor de pacienți cu cel mai mare risc și

strategii preventive pentru a minimiza evenimentele cardiovasculare.

Spondilita anchilozantă, artrita psoriazică și guta pot fi, de asemenea, asociate cu boala aterosclerotică. Hiperuricemia prezice independent bolile cardiovasculare, iar pacienții cu gută au adesea hipertensiune arterială, hiperlipidemie, obezitate și diabet zaharat. Multe medicamente utilizate pentru tratamentul bolilor cardiace, inclusiv diureticele, beta-blocantele și aspirina în doză mică, pot crește nivelul seric de acid uric. În schimb, losartanul, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), atorvastatina și fenofibratul pot reduce nivelurile de urati.¹⁷ Alopurinolul poate reduce riscul de insuficiență cardiacă congestivă și deces asociat cardiovascular. Pe lângă atingerea unui nivel seric de acid uric mai mic de 0,36 mmol/litru, pacienții cu gută trebuie să primească sfaturi alimentare și un management agresiv al factorilor de risc cardiovascular.

O revizuire sistematică a articolelor despre bolile cardiovasculare la pacienții cu artrită psoriazică a evidențiat creșterea factorilor de risc tradiționali, disfuncție endotelială, rigiditate aortică și ateroscleroză subclinică. Datele limitate disponibile sugerează, de asemenea, că suprimarea adecvată a activității bolii inflamatorii duce la îmbunătățirea disfuncției endoteliale și a IMT carotidian.¹⁸ Pacienții cu spondilită anchilozantă au demonstrat o funcție endotelială afectată și creșterea IMT carotidiană și a vitezei unde de puls, toate indicând un risc crescut de ateroscleroză. evenimentele cardiovasculare la acești pacienți ar trebui să apară din registrele biologice internaționale.

VASCULITA

Vasculitide, un grup eterogen de boli, reprezintă o provocare clinică semnificativă, atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic. Vasculitele sistemice primare sunt clasificate în boala vaselor mari, medii și mici. Aceasta lasă un grup mic de afecțiuni neclasificate, inclusiv boala Behçet, policondrita recidivă, vasculita primară a SNC și sindromul Cogan.²⁰

Caracteristicile histologice ale vasculitei includ infiltrate inflamatorii perivascularare care pot invada peretele arterial, necroza fibrinoidă, tromboza, fibroza și formarea de cicatrici.

Necroza fibrinoidă, o caracteristică specifică a vasculidelor medii și mici, afectează de obicei stratul interior al tunicii medii. Complicațiile includ stenoză și ocluzii care duc la ischemie de organ, tromboză, formare de anevrism și hemoragie. Deși biopsia este optimă pentru stabilirea diagnosticului, țesutul adecvat poate să nu fie întotdeauna accesibil sau biopsia arterială poate fi considerată prea periculoasă, cum ar fi la pacienții cu TA. Astfel, diagnosticul depinde adesea de constatările clinice, indici de laborator și imagistică.

Imunopatogeneza vasculitidelor este complexă, multifactorială și puțin înțeleasă. Endoteliul poate fi supus unei leziuni mediate de complement ca o consecință a depunerii de complex imun în poliarterita nodosă (PAN) sau vasculita reumatoidă. În vasculitele cu vase medii și mici, ANCA-urile pot activa neutrofilele și, ulterior, pot deteriora endoteliul. Citokinele proinflamatorii TNF- α , IL-1, IL-6 și interferon-gamma (IFN- γ) pot activa endoteliul și pot induce expresia moleculelor de adeziune, inclusiv E-selectina, molecula de adeziune a

celulelor vasculare-1 (VCAM-1) și molecula de adeziune intercelulară-1, facilitând astfel adeziunea leuco-1 (ICAM) și facilitând astfel adeziunea. recrutarea în peretele vasului și în țesutul înconjurător.

Boala cardiovasculară la pacienții cu vasculită, deși relativ rară, poate pune viața în pericol. Pot să apară aortita, hipertensiunea arterială, arterita coronariană, boala valvulară cardiacă, pericardita, miocardita, anomaliile de conducere, ateroscleroza accelerată și insuficiența cardiacă. Această secțiune se concentrează pe vasculitele cel mai probabil să fie întâlnite de specialiștii în boli cardiovasculare.

Vasculita cu vase mari

Arterita cu celule gigantice

GCA afectează arterele mari și mijlocii. Boala îi afectează pe cei peste 50 de ani, cu incidența crescând odată cu vârsta. GCA apare cel mai frecvent în nordul Europei, Scandinavia și Statele Unite ale Americii la oamenii de origine nord-europeană. GCA afectează de obicei ramurile extracraniene ale aortei și, în plus față de arterele temporale, poate implica arterele subclavie și axilare, aorta toracică și, uneori, arterele femurale și iliace.

Caracteristicile clinice includ febră, scădere în greutate, stare de rău, cefalee, îngroșarea arterei temporale cu pierderea pulsației, sensibilitatea scalpului și claudicația maxilarului.

Cea mai de temut complicație, neuropatia optică ischemică anterioară (AION), se poate manifesta ca amauroză fugax sau pierderea bruscă a vederii permanente. Până la 25% dintre pacienți s-a dovedit inițial a avea caracteristici sistemice fără semnul clasic de sensibilitate și implicarea arterei temporale. Tomografia cu emisie de pozitroni cu 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) a confirmat rezultatele autopsiei anterioare și a evidențiat arterită larg răspândită cu absorbție crescută de FDG în întreaga aortă și arterele subclaviere și iliace la mai mult de 50% dintre pacienți.

Patogeneza

Examenul histopatologic relevă fragmentarea localizată a laminei elastice interne strâns asociată cu un infiltrat inflamator constând predominant din limfocite T CD4+ producătoare de IFN- γ , monocite/macrofage și, ocazional, celule gigant multinucleate caracteristice. Studii recente au arătat că celulele dendritice CD83+ activate inițiază inflamația peretelui arterial și se colocaliză cu celulele T activate. Sinteza locală a factorilor de creștere, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocite, duce la proliferarea concentrică a celulelor musculare netede și la ocluzia lumenului arterial (Fig. 84-2). Ocazional, eliberarea metaloproteinazelor matriceale și generarea de specii reactive de oxigen duc la lezarea peretelui arterial și formarea anevrismului.

Diagnostic

Biopsia este mijlocul definitiv de diagnostic și ar trebui luată în considerare pentru toți pacienții. Cu toate acestea, necesitatea biopsiei nu ar trebui să întârzie tratamentul. Biopsia arterei temporale este pozitivă la până la 80% dintre pacienți. Interesul recent s-a

concentrat asupra ultrasunetelor arterei temporale, care poate dezvălui un semn halo caracteristic cu omogen concentric.

Îngroșarea peretelui arterial și semne de tulburare a fluxului și stenoză (Fig. 84-2).

Complicații cardiovasculare

Deși rare, pot apărea complicații cardiovasculare severe și includ aneurisme de aortă toracică disecante (Tabelul 84-2). Studiile imagistice și de autopsie sugerează că aortita și îngroșarea peretelui aortic sunt frecvente în GCA, deși relația lor cu dezvoltarea aneurismului de aortă rămâne neclară. Captarea crescută a FDG în aorta toracică a fost asociată cu un risc crescut de dilatare a aortei.²¹ În general, pacienții cu GCA au un risc de 17 ori mai mare pentru aneurisme de aortă toracică. Riscul este mai mare la cei cu factori de risc cardiovascular convenționali, boală slab controlată și regurgitare aortică. În absența ghidurilor, recomandăm screening-ul anual al aortei toracice pentru cei cu captarea aortică toracică FDG-PET pozitivă sau angiografie prin rezonanță magnetică (MRA) sau angiografie computerizată (CTA) dovezi de îngroșare a peretelui aortic și la fiecare 2 până la 3 ani la restul pacienților. CTA și MRA sunt tehnicile imagistice optime. Pericardita, arterita coronariană, ischemia membrelor, ateroscleroza accelerată, infarctul miocardic și accidentele cerebrovasculare sunt toate asociate cu GCA. Cu toate acestea, majoritatea studiilor privind rezultatele nu raportează o mortalitate crescută, astfel încât impactul bolilor cardiovasculare severe pare să fie mic.

Arterita Takayasu

TA, o panarterită granulomatoasă, afectează aorta și ramurile sale majore, de obicei înainte de vârsta de 40 de ani. Boala predomină la femei, cu un raport femeie-bărbați de până la 10:1. Deoarece diagnosticul este adesea întârziat, se acumulează leziuni arteriale substanțiale. Criteriile de diagnostic actuale depind de detectarea bolii stenotice stabilite și nu reflectă încă sensibilitatea crescândă a imagisticii non-invazive.²²

Simptomele inițiale includ de obicei plângeri nespecifice, cum ar fi febră, transpirații nocturne, artralgie, stare de rău, oboseală profundă și letargie. AT poate fi însoțită de simptome ale fenomenului Raynaud sau claudicația extremității superioare, iar carotidinia apare la până la 25% dintre pacienți. Aorta poate fi implicată pe toată lungimea sa și, chiar dacă orice ramuri poate fi bolnavă, cel mai frecvent

Consecințele AT sunt adesea severe, 74% raportând activități zilnice compromise și 23% incapabile să lucreze. În cohorta noastră, ratele de supraviețuire la 10 ani sunt mai mari de 95%; în mod similar, în Statele Unite, sunt raportate rate de supraviețuire de 94% până la 96%, în timp ce în Coreea rata de supraviețuire a fost de 87% la 10 ani. În Japonia, ratele de supraviețuire la 15 ani s-au îmbunătățit la 96,5%. Cu toate acestea, rata de supraviețuire a

fost redusă la 67% la un subgrup de pacienți cu complicații grave și/sau cu o evoluție progresivă a bolii.

Patogeneza

Leziunile arteritice demonstrează îngroșare adventială și infiltrare leucocitară focală a mediei cu hiperplazie intimală. Infiltratul este compus din celule dendritice activate, limfocite T și B, macrofage și celule gigante multinucleate (Fig. 84-3). Proliferarea miofibroblastului determinată de factorul de creștere duce la hiperplazie intimală și fibroză și stenoză arterială ulterioară sau ocluzie. Sinteza locală a metaloproteinazei matriceale poate predis pune la dilatarea anevrismului.

Diagnostic

Diagnosticul TA depinde în principal de medic care include boala în diagnosticul diferențial. Natura variabilă a

FIGURA 84-3 TA. A, Colorația cu hematoxină-eozină a unui specimen de biopsie de arteră carotidă comună obținut la intervenție chirurgicală arată un infiltrat inflamator mixt focal de celule mononucleare cu o celulă gigantică multinucleată. B, Studiu cu ultrasunete Doppler color care arată îngroșarea concentrică omogenă a peretelui arterial cu IMT crescută și debitul arterial afectat marcat (săgeată). C, scanare 18FDG-PET-CT care demonstrează captarea în arcul aortic (săgeată), în concordanță cu arterita activă. D, ARM care demonstrează stenoza arterei subclaviei stângi cu formare colaterală (săgeată lungă), stenoze proximale în arterele carotide comune drepte și stângi (stele), stenoză proximală în artera renală dreaptă (săgeată scurtă) și un rinichi stâng atrofic.

TABELUL 84-3 „Speaguri roșii” pentru arterita Takayasu

La pacienții cu vârsta sub 40 de ani, următoarele pot indica TA:

Răspuns inexplicabil în fază acută (VSH crescut și/sau CRP) Carotidinie

Hipertensiune arterială

Tensiune arterială discrepantă între brațe (>10 mm Hg)

Puls sau puls periferic absent/slab

Claudicația membrelor

Bătaie arterială

angina pectorală

caracteristicile TA și lipsa simptomelor constituționale la 30% până la 50% dintre pacienți prezintă inițial o provocare pentru diagnosticul prompt. Pe lângă o conștientizare îmbunătățită a medicului, este utilă o listă de „steaguri roșii” care ridică posibilitatea TA (Tabelul 84-3).²³ Indicele de suspiciune trebuie să fie ridicat la pacienții tineri cu un răspuns inexplicabil în fază acută sau hipertensiune arterială. În mod similar, semnele inițiale comune, inclusiv pulsația diminuată sau absentă sau bătăi arteriale, pot sugera diagnosticul.

Anomaliile de laborator în timpul bolii active includ creșterea VSH și CRP (la 75% dintre pacienți), adesea însoțite de anemie normocromă normocitară, trombocitoză, hipergammaglobulinemie și hipoalbuminemie. Cu toate acestea, nu există autoanticorpi specifici sau alte anomalii serologice. Imagistica neinvazivă este acum mijlocul optim de diagnostic deoarece biopsia tisulară este rareori disponibilă. Au fost studiate ultrasunetele de înaltă rezoluție, rezonanța magnetică cardiacă (CMR), MRA, CTA și PET. Deși potențialul acestor tehnici nu este pus la îndoială, specificitatea și sensibilitatea lor în managementul AT rămân de determinat. 18F-FDG-PET-CT poate dezvălui dovezi de arterită activă și poate duce la depistarea precoce a bolii pre-stenotice. O analiză consensuală actuală a sugerat că această tehnică este deosebit de utilă pentru detectarea arteritei active la pacienții care nu primesc terapie imunosupresoare.²⁴ Demonstrarea creșterii peretelui arterial, a edemului sau a îngroșării pe MRA și CTA poate facilita diagnosticarea bolii prestenotice, iar stenozele și anevrismele pot fi ușor identificate și monitorizate. Ecografia duplex color este de o utilizare deosebită în evaluarea arterelor carotide comune și subclaviei proximale în TA. Îngroșarea peretelui arterial concentric omogen, strălucitor este o constatare tipică în arterele carotide comune afectate (Fig. 84-3).

Complicații cardiovasculare

Pe lângă sechelele asociate cu ischemia cerebrală, a organelor interne și a membrilor, se pot dezvolta anevrisme, HAP sau ruptură aortică. Complicațiile cardiace includ insuficiența valvei aortice, ateroscleroza accelerată, ischemia cardiacă, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă. Nici MRA, nici 18F-FDG-PET-CT nu identifică în mod fiabil arterita coronariană. Boala coronariană este adesea asimptomatică, așa cum este ilustrat de identificarea leziunii miocardice silențioase în 27% dintr-o cohortă pe care am studiat-o.²⁵ Pacienții cu AT sunt, de asemenea, expuși riscului de ateroscleroză secundară accelerată. Scintigrafia de stres cu talium a evidențiat defecte de perfuzie miocardică în 53%, în timp ce angiografia intra-arterială a arătat că până la 30% au leziuni ale arterei coronare care afectează de obicei ostia și segmentele proximale, artera coronară principală stângă fiind cel mai frecvent afectată. cu regurgitare ulterioară a valvei aortice. În cohorta noastră de 110 pacienți, 15% au necesitat înlocuirea valvei aortice. Disfuncția ventriculară stângă poate afecta până la 20% și se crede că reflectă miocardita, boala cardiacă ischemică și hipertensiunea arterială, o constatare frecventă asociată adesea cu stenoza arterei renale în TA.

Boala Kawasaki

Boala Kawasaki (KD) afectează predominant copiii sub 5 ani, cu o incidență maximă la vârsta de 6 până la 24 de luni. Vasculita afectează arterele medii și mici, în special arterele coronare. Toate grupurile rasiale pot fi afectate, iar cea mai mare incidență se înregistrează în Asia (20 până la 100 la 100.000 de copii cu vârsta sub 5 ani). KD este o boală acută autolimitată care se rezolvă de obicei în 1 până la 2 luni, deși mortalitatea rămâne încă de 1% până la 2%. Caracteristicile inițiale caracteristice includ febră de 5 zile sau mai mult, conjunctivită bilaterală și leziuni mucocutanate, inclusiv buzele roșii fisurate și o limbă de căpșuni. Limfadenopatia cervicală poate fi proeminentă, cu eritem care afectează palmele și tălpile și un exantem polimorf.

Patogeneza

Cauza KD este necunoscută, deși infecția poate declanșa boala și poate duce la un răspuns imunologic excesiv necontrolat la o gazdă susceptibilă genetic. Prezența unor epidemii sezoniere ocazionale și incidența crescută la frați au condus la ipoteza infecției. Au fost implicate o varietate de organisme, inclusiv streptococi, stafilococi și *Propionibacterium acnes*. În ciuda acestui interes, nicio dovadă definitivă nu susține o cauză infecțioasă. Specimenele de țesut prezintă leziuni endoteliale, probabil cauzate de citokine proinflamatorii și neutrofile activate. Infiltrarea peretelui arterial de către neutrofile, celule T și macrofage este asociată cu dezvoltarea stenozei arteriale sau, mai frecvent, a anevrismelor. Aneurismele coronariene se dezvoltă la până la 20% dintre pacienți în prima lună de boală, iar 50% vor regresa în următorii ani.

Diagnostic

Neutrofilia, trombocitoza și un răspuns crescut în fază acută apar în mod acut. Ecocardiografia poate detecta afectarea coronariană din a doua săptămână de boală și poate fi utilizată pentru a monitoriza progresul. Angiografia coronariană nu se efectuează acut din cauza riscului de a precipita infarctul miocardic, dar poate fi folosită după 6 luni pentru stabilirea gradului de leziune a arterei coronare. Electrocardiograma (ECG) demonstrează anomalii la până la 50% dintre pacienți, inclusiv tahicardie, inversarea undei T, deprimarea ST, blocul atrioventricular și, rar, aritmia ventriculară.

Complicații cardiovasculare

Aneurismele arterei coronare se dezvoltă la până la 25% dintre pacienții cu KD netratați. Moartea subită poate apărea ca o consecință a infarctului miocardic în urma trombozei coronariene acute sau a rupturii unui anevrism de arteră coronară. Pot să apară pericardită, revărsat pericardic, miocardită, disfuncție valvulară și insuficiență cardiacă, în timp ce afectarea arterială periferică este mai puțin frecventă, dar poate afecta membrele, arterele renale și viscerele.

Tratament

Se recomandă aspirina (80 până la 100 mg/kg/zi) în patru prize divizate, împreună cu imunoglobulina intravenoasă (IVIG). Această combinație de tratament a redus dezvoltarea

anevrismului arterei coronare la 5%, cu un impact semnificativ asupra mortalității. Douăzeci la sută din cazuri sunt totuși rezistente la IgIV, iar acești pacienți pot primi corticosteroizi, deși rezultatele raportate sunt variabile.

Rezultatul pentru majoritatea pacienților cu KD este bun. Cu toate acestea, la până la 20% dintre cei cu anevrisme ale arterei coronare se dezvoltă în cele din urmă stenoze coronariene, iar acești pacienți necesită urmărire de către un cardiolog cu experiență. Deși riscul de complicații pe termen lung, inclusiv infarct miocardic și moarte subită, este mai mare la cei cu anevrisme gigantice²⁷, riscul de tromboză și infarct miocardic rămâne în continuare crescut la cei la care anevrismele au regresat.

Aortita idiopatică

Aortita poate fi o caracteristică a LES, sindromului Cogan, bolii Behçet, spondiloartropatiei B27 pozitive cu antigen leucocitar uman (HLA), KD și GCA. Aortita poate fi, de asemenea, de natură idiopatică. Caracteristicile clinice sunt nespecifice și includ starea de rău, letargia, durerea toracică, febra și scăderea în greutate, iar diagnosticul se pune adesea doar în momentul intervenției chirurgicale. ESR și CRP sunt de obicei crescute, iar extinderea bolii poate fi demonstrată prin scanarea 18F-FDG-CT-PET și MRA sau CTA aortică (Fig. 84-4). Dilatarea rădăcinii aortice poate necesita înlocuirea valvei aortice și a rădăcinii, ori de câte ori este posibil precedată de terapie imunosupresoare pentru controlul inflamației peretelui aortic.

Tratamentul implică corticosteroizi și un medicament imunosupresor care economisește steroizi, cum ar fi azatioprină, metotrexat sau MMF.

Tratamentul vasculitei mari

Baza de dovezi pentru tratamentul vasculitei cu vase mari este remarcabil de mică. Deși GCA și TA răspund de obicei la steroizi, doza necesară pentru a obține remisie este mare și sarcina efectelor secundare este considerabilă. În GCA, dependența de prednison și dovezile contradictorii cu privire la eficacitatea medicamentelor care economisesc steroizi, combinate cu preocupările legate de AION, duc adesea la supratratament și efecte secundare semnificative. Într-adevăr, 86% dintre pacienți au reacții adverse legate de glucocorticoizi la o urmărire de 10 ani. În ambele boli, rata de recidivă este mare când doza de corticosteroid este redusă, sugerând astfel că vasculita persistă. O perspectivă mecanică potențială în acest sens provine dintr-un raport recent privind două căi patogene în GCA. IL-17 plasmatic crescut și celulele Th17 infiltrate în peretele arterial s-au normalizat rapid prin terapia cu prednison și au rămas suprimate pe măsură ce doza a fost redusă. În contrast, celulele Th1 producătoare de citokine IL-12 și IFN- γ care promovează Th1 au demonstrat rezistență la corticosteroizi, care poate fi responsabilă pentru reapariția bolii.²⁸ Tratamentul cu corticosteroizi al GCA trebuie redus cu atenție pentru a menține remisiunea și a minimiza efectele secundare. Deși literatura este oarecum contradictorie, metotrexatul și azatioprina reprezintă agenți de economisire a corticosteroizilor potriviți pentru cei care nu pot reduce suficient doza de prednison, iar în prezent, aspirina în doză mică este

recomandată tuturor pacienților fără contraindicație.²⁹ Medicamentele imunosupresoare care economisesc steroizi sunt necesare la majoritatea pacienților cu TA activă. Metotrexatul și azatioprina sunt cele mai prescrise, iar utilizarea lor este susținută de mici studii deschise. La pacienții care nu răspund sau la cei cu boală care pune viața în pericol, cum ar fi arterita coronariană, se recomandă tratamentul agresiv cu ciclofosamidă pulsată intravenoasă²⁹.

Rapoartele de caz anecdotice sugerează că terapia anti-TNF-a poate fi eficientă pentru tratamentul GCA refractar. Cu toate acestea, un studiu randomizat controlat cu placebo privind utilizarea infliximabului la 44 de pacienți cu GCA în remisie cu corticosteroizi s-a încheiat prematur atunci când nu a demonstrat un beneficiu, fie în ceea ce privește prevenirea recăderii, fie ca agent care economisește steroizii, iar un al doilea studiu folosind etanercept a arătat doar un efect modest de economisire a steroizilor raportat la receptorii anti-IL-30. tocilizumab este eficient în tratarea GCA.³¹ Studiile deschise sugerează că blocarea TNF-a este un tratament eficient la pacienții cu TA care nu reușesc să răspundă în mod adecvat la terapia combinată cu prednison și medicamente imunosupresoare care economisesc steroizi, inclusiv ciclofosfamida. O analiză recentă a tuturor cazurilor publicate de TA tratate cu antagoniști TNF-a a constatat remisie completă în 37%, remisie parțială în 53,5% și nici un răspuns în 9,5%.³² Utilizarea tocilizumab a fost raportată la un număr foarte mic de pacienți cu TA. Pacienții au răspuns în general bine, cel puțin pe termen scurt, și se așteaptă cu interes alte date³¹. Suprimarea atât a simptomelor constituționale, cât și a sintezei CRP de către tocilizumab complică monitorizarea bolii și poate fi fals liniștitoare. Prin urmare, se recomandă ca urmărirea pacienților cu TA să includă monitorizarea angiografică, de preferință cu CMR deoarece evită expunerea la radiații.

Analiza critică a rezultatelor publicate sugerează că angioplastia percutanată sau intervenția chirurgicală de bypass necesită prudență la pacienții cu TA sau GCA. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală includ mărirea anevrismului cu risc de ruptură, insuficiență sau coarctare aortică severă, leziuni stenotice sau ocluzive care duc la boala coronariană sau cerebrovasculară simptomatică severă, hipertensiune arterială necontrolată ca urmare a stenozei arterei renale și stenoze care conduc la ischemie critică a membrelor. Ori de câte ori este posibil, intervenția chirurgicală trebuie amânată până când se obține remisiunea clinică cu imunosupresie.³³

Vasculita vaselor medii

Vasculitele cu vase medii includ sindromul Churg-Strauss (CSS, poliangeita granulomatoasă alergică), poliangeita granulomatoasă (GPA; granulomatoza Wegener) și poliangeita microscopică (MPA). Deși aceste boli au caracteristici suprapuse, ele reprezintă entități clinice distincte. GPA este cel mai frecvent asociat cu un model de colorare ANCA citoplasmatic (cANCA) care recunoaște antigenul proteinaza-3, în timp ce MPA este cel mai frecvent asociat cu un ANCA perinuclear (pANCA) direcționat împotriva mieloperoxidazei.

Sindromul Churg-Strauss (poliangeita granulomatoasă alergică)

CSS este o vasculită sistemică necrozantă a vaselor mici, cu o prevalență de 10 până la 14 la un milion de populație. Sunt descrise trei faze ale bolii. Un prodrom inițial caracterizat prin rinită alergică, sinuzită și astm este urmat de eozinofilie din sângele periferic și leziuni infiltrative eozinofile în plămâni și miocard și, de obicei, câțiva ani mai târziu, de o fază sistemică cu vasculită necrozantă care afectează pielea, nervii periferici, tractul gastrointestinal, 30%) (tractul gastrointestinal, 30%). Până la 40% dintre pacienții cu CSS sunt ANCA pozitivi și de obicei au pANCA. Pacienții cu ANCA negativ sunt mai susceptibili de a suferi complicații cardiopulmonare, în timp ce pacienții pANCA pozitivi par să fie mai expuși riscului de implicare renală și a nervilor periferici. Diagnosticul depinde de caracteristicile clinice, studii imagistice, ANCA și, ori de câte ori este posibil, rezultatele biopsiei. Pacienții au un număr de eozinofile periferic semnificativ crescut și semne de vasculită necrozantă, inclusiv infiltrare eozinofilă (Fig. 84-5).

Atunci când se analizează un diagnostic de CSS, trebuie luate în considerare o serie de alternative, inclusiv GPA și MPA. Un istoric de astm bronșic, prezența unei eozinofilii periferice semnificative și un infiltrat eozinofil dens sunt foarte sugestive pentru CSS. Infecțiile virale, inclusiv citomegalovirusul și hepatitele B și C, trebuie excluse. În lumina eozinofiliei, infestarea parazitară, în special cu helminți, trebuie căutată și exclusă. Eozinofilia în absența vasculitei demonstrabile poate reprezenta sindromul hipereozinofil idiopatic sau o tulburare leucoproliferativă de bază.

Complicații cardiovasculare

Dintre toate vasculitele, CSS este cel mai probabil să fie asociată cu o boală cardiacă severă (vezi Tabelul 84-2). Afectarea cardiacă complică până la 60% din cazuri, iar spectrul bolii include

pericardită, miocardită, arterită coronariană, infarct miocardic, fibroză cardiacă, tromboză arterială și disfuncție valvulară. Boala cardiacă este o cauză importantă de deces. Cardiomiopatia apare ca urmare a ischemiei secundare arteritei care afectează arterele intramiocardice sau, mai rar, arterele coronare epicardice. Miocardita este asociată cu infiltrare eozinofilă, fibroză și, ocazional, cu infiltrare granulomatoasă. Eliberarea proteinelor de bază majore și a neurotoxinei derivate din eozinofile prin infiltrarea eozinofilelor poate duce la leziuni tisulare directe. Miocardita poate pune viața în pericol și poate duce la dezvoltarea cardiomiopatiei restrictive, congestive sau dilatate.³⁴

Ancheta

Implicarea cardiacă în CSS necesită investigații urgente și tratament agresiv (fig. 84-5). Inițial, sunt necesare un ECG cu 12 derivații și o ecocardiografie transtoracică. Constatările comune includ dovezi de dilatare a ventriculului stâng la 30% dintre pacienți, fracție de scurtare redusă și ecogenitate crescută a peretelui cardiac. Ori de câte ori este posibil, RMC cu substanță de contrast ar trebui efectuată deoarece este cel mai sensibil mijloc de depistare a implicării miocardice.^{35,36} Dacă diagnosticul rămâne în dubiu, biopsia

endomiocardică poate evidenția infiltrație eozinofilă cu sau fără fibroză, deși vasculita este rar observată și natura neregulată a bolii are ca rezultat un randament diagnostic scăzut.

Tratament

Răspunsul la doze mari de corticosteroizi este de obicei bun și asociat cu remiterea bolii în 90%. Recidivele apar frecvent la reducerea treptată a terapiei cu steroizi, iar efectele secundare legate de prednison sunt frecvente. În prezența unei boli severe, incluzând afectarea cardiacă, gastrointestinală, SNC și renală, un medicament imunosupresor trebuie prescris concomitent. Deși sunt necesare studii clinice suplimentare, prima alegere a medicamentului este ciclofosfamida intravenoasă pulsată. Odată atinsă remisiunea, în general la 3 până la 6 luni, ciclofosfamida poate fi înlocuită cu azatioprină sau metotrexat. La unii pacienți cu boală mai ușoară și dovezi ale efectelor secundare ale steroizilor, azatioprină sau metotrexat ar trebui adăugate pentru a ajuta la reducerea steroizilor. În boala refractară, rapoartele de cazuri anecdotice au sugerat că blocarea IgIV sau TNF-a poate fi eficientă. Depleția celulelor B a fost utilizată cu succes variabil, iar rezultatele studiilor clinice în curs sunt așteptate cu interes.

Poliarterita nodoasă

PAN este o boală rară caracterizată printr-o vasculită sistemică necrozantă a arterelor de dimensiuni medii complicată de noduli anevrismali. Infecțiile virale, în special cu citomegalovirus, virusul imunodeficienței umane și virusul hepatitei B și C, trebuie căutate și excluse în mod specific. Tipul clasic de PAN este o vasculită ANCA-negativă cu caracteristici clinice predominante, inclusiv febră, stare generală de rău, artralgie, scădere în greutate, livedo reticularis, noduli cutanați și o erupție vasculitică. Pot apărea dureri abdominale, cardiace și testiculare, iar unii pacienți manifestă mononeurită multiplex. Hematuria, proteinuria și/sau hipertensiunea arterială indică afectarea renală.

Patogenia PAN rămâne prost înțeleasă. Leziunea endotelială vasculară inițială este urmată de eliberarea locală de IL-1 și TNF-a, care predispun la inflamația cronică și reglarea în sus a moleculelor de adeziune celulară. Recrutarea neutrofilelor este urmată de infiltrarea monocitelor, perturbarea locală a endoteliului, tromboză și necroză fibrinoidă (Fig. 84-6). Leziunea asociată a peretelui arterial predispozează la formarea anevrismului. Diagnosticul PAN nu este simplu. Deși o biopsie poate fi definitivă, randamentul este variabil și depinde de o leziune accesibilă. O probă de biopsie cutanată profundă dintr-un loc nodular implicat este optimă. Biopsia combinată a nervului sural și a mușchilor poate fi, de asemenea, de ajutor. Ocazional, noduli sunt detectați pe o arteră periferică de dimensiuni medii care poate fi supusă în siguranță la biopsie. Biopsia renală trebuie abordată cu prudență din cauza riscului de hemoragie de la microanevrisme. Deși imagistica neinvazivă cu CTA sau MRA este utilizată din ce în ce mai mult, arteriografia mezenterică rămâne cea mai precisă modalitate de identificare a microanevrismelor renale sau hepatice.

Complicații cardiovasculare

Implicarea cardiacă în PAN este adesea subclinică și evidentă clinic la doar 10% dintre pacienți. Insuficiența cardiacă congestivă este cel mai frecvent întâlnită și poate fi consecința unei anumite miocardite sau arterite coronariene. Alternativ, cauza de bază poate fi boala renală legată de PAN complicată de hipertensiune arterială. Pericardita a fost raportată la 5% dintre pacienți, precum și tahicardie supraventriculară și afecțiuni valvulare. Angiografia coronariană poate evidenția microanevrisme ale arterei coronare, arterită coronariană sau spasm coronarian. Recent, CTA coronariană a fost investigată ca alternativă și poate demonstra anevrisme ale arterei coronare.

Tratament

Glucocorticoizii formează baza tratamentului PAN. La cei cu boală cardiacă, proteinurie semnificativă cu sau fără insuficiență renală, afectare a SNC, boală gastrointestinală sau mononevrita multiple, se utilizează inițial terapia intravenoasă cu ciclofosamidă. Unii medici preferă ciclofosfamida orală și, deși efectele secundare sunt mai frecvente, timpul până la recădere poate fi mai lung. Șase luni de ciclofosamidă sunt de obicei suficiente pentru a obține remiterea bolii, iar tratamentul poate fi trecut la azatioprină orală. La cei cu boală refractară, infliximab administrat în asociere cu metotrexat sau azatioprină poate fi benefic.

Poliangeita granulomatoasă (granulomatoza Wegener)

GPA este o vasculită necrozantă granulomatoasă care afectează de obicei sinusurile, căile respiratorii superioare, plămânii, pielea, articulațiile și rinichii. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile clinice, dovezile biopsiei și, de obicei, un cANCA pozitiv cu anticorpi împotriva proteinaze-3. Boala poate fi limitată la căile aeriene superioare sau poate fi mai generalizată și include inflamație oculară, vasculită cutanată, artralgie, cavitație pulmonară

leziuni (Fig. 84-7), hemoragie pulmonară și insuficiență renală acută. Afectarea cardiacă clinică este rară, deși a fost raportată în până la 30% din cazurile de autopsie. Problema cel mai frecvent întâlnită este pericardita, care poate duce la compromis hemodinamic și tamponare. Prezența insuficienței cardiace congestive este un semn de prognostic prost și asociat cu o mortalitate de 25% în primul an. Cauzele de bază includ arterita coronariană, miocardita și ocazional boala valvulară.

Poliangeita microscopică

MPA este cel mai frecvent asociat cu glomerulonefrită, insuficiență renală și hemoragie pulmonară. Boala cardiacă este rareori semnificativă clinic, dar pericardita apare la 10% dintre pacienți, iar insuficiența cardiacă congestivă se dezvoltă până la 18%. Se observă infarct miocardic acut subclinic și ocazional simptomatic. Dovezile din rapoartele de caz și

serii mici arată că această boală prezintă, de asemenea, aortită simptomatică și microanevrisme ale arterei coronare.

Ancheta

Afectarea cardiacă trebuie investigată inițial în mod noninvaziv, cu modalități care includ ecocardiografia de repaus sau de stres. CMR îmbunătățită cu contrast este un mijloc sensibil de detectare a patologiei miocardice, iar CTA coronariană poate demonstra arterita coronariană și microanevrisme. Ecocardiografia sugerează că îngroșarea valvulară este o descoperire comună și de obicei asimptomatică în GPA. Regurgitarea valvei aortice poate apărea din cauza distorsiunii și îngroșării cuspidelor valvei sau poate fi cauzată de dilatarea rădăcinii aortice. Ocazional, poate fi necesară cateterizarea arterei coronare și, ca și în cazul altor vasculite, aceasta trebuie utilizată cu precauție la cei suspectați de a avea arterită coronariană activă. Când este posibil, trebuie luate măsuri pentru a suprima activitatea bolii cu terapie imunosupresoare înainte de angiografie. Arterita coronariană este responsabilă de multiple zone mici de infarct miocardic, care deseori rămân tăcute clinic până la dezvoltarea insuficienței cardiace congestive. Ocazional, granuloamele din țesutul de conducere pot provoca aritmie cardiacă.

Tratament

Atât pentru GPA, cât și pentru MPA, se recomandă doze mari de prednison (1 mg/kg/zi) și poate fi precedată de administrare intravenoasă pulsată.

metilprednisolon dacă este indicat. Pacienții cu cea mai severă boală, inclusiv hemoragie pulmonară, boală cardiacă severă sau insuficiență renală semnificativă, primesc ciclofosamidă intravenoasă pulsată pentru a induce remisiunea în primele 3 până la 6 luni. Ciclofosfamida poate fi apoi înlocuită cu azatioprină, metotrexat sau MMF. În boala limitată mai puțin severă, remisiunea poate fi atinsă în mod fiabil cu prednisolon în combinație cu azatioprină sau metotrexat.³⁷ Dovezile tot mai mari sugerează că terapia de epuizare a celulelor B este eficientă pentru AASV și realizează remisiunea la o rată comparabilă cu cea a ciclofosfamidei.^{38,39}

PERICARDITA SI MIOCARDITA

Pericardită

Pericardita complică de obicei bolile autoimune ale țesutului conjunctiv, în special LES, SSc și RA. Cu toate acestea, pericardita semnificativă clinic se dezvoltă la mai puțin de 30% dintre pacienți. Prevalența raportată variază de la 11% la 85%, în funcție de tipul de studiu utilizat pentru a detecta boala. Astfel, în studiile de necropsie, prevalența este ridicată, cu

afectarea pericardică raportată la 40% dintre indivizii cu RA, 40% până la 80% dintre cei cu LES și până la 70% dintre cei cu SSc. Pericardita este diagnosticată prin ecocardiografie, care detectează îngroșarea pericardică sau mici revărsări la până la 50% dintre acești pacienți. CMR poate oferi, de asemenea, o definiție precisă a amplitudinii implicării pericardice.

Lupus eritematos sistemic

În LES, pericardita este de obicei asociată cu o apariție a bolii și adesea cu poliserozită. Simptomele sunt de obicei ușoare și constau în durere în piept, care este mai agravată când este culcat, și dispnee, care poate avea o componentă pleuritică. Pericardita complicată este rară, iar în doar 1% până la 2% revărsatul este suficient de mare pentru a provoca tamponada cardiacă. Pericardita constrictivă sau pericardita infecțioasă apar rar.

Artrita reumatoidă

Pericardita semnificativă clinic afectează doar 1% până la 2% dintre pacienții cu PR, mai frecvent bărbați, pacienți seropozitivi. Pericardita constrictivă se poate dezvolta pe o perioadă de câteva luni. Pericardita semnificativă hemodinamic, deși raportată, este extrem de rară la pacienții tratați cu terapie antireumatică. Într-adevăr, abordarea mai agresivă a managementului PR și utilizarea în creștere a terapiilor biologice par să fi redus incidența pericarditei simptomatice.

Scleroza sistemică

Tulburările sclerodermatoase sunt rare, cele două forme cel mai frecvent întâlnite fiind SSc cutanat difuz (dSSc) și SSc cutanat limitat (lSSc). După o fază inflamatorie vasculară inițială, leziunea predominantă este fibroza, care afectează mai multe organe.⁴⁰ Pe lângă manifestările cutanate severe, caracteristicile clinice comune includ artralgia, telangiectazia, fibroza pulmonară, HAP și dismotilitatea esofagiană. Crizele renale sunt frecvente și complicate de hipertensiune arterială. Intervenția agresivă este esențială și include utilizarea inhibitorilor ECA și a antagoniștilor canalelor de calciu. Această abordare a transformat prognosticul. Boala pericardică este frecventă și mai frecventă la cei cu dSSc și antecedente de criză renală. Ecocardiografia demonstrează de obicei mici revărsări pericardice, care sunt rareori semnificative hemodinamic. Ocazional, pot apărea revărsate mari cu acumulare rapidă.

Analiza lichidului pericardic

Analiza lichidului pericardic este rareori utilă diagnostic, cu excepția cazului în care se suspectează pericardita infecțioasă. Complexe imune, anticorpi antinucleari și anti-dsDNA, consumul de complement și niveluri normale de glucoză au fost raportate în exsudatele pericardice de la pacienții cu LES. În PR concentrația de glucoză în lichidul pericardic poate fi mai mică decât cea din plasmă și, deși activitatea factorului reumatoid este adesea detectată, aceasta nu este considerată diagnostică.

Tratament

În cele mai multe cazuri, un mic revărsat pericardic apare pe o radiografie toracică de rutină sau pe o ecocardiogramă și nu necesită tratament specific. La cei cu simptome supărătoare de pericardită, se utilizează un curs scurt de AINS, dacă nu este contraindicat. Prednison oral poate fi necesar sau utilizat ca alternativă. În plus și în special în cazurile recurente, este necesară o optimizare suplimentară a terapiei imunosupresoare obișnuite. Acumularea lichidului pericardic poate fi suficientă pentru a provoca compromis hemodinamic și chiar tamponare cardiacă care necesită pericardiocenteză sau, în cazuri recurente, o fereastră pericardică. La pacienții imunodeprimați, lichidul pericardic trebuie analizat pentru o cauză infecțioasă. Trebuie solicitat sfatul unui microbiolog pentru a se asigura că sunt trimise probele corecte, inclusiv cele necesare pentru a exclude tuberculoza.

Miocardită

Miocardita este o cauză rară, dar recunoscută de mortalitate la pacienții cu boli reumatismale autoimune și este cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu LES, SSc și polimiozită sau dermatomiozită. Important, deși este prezentă cel mai frecvent la cei cu o boală reumatică stabilită, miocardita poate fi o caracteristică inițială, iar aceste afecțiuni ar trebui luate în considerare în diagnosticul diferențial al celor cu insuficiență cardiacă inexplicabilă. Cel mai frecvent simptom al miocarditei este dispneea de efort cu debut recent cu semne de hipoxie.⁴¹ Un pacient cu insuficiență cardiacă severă la evaluarea inițială este o constatare rară, iar ecocardiografia evidențiază de obicei modificări relativ modeste ale dimensiunii și funcției ventriculare. HAP trebuie exclusă. În plus față de testele de sânge standard, ar trebui solicitate următoarele: VSH, anticorp antinuclear, anticorpi împotriva dsDNA și antigeni nucleari extractibili, factor reumatoid, un screening imunoblot miozită și niveluri ale factorului complement C3 și C4.

Lupus eritematos sistemic

Deși utilizarea pe scară largă a regimurilor imunosupresoare mai eficiente a redus prevalența miocarditei la pacienții cu LES la mai puțin de 10%, dintre care o mare parte este subclinică, aceasta rămâne o complicație importantă și potențial care pune viața în pericol. Alte cauze potențiale ale insuficienței cardiace includ hipertensiunea arterială, boala cardiacă ischemică, boala cardiacă valvulară și complicațiile asociate cu insuficiența renală.

Simptomele inițiale ale miocarditei variază de la febră scăzută, dispnee și palpitații până la semne de insuficiență cardiacă severă. Pe lângă consumul de complement, o ESR crescută și un titru crescut de anticorpi anti-dsDNA, nivelul troponinei I poate fi crescut semnificativ. Modificările la ECG sunt de obicei nespecifice și includ tahicardie sinusală, modificări ale undei ST sau T și tahicardie supraventriculară sau ventriculară. Ecocardiografia ajută la evaluare (Fig. 84-8). Anomaliile funcționale pot include anomalii de mișcare a peretelui segmentare, regionale sau globale; dilatarea camerei; și o fracție de ejeție redusă. În schimb, hipertrofia ventriculară stângă în LES este asociată mai frecvent cu hipertensiunea arterială slab controlată, în timp ce anomaliile sistolice și diastolice ale funcției ventriculare stângi au fost asociate atât cu hipertensiunea arterială, cât și cu boala cardiacă ischemică. CMR poate fi folosită pentru a detecta miocardita și fibroza miocardică, iar perfuzia de prim

pasaj cu gadoliniu sau adenozină poate demonstra disfuncția microvasculară coronariană.²⁵ Într-adevăr, două studii recente care utilizează CMR și PET au identificat disfuncție miocardică coronariană și rezerve reduse de flux coronarian la pacienții cu LES^{8,42}.

Opiniile sunt împărțite cu privire la utilizarea biopsiei endomiocardice. Nu va permite un diagnostic specific al LES în sine. Biopsia poate, totuși, să demonstreze o cauză inflamatorie subiacentă și caracteristici sugestive pentru LES. Analiza histopatologică dezvăluie de obicei zone focale mici de necroză fibrinoidă cu infiltrare a limfocitelor și celulelor plasmatică, împreună cu dovezi ale depunerii complexelor imune strâns asociate cu fasciculele de miocite. Studiile imunofluorescente pot evidenția colorarea granulară și depunerea de complement în și în jurul acestora

vasele de sânge miocardice. Biopsia poate ajuta, de asemenea, la excluderea altor cauze potențiale de cardiomiopatie.

Scleroza sistemică

Miocardita inflamatorie are ca rezultat rareori cardiomiopatie simptomatică la pacienții cu SSc; îi afectează mai ales pe cei cu miozită proeminentă a mușchilor scheletici. Ecocardiografia poate demonstra afectarea funcției diastolice și sistolice și o fracție de ejeție redusă, uneori suficient de severă pentru a provoca insuficiență cardiacă. Biopsia endomiocardică dezvăluie cel mai frecvent fibroza miocardică. Fibroza are loc focal și afectează ambii ventriculi. Ca și în cazul altor leziuni în SSc, boala microvasculară este considerată un factor patogen important. Reducerea rezervei de flux coronarian apare în mod obișnuit⁴³, iar ischemia miocardică subclinică contribuie probabil în mod important la disfuncția ventriculară.

Miozita

Polimiozita și dermatomiozita afectează mușchii scheletici proximali și pot provoca slăbiciune severă. În dermatomiozită, manifestările cutanate caracteristice suplimentare includ o erupție cutanată cu heliotrop violaceu, papule Gottron și eritem periungual. În cazurile pediatrice, calcificarea subcutanată este frecventă, iar vasculita poate duce la ischemie intestinală severă și hemoragie. La adulți, în special la cei peste 60 de ani, dermatomiozita poate fi de origine paraneoplazică. În cazurile severe, miozita implică miocardul și mușchii faringieni sau respiratori și poate pune viața în pericol. Nivelurile creatinkinazei cresc semnificativ, iar electromiografia demonstrează fibrilație și potențiale de acțiune polifazică. Imagistica prin rezonanță magnetică a mușchilor proximali ai membrilor ajută la identificarea mușchilor implicați și cei mai susceptibili de biopsie. Constatările histopatologice includ necroza și regenerarea fibrelor musculare, un infiltrat predominant de limfocite T CD8+ și expresia HLA clasa I. Miocardita semnificativă clinic afectează doar 3%. Ecocardiografia poate evidenția disfuncție ventriculară, în timp ce probele de biopsie endomiocardică demonstrează infiltrate limfocitare interstițiale și perivasculare, necroză în bandă de contracție, dimensiune variabilă a cardiomiocitelor și

degenerare și fibroză neregulată. Insuficiența cardiacă evidentă este rară; mai frecvente sunt anomaliile de ritm și de conducere, inclusiv hemiblocul anterior stâng și blocul de ramură drept.

Alte cauze ale miocarditei

Chiar dacă studiile post-mortem au evidențiat dovezi de miocardită la pacienții cu PR, aceasta se manifestă rar clinic sau provoacă insuficiență cardiacă. Deși insuficiența cardiacă afectează pacienții cu RA mai mult decât o face controlul potrivit în funcție de vârstă și sex, ea reflectă predominant boala coronariană aterosclerotică.² Miocardita este, de asemenea, rar asociată cu alte boli reumatice, inclusiv spondilita anchilozantă, boala Still a adultului, GCA și TA.

Tratament

Insuficiența cardiacă în urma miocarditei asociate cu boli autoimune este tratată cu protocoale standard și intervenții de susținere (vezi capitolul 25). Miocardita asociată cu LES necesită tratament urgent cu corticosteroizi și,

Lupus eritematos sistemic

Anomaliile valvulare apar frecvent la pacienții cu LES, iar studiile de necropsie au raportat leziuni în până la 75%. Cel mai frecvent sunt detectate endocardita verrucoasă (endocardita Libman-Sacks) și îngroșarea valvulară nespecifică. Valvulita cu disfuncție valvulară rapidă a fost, de asemenea, descrisă, dar este rar întâlnită. Ecocardiografia transtoracică detectează veruce în 2,5% până la 12% și îngroșarea în 4% până la 38%, care crește la 30% și, respectiv, 43%, la cei supuși ecocardiografiei transesofagiene. Leziunile Libman-Sacks afectează de obicei ambele suprafețe ale valvei, cel mai frecvent valva mitrală. Leziunile valvulare active conțin imunoglobuline, fibre incluse, zone de necroză focală și un infiltrat leucocitar, în timp ce leziunile mai vechi vindecate prezintă țesut fibros vascular predispunând la cicatrizare și la deformarea foiței valvulare. Aceste anomalii pot provoca regurgitare valvulară. Endocardita Libman-Sacks apare mai frecvent în LES complicat de anticorpi antifosfolipidici și poate însoți APS primar.

Endocardita Libman-Sacks este, în general, asimptomatică și poate să nu provoace un suflu, poate din cauza localizării leziunilor lângă marginea valvelor. Evaluarea pacienților cu LES cu suflu poate să nu fie simplă, iar endocardita bacteriană trebuie exclusă. Ecocardiografia poate ajuta la distingerea Libman-Sacks de endocardita infecțioasă, un aspect important la pacienții cu imunosupresie. Spre deosebire de vegetațiile tipice nemobile ale Libman-Sacks, vegetațiile bacteriene sunt de obicei situate la linia de închidere a foișoarelor valvei și demonstrează o mobilitate care este independentă de mișcarea valvei. Prezența leziunilor Libman-Sacks crește riscul de endocardită infecțioasă secundară, iar profilaxia antibiotică profilactică trebuie luată în considerare pentru a acoperi procedurile cu risc ridicat, cum ar fi tratamentul stomatologic invaziv (vezi capitolul 64). Complicațiile bolii valvulare asociate cu LES sunt rare, cu efecte hemodinamice observate la mai puțin de 5%. Înlocuirea valvei poate fi necesară pentru regurgitarea simptomatică și ocazional pentru stenoză. Leziunile

verrucoase pot, de asemenea, să se embolizeze sau să se rupă și să conducă la un accident cerebrovascular sau o embolie periferică. De asemenea, poate apărea ruptura cordelor tendinee.

Tratament

Majoritatea pacienților nu necesită tratament specific, deși ecocardiografia anuală poate fi utilizată pentru monitorizarea funcției valvei. Introducerea terapiei cu corticosteroizi poate să fi redus prevalența endocarditei Libman-Sacks și, astfel, tratamentul cu prednison poate fi luat în considerare la cei cu leziuni active precoce.

Spondiloartropatii seronegative

Spondiloartropatiile seronegative includ spondilita anchilozantă, artrita reactivă postinfecțioasă, artrita asociată bolii inflamatorii intestinale și artrita psoriazică. HLA-B27 este asociat cu spondilita anchilozantă și artrita reactivă. Spondiloartropatiile au caracteristici clinice suprapuse, inclusiv oligoartrita asimetrică, predominant articulară mare, inflamația oculară, sacroiliita, boala coloanei vertebrale și entesopatia. Spondilita anchilozantă și artrita reactivă implică de obicei rădăcina și valva aortică. Valvulita aortică duce la îngroșarea și retracția cuspidelor aortice și ulterior la regurgitarea aortică simptomatică, care poate provoca insuficiență cardiacă. Aortita proximală care afectează aorta ascendentă duce la îngroșarea rădăcinii aortice și ulterior la dilatare și regurgitare aortică, a cărei prevalență este legată de durata bolii.

Tratament

Managementul spondiloartropatiilor a constat în mod tradițional în AINS și, în cazuri mai severe, adăugarea de DMARD, cum ar fi metotrexat, sulfasalazină și leflunomidă. Deși acești agenți au o anumită eficacitate în tratamentul artritei inflamatorii periferice, ei sunt în mare măsură ineficienți pentru inflamația coloanei vertebrale. Utilizarea antagoniștilor TNF-a pentru spondilita anchilozantă și artropatia psoriazică a îmbunătățit semnificativ controlul bolii, cu efecte benefice asupra artritei periferice, bolilor coloanei vertebrale și complicațiilor extraarticulare, inclusiv uveita^{44,45}. inclusiv regurgitarea aortică.⁴⁶

Artrita reumatoidă

Îngroșarea valvulară este frecvent asociată cu RA în studiile ecocardiografice și la autopsie, dar rareori cauzează probleme clinice. Pacienții cu RA seropozitivă și cu boală nodulară extraarticulară proeminentă prezintă mai frecvent leziuni valvulare. Ecocardiografia arată cel mai frecvent afectarea valvei mitrale, cu îngroșarea valvei, insuficiența mitrală asimptomatică și prolapsul fiind constatările predominante. Examenul histopatologic al valvelor demonstrează leziuni nodulare granulomatoase. Nu este indicat un tratament specific, deși uneori se dezvoltă o boală semnificativă hemodinamic și necesită înlocuirea valvei mitrale sau aortice.

Arterita Takayasu

Disfuncția valvei cardiace complică frecvent TA. Într-o serie recentă de 204 pacienți coreeni, 23% au prezentat o anomalie la cel puțin o valvă, regurgitația la valva aortică găsită la 18% și la valva mitrală la 7,5%.⁴⁷ Inflamația aortei ascendente predispoze la dilatarea rădăcinii aortice cu regurgitare ulterioară a valvei aortice. Aproximativ 15% dintre pacienți necesită înlocuirea valvei aortice cu sau fără înlocuirea rădăcinii aortice cu o grea. Dacă este posibil, intervenția chirurgicală ar trebui să urmărească controlul activității bolii cu terapie imunosupresoare.

TULBURĂRI DE CONDUȚIE CARDIACĂ

O varietate de boli reumatice cauzează anomalii de conducere și tulburări de ritm cardiac. De obicei, pacienții nu necesită un tratament specific în afară de managementul convențional cu medicamente antiaritmice, ablație sau inserție de stimulator cardiac după cum este necesar.

Lupus eritematos sistemic și sindrom Sjogren

LES adulților cauzează rareori anomalii primare de conducere sau tulburări de ritm, care pot rezulta în schimb din boala cardiacă ischemică subiacentă sau miocardită. Pacienții de sex feminin cu LES sau sindrom Sjogren care testează pozitiv pentru anticorpi împotriva antigenelor Ro și/sau La prezintă riscul de a avea un copil cu bloc cardiac congenital, care poate fi complicat de miocardită. Acești anticorpi pot traversa placenta și pot induce inflamația miocardică și pot viza sistemul de conducere și pot duce la fibroză. Incidența precisă nu este stabilită, dar cifrele obișnuite citate sunt 1 caz la 20.000 de nașcuți vii, cu un interval de la 11.000 la 25.000. Pacienții cu LES, sindroamele de suprapunere și sindromul Sjogren trebuie testate pentru anti-Ro și anti-La înainte de sarcină și să fie consiliate în mod corespunzător. Fătul mamelor despre care se știe că este pozitiv la anticorpi trebuie examinat în utero prin ecocardiografie la fiecare 2 săptămâni, începând cu 16 săptămâni de gestație. Blocul atrioventricular incomplet se poate inversa, iar miocardita poate răspunde la terapia cu dexametazonă. Blocul atrioventricular complet este ireversibil și asociat cu o mortalitate de până la 20%, 65% necesitând inserarea unui stimulator cardiac.

Scleroza sistemică

Boala sistemului de conducere este frecventă în SSc și afectează până la 50% dintre pacienți. Fibroza miocardică neregulată asociată caracteristic cu SSc poate explica anomaliile observate cu întreruperea căilor de conducere. Aritmiile supraventriculare sunt de obicei benigne și pot fi tratate. De asemenea, anomaliile de conducere ventriculară apar frecvent în SSc și pot afecta funcția miocardică. La acești pacienți ectopia ventriculară este frecventă și strâns asociată cu moartea subită.

Spondiloartropatii

Anomaliile de conducere complică frecvent spondiloartropatiile legate de HLA-B27. În spondilita anchilozantă, până la 30% dintre pacienți prezintă o boală a sistemului de conducere, cauzată în principal de fibroza subaortică care se extinde în sept și afectează

nodul atrioventricular. Blocul de conducere atrioventricular apare frecvent și poate deveni complet.

Polimiozita și Dermatomiozita

Anomaliile de conducere sunt cea mai frecventă manifestare cardiacă a sindroamelor de miozită. Hemibloc anterior stâng și drept

blocul de ramură a fasciculului apare cel mai frecvent și ocazional progresează până la un bloc cardiac complet. Inflamația și fibroza asociate cu polimiozita și dermatomiozita afectează căile de conducere, așa cum s-a demonstrat în 25% din cazurile de autopsie.

Artrita reumatoidă

Studiile de screening ECG la pacienții cu RA au evidențiat aritmii sau anomalii ale sistemului de conducere în până la 50%, deși acestea sunt de obicei inaparente clinic. Miocardita reumatoidă și depunerea de amiloid în inimă pot provoca blocarea conducerii nodului atrioventricular. În mod similar, nodulii reumatoizi pot perturba sistemul de conducere și pot provoca toate tipurile de anomalii de conducere.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ

HAP (vezi capitolul 74) poate rezulta din bolile țesutului conjunctiv și reprezintă o preocupare pentru reumatologi ca o cauză semnificativă a mortalității premature (Tabelul 84-4). HAP se manifestă adesea târziu sau rămâne nediagnosticată. În plus, HAP se dovedește frecvent rezistentă la tratamentul optimizat al bolilor de bază ale țesutului conjunctiv. Cu toate acestea, conștientizarea sporită, recunoașterea grupurilor cu risc ridicat, screening-ul îmbunătățit și terapiile noi indică o perspectivă mai bună.

Scleroza sistemică

SSc este cea mai rezistentă dintre bolile țesutului conjunctiv la tratament și are cea mai mare mortalitate. HAP are implicații prognostice foarte grave și este cea mai frecventă cauză unică de deces legat de SSc.^{48,49} Opțiuni terapeutice noi oferă o speranță reînnoită, iar datele timpurii sugerează o supraviețuire îmbunătățită.⁵⁰

Patogeneza

Remodelarea arterială este o componentă centrală în patogeneza HAP și urmărește diferențierea pericitelor în celule musculare netede vasculare. Proliferarea necontrolată a celulelor musculare netede, depunerea matricei extracelulare și fibroza ulterioară, vasoconstricția și tromboza in situ duc la creșterea vasculară pulmonară.

TABELUL 84-4 Hipertensiunea arterială pulmonară în bolile reumatice

BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; ISSc = SSc cutanat limitat; PM/ Scl = polimiozită/sclerodermie; RNP = ribonucleoproteină.

rezistență. Aceasta este urmată de dilatarea ventriculului drept, disfuncție și eșec. Deoarece HAP se poate dezvolta foarte rapid, strategiile eficiente de screening pentru pacienții cu SSc sunt esențiale pentru a detecta HAP și pentru a permite intervenția terapeutică precoce.

Screening

Prevalența HAP la pacienții cu SSc este între 5% și 12%. Deși mai frecventă cu ISSc, HAP apare frecvent și la pacienții cu dSSc. Dezbaterile continuă cu privire la frecvența screening-ului și dacă să includă atât pacienții simptomatici, cât și pacienții asimptomatici. Un studiu recent, totuși, a sugerat că screeningul pacienților asimptomatici este asociat cu o supraviețuire îmbunătățită.⁵¹ HAP poate apărea ca o complicație precoce sau tardivă și există o lipsă de factori de risc predictivi fiabili. Screening-ul anual ar trebui să includă ecocardiografia și testarea funcției pulmonare.⁴⁹ În aceasta din urmă, capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon poate prezice dezvoltarea HAP și prognosticul. Fibroza pulmonară poate, de asemenea, complica SSc și poate exacerba HAP (Fig. 84-9). Presiunea arterială pulmonară evaluată ecocardiografic poate rata boala asimptomatică precoce. Rezultatele pozitive ale screening-ului ar trebui urmate de cateterizare diagnostică a inimii drepte.⁵² Nivelul proteinei natriuretice NT-pro-creier (BNP) este legat de gradul de disfuncție a ventriculului drept și de severitatea HAP.

Tratament și rezultat

Simptomul inițial tipic al HAP este dispneea, iar diagnosticul este adesea întârziat până când sunt evidente dovezi clinice de afectare hemodinamică, nu în ultimul rând din cauza multiplelor cauze potențiale de dispnee la pacienții cu SSc. Diagnosticul întârziat se reflectă, de asemenea, în rata de supraviețuire foarte slabă la 3 ani, de 47% până la 56%, subliniind astfel necesitatea diagnosticului și tratamentului precoce, care pot îmbunătăți rezultatul.⁵² Obiectivele tratamentului au fost rezumate ca îmbunătățirea clasei funcționale și a calității vieții New York Heart Association (NYHA), întârzierea deteriorării clinice și îmbunătățirea de lungă durată a rezultatelor. Deși măsurile standard ale rezultatului HAP pot fi utilizate pentru a evalua răspunsul la tratament (Capitolul 74), nu toate au fost validate la pacienții cu SSc și pot fi complicate de afecțiuni coexistente, inclusiv fibroza pulmonară și durerea musculo-scheletică. Tratamentul vizează trei căi principale. Antagoniștii receptorilor de endotelină-1 includ antagonistul dublu al receptorului bosentan și inhibitorii receptorului ETa sitaxsentan și ambrisentan. Dovezile din trei studii clinice sugerează că bosentanul îmbunătățește simptomele și/sau supraviețuirea în stadiul ultim al bolii, iar rezultatele studiului ANTICIPURII au demonstrat o îmbunătățire a bolii de clasa II NYHA. Sitaxsentan și ambrisentan pot avea, de asemenea, efecte benefice. Calea prostaciclinoi poate fi vizată de epoprostenol, iloprost sau treprostinil, iar studiile deschise au arătat îmbunătățiri ale simptomelor și distanței de mers pe jos de 6 minute. În mod similar, sildenafilul antagonist al fosfodiesterazei de tip 5 a îmbunătățit capacitatea de efort într-un studiu controlat cu placebo. Studiile ulterioare ar trebui să exploreze efectele terapiei țintite timpurii și utilizarea agenților în combinație.⁴⁸

Lupus eritematos sistemic

Prevalența HTAP la pacienții cu LES variază între studii și a fost recent estimată a fi între 0,5% și 17,5%.⁵³ Este important că acești pacienți sunt de obicei femei de vârstă reproductivă, la care HTAP în timpul sarcinii crește semnificativ riscul de mortalitate.

Patogeneza

Tromboza pulmonară in situ sau boala tromboembolică cronică care duce la arteriopatie trombotică este cea mai frecventă cauză a HAP la pacienții cu LES, iar 83% dintre acești pacienți au anticorpi anticardiolipin. Cauzele suplimentare includ arterita pulmonară, boala pulmonară interstițială subiacentă și boala cardiacă stângă secundară miocarditei, hipertensiunii arteriale sau bolii cardiace ischemice.

Constatări clinice și diagnostic

Dispneea, care poate fi asociată cu oboseală, tuse și durere în piept, este simptomul inițial tipic. Dezvoltarea PAH face

nu reflectă neapărat durata LES sau severitatea acestuia. Deși datele referitoare la caracteristicile predictive sunt limitate, pacienții cu fenomen Raynaud sever, anticorpi anticardiolipină și anticorpi anti-U1RNP sunt mai susceptibili. Acești pacienți trebuie examinați anual cu ecocardiografie pentru a estima presiunea arterei pulmonare. Creșterea presiunii trebuie investigată în continuare prin cateterizarea inimii drepte.

Tratament și rezultat

Managementul HTAP la pacienții cu LES utilizează o abordare dublă care combină imunodepresia optimizată și terapia vasodilatatoare⁵⁴, deși protocoalele variază între centre.⁵⁰ Dovezile pe care să se bazeze deciziile terapeutice în HTAP asociată cu LES sunt limitate, iar în multe centre terapia combinată este rezervată celor cu boală NYHA de clasă III sau IV. Spre deosebire de HAP asociată cu SSc, răspunsul la creșterea corticosteroizilor și a ciclofosfamidei intravenoase pulsate poate fi bun, iar odată ce răspunsul este atins, trecerea de la ciclofosamidă la azatioprină sau MMF poate reduce toxicitatea. Sunt disponibile dovezi de studii mai puternice pentru utilizarea terapiei vasodilatatoare, care includ antagoniști duali ai receptorilor endotelinei-1, cum ar fi bosentan, terapia cu prostaciclina și sildenafil. La cei cu anticorpi anticardiolipină este indicată anticoagularea pe tot parcursul vieții cu warfarină. Rata de supraviețuire la 3 ani de 74% este mai mare decât cea la pacienții cu HTAP asociată cu SS.⁵⁴

Artrita reumatoidă

Complicațiile pulmonare în PR includ revărsate pleurale, noduli pulmonari, boală pulmonară interstițială, bronșiolită obliterantă și ocazional HAP.⁵⁵ La pacienții cu PR, HAP rezultă cel mai frecvent din alte boli de bază, inclusiv boala pulmonară obstructivă cronică,

tromboembolismul pulmonar cronic, sindroamele de hipervâscozitate sau boala cardiacă cu chirurgie pulmonară stângă. Totuși, HAP poate fi cauzată de manifestări extraarticulare ale PR, fibroză pulmonară sau arterită pulmonară izolată. Dispneea este cel mai frecvent simptom inițial. Diagnosticul este adesea întârziat, în primul rând pentru că dispneea este frecvent atribuită altor cauze potențiale și, în al doilea rând, din cauza capacității limitate de efort la pacienții cu artrită severă. Diagnosticul HAP prin măsurile prezentate mai sus trebuie urmat de investigații specifice, cum ar fi CT pulmonar de înaltă rezoluție, CTA, teste ale funcției pulmonare și o scanare de ventilație-perfuzie pentru a determina cauza de bază. Nu sunt disponibile linii directe specifice pentru tratamentul HAP care apare ca o complicație primară a PR. Orice dovadă de PR activă trebuie tratată agresiv și, de preferință, cu agenți biologici, cum ar fi antagoniștii receptorilor TNF- α sau IL-6. De asemenea, trebuie luat în considerare tratamentul specific al HAP, inclusiv utilizarea de antagoniști ai endotelinei-1 sau a inhibitorului de fosfodiesteraza de tip 5 sildenafil.

Sindromul Sjogren

HAP semnificativă din punct de vedere clinic este o complicație foarte rară a sindromului Sjogren și apare de obicei târziu, de obicei la pacienții cu clasa funcțională III sau IV NYHA, iar diagnosticul este stabilit așa cum este descris pentru RA mai sus. Puține dovezi ghidează deciziile terapeutice, iar regimurile variază considerabil.⁵⁶ Terapia cu corticosteroizi și medicamente imunosupresoare, inclusiv azatioprină și ciclofosamidă, ar trebui optimizată pentru a obține controlul activității subiacente a sindromului Sjogren. Acest lucru poate oferi cel puțin beneficii tranzitorii în HAP, în special la pacienții cu dovezi de boală pulmonară interstițială activă. Dovezile anecdotice sugerează efecte benefice ale terapiei de epuizare a celulelor B cu rituximab la pacienții cu boală severă și pot oferi o abordare viitoare pentru cei cu HAP. La pacienții care nu răspund la imunosupresia crescută sau cei cu boală NYHA clasa III/IV, antagoniștii de calciu, epoprostenolul intravenos, bosentanul și sildenafilul pot stabiliza și îmbunătăți HAP.⁵⁶

Arterita Takayasu

Implicarea arterei pulmonare în AT este adesea trecută cu vederea. Cu toate acestea, dovezi de arterită pulmonară sunt raportate la 50% dintre pacienții cu TA

studii de autopsie, iar HAP se dezvoltă în 12%. Chiar dacă arterita pulmonară coexistă de obicei cu boala aortei, ea poate fi izolată. Hipertensiunea arterială sistemică și disfuncția ventriculară stângă pot cauza HAP secundară. Leziunile arteriale pulmonare observate includ stenoze, ocluzii și anevrisme. HAP se poate dezvolta acut la începutul evoluției bolii sau mai târziu după îngustarea progresivă a arterei pulmonare. Când sunt prezente, simptomele pot include dispnee, durere în piept și edem periferic. Aceste simptome sunt adesea atribuite altor cauze, inclusiv disfuncției ventriculare stângi, iar diagnosticul este de obicei întârziat. Dacă nu este căutat în mod specific, implicarea arterei pulmonare poate fi omisă la studiile radiologice inițiale. CMR dedicat și CTA cu contrast sunt cele mai sensibile

modalități de detectare. Anomaliile trebuie urmărite cu ecocardiografie și alte studii, așa cum este descris mai sus.

Nu sunt disponibile studii clinice care să ghideze deciziile terapeutice. Se recomandă tratamentul agresiv al arteritei subiacente cu corticosteroizi în doze mari și un medicament care economisește steroizi, cum ar fi metotrexatul. Ciclofosfamida intravenoasă pulsată este de obicei rezervată pentru cei care nu răspund, iar eficacitatea emergentă a terapiilor biologice pentru TA, inclusiv antagoniștii receptorilor TNF- α și IL-6, sugerează că ar trebui luate în considerare la începutul bolii refractare. Warfarina este adesea folosită, în special la cei cu semne de tromboză sau infarct pulmonar. Bosentanul sau sildenafilul pot ajuta la pacienții cu HAP mai severă sau cu rezistență.⁵⁷ Chirurgia reconstructivă deschisă sau angioplastia percutanată se pot dovedi de succes.

TROMBOZA ÎN BOLI REUMATICE (Vezi și Capitolul 82)

Tromboza este un proces patologic important în multe boli reumatice și o cauză de morbiditate și mortalitate semnificativă. Tromboza vaselor mari, atât venoasă, cât și arterială, poate apărea în boala Behçet și APS. Tromboza in situ apare, de asemenea, în vasele mici, în principal ca rezultat final al hiperplaziei cronice a peretelui vasului sau al inflamației în boli precum SSc, vasculitide și HAP. HAP tromboembolica cronică poate complica LES și SSc.

Activarea cascadei de coagulare care duce la tromboză poate fi cauzată de anomalii ale peretelui vasului, constituenților sângelui sau fluxului sanguin (vezi capitolele 41 și 82). Anomaliile funcției endoteliale au o relevanță deosebită pentru bolile reumatice. Inflamația sistemică prelungită la pacienții cu LES, boala Behçet și vasculitide poate provoca apoptoză endotelială, un răspuns inflamator local și activare endotelială. Activarea endotelială mediată de citokine perturbă mecanismele anticoagulante. Tratamentul riscului protrombotic în aceste boli necesită luarea în considerare a abordărilor care includ imunosupresia pentru a controla activitatea bolii și pentru a minimiza disfuncția endotelială, agenți antiplachetari, anticoagularea și utilizarea statinelor.

Sindromul antifosfolipidic (vezi și capitolul 82)

APS este asociată cu tromboză (atât arterială cât și venoasă) și cu pierderea fătului în primul trimestru. Testele de laborator demonstrează anticorpi antifosfolipidici, cel mai frecvent anticorpi anticardiolipină și/sau un test de anticoagulant lupus pozitiv. Anticorpul anticardiolipină, în mod obișnuit de izotip IgG sau IgM și prezenți la titru mediu până la ridicat, sau anticoagulantul lupus ar trebui să fie demonstrați de cel puțin două ori, la intervale de 6 sau mai multe săptămâni. Anticorpul antifosfolipidic direcționat împotriva beta2-glicoproteinei-1 pot activa endoteliul, monocitele și trombocitele. Aceasta duce la expresia de suprafață a moleculelor de adeziune celulară și la generarea de factor tisular atât de către monocite, cât și de endoteliul vascular. Factor tisular crescut și sinteza tromboxanului A2 de către trombocite are ca rezultat o stare procoagulantă. Tromboza necesită o a doua lovitură, cum ar fi cea oferită de activarea cascadei complementului.

Anticorpul antifosfolipidic poate interacționa, de asemenea, cu alte proteine din cascada de coagulare, cum ar fi protrombina, factorul X, proteina C și plasmina și pot afecta negativ fibrinoliza. Studii recente de laborator au demonstrat asta

FIGURA 84-10 Vedere parasternală pe axa lungă a inimii de la un pacient cu LES și anticorpi antifosfolipidici cu titru ridicat. Se observă o vegetație masivă pe suprafața ventriculară a foitei mitrale anterioare (săgeți), dar nu interferează cu mobilitatea valvei. LA = atriu stâng; LV = ventriculul stâng; RVO = debit ventricular drept. (Cu amabilitatea profesorului Petros Nihoyannopoulos, Institutul Național al Inimii și Plămânilor, Colegiul Imperial din Londra.)

anticorpul antifosfolipidic intensifică interacțiunile leucocite-celule endoteliale și induce tromboza prin inhibarea activării oxidului nitric endotelial (eNOS) și a biosintezei oxidului nitric. Mecanismul implică legarea anticorpului la domeniul I al beta2-glicoproteinei-1 și fosforilarea eNOS afectată.⁵⁸

Boli Cardiovasculare

Anomaliile valvulare sunt anomalia cardiacă cel mai frecvent raportată la pacienții cu APS. Leziunile cel mai frecvent detectate sunt endocardita verrucoasă (endocardita Libman-Sacks) și îngroșarea valvulară nespecifică (vezi mai devreme) (fig. 84-10). Deși leziunile sunt frecvent întâlnite, caracteristicile semnificative clinic sunt rare. Boala simptomatică este mai frecventă la cei cu titruri mari de anticorpi. Insuficiența cardiacă congestivă se dezvoltă la până la 5% dintre pacienți, iar 13% necesită înlocuirea valvei cardiace. Analiza histologică a valvelor relevă depunerea de anticorpi antifosfolipidici cu activarea complementului. Ocazional, amauroza fugax, atacul ischemic tranzitoriu sau accidentul vascular cerebral sunt văzute ca o consecință a tromboembolismului arterial. Tromboza coronariană și infarctul miocardic pot complica APS primar la 0,5% până la 6% dintre pacienți și pot apărea și trombi intracardiaci. APS la pacienții cu LES le poate crește riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral.

Tratament

Tromboza confirmată la pacienții cu APS necesită anticoagulare. Majoritatea centrelor vizează un raport internațional normalizat (INR) de 2,5 la 3,5. Unele dovezi susțin utilizarea aspirinei în doză mică la pacienții cu LES complicat de anticorpi antifosfolipidici. În schimb, aspirina în doză mică nu a protejat împotriva trombozei venoase profunde sau a bolii embolice pulmonare într-un studiu pe bărbați cu SPA primar.

Boala Behçet

Boala Behçet apare în întreaga lume, dar cel mai frecvent în Turcia, Iran, Japonia și Coreea la 80 de cazuri la 100.000 de persoane, care scade la 4 până la 8 la 100.000 în Statele Unite,

Franța, Germania și Regatul Unit. Această tulburare multisistemică include ulceratii orogenitale, leziuni cutanate acneiforme și artralgie. Poate fi însoțită de uveită și poate provoca orbire la tineri. Artralgia este frecventă și, mai rar, pacienții suferă de meningoencefalită, ulceratii gastrointestinale sau complicații vasculare.

Vasculita asociată cu boala Behșet afectează predominant arterele și venele pulmonare, tromboza fiind caracteristică clinică proeminentă. Majoritatea trombilor sunt venosi și provoacă tromboflebită superficială și tromboză venoasă profundă, inclusiv obstrucția venei cave superioare, tromboză venoasă cerebrală și sindromul Budd-Chiari. Într-un număr mic de cazuri, vasculita arterială pulmonară duce la tromboză arterială pulmonară in situ. Deși studii mici au sugerat că tromboza este legată de prezența concomitentă a unei afecțiuni protrombotice, cum ar fi factorul V Leiden sau mutațiile protrombinei, aceasta nu este considerată cauza în majoritatea. Dovezile indirecte sugerează că starea procoagulantă apare dintr-un endoteliu activat, adeziv și protrombotic, ca rezultat al inflamației vasculare cronice. Un studiu clinic care compară tratamentul trombozei în boala Behșet cu anticoagularea, imunosupresia sau o combinație a ambelor terapii susține această ipoteză.⁵⁹ O proporție mai mare de pacienți tratați numai cu anticoagulare au prezentat tromboză recurentă decât cei prescriși cu imunosupresie. Aneurismele arteriale pulmonare sunt o complicație rară care pune viața în pericol în boala Behșet, iar aneurismele pot fi observate și în alte paturi arteriale. Alte complicații cardiovasculare apar la mai puțin de 10% și includ pericardita, miocardita, tromboza intracardiacă, infarctul miocardic și aneurismul miocardic.⁶⁰

Tratament

Sunt disponibile date limitate din studiile clinice pentru a ghida deciziile terapeutice pentru manifestările cardiovasculare ale bolii Behșet. Liniile directoare ale Ligii Europene Împotriva Reumatismului (EULAR) recomandă imunosupresia pentru tratamentul trombozei⁶¹, o abordare comună în zonele endemice.⁶⁰ Tratamentul de primă linie al acestor pacienți în secțiile de urgență din zonele neendemice este de obicei anticoagularea. Această abordare este adecvată deoarece cauza trombozei poate să nu fie imediat evidentă, deși pacienții cu aneurisme au un risc substanțial de sângerare. Pacienții trebuie consultați într-o clinică de specialitate pentru evaluarea necesității de anticoagulare pe termen lung, terapie imunosupresoare și screening angiografic neinvaziv pentru aneurisme. Aneurismele arteriale sunt tratate agresiv cu ciclofosamidă și prednison în doze mari pentru a reduce activitatea bolii inflamatorii înainte de intervenția chirurgicală, care poate implica stentarea pe cale percutanată sau reparație chirurgicală deschisă. Deoarece leziunile reapar adesea, pacienții necesită screening regulat. Dovezile anecdotice sugerează că terapia anti-TNF-a este eficientă la cei cu aneurisme recurente sau la cei care nu răspund la ciclofosamidă.

MEDICAMENTE ANTIREUMATICE SI BOLI CARDIOVASCULARE

Terapia medicamentosă pentru multe boli reumatice a avansat dramatic în ultimii 15 până la 20 de ani. Factorii care contribuie includ teste de diagnostic mai precise, o înțelegere îmbunătățită a acțiunilor mecanice ale medicamentelor și dezvoltarea de noi terapii țintite.

Această secțiune subliniază efectele benefice și nocive ale medicamentelor antireumatice asupra sistemului cardiovascular.

Relația dintre tratamentul medicamentos și bolile cardiovasculare

Deși inflamația contribuie la aterogeneză și pacienții cu boli reumatice inflamatorii sistemice au un risc crescut de infarct miocardic prematur și accident vascular cerebral, cauzalitatea rămâne nedovedită.³ Impactul medicamentelor antiinflamatoare asupra aterogenezei și incidența evenimentelor cardiovasculare ar putea oferi o perspectivă în acest sens. rezultate. Într-adevăr, AINS sau coxibii tradiționali conduc de fapt la un risc mic, dar măsurabil, crescut de tromboză. Utilizarea AINS la pacienții cu artrită inflamatorie nu pare să confere risc cardiovascular crescut, sugerând astfel că rolul lor antiinflamator predomină.¹² În mod similar, statinele sunt cunoscute că reduc nivelurile serice de CRP, iar studiile clinice mari sugerează că, în parte, statinele oferă protecție vasculară independent de acțiunile lor asupra colesterolului LDL, inclusiv efectele imunomodulatoare și antiinflamatorii.

Factor de necroză tumorală-Antagoniști alfa

Blocarea TNF- α s-a dovedit a fi o terapie eficientă pentru pacienții care suferă de RA activă. TNF- α poate fi vizat de anticorpi monoclonali administrați intravenos sau subcutanat sau prin injectare subcutanată de etanercept, o proteină de fuziune solubilă a receptorului TNF. Utilizarea lor este contraindicată la pacienții cu boală cardiovasculară stabilită și dovezi de insuficiență cardiacă de clasa III și IV NYHA și ar trebui să fie utilizate cu prudență la cei cu insuficiență cardiacă congestivă ușoară. Biologics Register sugerează că pacienții cu PR care răspund la terapia anti-TNF- α au un risc mai mic pentru viitor infarct miocardic decât cei care nu răspund.¹³ Recent a fost raportat un mecanism potențial de bază pentru acest efect. Scanarea 18F-FDG-PET a evidențiat arterita subclinică la pacienții cu RA în comparație cu cei cu boală cardiovasculară stabilă, iar inițierea terapiei anti-TNF- α a suprimat arterita.⁶³ Următoarea întrebare este dacă amplexarea acestei arterite subclinice poate prezice evenimente cardiovasculare viitoare.

Inhibarea interleukinei-6

Tocilizumab, un inhibitor al semnalizării IL-6, ar putea avea efecte vasculoprotectoare și, cel puțin pe termen scurt, poate îmbunătăți atât funcția endotelială, cât și rigiditatea aortică. Cu toate acestea, tocilizumab are un efect advers asupra profilului lipidic și poate crește colesterolul LDL, necesitând astfel adăugarea unei statine. Astfel, sunt necesare acum studii prospective pe termen lung pentru a determina dacă suprimarea eficientă a inflamației cronice determinate de IL-6 poate reduce riscul de evenimente cardiovasculare, în plus față de eficacitatea sa stabilită în controlul activității bolii RA.

Depleția celulelor B

Rituximab vizează CD20 și epuizează limfocitele B. Stabilit inițial ca tratament al limfomului cu celule B, rituximab poate controla activitatea bolii RA și poate reduce eroziunile. În mod

similar, rituximab a demonstrat o eficacitate echivalentă cu cea a ciclofosfamidei pentru tratamentul vasculitei asociate ANCA și poate exercita efecte de modulare a bolii în LES. Studiile pe termen scurt (4 până la 6 luni) au sugerat că rituximabul îmbunătățește profilurile lipidice, IMT carotidian și funcția endotelială.⁶² Un studiu recent pe 33 de pacienți cu RA activă, totuși, nu a găsit nicio modificare a rigidității arteriale după 6 sau 12 luni de terapie. Mai mult decât atât, în loc să îmbunătățească profilurile lipidice, colesterolul LDL a crescut semnificativ.⁶⁴ Sunt necesare studii clinice pe termen lung, cu putere adecvată, cu obiective cardiovasculare primare. Au apărut complicații cardiovasculare severe în urma perfuziilor cu rituximab. Sfatul agenției de reglementare este că acest tratament trebuie utilizat cu prudență și rata de perfuzie redusă la cei cu boală cardiorespiratorie preexistentă.

Metotrexat

Metotrexatul în doze de până la 25 mg/săptămână s-a dovedit a fi un tratament remarcabil de eficient al RA și este utilizat pe scară largă ca medicament care economisește steroizi la pacienții cu vasculitide mari. Dovezile clinice sugerează că metotrexatul are un efect protector cardiovascular, cei care răspund la terapia cu metotrexat demonstrând îmbunătățirea funcției endoteliale. O meta-analiză recentă a confirmat rapoartele timpurii privind o reducere a riscului relativ al mortalității cardiovasculare de până la 70% la pacienții cu metotrexat prescris pentru RA, comparativ cu alte DMARD, deși cu o măsură mai mică de protecție.⁶⁵ Mecanismele care stau la baza protecției vasculare rămân nedefinite.

Alte medicamente antireumatice modificatoare de boală

Potențialele beneficii cardiovasculare ale hidroxiclorochinei, un medicament antimalaric utilizat frecvent pentru tratamentul RA, LES și sindromul Sjogren, au devenit mai larg recunoscute în ultimii ani. Hidroxiclorochina are un efect de scădere a colesterolului și poate îmbunătăți atât funcția endotelială, cât și rigiditatea aortică. Studiile clinice au demonstrat că hidroxiclorochina reduce riscul de evenimente cardiovasculare atât la pacienții cu PR cât și cu LES. În schimb, dozele cumulate mari au fost asociate ocazional cu cardiomiopatie restrictivă și cu leziuni retiniene.

Ciclosporina continuă să fie utilizată pentru tratamentul bolilor reumatice, inclusiv polimiozita, LES și RA, precum și la mulți pacienți după transplantul de organe. Studiile clinice sugerează că ciclosporina afectează vasodilatația mediată de flux. Investigațiile de laborator demonstrează că, cel puțin parțial, acest efect reflectă o activitate redusă a eNOS și biodisponibilitatea oxidului nitric. Efectele cardiovasculare adverse observate cu ciclosporină pot reflecta, de asemenea, tendința acesteia de a induce hipertensiune arterială și insuficiență renală. Medicamentele imunosupresoare alternative, utilizate predominant în scenariul de transplant, includ tacrolimus și rapamicina (sirolimus), care par să aibă un profil vascular mai favorabil.

Glucocorticoizi

Glucocorticoizii au o eficacitate incontestabilă în tratamentul bolilor inflamatorii sistemice, inclusiv PR, LES și vasculite. Cu toate acestea, sarcina substanțială a efectelor secundare îi privește atât pe pacienți, cât și pe medici. Influența terapiei cu corticosteroizi asupra progresiei aterosclerozei este complexă și depinde de context. Impactul lor asupra tensiunii arteriale și asupra metabolismului glucozei și lipidelor poate avea un efect dăunător. În schimb, în LES, dovezile sugerează că utilizarea insuficientă a glucocorticoizilor riscă boală persistent activă și/sau recidivante, ceea ce duce la un risc crescut de aterogeneză accelerată. Astfel, terapia combinată cu un medicament care economisește steroizi, cum ar fi azatioprină, MMF sau metotrexat, care permite prednisonului să fie redus la 7,5 mg/zi sau mai puțin, poate fi optimă, fără efect proaterogenic și potențial o acțiune vasculoprotectoare. Într-adevăr, acesta poate fi și cazul în RA.⁶⁶

Statine (vezi și capitolele 42 și 45)

Studii mari de prevenire primară indică faptul că statinele pot reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, în parte independent de modificările colesterolului LDL.⁶⁷ Aceste acțiuni au condus la interesul pentru statine ca terapie adjuvantă pentru bolile reumatice, inclusiv RA și LES, pentru care au potențialul de a reduce activitatea bolii și de a reduce riscul cardiovascular. Studiul TARA a demonstrat o activitate ușoară de modulare a bolii a statinelor la pacienții cu RA.⁶⁸ Dovezile din studiile clinice care susțin utilizarea de rutină a statinelor la toți pacienții cu RA și LES lipsesc. Deși nu există ghiduri, majoritatea reumatologilor consideră în prezent riscul cardiovascular la pacienții cu PR și LES ca fiind echivalent cu cel al pacienților cu diabet zaharat, iar EULAR a sugerat adăugarea unui multiplicator de 1,5x la calculele standard ale riscului cardiovascular. a oricăror alți factori de risc cardiovascular.⁷⁰

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS și coxibii sunt medicamente importante și eficiente pentru tratamentul durerii și inflamației. Preocupările cu privire la complicațiile aterotrombotice au ridicat totuși rezerve cu privire la utilizarea lor. În consecință, pacienților cu boală reumatică li se refuză adesea aceste medicamente în mod inadecvat. Deși dovezile actuale sugerează că ambele clase au un risc mic, gestionabil și dependent de doză pentru complicații cardiovasculare, stabilirea gradului de risc și a profilurilor relative de siguranță între medicamentele individuale este dificilă din cauza eterogenității studiilor clinice și a lipsei de

TABELUL 84-5 Risc cardiovascular versus gastrointestinal în prescrierea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene

Pacienții cu risc CV care iau aspirină ar trebui să evite, dacă este posibil, AINS sau coxib

Dacă este esențial, luați în considerare naproxen plus un IPP dacă riscul GI este scăzut sau un coxib la cei cu risc GI semnificativ

Riscul cardiovascular variază între AINS individuale

și coxibs

Pacienții cu insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială trebuie să evite AINSt

și coxibs

Riscul pentru un eveniment CV cu un AINS sau coxib este <1% la acestea

cu <2 factori de risc clasici

Riscul pentru un eveniment CV poate crește la adulții în vârstă, la bărbați și la cei cu boală CV preexistentă

Utilizarea aspirinei crește riscul de evenimente gastrointestinale asociate cu AINS și coxib

Coprescrierea unui IPP reduce riscul de evenimente gastrointestinale cu AINSt și coxib

IPP sunt mai eficiente decât antagoniștii H₂ sau misoprostolul pentru gastroprotecție

Riscul gastrointestinal variază între AINS individuale

Utilizați cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă

coxibs = COX-2-antiinflamatoare selective; CV = cardiovascular; GI = gastrointestinal; PPI = inhibitor al pompei de protoni; tNSAIDs = AINS tradiționale.

date ale studiilor controlate randomizate pentru AINS mai vechi. O meta-analiză recentă în rețea a sugerat că niciun AINS tradițional sau inhibitor COX-2 nu este complet sigur și că naproxenul are cel mai bun profil cardiovascular ca urmare a efectelor sale antiplachetare.⁷¹ În ciuda acestor rezerve, riscul absolut pentru un eveniment cardiovascular este foarte scăzut, iar sângerarea și perforația gastrointestinală reprezintă riscul major asociat cu AINS (Tabel 84-5). Deși coxibii sunt mai puțin probabil să provoace probleme gastrointestinale, multe ghiduri recomandă prescrierea concomitentă a unui inhibitor al pompei de protoni pentru pacienții care iau fie AINS, fie coxib timp de mai mult de 10 până la 14 zile.

Preocupările cu privire la un efect de clasă al coxibilor au apărut în urma studiului APPROV, care a demonstrat creșterea evenimentelor cardiovasculare trombotice cu rofecoxib. Constatările au fost întărite de alte studii clinice și de studii epidemiologice nerandomizate în asistența medicală primară. Cu toate acestea, multe dintre aceste studii au comparat coxibii cu placebo și nu cu un AINS. Conform ipotezei propuse pentru a explica descoperirile, blocarea selectivă a COX-2 duce la un dezechilibru între produsele enzimatice COX-1 și COX-2, astfel încât efectele tromboxanului A₂ le depășesc pe cele ale prostacilinei, predispunând astfel la vasoconstricție, agregare trombocitară și tromboză. Această ipoteză depinde de COX-2 endotelial care este sursa predominantă de prostacilină, iar datele sunt contradictorii în acest sens, cu un rol important pentru COX-1 în apariție. studiile sugerează că AINS diclofenacul și coxib rofecoxib au un profil cardiovascular deosebit de slab, care nu este împărțit de naproxen sau celecoxib.⁷⁴ În cele din urmă, populația de studiu este

importantă și puține studii au analizat în detaliu pacienții cu artrită inflamatorie. O cohortă inițială de 923 de pacienți cu artrită inflamatorie timpurie a fost evaluată pentru utilizarea AINS și rezultatele cardiovasculare. Anchetatorii au demonstrat că expunerea la AINS nu a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate și, de fapt, a condus la o reducere de 2,5 ori a mortalității cardiovasculare.¹²

Ori de câte ori este posibil, AINS și coxibs trebuie evitate la pacienții cu boală cardiacă ischemică cunoscută, tromboză anterioară, hipertensiune arterială slab controlată și insuficiență cardiacă. La pacienții la care se iau în considerare medicamente antiinflamatoare, trebuie făcută o evaluare individuală atât a riscului gastrointestinal, cât și a riscului cardiovascular. Pacientul trebuie încurajat să utilizeze aceste medicamente atunci când este necesar și la doza minim eficientă, mai degrabă decât ca doză în picioare (Tabelul 84-5).

PERSPECTIVE DE VIITOR

Provocarea actuală este de a proiecta și de a efectua studii clinice randomizate alimentate în mod adecvat pentru a investiga eficacitatea medicamentelor antiinflamatoare individuale în prevenirea evenimentelor cardiovasculare legate de ateroscleroză. Datele din studiile disponibile despre terapii antireumatice, deși departe de a fi concludente, oferă impulsul pentru studii ulterioare cu un număr mare de pacienți, din cauza incidenței relativ scăzute a evenimentelor cardiovasculare.³ Provocarea finală este de a testa ipoteza că o abordare antiinflamatoare relativ agresivă, alături de terapia convențională, va conferi beneficii suplimentare celor care suferă de boala aterosclerotică cunoscută. problema reumatismale. Sunt planificate două astfel de studii: în primul rând, CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), în care metotrexatul (10 până la 15 mg/săptămână) va fi comparat cu placebo, și în al doilea rând, Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (trial CANTOS), care va investiga capacitatea unei abordări anti-IL-infarctii recidivante. sau deces cardiovascular.^{1,75}

Referințe

Ateroscleroza accelerată în bolile reumatice

Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Progrese și provocări în traducerea biologiei aterosclerozei. *Nature* 473:317, 2011.

Symmons DP, Gabriel SE: Epidemiologia BCR în bolile reumatice, cu accent pe RA și LES. *Nat Rev Rheumatol* 7:399, 2011.

Kitas GD, Gabriel SE: Boala cardiovasculară în artrita reumatoidă: stadiul tehnicii și perspectivele de viitor. *Ann Rheum Dis* 70:8, 2011.

Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C: Inflamație, funcție endotelială și ateroscleroză în artrita reumatoidă. *Arthritis Res Ther* 14:122, 2012.

Maki-Petaja KM, Wilkinson IB: Rigiditate arterială și inflamație - O țintă potențială pentru o terapie medicamentoasă. *Artery Res* 4:99, 2010.

Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS și colab: Diferențele în boala coronariană aterosclerotică între subiecții cu și fără artrită reumatoidă. *J Rheumatol* 34:937, 2007.

Kaplan MJ: Managementul riscului de boli cardiovasculare în tulburările inflamatorii cronice. *Nat Rev Rheumatol* 5:208, 2009.

Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC și colab.: Inflamație cronică și disfuncție microvasculară coronariană la pacienții fără factori de risc pentru boala coronariană. *Eur Heart J* 30: 1837, 2009.

Sandoo A, Kitas GD, Carroll D și colab: Rolul inflamației și al riscului de boli cardiovasculare asupra funcției endoteliale microvasculare și macrovasculare la pacienții cu artrită reumatoidă: un studiu transversal și longitudinal. *Arthritis Res Ther* 14:R117, 2012.

Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al: Artrita reumatoidă este egală cu diabetul zaharat ca factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare? Un studiu prospectiv. *Artrita Rheum* 61:1571, 2009.

Van Doornum S, Brand C, Sundararajan V, et al: Pacienții cu artrită reumatoidă primesc mai puțin frecvente terapie de reperfuzie acută și de prevenție secundară după infarctul miocardic în comparație cu populația generală. *Arthritis Res Ther* 12:R183, 2010.

Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP și colab.: Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene nu pare să fie asociată cu o mortalitate cardiovasculară crescută la pacienții cu poliartrită inflamatorie: rezultate dintr-o cohortă de pacienți bazată pe îngrijirea primară. *Ann Rheum Dis* 68:367, 2009.

Dixon WG, Watson KD, Lunt M și colab.: Reducerea incidenței infarctului miocardic la pacienții cu artrită reumatoidă care răspund la terapia cu factor de necroză antitumorală alfa: Rezultatele de la British Society for Rheumatology Biologics Register. *Artrita Rheum* 56:2905, 2007.

Liu Z, Davidson A: Îmblanzirea lupusului — O nouă înțelegere a patogenezei duce la progrese clinice. *Nat Med* 18:871, 2012.

Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D și colab.: Evenimente vasculare aterosclerotice într-o cohortă multinațională de lupus eritematos sistemic. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:881, 2010.

Parker B, Urowitz MB, Gladman DD și colab: Asociații clinice ale sindromului metabolic în lupusul eritematos sistemic: date dintr-o cohortă internațională de început. *Ann Rheum Dis* 72:1308, 2013.

Stamp LK, Chapman PT: Guta și comorbiditățile sale: Implicații pentru terapie. Reumatologie (Oxford) 52:34, 2013.

Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ și colab: Comorbidități cardiovasculare la pacienții cu artrită psoriazică: o revizuire sistematică. Ann Rheum Dis 72:211, 2013.

Bodnar N, Kerekes G, Seres I, et al: Evaluarea bolii vasculare subclinice asociate cu spondilita anchilozantă. J Rheumatol 38:723, 2011.

Vasculita

Watts RA, Suppiah R, Merkel PA, Luqmani R: Vasculita sistemică — Este timpul să reclassificăm? Reumatologie (Oxford) 50:643, 2011.

Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, și colab: Relația dintre absorbția fluorodeoxiglucosei în vasele mari și diametrul aortic târziu în arterita cu celule gigantice. Reumatologie (Oxford) 47:1179, 2008.

Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arterite. Arthritis Rheum 33:1129, 1990.

Mason JC: Arterita Takayasu - Progrese în diagnostic și management. Nat Rev Rheumatol 6:406, 2010.

Fuchs M, Briel M, Daikeler T și colab: Impactul 18F-FDG PET asupra managementului pacienților cu suspectare de vasculită a vaselor mari. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39:344, 2012.

Keenan NG, Mason JC, Maceira A și colab.: Evaluarea cardiacă și vasculară integrată în arterita Takayasu prin rezonanță magnetică cardiovasculară. Arthritis Rheum 60:3501, 2009.

Soto ME, Melendez-Ramirez G, Kimura-Hayama E și colab.: Angiografia CT coronariană în arterita Takayasu. JACC Cardiovasc Imaging 4:958, 2011.

Daniels LB, Gordon JB, Burns JC: Boala Kawasaki: sechele cardiovasculare tardive. Curr Opin Cardiol 27:572, 2012.

Deng J, Younge BR, Olshen RA și colab.: răspunsurile celulelor T Th17 și Th1 în arterita cu celule gigant. Circulație 121:906, 2010.

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: Recomandări EULAR pentru managementul vasculitei mari. Ann Rheum Dis 68:318, 2009.

Luqmani R: Vasculitide ale vaselor mari: Actualizare pentru cardiolog. Curr Opin Cardiol 27:578,

2012.

Unizony S, Stone JH, Stone JR: noi strategii de tratament în vasculita cu vase mari. Curr Opin Rheumatol 25:3, 2013.

Comarmond C, Plaisier E, Dahan K și colab.: Anti TNF-alfa în arterita Takayasu refractară: Seria de cazuri și revizuirea literaturii. Autoimmun Rev 11:678, 2012.

Saadoun D, Lambert M, Mirault T și colab: Analiza retrospectivă a intervenției chirurgicale versus intervenția endovasculară în arterita Takayasu: o experiență multicentrică. Circulație 125:813, 2012.

Kane GC, Keogh KA: Implicarea inimii prin vasculita vaselor mici și medii. Curr Opin Rheumatol 21:29, 2009.

Bhagirath KM, Paulson K, Ahmadie R, et al: Utilitatea clinică a imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă în sindromul Churg-Strauss: Raport de caz și revizuire a literaturii. Rheumatol Int 29:445, 2009.

Marmursztejn J, Cohen P, Duboc D și colab.: Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă în sindromul Churg-Strauss. Impactul imunosupresoarelor asupra rezultatului evaluat într-un studiu prospectiv pe 8 pacienți. Clin Exp Rheumatol 28:8, 2010.

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: Recomandări EULAR pentru managementul vasculitei primare a vaselor mici și medii. Ann Rheum Dis 68:310, 2009.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R și colab: Rituximab versus ciclofosamidă pentru vasculita asociată ANCA. N Engl J Med 363:221, 2010.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T și colab: Rituximab versus ciclofosamidă în vasculita renală asociată ANCA. N Engl J Med 363:211, 2010.

Pericardita si miocardita

Denton CP, Black CM, Abraham DJ: Mecanisme și consecințe ale fibrozei în scleroza sistemică. Nat Clin Pract Rheumatol 2:134, 2006.

Feldman AM, McNamara D: Miocardită. N Engl J Med 343:1388, 2000.

Ishimori ML, Martin R, Berman DS și colab: Ischemia miocardică în absența bolii coronariene obstructive în lupusul eritematos sistemic. JACC Cardiovasc Imaging 4:27, 2011.

Turiel M, Gianturco L, Ricci C și colab: Implicarea cardiovasculară silențioasă la pacienții cu sclerodermie difuză: un studiu transversal controlat. Arthritis Care Res (Hoboken) 65:274, 2013.

Elewaut D, Matucci-Cerinic M: Tratamentul spondilitei anchilozante și al manifestărilor extraarticulare în practica reumatologică de zi cu zi. Reumatologie (Oxford) 48:1029, 2009.

Sieper J: Evoluții în terapiile pentru spondiloartrită. Nat Rev Rheumatol 8:280, 2012.

Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, et al: Efectul terapiei anti-TNF-alfa de 1 an asupra rigidității aortice, aterosclerozei carotide și calprotectinei în artropatiile inflamatorii: un studiu controlat. Am J Hypertens 25:644, 2012.

Lee GY, Jang SY, Ko SM și colab: Manifestările cardiovasculare ale arteritei Takayasu și relația lor cu activitatea bolii: Analiza a 204 pacienți coreeni la un singur centru. Int J Cardiol 159:14, 2012.

Hipertensiune arterială pulmonară

McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G și colab.: Hipertensiunea arterială pulmonară: cea mai devastatoare complicație vasculară a sclerozei sistemice. Reumatologie (Oxford) 48(Suppl 3):iii25, 2009.

McMahan ZH, Hummers LK: Scleroza sistemică - Provocări pentru practica clinică. Nat Rev Rheumatol 9:90, 2013.

Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boala țesutului conjunctiv în era modernă de tratament. Am J Respir Crit Care Med 179:151, 2009.

Humbert M, Yaici A, de Groote P, și colab: Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnostic and long-term survival. Artrita Rheum 63:3522, 2011.

Denton CP, Hachulla E: Factori de risc asociați cu hipertensiunea arterială pulmonară la pacienții cu scleroză sistemică și implicații pentru screening. Eur Respir Rev 20:270, 2011.

Arnaud L, Agard C, Haroche J, et al: [Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus.] Rev Med Interne 32:689, 2011.

Dhala A: Hipertensiunea arterială pulmonară în lupusul eritematos sistemic: starea actuală și direcția viitoare. Clin Dev Immunol 2012:854941, 2012.

Manjunatha YC, Seith A, Kandpal H, Das CJ: Artrita reumatoidă: Spectrul constatărilor tomografice computerizate în bolile pulmonare. Curr Probl Diagn Radiol 39:235, 2010.

Launay D, Hachulla E, Hatron PY și colab.: Hipertensiune arterială pulmonară: O complicație rară a sindromului Sjogren primar: Raportul a 9 cazuri noi și revizuirea literaturii. Medicine (Baltimore) 86:299, 2007.

Toledano K, Guralnik L, Lorber A și colab.: Implicarea arterelor pulmonare în arterita lui Takayasu: două cazuri și revizuirea literaturii. Semin Arthritis Rheum 41:461, 2011.

Tromboza în bolile reumatice

Ramesh S, Morrell CN, Tarango C și colab.: Anticorpul antifosfolipidici promovează aderența celulelor endoteliale leucocite și tromboza la șoareci prin antagonizarea eNOS prin beta2GPI și apoER2. J Clin Invest 121:120, 2011.

Ahn JK, Lee YS, Jeon CH și colab.: Tratamentul trombozei venoase asociate cu boala Behcet: Terapia imunosupresoare singură versus terapia imunosupresoare plus anticoagulare. Clin Rheumatol 27:201, 2008.

Ambrose NL, Haskard DO: Diagnosticul diferențial și managementul sindromului Behcet. Nat Rev Rheumatol 9:79, 2013.

Hatemi G, Silman A, Bang D și colab.: Recomandări EULAR pentru managementul bolii Behcet. Ann Rheum Dis 67:1656, 2008.

Medicamente antireumatice și boli cardiovasculare

Gasparyan AY, Ayvazyan L, Cocco G, Kitas GD: Efecte cardiovasculare adverse ale medicamentelor antireumatice: Implicații pentru practica clinică și cercetare. Curr Pharm Des 18:1543, 2012.

Maki-Petaja KM, Elkhawad M, Cheriyan J și colab.: Terapia anti-tumoral necrosis factor-alpha reduce inflamația și rigiditatea aortei la pacienții cu artrită reumatoidă. Circulație 126:2473, 2012.

Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ și colab.: Nicio modificare semnificativă a rigidității arteriale în PR după 6 luni și 1 an de tratament cu rituximab. Reumatologie (Oxford) 51:1107, 2012.

Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al: Revizuire sistematică și meta-analiză a utilizării metotrexatului și a riscului de boli cardiovasculare. Am J Cardiol 108:1362, 2011.

Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH: Siguranța terapiei cu glucocorticoizi pe termen mediu și lung în artrita reumatoidă: o meta-analiză. Reumatologie (Oxford) 48:807, 2009.

Kirkby NS, Lundberg MH, Harrington LS și colab.: Ciclooxygenaza-1, nu ciclooxygenaza-2, este responsabilă de producția fiziologică de prostaciclina în sistemul cardiovascular. Proc Natl Acad Sci USA 109:17597, 2012.

Warner TD, Mitchell JA: Doar selectivitatea COX-2 nu definește riscurile cardiovasculare asociate cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Lancet 371:270, 2008.

Fosbol EL, Folke F, Jacobsen S și colab.: Risc cardiovascular specific cauzei asociat cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene în rândul persoanelor sănătoase. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:395, 2010.

Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P: Inhibarea interleukinei-1beta și prevenirea evenimentelor cardiovasculare recurente: rațiunea și proiectarea Studiului privind rezultatele trombozei antiinflamatorii Canakinumab (CANTOS). *Am Heart J* 162:597, 2011.

Tumori care afectează sistemul cardiovascular

Daniel J. Lenihan și Syed Wamique Yusuf

Masele cardiace prezintă frecvent provocări clinice diagnostice și terapeutice semnificative. În multe cazuri, o masă cardiacă este detectată ca o constatare incidentală, iar evaluarea rezultată poate culmina cu confirmarea unei tumori cardiace; cu toate acestea, acesta este în general un eveniment neobișnuit, deoarece alte mase cardiace, cum ar fi trombul sau vegetația, sunt în general mult mai frecvente. Acest capitol începe prin a descrie simptomele și semnele inițiale care pot indica o tumoră cardiacă, urmate de o explicație a unui proces tipic de evaluare care depinde în mare măsură de tehnicile imagistice sofisticate actuale. Odată ce se suspectează o tumoră cardiacă, diagnosticul final este de obicei confirmat prin biopsie sau intervenție chirurgicală, deoarece diagnosticul histologic are o influență directă asupra planificării ulterioare a tratamentului. Restul capitolului se concentrează apoi pe delimitarea și managementul potențial al tumorilor cardiace și pe rezultatele generale anticipate. Trebuie subliniat că aceasta este o știință inexactă din cauza apariției relativ rare a tumorilor cardiace. Mai mult, diagnosticul patologic final este de obicei confirmat după ce majoritatea deciziilor privind tratamentul au fost luate înainte de obținerea diagnosticului final.

MANIFESTĂRI CLINICE

AL TUMORILOR CARDIACE

Luarea deciziei inițiale

Este interesant de observat că pacienții cu tumori cardiace pot prezenta inițial simptome sau constatări fizice, dar prezintă anomalii la imagistica. Alternativ, pot exista o serie de simptome sau constatări nespecifice la examenul fizic și, desigur, pot exista simptome sau semne foarte specifice și detaliate care ar trebui să alerteze medicii asupra posibilității unei tumori cardiace (Tabelul 85-1). Cel mai important aspect în confirmarea prezenței unei tumori cardiace este un indice ridicat de suspiciune și integrare a simptomelor, constatările la examenul fizic și caracteristicile imagistice într-un mod logic pentru a stabili un plan de acțiune clinic rezonabil.

Evaluarea inițială este de obicei un test imagistic, cum ar fi ecocardiografia bidimensională¹ sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)^{2,3} în care se identifică o masă. În funcție de caracteristicile acestei mase și de condițiile comorbide cunoscute ale pacientului, se pot efectua imagistică suplimentară, inclusiv ecocardiografie tridimensională cu îmbunătățire a contrastului⁴, RMN cu gadolinu^{5,6}, angiografia coronariană pentru a defini prezența bolii coronariene,⁷ tomografia cu emisie de poziție (PET) pentru a asigura stadializarea cancerului⁷ sau tomografia computerizată (89) pentru clarificarea structurii intratoracice. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) poate oferi, de asemenea, informații anatomice foarte specifice, care sunt esențiale pentru planificarea tratamentului (Tabelul 85-2).⁷

Când se evaluează o masă cardiacă ca evaluare inițială pentru o tumoră cardiacă, contextul clinic în care a fost obținută imaginea este critic deoarece diagnosticul diferențial al unei mase cardiace este larg și include tumori, trombi, infecții și artefacte (Tabelul 85-3). De exemplu, dacă ecocardiografia bidimensională arată o masă apicală la un pacient cu insuficiență cardiacă nou debut, o tumoră cardiacă este mai puțin probabilă.¹⁰ Prezența unei anomalii severe de mișcare a peretelui, precum și faptul că masa poate apărea distinctă de peretele miocardic și este lobulată, sugerează cu tărie că masa este mult mai probabil să fie un tromb decât o tumoră (Fig. 85-1). Un alt scenariu implică un pacient cu un istoric de melanom care este metastatic la alte organe și la imagistica cardiacă de rutină se observă o masă solidă într-o locație neobișnuită. Deoarece nu există nicio anomalie de mișcare a peretelui și nici o boală valvulară semnificativă sau semne clinice care sugerează endocardită infecțioasă, această masă este foarte probabil să fie o leziune metastatică a inimii (Fig. 85-2). O considerație comună care poate sugera o tumoră, în ceea ce privește imagistica, este mișcarea masei și a structurilor aferente în timpul unei imagini în mișcare. Dacă o tumoră se infiltrează în miocard, zona miocardică implicată nu se va contracta în mod normal. O masă apicală miocardică a ventriculului stâng care se contractă similar cu cea a țesutului înconjurător poate fi fie hipertrofie focală (Fig. 85-3), fie necompactare ventriculară stângă^{11,12} (Fig. 85-4), spre deosebire de o tumoră cardiacă (Fig. 85-5). Mai mult, progresia unei imagini în timp poate indica, de asemenea, procesul patologic. Dacă o masă cardiacă își schimbă dimensiunea de la o imagine la alta, suspiciunea unei tumori cardiace este mult mai mare. Cu toate acestea, dacă o masă apicală este stabilă luni sau ani, este foarte puțin probabil să fie o tumoră cardiacă. Desigur, natura exactă și localizarea unei mase sunt critice pentru a determina dacă este probabil să fie o tumoră.¹³ Un exemplu clasic al acestui principiu este hipertrofia lipomatoasă a septului intra-atrial (Fig. 85-6A, B). Suspiciunea inițială ar putea fi un mixom sau o altă tumoră, dar TEE care dezvăluie caracteristici specifice care sunt un semn distinctiv al hipertrofiei lipomatoase va confirma diagnosticul.¹⁴

Clasificarea tumorilor cardiace

Tumorile cardiace sunt împărțite în tumori primare și secundare. Tumorile cardiace primare sunt foarte rare, cu o incidență a autopsiilor de 0,001% până la 0,03%¹⁵ și includ neoplasme benigne sau maligne care pot apărea din orice țesut al inimii. Tumorile cardiace secundare sau metastatice sunt de 30 de ori mai frecvente decât neoplasmele primare, cu o

incidență a autopsiilor de 1,7% până la 14%.¹⁶ Tabelul 85-4 rezumă unele dintre descrierile patologice ale tumorilor cardiace care au fost raportate, dar nu este o listă exhaustivă, deoarece au fost raportate multe descrieri patologice foarte specifice și poate fi dificil de a le clasifica în mod adecvat. Astfel, categoriile generale vor fi discutate în restul acestui capitol.

Complet asimptomatic, dar o anomalie incidentală la imagistica Febre de grad scăzut

Atacul ischemic tranzitoriu sau eveniment vascular cerebral

Dispnee de poziție

Pierdere în greutate

Evenimente embolice periferice

Disconfort toracic

Insuficiență cardiacă congestivă

Extremitatea superioară sau umflarea gâtului

Tromboza venoasă a extremităților inferioare

Palpitații

Aritmii

Efuziune/tamponada pericardică

TABELUL 85-2 Teste frecvente care pot indica posibilitatea unei tumori cardiace

Ecocardiografie bidimensională sau tridimensională

Radiografia toracică

Tomografia computerizată

Imagistica prin rezonanță magnetică

Ecocardiografia transesofagiană

Tomografia cu emisie de poziție

Scintigrafia nucleară

TABELUL 85-3 Diagnosticul diferențial al maselor cardiace

Trombul intracardiac

Hipertrofia miocardică focală

Necompactarea ventriculului stâng

Infecțios (abces)

Tumora cardiacă primară

Tumora cardiacă secundară (metastaze)

Hipertrofia lipomatoasă a septului

Chist

Artefact imagistic

FIGURA 85-1 O masă mare neregulată este prezentă în apexul ventricular stâng (săgeata) în contextul unui pacient cu disfuncție severă a ventriculului stâng. Marginile sunt distincte de miocard, o descoperire clasică pentru un tromb.

FIGURA 85-4 Această masă apicală nu este solidă (săgeata din A), iar fluxul de culoare este detectat în „lacuri” din interiorul masei apicale (săgeata din B). Acest lucru este tipic pentru cardiomiopatia fără compactare, iar această zonă pare să se contracte. LV = ventriculul stâng.

FIGURA 85-5 O zonă ecodensă (săgeată) nu sa contractat și s-a corelat cu captarea intensă la imagistica PET la un pacient cu limfom cu celule T mediastinale. S-a rezolvat cu tratamentul cancerului.

TUMORI CARDIACE PRIMARE BENIGNE

Cele mai multe (>80%) tumori cardiace primare sunt benigne, iar mixomul este de departe cel mai frecvent.^{15,17} Mixomul constituie aproximativ 50% din toate tumorile cardiace benigne la adulți, dar doar un mic procent din astfel de tumori la copii.¹⁸ Rabdomiomul este cea mai frecventă tumoră benignă la copii și reprezintă 40% până la 60% din cazurile descrise, printre care și fibroamele cardiace¹⁷ sunt benigne. hemangioame, fibroelastoame papilare, tumori chistice ale nodului atrioventricular și paraganglioame. Restul de 20% dintre tumorile cardiace primare sunt maligne și de obicei descrise patologic ca sarcoame.¹⁹⁻²¹

Manifestări clinice comune

Pacienții sunt de obicei asimptomatici și tumora este găsită ca o constatare incidentală la ecocardiografia bidimensională. Atunci când simptomele sunt prezente, dispneea, în special dispneea care se agravează în timp ce este culcat pe partea stângă, ar trebui să alerteze un clinician priceput cu privire la posibilitatea unui mixom. Cele mai multe semne și simptome legate de mixom rezultă din obstrucția valvei mitrale (sincopă, dispnee și edem pulmonar), urmate de manifestări embolice.²⁰ Pacienții pot avea, de asemenea, simptome nespecifice, cum ar fi oboseală, tuse, febră de grad scăzut, artralgie, mialgie, scădere în greutate și erupții eritematoase de laborator, erupții cutanate crescute și eritematoase. viteza de sedimentare și creșterea nivelului de proteină C reactivă și gama globulinei. Mai rar, pot avea trombocitopenie, bâte, cianoză sau fenomenul Raynaud. Constatările la examenul fizic pot evidenția un suflu sistolic sau un suflu diastolic sugestiv de stenoză mitrală. De asemenea, poate fi prezent un plop tumoral (un sunet diastolic cu ton scăzut auzit în timp ce tumora prolapsează în ventriculul stâng).²⁰ Într-un studiu a fost detectată o anomalie de auscultație cardiacă la 64% dintre pacienți²²; Cele mai frecvente constatări anormale de auscultare sunt un suflu sistolic (în 50% din cazuri), urmat de un prim zgomot puternic al inimii, un pocnet de deschidere și un suflu diastolic. Un suflu sistolic poate fi cauzat de deteriorarea valvelor, de lipsa de coaptare a foilor sau de îngustarea tractului de evacuare de către tumoră. Un suflu diastolic se datorează obstrucției valvei mitrale de către mixom.

Plopul tumoral poate fi confundat cu o deschidere mitrală sau cu un al treilea zgomot cardiac și poate fi detectat în până la 15% din cazuri.²² Examinarea toracelui poate evidenția crepitații fine în concordanță cu edem pulmonar. Examinarea extremităților poate dezvălui, de asemenea, semne ale unui fenomen embolic. Semnele variază în funcție de teritoriul vascular implicat. Implicarea vaselor cerebrale are ca rezultat semne neurologice, implicarea arterelor coronare poate duce la un sindrom coronarian acut, obstrucția arterială intestinală poate duce la un intestin ischemic, iar obstrucția arterială periferică poate duce la ischemie care amenință membrele.

Investigatii utile

Rezultatele anormale ale testelor de laborator care pot fi utile pot include anemie, gammaglobuline serice crescute, eritrocite crescute

TABELUL 85-4 Descrierea patologică a tumorilor cardiace

Benign (primar)

Mixom

rabdomiom

Fibrom

Lipom

Hemangiom

Fibroelastom papilar

Tumora chistică a nodului atrioventricular

Paragangliom

Malign (primar)

Sarcom

Limfom

Metastatic (secundar)

Carcinom cu celule renale

Melanomul

Cancer mamar

Cancerul pulmonar

Sarcom

Limfom

leucemie

viteza de sedimentare și creșterea proteinei C reactive serice. Nicio constatare electrocardiografică (ECG) nu este specifică pentru mixom. Rezultatele radiografice toracice sunt, de asemenea, nespecifice, dar includ semne de insuficiență cardiacă congestivă, cardiomegalie și mărire a atriului stâng. În unele cazuri, tumora în sine poate fi vizibilă din cauza calcificării.²² Ecocardiografia bidimensională ar trebui să evidențieze de obicei o masă în atriu cu tulpina atașată de septul intraatrial (vezi Fig. 85-8). TEE oferă o delimitare specifică a tumorii, inclusiv dimensiunea și originea acesteia. CT și RMN oferă o delimitare mai bună a masei intracardice, extinderea tumorii în raport cu structurile extracardice și definirea anatomică pentru planificarea preoperatorie.

Mixoame

Majoritatea mixoamelor (>80%) se găsesc în atriul stâng și în scăderea frecvențelor în atriul drept, ventriculul drept și ventriculul stâng. Incidența mixomului cardiac atinge vârfuri la vârsta de 40 până la 60 de ani, cu un raport femeie-bărbați de aproximativ 3:1.²⁰

Majoritatea mixoamelor apar sporadic, dar pot fi familiale și, ocazional, au fost descrise în legătură cu un anumit sindrom numit complex Carney, o afecțiune autosomal dominantă asociată cu mixoame cardiace, mixoame în alte regiuni, hiperactivitate mamară sau hiperactivitate mamară. glandele suprarenale sau testiculare și tumori hipofizare.

Complexul Carney apare la o vârstă mai fragedă și ar trebui luat în considerare atunci când mixoamele cardiace sunt descoperite în locații atipice ale inimii.¹⁹

Cauza și Fiziopatologia

Originea exactă a celulelor mixomului rămâne incertă, dar se crede că acestea apar din resturi de celule subendocardice sau din celule mezenchimale multipotențiale din regiunea fosei ovale care se pot diferenția de-a lungul unei varietăți de linii celulare. Ipoteza este că mixoma cardiacă provine dintr-o celulă stem pluripotențială, iar celulele mixomului exprimă o varietate de antigene și alți markeri endoteliali. Mixoamele formează de obicei o masă pedunculată cu o bază scurtă și largă (85% din mixoame), dar pot apărea și forme sesile.¹⁵ În mod clasic, mixoamele apar gălbui, alb sau maroniu și sunt adesea acoperite cu trombi (Fig. 85-7). Dimensiunea tumorii poate varia de la 1 cm până la mai mare de 10 cm, iar suprafața este netedă în majoritatea cazurilor (Fig. 85-8 și 85-9). Mixoamele pot avea o suprafață care constă din multiple extensii viloase, gelatinoase și fragile, fine sau foarte fine, care au tendința de a se fragmenta.¹⁵ Histologic, mixoamele sunt compuse din celule fusiforme și stelate, cu stromă mixoidă, care pot conține și celule endoteliale, celule musculare netede și alte elemente înconjurate de o substanță mucoacidă acidă. În unele cazuri pot fi observate și calcificări.¹⁵

Tratament

Singurul tratament definitiv al mixomului cardiac este îndepărtarea chirurgicală. În general, după sternotomia mediană mixomul este excizat chirurgical cu pacientul sub bypass cardiopulmonar și stop cardioplegic. Tumora este îndepărtată fie prin atriotomie dreaptă sau stângă, fie prin atriotomie combinată, în funcție de localizarea și extinderea tumorii. Alegerea tehnicii depinde și de condițiile asociate care necesită intervenție chirurgicală, cum ar fi repararea sau înlocuirea valvei și boala coronariană, dacă este prezentă. Este necesară monitorizarea pe tot parcursul vieții, deoarece mixoamele au o anumită tendință de a recidiva. Ratele de recurență variază, dar variază de la 5% la 14%. Timpul până la recidivă în diferite serii a variat de la 0,5 la 6,5 ani.²²

rabdomioame

Rabdomioamele sunt de obicei localizate în ventricul și reprezintă cea mai frecventă tumoare cardiacă benignă întâlnită la copii.^{17,18} Majoritatea acestor pacienți au semne sau antecedente familiale de scleroză tuberoasă.¹⁷ Într-un studiu efectuat pe pacienți cu complex de scleroză tuberoasă, o tumoare cardiacă a fost găsită la 48%, cu o incidență de 66% la pacienții, deși acești pacienți mai tineri decât oarecare ani sunt mai frecvent decât 23 ani. pacienții cu rabdomiom pot avea dovezi clinice de aritmii și insuficiență cardiacă.^{17,23} Este posibil ca aceste tumori să regreseze odată cu vârsta, dar uneori pot crește sau se pot dezvolta în timpul pubertății.²³ Ca urmare a acestor rezultate incerte, este necesară urmărirea clinică și ecocardiografică pe termen lung la pacienții cu scleroză tuberoasă. Cel mai adesea, intervenția chirurgicală poate fi evitată, deși dacă aritmiile devin simptomatice, pot fi luate în considerare antiaritmice și, în final, intervenția chirurgicală.¹⁷

Fibroame

Din punct de vedere histologic, fibroamele sunt compuse în principal din fibroblaste sau collagen. Acestea apar de obicei în copilărie, deși se pot dezvolta și la adulți.^{15,20,24} Cel mai adesea un fibrom este localizat în ventricul și septul interventricular, iar pacienții pot avea dureri în piept,

FIGURA 85-7 Mixom atrial. A, Ecocardiograma cu patru camere a unui mixom atrial stâng la o femeie de 71 de ani care arată o masă pe partea stângă a inimii care se proiectează din septul atrial prin valva mitrală în ventriculul stâng. B, Fotografia brută a mixomului atrial stâng care a fost excizat chirurgical de la aceeași femeie. Tumora este o masă pedunculată, pestriță, cu o textură friabilă, gelatinoasă. C, Colorarea cu hematoxiline-eozină a tumorii laxe, bogate în proteoglicani (mărire: 200x). Tumora este foarte vasculară, cu vase care conțin globule roșii amestecate cu celule lipidice prezente într-o rețea în întreaga matrice tumorală (săgeți). D, Colorația pentacrom Movat ajută la definirea compoziției unui mixom (mărire: 400x). Un țesut conjunctiv bogat în glicozaminoglicani variabil lax (aspect turcoaz) este intercalate cu collagen (galben), celule mononucleare rare și celule mezenchimale

lipidice (săgeți, magenta). E, Colorarea imunohistochimică indică expresia proeminentă a versicanului (maro auriu), un proteoglican major în mixoame (mărire: 400x). FH, colorația imunohistochimică pentru vase a fost pozitivă pentru actina alfa mușchiului neted (săgeată), CD34 și, respectiv, CD31 (mărire: 400x). I, Colorarea pentru antigenul comun leucocitar este pozitivă pentru celulele mononucleare (mărire: 400x). J, Colorarea pentru CD68 prezintă mai multe macrofage (săgeți), dintre care unele sunt încărcate cu hemosiderin ca urmare a unei hemoragii anterioare, o apariție frecventă în mixoame (mărire: 400x).

revărsat pericardic, insuficiență cardiacă, aritmii și moarte subită. Cardiomegalia este frecvent observată pe radiografiile toracice, care pot arăta, de asemenea, calcificarea în masa tumorală.²⁴ De obicei, aceste tumori sunt asociate cu aritmii și pot necesita un tratament multimodal constând în medicamente, proceduri electrofiziologice și/sau intervenții chirurgicale. Dacă se efectuează o rezecție chirurgicală, fibroamele tind să nu recidiveze. O trăsătură distinctivă a fibroamelor, spre deosebire de rhabdomiomul, este că calcificarea este frecvent prezentă.¹⁵

Lipoame

Un lipom este o tumoare cardiacă benignă rară, care reprezintă doar 3% din toate tumorile benigne.²⁵ Lipoamele tind să apară în ventriculul stâng sau atriul drept, dar pot fi găsite oriunde în inimă, precum și în pericard (Fig. 85-10). Deși sunt adesea asimptomatice, acestea pot crește suficient de mari pentru a provoca simptome obstructive.

Fibroelastoame papilare

Structurile valvulare pot avea un fibroelastom papilar, care se găsește adesea întâmplător. Au dimensiuni mici, de obicei mai mici de 2 cm,

și cel mai frecvent apar pe valva aortică, urmată de valva mitrală. Rareori, ele pot fi găsite oriunde pe suprafața endocardică, iar majoritatea fibroelastoamelor care au fost raportate sunt solitare, deși pot fi observate ocazional mai multe.²⁶ Fibroelastomul poate duce la fenomene embolice și, atunci când este situat pe valva aortică, poate provoca ocluzie ostială coronariană. În general, acestea au un aspect caracteristic asemănător cu o anemonă de mare, iar din punct de vedere histologic, tumora are un nucleu central interior de collagen, care este înconjurat de un strat de mucopolizaharide acide și acoperit de celule endoteliale. embolie periferică și chiar moarte subită). La imagistica, în special în imagistica ecocardiografică, un fibroelastom papilar are un miez caracteristic mic, mobil, pedunculat și foarte ecodens, care îi permite să fie diferențiat de o vegetație sau trombi. Odată ce tumora este îndepărtată complet, șansa de recidivă pare să fie scăzută și nu există date convingătoare pentru a continua anticoagularea pe termen lung, cu excepția cazului în care sunt prezente alte indicații pentru a face acest lucru.²⁶

Tumora chistică a nodului atrioventricular

Datorită amplasării lor în apropierea nodului atrioventricular, aceste tumori chistice (numite anterior mezoteliom) pot manifesta diferite grade de bloc cardiac sau chiar moarte subită.²⁷ RMN-ul cardiac este deosebit de util în diagnosticul acestor tumori.²⁸

Paraganglioame

Paraganglioamele (cunoscute și sub denumirea de feocromocitoame extra-suprarenale) sunt o tumoare puternic vasculară care poate da naștere la hipertensiune arterială și durere toracică.^{29,30} Tumoarea poate fi localizată în spațiul pericardic fără extensie intracardiacă.³⁰ Paraganglioamele sunt adesea situate în jurul acoperișului atrului stâng și al rădăcinii aortice și pot implica tuburile structurilor cardiace din stânga.³¹ Frecvent foarte mare și necesită o intervenție chirurgicală extinsă, inclusiv autotransplant cardiac (Fig. 85-11).³¹ Angiografia coronariană la acești pacienți arată în mod obișnuit un „blush tumoral” caracteristic (Fig. 85-12).^{29,30}

Alte tumori cardiace benigne foarte rare

Au apărut câteva raportări foarte rare de hemangiom,^{32,33} neurofibrom, teratom³⁴, leiomiom și limfangiom, dar nu există

FIGURA 85-12 La angiografie este observată un blush tumoral (săgeți) la un pacient cu o masă mediastinală mare.

date suficiente pentru a rezuma rezultatele așteptate și, de obicei, aceste tumori sunt diagnosticate după rezecție. Rezecția completă a tumorii este posibilă la majoritatea celor primare benigne, spre deosebire de tumorile maligne, iar rata mortalității perioperatorii este scăzută.³⁵

TUMORI CARDIACE PRIMARE MALIGNE

Manifestări clinice comune

Tumorile cardiace primare maligne provoacă de obicei simptome prin trei mecanisme separate: obstrucție, embolizare și aritmii. Rareori, invazia pericardică și tamponada pot fi prima manifestare a bolii. Atât tumorile atriale, cât și cele ventriculare, atunci când sunt suficient de mari, pot duce la simptome obstructive și pot provoca sincopă, dureri în piept, dispnee sau insuficiență cardiacă. Cel mai frecvent simptom inițial este dispneea, urmată de durere toracică, tuse, sincopă, hemoptizie, moarte subită, febră, evenimente embolice și aritmii cardiace.²¹ Tumorile mari din partea dreaptă, pe lângă faptul că provoacă congestie venoasă, pot limita, de asemenea, umplerea cardiacă și pot duce la scăderi bruște ale volumului intravascular, astfel încât acești pacienți pot precipita sincope. Tumorile cardiace din partea stângă, dacă sunt suficient de mari, pot afecta, de asemenea, umplerea ventriculară și pot duce la sincopă sau insuficiență cardiacă (Fig. 85-13). Din păcate,

aproximativ 29% dintre sarcoamele cardiace se dovedesc a avea boală metastatică la evaluarea inițială, de obicei în plămân.²¹ Sarcoamele, în special cele din partea stângă, sunt frecvent asociate cu evenimente embolice cardiace,¹⁹ și aritmia poate fi, de asemenea, o problemă importantă. O constatare a unei mase cardiace cu revărsat pericardic ar trebui să ridice suspiciunea pentru o tumoră cardiacă malignă.³⁶ S-ar putea de așteptat ca revărsatul pericardic asociat cu o tumoră primară malignă să se datoreze implicării pericardice asociate; cu toate acestea, un revărsat malign nu este întotdeauna prezent.

Investigații utile

Din cauza utilizării tot mai mari a CT și a modalităților mai bune de imagistică cardiacă, tumorile cardiace primare pot fi identificate într-un stadiu mai devreme. Modificările ECG sunt de obicei nespecifice; cu toate acestea, blocul cardiac, hipertrofia ventriculară, blocul de ramificație, flutterul atrial și tahicardia atrială pot fi prezente în unele cazuri.

Cardiomegalia este o descoperire radiologică comună, dar nespecifică a sarcoamelor cardiace.¹⁹ Ecocardiografia este frecvent utilizată pentru diagnosticul inițial al tumorilor cardiace primare, imagistica transtoracică bidimensională, tridimensională și cu contrast fiind tehnici adecvate. Cu toate acestea, ecocardiografia bidimensională transtoracică are câteva limitări bine cunoscute: experiența operatorului, interferența pulmonară din cauza bolii pulmonare, spații înguste ale coastelor sau habitus corporal nefavorabil. TEE poate oferi imagini mai specifice și detaliate decât este posibil cu ecocardiografia bidimensională, în special structurile care sunt mai posterioare, cum ar fi atriul stâng. Metodele imagistice transversale, inclusiv CT și RMN, au un rol important în evaluarea și evaluarea ulterioară a tumorilor cardiace maligne, în special

pentru evaluarea invaziei miocardice (Fig. 85-14), implicarea structurilor mediastinale, caracterizarea țesuturilor (Fig. 85-15) și vascularitate.³⁷

Sarcoame

Sarcomul cardiac primar constituie aproximativ 1% din toate sarcoamele de țesut moale și este cea mai frecventă tumoră cardiacă primară malignă.³⁸ Vârsta la diagnosticarea sarcoamelor cardiace variază de la 1 la 76 de ani, cu o vârstă medie de aproximativ 40 de ani.^{21,38} Angiosarcoamele și sarcoamele neclasificate reprezintă aproximativ 76% dintre toate sarcomasele cardiace³⁹, dintre care cele mai frecvente. Rabdomiosarcomul este cea mai frecventă formă de sarcom cardiac la copii. Leiomiomiomul, sarcomul sinovial, osteosarcomul, fibrosarcomul, sarcomul mixoid, liposarcomul, sarcomul mezenchimal, neurofibrosarcomul și histiocitomul fibros malign sunt alte sarcoame cardiace observate^{19,21,39}. pe partea stângă a inimii.^{39,40} Angiosarcoamele pericardice sunt extrem de rare.³⁶

Tratament

În scopuri de tratament, rezecția completă este scopul optim al tratamentului chirurgical.^{19,21,41} Odată ce tratamentul chirurgical este finalizat, chimioterapia adjuvantă pare a fi prudentă, deși nu a fost studiată pe scară largă.⁴¹ Este posibil ca terapia

neoadjuvantă să fie utilă, dar aceasta este speculativă.⁴² Cel mai frecvent regim chimioterapeutic este utilizat în combinație cu doxorubicină cardiacă și sarcomfamidă cardiacă. O combinație de docetaxel și gemcitabină a arătat, de asemenea, un anumit răspuns în diferite sarcoame și poate fi utilizată ca un regim chimioterapeutic alternativ.³⁶ Alte opțiuni de tratament includ

ifosfamidă-epirubicină (doxorubicină) și ciclofosfamidă, vincristină, doxorubicină și dacarbazină (CyVADIC).³⁸ Spre deosebire de alte sarcoame, sarcoamele cardiace au un prognostic general foarte prost, cu o supraviețuire mediană de 6 până la 25 de luni după diagnostic.^{15,20,39.} La fel ca și prezența unui sarcom cardiac pe partea dreaptă.⁴³ Sarcoamele altele decât angiosarcoamele, sarcoamele din partea stângă a inimii și sarcoamele complet rezecate par să aibă un prognostic mai bun.²¹ La momentul rezecției chirurgicale, pacienții cu margini chirurgicale negative au o supraviețuire mai bună.^{43.} deși unele rapoarte nu au găsit nicio corelație semnificativă între gradul histologic și supraviețuire.^{21,39,44.}

Limfoame

Limfomul este un tip de tumoare care poate fi găsit în principal în țesutul cardiac, dar este în general însoțit de boală în altă parte. Ar fi astfel considerată o tumoare secundară, deși este posibil ca nicio altă boală să nu fie evidentă în organism. Descrierea clasică a limfomului cardiac este de obicei făcută la autopsie, dar din nou, poate exista și altă boală manifestată în altă parte a țesutului limfatic.¹⁹ Dacă un diagnostic de limfom cardiac este pus înainte de autopsie fără implicarea altor organe, ar fi probabil ca chimioterapia tipică utilizată pentru limfom să fie recomandată.

TUMORI CARDIACE SECUNDARE

Incidența tumorilor cardiace secundare la autopsie variază între 1,7% și 14% (medie, 7,1%) la pacienții cu cancer și de la 0,7% până la 3,5% (medie, 2,3%) în populația generală.¹⁶ Spre deosebire de seriile mai vechi, s-a observat o creștere semnificativă a incidenței metastazelor cardiace la pacienții cu cancer, datorită ameliorării modalităților imagistice. Metastazele cardiace pot apărea fie prin extensie directă, prin fluxul sanguin sau limfatic, fie prin difuzie intracavitară prin vena cavă inferioară (IVC) (Fig. 85-16). Metastazele pericardice (69%) sunt cele mai frecvente, urmate de metastazele epicardice (34%), miocardice (32%) și endocardice (5%).⁴⁵ Pericardul este cel mai adesea implicat din cauza invaziei directe de către cancerul toracic, inclusiv cancerul mamar și pulmonar. Tumorile abdominale și pelvine pot ajunge în atriul drept prin IVC. Cea mai frecventă tumoră care prezintă această tendință este carcinomul cu celule renale.³⁶ O analiză recentă a sugerat că la bărbați, cancerul pulmonar este cea mai frecventă cauză a metastazelor cardiace, urmat de cancerul esofagian și limfomul, în timp ce la femei, cancerul pulmonar este cel mai frecvent, urmat de limfom și cancerul de sân.²⁰ Simptomele metastazelor cardiace sunt extrem de variabile și depind de localizarea tumorii. Dispneea, palpitațiile, sincopa, durerea toracică și edemul periferic sunt manifestări clinice frecvente.^{36,45} Insuficiența cardiacă, aritmiile cardiace, blocurile cardiace, infarctul miocardic acut, ruptura miocardică,

embolizarea sistemică și sindromul venei cave superioare (SVC) sunt alte manifestări ale sindromului metastadiilor cardiace (Fig. 85-17B). Un nou suflu cardiac sau orice nouă descoperire ECG fără simptome clare la un pacient cu cancer ar trebui să ridice suspiciunea de metastaze cardiace. Constatările ECG tipice întâlnite la pacienții cu metastaze cardiace sunt modificări ale undei ST-T (mimând ischemia sau leziunea miocardică), fibrilația sau flutterul atrial nou și tensiuni scăzute, cu alternanțele electrice indicând un revărsat pericardic semnificativ. Constatările ECG ale leziunii miocardice pot indica invazia vaselor coronare de către tumoră.⁴⁶

Tratament

Tratamentul tumorilor cardiace metastatice este de obicei paliativ deoarece prognosticul general este prost, cu peste 50% dintre pacienți decedând în decurs de 1 an.³⁶ Se recomandă radioterapia paliativă și chimioterapia pentru tumorile chimiosensibile, în timp ce rezecția chirurgicală nu este de obicei posibilă.^{16,47} În cazuri foarte selectate, se pot încerca abordări chirurgicale extraordinare, cum ar fi autotransplantul, dar aceasta este o opțiune neobișnuită. Managementul unui revărsat pericardic malign este de obicei individualizat în conformitate cu experiența centrului local și este necesară o colaborare strânsă între oncologie și cardiologie pentru a asigura un plan de tratament optim. Date recente indică cu tărie că infuzia de agenți chimioterapeutici selectați poate fi utilă la pacienții cu revărsat pericardic malign.⁴⁸

COMPLICATII DIRECTE SI INDIRECTE ALE NEOPLAZIEI

Efuziune pericardică

Diagnosticul diferențial al unui revărsat pericardic la un pacient cu o malignitate cunoscută include revărsat malign, pericardită indusă de radiații sau medicamente, pericardită idiopatică, cauze infecțioase (inclusiv tuberculoză și infecție fungică și bacteriană) sau iatrogen și secundar procedurilor. Se estimează că aproximativ 40% dintre pacienții cu cancer și revărsat pericardic au revărsat fie indus de radiații (vezi capitolul 69) fie idiopatic și că doar o minoritate prezintă revărsat malign.⁴⁹

deși nu trebuie să fie dacă lichidul s-a acumulat rapid. Cu toate acestea, tamponarea poate apărea cu revărsate loculate, iar în aceste cazuri semnele ecocardiografice tipice pot fi absente. Tratamentul acut al tamponadei include înlocuirea atentă a lichidelor ca măsură de temporizare dacă se crede că pacientul are o depleție de volum cu hemodinamică compromisă.⁴⁹ Este necesară pericardiocenteza ghidată de ecocardiografie. Fluidul trebuie trimis pentru o baterie completă de teste de diagnostic deoarece, după cum sa menționat, cauza este de obicei necanceroasă, chiar și la pacienții cu cancer cunoscut. Dacă revărsatul este malign, examenul citologic al lichidului pericardic este pozitiv la aproximativ 85% dintre pacienți.

Deși nu s-au efectuat studii clinice randomizate care să utilizeze diverse strategii, riscul de recidivă a revărsatului pare a fi redus prin drenaj prelungit cu cateter (3 ± 2 zile; 11,5% recurență) spre deosebire de pericardiocenteză simplă.⁴⁸ Recurența revărsaturilor

pericardice poate fi adesea tratată prin drenaj repetat și prelungit de catheter. Unii au folosit instilarea intrapericardică de agenți chimioterapeutici sau agenți sclerozanți, dar nu este clar că această abordare este mai eficientă decât drenajul extins pe cateter. Ocazional, poate fi necesară pericardiotomia sau pericardiectomia percutanată cu balon, dar pacienții cu revărsate maligne au un prognostic atât de prost (supraviețuirea mediană de 135 de zile într-o serie de 275 de pacienți) încât procedurile invazive trebuie evitate, dacă este posibil. Terapia este îndreptată către tumora de bază.

Pericardită constrictivă

Pericardita constrictivă sau efuziv-constrictivă este o complicație tardivă a iradierii toracice care poate deveni din ce în ce mai frecventă din cauza supraviețuirii mai lungi a pacienților cu cancer de sân și boala Hodgkin, care este de obicei tratată prin iradiere toracică. Acest lucru este tratat în detaliu în capitolul 71.

Sindromul Venei Cave Superioare

În treimea mijlocie a mediastinului, venele brahiocefalice stanga și dreapta se unesc pentru a forma SVC. SVC se extinde apoi caudal, curge anterior de bronhia principală dreaptă și se termină în partea superioară a atriului drept. SVC este unită posterior de vena azygos și trece în spatele și în dreapta aortei ascendente. Pe parcursul cursului său, SVC este adiacent grupurilor de ganglioni limfatici drept paratraheal, azygot, hilar drept și subcarinal. Fluxul de sânge în sistemul venos este sub presiune scăzută, iar vasul în sine are pereți subțiri. Orice proces inflamator în mediastin sau mărirea ganglionilor limfatici sau aortei ascendente poate determina comprimarea SVC și duce la reducerea fluxului sanguin și în cele din urmă la ocluzie completă (Fig. 85-18).

Cauză/Fiziologie

Sindromul SVC a fost descris pentru prima dată de William Hunter în 1757 la un pacient cu un anevrism sifilitic al aortei ascendente. De-a lungul timpului, cauzele vasculare au scăzut, iar acum cea mai frecventă cauză a sindromului SVC este malignitatea, dintre care carcinomul pulmonar este cel mai frecvent, urmată de limfom și cancerul metastatic.⁵⁰ Malignitatea reprezintă mai mult de 85% din cazurile de sindrom SVC.⁵¹ Alte cauze ale sindromului SVC, care sunt oarecum benigne și includ 15%3% din cazurile nonmale. tromboză din utilizarea dispozitivelor intravasculare (de exemplu, catetere sau stimulatori cardiace), infecție, timom, gușă tiroidiană substernală și anevrism de aortă.⁵¹ Alte posibilități includ vasculita sistemică care provoacă boli, cum ar fi boala Behçet și fibroza indusă de radiații.

Diagnosticul clinic

Un diagnostic clinic se face de obicei pe baza unei constelații de simptome și semne și a fost propus un sistem de clasificare.⁵² Dezvoltarea sindromului SVC este în general insidioasă, dar ocazional se poate dezvolta rapid. Severitatea sindromului depinde de rapiditatea de apariție a obstrucției și de localizarea acesteia. Cu cât debutul este mai rapid, cu atât

simptomele sunt mai severe, deoarece venele colaterale nu au timp să se dilate și să acomodeze fluxul sanguin crescut. O manifestare tipică consta în edem facial, dispnee și tuse.^{50,53} Edemul facial este observat cel mai frecvent; este mai rău dimineața și se îmbunătățește în timpul zilei pe măsură ce pacientul deambulează. Alte simptome care apar mai rar includ stridor, cefalee, sincopă, amețeli, răgușeală și confuzie.^{50,53} Constatările obișnuite la examinare includ edem facial, vene de gât și piept întinse, edem de braț și pletora facială.⁵⁰

Investigatii

Investigațiile depind în primul rând de dacă cauza de bază este cunoscută. La un pacient fără un diagnostic anterior, o radiografie toracică, CT a toracelui și, eventual, bronhoscopia pot dezvălui cancerul pulmonar ca fiind cea mai frecventă cauză. CT este de obicei foarte util deoarece oferă o evaluare detaliată a sistemului venos și, de asemenea, ajută la identificarea cauzelor principale, cum ar fi un neoplasm, tromboză de la cateterele centrale sau infecție care are ca rezultat mediastinită sclerozantă.⁵⁴ Venografia prin rezonanță magnetică poate fi utilizată ca alternativă la CT la pacienții cu alergie la colorantul de contrast sau la care nu se poate efectua CT din alte motive. Venografia intravenoasă este o altă opțiune la pacienții care nu pot fi supuși CT.

SVC

Vena azygos

IVC

85

Obstrucție deasupra joncțiunii SVC și vena azygos" (distal până la intrarea SVC)

Manifestări ale obstrucției SVC supra-azygos

Fluxul de sânge către atriul drept

Venele brațului și gâtului întinse

Edem ale gâtului, feței și brațelor

Membrane mucoase congestionate (gura)

Vase dilatate, sinuoase pe partea superioară a pieptului și a spatelui

Obstrucție în
SVC (proximal de
intrarea SVC)

Manifestări ale obstrucției SVC infra-azigos

Simptome mai severe, dar toate caracteristicile pentru obstrucție distal de intrarea SVC

Dilatarea vaselor colaterale de pe peretele abdominal anterior și posterior cu flux sanguin descendent în IVC, apoi înapoi la inimă

Tumori care afectează sistemul cardiovascular

FIGURA 85-18 Anatomia sindromului SVC. Ganglionii limfatici pot obstrucționa întoarcerea sângelui deasupra intrării venei azygos (A) și pot duce la edem la nivelul feței, gâtului și brațelor și venele întinse în gât și brațe și peste partea superioară a

pieptului. Obstrucția sub întoarcerea venei azygos (B) are ca rezultat un flux retrograd prin azygos prin vene colaterale către IVC și la toate simptomele și semnele din A plus dilatarea venelor peste abdomen, de asemenea. (Modificat din Skatin AT (ed.): Atlas of Diagnostic Oncology. Ed. a 3-a. Philadelphia, Elsevier Science, 2003.)

Tratament

Tratamentul este direct legat de cauza de bază. La pacienții cu malignitate cunoscută, se efectuează de obicei chimioterapie sistemică și radioterapie. Dacă cauza principală a obstrucției SVC este tromboza, desfășurarea stentului este o opțiune atractivă.^{55,56} Bypass-ul chirurgical al unui SVC obstrucționat este o altă opțiune, mai ales dacă țesut diagnostic insuficient poate fi obținut prin alte măsuri.

Boala valvulară

Este cu siguranță obișnuit ca tumorile cardiace să afecteze direct structurile valvulare, în funcție de tipul tumorii, localizarea și dimensiunea acesteia și orice afecțiuni infecțioase sau trombotice asociate care sunt asociate cu tumora. O tumoră suplimentară care are un impact clasic asupra structurilor valvulare cardiace este carcinoida. Pacienții cu carcinoid sunt expuși unui risc substanțial de a dezvolta insuficiență tricuspidiană severă, care poate necesita reparație chirurgicală sau înlocuire. Anomalia valvulară include legarea foliolelor care are ca rezultat o coaptare slabă. Poate deveni o condiție foarte dificil de gestionat din punct de vedere medical și ar putea necesita intervenție chirurgicală (Fig. 85-19).⁵⁷

DIRECȚII VIITOARE un număr tot mai mare de constatări accidentale ale tumorii cardiace primare. Cu toate acestea, tehnicile imagistice actuale pot diferenția cu precizie tumorile de alte cauze ale maselor observate pe imagistică doar puțin mai mult de 50% din timp. Se speră că, odată cu îmbunătățirea tehnicilor de ecocardiografie, CT și RMN, toate tumorile cardiace vor fi identificate cu un grad ridicat de certitudine. Nu există o tehnică non-invazivă care să poată identifica dacă tumora este benignă sau malignă și, prin urmare, este necesară o probă patologică în toate cazurile. Îmbunătățirea tehnicii chirurgicale a condus la abordări minim invazive, dar aceasta implică totuși anestezie generală și o incizie chirurgicală și este sursa de stres major pentru un pacient. Rafinarea continuă a instrumentelor și abordărilor chirurgicale va duce la o morbiditate și mortalitate mai reduse.⁵⁸ Biopsia transvenoasă a masei cardiace pentru confirmare patologică (sub ghidare ecocardiografică) se face la unele centre. Rafinarea acestei tehnici va permite o mai bună eșantionare în viitor. În unele centre, PET este utilizat în mod obișnuit pentru a evalua boala metastatică. În prezent, nu sunt disponibile analize de sânge care ar indica metastaze.

Este necesară o imagistică neinvazivă mai bună a extensiei tumorii, deoarece în prezent doar o minoritate dintre pacienții cu sarcom cardiac drept au o marjă negativă patologic după rezecție, iar utilizarea chimioterapiei neoadjuvante în cazuri selectate poate oferi rezultate mai bune, dar rezultatele trebuie raportate într-o manieră disciplinată. Toți pacienții trebuie gestionați de o echipă multidisciplinară care include medici oncologi, radiooncologi, cardiologi și chirurghi cardiaci. În următorii câțiva ani, se speră că va fi dezvoltată o terapie mai bine direcționată, care va inhiba sau va opri celulele endoteliale în proliferare maligne. Autotransplantul cardiac, care a fost efectuat inițial de Dr. Cooley în 1984, este acum o practică standard pentru cazurile complexe în unele centre. Odată cu îmbunătățirea în continuare a tehnicilor chirurgicale, chimioterapiei și radioterapiei, prognosticul general al pacienților cu tumori cardiace va continua să se îmbunătățească.

CONFIRMARE

Autorii îi sunt profund îndatorați lui Lauren Morrow pentru pregătirea expertă a acestui capitol, Dr. Sean Hughes pentru asistența sa de specialitate cu imaginile cardiace și Dr. Simon Maltais pentru furnizarea de imagini utilizate în acest capitol.

Referințe

Manifestări clinice

Auger D, Pressacco J, Marcotte F și colab.: Mase cardiace: O abordare integrativă folosind ecocardiografie și alte modalități imagistice. *Heart* 97:1101, 2011.

O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V, și colab.: Tumori cardiace: secvențe RM cardiace optime și spectru de apariții imagistice. *AJR Am J Roentgenol* 193:377, 2009.

Shah DJ: Evaluarea maselor cardiace: Rolul rezonanței magnetice cardiovasculare. *Methodist Deakey Cardiovasc J* 6:4, 2010.

Plana JC: Valoarea adăugată a ecocardiografiei tridimensionale în timp real în evaluarea maselor cardiace. *Curr Cardiol Rep* 11:205, 2009.

Buckley O, Madan R, Kwong R și colab: Mase cardiace, partea 1: Strategii de imagistică și considerații tehnice. *AJR Am J Roentgenol* 197:W837, 2011.

Grizzard JD, Ang GB: Imagistica prin rezonanță magnetică a bolii pericardice și a maselor cardiace. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 15:579, 2007.

Buckley O, Madan R, Kwong R, et al: Mase cardiace, partea 2: Caracteristici cheie imagistice pentru diagnostic și planificare chirurgicală. *AJR Am J Roentgenol* 197:W842, 2011.

van Beek EJ, Stolpen AH, Khanna G, Thompson BH: CT și RMN a bolii neoplazice pericardice și cardiace. *Cancer Imaging* 7:19, 2007.

Yuan SM, Shinfeld A, Lavee J și colab.: Imaging morphology of cardiac tumours. *Cardiol J* 16:26, 2009.

Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ și colab.: Detectarea trombului ventricular stâng prin creșterea întârziată a prevalenței rezonanței magnetice cardiovasculare și a markerilor la pacienții cu disfuncție sistolică. *J Am Coll Cardiol* 52:148, 2008.

Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, et al: Diagnostic of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: Time for a reevaluation of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 29:89, 2008.

Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al: Măsurarea masei ventriculare stângi trabeculate folosind imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă în diagnosticul necompacției ventriculare stângi. *Eur Heart J* 31:1098, 2010.

Cheema OM, Zarrin-Khameh N, Reardon MJ și colab.: Caracterizarea unei mase cardiace folosind o abordare imagistică multimodală sistematică. *J Heart Lung Transplant* 29:1080, 2010.

Xanthos T, Giannakopoulos N, Papadimitriou L: Hipertrofia lipomatoasă a septului interatrial: O abordare patologică și clinică. *Int J Cardiol* 121:4, 2007.

Tumori cardiace primare benigne

McManus B: Tumori primare ale inimii. În Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (eds): *Braunwald's Heart Disease*. a 9-a ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011, pp 1638-1650.

Al-Mamgani A, Baartman L, Baaijens M, et al: Cardiac metastases. *Int J Clin Oncol* 13:369, 2008.

Burke A, Virmani R: Tumori cardiace pediatrice. *Cardiovasc Pathol* 17:193, 2008.

Thomas-de-Montpreville V, Nottin R, Dulmet E, Serraf A: Tumorile cardiace la copii și adulți: Studiu clinicopatologic la 59 de pacienți dintr-un centru chirurgical. *Cardiovasc Pathol* 16:22, 2007.

Neragi-Miandoab S, Kim J, Vlahakes GJ: Tumorile maligne ale inimii: O revizuire a tipului tumorii, diagnostic și terapie. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19:748, 2007.

Ekmektzoglou KA, Samelis GF, Xanthos T: Inima și tumori: Localizare, metastaze, manifestări clinice, abordări diagnostice și considerații terapeutice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 9:769, 2008.

Tumori cardiace primare maligne

Simpson L, Kumar SK, Okuno SH și colab.: Tumori cardiace primare maligne: revizuirea experienței unei singure instituții. *Cancer* 112:2440, 2008.

Pinede L, Duhaut P, Loire R: Prezentare clinică a mixomului cardiac atrial stâng. O serie de 112 cazuri consecutive. *Medicine (Baltimore)* 80:159, 2001.

Jozwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, et al: Studii clinice și genotip ale tumorilor cardiace la 154 de pacienți cu complex de scleroză tuberoasă. *Pediatric* 118:e1146, 2006.

Burke AP, Rosado-de-Christenson M, Templeton PA, Virmani R: Fibrom cardiac: corelații clinico-patologice și tratament chirurgical. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:862, 1994.

Yu K, Liu Y, Wang H, et al: Caracteristicile epidemiologice și patologice ale tumorilor cardiace: Un studiu clinic de 242 de cazuri. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6:636, 2007.

Sydow K, Willems S, Reichenspurner H, Meinertz T: Fibroelastoamele papilare ale inimii. *Thorac Cardiovasc Surg* 56:9, 2008.

Evans CA, Suvana SK: Tumora chistică a nodului atrioventricular: nu este mezoteliom. *J Clin Pathol* 58:1232, 2005.

Tran TT, Starnes V, Wang X și colab: Diagnosticul prin rezonanță magnetică cardiovasculară a tumorii chistice a nodului atrioventricular. *J Cardiovasc Magn Reson* 11:13, 2009.

Khalid TJ, Zuberi O, Zuberi L, Khalid I: Un caz rar de paragangliom cardiac care se prezintă ca durere anginoasă: un raport de caz. *Cazurile J* 2:72, 2009.

Rana O, Gonda P, Addis B, Greaves K: Imagine în medicina cardiovasculară. Paragangliomul intrapericardic care se prezintă ca durere toracică. *Tiraj* 119:e373, 2009.

Ramlawi B, David EA, Kim MP și colab: Managementul chirurgical contemporan al paragangliomelor cardiace. *Ann Thorac Surg* 93:1972, 2012.

Eftychiou C, Antoniadou L: Hemangiom cardiac în ventriculul stâng și scurtă trecere în revistă a literaturii. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 10:565, 2009.

Wu G, Jones J, Sequeira IB, Pepelassis D: Hemangiom pericardic congenital care răspunde la terapia cu corticosteroizi cu doze mari. *Can J Cardiol* 25:e139, 2009.

Cohen R, Mirrer B, Loarte P, Navarro V: Teratom chistic matur intrapericardic la un adult: prezentare de caz. *Clin Cardiol* 36:6, 2013.

Centofanti P, Di Rosa E, Deorsola L, et al: Primary cardiac tumors: Early and late results of surgical treatment in 91 patients. *Ann Thorac Surg* 68:1236, 1999.

Yusuf SW, Bathina JD, Qureshi S și colab.: Tumori cardiace într-un spital de cancer de îngrijire terțiară: caracteristici clinice, constatări ecocardiografice, tratament și rezultate. *Heart Int* 7:e4, 2012.

Salanitri J, Lisle D, Rigsby C și colab.: Tumori cardiace benigne: Aspecte imagistice cardiace CT și RMN. *J Med Imaging Radiat Oncol* 52:550, 2008.

Gupta A: Sarcoame cardiace primare. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 6:1295, 2008.

Kim CH, Dancer JY, Coffey D și colab.: Studiu clinicopatologic pe 24 de pacienți cu sarcoame cardiace primare: o experiență de 10 ani într-o singură instituție. *Hum Pathol* 39:933, 2008.

Reardon MJ: Prezentare generală a tumorii maligne. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 6:35, 2010.

Blackmon SH, Patel AR, Bruckner BA și colab.: Autotransplant cardiac pentru tumorile primare ale inimii stângi maligne sau complexe. *Tex Heart Inst J* 35:296, 2008.

Pigott C, Welker M, Khosla P, Higgins RS: Rezultat îmbunătățit cu terapia multimodală în angiosarcomul cardiac primar. *Nat Clin Pract Oncol* 5:112, 2008.

Kim MP, Correa AM, Blackmon S, et al: Rezultate după rezecția sarcomului cardiac din partea dreaptă. *Ann Thorac Surg* 91:770, 2011.

Zhang PJ, Brooks JS, Goldblum JR și colab.: Sarcoame cardiace primare: o analiză clinicopatologică a unei serii cu informații de urmărire la 17 pacienți și accent pe supraviețuirea pe termen lung. *Hum Pathol* 39:1385, 2008.

Tumori cardiace secundare

Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F: Cardiac metastases. *J Clin Pathol* 60:27, 2007.

Yusuf SW, Durand JB, Lenihan DJ: Wrap beats. *Am J Med* 120:417, 2007.

Aburto J, Bruckner BA, Blackmon SH și colab.: Carcinom cu celule renale, metastatic în ventriculul stâng. *Tex Heart Inst J* 36:48, 2009.

Maisch B, Ristic A, Pankuweit S: Evaluarea și managementul efuziunii pericardice la pacienții cu boală neoplazică. *Prog Cardiovasc Dis* 53:157, 2010.

Complicații directe și indirecte

Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD și colab.: Orientări privind diagnosticul și managementul bolilor pericardice. *Eur Heart J* 25:587, 2004.

Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J: Practică clinică. Sindromul venei cave superioare cu cauze maligne. *N Engl J Med* 356:1862, 2007.

Cohen R, Mena D, Carbajal-Mendoza R, et al: Superior vena cava syndrome: A medical emergency? *Int J Angiol* 17:43, 2008.

Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC: Sindromul venei cave superioare - un sistem de clasificare și algoritm propus pentru management. *J Thorac Oncol* 3:811, 2008.

Force T, Chen MH: Pacientul cu cancer și bolile cardiovasculare. În Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, (eds): *Braunwald's Heart Disease*. a 9-a ed. Philadelphia, Elsevier Saunders,

pp 1893-1903.

Sheth S, Ebert MD, Fishman EK: Evaluarea obstrucției venei cave superioare cu MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 194:W336, 2010.

Gwon DI, Ko GY, Kim JH, et al: Sindromul venei cave superioare maligne: Un studiu de cohortă comparativ al tratamentului cu stenturi acoperite versus stenturi neacoperite. *Radiologie* 266:979, 2013.

Fagedet D, Thony F, Timsit JF și colab.: Tratamentul endovascular al sindromului venei cave superioare maligne: rezultate și factori predictivi ai eficacității clinice. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:140, 2013.

Palaniswamy C, Frishman WH, Aronow WS: Boală cardiacă carcinoidă. *Cardiol Apocalipsa* 20:167,

2012.

Ramchandani M: Chirurgie mai puțin invazivă pentru tumorile cardiace. *Methodist Deakey Cardiovasc J* 6:27, 2010.

Aspecte psihiatrice și comportamentale ale bolilor cardiovasculare

Viola Vaccarino și J. Douglas Bremner

Răspunsul la stres și bolile cardiovasculare, 1876

PROBLEME METODOLOGICE, 1876

OBIECTIVE, 1877

Stresul acut, 1877

Declanșatoare stresante și emoționale de acută

Evenimente coronariene, 1877

Mecanisme potențiale, 1878

Perspective din studiile stresului mental, stresul acut și bolile cardiovasculare din 1878:

Implicații clinice, 1879

STRES CRONIC, 1879

Stresul legat de muncă, 1879

Stresul conjugal și de îngrijire, 1879

Status socioeconomic scăzut, 1879

Experiențe adverse din copilărie, 1880

Izolarea socială, singurătatea și lipsa de

Sprijin, 1880

Stresul general perceput, 1880

Stresul cronic și bolile cardiovasculare:

Implicații clinice, 1881

Trăsături de personalitate, 1881

Mânie și ostilitate, 1881

Personalitate de tip D, 1881

Trăsături de personalitate și boli cardiovasculare: implicații clinice, 1881

SIMPTOME DE DEPRESIE ȘI ANXIETATE ȘI TULBURĂRI PSIHIATRICE, 1881

Simptome depresive și majore

Depresie, 1881

Simptome de anxietate și anxietate

Tulburări, 1883

EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL STĂRILOR PSIHOLOGICE ȘI PSIHIATRICE LA PACIENȚII
CARDIACI, 1884

Considerații generale, 1884 Psihoterapie, 1885

Medicamente antidepressive, 1885

Terapia electroconvulsivă, 1886

Medicamente anxiolitice, 1886

Medicamente alternative, plante medicinale și

Suplimente, 1887

Exercițiu, 1887

Rezumatul managementului

Considerații, 1887

REFERINȚE, 1888

Recunoașterea importanței stresului psihologic și a factorilor emoționali ca factori de risc potențial modificabili pentru bolile cardiovasculare (BCV) este în creștere. Stresul psihologic contribuie potențial la BCV în mai multe etape ale procesului bolii, de la influențarea factorilor de risc pentru BCV, la afectarea dezvoltării aterosclerozei și BCV subclinice, până la afectarea recuperării, prognosticului și calității vieții pacienților care au supraviețuit unui sindrom coronarian acut.¹

RĂSPUNS LA STRES ȘI BOLI CARDIOVASCULARĂ

Răspunsul la stres, un mecanism fiziologic adaptativ care permite organismului să răspundă la situații care pun viața în pericol, are ca rezultat stimularea sistemului simpato-adrenal și a axei hipotalamo-hipofizo-adrenale (HPA) cu eliberarea de cortizol și catecolamine (vezi capitolul 89). Acest concept a evoluat de la un model simplu de răspuns de „luptă sau fugi” la amenințare la o mai bună înțelegere a interacțiunilor mai complexe ale mediului fizic și social cu creierul și corpul care implică sistemele neuroendocrin, autonom, metabolic și imunitar.² Activarea acută a acestor sisteme mobilizează energia și pregătește individul pentru a face față în mod adecvat factorilor de stres. Cu expunerea cronică la stres, totuși, încercările repetate de adaptare pot duce la perturbări patologice cu consecințe adverse asupra hemodinamicii, metabolismului, inflamației și funcției imune.

Factorii psihologici au fost implicați atât ca declanșatori ai evenimentelor coronariene acute, cât și ca promotori ai procesului aterosclerotic. Au fost propuse un număr de posibile mecanisme biologice subiacente, inclusiv, printre altele, o creștere repetată sau susținută a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace, rezistență la insulină și alte anomalii metabolice, rezistență vasculară sistemică, dereglare autonomă, aritmii ventriculare și dereglare a sistemului inflamator și imunitar (Fig. 86-1). Pe lângă mecanismele biologice, stilul de viață

joacă un rol important în măsura în care stresul, în special în prezența tulburărilor legate de stres, cum ar fi tulburarea de stres posttraumatic (PTSD) și depresia, crește riscul pentru comportamente adverse precum fumatul, abuzul de droguri și alcool, obiceiurile alimentare necorespunzătoare și lipsa aderării la măsurile preventive și recomandările de tratament. Cu toate acestea, răspunsurile individuale la stres variază. Astfel de răspunsuri pot fi modulate de factori genetici și prin protejarea resurselor psihosociale, cum ar fi sprijinul social, optimismul și alte trăsături de personalitate, care reprezintă ceea ce este cunoscut și sub numele de reziliență sau „capacitate de rezervă psihologică”.

ASPECTE METODOLOGICE

Modelele animale, în special primatele non-umane, au furnizat dovezi experimentale ale efectelor cardiovasculare adverse ale stresului cronic.³ La om, totuși, demonstrarea unei legături cauzale între stres și BCV a fost dificil de dovedit. Din punct de vedere metodologic, două strategii majore de cercetare au fost utilizate pentru a studia rolul factorilor psihologici asupra riscului de BCV la populațiile umane. Prima include metode epidemiologice standard pentru a examina relația dintre expunerea la factori de stres sau alți factori psihologici și obiectivele BCV. A doua abordare, care oferă o perspectivă mecanică mai directă, este măsurarea răspunsurilor cardiovasculare la un „test de stres mental” standardizat în laborator. Deși efectele stresului indus experimental în laborator asupra sistemului cardiovascular sunt bine documentate, determinarea impactului factorilor de stres acut sau cronic care apar în mod natural asupra BCV prin metode epidemiologice tradiționale a fost mai dificil de demonstrat. O problemă este definiția expunerii. În domeniul epidemiologiei, sub termenul general de „stres psihosocial”, anchetatorii au inclus o serie de constructe înrudite, dar nu neapărat sinonime, care cuprind expuneri de mediu de diferite surse, intensități și durate (de la factori de stres acut; la dificultăți pe termen lung de muncă, financiare sau familiale; la probleme minore de zi cu zi), precum și răspunsurile subiective și emoționale ale indivizilor la stările de stres. În domeniile sănătății mintale ale

Stresul acut și cronic

Comportamente

psihologie și psihiatrie, anchetatorii s-au concentrat pe diagnosticele psihiatrice ale tulburărilor mentale legate de stres și au folosit o definiție a stresului traumatic, în iterația sa actuală, ca o amenințare la adresa vieții sau a integrității proprii asociate cu frică intensă, groază sau neputință. Toate aceste expuneri sunt, prin definiție, auto-raportate și, în mod obișnuit, de natură retroactivă, provocând astfel și mai mult acuratețea lor. O problemă conexă este lipsa măsurilor standardizate pentru a defini și a cuantifica în mod consecvent tipul și severitatea stresului psihologic. În ciuda acestor provocări metodologice, factorii

psihosociali sunt din ce în ce mai recunoscuți ca factori de risc importanți și potențial modificabili și indicatori de prognostic pentru BCV.

OBIECTIVE

Scopul acestui capitol este de a revizui dovezile epidemiologice și fiziopatologice care leagă factorii psihologici de BCV și de a discuta relevanța clinică și managementul acestora în practica curentă a cardiologiei. Din punct de vedere al clasificării, factorii de risc psihologic/psihiatric pentru BCV pot fi grupați în patru categorii principale: (1) declanșatoare stresante acute ale evenimentelor cardiace; (2) factori de stres cronici, inclusiv, printre altele, stresul la locul de muncă, statutul socioeconomic scăzut (SES), stresul conjugal și de îngrijire și lipsa sprijinului social; (3) trăsături de personalitate; și (4) diagnostice psihiatrice, inclusiv depresie și tulburări de anxietate.

STRES ACUT

Declanșatoare stresante și emoționale ale evenimentelor coronariene acute

Multe studii, deși nu toate, au demonstrat o creștere a internărilor în spitale pentru sindroame coronariene acute după evenimente stresante emoțional, cum ar fi dezastru naturale și industriale, atacuri teroriste,

și evenimente sportive (vezi capitolul 53).⁴ În timpul cutremurului din Northridge din 1994 din zona Los Angeles, internarea în spital pentru infarct miocardic acut a crescut cu 35% în săptămâna de după cutremur, comparativ cu săptămâna anterioară. Pe baza înregistrărilor legiștilor, moartea subită cardiacă a crescut de la o medie de 4,6 evenimente pe zi în săptămâna înainte de cutremur la 24 de evenimente în ziua cutremurului și apoi a scăzut la 2,7 pe zi în următoarele 6 zile. Doar trei dintre aceste cazuri au fost asociate cu efort fizic neobișnuit. Decesele coronariene au avut tendința de a fi grupate în jurul epicentrului cutremurului și nu a existat o creștere a deceselor care nu sunt legate de coronare. Deși date similare au fost raportate după alte cutremure, rezultatele nu sunt în întregime consistente, posibil din cauza variațiilor în momentul și sezonul cutremurelor. Cutremurele care au loc iarna și dimineața devreme sunt mai strâns legate de evenimentele cardiace.

Războiul și atacurile teroriste au fost, de asemenea, asociate cu evenimente coronariene acute. În timpul fazelor inițiale ale Războiului din Golf în zona Tel Aviv în 1991, de exemplu, a crescut incidența infarctului miocardic acut și a morții subite. Prin contrast, atacul terorist al World Trade Center din New York City din 11 septembrie 2001 nu a fost legat de o creștere a evenimentelor cardiace imediat după atac. Cu toate acestea, incidența afecțiunilor cardiovasculare diagnosticate de medici a crescut cu peste 50% în următorii 3 ani, sugerând astfel un impact mai cronic al atacului decât un efect declanșator acut. În plus, aritmiile ventriculare au crescut de peste două ori la pacienții cu cardioverter-defibrilatoare implantabile (ICD; vezi capitolul 36), dar numai pe o perioadă de la 3 până la 30 de zile după eveniment. Este posibil ca atacul de la 11 septembrie, care a fost acoperit pe larg la televizor, să nu fi cauzat stres acut generalizat, așa cum au făcut-o și alte evenimente care au

reprezentat o amenințare directă la adresa siguranței personale, dar au avut un efect mai subacut și mai prelungit asupra populației.

Impactul meciurilor sportive majore asupra evenimentelor cardiace în rândul spectatorilor este, de asemenea, bine documentat. Creșterile de evenimente cardiace și deces sunt mai pronunțate în cele 2 ore de la începerea meciurilor și afectează mai mult bărbații decât femeile.⁵

O limitare a acestor studii ecologice este lipsa de informații cu privire la circumstanțele individuale din jurul evenimentelor cardiace, ceea ce face dificilă excluderea explicațiilor alternative. În afară de stresul emoțional, evenimentele cardiace ar putea fi declanșate de efort fizic (cum ar fi fuga) sau de praf și alți poluanți ai mediului. În acest sens, studiile declanșatorilor emoționali la nivel individual, în care pacienții sunt întrebați despre experiențele lor înainte de apariția simptomelor, ar trebui să ofere mai multe informații. Pe de altă parte, astfel de studii pot include doar supraviețuitorii evenimentului coronarian acut și trebuie să se bazeze pe evaluări retrospective ale factorului de stres, care poate fi afectat de părtinirea reamintirii. Această ultimă limitare este atenuată prin utilizarea designului de încrucișare a cazurilor, prin care perioada de risc înainte de evenimentul cardiac index este comparată cu o perioadă de control la același individ. Prin utilizarea acestei metode, studiile au legat episoadele intense de furie, factorii de stres acut legat de muncă sau tristețea acută și doliul cu evenimentele coronariene.⁴ În studiul Determinants of Myocardial Infarct Debut, 2,4% dintre pacienți au raportat că au fost foarte furioși sau furioși în cele 2 ore dinaintea infarctului miocardic acut (vezi capitolul 5.1). În comparație cu o perioadă de control egală cu 24 de ore mai devreme, șansele de apariție a infarctului miocardic acut în urma furiei acute

au fost crescute de patru ori. În studiul SHEEP, pacienții care au raportat o creștere bruscă, pe termen scurt, a volumului de muncă, cum ar fi un termen de înaltă presiune, au prezentat o creștere de șase ori a șanselor de dezvoltare a infarctului miocardic în următoarele 24 de ore față de o perioadă de control înainte de infarct. Starea de spirit depresivă acută a fost asociată cu o șansă de 2,5 ori mai mare de sindroame coronariene acute în comparație cu o perioadă de control cu 24 de ore mai devreme la aceiași indivizi.⁶ Expunerea la trafic intens a fost, de asemenea, legată de riscul de infarct miocardic, iar timpul petrecut subiecții în mașini sau în transportul public este direct legat de risc; pe lângă stres, totuși, poluarea și zgomotul pot contribui la acest efect. În cele din urmă, evenimentele de viață stresante au fost legate de asomarea miocardică acută la persoanele susceptibile cu disfuncție ventriculară stângă severă, reversibilă. Acest sindrom este cunoscut sub numele de cardiomiopatie takotsubo sau sindrom de balonare apical tranzitoriu. Pacienții, aproape

toate femeii, prezintă o stimulare exagerată a sistemului nervos simpatic, așa cum este indicat de nivelurile plasmatiche marcate de catecolamine.

Mecanisme potențiale

Un eveniment fiziopatologic cheie care stă la baza evenimentelor coronariene acute este progresia de la o placă stabilă la o placă „vulnerabilă”. În ciuda lipsei de dovezi directe că stresul psihologic acut cauzează ruptura sau eroziunea plăcii aterosclerotice, episoadele acute de stres sau emoțiile intense pot declanșa evenimente coronariene acute la persoanele susceptibile prin afectarea stabilității plăcii și perturbarea prin activarea hemodinamică (creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace), creșterea rezistenței vasculare sistemice, efectele protrombo-inflamatorii și inflamația coronariană, printre altele. Declanșarea are loc de obicei pe un fond de ateroscleroză avansată; astfel este considerat rar la persoanele fără boală coronariană subiacentă.⁴

Perspective din studiile stresului mental

O metodă utilă de evaluare a efectelor stresului și emoției asupra funcției cardiace este măsurarea răspunsurilor cardiovasculare tranzitorii la o provocare standardizată de stres psihologic în laborator, cunoscută și sub denumirea de „test de stres mental”, folosind tehnici precum aritmetica mentală, denumirea culorilor, discursurile publice, reamintirea furiei și sarcini similare (vezi capitolul 49). Această metodologie are avantajul manipulării experimentale directe în care pot fi controlați sau eliminați potențialii factori de confuzie și factorii cauzali și mecanismele lor investigate direct. Cu toate acestea, această abordare este în mod necesar limitată la răspunsuri pe termen scurt la stresul acut indus artificial în laborator și, prin urmare, poate să nu aibă semnificație practică. Pentru a aborda această problemă, studii longitudinale au investigat legătura dintre răspunsurile cardiovasculare induse de stres mental și evenimentele viitoare de BCV. O revizuire sistematică recentă a acestei literaturi a arătat că o reactivitate cardiovasculară mai mare la stresul mental (definită în principal ca modificări acute ale tensiunii arteriale și ale frecvenței cardiace) și recuperarea slabă după stres (definită ca activare cardiovasculară susținută peste nivelurile inițiale în perioada post-sarcină) sunt asociate longitudinal cu rezultate cardiovasculare, inclusiv creșteri ale tensiunii arteriale și evenimente BCV, în timp ce alte dovezi ale unei asocieri finale precum asocierea carotidă și a carotidei. iar calcificările arterei coronare sunt mai limitate.⁷ Răspunsurile cortizolului și catecolaminelor la stresul mental au fost, de asemenea, legate de hipertensiunea arterială viitoare și alte obiective ale bolii cardiovasculare.

Ischemia miocardică indusă de stres mental

Pe lângă reactivitatea cardiovasculară, un fenomen important care a fost studiat împreună cu stresul mental la pacienții cardiaci este ischemia miocardică indusă de stresul mental. Aceasta din urmă este analogă ischemiei induse de efort sau stres farmacologic, cu excepția faptului că stimulul este psihologic și are o semnificație prognostică similară⁸. Poate fi indusă la o treime până la două treimi dintre pacienții cu boală coronariană. Este de obicei

nedureroasă și apare la niveluri mai scăzute de cerere de oxigen decât ischemia secundară efortului fizic. În plus, ischemia indusă de stresul mental nu este în general legată de severitatea bolii coronariene. Ischemia se poate dezvolta cu stres mental, dar nu cu exerciții fizice sau stres farmacologic, deși rezultatele variază. Ischemia miocardică indusă de stres mental (dar nu indusă de efort) se corelează cu ischemia măsurată în monitorizarea ambulatorie a vieții de zi cu zi. Astfel, testele de stres mental ar putea oferi teoretic un mijloc de identificare a pacienților vulnerabili la ischemia miocardică în viața de zi cu zi.

Rezultatele publicate până în prezent au indicat că ischemia indusă de stres mental este un predictor al unui prognostic prost. Mai multe serii de pacienți cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 1 și 5 ani au constatat creșteri substanțiale, între 70% și trei ori, ale evenimentelor cardiovasculare, procedurilor de revascularizare și deces atunci când au comparat pacienții cardiaci cu ischemie indusă de stres mental cu cei fără, independent de severitatea bolii coronariene și de factorii de risc pentru BCV. la un test de stres mental standardizat este cel puțin la fel de important din punct de vedere prognostic ca ischemia indusă de efort, dacă nu mai mult.

Răspunsurile hemodinamice care stau la baza ischemiei declanșate de stresul psihologic sunt diferite de cele care stau la baza stresului indus de efort. Ischemia indusă de stres mental apare la un produs de presiune mai scăzut decât ischemia indusă de efort la aceiași pacienți, deși răspunsul hemodinamic tinde să fie mai mare la pacienții cu ischemie indusă de stres mental decât la pacienții care nu devin ischemici. Pacienții la care ischemia se dezvoltă ca răspuns la stresul mental au o creștere a rezistenței vasculare sistemice, sugerând astfel o creștere a postsarcinii cauzată de vasoconstricția periferică. În schimb, rezistența vasculară sistemică este redusă prin exerciții fizice. Aceste efecte pot fi secundare vasoconstricției periferice neurogene mediate central; de fapt, nivelurile plasmatice ale catecolaminelor cresc rapid odata cu stresul psihic și se corelează cu modificările hemodinamice.⁹

Vasoconstricția coronariană anormală se poate dezvolta la unii pacienți cu boală coronariană în timpul stresului mental, în special în punctele de stenoză, care poate provoca ischemie miocardică. Acest efect se corelează cu răspunsul dependent de endoteliu la o perfuzie de acetilcolină și sugerează o disfuncție endotelială coronariană. Deoarece o astfel de vasoconstricție poate fi inversată prin blocarea alfa-adrenergică (prin administrarea intracoronară de fentolamină), sistemul nervos simpatic pare să joace un rol^{8,9}.

Stresul mental și electrofiziologia cardiacă

Stresul mental acut poate induce, de asemenea, instabilitate electrică cardiacă, inclusiv o creștere a alternanțelor unde T și alte măsuri de repolarizare cardiacă anormală care au fost legate de aritmogeneză și moarte subită cardiacă (vezi capitolul 37).¹⁰

Disfuncția autonomă, împreună cu efectele sale asupra electrofiziologiei cardiace, este un alt proces care stă probabil la baza efectelor adverse acute ale stresului asupra inimii (vezi capitolul 89). Atât activarea simpatică, cât și retragerea parasimpatică pot stimula aritmii

și pot scădea pragul pentru fibrilația ventriculară. Variabilitatea ritmului cardiac, o măsură a modificărilor bătăi-la-bătăi ale ritmului cardiac pe măsură ce inima răspunde la stimuli interni și externi, este o măsură neinvazivă acceptată a funcției autonome cardiace generale. Variabilitatea redusă a frecvenței cardiace prezice boala coronariană în studiile populaționale, precum și mortalitatea, în special moartea subită, la pacienții care urmează infarct miocardic acut.¹¹ Variabilitatea frecvenței cardiace este redusă în timpul stresului psihic acut în laborator și s-a constatat că este scăzută în timpul dezastrelor majore, cum ar fi cutremure sau atacuri teroriste, în studiile asupra pacienților care au fost supuși acestor mecanisme de monitorizare electrocardiografică⁴. stau la baza conexiunii descrise între stresul acut și aritmiile cardiace care pun viața în pericol și moartea subită cardiacă.

Stres mental, inflamație și imunitate

Căile inflamatorii și imune sunt esențiale pentru aterogeneză, progresia plăcii și formarea de trombi. Este bine stabilit că sistemul imunitar răspunde acut la stresul psihologic. Stimularea adrenergică dependentă de noradrenalină ca urmare a activării induse de stres a sistemului nervos simpatic activează factorul de transcripție nuclear kappa B (NF-kB) în monocitele circulante, ceea ce duce la inițierea cascadei inflamatorii. Stimularea parasimpatică are efectul invers: inhibarea activării NF-kB. În concordanță cu aceste efecte biologice, stresul mental declanșează creșteri robuste ale biomarkerilor inflamatori circulanți, în special, interleukina-6 și interleukina-1beta.¹² Recuperarea cardiovasculară afectată poststres după stres mental este, de asemenea, asociată cu răspunsuri inflamatorii și hemostatice susținute. Cu toate acestea, puține informații prospective sunt disponibile în prezent pentru a lega răspunsurile inflamatorii de o provocare a stresului acut cu obiectivele cardiovasculare viitoare.

Stresul acut și bolile cardiovasculare: implicații clinice

Semnificația clinică a declanșatorilor emoționali acute ai evenimentelor cardiace nu a fost clar stabilită. Deși riscul relativ asociat stresului acut este substanțial, riscul absolut este mai mic, având în vedere că aceste evenimente sunt relativ mai puțin frecvente. În consecință, riscul atribuit populației (adică reducerea bolii care s-ar observa dacă factorul de risc ar fi eliminat în totalitate) nu este, de asemenea, mare (=4%), dar este destul de asemănător cu cel al altor factori declanșatori acut de evenimente coronariene, cum ar fi efortul fizic, traficul intens sau consumul excesiv de alcool. În general lipsesc evaluarea. În mod similar, nu se știe dacă terapiile pentru prevenirea BCV, cum ar fi aspirina, beta-blocantele, statinele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, protejează și împotriva efectelor dăunătoare ale declanșatorilor emoționali.

STRES CRONIC

Factorii de stres cronici obișnuiți sau pe termen lung în populația generală includ factorii precum factorii de stres legat de muncă, dificultățile financiare sau SES scăzut, stresul conjugal/de îngrijire și sprijinul social scăzut. Fiecare dintre acești factori a fost evaluat pe larg în raport cu riscul cardiovascular. O problemă potențială a acestei literaturi este că

multe dintre aceste expuneri pot fi corelate între ele de-a lungul vieții, în timp ce studiile individuale au examinat de obicei factori individuali fără a lua în considerare expunerea la stres cumulativ din surse multiple. Deși câteva studii au inclus măsuri mai generale ale stresului perceput, acestea nu au fost adesea suficient de specifice pentru a măsura expunerea externă obiectivă la factorii de stres și este probabil să fie influențate de caracteristici individuale, cum ar fi trăsăturile de personalitate și problemele emoționale.

Stresul legat de muncă

Stresul de muncă a fost studiat pe larg pentru potențialele sale efecte adverse cardiovasculare. Două modele dominante de stres la locul de muncă care au fost asociate cu riscul de BCV includ modelul „deformare a locului de muncă” dezvoltat de Karasek și Theorell și modelul „dezechilibru efort-recompensă” de Siegrist.¹⁴ Modelul stresului la locul de muncă postulează că cerințele ridicate de muncă în combinație cu controlul scăzut produc stres deoarece lucrătorii în locuri de muncă cu control scăzut nu pot modera presiunea de lucru organizându-și timpul sau prin alte mijloace. Cel mai mare risc se aplică situațiilor de mare cerere, control scăzut și sprijin social scăzut la locul de muncă. Conform modelului de dezechilibru efort-recompensă, stresul derivă dintr-o nepotrivire între volumul mare de muncă, cum ar fi orele lungi de lucru, și rambursarea scăzută în ceea ce privește venitul, securitatea locului de muncă, statutul locului de muncă sau alte forme de recunoaștere. Alte surse mai puțin bine studiate de stres la locul de muncă includ tratamentul inechitabil și alte forme de nedreptate organizațională, nesiguranța locului de muncă și conflictele cu colegii de muncă. Recenzii sistematice recente au descoperit o creștere semnificativă a riscului de BCV în diferite modele de stres la locul de muncă.^{14,15} În aceste analize cumulate, încordarea la locul de muncă a fost asociată cu un risc crescut de BCV cu 40%, în timp ce dezechilibrul dintre efort și recompensă a fost asociat cu un risc crescut de BCV cu 60%.

În general, rezultatele studiilor care leagă stresul la locul de muncă de BCV au fost mai puternice pentru bărbați decât pentru femei. Este posibil ca stresul din alte domenii ale vieții, cum ar fi relațiile familiale și sociale, să fie mai important pentru femei decât stresul legat de locul de muncă.¹⁶ Trebuie remarcat, totuși, că puține studii sunt disponibile pe eșantioane feminine. În plus, deoarece multe cohorte de studiu au inclus populații active, este posibil să fi fost prea tineri pentru a surprinde evenimentele cardiovasculare în rândul femeilor. În cele din urmă, aceste studii nu au inclus în mod obișnuit informații despre munca cu fracțiune de normă, care poate fi mai frecventă la femei.

Cele mai multe studii despre stresul la locul de muncă și BCV au examinat inițial populații sănătoase. Studiile pacienților cu boală coronariană stabilită sunt mai puține. Într-un studiu canadian, tulpina la locul de muncă a fost asociată cu o creștere de două ori a riscului de evenimente recurente în rândul pacienților care se întorc la muncă după un infarct miocardic.¹⁷ În mod similar, într-o cohortă suedeză, un rezultat combinat de deces cardiac și infarct miocardic recurent a fost cu 70% mai frecvent la pacienții cu tulpină mare la locul de muncă decât la cei cu tulpină scăzută la locul de muncă¹⁸. limitată. Cu toate acestea, în ceea ce privește populațiile inițial libere de BCV, rezultatele par în general mai slabe la

femei, chiar și atunci când au fost luate în considerare femeile care lucrează cu normă întreagă în afara casei.

Stresul conjugal și de îngrijire

Deși stresul la locul de muncă a fost studiat în primul rând la bărbați, stresul conjugal și de îngrijire a fost studiat în primul rând la femei. În Stockholm Female Coronary Risk Study, femeile care au suferit un infarct miocardic și au raportat stres conjugal aveau un risc de aproape trei ori mai mare pentru evenimente cardiace recurente decât femeile cu mai puțin stres conjugal după ajustarea pentru alți factori de risc.¹⁶ Cu toate acestea, puține studii sunt disponibile pe această dimensiune a stresului cronic, iar datele privind populațiile masculine sunt limitate.

Îngrijirea unui membru bolnav al familiei este obișnuită, aproximativ 12% dintre americanii cu vârsta peste 45 de ani raportând responsabilități de îngrijire. Stresul ridicat de îngrijire a fost asociat cu o varietate de rezultate fizice și psihologice slabe, inclusiv un risc mai mare de BCV și mortalitate. În cadrul studiului de sănătate a asistentelor medicale, îngrijirea unui soț bolnav sau cu dizabilități a fost asociată cu un risc crescut de aproape două ori pentru evenimente coronariene, după ajustarea pentru alți factori de risc. În mod similar, în Studiul privind efectele asupra sănătății îngrijitorilor, îngrijirea a fost asociată cu un risc ajustat cu 63% mai mare de mortalitate. În studiul REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), tulpina mare de îngrijire a fost asociată cu un risc cu 23% mai mare de accident vascular cerebral, un efect care a fost mai mare la bărbații de culoare americană¹⁹. Îngrijitorii care nu se confruntă cu stres nu au risc crescut.

Status socioeconomic scăzut

SES este, în general, definit de unul sau de o combinație de factori interrelaționați, cum ar fi statutul ocupațional, resursele economice, educația și clasa socială. Măsurile SES bazate pe zonă, inclusiv blocurile de recensământ sau codurile poștale și alte măsuri compozite ale sărăcirii cartierului, devin din ce în ce mai populare ca măsuri SES, deoarece se corelează bine cu măsurile SES individuale și pot fi utilizate atunci când acestea din urmă nu sunt disponibile.

Existența unui gradient social în sănătate și boală a fost recunoscută de mult timp. Începând cu multe decenii în urmă, Studiul Whitehall al funcționarilor civili britanici a raportat că chiar și în rândul persoanelor care au acces la asistență medicală și nu sunt sărace, există un gradient social de mortalitate și morbiditate, inclusiv BCV, de la partea de jos până la vârful societății.²⁰ Astfel de rezultate au fost confirmate în multe alte contexte, inclusiv în Statele Unite.

Chiar și la pacienții cu BCV suspectată sau confirmată, există diferențe în ceea ce privește rezultatul în întregul spectru SES. Într-un studiu din SUA pe mai mult de 30.000 de pacienți trimiși pentru teste de stres cardiac, SES a fost mai scăzut

asociat cu o mortalitate mai mare, capacitate de exercițiu afectată și recuperare anormală a frecvenței cardiace.²¹ În mod similar, într-o populație canadiană cu acces universal la asistență medicală, veniturile mai mici ale gospodăriilor s-au corelat cu o severitate semnificativ mai mare a aterosclerozei coronariene la pacienții diabetici trimiși pentru cateterism cardiac. stilul de viață sedentar și alimentația nesănătoasă, care, totuși, reprezintă doar parțial gradientul BCV atribuit clasei sociale.²³ Multe caracteristici psihosociale adverse sunt, de asemenea, legate de SES mai scăzut, inclusiv dificultăți financiare, locuințe mai sărace, statutul de cartier, discriminarea și izolarea socială, depresia și condițiile nefavorabile de muncă. Astfel, SES scăzut poate fi privit ca un compus de factori de stres cronici care pot duce la consecințe comportamentale și fiziologice adverse. Accesul mai scăzut la îngrijirea medicală preventivă poate juca, de asemenea, un rol în societăți, cum ar fi Statele Unite, care nu au sisteme universale de îngrijire a sănătății.

Axa HPA și disfuncția autonomă sunt observate pe măsură ce SES scade, ceea ce poate crește riscul de obezitate centrală și factori de risc metabolici. Studiul Whitehall II, de exemplu, a descris o relație strânsă între poziția socială inferioară și prevalența crescută a componentelor sindromului metabolic, asociere care a fost explicată doar parțial prin comportamentul de sănătate.²³ Tulburări ale activității autonome neuroendocrine și cardiace, compatibile cu activarea axelor de stres neuroendocrin, au fost observate și la subiecții cu sindrom metabolic și la cei cu statut SES inferior. În special, factorii psihosociali (stresul SES și stresul legat de locul de muncă) au explicat o mare parte a asocierii dintre tulburările suprarenale/autonome și

Experiențe adverse din copilărie

Experiențele adverse din copilărie, denumite uneori „stres timpuriu”, sunt definite în mod obișnuit ca diferite forme de maltratare în copilărie, cum ar fi abuzul verbal, fizic și sexual. Unele definiții includ, de asemenea, indicatori de disfuncție a familiei, cum ar fi violența domestică sau prezența membrilor familiei care sunt dependenți de droguri, încarcerați sau bolnavi mintal. Experiențele adverse din copilărie sunt destul de răspândite în populația generală. Într-un studiu național recent al adulților, aproximativ un sfert (26%) au raportat abuz verbal în copilărie; 15%, abuz fizic; și 12%, abuz sexual.²⁴ Experiențele adverse din copilărie au fost legate de o serie de efecte adverse asupra sănătății la vârsta adultă, inclusiv abuzul de substanțe, depresia, PTSD, BCV și mortalitatea prematură.²⁵ O meta-analiză recentă a confirmat o legătură între maltratarea în copilărie și o serie de rezultate medicale la vârsta adultă, inclusiv abuzul în studiile heterogene, în pofida asocierii atât în studiile heterogene,²⁶ se măsoară prin auto-raport și când se măsoară obiectiv.

În ceea ce privește mecanismele, deși literatura este limitată de multe studii care sunt transversale sau retrospective, cea mai mare parte a dovezilor leagă experiențele adverse din copilărie de schimbări de durată în sistemele nervos, endocrin și imunitar. inflamație.²⁷ Aceste modificări persistă la vârsta adultă, oferind astfel dovezi pentru un efect de durată al stresului timpuriu al vieții asupra sănătății fizice. De exemplu, un studiu prospectiv a legat maltratarea din copilărie cu inflamația adulților.²⁸ Copiii maltratați au prezentat o

inflamație mai mare 20 de ani mai târziu, care a persistat după ce au luat în considerare alte expuneri din copilărie și comportamente de sănătate.

Izolarea socială, singurătatea și lipsa de sprijin

Izolarea socială și singurătatea par a fi din ce în ce mai frecvente; de exemplu, între 1985 și 2004, numărul persoanelor fără nimeni care să discute chestiuni importante s-a triplat la 25%.²⁹ Mărimea, calitatea și adecvarea percepută a contactelor sociale ale unei persoane au fost toate legate de BCV și mortalitatea totală. Relațiile sociale pot îmbunătăți sănătatea într-o varietate de moduri, inclusiv furnizarea de sprijin instrumental și emoțional și încurajarea către un stil de viață sănătos și căutarea de îngrijire a sănătății. Sprijinul emoțional poate, de asemenea, amortiza efectele adverse ale factorilor de stres psihologic. Totuși, cauzalitatea inversă este posibilă, de asemenea, în sensul că indivizii bolnavi sau expuși riscului pot fi mai puțin implicați social.

În ciuda interesului științific pentru aceste constructe, există puțină integrare teoretică a diferitelor lor dimensiuni și puțin consens cu privire la măsurători și mecanisme. Deși o serie de studii populaționale au arătat un risc crescut de BCV la indivizi izolați social sau la cei cu niveluri scăzute de sprijin, rezultatele nu sunt consistente. O meta-analiză recentă a constatat o creștere cu 50% a șanselor de supraviețuire la persoanele cu relații sociale mai puternice, dar a existat o eterogenitate semnificativă în rezultatele studiului individual.³⁰ O altă revizuire sistematică a evidențiat o mărime similară a efectului comun pentru boala coronariană (creștere de 51%) legată de izolarea socială și singurătatea.¹

La pacienții cardiaci, factori precum locuința singur, lipsa unui confident, izolarea socială sau perceperea unui sprijin scăzut au fost legați cu toții de un prognostic mai prost. Într-o revizuire sistematică a populațiilor de pacienți cu boală coronariană, astfel de indicatori de sprijin social scăzut au arătat estimări comune ale riscului relativ variind de la 1,6 la 1,7 pentru evenimentele ulterioare de BCV și mortalitate.³¹ Aceste asocieri au persistat în general după ajustarea pentru comportamentul stilului de viață și severitatea bolii. Astfel, aspectele instrumentale și emoționale ale contactelor sociale pot fi benefice pentru persoanele cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cardiaci.

Stresul general perceput

Unele studii au examinat relația dintre stresul perceput nespecific în timpul vieții de zi cu zi, denumit uneori „stresul psihologic” sau „stresul general”, și debutul sau exacerbară BCV. În general, aceste studii au fost inconsecvente în definiția lor a stresului, care, pe lângă expunerile zilnice stresante de diferite intensități în unele studii, au inclus simptome de starea de spirit, anxietate și nevrotism și trăsături de personalitate în alte studii. Nu este surprinzător, constatările au fost contradictorii în ceea ce privește dimensiunea efectului, semnificația statistică și rezultatele subgrupului. De exemplu, Copenhagen City Heart Study a găsit un risc relativ de 2,6 pentru boala cardiacă ischemică incidentă ca răspuns la „stres ridicat” versus „stres scăzut” la bărbații sub 55 de ani, dar nu a fost găsită nicio asociere la femei și bărbați în vârstă. 14.820 de comenzi din 52 de țări din întreaga lume. Acest studiu a

inclus evaluări scurte ale depresiei, locului de control, stresul perceput la domiciliu sau la locul de muncă, stresul financiar și evenimentele adverse din viață. Stresul general ridicat la domiciliu sau la locul de muncă a fost asociat în mod semnificativ cu infarctul miocardic, cu un raport de șanse de 1,5 după ajustarea pentru regiunea geografică, vârstă, sex și fumat. Această estimare a fost similară în funcție de regiuni, grupuri etnice și sex. Stresul general permanent, care este cel mai înalt nivel de severitate al clasificării generale a stresului, a avut un raport de șanse de 2,2 pentru infarctul miocardic. Studiul a evaluat, de asemenea, un scor compus al factorilor de risc psihosocial, inclusiv stresul la locul de muncă și acasă, stresul financiar, lipsa de control, evenimentele de viață stresante și depresia și a constatat că atât în ceea ce privește rata de șanse, cât și riscul atribuibil populației, riscul independent asociat cu factorii psihosociali a fost comparabil cu cel al factorilor de risc standard de BCV.

Un studiu recent efectuat pe peste 60.000 de persoane din populația generală din Anglia a examinat o măsură a „stresului” care includea simptome de anxietate, depresie, disfuncție socială și pierderea încrederii în relație cu mortalitatea din diferite cauze.³³ După o urmărire de aproximativ 8 ani, distresul psihologic a fost asociat cu decese din toate cauzele într-un model comorbid de doză și comportament socio-economic independent de comorbiditate și comportament somatic. Asocierea a fost deosebit de robustă pentru decesele cardiovasculare și decesele din cauze externe și a fost evidentă chiar și cu niveluri mai puțin severe de suferință.

Stresul cronic și bolile cardiovasculare: implicații clinice

Puține date sunt disponibile cu privire la utilitatea clinică potențială a încorporării măsurilor de stres cronic pentru predicția riscului de BCV, pentru evaluarea prognostică sau pentru managementul clinic al pacienților cardiaci. Cu toate acestea, unele studii sugerează că luarea în considerare a unor factori precum stresul la locul de muncă sau măsurile SES în plus față de factorii de risc standard pot îmbunătăți predicția riscului. De exemplu, informațiile despre orele lungi de lucru pot îmbunătăți predicția bolii coronariene la persoanele care lucrează altfel cu risc scăzut.³⁴ Într-o populație reprezentativă la nivel național din Regatul Unit, încorporarea unui indice de deprivare socială bazat pe date de recensământ cu alți factori de risc într-un algoritm clinic de predicție a riscului de BCV (QRISK2) a arătat o acuratețe îmbunătățită în identificarea persoanelor cu risc ridicat.³⁵ riscul de BCV poate exacerba disparitățile de sănătate prin subestimarea riscului la cei dezavantajați din punct de vedere social.³⁶ În Statele Unite, nu există în prezent un algoritm stabilit care să încorporeze SES sau măsuri de stres cronic pentru evaluarea riscului de BCV.

Ghidurile europene actuale privind prevenirea BCV recomandă evaluarea factorilor de stres psihosocial prin instrumente standardizate sau chiar un chestionar scurt și recomandă managementul clinic personalizat al acestor factori la pacienții individuali (clasa de recomandare, IIa; nivel de evidență, B).³⁷ Nu sunt incluse astfel de recomandări în ghidurile de prevenire de către Asociația Americană a Inimii sau Colegiul American de Cardiologie.

TRASATURI DE PERSONALITATE

Mânie și ostilitate

Efectele potențial dăunătoare ale furiei asupra sănătății au fost bănuite încă din cele mai vechi timpuri. Nu este surprinzător, atunci, furia, ostilitatea și constructele asociate au primit o atenție considerabilă ca potențiali factori de risc pentru BCV. În ciuda faptului că sunt constructe diferite, furia și ostilitatea sunt adesea folosite în mod interschimbabil, iar interconectarea lor este slab definită. Ostilitatea este o trăsătură de personalitate/cognitivă caracterizată printr-o atitudine negativă față de ceilalți. Este una dintre dimensiunile unei personalități de tip A, despre care se credea, în cercetările timpurii, a fi un factor de risc pentru BCV, relație nesuștinută de investigații ulterioare. Furia este o stare emoțională caracterizată de sentimente care variază de la iritare ușoară până la furie intensă sau furie față de ceilalți. O meta-analiză recentă a constatat o eterogenitate substanțială a rezultatelor, jumătate până la două treimi din studii nereușind să găsească o asociere semnificativă între furie sau ostilitate și boala coronariană.³⁸ Estimarea sumară combinată pentru furie și ostilitate a indicat o creștere modestă, dar semnificativă de 19% a incidenței bolii coronariene la populațiile inițial sănătoase și o creștere preexistentă a bolilor coronariene cu 24% la pacienții coronarieni recidivante. boala. Cu toate acestea, studiile de calitate superioară au avut tendința de a arăta efecte mai mici și ne semnificative. Riscul asociat cu mânia și ostilitatea pare a fi mai marcat la bărbați și este explicat în mare parte de factori comportamentali precum fumatul și activitatea fizică.³⁸

Personalitate de tip D

Personalitatea de tip D (sau „distresată”), un concept introdus pentru prima dată în 1995 de Denollet și colegii, este un tip de personalitate care combină afectivitatea negativă și inhibiția socială.³⁹ Descrie indivizi care au tendința de a experimenta emoții negative (disforie, tensiune, îngrijorare) și în același timp sunt inhibați în exprimarea emoțiilor, gândurilor și comportamentului lor într-un context social. Acești cercetători au reușit să lege acest construct de rezultate cardiovasculare adverse și de deces total într-un număr de studii pe pacienți cu BCV. Deoarece personalitatea de tip D este legată de alte caracteristici psihosociale (ostilitate, furie, depresie și izolare socială), interconexiunea și independența sa cu acești alți factori necesită o evaluare mai mare. Cu toate acestea, acest tip de personalitate pare a fi un predictor chiar și după ce depresia și alți factori de stres psihosocial sunt luați în considerare. Acești autori propun că combinația acestor două trăsături (afectul negativ și inhibiția socială) este cea care dăunează, mai degrabă decât una singură.

Trăsături de personalitate și boli cardiovasculare: implicații clinice

Deși literatura despre trăsăturile de personalitate și BCV datează de mai multe decenii, consistența rezultatelor a fost o problemă. În special pentru furie și ostilitate, dimensiunea efectului pare să fie mică și dacă trăsăturile de personalitate oferă informații predictive și prognostice, mai presus de alți factori psihosociali mai bine stabiliți și factorii tradiționali de risc cardiovascular, necesită o evaluare mai mare. În cele din urmă, nu este clar în ce măsură

aceste trăsături de personalitate pot fi modificabile prin intervenții. Din cauza acestor probleme, semnificația clinică a acestor observații nu este bine stabilită.

SIMPTOME DE DEPRESIE ȘI ANXIETATE ȘI TULBURĂRI PSIHIATRICE

Depresia și anxietatea diferă de alți factori psihologici luați în considerare în acest capitol prin faptul că, pe lângă faptul că sunt obișnuiți în populația la un nivel subprag, sunt și tulburări psihice diagnosticabile și, prin urmare, susceptibile de tratament medicamentos sau alte tipuri de management clinic. Cu toate acestea, multe dintre dovezile care leagă depresia și tulburările de anxietate de riscul de BCV provin din studii epidemiologice care au folosit scale de simptome auto-raportate mai degrabă decât diagnostice psihiatrice. Cu toate acestea, studiile au găsit corelații între anxietate și simptomele depresive peste anumite puncte de reducere și diagnostice psihiatrice de anxietate și tulburări depresive bazate pe evaluări clinice, cum ar fi Interviu clinic structurat pentru manualul de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale, ediția a patra, text revizuit (DSM-IV-TR), cunoscut în mod obișnuit ca SCID. Astfel, utilizarea măsurilor auto-raportate ale depresiei și anxietății are utilitate clinică în studierea relației dintre BCV și tulburările depresive și de anxietate.

Simptome depresive și

Depresie majoră

În literatura cardiovasculară, studiul depresiei a inclus o varietate de entități, de la simptome depresive măsurate cu o serie de scale de simptome diferite, la un diagnostic clinic de depresie, la diferite subtipuri de depresie. Depresia poate fi un factor care contribuie la dezvoltarea sau progresia BCV sau poate fi secundară prezenței BCV sau mecanismele comune pot duce la dezvoltarea atât a depresiei, cât și a BCV.

Așa cum este definită de DSM-IV-TR, depresia majoră este caracterizată prin starea de spirit depresivă sau anhedonie (incapacitatea de a experimenta plăcerea de la activitățile plăcute în mod normal) timp de cel puțin 2 săptămâni, însoțită de tulburări funcționale semnificative și simptome somatice sau cognitive suplimentare, de exemplu, probleme cu pofta de mâncare și somn și sentimente de deznădejde sau lipsă de valoare (Fig.86-2). Scalele de simptome depresive captează de obicei diferite combinații de simptome cognitive și somatice ale depresiei și pot oferi o evaluare a severității simptomelor depresive, de exemplu, prin numărarea numărului de simptome prezente. Deși nicio scară de simptome nu poate oferi un diagnostic clinic de depresie majoră, mulți au validat puncte de tăiere care aproximează un diagnostic de depresie majoră.

Depresia este o afecțiune foarte răspândită și o problemă globală în creștere. Până în 2030, se estimează că depresia va fi a doua cauză de dizabilitate la nivel mondial (după infecția cu virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite) și cauza numărul unu de dizabilități în țările cu venituri mari. Depresia este de trei ori mai frecventă la pacienții cardiaci decât în populația generală, iar 15% până la 30% dintre pacienții cardiaci au depresie semnificativă clinic.

Prevalența depresiei este mai mare la femei decât la bărbați; în rândul pacienților cu infarct miocardic prevalența depresiei este deosebit de mare, de aproximativ 40%, la femeile mai tinere (<60 de ani).⁴⁰

Prevalența mai mare a depresiei la pacienții cardiaci poate reflecta faptul bine-cunoscut că depresia poate fi secundară unei boli medicale, cum ar fi boala coronariană. De asemenea, poate reflecta faptul că depresia este un factor de risc pentru boala coronariană. Multe metaanalize au furnizat dovezi ale unei asocieri între depresia clinică (sau simptomele depresive) și riscul de BCV, atât la indivizii inițial liberi de boli de inimă, cât și într-o varietate de populații de pacienți cu boli de inimă, inclusiv cei cu sindroame coronariene acute, insuficiență cardiacă congestivă, boală coronariană stabilă și chirurgie postcoronariană. factori de confuzie cum ar fi fumatul, inactivitatea fizică și severitatea bolii coronariene. La indivizii inițial lipsiți de boli de inimă, o meta-analiză recentă a raportat un risc relativ cumulat neajustat pentru evenimente coronariene viitoare de 1,8 (interval de încredere 95%, 1,5 până la 2,2) atunci când se compară persoanele deprimare cu persoanele nedepresive.⁴¹ La pacienții cu boală coronariană, riscul relativ cumulat pentru evenimente recurente sau mortalitate a fost același (interval de încredere 5:1%, 5:1). 2.2). Cu toate acestea, ajustarea pentru severitatea bolii a atenuat asocierea la pacienții cu boală coronariană cu aproape 50%, sugerând astfel o posibilă cauzalitate inversă (boala coronariană severă care duce la depresie).

Deși majoritatea studiilor au examinat mai degrabă simptomele depresive decât depresia majoră, cei care au luat în considerare depresia majoră au avut tendința de a găsi estimări de risc mai mari decât au făcut-o cei care evaluează scalele simptomelor. Cu toate acestea, există dovezi pentru un gradient de risc care leagă nivelul simptomelor depresive de probabilitatea de evenimente cardiace adverse, începând de la niveluri relativ scăzute de simptome depresive.

Literatura recentă a sugerat, de asemenea, că depresia este o afecțiune eterogenă în relația sa cu BCV și că subtipurile specifice pot fi mai importante, cum ar fi depresia de nou-apariție după sindroamele coronariene acute, depresia rezistentă la tratament sau simptomele depresive somatice spre deosebire de simptomele cognitive. Cu toate acestea, nu există un consens clar dacă aceste fenotipuri diferite prezintă variații ale riscului.⁴²

Mecanisme potențiale

Depresia este asociată cu alți factori de risc cardiovascular, inclusiv fumatul, stilul de viață sedentar, obezitatea, diabetul și hipertensiunea arterială, dar multe studii, deși nu toate, au arătat un efect independent al depresiei asupra rezultatelor cardiace după ajustarea acestor factori. La pacienții cardiaci, depresia este, de asemenea, asociată cu severitatea deficienței funcționale, care poate duce la o scădere a activității fizice sau a autoîngrijirii, ceea ce, la rândul său, ar putea accelera progresia bolii coronariene. În plus, pacienții depresivi prezintă o aderență mai scăzută la regimurile de medicamente, modificarea factorilor de risc în stilul de viață și reabilitare cardiacă. Astfel, depresia poate afecta rezultatele cardiace

prin mecanisme comportamentale care implică stilul de viață sănătos, întârzierea căutării tratamentului și neaderarea la prevenirea secundară.⁴³

În general, depresia se caracterizează prin hiperactivitate a axei HPA și a sistemului simpatoadrenal asemănătoare cu răspunsurile neuroendocrine la stres, cu eliberare crescută sau prelungită de cortizol și norepinefrină și perturbarea tiparelor circadiene normale. Aceste anomalii pot duce la creșteri repetate sau susținute ale tensiunii arteriale, ale ritmului cardiac și ale glucozei și lipidelor din plasmă. Indivizii depresivi prezintă, de asemenea, un flux parasimpatic redus. Variabilitatea frecvenței cardiace, o măsură neinvazivă a funcției autonome cardiace, este mai mică la pacienții depresivi.⁴⁴ Alte indicații ale disfuncției autonome la pacienții cardiaci depresivi includ un răspuns crescut al ritmului cardiac la provocarea ortostatică, un răspuns anormal al ritmului cardiac la contracțiile ventriculare premature și repolarizarea ventriculară anormală. Toți acești factori prezic mortalitatea la pacienții cardiaci.

Activitatea trombocitară sporită în depresie a fost propusă ca o altă legătură potențială între depresie și evenimentele cardiace, dar datele sunt limitate și rezultatele mixte. Un alt mecanism postulat este inflamația crescută. Multe studii au arătat o asociere între depresie și niveluri crescute de proteine de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, și citokine inflamatorii, cum ar fi interleukina-6, la subiecții cu și fără BCV. Cu toate acestea, rezultatele la pacienții cu BCV sunt oarecum inconsecvente și până în prezent nu există dovezi clare că inflamația este un mecanism în legătura dintre depresie și rezultatele cardiovasculare.

În cele din urmă, dovezile tot mai mari sugerează că depresia și BCV pot fi expresii fenotipice diferite ale aceluiași substrat genetic.⁴⁵ Pleiotropia genetică, totuși, nu elimină alte posibilități cauzale, de exemplu, anumite gene BCV care provoacă depresie și depresie, la rândul lor, accelerând BCV.

Implicații clinice

În ciuda comorbidității stabilite între depresie și boli fizice, în special BCV, mai puțin de jumătate din cazurile medicale depresive.

pacienții sunt recunoscuți de către medici ca fiind depresivi.⁴⁶ În timpul unei internări pentru infarct miocardic acut, mai puțin de 15% dintre pacienții cu depresie sunt identificați. În 2008, o declarație consultativă a Asociației Americane a Inimii a recomandat screening-ul de rutină pentru depresie la pacienții cu boală coronariană.⁴⁷ Acest aviz a sugerat utilizarea unor instrumente de identificare rapidă a cazurilor pentru a îmbunătăți capacitatea specialiștilor care nu sunt în sănătate mintală de a detecta și gestiona depresia. Nu există, totuși, un consens că o astfel de recomandare este justificată și unii au susținut că ar putea fi prematură.⁴⁸ Un motiv pentru această incertitudine este lipsa demonstrației că screening-ul sistematic pentru depresie se traduce printr-un management mai bun al depresiei și rezultate mai bune la pacienții cardiaci.⁴⁹ Investigațiile în acest domeniu au fost însă limitate, cu puține studii clinice randomizate și de screening ale tratamentului depresiei. Deoarece literatura de specialitate indică depresia ca factor de risc și factor de

prognostic pentru BCV, este rezonabil ca medicii să evalueze depresia la fel ca orice alt factor de risc, cum ar fi fumatul și diabetul.⁵⁰

Conform ghidurilor actuale ale Asociației Americane de Inimă/Colegiului American de Cardiologie pentru prevenirea secundară la pacienții cu BCV, screening-ul pentru depresie este rezonabil dacă pacienții au acces la managementul cazului în colaborare cu medicul lor primar și specialistul în sănătate mintală (clasa IIa; nivel de evidență,

. Tratamentul depresiei este rezonabil pentru beneficiile sale clinice, altele decât îmbunătățirea rezultatelor BCV (clasa IIb; nivel de dovezi,

.⁵¹ Pacienții cu simptome depresive severe sau cu un diagnostic clinic de depresie trebuie evaluați împreună cu un specialist în sănătate mintală, dacă este necesar.

Simptome de anxietate și tulburări de anxietate

În ceea ce privește depresia, un amestec de afecțiuni etichetate drept „anxietate” a fost studiat în legătură cu BCV, de la diagnostice psihiatrice până la simptome sub prag care sunt comune în populația generală și pot fi evaluate cu scale de simptome. Tulburările de anxietate, așa cum sunt clasificate în prezent, includ tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea fobică, tulburarea de panică cu și fără agorafobie, tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) și PTSD. Sondajele recente au descoperit că până la 18% dintre americani pot fi afectați de una sau mai multe tulburări de anxietate. Pacienții cu tulburări de anxietate au simptome în comun, inclusiv ruminație excesivă, îngrijorare, teamă și teamă cu privire la evenimentele viitoare reale sau imaginare. Alte simptome sunt caracteristice unor tulburări de anxietate specifice, de exemplu, reacții de tresărire crescute în PTSD sau frica de contaminare în TOC. Unii autori au susținut o conceptualizare a tulburărilor din spectrul traumei care ar include, pe lângă PTSD și depresie, tulburări disociative, tulburări de personalitate limită și tulburări de abuz de substanțe. Această conceptualizare poate fi relevantă pentru discuția despre BCV și tulburările psihiatrice dacă variabila de bază comună care crește riscul de BCV este expunerea la traume psihologice.

La fel ca depresia, majoritatea studiilor care examinează relația dintre anxietate și BCV au luat în considerare scalele simptomelor de anxietate mai degrabă decât un diagnostic clinic de tulburare de anxietate. Rezultatele, însă, sunt inconsecvente și aproximativ jumătate din studii nu au reușit să găsească o asociere semnificativă între anxietate și riscul de BCV, atât la populațiile inițial sănătoase, cât și la pacienții cu BCV. O meta-analiză recentă a reunit rezultatele a aproximativ 20 de studii longitudinale și a constatat o creștere modestă (26%) a riscului de boală coronariană incidentă și un risc crescut cu 48% de deces cardiac la persoanele cu anxietate, independent de variabilele demografice, factorii de risc biologic și comportamentul de sănătate.⁵² Această meta-analiză a confirmat eterogenitatea substanțială între studii. Ca și alți factori psihosociali, inconsecvențele se pot datora variațiilor în măsurarea anxietății și faptului că scalele de simptome pot să nu facă discriminare între diferitele tulburări de anxietate, care pot varia în severitatea și substratul biologic.

Tulburare de stres posttraumatic

Dovezile emergente indică faptul că PTSD, o altă tulburare de anxietate, poate crește riscul de BCV. PTSD este prin definiție legat de un eveniment traumatic, care este definit de DSM-IV-TR ca o amenințare la adresa vieții sau a integrității de sine însoțită de frică intensă, groază sau neputință. Cauzele PTSD includ, de exemplu, violul, trauma de luptă, accidente de vehicule cu motor, atacul și abuzul din copilărie. Contrar credinței populare, trauma de luptă nu este cea mai frecventă cauză a PTSD; sunt de aproximativ 10 ori mai mulți neveterani cu PTSD decât veterani. Trebuie remarcat faptul că versiunile anterioare ale diagnosticului aveau o definiție mai strictă a traumei ca ceva dincolo de limitele experienței umane normale, iar versiunile viitoare probabil vor slăbi și mai mult criteriile, astfel încât majoritatea populației va fi clasificată ca fiind expusă.

Sunt recunoscute trei grupuri de simptome de PTSD, și anume, intruziuni (de exemplu, amintiri recurente ale evenimentului traumatic pe care pacientul nu-l poate controla), evitare (evitarea lucrurilor care i-ar aminti persoanei de traumă) și hipervigilență (de exemplu, probleme de a adormi sau de a rămâne, iritabilitate, accese de furie și dificultăți de concentrare). Pentru a îndeplini criteriile de diagnostic conform DSM-IV-TR, există o cerință de a avea un simptom din primul grup, trei din al doilea și doi din al treilea, precum și o afectare semnificativă a funcției de muncă și/sau socială (Fig. 86-3). Durata simptomelor trebuie să fie de cel puțin 1 lună; dacă simptomele au fost prezente de mai puțin de o lună, pacientul poate îndeplini criteriile pentru tulburarea de stres acut (nu sunt acoperite aici), care progresează frecvent spre PTSD. Persoanele cu PTSD pot avea, de asemenea, dificultăți cu angajarea și relațiile, precum și rate crescute de depresie și abuz de substanțe.

Mai mult de jumătate dintre americani vor experimenta un eveniment traumatic la un moment dat în viața lor. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că PTSD este relativ frecventă în populația generală, cu o prevalență pe tot parcursul vieții de 10% până la 12% la femei și de 5% până la 6% la bărbați. Prevalența pe parcursul vieții a PTSD la veteranii de luptă este de 15% până la 19%. În aproximativ jumătate din cazuri, PTSD devine o afecțiune cronică care poate dura ani de zile.

Multe probleme de sănătate fizică au fost observate la pacienții cu PTSD, în special simptome cardiovasculare, dar cele mai multe studii până în prezent sunt transversale și au alte limitări metodologice.⁵³ Câteva studii longitudinale recente au confirmat în mare parte o relație între PTSD și BCV, dar s-au concentrat mai degrabă pe simptomele PTSD decât pe un diagnostic de PTSD. Astfel, datele disponibile sugerează o relație între PTSD și riscul crescut de BCV, dar sunt necesare mai multe cercetări.

PTSD poate fi, de asemenea, o consecință a unui sindrom coronarian acut, care apare la aproximativ unul din opt pacienți. PTSD secundar sindroamelor coronariene acute este asociat cu aproximativ dublu risc pentru evenimente cardiace recurente și mortalitate.⁵⁴ Atât evenimentele cardiace acute, cât și PTSD sunt asociate cu activarea simpatică și creșterea citokinelor proinflamatorii; este posibil ca aceste efecte aditive să fie dăunătoare inimii. PTSD este predominant în special la supraviețuitorii stopului cardiac în afara

spitalului, cu o prevalență variind de la 27% la 38%. Printre pacienții cu ICD, dintre care o proporție semnificativă au supraviețuit unui stop cardiac sau unui infarct miocardic, PTSD a fost asociat cu un risc crescut de trei ori de mortalitate ulterioară.⁵⁵

Implicații clinice

Tulburările de anxietate sunt foarte răspândite, aproximativ la fel de frecvente ca și hipertensiunea arterială. Indiferent de frecvența lor ridicată și de riscul cardiac posibil, tulburările de anxietate sunt asociate cu dizabilități considerabile și calitatea vieții afectată. Anxietatea coexistă adesea cu depresia; în acest caz, impactul corespunzător asupra calității vieții este și mai mare. Printre tulburările de anxietate, PTSD apare ca un factor de risc pentru BCV. Deoarece PTSD, prin definiție, este strâns legat de trauma psihologică, efectul PTSD asupra BCV ar putea fi o reflectare a efectelor de lungă durată ale expunerii la traume asupra sănătății fizice.

Având în vedere că aproximativ 1 (milioane de pacienți sunt externați din spitalele americane în fiecare an cu un diagnostic de sindrom coronarian acut, simptomele PTSD semnificative din punct de vedere clinic s-ar putea dezvolta ca rezultat la peste 150.000 de pacienți (vezi capitolele 51 până la 54).⁵⁴ Astfel, PTSD ar putea contribui substanțial la spitalizări repetate, mortalitate și creșterea costurilor pacienților în sistemul de îngrijire cardiacă. sunt examinate în mod obișnuit pentru PTSD cu chestionare, cum ar fi PC-PTSD (Primary Care PTSD Screener, similar cu depresia, totuși, utilitatea).

FIGURA 86-3 Criteriile DSM-IV-TR pentru PTSD.

screening-ul de rutină pentru simptomele de anxietate și PTSD la pacienții cardiaci este necunoscut, în special în populația neveterană în general (vezi și secțiunea următoare). Sunt disponibile abordări farmacologice și psihoterapice pentru tratamentul PTSD și alte tulburări de anxietate,⁵⁶ și astfel recunoașterea și tratamentul acestor tulburări ar putea avea beneficii cel puțin teoretice pentru îmbunătățirea simptomatică și funcțională. Cu toate acestea, beneficiul în reducerea riscului de BCV nu este testat.

EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL STĂRILOR PSIHOLOGICE ȘI PSIHIATRICE LA PACIENȚII CARDIACI

Considerații generale

Recunoașterea factorilor psihologici și psihiatrici ar trebui luată în considerare în managementul pacienților cardiaci, nu numai pentru că aceste afecțiuni sunt predominante și afectează calitatea vieții pacienților, ci și pentru că acționează ca bariere în calea aderării la tratament, a îngrijirii ulterioare și a îmbunătățirii stilului de viață, pe lângă faptul că afectează bunăstarea pacientului (vezi capitolul 54). Cu toate acestea, afecțiunile psihologice și psihiatrice sunt mai puțin probabil decât factorii tradiționali de risc de BCV să fie recunoscuți și gestionați în practica curentă de cardiologie. Acest lucru se datorează complexității în definire și evaluare, așa cum am menționat mai devreme, precum și pentru că multe simptome de suferință psihologică sunt ușor confundate cu bolile fizice, de

exemplu, oboseală, pierderea în greutate, pofta de mâncare scăzută sau probleme cu somnul.

Nu s-a ajuns la un consens dacă screening-ul și tratamentul problemelor emoționale, cum ar fi depresia, anxietatea și PTSD, ar trebui efectuate sistematic la pacienții cardiaci, deoarece nu este sigur dacă screening-ul și tratarea acestor probleme se traduc într-o mai bună calitate a vieții sau un prognostic îmbunătățit. În plus, studiile clinice de intervenții psihologice sau psihiatrice au produs până acum doar îmbunătățiri modeste ale bunăstării psihologice cu efect nul sau incert asupra rezultatelor cardiace.⁵⁷ În ciuda acestei controversă, intervențiile psihologice, cum ar fi consilierea individuală sau de grup, managementul stresului, sprijinul pentru autoîngrijire și farmacoterapie, sunt susceptibile să adauge beneficii de risc pentru controlul stilului de viață, managementul psihologic și standardul de sănătate. suferință atunci când este adăugată la reabilitarea cardiacă standard sau ca parte a unei abordări coordonate de management al îngrijirii.^{58,59} Unele dovezi indică faptul că individualizarea unor astfel de intervenții pentru a aborda riscul individual și problemele specifice sexului se poate dovedi benefică.⁶⁰ Astfel de programe necesită resurse substanțiale și angajament atât din partea pacienților, cât și a personalului. Cu toate acestea, beneficiile lor potențiale în îmbunătățirea bunăstării psihologice nu trebuie ignorate.

Ghidurile clinice actuale din Statele Unite menționează depresia doar ca un factor psihosocial care este rezonabil pentru clinicianul care nu are sănătatea mintală să recunoască dacă pacienții au acces la sisteme de suport adecvate de îngrijire (clasa de recomandare, IIa; nivel de evidență, B). Aceste ghiduri afirmă în continuare că tratamentul depresiei poate fi rezonabil pentru beneficiile sale clinice, altele decât îmbunătățirea rezultatelor BCV (clasa IIb; nivel de evidență, C).⁵¹ În schimb, ghidurile europene, deși observă limitările screening-ului pentru depresie, recunosc importanța unei abordări cuprinzătoare pentru detectarea factorilor de risc psihosocial prin utilizarea cel puțin a unei evaluări preliminare cu o serie scurtă de intervenții, de intervenție, de educație fizică și multimodală. și terapie psihologică (clasa Ia; nivel de evidență, A).³⁷ În cazul simptomelor semnificative clinic de depresie sau alți factori psihosociali, ghidurile europene recomandă luarea în considerare a intervențiilor precum psihoterapia, medicația sau îngrijirea în colaborare (clasa IIa; nivelul de evidență, A).

Psihoterapia ajută persoanele cu depresie să înțeleagă tipurile de comportament, emoții și idei care contribuie la depresie; recâștiga un sentiment de control și plăcere în viață; și învață abilități de coping.⁶¹ Terapia psihodinamică se bazează pe presupunerea că o persoană este deprimată din cauza unor conflicte nerezolvate, în general inconștiente, care decurg adesea din copilărie. Terapia interpersonală se concentrează pe comportament și interacțiuni cu familia și prietenii. Scopul principal al acestei terapii este de a îmbunătăți abilitățile de comunicare și de a crește stima de sine într-o perioadă scurtă. Terapia cognitiv-comportamentală (TCC) implică examinarea tiparelor de gândire care pot fi negative și autoînfrângere și trecerea peste baza unor astfel de gânduri și modul în care acestea contribuie la emoții. Psihoterapia s-a dovedit a fi la fel de eficientă pentru depresie

ca și medicamentele, iar unii oameni, în special cei cu probleme de stres timpuriu, s-ar putea să nu răspundă la medicamente fără psihoterapie.

Din cauza riscului crescut de mortalitate la pacienții cardiaci cu depresie, s-a presupus că tratamentul cu succes al depresiei ar reduce acest risc. Studiul ENRICHD (Enhanced Recovery in Coronary Heart Disease Patients), totuși, nu a găsit un efect atât de benefic al CBT asupra rezultatelor cardiace; cu toate acestea, îmbunătățirea medie a depresiei în comparație cu placebo a fost modestă. În analizele post-hoc, pacienții care au răspuns la tratament au avut un rezultat mai bun decât cei care nu au răspuns.⁶²

S-a dovedit, de asemenea, că alte tipuri de terapie sunt utile pentru depresie și anxietate și includ terapia interpersonală, managementul stresului și tehnici de reducere a stresului, cum ar fi respirația profundă, relaxarea musculară progresivă, yoga, meditația și reducerea stresului bazată pe mindfulness.

Medicamente antidepresive

Medicamentele antidepresive sunt o altă metodă dovedită pentru tratamentul depresiei. Antidepresivele acționează asupra sistemelor serotoninei și norepinefrinei din creier, precum și asupra altor sisteme de neurotransmițători. S-a dovedit că medicamentele care cresc nivelul creierului de serotonină și norepinefrină sunt tratamente eficiente pentru depresie și anxietate. Antidepresivele se leagă în mod obișnuit de proteinele numite transportatori care sunt responsabile pentru preluarea neurotransmițătorului înapoi în neuron, după ce acesta a fost eliberat în sinapsă, provocând astfel o creștere a neurotransmițătorului la nivelul sinapsei. Multe dintre medicamentele antidepresive blochează transportorul serotoninei, transportorul norepinefrinei sau o combinație a celor două. Medicamentele originale, triciclicele, au avut un efect mai general asupra blocării captării neurotransmițătorilor.

Antidepresive triciclice

Triciclicele reprezintă prima clasă de medicamente dovedite a fi eficiente pentru tratamentul depresiei. Acestea includ imipramină (Tofranil), doxepină (Sinequan), amoxapină (Asendin) și amitriptilină (Elavil). Triciclicele cresc nivelurile de norepinefrină și serotonina în sinapsă. Cele mai frecvente efecte secundare ale triciclicelor sunt efectele secundare anticolinergice, care includ gura uscată, constipație, probleme de memorie, confuzie, vedere încețoșată, disfuncție sexuală și scăderea urinării. Triciclicele au proprietăți precum chinidina: duc la creșterea intervalului PR, prelungirea duratei QRS și a intervalului QT și aplatizarea undei T pe electrocardiogramă. Aceste efecte nu sunt de obicei de semnificație clinică. Cu toate acestea, medicamentele triciclice trebuie evitate la pacienții cu defecte de conducere cardiacă preexistente, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic recent. Prolungirea intervalului QT peste 0,44 secunde este asociată cu un risc crescut de aritmii ventriculare maligne (torsada vârfurilor). Într-adevăr, medicamentele triciclice au fost corelate cu un risc crescut de aritmii ventriculare maligne și moarte subită cardiacă (vezi capitolul 39). Pentru pacienții care suferă un eveniment cardiac în timp ce

sunt tratați cu un triciclic, retragerea bruscă de la medicația triciclică poate fi asociată cu un risc crescut de aritmii. În consecință, aceste medicamente ar trebui să fie reduse treptat în timp. Dacă prelungirea intervalului QT sau dezvoltarea hipotensiunii arteriale la pacienții tratați cu un triciclic devine o problemă, tratamentul cu triciclice trebuie oprit treptat și trebuie inițiat un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), venlafaxină sau bupropionă (vezi secțiunea următoare). Aceste din urmă medicamente sunt preferate la pacienții la care se dezvoltă un nou debut al depresiei după infarctul miocardic acut.

Efectele secundare anticolinergice ale triciclicelor sunt deosebit de supărătoare pentru adulții în vârstă, deoarece sunt mai susceptibili la tulburările de memorie și hipotensiunea ortostatică asociate cu aceste medicamente. Din acest motiv, se recomandă ca triciclicele să nu fie prescrise adulților în vârstă.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

ISRS includ fluoxetină (Prozac, Sarafem), paroxetină (Paxil), fluvoxamină (Luvox), citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro) și sertralină (Zoloft). Ele acționează prin blocarea transportorului care aduce serotonina înapoi din sinapsă în neuron și, astfel, au un profil de efecte secundare diferit de cel al triciclicilor, în special, mai puține sau deloc efecte anticolinergice și cardiace, ceea ce le face medicamentele antidepresive de elecție în populația de pacienți cardiaci.

Medicamentele ISRS nu s-au dovedit a avea o eficacitate mai mare decât triciclicele mai vechi în tratamentul depresiei, deși un număr mai mare de pacienți renunță la tratament în timp ce iau triciclice din cauza efectelor secundare. În general, ISRS, ca și triciclicele mai vechi, au doar o eficacitate modestă față de placebo. Aproximativ 80% din îmbunătățirea cu antidepresive provine din răspunsul placebo.⁶³ Pacienții cu depresie ușoară sau moderată nu au răspunsuri semnificative clinic la antidepresive, în timp ce cei cu depresie severă au răspunsuri mai substanțiale.

Avantajul principal al ISRS la pacienții cardiaci este un risc mai mic de reacții adverse cardiovasculare și anticolinergice. Efectele secundare ale ISRS includ greață, diaree, dureri de cap, insomnie și agitație. Unul dintre cele mai supărătoare efecte secundare ale ISRS este disfuncția sexuală, care include pierderea libidoului, ejacularea întârziată și disfuncția erectilă. În aceste cazuri, pot fi administrate antidepresive fără reacții adverse legate de disfuncția sexuală în locul unui ISRS, inclusiv Wellbutrin, Remeron și Desyrel, toate medicamentele care nu fac parte din clasa ISRS.

Tratamentul cu ISRS, în special fluoxetina, este asociat cu o creștere a riscului de sângerare. Pentru pacienții cardiaci tratați cu aspirină sau alte medicamente antiplachetare/anticoagulare, sângerarea poate fi o problemă importantă. Întreruperea bruscă a tratamentului cu ISRS poate duce, de asemenea, la un sindrom de sevraj puternic, inclusiv agitație, nervozitate și uneori gânduri suicidare. ISRS pot provoca acatizie și alte reacții adverse extrapiramidale, cum ar fi antipsihoticele. Acatizia include sentimente de neliniște, ritm și rigiditate internă, care sunt subiectiv foarte inconfortabile. Cu toate

acestea, aceste simptome nu sunt frecvente și sunt tratabile cu benzodiazepine sau doze mici de propranolol. O problemă mai îngrijorătoare este potențialul de suicid asociat cu ISRS. Toate medicamentele antidepressive pot fi asociate cu un risc crescut de sinucidere.

Studiile pe termen scurt ale ISRS au descoperit că acestea sunt sigure și eficiente pentru pacienții cardiaci. Deși nu s-a demonstrat că tratamentul depresiei îmbunătățește rezultatele cardiace, într-un număr de studii, persoanele care au răspuns la tratament au părut să aibă rezultate cardiace mai bune decât cele care nu au răspuns, sugerând astfel că răspunsul la tratament poate fi un factor cheie. De exemplu, Nurses' Health Study, care a examinat peste 60.000 de femei fără antecedente de boli de inimă, a constatat că cele care iau antidepressive aveau de trei ori mai multe șanse de a suferi de moarte subită cardiacă decât femeile care nu iau antidepressive, chiar și după ajustarea pentru severitatea depresiei și factorii de risc pentru boli de inimă. Cu toate acestea, moartea subită cardiacă la femeile sănătoase este destul de rară, iar în acest studiu doar 46 din 100.000 de femei care au luat un ISRS au experimentat moarte subită cardiacă. Studiul WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) a comparat femeile cu și fără terapie antidepressivă și anxiolitică.⁶⁵ Utilizarea antidepressivelor a fost asociată cu o dublare a riscului de evenimente cardiovasculare și deces. Deși utilizarea anxiolitică în monoterapie nu a fost asociată cu creșterea

risc, femeile care luau atât antidepressive, cât și anxiolitice au avut un risc de patru ori sau mai mare pentru evenimente cardiovasculare și mortalitate.

Inhibitori ai recaptării norepinefrinei

Medicamentele antidepressive concepute pentru a bloca în mod specific recaptarea norepinefrinei în sinapsă sunt numite inhibitori ai recaptării norepinefrinei (INRI). Medicamentele din grupul NRI includ desipramină (Norpramin) și nortriptilina (Aventyl, Pamelor). Au un profil mai favorabil în ceea ce privește efectele secundare anticolinergice și efectele asupra inimii și tensiunii arteriale decât traciclicele.

Inhibitori duali ai recaptării serotoninei și norepinefrinei

Cel mai recent grup de antidepressive are dublă inhibiție a recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI) și include venlafaxina (Effexor) și duloxetina (Cymbalta). În general, IRSN-urile au arătat un răspuns mai bun la tratament pentru depresie decât SSRI-urile și traciclicele. Când au fost combinate mai multe studii, cu răspunsul la tratament definit ca o reducere de cel puțin 50% a simptomelor depresiei, venlafaxina a avut o rată de succes de 74%, care a fost semnificativ mai bună decât ISRS, cu o rată de succes de 61% și traciclice, cu o rată de succes de 58%.

SNRI, cu toate acestea, poate provoca o serie de reacții adverse. Atât venlafaxina, cât și duloxetina pot provoca amețeli, constipație, uscăciunea gurii, cefalee, modificări ale somnului sau, mai rar, un sindrom serotoninergic constând în neliniște, frisoane și transpirație. Venlafaxina a fost asociată cu o creștere dependentă de doză a tensiunii arteriale, ceea ce este deosebit de îngrijorător pentru pacienții cardiaci, în special pentru cei

cu hipertensiune arterială preexistentă. Deși nu este bine studiată, există o bună posibilitate ca duloxetina să aibă efecte similare. Venlafaxina pare să prezinte cel mai mare risc de suicid dintre toate antidepressivele, cu un risc crescut de trei ori pentru tentativa de sinucidere sau complet.

Inhibitori de monoaminooxidază

Medicamentele care blochează enzima inhibitorului de monoaminooxidază (IMAO) și, prin urmare, stimulează monoaminele (serotonina, norepinefrina) includ fenelzina (Nardil) și tranilcipromina (Parnate). Au un profil cardiovascular mai favorabil decât traciclicele, cu efect redus sau deloc asupra conducerii cardiace, deși pot fi asociate cu hipotensiune arterială ortostatică și creștere în greutate. Ele pot provoca o „reacție la vin și brânză” de creșteri potențial amenințătoare de viață ale tensiunii arteriale dacă sunt luate cu alimente care au un conținut ridicat de tiramină, inclusiv vin, brânză, ciocolată și bere.

Medicamentele care pot precipita reacții hipertensive dacă un pacient ia și un IMAO includ cele cu efecte simpatomimetice (de exemplu, amfetamine, efedrina, cocaina). De asemenea, IMAO nu trebuie luate împreună cu meperidină (Demerol). Din cauza riscului de crize hipertensive, IMAO nu sunt recomandate pentru utilizare la pacienții cardiaci și, într-adevăr, nu mai sunt prescrise în general.

Antidepressive cu mecanisme noi de acțiune

Unele medicamente acționează asupra diferitelor sisteme de neurotransmițători sau, în general, sunt puțin înțelese din punct de vedere al mecanismului de acțiune. Bupropionul (Wellbutrin) acționează în primul rând asupra sistemelor dopaminergice și este utilizat atât pentru depresie, cât și pentru renunțarea la fumat sub marca Zyban. Efectele secundare includ pierderea în greutate și neliniștea, precum și posibilele creșteri ale tensiunii arteriale; dozele mari pot provoca rareori convulsii. Mirtazapina (Remeron) este un antidepressiv cvatrociclic care are acțiuni asupra unui număr de sisteme receptori diferite. Blochează receptorii presinaptici noradrenergici alfa2 cu creșterea asociată a eliberării de norepinefrină. Mirtazapina crește, de asemenea, eliberarea de serotonină. Efectele secundare includ transpirație și frisoane, oboseală, vise ciudate, dislipidemie, creștere în greutate, anxietate și agitație. Poate fi asociat cu hipotensiune ortostatică ușoară și reacții adverse anticolinergice. Studiile randomizate pe termen scurt la pacienții cardiaci nu au arătat o creștere a mortalității sau a evenimentelor cardiovasculare asociate cu aceste medicamente.

Alte medicamente cu acțiuni mixte includ trazodona (Desyrel) și maprotilina (Ludiomil). Profilul acestor medicamente pare să fie sigur în ceea ce privește efectele secundare anticolinergice și efectele asupra inimii și tensiunii arteriale. Desyrel poate provoca rareori priapism (erecție dureroasă prelungită care necesită tratament de urgență).

Terapia electroconvulsivă

Terapia electroconvulsivă (ECT) este utilizată ca ultimă soluție pentru tratamentul depresiei la pacienții care au avut mai multe studii eșuate de psihoterapie și medicație. ECT

are o rată de răspuns de 80%, care este o rată de răspuns mai bună decât cea observată cu medicamente și, contrar credinței populare, este o procedură sigură. ECT provoacă modificări hemodinamice profunde, inclusiv bradicardie (până la asistolie sinceră, care poate dura câteva secunde), urmată de tahicardie și hipertensiune arterială. Aceste efecte, totuși, sunt tranzitorii și se rezolvă de obicei în 20 de minute. Complicațiile posibile includ hipertensiune arterială persistentă, aritmii, asistolie care durează mai mult de 5 secunde, ischemie și insuficiență cardiacă. Vârsta înaintată și BCV preexistente, inclusiv hipertensiunea arterială, boala coronariană, insuficiența cardiacă congestivă, stenoza aortică, dispozitivele cardiace implantate și fibrilația atrială, au fost asociate cu rate crescute de complicații. Cu toate acestea, majoritatea complicațiilor rămân minore și trecătoare, iar marea majoritate a pacienților pot finaliza tratamentul în siguranță.

Nu există contraindicații absolute pentru ECT. Cu toate acestea, procedura ar trebui amânată la pacienții care sunt instabili hemodinamic sau au hipertensiune arterială nou-apariție sau necontrolată. La pacienții cu boală coronariană stabilă și hipertensiune arterială controlată, medicamentele pot fi continuate până în dimineața procedurii. La pacienții cu un stimulator cardiac implantat, stimulatorul cardiac trebuie testat înainte și după ECT; magnetul trebuie plasat la patul pacientului în cazul în care interferența electrică duce la inhibarea stimulatorului cardiac și bradicardie. ECT pare a fi sigură la pacienții cu ICD. Modul de detectare al ICD trebuie dezactivat în timpul ECT și trebuie efectuată monitorizare electrocardiografică continuă, cu echipament de resuscitare disponibil la patul pacientului în cazul în care este necesară defibrilarea externă.

Medicamente anxiolitice

Benzodiazepine

În anii 1960, benzodiazepinele au înlocuit barbituricele ca tratamente cele mai frecvent utilizate pentru insomnie și au fost utilizate frecvent la pacienții cu anxietate și depresie. Inițial, acestea au fost comercializate ca având un potențial mai mic de dependență și abuz, deși acest lucru nu s-a dovedit în timp. Benzodiazepinele acționează asupra unui receptor din creier numit complexul de receptor de acid gamma-aminobutiric (GABA)-benzodiazepină. Acesta este același complex la care se leagă alcoolul și transmitătorul inhibitor GABA, deși benzodiazepinele au propriul loc de legare. Benzodiazepinele cel mai frecvent prescrise astăzi includ alprazolam (Xanax), care este utilizat în principal pentru atacurile de anxietate și tulburarea de panică; clonazepam (Klonopin), care este utilizat pentru epilepsie; și temazepam (Restoril). Alte medicamente cu benzodiazepină care acționează mai mult și încă utilizate uneori pentru tratamentul insomniei includ oxazepam (Serax), lorazepam (Ativan), clordiazepoxid (Librium), clorazepat (Tranxene) și diazepam (Valium), printre altele. Diferențele dintre benzodiazepinele individuale sunt legate de momentul debutului acțiunii și durata efectului. În medie, benzodiazepinele cresc timpul de somn al utilizatorului cu aproximativ 1 oră pe noapte.

Efectele secundare ale benzodiazepinelor în timpul zilei pot cauza probleme grave, inclusiv somnolență în timpul zilei, amețeli, amețeli, probleme de memorie și creșterea numărului

de accidente auto. Utilizarea medicamentelor cu benzodiazepine este asociată cu o creștere cu 60% a accidentelor rutiere. Riscul este crescut și mai mult cu consumul concomitent de alcool și la vârsta înaintată. Toate medicamentele pentru insomnie nu sunt recomandate pentru utilizare pe termen lung.

Preocuparea principală la pacienții cardiaci care utilizează benzodiazepine este un risc potențial de supresie respiratorie. Din acest motiv, benzodiazepinele cu un timp de înjumătățire mai scurt ar trebui să fie preferate celor cu timp de înjumătățire mai mare la pacienții cardiaci. La pacienții cu boală cardiacă și insuficiență pulmonară asociată, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

Noua generație de medieri pentru insomnie, zaleplon (Sonata), zolpidem (Ambien), eszopiclonă (Lunesta) și zopiclonă (Imovane) sau medicamentele „Z”, acționează asupra unor subseturi specifice ale receptorilor GABA. Ele sunt denumite în mod obișnuit medicamente „nonbenzodiazepine”, dar numele este înșelător prin faptul că se leagă de același complex receptor GABA-benzodiazepină din creier ca și benzodiazepinele și alcoolul. Diferența este că se leagă de o parte diferită a aceluiași complex receptor. Ele au fost comercializate ca având mai puțină dependență și mai puține efecte secundare decât generația mai veche de medicamente cu benzodiazepine, iar unii susțin că aceste medicamente au un potențial mai mic de abuz decât benzodiazepinele. Cu toate acestea, studiile nu au arătat că acestea sunt mai eficiente sau mai sigure decât benzodiazepinele și nu a fost stabilită nicio diferență între diferitele medicamente Z în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea. În ceea ce privește benzodiazepinele, efectele secundare generale ale tuturor acestor medicamente includ tulburări de memorie, somnolență și amețeli. Un risc crescut de accidente rutiere a fost observat și în cazul zopiclonului. Sonata are un timp de înjumătățire mult mai scurt (1 oră) decât Ambien (2,5 ore) și Lunesta (6 ore) și, prin urmare, este promovată ca fiind asociată cu mai puțină somnolență în ziua următoare.

Medicamente cu alte mecanisme de acțiune

Rozerem (Ramelteon) este un agonist al receptorilor melatoninei care este utilizat pentru insomnie. Efectele secundare includ dureri de cap, somnolență, oboseală, greață, amețeli și, mai rar, diaree și depresie. Avantajele acestui medicament sunt absența potențialului de abuz și lipsa simptomelor de sevraj.

Buspirona (BuSpar) este un agonist al receptorului serotoninei 1A și este relativ lipsită de somnolență și tulburări de memorie în ziua următoare sau de potențialul de dependență sau abuz. Buspirona este eficientă în tratamentul anxietății și este de preferat benzodiazepinelor pentru tratamentul pacienților cardiaci, deoarece nu are efecte supresoare respiratorii. Efectele secundare sunt minime și includ greață, dureri de cap și amețeli. Nu are efecte cardiace adverse cunoscute.

Medicamente alternative, plante și suplimente

Unele remedii naturale au fost recomandate pentru depresie și anxietate. Cu toate acestea, în general, puține studii mari controlate au evaluat aceste abordări, iar calitatea cercetării a fost foarte variabilă.

sunătoare

Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) este un medicament popular pentru tratamentul fără prescripție medicală al depresiei ușoare; 12% dintre americani raportează că îl folosesc cel puțin o dată pe an. Sunătoarea are acțiuni asemănătoare antidepressivelor, inclusiv inhibarea monoaminooxidazei, inhibarea recaptării serotoninei și acțiuni asupra receptorilor sigma. În unele studii anterioare, sunătoarea sa dovedit a fi mai bună decât placebo și la fel de eficace ca și antidepressivele triciclice pentru tratamentul depresiei. Cu toate acestea, majoritatea acestor studii anterioare au fost slab controlate și nu au folosit definiții standard ale depresiei. Studiile mai recente au fost foarte variabile în rezultatele lor. O revizuire Cochrane din 2008 a confirmat o eterogenitate substanțială a rezultatelor din studii, dar totuși a concluzionat că, pe baza dovezilor disponibile, extractele de *Hypericum* sunt cu 28% superioare placebo la pacienții cu depresie majoră, sunt la fel de eficiente ca antidepressivele standard și au mai puține efecte secundare decât antidepressivele standard⁶⁶. inhibitori și ciclosporină.

Acizi grași Omega-3

Aportul alimentar scăzut și nivelurile scăzute de acizi grași omega-3 în ser sau celule roșii din sânge sunt asociate cu depresia la pacienții cu și fără boală coronariană și cu risc crescut de mortalitate cardiacă. Doi acizi grași omega-3, acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic, se găsesc în concentrație mare la sinapsele neuronale din creierul uman și sunt esențiali pentru funcționarea neuronală. La pacienții psihiatrici depresivi care erau altfel sănătoși din punct de vedere medical, unele studii au indicat că suplimentarea cu acizi grași omega-3 îmbunătățește dramatic eficacitatea antidepressivelor; cu toate acestea, au fost efectuate puține studii controlate. Un studiu recent la pacienți cu boală coronariană stabilă și depresie, totuși, nu a arătat nicio îmbunătățire a depresiei după 10 săptămâni de tratament cu acizi grași omega-3 plus sertralină față de placebo plus sertralină.⁶⁷

Alte Remedii

Unele remedii naturale care sunt comercializate pentru a îmbunătăți depresia și cogniția pot face mai mult rău decât bine și nu sunt recomandate pacienților cardiaci. Unul dintre acestea este kava (sau kava kava), un extract din rădăcinile plantei polineziene *Piper methysticum* care este folosit în Pacificul de Sud pentru efectele sale sedative, afrodisiace și stimulatoare. Compușii activi includ pironii kava. Unele studii controlate au arătat că kava reduce anxietatea la pacienții cu tulburări de anxietate. Efectele secundare ale kava, cu toate acestea, nu sunt nesemnificative și includ amețeli, uscăciunea gurii, tulburări gastrice, diaree, somnolență, depresie și, mai rar, insuficiență hepatică. Din cauza riscului de insuficiență hepatică, kava nu este recomandată pentru tratamentul tulburărilor de dispoziție.

Vitaminele A și E au fost promovate pentru a îmbunătăți cunoașterea și starea de spirit. Cu toate acestea, ambele vitamine au fost asociate cu un risc crescut de BCV în mai multe studii mari controlate cu placebo. Vitaminele B și foliații au fost, de asemenea, susținute ca o modalitate de a îmbunătăți cunoașterea și depresia prin influența lor asupra nivelurilor de homocisteină a aminoacidului din calea metabolică a ciclului de carbon; cu toate acestea, datele care demonstrează astfel de efecte sunt limitate. Un compus natural înrudit care este comercializat ca supliment pentru tratamentul depresiei este S-adenosilmetionina (SAME), care acționează ca un donor de grup metil în reacțiile de metilare. Unele date sugerează că SAME este mai bun decât placebo și echivalent cu antidepressivele triciclice în eficacitate, cu mai puține efecte secundare. Cu toate acestea, există o variabilitate considerabilă a rezultatelor, iar studiile nu au avut, de asemenea, o urmărire adecvată pentru a determina beneficiile pe termen lung ale SAME pentru depresie, deși nu pare că SAME are toxicitate pe termen lung.

Exercita

O serie de studii care datează de la mijlocul anilor 1990 până mai recent au arătat că diferitele forme de exerciții fizice îmbunătățesc depresia (vezi capitolul 79). O meta-analiză recentă a raportat un efect mare al exercițiului asupra depresiei, cu o diferență medie în Scala de Evaluare Hamilton pentru Depresie de 3,4, care denotă o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic.⁶⁸ Rezultatele altor meta-analize sunt similare, deși efectele par a fi mai mici atunci când sunt incluse doar studiile cele mai riguroase din punct de vedere metodologic.

De asemenea, s-a demonstrat că exercițiul pentru o jumătate de oră pe zi, 6 zile pe săptămână este o „doză” eficientă de exerciții pentru a îmbunătăți starea de spirit a persoanelor care suferă de depresie ușoară până la moderată. Prin urmare, exercițiile aerobe la o doză conformă cu recomandările de sănătate publică pentru prevenirea BCV este, de asemenea, un tratament eficient al depresiei ușoare până la moderate. În plus, exercițiile fizice pot completa efectele medicamentelor antidepressive la pacienții depresivi care nu au un răspuns complet la medicamente.

Rezumatul considerentelor de management

Chiar dacă nu s-a demonstrat că tratamentul depresiei sau anxietății îmbunătățește rezultatele cardiovasculare la pacienții cardiaci, este totuși necesar să recunoaștem și să gestionăm aceste probleme dacă sunt severe sau persistente pentru a promova starea de bine a pacientului și calitatea vieții, precum și pentru a îmbunătăți capacitatea pacienților de a adera la tratamente și recomandările privind stilul de viață.

În multe cazuri, cardiologul poate aborda problema fără a fi nevoie de trimitere imediată la un psihiatru. Mulți pacienți care se plâng de „anxietate” s-ar putea de fapt să-și facă griji cu privire la starea lor cardiacă. În această situație, educația despre starea cardiacă,

ascultarea îngrijorărilor pacienților și permiterea acestora să-și aerisească grijiile poate contribui în mare măsură la ameliorarea suferinței. Următorul pas este de a determina dacă

pacienții au gânduri de a-și lua viața sau au o afectare gravă a funcționării care ar necesita trimiterea la un psihiatru, psiholog sau asistent social, în funcție de severitatea afecțiunii și tipul de tratament (medicamente versus psihoterapie sau consiliere).

Cardiologul poate începe, de asemenea, un proces de medicație. Benzodiazepinele pot fi utilizate pe termen scurt pentru a gestiona anxietatea, dar trebuie limitate la mai puțin de 2 săptămâni pentru a reduce riscul de dezvoltare a dependenței. Ele pot fi utile, totuși, în perioada înainte ca antidepresivele să înceapă să funcționeze. O alternativă pentru tratamentul anxietății care nu prezintă niciun risc de dependență sau supresie respiratorie este buspirona. Antidepresivele utile la pacienții cardiaci includ ISRS (paroxetină, fluoxetină, sertralină și altele), mirtazapina și bupropion. Pacienții care nu răspund la aceste medicamente pot răspunde la venlafaxină sau duloxetină, cu o monitorizare atentă a tensiunii arteriale. Un stil de viață sănătos, în special activitatea fizică adaptată capacităților funcționale ale pacienților, ar trebui întotdeauna recomandat pentru a reduce depresia și pentru a îmbunătăți starea de bine. Sunt disponibile multe cărți de autoajutorare pe care pacienții le pot cumpăra pentru a-și învăța singuri tehnici de reducere a stresului, pe lângă resursele din comunitate, cum ar fi consilierii și asistenții sociali, care pot preda aceste abilități fie individual, fie la cursuri.

Referințe

Prezentare generală și introducere

Step toe A, Kivimaki M: Stresul și bolile cardiovasculare. Nat Rev Cardiol 9:360, 2012.

McEwen BS: Creierul asupra stresului: cum intră mediul social sub piele. Proc Natl Acad Sci USA 109(Suppl 2):17180, 2012.

Kaplan JR, Chen H, Manuck SB: Relația dintre statutul social și ateroscleroză la masculii și femelele maimuțe, așa cum a evidențiat meta-analiză. Am J Primatol 71:732, 2009.

Stresul acut

Step toe A, Brydon L: Declanșarea emoțională a evenimentelor cardiace. Neurosci Biobehav Rev 33:63,

2009.

Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, et al: Evenimente cardiovasculare în timpul Cupei Mondiale de fotbal. N Engl J Med 358:475, 2008.

Step toe A, Strike PC, Perkins-Porras L, și colab.: Dispoziție deprimată acută ca declanșator al sindroamelor coronariene acute. Biol Psychiatry 60:837, 2006.

Chida Y, Step toe A: Răspunsurile cardiovasculare mai mari la stresul mental de laborator sunt asociate cu o stare de risc cardiovascular ulterioară slabă: O meta-analiză a dovezilor prospective. Hipertensiune arterială 5:1026, 2010.

Holmes SD, Krantz DS, Rogers H și colab.: Stresul mental și boala coronariană: un ghid multidisciplinar. *Prog Cardiovasc Dis* 49:106, 2006.

Soufer R, Jain H, Yoon AJ: Interacțiuni inimă-creier în ischemia miocardică indusă de stres mental. *Curr Cardiol Rep* 11:133, 2009.

Lampert R: Emoție și moarte subită cardiacă. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 7:723, 2009.

Thayer JF, Lane RD: Rolul funcției vagale în riscul de boli cardiovasculare și mortalitate. *Biol Psychol* 74:224, 2007.

Stephoe A, Hamer M, Chida Y: Efectele stresului psihologic acut asupra factorilor inflamatori circulanți la oameni: o revizuire și meta-analiză. *Brain Behav Immun* 21:901, 2007.

Nawrot TS, Perez L, Kunzli N și colab.: Importanța sănătății publice a declanșatorilor infarctului miocardic: O evaluare comparativă a riscului. *Lancet* 377:732, 2011.

Stresul cronic

Backe EM, Seidler A, Latza U, et al: Rolul stresului psihosocial la locul de muncă pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică. *Int Arch Occup Environ Health* 85:67, 2012.

Kivimaki M, Virtanen M, Elovainio M și colab: Stresul de muncă în etiologia bolii coronariene — o meta-analiză. *Scand J Work Environ Health* 32:431, 2006.

Orth-Gomer K: Aspecte psihosociale și comportamentale ale prevenirii bolilor cardiovasculare la bărbați și femei. *Curr Opin Psychiatry* 20:147, 2007.

Aboa-Eboule C, Brisson C, Maunsell E și colab.: Tulpina la locul de muncă și riscul de evenimente acute recurente ale bolii coronariene. *JAMA* 298:1652, 2007.

Laszlo KD, Ahnve S, Hallqvist J, și colab.: tulpina de muncă prezice evenimente recurente după un prim infarct miocardic acut: Programul de epidemiologie a inimii de la Stockholm. *J Intern Med* 267:599,

2010.

Haley WE, Roth DL, Howard G, Safford MM: Tulpina de îngrijire și riscul estimat de accident vascular cerebral și boală coronariană în rândul îngrijitorilor soției: efecte diferențiate în funcție de rasă și sex. *Stroke* 41:331, 2010.

Kumari M, Badrick E, Chandola T și colab: Măsuri ale poziției sociale și secreției de cortizol într-o populație în vârstă: Constatări din studiul Whitehall II. *Psychosom Med* 72:27, 2010.

Shishehbor MH, Litaker D, Pothier CE, Lauer MS: Asocierea statutului socioeconomic cu capacitatea funcțională, recuperarea ritmului cardiac și mortalitatea de toate cauzele. *JAMA* 295:784, 2006.

- Rabi DM, Edwards AL, Svenson LW, et al: Asocierea venitului mediu al gospodăriei cu povara bolii coronariene în rândul persoanelor cu diabet. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:48, 2010.
- Marmot MG, Shipley MJ, Hemingway H și colab.: Explicații biologice și comportamentale ale inegalităților sociale în boala coronariană: studiul Whitehall II. *Diabetologia* 51:2008, 1980.
- Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC): Experiențe adverse din copilărie raportate de adulți - Cinci state. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(49):1609, 2009.
- Danese A, McEwen BS: Experiențe adverse din copilărie, alostază, încărcare alostatică și boli legate de vârstă. *Physiol Behav* 106:29, 2012.
- Wegman HL, Stetler C: O revizuire meta-analitică a efectelor abuzului în copilărie asupra rezultatelor medicale la vârsta adultă. *Psychosom Med* 71:805, 2009.
- Bremner JD: Creier și traumă. În Figley CR (ed.): *Encyclopedia of Trauma: An Interdisciplinary Guide*. Los Angeles, Sage, 2012.
- Danese A, Pariante CM, Caspi A și colab.: Maltratarea în copilărie prezice inflamația adulților într-un studiu de-a lungul vieții. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:1319, 2007.
- McPherson M, Smith-Lovin L, Brashears ME: Izolarea socială în America: Schimbări în rețelele principale de discuții de-a lungul a două decenii. *Am Sociol Rev* 71:353, 2006.
- Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB: Relații sociale și risc de mortalitate: O revizuire meta-analitică. *PLoS Med* 7:e1000316, 2010.
- Barth J, Schneider S, von Kanel R: Lipsa de sprijin social în etiologia și prognosticul bolii coronariene: O revizuire sistematică și meta-analiză. *Psychosom Med* 72:229, 2010.
- Nielsen NR, Kristensen TS, Schnohr P, Gronbaek M: Stresul perceput și mortalitatea specifică cauzei în rândul bărbaților și femeilor: Rezultatele unui studiu de cohortă prospectiv. *Am J Epidemiol* 168:481, 2008.
- Russ TC, Stamatakis E, Hamer M și colab: Asociere între suferința psihologică și mortalitate: Analiza grupată a participanților individuali a 10 studii de cohortă prospective. *BMJ* 345:e4933, 2012.
- Kivimaki M, Batty GD, Hamer M, et al: Utilizarea informațiilor suplimentare despre orele de lucru pentru a prezice boala coronariană: un studiu de cohortă. *Ann Intern Med* 154:457, 2011.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y și colab.: Predicția riscului cardiovascular în Anglia și Țara Galilor: derivarea prospectivă și validarea QRISK2. *BMJ* 336:1475, 2008.
- Fiscella K, Tancredi D: Statutul socioeconomic și predicția riscului de boală coronariană. *JAMA* 300:2666, 2008.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară (EACPR). Eur Heart J 33:1635, 2012.

Trăsături de personalitate

Chida Y, Steptoe A: Asocierea furiei și ostilității cu viitoarea boală coronariană: o revizuire meta-analitică a dovezilor prospective. J Am Coll Cardiol 53:936, 2009.

Denollet J, Schiffer AA, Spek V: O tendință generală la suferința psihologică afectează rezultatele cardiovasculare: Dovezi din cercetarea profilului de personalitate de tip D (distressed). Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:546, 2010.

Simptome de depresie și anxietate și tulburări psihice

Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, et al: Simptome depresive după infarct miocardic acut: Dovezi pentru cele mai mari rate la femeile mai tinere. Arch Intern Med 166:876, 2006.

Nicholson A, Kuper H, Hemingway H: Depresia ca factor etiologic și de prognostic în boala coronariană: o meta-analiză a 6362 de evenimente la 146 538 de participanți la 54 de studii observaționale. Eur Heart J 2006;27:2763, 2006.

Zuidersma M, Thoms BD, de Jonge P: Debutul și recurența depresiei ca predictor ai prognosticului cardiovascular la pacienții cu sindrom coronarian acut depresiv: o revizuire sistematică. Psychother Psychosom 80:227, 2011.

Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al: Simptome depresive, comportamente de sănătate și risc de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană. JAMA 300:2379, 2008.

Carney RM, Freedland KE: Depresia și variabilitatea ritmului cardiac la pacienții cu boală coronariană. Cleve Clin J Med 76(Suppl 2):S13, 2009.

Vaccarino V, Votaw J, Faber T și colab: Depresie majoră și rezervă de flux coronarian detectate prin tomografia cu emisie de pozitroni. Arch Intern Med 169:1668, 2009.

Cepoiu M, McCusker J, Cole MG și colab: Recunoașterea depresiei de către medicii non-psihiatrici - O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză. J Gen Intern Med 23:25, 2008.

Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, și colab.: Depresie și boli coronariene: Recomandări pentru screening, trimitere și tratament: un consilier științific de la Comitetul de Prevenire al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Asistența Cardiovasculară, Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Epidemiologie și

Prevenire și Consiliul Interdisciplinar pentru Cercetarea Calității: Psihiatrie și Asociația Americană de Outcomes. *Circulație* 118:1768, 2008.

Ziegelstein RC, Thombs BD, Coyne JC, de Jonge P: Screening de rutină pentru depresie la pacienții cu boală coronariană nu contează. *J Am Coll Cardiol* 54:886, 2009.

Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC și colab: Screeningul depresiei și rezultatele pacientului în îngrijirea cardiovasculară: o revizuire sistematică. *JAMA* 300:2161, 2008.

Weihs K, Wert JM: Un accent de îngrijire primară pe tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră. *Am J Med Sci* 342:324, 2011.

Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. *Circulație* 124:2458, 2011.

Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J: Anxietate și risc de boală coronariană incidentă: O meta-analiză. *J Am Coll Cardiol* 56:38, 2010.

Qureshi S, Pyne J, Magruder K, et al: Legătura dintre tulburarea de stres post-traumatic și comorbiditățile fizice: o revizuire sistematică. *Psihiatru Q* 80:87, 2009.

Edmondson D, Richardson S, Falzon L și colab: Prevalența tulburării de stres posttraumatic și riscul de recurență la pacienții cu sindrom coronarian acut: o revizuire meta-analitică. *PLoS ONE* 7:e38915, 2012.

Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B și colab.: Simptome de stres posttraumatic și mortalitate prezisă la pacienții cu defibrilatoare-cardioverter implantabile: rezultate din studiul Prospective Living with an Implanted Cardioverter-Defibrillator. *Arch Gen Psychiatry* 65:1324, 2008.

Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, et al: Ghid pentru tratamentul farmacologic al tulburărilor de anxietate, tulburării obsesiv-compulsive și tulburării de stres posttraumatic în asistența primară. *Int J Psychiatry Clin Pract* 16:77, 2012.

Evaluarea și managementul stărilor psihologice și psihiatrice la pacienții cardiaci

Whalley B, Rees K, Davies P și colab.: Intervenții psihologice pentru boala coronariană. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD002902, 2011.

Linden W, Phillips MJ, Leclerc J: Tratamentul psihologic al pacienților cardiaci: O metaanaliză. *Eur Heart J* 28:2972, 2007.

Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al: Îngrijire colaborativă pentru pacienții cu depresie și boli cronice. *N Engl J Med* 363:2611, 2010.

Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, et al: Probleme specifice genului în reabilitarea cardiacă: femeile cu boală cardiacă ischemică au nevoie de programe special adaptate? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 14:163, 2007.

Hirschfeld RM: Epidemiologia depresiei și evoluția tratamentului. J Clin Psychiatry 73(Suppl 1):5, 2012.

Carney RM, Freedland KE: Depresie rezistentă la tratament și mortalitate după sindromul coronarian acut. Am J Psychiatry 166:410, 2009.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al: Severitatea inițială și beneficiile antidepressive: O meta-analiză a datelor transmise Administrației pentru Alimente și Medicamente. PLoS Med 5:e45, 2008.

Carney RM, Freedland KE, Rubin EH și colab.: Creșterea sertralinei cu omega-3 în tratamentul depresiei la pacienții cu boală coronariană: un studiu controlat randomizat. JAMA 302:1651, 2009.

Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM: Efectele antidepressive ale exercițiului: o meta-analiză a studiilor randomizate. Sports Med 39:491, 2009.

Mead GE, Morley W, Campbell P, et al: Exercise for depression. Cochrane Database Syst Rev (3):CD004366, 2009.

Tulburări neurologice și boli cardiovasculare

William J. Groh și Douglas P Zipes

DISTROFII MUSCULARE, 1890

Duchenne și Becker Muscular

Distrofii, 1890

Distrofii miotonice, 1893 Distrofie musculară Emery-Dreifuss și

Tulburări asociate, 1895 Distrofii musculare limb-girdle, 1898 Facioscapulohumeral muscular

Distrofie, 1900

FRIEDREICH ATAXIA, 1900

BOLI NEUROMUSCULARE MAI MAI FRECUENTE ASOCIATE CU MANIFESTĂRI CARDIACE, 1902

Paraliziile periodice, 1902

Tulburări mitocondriale, 1903

Atrofie musculară spinală, 1904

Miopatii legate de Desmin, 1904

Sindromul Guillain-Barre, 1904

Miastenia Gravis, 1905

EPILEPSIA, 1905

BOALA CEREBROVASCULARĂ ACUTĂ, 1905

PERSPECTIVE FUTURE, 1908

REFERINȚE, 1908

Cardiologii sunt rugați din ce în ce mai mult să evalueze și să trateze pacienții cu o tulburare neurologică primară din cauza potențialului de implicare cardiacă asociată. În mai multe tulburări neurologice, manifestările cardiovasculare sunt responsabile pentru o proporție mai mare a riscului de morbiditate și mortalitate decât cea atribuită manifestărilor neurologice. Acest capitol trece în revistă acele tulburări neurologice asociate cu manifestări sau sechele cardiovasculare importante.

DISTROFII MUSCULARE

Distrofiile musculare sunt un grup de boli moștenite ale mușchilor scheletici. Majoritatea au, de asemenea, efecte directe asupra mușchiului cardiac, cu manifestări care includ insuficiență cardiacă, boli de conducere și bloc cardiac, aritmii atriale și ventriculare și moarte subită. Cu o îngrijire multidisciplinară îmbunătățită, pacienții trăiesc mai mult, un număr crescut prezentând probleme asociate legate de inimă. După cum am discutat în continuare individual, următoarele distrofii musculare se pot manifesta cu implicarea cardiovasculară:

Distrofiile musculare Duchenne și Becker

Distrofii miotonice

Distrofii musculare Emery-Dreifuss și tulburări asociate

Distrofii musculare ale centurii membrelor

Distrofia musculară facioscapulohumerală

Distrofiile musculare Duchenne și Becker

Genetica. Atât distrofia musculară Duchenne cât și Becker sunt tulburări recesive legate de X cauzate de mutații ale genei distrofinei (vezi capitolele 8 și 32). Proteina distrofina și glicoproteinele asociate cu distrofina asigură o legătură structurală între citoscheletul miocitelor și funcționarea matricei extracelulare pentru a lega proteinele contractile de membrana celulară. Absența distrofinei duce la fragilitatea membranei care duce la necroza miofibrilelor și eventuala pierdere a fibrelor musculare cu înlocuire fibrotică. Anomalii în distrofina și în glicoproteinele asociate cu distrofina stau la baza degenerării mușchilor cardiaci și scheletici în mai multe miopatii moștenite, inclusiv cardiomiopatia dilatată legată de X. Dincolo de tulburările moștenite, pierderea distrofinei joacă un rol în insuficiența miocitelor în alte cardiomiopatii, inclusiv miocardita idiopatică sporadică, virală și cele asociate cu boala coronariană. În distrofia musculară Duchenne, distrofina este aproape absentă, în timp ce în distrofia musculară Becker, distrofina este prezentă, dar este redusă în dimensiune sau cantitate. Aceasta duce la boala caracteristică a mușchilor scheletici rapid progresiv la Duchenne și la evoluția mai benignă în distrofia musculară Becker. Afectarea cardiacă este observată în ambele tulburări, iar severitatea nu este corelată cu severitatea implicării mușchilor scheletici. Mutațiile în domenii specifice ale genei mari a distrofinei sunt asociate cu un risc mai mare de cardiomiopatie.²

Prezentare clinică

Distrofia musculară Duchenne este cea mai frecventă boală neuromusculară moștenită, cu o incidență de 1 caz la 3600 până la 6000 de bărbați născuți vii.³ Pacienții prezintă de obicei slăbiciune a mușchilor scheletici înainte de vârsta de 5 ani, care progresează dacă nu este tratată, astfel încât băieții devin limitați în scaunul cu roțile de către adolescenți (Fig.87-1). Din punct de vedere istoric, decesul are loc până la vârsta de 25 de ani, în principal din cauza disfuncției respiratorii și mai rar din cauza insuficienței cardiace. O abordare de tratament multidisciplinară care include steroizi, intervenții chirurgicale pentru scolioză, suport ventilator și terapie cardiacă a îmbunătățit supraviețuirea. Distrofia musculară Becker este mai puțin frecventă decât distrofia musculară Duchenne, este asociată cu o prezentare mai variabilă a slăbiciunii musculare scheletice (vezi Fig. 87-1) și are un prognostic mai bun, majoritatea pacienților supraviețuind până la vârsta de 40 până la 50 de ani.

Atât în distrofia musculară Duchenne, cât și în cea Becker, se observă o activitate crescută a creatinkinazei serice, la niveluri mai mari de 10, respectiv de 5 ori valorile normale.

Manifestări cardiovasculare

Majoritatea pacienților cu distrofie musculară Duchenne dezvoltă o cardiomiopatie, dar simptomele pot fi mascate de slăbiciune severă a mușchilor scheletici. Implicarea cardiacă preclinică este prezentă într-un sfert până la vârsta de 6 ani, cu debutul cardiomiopatiei aparente clinic după vârsta de 10 ani. Până la 90% dintre pacienții cu distrofie musculară Duchenne cu vârsta de 18 ani sau peste dezvoltă o cardiomiopatie dilatativă. S-a observat predilecția pentru implicarea în ventriculul stâng inferobazal și lateral (fig. 87-2). Ca și în cazul slăbiciunii musculare scheletice, implicarea cardiacă în distrofia musculară Becker este mai variabilă decât în distrofia musculară Duchenne, variind de la nici una sau subclinică până la cardiomiopatie severă care necesită transplant. Implicarea cardiacă în distrofia musculară Becker este independentă de severitatea implicării mușchilor scheletici, unii cercetători, dar nu toți, observând o probabilitate crescută de boli cardiovasculare la pacienții în vârstă. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu boală a mușchilor scheletici subclinici sau benign s-a observat ca având implicare cardiacă dacă au fost evaluați cu atenție. Progresia în severitatea afectării cardiace este frecventă. Cardiomiopatia poate implica inițial doar ventriculul drept.

Deformările toracice și diafragma înaltă pot altera examenul cardiovascular la pacienții cu distrofie musculară Duchenne. O reducere a dimensiunii toracice antero-posterioare este de obicei responsabilă pentru un impuls sistolic deplasat la marginea sternului stâng, un suflu mediusistolic scurt de gradul 1 până la 3/6 în al doilea spațiu intermediu stâng și o componentă pulmonară puternică a celui de-al doilea zgomot cardiac. În ambele tipuri de distrofie musculară Duchenne și Becker, se observă insuficiență mitrală. Prezența insuficienței mitrale este legată de disfuncția mușchiului papilar posterior în distrofia musculară Duchenne și de dilatarea inelului mitral în distrofia musculară Becker.

FIGURA 87-1 A, Pseudohipertrofie a gambei la un băiețel de 8 ani cu distrofie musculară Duchenne. B, Distrofie musculară Becker la un bărbat de 24 de ani. Distrofia centurii scapulare și pseudohipertrofia gambei sunt evidente. (A curtoazie Dr Laurence E. Walsh; B amabilitatea Dr Robert M. Pascuzzi.)

z

0)

c

Q

0)

Q)

□ Î

Q_ o' <

Q)

U1

C

Q)

o <75' o

Q) în

O

FIGURA 87-2 Afectare cardiacă la un bărbat de 32 de ani cu distrofie musculară Becker. A, B, Ecocardiogramă transtoracică care arată subțierea și necompacția localizată în ventriculul inferobazal (A, săgeată) și apicolateral (B, săgeată). C, Biopsie miocardică care arată o colorare discontinuă și absentă în concordanță cu distrofia musculară Becker. D, Inima explantată obținută la transplant corelând cu ecocardiograma cu implicare în ventriculul stâng inferobazal (oval) și apicolateral (dreptunghi). (În C, specimenul a fost colorat pentru anticorpul de distrofină.) (De la Rapezzi C, Leone O, Biagini E și colab.: Echocardiographic clues to diagnostic of dystrophin-related dilated cardiomyopathy. Heart 93:10, 2007.)

Femeile purtătoare de distrofie musculară Duchenne și Becker prezintă un risc crescut de cardiomiopatie dilatativă.

Electrocardiografie

La majoritatea pacienților cu distrofie musculară Duchenne, trasarea electrocardiografică este anormală (vezi capitolul 12). Modelul electrocardiografic descris clasic prezintă unde R înalte distinctive și amplitudine R/S crescută în V₁ și unde Q înguste profunde în derivațiile precordiale stânga posibil legate de afectarea ventricularului stâng posterolateral (Fig. 87-3). Alte constatări comune includ intervalul PR scurt și hipertrofia ventriculară dreaptă. Nu a fost stabilită o asocierie între prezența unei cardiomiopatii dilatative și anomalii electrocardiografice.⁴ În distrofia musculară Becker, anomaliile electrocardiografice sunt prezente la până la 75% dintre pacienți. Anomaliile electrocardiografice observate includ unde R înalte și amplitudine R/S crescută în V₁, asemănătoare cu cea observată în distrofia musculară Duchenne. Blocul incomplet de ramură dreaptă este, de asemenea, o constatare frecventă care poate fi legată de implicarea precoce a ventriculului drept. La pacienții cu cardiomiopatie dilatată, un bloc de ramură stângă este frecvent.

Ecocardiografie și alte modalități imagistice

Ghidurile de îngrijire clinică recomandă ecocardiografia de screening la diagnostic sau până la vârsta de 6 ani și ulterior la fiecare 2 ani până la vârsta de 10 ani și ulterior anual la băieții cu distrofie musculară Duchenne³ (aceasta și alte modalități de imagistică cardiacă sunt descrise mai detaliat în capitolele 14 până la 18). Anomaliile imagistice de deformare, disfuncția diastolică și anomaliile de mișcare regională a peretelui pot preceda disfuncția sistolică globală atât în distrofia musculară Duchenne, cât și în cea Becker.⁵ Anomaliile regionale în peretele posterobazal și lateral apar de obicei mai devreme decât în alte zone (vezi Fig. 87-2). Poate fi observat un proces asemănător necompacției ventriculare stânga, care poate rezulta din mecanisme compensatorii ca răspuns la miocardul distrofic eșuat. Insuficiența mitrală poate rezulta din modificări distrofice ale mușchilor papilari ai foiței posterioare. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă este mai sensibilă în detectarea implicării ventriculare subclinice și a fibrozei.

Aritmii

În distrofia musculară Duchenne, tahicardia sinusală persistentă sau labilă este cea mai frecventă aritmie recunoscută (vezi capitolul 37). Aritmiile atriale, inclusiv fibrilația atrială și flutterul atrial, apar în situația disfuncției respiratorii și a corului pulmonar sau sunt asociate cu o cardiomiopatie dilatativă. Au fost observate anomalii ale conducerii atrioventriculare, fiind recunoscute atât intervale PR scurte, cât și prelungite. Aritmiile

ventriculare apar la monitorizare în 30%, în primul rând bătăi premature ventriculare. Au fost raportate aritmii ventriculare complexe, mai frecvent la pacienții cu boală severă a mușchilor scheletici. Moartea subită apare în distrofia musculară Duchenne, de obicei la pacienții cu boală musculară în stadiu terminal. Nu este clar dacă moartea subită este cauzată de aritmii. Mai multe studii de urmărire au arătat o corelație între moartea subită și prezența aritmiilor ventriculare complexe. Prezența aritmiilor ventriculare nu a fost un predictor al mortalității de toate cauzele.

Manifestările aritmiei în distrofia musculară Becker se referă de obicei la severitatea cardiomiopatiei structurale asociate. S-a observat boală a sistemului de conducere distală cu bloc cardiac complet și tahicardie ventriculară de reintrare a ramurilor.

Tratament și prognostic

Distrofia musculară Duchenne este o afecțiune progresivă a mușchilor scheletici și cardiaci. Steroizii și derivații de steroizi sunt eficienți în întârzierea progresiei bolii mușchilor scheletici și, de asemenea, par să scadă progresia către o cardiomiopatie dilatată. Drisapersen este o oligonucleotidă antisens care facilitează „sărirea exonului” a unei mutații nonsens în gena distrofinei, care creează un semnal de oprire prematură în traducerea ARNm a distrofinei, conducând astfel la o proteină distrofină disfuncțională trunchiată prematur. Mutațiile nonsens ale genelor distrofinei sunt responsabile pentru distrofinopatie la aproximativ 10% până la 15% dintre băieții cu boală. Sărirea exonului mediată de oligonucleotide restabilește cadrul deschis de citire al genei distrofinei, rezultând o distrofină deletă intern (trunchiată) dar semi-funcțională. Studiile clinice de fază incipientă au demonstrat beneficii clinice cu un profil de siguranță acceptabil, iar FDA a oferit drisapersen îndrumări favorabile pentru o cale de reglementare înainte, în cadrul unei căi de aprobare accelerată. Terapia de înlocuire genică este, de asemenea, promițătoare pentru viitor. Se recunoaște că o cauză cardiacă primară a decesului joacă un rol din ce în ce mai important din cauza mortalității întârziate cu suport respirator îmbunătățit. Există o distribuție egală a morții cardiace din insuficiență cardiacă și moarte subită. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și beta-blocantele pot îmbunătăți funcția ventriculară stângă la pacienții tratați precoci.^{1,2} Spironolactona poate oferi un beneficiu suplimentar (vezi capitolele 24 și 25).⁶ Alte terapii avansate, cum ar fi defibrilatoarele-cardiovertice implantabile, au un rol incert, dar trebuie luate în considerare individual în funcție de starea și dorințele pacientului (vezi capitolul 36). Nu este clar dacă terapiile pentru insuficiență cardiacă îmbunătățesc rezultatele pe termen lung. Vârsta la moarte a crescut, astfel încât majoritatea pacienților supraviețuiesc până la 30 de ani.

La pacienții cu distrofie musculară Becker, se observă o îmbunătățire a funcției ventriculare stângi și după tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și beta-blocante.¹ Screeningul imagistic al ventriculului stâng este recomandat ca în distrofia musculară Duchenne. Terapia avansată a insuficienței cardiace, inclusiv defibrilatoarele cardioverter implantabile de prevenție primară, este adecvată la pacienții cu cardiomiopatie. Pacienții cu distrofie musculară Becker cu insuficiență cardiacă avansată pot fi supuși unui transplant cardiac, cu rezultate așteptate similare cu cele pentru cohortele

de distrofie non-musculară de pacienți de vârstă egală cu cardiomiopatie dilatativă. Nu se știe dacă purtătorii beneficiază de terapia de reducere a sarcinii post-încărcare, dar un astfel de tratament ar părea rezonabil bazat pe mecanisme comune. Odată ce insuficiența cardiacă este stabilită, este indicată terapia convențională. Transplantul cardiac a fost, de asemenea, raportat la purtători.

Distrofii miotonice

Genetica. Distrofiile miotonice sunt tulburări autozomale dominante caracterizate prin miotonie, care este o relaxare musculară întârziată după contracție, slăbiciune și atrofie a mușchilor scheletici și manifestări sistemice incluzând anomalii endocrine, cataractă, tulburări cognitive și implicare cardiacă (Fig. 87-4). Două mutații distincte sunt responsabile pentru distrofiile miotonice. În distrofia miotonică de tip 1, mutația este o repetare trinucleotidă citozină-timină-guanină (CTG) amplificată găsită pe cromozomul 19. În timp ce pacienții neafecțați au 5 până la 37 de copii ale repetății, pacienții cu distrofie miotonică au între 50 și câteva mii de repetări. Există o corelație directă între un număr tot mai mare de repetări CTG și vârsta mai timpurie la debut și creșterea severității implicării neuromusculare. Implicarea cardiacă, inclusiv boala de conducere și aritmiile, se corelează, de asemenea, cu durata expansiunii repetate (Fig. 87-5). Este tipic ca repetarea CTG să se extindă pe măsură ce este transmisă de la părinți la urmași, ceea ce duce la agravarea manifestărilor clinice caracteristice în generațiile ulterioare, numită anticipare.

Distrofia miotonică de tip 2, numită și miopatie miotonică proximală, are în general o afectare mai puțin severă a mușchilor scheletici și a inimii decât în cazul tipului 1. Atât prezentarea congenitală, cât și afectarea cognitivă lipsesc la distrofia miotonică de tip 2 — de obicei, cele mai grav implicate subgrupuri ale pacienților de tip 1. Mutația genetică responsabilă pentru distrofia miotonică de tip 2 este o expansiune repetată tetranucleotidică, citozină-citozină-timină-guanină (CCTG), găsită pe cromozomul 3. S-a raportat contracția intergenerațională a expansiunii repetate și nu există o relație aparentă între gradul de expansiune și severitatea clinică.

Mecanismul molecular prin care ambele distrofii miotonice își exercită prezentările fenotipice similare este de efectele toxice ale expansiunii ARN-ului mutant mare asupra proteinelor de legare a ARN-ului nuclear.⁸ Un studiu recent sugerează că patologia cardiacă atât în distrofia miotonică de tip 1 cât și de tip 2 este legată de joncțiunea gap (GJA1) și de supraexpresia proteinei (c8AcNA66).

Prezentare clinică

Distrofiile miotonice sunt cele mai frecvente tulburări neuromusculare moștenite la pacienții care se prezintă ca adulți. Până de curând, studiile nu au diferențiat genetic distrofia miotonică tipurile 1 și 2, astfel încât caracteristicile clinice descrise sunt probabil pentru un grup mixt de astfel de tulburări. Tipul 1 este semnificativ mai frecvent decât tipul 2, cu excepția, posibil, în anumite zone din nordul Europei. Incidența globală a distrofiei

miotonice de tip 1 a fost estimată la 1 la 8000, deși este mai mare la anumite populații, cum ar fi

FIGURA 87-4 Pacientul a fost un bărbat de 54 de ani cu distrofie miotonică tip 1. Caracteristicile tipice de chelie, fața subțire și atrofia musculară distală sunt evidente.

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

FIGURA 87-5 Relația dintre intervalul PR pe ECG și vârsta și expansiunea secvenței repetate CTG la 342 de pacienți cu distrofie miotonică tip 1. Există o relație directă între vârstă și expansiunea secvenței repetate CTG și severitatea bolii de conducere cardiacă, cuantificată prin intervalul PR. Relația sugerează că implicarea cardiacă în distrofia miotonică de tip 1 este un proces degenerativ dependent de timp, cu rata de progresie modulată de amploarea expansiunii repetate CTG. (Din Groh WJ, Lowe MR, Zipes DP: Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat length. J Cardiovasc Electrophysiol 13:444, 2002.)

FIGURA 87-7 Miotonia Grip în distrofia miotonică. Pacientul nu poate deschide complet mâna (A) după ce a exercitat o prindere (B).

CTL

DM

MBNL1

Pre-miR-1

=CMBNL1 LIN28

Pre-miR-1

<3CIJG.

LIN28

(MBNL1 Dicer

Dicer

§ MBNL1

o

S MBNL1

miR-1

U-pre-miR-1

uuu—:—'

MBNL1

o MBNL1

RISC

Dicer

CACNA1C

GJA1

CALMODULIN

IGF și IGFR1

MEF2A

A etc. B

•4CACNA1C —► Aritmie cardiacă? ◄ GJA1 —► Defecte de conducere? CALMODULIN?

IGF și IGFR1?

MEF2A?

etc.

FIGURA 87-6 Model al modificării microARN-1 (miR-1) în distrofiile miotonice. A, proteina 1 de tip Muscleblind-like (MBNL1) și omologul A proteinei lin-28 (LIN28) concurează pentru legarea la bucla pre-miR-1. În prezența MBNL1, procesarea pre-miR-1 în miR-1 matur este favorizată și are ca rezultat expresia reglată a țintelor miR-1. B, La persoanele cu distrofie miotonică, sechestrarea MBNL1 prin repetarea CUG extinsă (tip 1) sau CCUG (tip 2) permite LIN28 sau LIN28B să se lege de pre-miR-1, ceea ce promovează uridilarea sa prin uridililtransferaza terminală-4 (TUT4). Pre-miR-1 uridilat este rezistent la clivajul Dicer, ceea ce are ca rezultat cantități mai mici de miR-1 și niveluri crescute ale țintelor sale, alfa-1 conexină 43 (GJA1) și canalul de calciu de tip L al subunității alfa-1C (CACNA1C). CTL = control; DM = distrofie miotonică; IGF = factor de creștere asemănător insulinei; IFGR1 = receptorul 1 al factorului de creștere asemănător insulinei; MEF2A = factor de amplificare a miocitelor 2A. (De la Rau F, Freyermuth F, Fugier C și colab.: Reglarea greșită a procesării miR-1 este asociată cu defecte cardiace în distrofia miotonică. Nature Struct Mol Biol 18:840, 2011.)

Cataracta subcapsulară este frecvent observată. În general, simptomele cardiace apar după debutul slăbiciunii musculare scheletice dar pot fi manifestarea inițială a bolii.

Distrofia miotonică de tip 2 se manifestă, de asemenea, cu miotonie, slăbiciune musculară, cataractă și anomalii endocrine, ca și în cazul tipului 1. Vârsta la debutul simptomelor este de obicei mai în vârstă în distrofia miotonică de tip 2.

Manifestări cardiovasculare

Patologia cardiacă în distrofiile miotonice implică degenerare, fibroză și infiltrare grasă care vizează preferabil țesutul de conducere specializat, inclusiv nodul sinusal, nodul atrioventricular și sistemul His-Purkinje (Fig. 87-8). Modificări degenerative sunt observate în țesutul atrial și ventricular de lucru, dar doar rareori progresează la o cardiomiopatie dilatativă simptomatică. Nu este clar dacă există diferențe în patologia cardiacă observată între distrofia miotonică tip 1 și 2. Pacienții cu tip 2 demonstrează de obicei implicarea cardiacă mai târziu în viață sau deloc. Manifestările cardiace primare ale distrofiilor miotonice sunt aritmiile.

Electrocardiografie

Majoritatea pacienților adulți cu distrofie miotonică de tip 1 prezintă anomalii electrocardiografice. Într-o populație miotonică mare, neselectată din SUA, modele electrocardiografice anormale au fost observate la 65% dintre pacienți.¹⁰ Anomaliile au inclus bloc atrioventricular de gradul I la 42%, bloc de ramură dreaptă la 3%, bloc de ramură stângă la 4% și întârziere nespecifică a conducerii intraventriculare la 12%. Undele Q care nu sunt asociate cu un infarct miocardic cunoscut sunt frecvente. Anomaliile electrocardiografice sunt mai puțin frecvente la pacienții mai tineri. Boala de conducere se agravează odată cu înaintarea în vârstă (Fig. 87-9).

Anomaliile electrocardiografice sunt mai puțin frecvente în distrofia miotonică de tip 2, care apar la aproximativ 20% dintre pacienții de vârstă mijlocie.

Canadienii francezi și mai mici până la inexistente în alte populații, cum ar fi negrii africani. Vârsta la debutul simptomelor și diagnosticul este în medie de 20 până la 25 de ani. O prezentare congenitală este observată la pacienții afectați sever cu distrofie miotonică tip 1. Manifestările precoce frecvente sunt legate de slăbiciune a mușchilor feței, gâtului și extremităților distale. La examinare, miotonia poate fi demonstrată în priză, grupa musculară tenară și limbă (Fig. 87-7). Diagnosticul atunci când pacientul este asimptomatic este posibil folosind electromiografie și teste genetice. Slăbiciunea musculară este progresivă.

Ecocardiografie și alte modalități imagistice

La pacienții cu distrofie miotonică de tip 1 au fost raportate disfuncții sistolice și diastolice ale ventriculului stâng, hipertrofie ventriculară stângă, prolaps de valvă mitrală, anomalii ale mișcării peretelui regional și dilatație atrială stângă la rate moderate¹¹. Hipertrofia

ventriculară stângă și dilatarea ventriculară au fost raportate în distrofia miotonică de tip 2. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă poate fi mai sensibilă decât ecocardiografia pentru detectarea precoce a implicării cardiace.

FIGURA 87-8 Caracteristici histopatologice ale fasciculului atrioventricular în distrofia miotonică. A, Infiltrare grasă într-un specimen de la un bărbat de 57 de ani. B, Fibroză de înlocuire focală și atrofie la un specimen de la o femeie de 48 de ani. Săgețile delimitează dimensiunea și forma așteptate ale fasciculului atrioventricular ramificat. (A, colorație tricrom Masson, x90; B, colorație hematoxilină-eozină, x90.) LBB = ramura stângă a fasciculului; RBB = ramură dreaptă a fasciculului. (De la Nguyen HH, Wolfe JTIII, Holmes DR Jr, Edwards WD: Patologia sistemului de conducere cardiacă în distrofia miotonică: un studiu a 12 cazuri. J Am Coll Cardiol 11:662, 1988.)

Aritmii

Pacienții cu distrofie miotonică de tip 1 prezintă o gamă largă de aritmii. La studiul electrofiziologic cardiac, cea mai frecventă anomalie găsită este un interval His-ventricular (HV) prelungit. Boala sistemului de conducere poate evolua spre bloc atrioventricular simptomatic și necesită implantarea stimulatorului cardiac. Prevalența stimulării cardiace

permanente la pacienții cu distrofie miotonică de tip 1 variază foarte mult între studiile bazate pe modelele de trimitere și indicațiile utilizate pentru implant. Ghidurile de practică actualizate au recunoscut că anomaliile de conducere asimptomatice în bolile neuromusculare, cum ar fi distrofia miotonică, pot justifica o atenție specială pentru stimulare.¹²

Aritmiile atriale, în primul rând fibrilația atrială și flutterul atrial (vezi capitolul 38), sunt cele mai frecvente aritmii observate.¹⁰ Poate apărea tahicardia ventriculară. Pacienții cu distrofie miotonică de tip 1 sunt expuși riscului de apariție a tahicardiei ventriculare ca o consecință a reintrării în sistemul de conducere distal bolnav, caracterizat prin reintrare în ramuri și tahicardie interfasciculară de reintrare (Fig. 87-10). Terapia cu fascicul drept sau ablația cu radiofrecvență fasciculară poate fi curativă.

Până la o treime din decesele din distrofia miotonică de tip 1 sunt bruște; probabil, majoritatea se datorează aritmiilor.¹⁰ Entitatea morții subite este a doua după insuficiența respiratorie ca cauză a decesului. Mecanismele care duc la moarte subită nu sunt clare. Boala de conducere distală care produce bloc atrioventricular poate duce la lipsa unui ritm de evacuare adecvat și fibrilație ventriculară mediată de asistolă sau bradicardie. Moartea subită poate apărea în distrofia miotonică de tip 1, în ciuda stimulării, implicând aritmii ventriculare. Cauzele non-aritmice ale morții subite, probabil probleme respiratorii acute, joacă un rol.

Au fost raportate aritmii și moarte subită în distrofia miotonică de tip 2, dar par a fi mai rare decât în tipul 1.

Tratament și prognostic

Neurologii recunosc riscul pentru probleme cardiace în distrofiile miotonice și se vor referi la cardiologie. Manifestările cardiace apar în ambele tipuri de distrofie miotonică 1 și 2 și, prin urmare, evaluarea diagnostică și terapia trebuie făcute în ambele. Boala cardiacă este observată la o vârstă mai fragedă în distrofia miotonică de tip 1 comparativ cu tipul 2. Ecocardiografia sau alte modalități imagistice pot determina dacă sunt prezente anomalii structurale. Imagistica cardiacă la adulți ar trebui făcută la diagnostic sau cu noi simptome. Dacă nu se observă anomalii semnificative, este necesară repetarea evaluării la fiecare 3 până la 5 ani. La pacientul cu cardiomiopatie dilatată, terapia standard, inclusiv inhibitori ECA și beta-blocante, a îmbunătățit simptomele. Nu există date despre rolul inhibitorilor ECA sau al beta-blocantelor în prevenirea dezvoltării unei cardiomiopatii în distrofia miotonică. Pacienții care prezintă simptome care indică aritmii, cum ar fi sincopa și palpitațiile, trebuie supuși unei evaluări, care include adesea un studiu electrofiziologic cardiac, pentru a determina o tulburare cauzală de bază. Electrocardiogramele anuale (ECG) sunt recomandate la pacienții asimptomatici. Rolul și intervalul pentru monitorizarea ECG ambulatorie (Holter) nu sunt clare (vezi capitolul 34). Anomaliile electrocardiografice semnificative sau progresive, în ciuda lipsei de simptome, sunt o indicație de luare în considerare pentru stimularea profilactică.¹² Prezența anomaliilor severe de conducere electrocardiografică și a aritmiilor atriale au fost factori de risc independenți pentru

moartea subită.¹⁰ Strategia de stimulare atunci când intervalul HV este mai mare sau egal cu 70 de milisecunde într-un studiu de moarte subită electrofiziologică cu implant cardiac scăzut.³ cardioverter-defibrilatoarele pot fi o terapie profilactică mai adecvată decât stimulatoarele cardiace.¹⁴ Anumite familii pot fi mai predispuse la manifestări de aritmie ale distrofiei miotonice. Anestezia la pacienții cu distrofie miotonică crește atât riscul de insuficiență respiratorie, cât și aritmii. Monitorizarea atentă în perioada perioperatorie este obligatorie. Anestezia monitorizată în timpul implanturilor de dispozitiv cardiac trebuie efectuată sub îngrijirea unui anestezist.

La pacienții care prezintă tahicardie complexă larg, trebuie efectuat un studiu electrofiziologic cardiac cu o evaluare specială a tahicardiei de reintrare a ramurilor. Defibrilatoarele cardioverter implantabile sunt din ce în ce mai utilizate la pacienții cu distrofii miotonice.

Cursul anomaliilor neuromusculare în distrofiile miotonice este variabil. Insuficiența respiratorie din disfuncția musculară progresivă este cea mai frecventă cauză de deces. Unii pacienți, totuși, sunt limitați doar minim de slăbiciune până la vârsta de 60 până la 70 de ani. Moartea subită poate reduce supraviețuirea la pacienții cu distrofii miotonice, inclusiv la cei minim simptomatici din starea neuromusculară. Deciziile cu privire la dispozitivele cardiace profilactice trebuie luate ținând cont de toate aspectele legate de îngrijirea pacientului mioton.

Distrofia musculară Emery-Dreifuss și tulburări asociate

Genetica și patologia cardiacă. Distrofia musculară Emery-Dreifuss este o afecțiune moștenită rară, în care simptomele mușchilor scheletici sunt adesea ușoare, dar cu afectare cardiacă care este atât frecventă, cât și gravă. Boala este moștenită în mod clasic într-un mod recesiv legat de X, dar există eterogenitate cu familiile care se potrivesc unui model de moștenire dominantă, autosomal dominant și autosomal recesiv legat de X. Gena responsabilă pentru distrofia musculară Emery-Dreifuss legată de X, STA, codifică o proteină membranară nucleară numită emerina. Mutațiile genelor găsite pe cromozomul 1 care codifică alte două proteine membranare nucleare, laminele A și C, au fost identificate ca fiind responsabile pentru o varietate de alte tulburări cu o expresie fenotipică similară cu distrofia musculară Emery-Dreifuss legată de X. Tulburările includ distrofia musculară autosomal dominantă și recesivă Emery-Dreifuss, cardiomiopatie dilatată autosomal dominantă cu boală de conducere, autosomal dominantă

distrofia musculară a centurii membrelor cu boală de conducere și lipodistrofie cu anomalii cardiace asociate.¹⁵

Proteinele membranei nucleare, cum ar fi emerina și laminele A și C oferă suport structural pentru nucleu și interacționează cu proteinele citoscheletice ale celulei. Mutațiile din regiunile cozii ale laminelor A și C sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de distrofie musculară Emery-Dreifuss autosomal dominantă, cu un fenotip de implicare atât a mușchilor cardiaci, cât și scheletici. Mutațiile în domeniul tijei al genei lamin A/C cauzează

în primul rând boli cardiace izolate, inclusiv cardiomiopatie dilatată, degenerarea sistemului de conducere și aritmii atriale și ventriculare.

Prezentare clinică

Distrofia musculară Emery-Dreifuss este caracterizată printr-o triadă de contracturi precoce ale cotului, tendonului lui Ahile și mușchilor cervicali posteriori; slăbiciune musculară care progresează lent și atrofie, în principal în mușchii humeroperoneali; și implicarea cardiacă (fig. 87-11). Tulburarea a fost etichetată „distrofie musculară benignă legată de X” pentru a diferenția slăbiciunea musculară lent progresivă de cea a distrofiei musculare Duchenne. În moștenirea autosomal dominantă și recesivă a distrofiei musculare Emery-Dreifuss, se observă în mod obișnuit o expresie fenotipică și penetranță mai variabile. O mutație a genei lamin A/C este, de asemenea, responsabilă pentru o lipodistrofie parțială familială moștenită autosomal dominant, caracterizată prin pierderi marcate de grăsime subcutanată, diabet, hipertrigliceridemie și anomalii cardiace.

Manifestări cardiovasculare

Aritmiile și cardiomiopatia dilatativă sunt manifestarea majoră a bolii cardiace în distrofia musculară Emery-Dreifuss și tulburările asociate acesteia. În distrofia musculară Emery-Dreifuss recesivă legată de X sunt frecvente anomalii în generarea și conducerea impulsurilor. ECG-urile sunt anormale la vârsta de 20 până la 30 de ani, prezentând de obicei bloc atrioventricular de gradul I. Atriile par să fie implicate mai devreme decât ventriculii, cu fibrilație atrială și flutter atrial sau, mai clasic, cu stagnare atrială permanentă și bradicardie joncțională. Anomalii în generarea sau conducerea impulsului sunt prezente la aproape toți pacienții până la vârsta de 35 până la 40 de ani, iar cerințele de stimulare sunt tipice. Apar aritmii ventriculare, inclusiv tahicardie ventriculară susținută și fibrilație ventriculară. Se observă moarte subită, probabil cardiacă, înainte de vârsta de 50 de ani. Se folosesc cardioverter-defibrilatoare implantabile profilactice.¹⁶ Femeile purtătoare de distrofie musculară Emery-Dreifuss recesivă legată de X nu prezintă afecțiuni ale mușchilor scheletici, dar dobândesc boli cardiace tardive, inclusiv anomalii de conducere și poate apărea moartea subită. Deși aritmiile sunt cea mai frecventă prezentare a implicării cardiace în distrofia musculară Emery-Dreifuss recesivă legată de X, rareori se poate dezvolta o cardiomiopatie dilatată. Cardiomiopatia dilatativă este mai frecventă la pacienții la care supraviețuirea a fost îmbunătățită prin implantarea unui dispozitiv cardiac. Atât probele de autopsie, cât și de biopsie endomiocardică au arătat fibroză cardiacă.

Pacienții cu tulburări cauzate de mutațiile laminei A și C prezintă, de obicei, la vârsta de 20 până la 40 de ani, boală de conducere cardiacă, fibrilație atrială și cardiomiopatie dilatată. Boala mușchilor scheletici este de obicei subclinică sau absentă. A fost descrisă evoluția unei cardiomiopatii în măsura în care este necesar transplantul de inimă. La acei pacienți cu cardiomiopatie dilatată apare moartea subită. Stimularea este adesea necesară pentru blocul cardiac simptomatic. Cardioverter-defibrilatoarele implantabile sunt dispozitivul cardiac adecvat pentru majoritatea pacienților.¹⁶

Tratament și prognostic

Pacienții trebuie monitorizați pentru dezvoltarea anomaliilor de conducere electrocardiografică și a aritmiilor. Evaluarea anuală este adecvată. Blocul atrioventricular poate apărea cu anestezie.

FIGURA 87-10 Tahicardie de reintrare de ramuri mănunchi la o femeie de 34 de ani cu distrofie miotonică tip 1 care prezintă o tahicardie cu complex larg simptomatică (sincopă recurentă). A, ECG care arată ritm sinusal și un complex QRS cu bloc de ramură stângă. B, ECG care arată o tahicardie monomorfă rapidă ușor de indus la studiu electrofiziologic, cu morfologie fascicul stâng.

Tulburări neurologice și boli cardiovasculare

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

eu

II

III

VI

a14

a15-24

a25-34

HV

SP

HV = 60

FIGURA 87-10, continuare C, Înregistrări în timpul studiului electrofiziologic, inclusiv ECG de suprafață (derivații I, II, III, V1) și ECG intracardiac. O tahicardie ventriculară monomorfă este indusă cu disocierea atrial-ventriculară (AV) și asocierea His, în concordanță cu tahicardia de reintrare a fasciculului. H = înregistrarea lui; HRA =

atriul drept înalt; HV = RV; RV = ventricul drept; a14 = HRA; a15-24 = His proximal; a25-34 = His distal.

S-a observat moarte subită chiar și la pacienții cu stimulatoare cardiace. Plasarea profilactică a unui cardioverter-defibrilator implantabil este recomandată la pacienții cu distrofie musculară Emery-Dreifuss și afecțiunile asociate acesteia, dacă este prezentă o boală de conducere electrocardiografică semnificativă și se ia în considerare stimularea.^{15,16} Dacă defibrilatoarele-cardioverter implantabile ar trebui luate în considerare numai într-un anumit subgrup de pacienți sau la toți pacienții cu boală de conducere cardiomiopatie semnificativă sau nu este clar. Într-o serie europeană de observație mare, factorii de risc pentru moarte subită și terapia cu defibrilator cardioverter implantabil adecvat au inclus tahicardia ventriculară nesustținută, fracția de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 45% la prezentare, sexul masculin și mutațiile nonmissense ale laminului A sau C. Pacienții cu disfuncție ventriculară stângă ar trebui să beneficieze de terapie farmacologică, dar datele despre această problemă sunt limitate. S-a raportat un transplant de inimă cu succes. Femeile purtătoare de distrofie musculară Emery-Dreifuss recesivă legată de X dezvoltă boală de conducere, iar monitorizarea electrocardiografică de rutină este adecvată.

Distrofii musculare ale membrelor

Genetica. Distrofiile musculare ale brâului membrelor sunt un grup de afecțiuni cu o distribuție a slăbiciunii membrelor-umăr și centurii pelvine, dar cu moștenire și cauze genetice eterogene. Genele implicate le includ pe cele care codifică glicoproteinele asociate distrofinei, proteinele sarcomerice, proteinele sarcolemă, proteinele membranei nucleare și enzimele celulare. O distrofie musculară autosomal dominantă a centurii membrelor (subtipul 1B) cu o prevalență ridicată a aritmiilor și o cardiomiopatie dilatată tardivă este cauzată de mutații care codifică lamina A/C, ca în distrofia musculară Emery-Dreifuss.

O distrofie musculară autosomal recesivă sau sporadică asociată cu o cardiomiopatie dilatativă progresivă este cauzată de mutații care afectează funcția complexului distrofină-glicoproteină, inclusiv proteinele asociate cu sarcoglican și fukutin (subtipurile 2C până la 2F și respectiv 2I). Complexul sarcoglicanilor cu glicoproteinele asociate distrofinei pentru a contracara stresul mecanic asociat cu contracția. Proteinele legate de fukutin afectează glicozilarea unei glicoproteine asociate cu distrofină. O distrofie musculară autozomal recesivă a centurii membrelor asociată cu un debut variabil al unei cardiomiopatii dilatative este cauzată de o mutație a unei proteine de reparare a sarcolemului numită disferlină (subtipul 2B). Alte subtipuri de distrofie musculară a membrelor nu sunt asociate în mod obișnuit cu anomalii cardiace sau de aritmie.

Prezentare clinică

Debutul slăbiciunii musculare este variabil, dar apare de obicei înainte de vârsta de 30 de ani. Tulburările recesive tind să provoace slăbiciune mai precoce și mai severă decât tulburările dominante. Nivelurile creatin kinazei sunt moderat crescute. Pacienții prezintă în mod obișnuit plângeri de dificultăți de mers sau alergare secundare implicării centurii pelvine. Pe măsură ce boala progresează, apare implicarea mușchilor umărului și apoi a mușchilor mai distali, cu economisirea implicării faciale. Se poate produce o evoluție lentă către dizabilitate și deces.

Manifestări cardiovasculare

Ca și în cazul multor caracteristici ale distrofiilor musculare ale centurii membrelor, eterogenitatea în prezența și gradul de implicare cardiacă este obișnuită.

Distrofiile musculare de tip 2C până la 2F, denumite sarcogliconopatii, se manifestă cu o cardiomiopatie dilatativă.¹⁸ Anomaliile cardiace sunt detectate la majoritatea pacienților, cu o proporție mai mică simptomatică. Cardiomiopatia este cea mai frecventă în subtipul 2E și mai puțin frecventă în subtipul 2D. ECG-urile arată anomalii similare ca în distrofia musculară Duchenne și Becker

inclusiv o undă R crescută în V1 și unde Q laterale. Imagistica poate arăta o cardiomiopatie dilatativă progresivă. Poate să apară o cardiomiopatie severă, inclusiv prezentarea cu insuficiență cardiacă în copilărie. A fost raportată moarte subită asociată cu cardiomiopatie. Distrofia musculară a centurii membrelor de tip 2I, cauzată de mutații ale proteinelor legate de fukutin, este asociată cu o cardiomiopatie dilatativă. Mutația este, de asemenea, responsabilă pentru o formă de distrofie musculară congenitală. Vârsta la debutul bolii și severitatea implicării mușchilor scheletici sunt variabile, simptomele apărând la unii pacienți în timpul copilăriei, dar dezvoltându-se mai de obicei după vârsta de 20 de ani. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu distrofie musculară a centurii membrelor tip 2I prezintă afectare cardiacă (fig. 87-12). Afectarea cardiacă a fost raportată ca fiind mai frecventă la bărbați. Constatările cardiace includ anomalii ale mișcării peretelui regional sau o cardiomiopatie dilatată și insuficiență cardiacă. Poate apărea insuficiență cardiacă avansată. Boala de conducere nu apare separat de afectarea structurală cardiacă. Distrofia musculară a centurii membrelor tip 2B, denumită disferlinopatie, a fost asociată cu o creștere a fibrozei miocardice la imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă și variabil cu o cardiomiopatie dilatată.

Distrofia musculară autozomal dominantă tip 1B este cauzată de mutații ale genei care codifică laminele A și C cu un fenotip clinic similar cu distrofia musculară Emery-Dreifuss. Implicarea mușchilor scheletici este ușoară, cu afectare cardiacă atât frecventă, cât și severă. Blocul atrioventricular se dezvoltă la vârsta mijlocie timpurie, necesitând adesea stimularea. Moartea subită este observată chiar și la pacienții cu stimulatoare cardiace. Poate apărea o cardiomiopatie dilatată progresivă, de obicei după dezvoltarea bolii de conducere.

Tratament și prognostic

Datorită naturii eterogene a distrofiei musculare ale membrelor, recomandări specifice pentru evaluarea cardiacă de rutină și

terapia se bazează pe tipul bolii. La pacienții și familiile cu tipuri de centură a membrelor care se manifestă cu afectare cardiacă, este indicată evaluarea disfuncției ventriculare, a bolii de conducere și a aritmiilor. Pacienții cu cardiomiopatii dilatate răspund la tratamentul standard al insuficienței cardiace. S-a raportat transplant de inimă. Plasarea profilactică a unui cardioverterdefibrilator implantabil în locul unui stimulator cardiac a fost recomandată la pacienții cu mutații ale laminei A și C după observarea bolii de conducere. Într-o serie europeană de observație mare, factorii de risc pentru moartea subită și terapia adecvată cu defibrilator cardioverter implantabil au inclus tahicardia ventriculară nesuținută, fracția de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 45% la prezentare, sexul masculin și mutațiile non-missense ale laminei A sau C.¹⁶

Distrofia musculară facioscapulohumerală

Genetica. Distrofia musculară facioscapulohumerală este a treia cea mai frecventă distrofie musculară după cele Duchenne și cele miotonice. Este o tulburare de moștenire autozomal dominantă în care mutația genetică primară are loc la locusul cromozomial 4q35, cu o contracție a unei secvențe repetate D4Z4. Secvența repetată este necesară pentru a suprima transcripția genelor adiacente și contracția acestora are ca rezultat o expresie inadecvată a proteinei. A fost raportată eterogenitate genetică cu o a doua mutație.

Prezentare clinică

Slăbiciunea musculară tinde să urmeze un curs lent progresiv, dar variabil. Pacientul prezintă inițial slăbiciune musculară facială și/sau scapulară, care evoluează până la implicarea musculaturii pelvine.

Manifestări cardiovasculare

Implicarea cardiacă în distrofia musculară facioscapulohumerală este raportată, dar nu constituie o problemă la fel de semnificativă în prevalență sau severitate ca în alte distrofii musculare. În unele serii, nu au fost găsite dovezi de anomalii cardiace. Alte serii au raportat o tendință spre aritmii în principal de origine atrială, cu anomalii de conducere atrioventriculară mai puțin frecvente.¹⁹

Tratament și prognostic

Deoarece implicarea cardiacă clinică semnificativă este rară în distrofia musculară facioscapulohumerală, recomandările specifice de monitorizare sau tratament nu sunt bine definite. Au fost recomandate ECG anuale.

FRIEDREICH ATAXIA

Genetica. Ataxia Friedreich este o boală degenerativă spinocerebeloasă cu moștenire autosomal recesivă, caracterizată clinic prin ataxie a membrelor și trunchiului, disartrie,

pierderea reflexelor tendinoase profunde, anomalii senzoriale, deformări ale scheletului, diabet zaharat și afectare cardiacă. 20 guanina-adenina-adenina (GAA), într-un intron al unei gene care codifică o proteină mitocondrială de 210 aminoacizi numită frataxină. Pierderea frataxinei afectează homeostazia fierului mitocondrial, făcând celula susceptibilă la stresul oxidativ (Fig. 87-13). ARN-ul mesager pentru frataxină este foarte exprimat în inimă. Probele de biopsie endomiocardică au arătat o funcție deficitară în subunitățile complexului respirator mitocondrial și în aconitaza, o proteină fier-sulf implicată în homeostazia fierului. Examenul histopatologic a evidențiat hipertrofie și degenerare a miocitelor, fibroză interstițială, necroză musculară activă, nuclei pleomorfi bizare și depuneri periodice de acid Schiff pozitiv atât în arterele coronare mari, cât și în cele mici. Au fost observate, de asemenea, degenerare și fibroză la nivelul nervilor și ganglionilor cardiaci și a sistemului de conducere. Au fost raportate depuneri de săruri de calciu și fier.

O vârstă mai devreme la debutul simptomelor, creșterea severității simptomelor neurologice și agravarea hipertrofiei ventriculare stângi sunt observate la pacienții la care testele genetice arată o expansiune mai mare a repetiției GAA.

©G clustere Fe-S

® Fe²⁺

@ Fe³⁺

FIGURA 87-13 Funcții postulate ale frataxinei (FXN). 1. Frataxin este un însoțitor general de fier, care furnizează Fe²⁺ ferochelatazei (FCH) pentru biosinteza hemului, biogeneza clusterelor mitocondriale de fier-sulf (Fe-S) și menținerea clusterului Fe-S de aconitază mitocondrială (AC). 2. Frataxina poate avea o interacțiune directă cu complexe lanțului respirator (IV). 3. Frataxina previne stresul oxidativ și protejează proteinele mitocondriale și ADN-ul mitocondrial (mtDNA) de Fe²⁺ liber. Previne reacția Fenton prin conversia Fe²⁺ în Fe³⁺, prevenind astfel formarea radicalilor hidroxil. ADP = adenzin difosfat; ATP = adenzin trifosfat; cytc = citocrom c; e⁻ = electron; Isc = cluster fier-sulf; Nfs = omologul de fixare a azotului; Q = coenzima Q (ubichinonă); SOD = superoxid dismutază. (Din Pandolfo M: Friedreich ataxia. Arch Neurol 65:1296, 2008.)

FIGURA 87-14 Cardiomiopatie hipertrofică la un bărbat de 28 de ani cu ataxie Friedreich. Această ecocardiogramă bidimensională (vedere parasternală cu două camere) arată un sept ventricular (VS) îngroșat și un atriu stâng (LA) dilatat. LV = ventriculul stâng.

Prezentare clinică

Ataxia Friedreich este cea mai frecventă boală degenerativă spinocerebeloasă moștenită. Simptomele neurologice se manifestă de obicei în jurul pubertății și aproape întotdeauna înainte de vârsta de 25 de ani. Pierderea progresivă a funcției neuromusculare, cu pacientul în scaunul cu roțile la 10 până la 20 de ani de la debutul simptomelor, este cursul obișnuit. Simptomele neurologice preced simptomele cardiace în majoritatea cazurilor, dar nu în toate.

Manifestări cardiovasculare

Ataxia Friedreich este asociată cu o cardiomiopatie hipertrofică concentrică (fig. 87-14). Hipertrofia septală asimetrică este rară, dar a fost raportată. S-a observat un gradient de flux ventricular stâng. Prevalența hipertrofiei crește în special odată cu o vârstă mai mică la diagnostic și, de asemenea, cu creșterea expansiunii trinucleotidelor GAA. Aproximativ 70% dintre pacienți prezintă anomalii la studiile imagistice.²⁰ Hipertrofia ventriculară stângă nu este întotdeauna prezentă pe ECG, în ciuda dovezilor ecocardiografice. Inversuniile undei T larg răspândite sunt frecvente (Fig. 87-15). Pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă fără disfuncție sistolică de obicei nu prezintă simptome cardiace. Aproximativ 10% dintre pacienți dezvoltă disfuncție sistolică ventriculară stângă cu o fracție de ejeție mai mică de 50%.²⁰ A fost raportată prezentarea cu o cardiomiopatie dilatativă (Fig. 87-16). Cardiomiopatia dilatată apare ca o tranziție de la cardiomiopatia hipertrofică. Poate fi prezentă o cardiomiopatie dilatativă severă cu insuficiență cardiacă progresivă.²¹

Aritmiile sunt mai puțin frecvente decât ar fi de așteptat, având în vedere prevalența ridicată a hipertrofiei cardiace. Aritmiile atriale, inclusiv fibrilația atrială și flutterul, sunt asociate cu progresia către o cardiomiopatie dilatativă. S-a observat tahicardie ventriculară, din nou în cadrul unei cardiomiopatii dilatate. Cardiomiopatia hipertrofică a ataxiei Friedreich nu este asociată cu aritmii ventriculare grave, așa cum se observă în celelalte tipuri de cardiomiopatii hipertrofice ereditare. Dereglarea fibrelor miocardice nu este frecvent observată în cardiomiopatia hipertrofică a ataxiei Friedreich. S-a raportat moarte subită, dar un mecanism nu a fost bine caracterizat.

Tratament și prognostic

Idebenona, un captator de radicali liberi, are o eficacitate modestă, dar variabilă pentru scăderea hipertrofiei ventriculare stângi în ataxia Friedreich.²² Idebenona nu îmbunătățește funcția sistolică a ventriculului stâng. Nu este clar dacă îmbunătățirea modestă a parametrilor imagistici cardiace duce la o modificare a cursului clinic cardiovascular. Idebenona nu îmbunătățește rezultatele neurologice.

La majoritatea pacienților cu ataxie Friedreich, disfuncția neurologică este progresivă. Moartea cardiacă apare la cei cu cardiomiopatie dilatativă. Insuficiența cardiacă este cea mai frecventă cauză de deces.²¹

Aritmiile complică decesele cu insuficiență cardiacă la o treime dintre pacienți. Disfuncția respiratorie este a doua cea mai frecventă cauză de deces. Moartea din cauza insuficienței cardiace apare mai devreme decât moartea respiratorie, de obicei înainte de vârsta de 30 de ani. Rolul terapiei farmacologice sau cu defibrilator în ataxia Friedreich și cardiomiopatia dilatativă nu a fost evaluat, dar o astfel de terapie convențională trebuie luată în considerare cu fermitate până când este disponibil un tratament de modificare a bolii.²³

BOLI NEUROMUSCULARE MAI MAI FRECUENTE ASOCIATE CU MANIFESTĂRI CARDIACE

Paralizele periodice

Genetica și prezentare clinică. Paraliziile periodice primare sunt tulburări rare, nedistrofice, ale moștenirii autosomal dominante rezultate din anomalii ale genelor canalelor ionice.²⁴ Ele pot fi clasificate în paralizii periodice hipokaliemice și hiperkaliemice și sindrom Andersen-Tawil (QT 7 lung) (vezi capitolul 33). În plus, paralizia periodică hipokaliemică dobândită poate complica tireotoxicoza, în special la bărbații de origine asiatică. Toți pacienții prezintă atacuri episodice de paralizie flască precipitate de stimuli variabili de mediu, inclusiv frig și efort, sau cu repaus după efort. O miopatie fixată cu debut tardiv poate apărea în paraliziile periodice hipokaliemice și hiperkaliemice.

Paralizia periodică hipokaliemică se caracterizează prin atacuri episodice de slăbiciune exacerbate de încărcarea de carbohidrați sau care apar în timpul repausului după efort și este asociată cu scăderea nivelului de potasiu seric la debut. Penetranța este aproape completă la bărbați și 50% la femei. Este cauzată de mutații punctuale în subunitatea alfa-1 a canalului de calciu sensibil la dihidropiridină (CACNA1S) sau în subunitatea alfa a canalului de sodiu al mușchilor scheletici (SCN4A). Aproximativ 20% din cazuri sunt de cauză genetică incertă. O treime din cazurile de paralizie periodică hipokaliemică tirotoxică sunt cauzate de mutații ale unui canal de potasiu redresator către interior, Kir2.6, care este reglat de hormonul tiroidian.

Paralizia periodică hiperkaliemică se manifestă și prin slăbiciune episodică, dar cu agravarea simptomelor cu suplimentarea cu potasiu

și scade cu încărcătura de carbohidrați. Se observă penetrare completă. Nivelurile de potasiu sunt de obicei ridicate, dar pot fi normale în timpul unui atac. Paralizia periodică hiperkaliemică se datorează în primul rând mutațiilor în subunitatea alfa a SCN4A. Au fost raportate multiple mutații diferite ale acestei gene care au ca rezultat o eșec de inactivare sensibilă la potasiu (câștig de funcție) în canalul de sodiu. Paralizia periodică hiperkaliemică este eterogenă genetic; o mutație SCN4A este găsită la majoritatea persoanelor afectate, dar au fost identificați și alți loci.

Sindromul Andersen-Tawil este o paralizie periodică distinctă, asociată cu trăsături fizice dismorfice de statură mică, urechi înclinate, micrognatie, hipertelorism și clinodactilie; anomaliile ECG includ un model anormal de unde QT-U și aritmii ventriculare²⁵ (Fig. 87-17). Slăbiciunea poate fi declanșată de un nivel scăzut, normal sau ridicat de potasiu. Variabilitatea fenotipică și penetranța incompletă pot complica diagnosticul pentru o

anumită familie. Mutațiile genei KCNJ2 care codifică proteina de potasiu a redresoarelor interne, Kir2.1, sunt responsabile pentru 60% din cazuri. Cauza genetică la ceilalți 40% dintre pacienți este necunoscută. Sindromului Andersen-Tawil a primit o nomenclatură lungă a sindromului QT 7.

Manifestări cardiovasculare

Paraliziile periodice sunt asociate cu aritmii ventriculare. Majoritatea aritmiilor apar în paralizia periodică hiperkaliemică și sindromul Andersen-Tawil. S-a observat tahicardie ventriculară bidirecțională fără intoxicație cu digitalică (vezi capitolele 12 și 33). Episoadele de tahicardie ventriculară bidirecțională sunt independente de atacurile de slăbiciune musculară, nu se corelează cu nivelurile de potasiu seric și se pot transforma în ritm sinusal în timpul efortului. Tahicardia este de obicei mai mică de 150 de bătăi/min și este bine tolerată. Ectopia ventriculară este frecventă.

Se poate observa un interval QT prelungit. Poate fi o prelungire episodică asociată cu slăbiciune sau hipokaliemie, sau care poate apărea ca o consecință a terapiei antiaritmice sau poate fi constantă. Sindromul Andersen-Tawil este asociat cu o prelungire modestă a intervalului QT, dar mai precis cu o undă U prelungită și proeminentă. În sindromul Andersen-Tawil se observă aritmii ventriculare, inclusiv contracții ventriculare premature, bigeminie ventriculară și tahicardie ventriculară polimorfă nesuținută, în primul rând tahicardie bidirecțională. În sindromul Andersen-Tawil s-au observat anomalii de conducere cardiacă, atipice pentru sindroamele QT lung. Torsades de pointes se observă în sindromul Andersen-Tawil, dar este mai puțin frecventă decât în celelalte sindroame QT lung. Sincopa, stopul cardiac și moartea subită au fost raportate în paraliziile periodice, mai ales în sindromul Andersen-Tawil. Factorii care prevestesc un risc crescut de aritmii care pun viața în pericol nu sunt clari.

Tratament și prognostic

Episoadele de slăbiciune răspund de obicei la măsurile care normalizează nivelurile de potasiu. Slăbiciunea în paralizia periodică hiperkaliemică poate răspunde la mexiletină. Slăbiciunea în paralizia periodică hipokaliemică poate răspunde la acetazolamidă. Tratamentul electroliților de obicei nu ameliorează aritmiile sau, dacă o face, oferă doar o îmbunătățire tranzitorie. A fost raportată o ameliorare a tahicardiei ventriculare simptomatice nesuținute asociată cu un interval QT prelungit cu terapia beta-blocante. Agenții antiaritmici de clasa 1A pot agrava slăbiciunea musculară și pot exacerba aritmiile asociate cu un interval QT prelungit. Tahicardia ventriculară bidirecțională, care nu este asociată cu un interval QT prelungit, poate să nu răspundă la terapia beta-blocante. S-a observat că amiodarona, flecainida și stimularea scad episoadele de tahicardie ventriculară în sindromul Andersen-Tawil. Utilizarea cardioverter-defibrilatoare implantabile a fost raportată în principal în sindromul Andersen-Tawil.

Tulburări mitocondriale

Genetica si prezentare clinica. Tulburările mitocondriale, numite și miopatii mitocondriale, encefalomiopatii sau tulburări ale lanțului respirator, sunt un grup eterogen de boli care rezultă din anomalii ale ADN-ului mitocondrial și ale funcției lanțului respirator.²⁶ Lista de tulburări distincte, recunoscute, este extinsă. ADN-ul mitocondrial este moștenit matern, iar unele dintre aceste tulburări sunt astfel transmise de la mamă la copiii de ambele sexe. Multe alte tulburări implică anomalii ale ADN-ului nuclear implicate în forma și funcția mitocondrială și sunt moștenite în mod autozomal sau legat de X. Pot apărea cazuri sporadice. Severitatea bolii poate varia între membrii familiei, deoarece atât ADN-ul mitocondrial mutant, cât și cel normal pot fi prezent în țesut în proporții variabile - un fenomen numit heteroplasmie. Nu este surprinzător, având în vedere funcția metabolică a mitocondriilor, că aceste tulburări se manifestă cu patologie sistemică. Țesuturile cu o sarcină respiratorie ridicată, cum ar fi creierul și mușchiul scheletic, în special extraocular, retina și mușchiul cardiac, sunt afectate în primul rând.

Tulburările mitocondriale care au manifestări cardiace se manifestă ca mai multe fenotipuri clinice. Oftalmoplegia externă cronică progresivă se caracterizează prin afectarea mușchilor extraoculari și poate implica și mușchii orofaringieni. Este în primul rând o boală sporadică. Sindromul Kearns-Sayre, un subtip de oftalmoplegie externă cronică progresivă, se caracterizează prin miopatie oculară, retinopatie pigmentară și vârsta la debut înainte de 20 de ani. Diabetul, surditatea și ataxia pot fi, de asemenea, asociate. Epilepsia mioclonică cu fibre roșii zdrențuite (MERRF) se caracterizează prin mioclonie, convulsii, ataxie, demență și slăbiciune a mușchilor scheletici. Miopatia mitocondrială cu encefalopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (MELAS) este cea mai frecventă dintre tulburările mitocondriale moștenite matern și se caracterizează prin encefalopatie, evenimente subacute asemănătoare unui accident vascular cerebral, cefalee asemănătoare migrenei, vărsături recurente, slăbiciune a extremităților scurte. Neuropatia optică ereditară a lui Leber provoacă orbire subacută, în principal la bărbații tineri. Alte tulburări de mutație punctuală mitocondrială, inclusiv NARP (neuropatie, ataxie și retinită pigmentară) și sindromul Leigh (encefalomielopatie necrozantă subacută) provoacă tulburări neurodegenerative în principal la copii. Sindromul Barth este o boală mitocondrială legată de X, manifestată prin hipotonie, întârziere de creștere, neutropenie ciclică și acidurie 3-metilglutaconică la copii. Este cauzată de mutații în exonii genei nucleare care codifică proteina tafazzin.

Manifestări cardiovasculare

În oftalmoplegia externă cronică progresivă, cel mai frecvent în sindromul Kearns-Sayre, afectarea cardiacă se manifestă în primul rând ca anomalii de conducere. În sindromul Kearns-Sayre se observă bloc atrioventricular, manifestându-se de obicei după afectarea ochiului. Intervalul HV este prelungit, în concordanță cu boala de conducere distală. Stimularea permanentă este adesea necesară până la vârsta de 20 de ani. De asemenea, a fost raportată o prevalență crescută a preexcitației electrocardiografice. Poate apărea o cardiomiopatie dilatată.

În MERF și MELAS, poate să apară o cardiomiopatie hipertrofică (simetrică sau asimetrică) sau dilatată.²⁷ De asemenea, a fost raportată o prevalență crescută a preexcitației electrocardiografice. Alte tulburări cauzate de mutațiile punctiforme mitocondriale se pot manifesta cu un fenotip cardiac similar de cardiomiopatie hipertrofică sau dilatată, adesea la copii. Pacienții pot prezenta dureri toracice cu anomalii electrocardiografice și defecte de perfuzie miocardică. Nu este clar dacă cardiomiopatia dilatativă reprezintă o progresie față de cardiomiopatia hipertrofică sau un sindrom separat. Cardiomiopatia dilatată poate duce la insuficiență cardiacă și deces. MELAS este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de preexcitare și sindrom Wolff-Parkinson-White.²⁸ Neuropatia optică ereditară a lui Leber poate fi asociată cu o cardiomiopatie hipertrofică și un interval PR scurt sau sindroame de preexcitare. Sindromul Barth este asociat cu necompactarea ventriculului stâng și fibroelatoză endocardică sau o cardiomiopatie hipertrofică sau dilatată.²⁹ Insuficiența cardiacă și aritmiile ventriculare apar, adesea, la copiii mici. Transplantul cardiac a fost raportat.

Tratament și prognostic

În sindromul Kearns-Sayre, implantarea unui stimulator cardiac a fost susținută atunci când boala de conducere semnificativă sau progresivă este evidentă, chiar și pentru acele cazuri la pacienții asimptomatici. Gradul de boală de conducere care justifică stimularea profilactică nu este clar. Cardioverter-defibrilatoarele implantabile sunt recomandate la pacienții atât cu boală de conducere, cât și cu cardiomiopatie dilatativă. În celelalte tulburări mitocondriale, este necesară înțelegerea potențialului și a prezentărilor specifice pentru implicarea cardiacă. Se recomandă evaluarea cardiacă, electrocardiografia și ecocardiografia. Rolul farmacoterapiei profilactice sau simptomatice pentru insuficiența cardiacă nu a fost studiat.

Atrofie musculară spinală

Genetica și prezentare clinică. Atrofia musculară spinală este o tulburare a neuronului motor inferior care se manifestă ca slăbiciune musculară proximală progresivă, simetrică.³⁰ Este principala cauză moștenită a decesului infantil. Atrofia musculară spinală este clasificată clinic în funcție de vârsta de debut al simptomelor și severitatea bolii în tipul I (boala Werdnig-Hoffman), tipul II (forma intermediară), tipul III (boala Kugelberg-Welander) și tipul IV (debutul la adulți).

Atrofia musculară spinală este moștenită în mod autosomal recesiv sau este sporadică. Mutațiile sau delețiile din gena telomerică SMN (supraviețuirea neuronului motor) apar la majoritatea pacienților. Pierderea proteinei SMN funcționale duce la moartea prematură a celulelor neuronale. Proteina SMN are rol în dezvoltarea cardiacă.³¹

Manifestări cardiovasculare

Anomaliile cardiace asociate cu atrofia musculară spinală includ boli cardiace congenitale complexe, cardiomiopatie și aritmii. Boala cardiacă congenitală poate fi observată cu atrofia musculară spinală de tip I și III. Cea mai frecventă anomalie este defectul septului atrial, cu

alte rapoarte care observă defectele septului ventricular și inima stângă hipoplazică. În atrofia musculară spinală de tip III poate apărea o cardiomiopatie dilatată, biopsia endomiocardică demonstrând fibroză. Poate apărea progresia către insuficiența cardiacă în stadiu terminal. Aritmiile raportate includ oprirea atrială, fibrilația atrială, flutterul atrial și blocul atrioventricular. S-a raportat stimularea permanentă pentru oprirea atrială și blocul atrioventricular.

Tratament și prognostic

În atrofia musculară spinală de tip I, implicarea severă a mușchilor scheletici cu insuficiență respiratorie poate limita durata de viață, iar tratamentul anomaliilor cardiace asociate nu este adesea efectuat. În atrofia musculară spinală de tip III, este necesară conștientizarea potențialului de anomalii cardiace asociate. Poate fi necesar un ritm permanent. Terapia direcționată pentru îmbunătățirea proteinei SMN funcționale este promițătoare în viitor.

Miopatii legate de Desmin

Genetica și prezentare clinică. Miopatia desmină este o tulburare distrofică moștenită rară care afectează mușchiul scheletic și cardiac.³² Afecțiunea este moștenită în primul rând în mod autosomal dominant, dar au fost raportate moșteniri autosomal recesive și boli sporadice. De obicei, anomaliile simptomatice ale mușchilor scheletici vor fi recunoscute înainte de implicarea cardiacă. Variabilitatea fenotipului este însă recunoscută, iar la membrii familiilor afectate se poate dezvolta o cardiomiopatie fără anomalii demonstrabile ale mușchilor scheletici. Într-o serie de 425 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată fără boală a mușchilor scheletici, mutațiile desminului au fost găsite în 6 (1,4%).³³ Desminul este o proteină citoscheletică care funcționează ca filament intermediar principal, oferind sprijin contractării mușchiului scheletic și cardiac. Mutațiile genei desmin conduc la o întrerupere a formării filamentelor intermediare funcționale.³⁴

Pacienții prezintă de obicei slăbiciune distală la 20 de ani, care progresează proximal. Pot apărea dificultăți la deambulare și, în cazuri severe, la respirație. Creatin kinaza este ușor crescută la unii pacienți. Biopsia musculară este diagnostică, arătând desmină și alte proteine miofibrilare agregate cu imunocolorare. Testele genetice sunt disponibile.

Manifestări cardiovasculare

Cardiomiopatia asociată cu miopatiile legate de desmină poate apărea înainte sau după diagnosticul unei miopatii scheletice. Implicarea cardiacă observată constă de obicei în disfuncția sistemului de conducere înainte de apariția unei cardiomiopatii dilatate sau restrictive. A fost raportat un fenotip aritmogen asemănător cardiomiopatiei ventriculare drepte³⁵. A fost descrisă sincopa cu necesitatea implantării stimulatorului cardiac. Pot apărea atât decese subite, cât și decese legate de insuficiență cardiacă. Moartea subită poate apărea în ciuda implantării stimulatorului cardiac.

Tratament și prognostic

Miopatiile legate de desmină trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții individuali sau familiile care prezintă o miopatie scheletică sau cardiacă. Monitorizarea dezvoltării conducerii cardiace și a bolii structurale este indicată în familiile afectate. Stimulatoarele cardiace profilactice sau cardioverter-defibrilatoarele implantabile trebuie luate în considerare la acei pacienți cu boală de conducere semnificativă, ca și în alte tulburări neuromusculare. Este indicată terapia insuficienței cardiace la pacienții corespunzători.

Sindromul Guillain-Barre

Prezentare clinică. Sindromul Guillain-Barre este o neuropatie demielinizantă inflamatorie acută caracterizată prin disfuncția nervilor periferici, cranieni și autonomi (vezi capitolul 89).³⁶ Este cea mai frecventă neuropatie demielinizantă dobândită. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile. La două treimi dintre pacienții afectați, o boală acută virală sau bacteriană, de obicei respiratorie sau gastrointestinală, precede apariția simptomelor neurologice în decurs de 6 săptămâni. Tulburarea se manifestă de obicei prin durere, paretezii și slăbiciune simetrică a membrilor care progresează proximal și poate implica mușchii cranieni și respiratori. O pătrime dintre pacienții afectați necesită ventilație asistată.

Manifestări cardiovasculare

Pacienții care nu sunt ambulanți prezintă un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. Implicarea cardiacă legată de disfuncția sistemului nervos autonom însoțitor și este observată la jumătate dintre pacienți. Manifestările cardiace includ hipertensiune arterială, hipotensiune ortostatică, tahicardie sinusală în repaus, pierderea variabilității ritmului cardiac, anomalii electrocardiografice ST și ambele bradicardie.

și tahicardii. Înregistrările microneurografice au arătat o creștere a fluxului simpatic în timpul bolii acute, care se normalizează odată cu recuperarea.

În sindromul Guillain-Barre apar aritmii care pun viața în pericol, în principal la pacienții care necesită ventilație asistată. Aritmiile observate includ asistolia, bradicardia simptomatică, fibrilația atrială rapidă și tahicardia sau fibrilația ventriculară. Moartea poate apărea ca o consecință a unei aritmii. Asistolia a fost frecvent asociată cu aspirația traheală.

Tratament și prognostic

Îngrijirea de susținere ar trebui să includă profilaxia trombozei venoase profunde la pacienții nonambulanți. Plasmafereza precoce sau imunoglobulina intravenoasă pot îmbunătăți recuperarea. La pacienții grav afectați, în special cei care necesită ventilație asistată, monitorizarea ritmului cardiac este obligatorie. Dacă se observă bradicardie sau asistolă gravă, stimularea temporară sau permanentă poate îmbunătăți supraviețuirea. Atropina sau izoproterenolul în timpul aspirației traheale pot fi benefice. Rata mortalității la

pacienții internați cu sindrom Guillain-Barre este de până la 15%. La pacienții care se recuperează după sindromul Guillain-Barre, funcția autonomă se normalizează și ea, iar riscul de aritmie pe termen lung nu a fost observat.

Miastenia Gravis

Prezentare clinică

Miastenia gravis este o tulburare a transmisiei neuromusculare care rezultă din producerea de anticorpi vizați de receptorul nicotinic de acetilcolină. Simptomul primar, slăbiciune fluctuantă, începe de obicei cu mușchii ochilor și faciali și mai târziu poate implica mușchii mari ai membrilor. Pacienții se pot prezenta la orice vârstă, de obicei la o vârstă mai fragedă la femei și la o vârstă mai înaintată la bărbați. Miastenia gravis este de obicei asociată cu hiperplazia sau cu o tumoare benignă sau malignă (timom) a glandei timus.

Manifestări cardiovasculare

O miocardită poate apărea la pacienții cu miastenia gravis, în special la cei cu un timom (vezi capitolele 67 și 81). Mecanismul etiologic în miocardită este un răspuns imun umoral împotriva proteinelor striationale, inclusiv titina, receptorul de rianodină și o proteină a canalului de potasiu.^{37,38} Până la 16% dintre pacienții cu miastenia gravis au manifestări cardiace care nu sunt explicate de o altă tulburare etiologică. Este tipică prezentarea cu simptome de aritmie, care pot include fibrilație atrială, bloc atrioventricular, asistolă, tahicardie ventriculară, moarte subită sau insuficiență cardiacă. Constatările autopsiei sunt în concordanță cu miocardita, inclusiv miocardita cu celule gigantice.³⁹

Tratament și prognostic

Miastenia gravis este tratată cu anticolinesterază și agenți imunosupresori. Timectomia este adesea indicată. Agenții anticolinesterazici pot încetini ritmul sinusal, pot provoca blocaj cardiac și hipotensiune arterială. Stimularea poate fi necesară. Nu se știe dacă agenții imunosupresori sau timectomia îmbunătățesc boala cardiacă asociată. Rapoartele de caz au descris dezvoltarea insuficienței cardiace rapid progresive și fatale în câteva săptămâni după rezecția timomului la pacienții la care, la examenul histologic, au evidențiat miocardită cu celule gigantice.

EPILEPSIE

Manifestări cardiovasculare

Epilepsia este o tulburare complexă a creierului caracterizată prin convulsii cronice. Pacienții cu epilepsie prezintă un risc crescut de moarte subită de cauză necunoscută care a fost denumită moarte subită neașteptată în epilepsie (SUDEP) (vezi capitolul 39).^{40,41} Este principala cauză de deces prematur la pacienții cu epilepsie, cu o incidență variind.

de la 0,1 la 9,3 la 1000 pacient-ani, în funcție de populația studiată. Adulții cu epilepsie de lungă durată prezintă cel mai mare risc. Mecanismele care conduc la moarte subită în

epilepsie nu sunt clare și probabil variază. Pot fi implicate apneea centrală sau obstructivă, sufocare mecanică, secreții respiratorii excesive, edem pulmonar acut și aritmii (fig. 87-18). Majoritatea morților subite la care au fost martori au loc la sau în apropierea momentului unei crize. Bradicardia severă cu stop sinusal a fost documentată la pacienții monitorizați în timpul crizelor, inclusiv studii cu un înregistrator de buclă inserabil. Bradicardia peri-ictală este mai frecventă la pacienții cu convulsii la lob temporal. Nu este clar dacă bradicardia are un rol la pacienții epileptici care suferă de moarte subită. Tulburările de aritmie ventriculară primară, cum ar fi sindromul QT lung sau displazia ventriculară dreptă se pot manifesta cu simptome sugestive de epilepsie și ar putea fi responsabile pentru o mică parte a deceselor subite.

Studiile observaționale au evaluat factorii de risc pentru SUDEP. Acestea includ sexul masculin, debutul epilepsiei la o vârstă fragedă, o durată lungă a epilepsiei, frecvența ridicată a convulsiilor, în special a crizelor tonico-clonice generalizate și necesitatea politerapiei pentru controlul convulsiilor.

Tratament și prognostic

O tulburare de aritmie primară trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al epilepsiei. Pacienții cu epilepsie slab controlată ar trebui să fie evaluați agresiv și tratați în centrele de epilepsie terțiară. Intervenția chirurgicală pentru epilepsie trebuie luată în considerare cu tărie. Pacienții cu bradicardie ictală pot necesita implantarea stimulatorului cardiac. Supravegherea pe timp de noapte a pacientului epileptic poate reduce riscul de moarte subită neașteptată.

BOALA ACUTĂ CEREBROVASCULARĂ

Manifestări cardiovasculare

Bolile cerebrovasculare acute, inclusiv hemoragia subarahnoidiană, alte sindroame de accident vascular cerebral și leziunea capului, pot fi asociate cu manifestări cardiace severe (vezi capitolul 59).⁴² Mecanismul prin care apar anomalii cardiace cu leziuni cerebrale este legat de disfuncția sistemului nervos autonom, cu creșterea debitului simpatic și parasimpatic. Eliberarea excesivă a catecolaminei miocardice este responsabilă în primul rând pentru patologia cardiacă observată. Stimularea hipotalamică poate reproduce modificările electrocardiografice observate în boala cerebrovasculară acută. Modificările electrocardiografice asociate cu stimularea hipotalamică sau sângele în spațiul subarahnoidian pot fi diminuate cu secțiunea măduvei spinării, blocarea ganglionului stelat, vagolitice și blocante adrenergice.

Anomalii electrocardiografice sunt observate la aproximativ 70% dintre pacienții cu hemoragie subarahnoidiană. Sunt observate anomalii, inclusiv supradenivelarea și depresia ST, inversarea undei T și undele Q patologice. Unde T inversate maxime și un interval QT prelungit pot apărea la o proporție semnificativă de pacienți cu anomalii electrocardiografice (Fig. 87-19). Hipokaliemia poate fi observată la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană și poate crește probabilitatea prelungirii intervalului QT. Alte sindroame

de accident vascular cerebral sunt adesea asociate cu anomalii ale ECG, dar dacă acestea sunt legate de sindromul de accident vascular cerebral sau de boala cardiacă intrinsecă subiacentă este adesea dificil de identificat. Un interval QT prelungit este mai frecvent în hemoragia subarahnoidiană decât în alte sindroame de AVC. Traumatismul capului închis poate provoca anomalii electrocardiografice similare cu cele din hemoragia subarahnoidiană, inclusiv un interval QT prelungit.

Leziuni miocardice cu eliberare de enzime și hemoragie subendocardică sau fibroză la autopsie pot apărea în cadrul bolii cerebrale acute.^{42,43} Termenul de miocard asomat neurogen este folosit pentru a descrie sindromul reversibil. Procesul se poate manifesta cu implicare apicală selectivă, o cardiomiopatie takotsubo. Creșterea troponinei cardiace și dovezile ecocardiografice ale disfuncției ventriculare stânga sunt prezente la o proporție semnificativă de pacienți cu hemoragie subarahnoidiană. Pacienții cu stare neurologică mai slabă la internare sunt mai susceptibili de a avea un nivel de vârf crescut al troponinei. Femeile prezintă un risc mai mare de necroză miocardică.

Edemul pulmonar poate însoți insulta neurologică acută. Edemul poate avea atât o componentă cardiogenă, legată de hipertensiunea sistemică și disfuncția ventriculară stângă, cât și o componentă neurogenă (scurgere capilară pulmonară).

Aritmiile care pun viața în pericol pot apărea în cadrul unei boli cerebrovasculare acute. S-a observat tahicardie sau fibrilație ventriculară la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană și traumatism cranian. Poate apărea tahicardie ventriculară de tip torsada vârfurilor (fig. 87-20). Adesea, acest lucru se observă în contextul unui interval QT prelungit și al hipokaliemiei. Sindroamele de accident vascular cerebral, altele decât hemoragia subarahnoidiană, par să fie rareori asociate cu tahicardii ventriculare grave. Au fost observate aritmii atriale, inclusiv fibrilație atrială și tahicardie supraventriculară regulată. Fibrilația atrială este cea mai frecventă la pacienții care prezintă un AVC tromboembolic acut. Separarea unui efect de cauză poate fi dificilă. Bradicardiile inclusiv bloc sinoatrial, stop sinus și bloc atrioventricular apar la până la 10% dintre pacienții cu hemoragie subarahnoidiană.

Tratament și prognostic

Beta-blocantele par a fi eficiente în scăderea leziunilor miocardice și în controlul aritmiilor supraventriculare și ventriculare asociate cu hemoragia subarahnoidiană și traumatismele craniene. Beta-blocantele cresc probabilitatea de bradicardie și nu pot fi utilizate la pacienții cu hipotensiune arterială care necesită vasopresoare. Aritmiile care pun viața în pericol apar în principal în prima zi după un eveniment neurologic. Este indicată monitorizarea electrocardiografică continuă în această perioadă. Este necesară monitorizarea atentă a nivelului de potasiu, în special la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană. Aritmiile ventriculare refractare au fost controlate eficient cu blocarea ganglionului stelat. Anomaliile electrocardiografice reflectă factori intracranieni nefavorabili, dar nu par să prezinte un rezultat cardiovascular slab. Mărimea creșterii de vârf a troponinei este predictivă pentru rezultatele adverse ale pacientului, inclusiv dizabilitate severă la externarea spitalului și

deces.⁴² În afară de contribuția la mortalitatea secundară aritmiilor acute, necroza miocardică nu pare să joace un factor major care afectează rezultatul.

Traumatismele capului (traumatism contondent sau împușcătură) și accidentele cerebrovasculare sunt principalele cauze ale morții cerebrale la pacienții considerați donatori de inimă. Acești donatori pot manifesta anomalii electrocardiografice, instabilitate hemodinamică și disfuncții miocardice legate în primul rând de furtuna adrenergică și nu de boala cardiacă intrinsecă. Studiile experimentale privind recuperarea performanței contractile odată cu transplantul sunt încă controversate. Optimizarea statusului de volum și a suportului inotrop cu o evaluare ecocardiografică atentă și, eventual, cateterizarea inimii stânga poate permite utilizarea unor inimi donatoare care altfel ar fi fost respinse.

09:14:32

09:14:38

09:14:44

Tulburări neurologice și boli cardiovasculare

FIGURA 87-20 Manifestări cardiace cu hemoragie cerebrală la un pacient de 49 de ani. A, ECG înregistrat în decurs de 3 ore de la internare și la 4 ore de la debutul simptomelor. Prelungirea intervalului QT este evidentă. B, Monitorizare electrocardiografică la 6 ore de la internare. Bigeminia ventriculară precede apariția tahicardiei ventriculare polimorfe. A fost necesară cardioversia. Ulterior, pacientul a fost tratat cu un blocant beta-adrenergic fără tahicardie ventriculară suplimentară. C, Pe un ECG obținut la 2 săptămâni de la internarea în spital, intervalul QT s-a normalizat.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Importanța îngrijirii multidisciplinare care include terapia cardiacă avansată la pacienții cu boli neurologice cu manifestări cardiace este din ce în ce mai recunoscută. Cardiologii adulți și electrofiziologii toți participă la gestionarea pacienților. Trimiterea către un specialist terțiar este potrivită pentru cei mai complexi pacienți. Controversele privind utilizarea adecvată a farmacoterapiei și a terapiei cu dispozitive pentru a gestiona manifestările cardiace în bolile neurologice vor fi abordate în continuare în serii clinice și studii nerandomizate. Garanția beneficiului terapeutic oferit de evaluarea într-un studiu controlat randomizat nu va fi disponibilă pentru majoritatea acestor boli rare. Terapia bazată pe gene sau țintită moleculară este în curs de evaluare în multe dintre bolile neurologice și este promițătoare în viitor.

Referințe

Distrofiile musculare și ataxia Friedreich

Romfh A, McNally EM: Evaluarea cardiacă în distrofiile musculare Duchenne și Becker. *Curr Heart Fail Rep* 7:212, 2010.

Spurney CF: Cardiomiopatia distrofiei musculare Duchenne: înțelegere actuală și direcții viitoare. *Muscle Nerve* 44:8, 2011.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ și colab.: Diagnosticul și gestionarea distrofiei musculare Duchenne, partea 1: Diagnostic și management farmacologic și psihosocial. *Lancet Neurol* 9:77, 2010.

Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR: Reexaminarea electrocardiogramei la băieții cu distrofie musculară Duchenne și corelarea cu cardiomiopatia sa dilatată. *Am J Cardiol* 103:262, 2009.

Hagenbuch SC, Gottliebson WM, Wansapura J, et al: Detectarea disfuncției cardiace progresive prin evaluarea în serie a tulpinii circumferențiale la pacienții cu distrofie musculară Duchenne. *Am J Cardiol* 105:1451, 2010.

Rafael-Fortney JA, Chimanji NS, Schill KE și colab.: Tratatamentul timpuriu cu lisinopril și spironolactonă păstrează mușchiul cardiac și scheletic la șoarecii cu distrofie musculară Duchenne. *Circulație* 124:582, 2011.

Wu RS, Gupta S, Brown RN și colab: Rezultate clinice după transplantul cardiac la pacienții cu distrofie musculară. *J Heart Lung Transplant* 29:432, 2010.

McNally EM, Sparano D: Mecanisme și management al inimii în distrofia miotonică. *Heart* 97:1094, 2011.

Rau F, Freyermuth F, Fugier C și colab: Reglarea greșită a procesării miR-1 este asociată cu defecte cardiace în distrofia miotonică. *Nat Struct Mol Biol* 18:840, 2011.

Groh WJ, Groh MR, Chandan S, și colab.: Anomalii electrocardiografice și risc de moarte subită în distrofia miotonică de tip 1. *N Engl J Med* 358:2688, 2008.

Bhakta D, Groh MR, Shen C și colab: Creșterea mortalității cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă la adulți cu distrofie miotonică de tip 1. *Am Heart J* 160:1137, 2010.

Epstein A, Dimarco J, Ellenbogen K, et al: ACC/AHA/hRs 2008 ghiduri pentru terapia bazată pe dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac. Tiraj 117:e350, 2008.

Wahbi K, Meune C, Porcher R și colab.: Studiu electrofiziologic cu stimulare profilactică și supraviețuire la adulții cu distrofie miotonică și boală a sistemului de conducere. *J Am Med Assoc* 307:1292, 2012.

Bhakta D, Shen C, Kron J și colab.: Utilizarea stimulatorului cardiac și a defibrilatorului cardioverter implantabil într-o populație de tip 1 de distrofie miotonică din SUA. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:1369, 2011.

Puckelwartz M, McNally EM: Distrofia musculară Emery-Dreifuss. *Manual Clin Neurol* 101:155, 2011.

van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM și colab: Factori de risc pentru aritmiile ventriculare maligne la purtătorii de mutații lamin A/C: un studiu de cohortă european. *J Am Coll Cardiol* 59:493, 2012.

Nigro V, Aurino S, Piluso G: Distrofii musculare ale centurii membrelor: Actualizare privind diagnosticul genetic și abordările terapeutice. *Curr Opin Neurol* 24:429, 2011.

Sveen ML, Thune JJ, Kober L, Vissing J: Implicarea cardiacă la pacienții cu distrofie musculară limb-girdle tip 2 și distrofie musculară Becker. *Arch Neurol* 65:1196, 2008.

Groh WJ: Aritmii în distrofiile musculare. *Ritmul inimii* 9:1890, 2012.

Weidemann F, Rummey C, Bijnens B, et al: Inima în ataxia Friedreich: Definiția cardiomiopatiei, severitatea bolii și corelarea cu simptomele neurologice. *Circulație* 125:1626, 2012.

Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, et al: Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci* 307:46, 2011.

Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M: Antioxidanți și alte tratamente farmacologice pentru ataxia Friedreich. Sistemul de baze de date Cochrane Rev 4:CD007791, 2012.

Jensen MK, Bundgaard H: Cardiomiopatie în ataxia Friedreich: exemplificarea provocărilor cu care se confruntă cardiologii în managementul bolilor rare. *Circulație* 125:1591, 2012.

Boli neuromusculare mai puțin frecvente asociate

cu Manifestări cardiace

Raja Rayan DL, Hanna MG: Canalopatii ale mușchilor scheletici: miotonii nondistrofice și paralizie periodică. *Curr Opin Neurol* 23:466, 2010.

Tristani-Firouzi M, Etheridge SP: Canalopatii Kir 2.1: sindromul Andersen-Tawil. *Pflugers Archiv—Eur J Physiol* 460:289, 2010.

Berardo A, Musumeci O, Toscano A: Manifestări cardiologice ale tulburărilor lanțului respirator mitocondrial. *Acta Myologica* 30:9, 2011.

Wahbi K, Larue S, Jardel C, et al: Implicarea cardiacă este frecventă la pacienții cu mutația m.8344A > G a ADN-ului mitocondrial. *Neurologie* 74:674, 2010.

Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K și colab.: Sindromul Wolff-Parkinson-White la pacienții cu MELAS. *Arch Neurol* 64:1625, 2007.

Towbin JA: Necompactarea ventriculară stângă: O nouă formă de insuficiență cardiacă. *Heart Fail Clin* 6:453, 2010.

Lunn MR, Wang CH: Atrofie musculară spinală. *Lancet* 371:2120, 2008.

Rudnik-Schoneborn S, Heller R, Berg C și colab.: Boala cardiacă congenitală este o caracteristică a atrofiei musculare spinale infantile severe. *J Med Genet* 45:635, 2008.

Goldfarb LG, Dalakas MC: Tragedie în bătaie ale inimii: Funcționarea defectuoasă a desminului cauzează boli ale mușchilor scheletici și cardiaci. *J Clin Invest* 119:1806, 2009.

Taylor MR, Slavov D, Ku L și colab.: Prevalența mutațiilor desminului în cardiomiopatia dilatată. *Circulație* 115:1244, 2007.

McLendon PM, Robbins J: Cardiomiopatie legată de Desmin: O poveste în curs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H1220, 2011.

Otten E, Asimaki A, Maass A, et al: Mutațiile Desmin ca cauză a insuficienței cardiace ventriculare drepte afectează discurile intercalate. *Ritmul inimii* 7:1058, 2010.

Pritchard J: Sindromul Guillain-Barre. *Clin Med* 10:399, 2010.

Aarli JA: Herzmyasthenie: Miastenia inimii. *Arch Neurol* 66:1322, 2009.

Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H și colab.: Țintele autoimune ale inimii și mușchilor scheletici în miastenia gravis. Arch Neurol 66:1334, 2009.

Venna N, Gonzalez RG, Zukerberg LR: Înregistrările de caz ale Spitalului General din Massachusetts. Cazul 39-2011. O femeie de 90 de ani cu ptoză unilaterală. N Engl J Med 365:2413, 2011.

Epilepsie

Devinsky O: Moarte subită, neașteptată în epilepsie. N Engl J Med 365:1801, 2011.

Shorvon S, Tomson T: Moarte subită neașteptată în epilepsie. Lancet 378:2028, 2011.

Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N și colab.: Creșterea troponinei cardiace, morbiditatea cardiovasculară și rezultatul după hemoragia subarahnoidiană. Circulation 112:2851, 2005.

Tung P, Kopelnik A, Banki N și colab.: Predictorii ai leziunilor neurocardiogenice după hemoragia subarahnoidiană. Stroke 35:548, 2004.

Interfața dintre bolile renale și bolile cardiovasculare

Peter A. McCullough

INTERSECȚIA CARDIORENALĂ, 1909

Boala cronică de rinichi și

Riscul cardiovascular, 1909

Implicațiile anemiei din cauza bolii cronice de rinichi, 1909

ACUT INDUS DE CONTRAST

Leziuni renale, 1912

Definiție și fiziopatologie, 1912

Prevenirea contrastului-

Acut indus

Leziuni renale, 1913

CHIRURGIE CARDIACA-

RINICHI ACUT ASOCIAT

rănire, 1914

ACCELERAREA CALIFICĂRII VASCULARE, 1914

BOALA RENALĂ ȘI HIPERTENSIUNEA, 1915

DIAGNOSTICUL Sindroamelor coronariene acute la PACIENȚI CU BOALA CRONICĂ DE RINCHI, 1918

Disfuncția renală ca prognostic

Factorul coronarian acut

Sindroame, 1918

Motive pentru rezultatele slabe după sindroamele coronariene acute la pacienții cu disfuncție renală, 1918

Tratamentul infarctului miocardic la pacienții cu disfuncție renală, 1924

SINDROME CARDIORENALE, 1924

BOALA CRONICĂ DE RINCHI ȘI

BOALA VALVULARĂ DE INIMA, 1926

FUNCȚIA RENALĂ ȘI

ARITMIILE, 1926

ABORDAREA CONSULTATIVĂ A PACIENȚILOR CU BOLĂ DE RINCHI SEVERĂ ȘI HEMODIALIZĂ, 1927

EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL

RECEPTORUL TRANSPLANTULUI RENAL, 1928

REZUMAT, 1928

REFERINȚE, 1929

INTERSECȚIA CARDIORENALĂ

Funcțiile inimii și rinichilor se interacționează indisolubil. Rinichii primesc 20% până la 25% din debitul cardiac, perfuzând aproximativ 1 milion de nefroni (Fig. 88-1). Acest flux pe unitate de greutate îl depășește de câteva ori pe cel al majorității celorlalte organe. Rinichiul are un rol central în echilibrul electrolitic, producerea și catabolismul proteinelor și reglarea tensiunii arteriale. Comunicarea dintre inimă și rinichi are loc la mai multe niveluri, inclusiv sistemul nervos simpatic (SNS), sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), hormonul antidiuretic, endotelina și peptidele natriuretice. Elucidarea acestor căi a condus la dezvoltarea unora dintre principalele ținte diagnostice și terapeutice în medicina cardiovasculară contemporană.

Pandemia de obezitate contribuie la apariția diabetului zaharat de tip 2 și a hipertensiunii arteriale, afecțiuni care predispun la boli renale cronice (IRC) și boli cardiovasculare (BCV).¹ Dintre persoanele cu diabet zaharat de 25 de ani sau mai mult, aproximativ 50% vor dezvolta nefropatie diabetică.² Aproximativ jumătate din toate cazurile de boală renală în stadiu terminal (BRST) rezultă din nefropatie diabetică. Se poate aștepta ca îmbătrânirea populației să accentueze această problemă. Dovezi considerabile sugerează că CKD accelerează ateroscleroza, boala miocardică și boala valvulară și promovează o serie de aritmii cardiace.³

Boală cronică de rinichi și risc cardiovascular

Boala cronică de rinichi este definită printr-un interval de valori estimate ale ratei de filtrare glomerulară (eGFR) derivate din ecuații.⁴ O definiție comună pentru CKD stipulează un eGFR mai mic de 60 mL/min/1,73 m² sau prezența leziunii renale (Fig. 88-2).

Odată cu vârsta (măsurată de la 20 la 80 de ani), eGFR scade de la aproximativ 130 la 60 mL/min/1,73 m², o varietate de procese patobiologice par să înceapă atunci când eGFR scade sub 60 mL/min/1,73 m² (pentru un nivel de creatinine seric aproximativ de 1,5 mg/d/d la femeie). Cele mai multe studii asupra rezultatelor cardiovasculare au găsit acest punct critic pentru dezvoltarea leziunii renale acute induse de contrast (CI-AKI), restenoza după intervenția coronariană percutanată (ICP), infarctul miocardic acut recurent (IMA), insuficiența cardiacă diastolică sau sistolică, aritmiile și decesul. la femei și vârstnici, eGFR sau clearance-ul creatininei (CrCl) calculate prin ecuația Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) și, respectiv, ecuația Cockcroft-Gault, oferă o evaluare superioară a funcției renale.⁴ Pentru studiile epidemiologice, clasificarea bolii și prognostic, cele patru variabile ale MDRD nu sunt egalate cu greutatea corporală. ecuația este $eGFR = (186,3 \times [creatinina^{-1} - 154]) \times [vârsta^{-2,03}]$; valorile calculate sunt înmulțite cu 0,742 pentru femei și cu 1,21 pentru afro-americieni. Ecuația MDRD a fost recent rafinată la ecuația CKD-EPI (Colaborarea în epidemiologie a bolilor renale cronice) pentru o estimare îmbunătățită a filtrării renale și o mai bună prognostică a rezultatelor, inclusiv progresia CKD și deces. CrCl este încă utilizat și preferat pentru dozarea medicamentelor renale, deoarece se bazează pe greutatea corporală reală.

Cistatina C reflectă, de asemenea, funcția de filtrare renală.⁹ Cistatina C este o proteină neglicozilată, cu masă moleculară scăzută (13 kDa), produsă de toate celulele nucleate. Masa

sa moleculară scăzută și punctul său izoelectric înalt permit filtrarea liberă de către glomerul și reabsorbția 100% de către tubul proximal. Concentrația serică a cistatinei C se corelează cu eGFR și, în combinație cu o rată stabilă de producție, oferă un marker sensibil al funcției de filtrare renală. Nivelurile serice ale cistatinei C sunt independente de greutate și înălțime, masa musculară, vârstă sau sex, ceea ce o face mai puțin variabilă decât creatinina seric. Mai mult, este suficientă o singură măsurare aleatorie a probei, cu intervale de referință la femei și bărbați de 0,54 până la 1,21 mg/litru (mediană, 0,85 mg/litru; interval, 0,42 până la 1,39 mg/litru).

În plus, microalbuminuria la orice nivel de eGFR indică CKD, considerată rezultatul disfuncției endoteliale în capilarele glomerulare secundare sindromului metabolic, diabet zaharat sau hipertensiune arterială.¹⁰ Definiția cea mai larg acceptată a microalbuminuriei este un raport aleatoriu albumină-creatinină din urină (ACR/g30030/g30030). O ACR mai mare de 300 mg/g este considerată proteinurie brută. ACR spot, aleatoriu, este testul de birou pentru microalbuminurie recomandat ca parte a evaluării riscului cardiovascular efectuată de cardiologi și alți specialiști. Microalbuminuria prezice în mod independent BCV pentru cei cu și fără diabet. Consorțiul de prognostic al bolilor renale cronice a demonstrat că atât eGFR, cât și gradul de albuminurie contribuie independent la riscurile viitoarelor leziuni renale acute (AKI), progresia CKD, BRST, evenimentele cardiovasculare nefatale și deces¹¹ (Fig. 88-3).

Implicațiile anemiei din cauza bolii cronice de rinichi

Există o recunoaștere tot mai mare a asocierii dintre nivelul hemoglobinei din sânge (Hb), CKD și BCV. Sănătatea Mondială

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

Diafragma cu fantă

A. Rinichi [

Cortexul renal

a lui Bowman

Tubul proximal

B. Glomerul

Tubul distal

Medula
renală

Celula endotelială fenestrată

Membrana bazala

C. Capilar
glomerular

7

Arteriola eferentă

smoc glomerular

Podocit

D. Bariera de filtrare

Procesul podocitelor piciorului

Fenestrat

endoteliu

Subsolul glomerular

membrană

FIGURA 88-1 Structura normală a vasculaturii glomerulare. Fiecare rinichi conține aproximativ 1 milion de glomeruli în cortexul renal (desenul A). Desenul B prezintă o arteriolă aferentă care intră în capsula lui Bowman și se ramifică în mai multe capilare care formează smocul glomerular; pereții capilarelor constituie filtrul propriu-zis. Filtratul plasmatic (urină primară) este direcționat către tubul proximal, în timp ce sângele nefiltrat revine în circulație prin arteriola eferentă. Bariera de filtrare a peretelui capilar conține un endoteliu fenestrat cel mai interior, membrana bazală glomerulară și un strat de procese podocite interdigitante (desenul C). În desenul D, o secțiune transversală prin capilarul glomerular ilustrează stratul endotelial fenestrat și membrana bazală glomerulară cu procesele podocite supraiacente. O diafragmă cu fantă ultrasubțire se întinde pe fanta de filtrare dintre procesele piciorului, puțin deasupra membranei bazale. Pentru a arăta diafragma cu fante, procesele piciorului sunt desenate mai mici decât scara reală. (Modificat din Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 354:1387, 2006.)

Definiția organizației (OMS) a anemiei este un nivel de Hb sub 13 g/dl la bărbați și sub 12 g/dl la femei. Aproximativ 9% din populația adultă generală îndeplinește definiția anemiei la aceste niveluri. În general, anemia datorată IRC este prezentă la 20% dintre pacienții cu boală coronariană stabilă și la 30% până la 60% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă. Prin urmare, anemia este o cauză potențială comună și ușor de identificată a simptomelor

constituționale, precum și o potențială țintă diagnostică și terapeutică, în special la copii.^{12,13}

Anemia contribuie la multiple rezultate adverse, în parte din cauza scăderii eliberării și utilizării oxigenului tisular.¹³ Dintre mulți factori care pot provoca anemie la pacienții cu CKD, de remarcat este o deficiență relativă a eritropoietinei-alfa (EPO), o proteină de stimulare a eritrocitelor (ESP), care în mod normal este produsă de răspunsul parțial al presiunii parenchimotoase renale în celulele sanguine scăzute. Nivelurile plasmatiche normale de EPO variază între 10 și 30 UI/mL; în timpul perioadelor anemice, totuși, aceste niveluri pot fi crescute până la 100 UI/mL. Pacienții cu CKD și insuficiență cardiacă par să reziste efectelor EPO. În plus, nivelurile circulante crescute de hepcidină, un inhibitor al receptorului de ferroportină, afectează absorbția și utilizarea fierului în organism, inclusiv în măduva osoasă. Acești factori pot contribui la reducerea directă a producției de globule roșii la nivelul măduvei osoase și pentru a agrava și mai mult anemia. Într-o revizuire, 28 din 29 de studii prospective mari despre insuficiența cardiacă au descoperit că anemia prezice mortalitatea în mod independent.¹⁴ Pe măsură ce Hb scade în timp, se observă o creștere gradată a spitalizărilor și decesului asociate insuficienței cardiace. În schimb, acei pacienți care au prezentat o creștere spontană a Hb au mai puține evenimente viitoare. Această îmbunătățire este asociată cu o reducere semnificativă a indicelui de masă ventricular stâng, sugerând o modificare favorabilă a remodelării ventriculare stângi.¹⁵

Tratamentul anemiei cu ESP exogene (EPO și darbepoetină alfa crescând nivelul Hb de la sub 10 g/dL la 12 g/dL poate îmbunătăți remodelarea ventriculului stâng, fracția de ejeție și funcționalitatea)

Criterii

Leziuni renale de > 3 luni, definite prin anomalii structurale sau funcționale ale rinichilor, cu sau fără RFG scăzut, manifestată fie prin:

Anomalii patologice; sau

Markeri de afectare a rinichilor, inclusiv anomalii în compoziția sângelui sau a urinei, sau anomalii la testele imagistice

eGFR <60 ml/min/1,73 m² timp de > 3 luni, cu sau fără afectare renală

FIGURA 88-2 Criterii de diagnostic pentru boala cronică de rinichi și afectarea rinichilor.

Interfața dintre bolile renale și bolile cardiovasculare

MORTALITATE DE TOATE CAUZELE

MORTALITATEA CARDIOVASCULARĂ

insuficiență renală (IRST)

AKI

BRC PROGRESIVĂ

FIGURA 88-3 După cum a raportat de către Consorțiul de prognoză a bolilor renale cronice, riscurile relative ale rezultatelor cardiace și renale în cohortele în care au fost măsurate eGFR și ACR. (Modificat de la Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cauze and cardiovascular mortality in general population cohorts: A colaborative meta-analysis. Lancet 375:2073, 2010.)

clasificarea și creșterea nivelurilor de consum maxim de oxigen cu teste de efort. Cu toate acestea, tratamentul cu EPO și supliment de fier (necesar în aproximativ 70% din cazuri) poate cauza trei probleme: (1) creșterea activității trombocitelor, generarea de trombină și riscul crescut de tromboză rezultat; (2) endotelină crescută și dimetilarginină asimetrică care reduce teoretic disponibilitatea oxidului nitric și are ca rezultat hipertensiune arterială; și (3) măsuri înrăutățite ale stresului oxidativ. Trei studii randomizate în CKD au descoperit că tratamentul cu ESP a dus la o rată mai mare a evenimentelor BCV. Reducerea riscului cardiovascular prin tratamentul anemic precoce cu epoetină beta la pacienții cu boală renală cronică (CREATE) Trial a repartizat aleatoriu 600 de pacienți la tratament cu EPO la o Hb țintă de 13,0 până la 15,0 față de 10,5 până la 11,5 g/dl și a constatat o rată mai mare de progres la 2,5 ani la RCV la 2,5 ani. la grupul de 15,0 g/dL.¹⁶ Studiul Corection of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR) a repartizat aleatoriu 1432 de pacienți cu CKD și tratați cu EPO la grupuri cu o țintă de 13,5 g/dL sau 11,3 g/dL.¹⁷ 125 de subiecți în brațul 13,5 g/dL și la 97 în brațul 11,3 g/dL (P = 0,03). Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) a fost un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo la 4038 de pacienți cu CKD (eGFR, 20 până la 60 mL/min/1,73 m²), diabet zaharat de tip 2 și anemie (Hb <11 g/dL) care ridică subiectul randomizat la Hb la 11 g/dL. la 13 g/dl comparativ cu placebo, cu terapie de salvare pentru niveluri de Hb sub

9 g/dl. Utilizarea darbepoetinei alfa a fost asociată cu rate mai mari de accident vascular cerebral letal sau nefatal (raportul de risc [HR], 1,92; $P < 0,001$), fără diferențe în ratele de IRST sau deces.¹⁸ Astfel, tratamentul anemiei cu ESP poate agrava de fapt rezultatele BCV în CKD. Prin urmare, ESP ar trebui rezervate pentru tratamentul anemiei severe în CKD cu scopul de a îmbunătăți simptomele și de a evita transfuzia.

LEZIUNEA RENALE ACUTĂ INDUSĂ DE CONTRAST

Definiție și Fiziopatologie

CI-AKI iodată este cel mai frecvent definit de criteriile Acute Kidney Injury Network de o creștere de 0,3 (mg/dl) sau mai mare a creatininei serice față de valoarea inițială în 48 de ore de la administrarea intravasculară.¹⁹ CI-AKI apare la aproximativ 13% la nediabetici și la 20% dintre cei cu diabet zaharat PCI. Riscul de CI-AKI este legat într-un mod curbiliniu de scăderea eGFR.²⁰ Din fericire, printre pacienții supuși ICP, CI-AKI care duce la dializă este rar (0,5% până la 2,0%). Cu toate acestea, CI-AKI severă este asociată cu rezultate catastrofale, inclusiv o rată a mortalității în spital de 36% și o rată de supraviețuire la 2 ani de numai 19%.²¹ Creșterile tranzitorii ale creatininei serice sunt asociate cu o durată mai lungă de spitalizare, IM, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și reinterne, printre alte complicații²² (Fig. 88-4).

Trei elemente de bază participă la patofiziologia CI-AKI:

toxicitatea directă a substanței de contrast iodate la nefroni,

microshowers de ateroemboli la rinichi (ca urmare a schimburilor de cateter și fire deasupra arterelor renale) și (3) vasoconstricție intrarenală indusă de material de contrast și ateroemboli a vaselor rectale. Toxicitatea directă la nefroni cu substanțe de contrast iodate pare să fie legată de ionicitatea și osmolalitatea mediului de contrast.^{23,24} Microshowers de embolii de colesterol pot contribui la AKI după PCI.²⁵ Majoritatea acestor dușuri sunt silențioase clinic. Cu toate acestea, în aproximativ 1% din cazurile cu risc ridicat se poate dezvolta un sindrom de embolie colesterolică acută, manifestat prin insuficiență renală acută, ischemie mezenterică, scăderea microcirculației la extremități și, în unele cazuri, accident vascular cerebral embolic (vezi capitolul 58). Deoarece insuficiența renală acută apare după intervenția chirurgicală de bypass coronarian cu aproape aceiași predictorii de risc ca CI-AKI, ateroembolismul poate contribui la ambele cauze ale insuficienței renale.²⁶⁻²⁹ Hipoxia declanșează activarea SNS renală, reducând în continuare fluxul sanguin renal (Fig. 88-5). Disfuncția renală preexistentă conduce ca un predictor al CI-AKI. Când eGFR scade sub 60 ml/min/1,73 m², nefronii rămași trebuie să-și asume sarcina de filtrare reziduală, cu cerințe crescute de oxigen și susceptibilitate mai mare la leziuni citotoxice, ischemice și oxidative.³⁰

Prevenirea indusă de contrast

Leziune renală acută

Pacienții cu eGFR inițial < 60 ml/min/1,73 m², în special cei cu IRC și diabet zaharat, trebuie să primească măsuri preventive pentru CI-AKI. IRC, diabetul zaharat și alți factori de risc, inclusiv instabilitatea hemodinamică, utilizarea contrapulsării balonului intra-aortic, insuficiența cardiacă, vârsta înaintată și anemie la același pacient pot produce o probabilitate estimată de CI-AKI mai mare de 50%³¹ (Fig. 88-6). Astfel, obținerea consimțământului informat pentru procedurile de contrast de la pacienții cu risc crescut de CI-AKI ar trebui să includă dezvăluirea acestei posibilități. Patru aspecte clinice merită luate în considerare în prevenirea CI-AKI: (1) hidratarea și extinderea volumului, (2) alegerea și cantitatea de substanță de contrast, (3) protecție pre-, intra- și postprocedurală a organului final cu farmacoterapie și (4) monitorizare post-procedurală și îngrijire în așteptare.

Hidratarea intravenoasă cu soluție salină normală sau bicarbonat de sodiu izotonic este rezonabilă, începând cu 3 până la 12 ore înainte de procedură la o rată de 1 până la 2 ml/kg/h.³²⁻³⁴ Pacienții cu risc și capabili să tolereze încărcătura lichidă trebuie să primească cel puțin 300 până la 500 ml de lichid de hidratare intravenos înainte de administrarea de contrast. Cel mai mare studiu (N = 381) de soluție salină intravenoasă versus bicarbonat izotonic în angiografia electivă și PCI nu a arătat diferențe în ratele CI-AKI (5,3% pentru soluție salină, 9,0% pentru bicarbonat) sau IRST. Cateterismul inimii drepte poate ajuta la managementul pacienților cu insuficiența cardiacă în timpul și după procedură. Ținta de hidratare după procedură este o debit de urină de 150 ml/h. Pacienții cu rate de excreție urinară mai mari de 150 ml/h ar trebui să aibă înlocuirea intravenoasă a pierderilor suplimentare.³³ Această strategie necesită, în general, soluție salină normală sau bicarbonat de sodiu la 150 ml/h timp de cel puțin 6 ore după procedură.

Studiile randomizate cu substanțe de contrast iodate au demonstrat cele mai scăzute rate de CI-AKI cu iodixanol neionic, izo-osmolar. O meta-analiză limitată la 25 de studii head-to-head, prospective, dublu-orb, randomizate, controlate, care au comparat iodixanol cu medii de contrast cu osmolar scăzut (LOCM) la pacienți adulți supuși examinărilor angiografice cu valorile creatininei serice la momentul inițial și după administrarea de contrast. 0,46 (P = 0,004), în comparație cu LOCM, așa cum este rezumat în Figura 88-7. Aceste date susțin ipoteza că iodixanolul (290 mOsm/kg) este mai puțin nefrotoxic decât agenții LOCM cu osmolaritate variind de la 600 la 800 mOsm/kg atunci când este utilizată calea de administrare intra-arterială. Cu administrarea intravenoasă, totuși, ratele CI-AKI nu diferă între mediul de contrast izo-osmolar (IOCM) și LOCM.³⁵

Volumul contrastului ar trebui redus la minimum în orice setare și există dezacord cu privire la o limită de contrast „sigură”. Cu cât eGFR este mai scăzut, cu atât este mai mică cantitatea de material de contrast necesară pentru a provoca CI-AKI. Volumul țintă maxim de mediu de contrast trebuie să fie mai mic de 30 ml pentru o procedură de diagnostic și mai puțin de 100 ml pentru o procedură intervențională. În cazul procedurilor în etape, ar trebui să treacă mai mult de 10 zile între prima și a doua expunere la contrast dacă a apărut CI-AKI cu prima procedură.

Majoritatea studiilor de strategii preventive pentru CI-AKI au fost mici și slabe și nu au găsit ca strategia preventivă investigată să fie mai bună decât placebo. Aceste studii au dat câteva

lecții: (1) diureticele de ansă sau manitolul pot agrava CI-AKI dacă înlocuirea volumului este inadecvată pentru diureza care urmează; (2) dopamina sau fenoldopamul în doză mică sau „în doză renală” nu oferă protecție în ciuda popularității acestei abordări în practica clinică, având în vedere forțele de contrabalansare ale vasodilatației intrarenale prin receptorul dopamină-1 și forțele vasoconstrictoare ale receptorilor dopaminergici-2, alfa și beta; și (3) agenții toxici renali incluzând agenți antiinflamatori nesteroidieni, aminoglicozide și ciclosporină nu trebuie administrați în perioada periprocedurală. După multe studii mici, sugestive, un studiu randomizat mare (N = 2308) cu N-acetilcisteină 1200 mg pe cale orală de două ori pe zi cu o zi înainte și după procedură nu a arătat diferențe.

în ratele CI-AKI (12,7% pentru ambele grupuri),IRST sau alte rezultate.³⁶ Niciun agent nu a primit aprobarea US Food and Drug Administration pentru prevenirea CI-AKI.

Figura 88 -8 prezintă un algoritm pentru stratificarea riscului și prevenirea CI-AKI. Acesta sugerează pentru eGFR mai mic de 60 ml/min/1,73 m² utilizarea de hidratare optimă, iodixanol sau LOCM ca agent de contrast și un efort concertat pentru a minimiza volumul de contrast.³⁷ Monitorizarea postprocedurală este critică în era actuală a sejururilor scurte și a procedurilor ambulatoriu. În mod ideal, la pacienții spitalizați cu risc ridicat, hidratarea ar trebui începută cu 12 ore înainte de procedură și continuată timp de cel puțin 6 ore după procedură, cu măsurarea creatininei serice la 24 de ore după procedură. Pacienții ambulatori, în special cei cu eGFR mai mic de 60 ml/min/1,73 m², fie sunt internați pentru o ședere peste noapte, fie pot fi externați la domiciliu cu monitorizare de 48 de ore și măsurarea creatininei serice. Pacienții care vor dezvolta CI-AKI severă prezintă de obicei o creștere a creatininei mai mare de 0,5 mg/dL în primele 24 de ore postoperatorii. Astfel, poate fi luată în considerare evacuarea la domiciliu pentru cei cu o creștere mai mică a creatininei serice și un curs altfel necomplicat. Cei cu eGFR mai mic de 30 mL/min/1,73 m² necesită o discuție asupra posibilității de dializă și un consult nefrologic cu privire la posibila hemofiltrare și managementul dializei înainte și după procedură.³⁸

CHIRURGIE CARDIACĂ LEZIUNE RENALE ACUTĂ ASOCIATĂ

AKI apare în aproximativ 15% din brevete după forme de chirurgie cardiacă cu sau fără utilizarea bypass-ului cardiopulmonar. Ratele mai mari de AKI pot complica intervenția chirurgicală la pacienții care sunt supuși angiografiei coronariene în câteva zile preoperator.³⁹ Mehta și colegii au validat o schemă de predicție a riscului pentru această complicație⁴⁰ (Fig. 88-9). Acest scenariu pentru AKI sugerează că mulți factori, inclusiv toxinele endogene/exogene, factorii metabolici, ischemia și reperfuzia, activarea neurohormonală, inflamația și stresul oxidativ, toți contribuie la leziunea tubulară renală, prevestită de reducerea debitului de urină și creșterea creatininei serice după intervenția chirurgicală cardiacă.⁴¹ The AKIN,/RIF, InjureRisk, InjureRisk Criteriile End-stage Kidney Disease)/KDIGO (Kidney Disease Global Outcomes) pot stabili AKI în acest grup de pacienți (Fig. 88-10). La copiii supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilă urinară este semnificativ crescută la cei care vor continua să dezvolte

AKI. Alți markeri cardiaci noi care sunt crescuți în acest scenariu includ molecula de leziune renală 1 din urină, proteina de legare a acizilor grași de tip L, alfa-glutation S-transferaza (alphaGST), pi-GST și alte proteine care indică stoparea ciclului celular tubular renal și apoptoza⁴² (Fig. 88-11). Chirurgia cardiacă fără pompă este asociată cu o reducere a numărului de cazuri mai severe de AKI. În prezent, nu există măsuri profilactice sau de tratament stabilite pentru AKI asociată chirurgiei cardiace.

ACCELERAREA CALIFICĂRII VASCULARE

La eGFR sub 60 mL/min/1,73 m², filtrarea și eliminarea fosforului scad. În plus, producția de 1,25 dihidroxivitamina D scade ducând la hipocalcemie relativă. Astfel, grade subtile de hiperfosfatemie și hipocalcemie cresc eliberarea de hormon paratiroidian (PTH), determinând eliberarea de calciu și fosfor din oase. Osul, la rândul său, produce cantități mai mari de factor de creștere a fibroblastelor-23, care direcționează rinichii să crească clearance-ul fosforului. Ca urmare a acestui metabolism osos și mineral anormal, pacienții cu IRST au crescut semnificativ valorile absolute și ratele de acumulare a calciului arterial. O varietate de stimuli in vitro pot induce celulele musculare netede vasculare să-și asume funcții asemănătoare osteoblastelor in vitro, inclusiv manipularea fosforului, a PTH și a peptidei înrudite cu PTH (Fig. 88-12). Studiile clinice în ESRD sugerează că gradul

0,01 0,1

10 100

Favoare IOCM

Iodixanol izo-osmolar

Favorizează LOCM lomeprol lopamidol lopromid loversol alții

FIGURA 88-7 Compilarea cotelor combinate din studiile cap la cap pentru meta-analizele intra-arteriale (IA), intravenoase (IV) și mixte IA și IV ale incidenței CI-AKI (definită ca o creștere > 0,5 mg/dL a creatininei serice față de valoarea inițială) care demonstrează o deplasare spre stânga de la estimările combinate, IVIA și combinate la IVIA mixte utilizarea iodixanolului. RR = risc relativ. (Modificat din McCullough PA, Brown JR: Efectele mediului de contrast izo-osmolar intra-arterial și intravenos (iodixanol) asupra riscului de leziune renală acută indusă de contrast: O meta-analiză. *Cardiorenal Med* 1:220, 2011.)

Interfața dintre bolile renale și bolile cardiovasculare

*Ar trebui făcute planuri în cazul în care apare CI-AKI și este necesară dializa.

t|V cristaloid izotonic 1-1,5 mL/kg/oră timp de 3-12 ore înainte și 6-24 ore după procedură.

FIGURA 88-8 Algoritm pentru managementul pacienților care primesc substanțe de contrast iodate. SCA = sindrom coronarian acut; Cr = creatinina; DM = diabet zaharat; IV = intravenos; AINS = medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. (Modificat din McCullough PA: Leziunea renală acută indusă de contrast. J Am Coll Cardiol 51:1419, 2008.)

Calcificarea vasculară depinde de vârstă, durata de dializă și dislipidemie.⁴³

Mai multe studii randomizate au comparat lianți de fosfat care nu pe bază de calciu (de exemplu, sevelamer, un liant de fosfat gastro-intestinal cu o structură similară cu rășina de legare a acizilor biliari colesvelam) și lianți pe bază de calciu (carbonat de calciu sau acetat de calciu), măsurând modificarea calcificării arterei coronare (CAC) și prin scanare efectuată la baza 2 prin scanare. săptămâni.⁴⁵ În general, nicio strategie specifică nu a schimbat rata anuală de creștere a scorului CAC. Aceste rate reunite din 10 studii au fost de 16,9% și, respectiv, 18,4% în populațiile generale și, respectiv, CKD.⁴⁵ Tratamentele pentru hiperparatiroidismul secundar includ cinacalcet, un agent calcimimetic care modifică receptorul sensibil la calciu de pe celulele paratiroide și analogii vitaminei D, care reduc transcripția nucleară a PTH. Studiul ADVANCE (A randomized Vascular calcification study to evaluate the effects of CinacalcEt) a repartizat aleatoriu pacienții hemodializați cu PTH mai mare de 300 pg/mL sau PTH 150 până la 300 pg/mL cu un produs calciu-fosfor > 50 mg²/dL² în timp ce primeau fosfat pe bază de calciu-bicalcic (fosfat-bicalcic). 180 mg/zi) plus calcitriol în doză mică sau analog al vitaminei D (<2 pg echivalent paricalcitol/ședință de dializă) versus terapia flexibilă cu vitamina D.⁴⁶ Scorurile mediane ale CAC au crescut cu 24% în grupul cu cinacalcet și 31% în grupul cu vitamina D flexibilă (P = 0,07). Studiul EVOLVE (EVALuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) a repartizat aleatoriu 3883 de pacienți care aveau IRST cu hiperparatiroidism secundar să primească cinacalcet față de placebo și, în ciuda scăderii PTH, s-a observat o reducere modestă ajustată în funcție de vârstă în compozitul primar, mortalitatea inimii, inima și inima neutilizate. insuficiență, sau eveniment vascular periferic cu utilizarea cinacalcetului oral.⁴⁷ Astfel, nu au fost studiate strategii care să manipuleze echilibrul calciu-fosfor sau să trateze hiperparatiroidismul secundar să influențeze semnificativ progresia calcificării coronariene sau să scadă evenimentele cardiovasculare la pacienții cu IRST.

BOALA RENALĂ ȘI HIPERTENSIUNEA

Rinichiul reglează tensiunea arterială și controlează presiunea intraglomerulară prin autoreglare. Retenția de sodiu stimulează

z

< et Ct O

CC

eu Io

U_

o

LH CC

Q DC O

D

oz

<

tZt

D

cc

Si

D

0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
	48	52	56	60	64	68+					

r- CNCMCO'<JU-)rx— IO— CO''t'sr«— CM— 'STOOO — ^00.— U-JCNCO'OO'OOO
oddbboobb^r-cM usl<0;---e40icNCNco<n^io^inixco

FIGURA 88-9 Nomograma pentru a prezice disfuncția renală postoperatorie care necesită dializă. AV = valva aortică [reparație]; CABG = grefa de bypass coronarian; CV = cardiovascular; MV = valva mitrală [reparație]; NYHA = Asociația inimii din New York. (Modificat din Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, și colab.: Instrument de noapte pentru prezicerea riscului de dializă postoperatorie la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace. *Circulation* 114:2208, 2006.)

MONTAREA AKI

FIGURA 88-10 Definiția și severitatea AKI în conformitate cu criteriile Kidney Disease International Global Outcomes (KDIGO). SCr = creatinina serică.

Biomarkeri de detectare precoce

Ser (NGAL, Cys C); urină (NGAL, IL-18, KIM-1, GST, L-FABP)

Biomarkeri diagnostici

Ser (NGAL, Cys C); urină (NGAL, KIM-1)

Biomarkeri diagnostici

Ser (creatină, uree, Cys C)

Biomarkeri de prognostic

Ser (NGAL, Cys C, creatinina, uree, IL-6, CRP); urină (NGAL, KIM-1)

FIGURA 88-11 Biomarkeri noi, progresia leziunilor renale și relația cu complicațiile. Cys C = cistatina C; GGT = gama-glutamyltransferaza; GST = glutathion S-transferaza; IL

= interleukină; KIM = moleculă de leziune renală; L-FABP = proteină de legare a acizilor grași de tip L; NGAL = lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă. (Modificat din Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Acute kidney injury. Lancet 380:756, 2012.)

LDL

Interfața dintre bolile renale și bolile cardiovasculare

Adeziune

EC

LAM

limfocitul T

Celulele musculare netede

Capă fibroasă

Celulele de spumă

Miez necrotic

IEL

fTSM, ,+\ Diferențiere

M >\

'Asimilarea LDL

Calcifiere

SMC

ROS

Hidroxiapatita

Ox-LDL

Macrofag

Fosfor

\Pit-y Osteogenic-- xVsmc tAli

Promotori de calcificare Fosfor FGF-23 PTH BMP 2/4

Inhibitori de calcificare Fetuin-A OPG MGP OPN BMP-7 PPi Vitamina K

FIGURA 88-12 Calcificare vasculară accelerată de Fiziopatologia la pacienții cu BRC.
ALP = fosfatază alcalină; BMP = proteină morfogenetică osoasă; EC = celula endotelială; FGF = factor de creștere a fibroblastelor; IEL = lamina elastică internă; LAM = moleculă de adeziune a leucocitelor; LDL = lipoproteine cu densitate joasă; MCP-1 = proteina-1 chemoattractantă a monocitelor; M-CSF = factor de stimulare a coloniilor de monocite; MGP = proteina Gla matrice; OPG = osteoprotegerină; OPN = osteopontină; Ppi = pirofosfat, PTH = hormon paratiroidian; ROS = specii reactive de oxigen; SMC = celula musculară netedă; v = zone de calcificare vasculară.

creșteri ale presiunii arteriolare sistemice și renale în încercarea de a forța grade mai mari de filtrare în glomerul. Leziunile glomerulare activează mai multe căi care pot crește tensiunea arterială sistemică. Acest efect creează un cerc vicios de leziuni mai glomerulare și tubulointerstițiale și hipertensiune arterială agravată (vezi și capitolele 43 și 44). O piatră de temelie a gestionării combinate a CKD și BCV este controlul strict al tensiunii arteriale cu o țintă mai mică de 130/80 mm Hg (Fig. 88-13). Majoritatea pacienților cu CKD și proteinurie necesită trei sau mai mulți agenți antihipertensivi pentru a atinge acest obiectiv al tensiunii arteriale.⁴⁸ Prioritățile de management al stilului de viață pentru CKD și hipertensiune arterială includ modificări ale dietei cu restricție de sodiu, scădere în greutate cu 15% sau mai mult până la un indice de masă corporală țintă mai mic de 25 kg/m² și exerciții fizice timp de 60 de minute/zi în majoritatea zilelor săptămânii. Terapia farmacologică urmărește controlul strict al tensiunii arteriale cu un agent care antagonizează RAAS, adesea în acțiune combinată cu un diuretic de tip tiazidic.⁴⁸ Monoterapia cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridină trebuie evitată din cauza dilatației arteriolare aferente relative, creșterea presiunii intraglomerulare și agravarea leziunii glomerulare. Combinațiile de mai multe medicamente care blochează RAAS - inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), blocant al receptorilor angiotensinei (BRA), inhibitor direct al reninei - nu au demonstrat superioritate față de agenții individuali din această clasă și provoacă mai multe complicații. Indiciile clinice sugerează stenoza bilaterală a arterei renale subiacente (de exemplu, tensiune arterială slab

controlată la mai mult de trei agenți, lovituri abdominale, antecedente de fumat, boală arterială periferică sau o modificare marcată a creatininei serice cu administrarea de inhibitori ai ECA sau BRA).⁴⁹ Deși stenoza de arteră renală reprezintă mai puțin de 3% din cazurile de IRST, ea reprezintă o afecțiune potențial diagnosticabilă și avansată.⁵⁰ abordările terapeutice pentru stenoza arterei renale sunt discutate în altă parte în acest text. Denervarea percutanată a arterei renale este în curs de evaluare ca o abordare pentru a reduce nevoia de agenți antihipertensivi și poate îmbunătăți rezultatele cardiovasculare (vezi capitolele 43, 44 și 60).⁵¹

HOT ONTARGET ACORD HOPE

AASK MDRD INVEST

BRC cu proteinurie > 1 g/zi

DIAGNOSTICUL Sindroamelor coronariene acute la PACIENȚI CU BOALA CRONICĂ DE RINCHI

Pacienții cu CKD au rate mai mari de ischemie silențioasă, risc de aritmii grave, insuficiență cardiacă și alte complicații cardiace. În ambulatorii stabili cu BRC, 38% și 68% vor avea o troponină cardiacă I (cTnI) și, respectiv, troponina cardiacă T (cTnT) cu sensibilitate ridicată peste percentila 99 din normal. Gradul de creștere a cTn reflectă masa ventriculară stângă și severitatea bolii renale.⁵² cTnI prezice mortalitatea la pacienții cu IRST.⁵³ În general, cTnI servește cel mai bine pentru evaluarea diagnostică a pacienților cu CKD sau IRST care se confruntă cu disconfort toracic acut, în timp ce creșterile cronice ale cTnT sunt mai frecvente și mai stabile la pacienții cu prognostic. Creșterea și scăderea cTnI sau cTnT peste percentila 99 ajută la diagnosticarea IAM la pacienții cu CKD sau IRST. Miopatia scheletică a CKD poate crește creatinkinaza, mioglobina și unele teste cTnI/cTnT de generație mai veche, făcând aceste teste mai puțin dezirabile. Dincolo de biomarkeri, diagnosticul de IAM ar trebui să includă confirmarea durerii toracice caracteristice, modificări electrocardiografice (denivelare sau deprimare a segmentului ST, noi unde Q) sau anomalii de perfuzie sau identificarea unei leziuni vinovate pe angiografie.

Disfuncția renală ca factor de prognostic în sindroamele coronariene acute

Multe progrese au ameliorat diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute (SCA) în populația generală (Tabelele 88-1 până la 88-3) (vezi și capitolele 52 și 53). Pacienții cu IRC reprezintă 30,5% din cazurile de STEMI și 42,9% din cazurile de NSTEMI (Fig. 88-14), iar CKD este asociată cu rate mai mari de mortalitate în spital într-o manieră gradată cu înrăutățirea funcției renale⁵⁴ (Fig. 88-15). Datele din studiile clinice și studiile observaționale susțin în mod constant asocierea independentă dintre gradul de CKD și mortalitatea la 30 de zile și la 1 an după SCA.⁵⁵ În plus față de mortalitate, eGFR inițial redus prezice rate mai mari de AKI, sângerare, dezvoltarea insuficienței cardiace, IM

recurent, respitalizare și accident vascular cerebral în cadrul SCA. Pacienții cu IRST au cea mai mare mortalitate după IAM din orice populație mare de boli cronice.

Motive pentru rezultatele slabe după sindroamele coronariene acute la pacienții cu disfuncție renală

Patru motive pot explica de ce pacienții cu disfuncție renală au rezultate cardiovasculare slabe după SCA: (1) stări comorbide în exces asociate cu CKD și IRST, în special, diabet zaharat și disfuncție ventriculară stângă; (2) nihilismul terapeutic; (3) toxicitatea terapiei; și (4) factori biologici și fiziopatologici speciali în disfuncția renală care provoacă rezultate înrăutățite.⁵⁶

Defectele trombozei atribuibile uremiei includ generarea în exces de trombine și scăderea agregării trombocitelor.⁵⁷ Prin urmare, pacienții cu CKD și BRST pot avea rate crescute de evenimente trombotice coronariene și riscuri de sângerare crescute în același timp. La pacienții cu disfuncție renală, riscurile de sângerare cresc cu aspirina, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică, trombolitice, antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa și agenți antiplachetari tienopiridină (Tabelele 88-4 și 88-5).

TABEL 88-1 Tratamente acute și cronice pentru CAD la pacienții cu boală cronică de rinichi

88

Interfața dintre bolile renale și bolile cardiovasculare

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

TABEL 88-1 Tratamente acute și cronice pentru CAD la pacienții cu boală renală cronică—continuare

UA = angină instabilă.

TABEL 88-2 Blocanți ai receptorilor beta-adrenergici la pacienții cu boală renală cronică*

*Hemodializa reduce nivelul sanguin de atenolol, acebutolol și nadolol; dimpotrivă, nivelurile de carvedilol și labetalol nu se modifică semnificativ. IV = intravenos.

TABELUL 88-3 Terapia hipolipemiantă pentru prevenirea primară și secundară la pacienții cu boală renală cronică

88

Interfața dintre bolile renale și bolile cardiovasculare

STEMI

Fără CKD = 69,5% (N = 13.221)

CKD = 30,5% (N = 5808)

NSTEMI

Fără CKD=57,1% (N = 17.393)

CKD = 42,9% (N = 13.069)

FIGURA 88-14 Prevalența stadiilor IRC 3a, 3b, 4 și 5 (fără dializă) și dializă care se manifestă cu STEMI și NSTEMI. Etapa 3b a fost definită ca eGFR 30 până la 44 mL/min/1,73 m²; stadiul 4 CKD ca eGFR între 15 și 29 mL/min/1,73 m² și stadiul 5 CKD ca eGFR mai mic de 15 mL/min/1,73 m² sau nevoie de terapie de dializă. (Modificat din Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al: Utilizarea terapiilor bazate pe dovezi în rezultatele pe termen scurt ale infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST și infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST la pacienții cu boală renală cronică: un raport de la National Cardiovascular Data Registry Network and Acute Intervention Coronary Outcom Circulation Network. 121:357, 2010.)

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

SAU ajustat

2.5

3.7

4.8

SAU ajustat

8.0

Valoarea P (interacțiunea) <.0001

1.8

2.4

3.5

4.1

FIGURA 88-15 Ratele brute și cotele ajustate (OR) pentru decesul în stadiile CKD în rândul celor care prezintă STEMI și NSTEMI, cu P_{tend} și $P_{interaction}$ pentru STEMI versus NSTEMI în stadiile CKD. Stadiul 3a CKD a fost definit ca un eGFR între 45 și 59 mL/min/1,73 m²; etapa 3b ca eGFR 30 până la 44 mL/min/1,73 m²; stadiul 4 CKD ca eGFR între 15 și 29 mL/min/1,73 m² și stadiul 5 CKD ca eGFR sub 15 mL/min/1,73 m² sau nevoie de terapie de dializă. (Modificat din Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al: Utilizarea terapiilor bazate pe dovezi în rezultatele pe termen scurt ale infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST și infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST la pacienții cu boală renală cronică: un raport de la National Cardiovascular Data Registry Network and Acute Intervention Coronary Outcom Circulation Network. 121:357, 2010.)

TABEL 88-4 Inhibitori intravenosi ai glicoproteinei IIb/IIIa pentru pacienții cu angină instabilă/NSTEMI și STEMI

*Când se utilizează un antagonist al glicoproteinei IIb/IIIa, abciximabul și tirofibanul ar trebui să fie considerați agenți preferați, deoarece nu sunt necesare modificări ale dozelor pentru abciximab și sunt disponibile recomandări de dozare specifice pentru dializă pentru tirofiban. S-a evidențiat, de asemenea, creșterea sângerării, dar reducerea mortalității în spital la pacienții cu CKD cu SCA tratați cu antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa.⁴⁹

IV = intravenos; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare ST.

TABELUL 88-5 Agenți antitrombotici pentru SCA și alte indicații trombotice la pacienții cu boală renală cronică

ACT = timpul de coagulare activat; aPTT = timpul parțial de tromboplastină activat; IV = intravenos; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare ST.

Uremia determină disfuncția plachetară printr-un mecanism care este independent și, prin urmare, aditiv la antagonismul trombocitar indus farmacologic sau antitromboza.⁵⁸ La pacienții cu disfuncție renală, cea mai bună măsură a riscului de sângerare este timpul de sângerare. Deoarece timpul de sângerare nu este un test practic în SCA, clinicienii nu pot evalua cu ușurință riscul de sângerare a priori pentru orice pacient dat cu CKD sau IRST. Complicațiile hemoragice probabil nu țin cont de toate diferențele mari de mortalitate între pacienții cu BRC și BRST și cei cu funcție renală conservată cu SCA.

Disfuncția renală favorizează inflamația și este asociată cu rate mai mari de evenimente trombotice BCV. Hiperactivarea semnalizării neurohormonale de către RAAS, SNS, endotelină și vasopresină, cu un echilibru inadecvat de către peptidele natriuretice și oxidul nitric, poate agrava ischemia, disfuncția miocardică și leziunile organelor terminale.

Tratamentul infarctului miocardic la pacienții cu disfuncție renală

Terapiile pentru SCA care sunt benefice pentru populația generală oferă adesea beneficii sporite la pacienții cu CKD și BRST. Datele susțin un raport beneficiu-risc favorabil pentru aspirină, agenți de blocare beta-adrenergici (beta-blocante), inhibitori ai ECA, ARA, antagoniști ai receptorilor de aldosteron și statine. ^{88-4 și 88-5}).⁵⁸ Utilizarea mai mare a unor astfel de terapii, în ciuda riscului crescut de complicații, ar putea atenua excesul de mortalitate raportat la populațiile cu IRC și IRST. Deși lipsesc studiile randomizate ale PCI la pacienții cu CKD sau IRST, marele sistem web suedez pentru îmbunătățirea și dezvoltarea îngrijirii bazate pe dovezi în bolile de inimă evaluate conform terapiilor recomandate (SWEDEHEART) a raportat un beneficiu al revascularizării în SCA la grupurile de pacienți

CKD cu eGFR de 15 ml/min sau mai mare (Fig.185-6). Pacienții cu grade mai severe de insuficiență renală și cei aflați pe dializă, deși rar li s-au oferit PCI, nu au părut să obțină nicio îmbunătățire a supraviețuirii cu managementul intervențional. contributorii mecanici la insuficiența cardiacă: suprasolicitarea presiunii (legată de hipertensiune arterială), suprasolicitarea volumului și cardiomiopatie (Fig. 88-18). Aproximativ 20% dintre pacienții care se apropie de hemodializă au insuficiență cardiacă preexistentă.⁶⁰ Nu este clar cum rezultatele insuficienței cardiace rezultă din supraîncărcarea cronică de volum din insuficiența renală și cât de mult din afectarea funcției sistolice sau diastolice. CKD influențează nivelurile sanguine ale peptidei natriuretice de tip B (BNP) și NT-proBNP. În general, atunci când eGFR este mai mic de 60 ml/min/1,73 m², punctele de tăiere mai mari de 200 pg/mL și 1200 pg/ml ar trebui utilizate în diagnosticul insuficienței cardiace cu BNP și, respectiv, NT-proBNP. sindrom în timpul spitalizării, caracterizat printr-o creștere a creatininei serice la 0,3 mg/dL sau mai mare și o reducere a producției de urină. Criteriile RIFLE identifică trei etape ale leziunii renale acute (risc, leziune, insuficiență) și două măsuri de rezultat (pierderea funcției renale și BRST). Amploarea leziunii depinde de creșterea pacientului

Sindromul cardiorenal (CRS) Definiție generală:

O tulburare fiziopatologică a inimii și a rinichilor prin care disfuncția acută sau cronică într-un organ poate induce disfuncție acută sau cronică în celălalt organ

CRS tip I (sindrom cardiorenal acut)

Înrăutățirea bruscă a funcției cardiace (de exemplu, șoc cardiogen acut sau insuficiență cardiacă congestivă decompensată) care duce la leziuni renale acute

CRS tip II (sindrom cardiorenal cronic)

Anomalii cronice ale funcției cardiace (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă cronică) care provoacă boli renale cronice progresive și permanente

CRS tip III (sindrom renocardiac acut)

Înrăutățirea bruscă a funcției renale (de exemplu, ischemie acută a rinichilor sau glomerulonefrită) care provoacă tulburări cardiace acute (de exemplu, insuficiență cardiacă, aritmie, ischemie)

SINDROME CARDIORENALE

Termenul de sindrom cardiorenal (vezi și capitolele 24 și 25) se referă la tulburări ale inimii și rinichilor prin care disfuncția acută sau cronică la un organ poate induce disfuncție acută

sau cronică în celălalt. Cinci sindroame distincte au fost descrise în funcție de scenariul clinic și de secvența temporală a insuficienței de organ⁶⁰ (Fig. 88-17). Cea mai frecventă aplicare a denumirii sindrom cardiorenal este la pacienții cu insuficiență cardiacă. Diagnosticul de insuficiență cardiacă cu insuficiență renală concomitentă prezintă o provocare deosebită. Pacienții cu CKD, și în special BRST, au trei cheie

CRS tip IV (sindrom renocardic cronic)

Boala cronică de rinichi (de exemplu, boala glomerulară cronică) care contribuie la scăderea funcției cardiace, hipertrofie cardiacă și/sau risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse

CRS tip V (sindromul cardiorenal secundar)

Afecțiune sistemică (de exemplu, diabet zaharat, sepsis) care provoacă atât disfuncție cardiacă, cât și renală

eu	eu	eu	eu	1	
0,1	0,2	0,5	1,0	2,0	5,0

Medical invaziv mai bine mai bine

Raportul de pericol (scara logaritmică)

FIGURA 88-16 Raportul de risc estimat pentru mortalitatea la 1 an pentru pacienții tratați fie medical, fie cu revascularizare precoce. (Modificat din Szummer K, Lundman P, Jacobson SH și colab.: Influența funcției renale asupra efectelor revascularizării precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: date de la Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated according to Recommended Therapies, 180). 2009.)

îMolecule de adeziune, îActivare enzimatică, îStres oxidativ

FIGURA 88-18 Fiziopatologia sindromului cardiorenal de tip 1 sau înrăutățirea funcției renale după spitalizare pentru insuficiență cardiacă acută decompensată. ADH = hormon antidiuretic; AF = fibrilație atrială; ANP/BNP = proteina natriuretică atrială/proteina natriuretică de tip B; DM = diabet zaharat; EPO = eritropoetină; HTN = hipertensiune arterială; IL-18 = interleukină-18; KIM-1 = molecula de leziune renală-1; VS = ventricularul stâng; N-GAL = lipocalină asociată gelatinazei neutrofile; AINS = antiinflamatoare nesteroidiene; NT-proBNP = peptidă natriuretică de tip N-terminală pro-B; AOS = apnee obstructivă de somn; RAS = stenoza arterei renale; TNF = factor de necroză tumorală; TZD = tiazolidindione; VSMC = celula musculară neteda vasculară. (Modificat din Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al: Cardiovascular

disease in chronic kidney disease. O actualizare clinică din Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 80:572, 2011.)

creatinina serică sau reducerea eGFR, precum și dezvoltarea oliguriei ($<0,5$ ml/kg/h timp de 6 ore). Mai multe studii au arătat că predictorii sindromului cardiorenal (tip 1) includ eGFR inițial, vârsta înaintată, sexul feminin, creșterea tensiunii arteriale inițiale, niveluri inițiale mai mari de peptide natriuretice și creșterea presiunii venoase centrale. Sindromul cardiorenal de tip 1 la pacienții cu insuficiență cardiacă apare rar în faza prespitalicească și se dezvoltă mai frecvent după începerea tratamentului în spital, implică factori iatrogeni. Utilizarea diureticelor de ansă, probabil prin activarea suplimentară a RAAS și posibila agravarea hemodinamicii intrarenale, este asociată cu sindromul cardiorenal de tip 1. În studiul de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a cateterizării arterei pulmonare, utilizarea de doze mai mari de diuretice de ansă a dus la o rată de cinci ori mai mare a funcției renale randomizate a diureticelor de ansă. Strategiile, utilizarea agenților de protecție renală (rolofilină), a peptidelor natriuretice intravenoase și a antagoniștilor neurohormonali nu au împiedicat dezvoltarea sindromului cardiorenal la pacienții cu ADHF.⁶⁴ Astfel, managementul acut al ADHF la pacienții cu eGFR afectat cu agenți convenționali reprezintă o provocare deosebit de dificilă. O creatinină serică crescută este motivul cel mai frecvent pentru utilizarea inotropilor pozitivi sau a inodilatatorilor la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. Niciun raport publicat nu demonstrează rezultate favorabile pe termen lung ale perfuziei cu dobutamina, care pe termen scurt crește aritmiile și mortalitatea. De asemenea, milrinona nu reduce mortalitatea, dar provoacă aritmii și necesită ajustarea dozei pentru eGFR sub 45 mL/min/ $1,73$ m² (Tabelul 88-6). Pacienții cu insuficiență cardiacă avansată au flux sanguin renal redus, rata de filtrare glomerulară scăzută, reabsorbție proximală îmbunătățită a apei, absorbție crescută a sodiului de-a lungul ansei Henle și o capacitate generală redusă a nefronului de a excreta apă. În plus, volumul sanguin arterial redus eficient stimulează eliberarea hormonului antidiuretic, care poate agrava retenția de apă. Semnele clinice ale acestei deteriorări sunt o creștere a creatininei serice și a azotului ureic din sânge, hiponatremie, edem și sete excesivă.⁶⁵ Hiponatremia și excesul de apă corporală sunt ușor ameliorate cu tolvaptan oral sau conivaptan intravenos; cu toate acestea, nici terapia nu reduce respitalizarea sau mortalitatea în acest scenariu. Pentru un rezumat al diureticelor disponibile și al locurilor lor de acțiune, vezi capitolul 25.

Studiile observaționale și studiile mici care utilizează ultrafiltrarea venoasă continuă au arătat îmbunătățiri pe termen scurt ale simptomelor, reduceri ale greutății fluidelor, spitalizare mai scurtă și reduceri ale reinternelor. Cu toate acestea, Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARRESS-HF) la pacienții cu congestie persistentă și disfuncție renală nu a găsit beneficii clinice ale ultrafiltrației față de terapia diuretică și mai mulți pacienți din grupul cu ultrafiltrare decât în grupul cu terapie farmacologică au prezentat un eveniment advers grav (72% versus 507%; populația

indicată, momentul optim și modul de ultrafiltrare și demonstrează reduceri pe termen mai lung ale

spitalizare și mortalitate, ultrafiltrarea reprezintă o abordare de ultimă linie pentru pacientul cu sindrom cardiorenal refractar.⁶⁷

Managementul pacientului care primește deja dializă și în insuficiență cardiacă necesită o atenție deosebită. În general, terapiile dovedite pentru insuficiență cardiacă, cu condiția ca acestea să fie tolerate, trebuie utilizate împreună cu dializa regulată și ad-hoc, după cum este necesar, pentru a controla supraîncărcarea de volum. Într-un studiu randomizat, carvedilolul a oferit beneficii suplimentare în acest scenariu.⁶⁸ În plus, analizele retrospective susțin utilizarea unui inhibitor ECA sau a unui BRA (nu asocierea) la pacienții cu BRST cu insuficiență cardiacă.⁶⁹

Pe scurt, CKD și insuficiența cardiacă prezintă un scenariu deosebit de provocator pentru clinicieni și pacienți. Se recomandă monitorizarea frecventă în ambulatoriu și evitarea diurezei excesiv de agresive. Pacienții dializați, în ciuda faptului că au o reducere a volumului prin îndepărtarea mecanică a lichidului, ar trebui să beneficieze de terapie medicală cu inhibitori ai ECA sau BRA, beta-blocante și agenți suplimentari pentru controlul tensiunii arteriale, dacă este necesar.

BOALA CRONICĂ DE RINCHI ȘI VALVULARĂ

Funcția renală afectată poate agrava calcificarea inelară mitrală și scleroza valvei aortice.⁷⁰ Aproximativ 80% dintre pacienții cu BRST au suflu de scleroză aortică. Endocardita bacteriană se poate dezvolta la pacienții cu IRST care au catetere de acces temporar pentru dializă.⁷¹ Endocardita cu agenți patogeni comuni, inclusiv stafilococ, streptococ și enterococ, în valvele mitrale, aortice sau tricuspidiene, prezintă un risc de embolism cerebral de 40% și o combinație a ratei de mortalitate a ESRD 57-70%. iar BRST poate fi foarte dificil de tratat din cauza necesității continue de acces la dializă și a întârzierii plasării chirurgicale a șunturilor sau fistulelor arteriovenoase permanente. Înlocuirea valvulară în IRST pentru endocardită are o rată de mortalitate foarte mare.⁷² În IRST, protezele tisulare sau valvulare mecanice demonstrează o supraviețuire similară. Utilizarea valvelor tisulare poate reduce problema complicată a anticoagulării cronice și a sângerării cu acces vascular cu dializă repetată.⁷³

FUNCȚIA RENALĂ ȘI ARITMII

Uremia, hiperkaliemia, acidoza și tulburările echilibrului calciu-fosfor toate se leagă de rate mai mari de aritmii atriale și ventriculare. Hipertrofia ventriculară stângă (LVH) concomitentă, dilatarea ventriculară stângă, insuficiența cardiacă și boala valvulară contribuie la rate mai mari de practic toate aritmiile în CKD, inclusiv bradiaritmii și blocul atrioventricular. Preocupările practice de management includ ajustarea dozei pentru multe medicamente antiaritmice, inclusiv dofetilidă și sotalol (Tabelul 88-7). Studiile observaționale sugerează că pacienții cu ICD beneficiază de implantarea de cardioverter-defibrilatoare (ICD) pentru prevenirea secundară.^{74,75} De îngrijorare, CKD și IRST în

special, pot cauza praguri de defibrilare ridicate și eșecul ICD și pot duce la rate ridicate de șoc și stimulare antitahicardică, justificând o supraveghere deosebit de strânsă.^{874-19.}

FIGURA 88-19 Incidența evenimentelor la pacienții cu cardioverterdefibrilatoare implantabile cu BRST și cei fără. ATP = stimulare antitahicardică. (Modificat din Hreybe H, Ezzeddine R, Bedi M și colab.: Insuficiența renală prezice timpul până la primul șoc adecvat al defibrilatorului. Am Heart J 151:852, 2006.)

ABORDAREA CONSULTATIVA LA PACIENȚI CU BOLĂ DE RENALI SEVERĂ ȘI HEMODIALIZĂ

Prevalența bolii coronariene (CAD) semnificativă din punct de vedere angiografic variază de la 25% la pacienții tineri, nediabetici, hemodializați până la 85% la pacienții vârstnici cu BRST care au diabet zaharat de lungă durată.⁷⁶ Rata morții cardiace la pacienții dializați sub 45 de ani depășește de 100 de ori mai mult decât în populația generală. Beneficiarii Medicare cu CKD înainte de inițierea dializei au o șansă cu 60% mai mare de a avea o cerere de facturare depusă pentru diagnosticul de BCV și cu 70% mai multe șanse de a avea o cerere depusă pentru „boală aterosclerotică a inimii”. leziuni ale arterelor, precum și disfuncție ventriculară stângă mai severă decât cei studiați fără BRC.⁵⁶ Acești pacienți au rate de deces prin boală coronariană care sunt de multe ori mai mari decât cei fără BRST, chiar și cu factori de risc cardiovascular multipli (Fig. 88-20).

Hipertensiunea arterială afectează 80% dintre pacienții cu BRST și doar 30% realizează un control adecvat.⁷⁸ Protecția cardiorenală pe termen lung implică două concepte importante: controlul tensiunii arteriale la o țintă mult mai scăzută a tensiunii arteriale sistolice mai mică de 130 mm Hg și utilizarea unui agent care blochează RAAS, cum ar fi un inhibitor ECA sau BRA, ca bază a terapiei. Întreruperea RAAS poate aduce beneficii chiar și pacienților anefrici, deoarece inhibitorii ECA/ARA pot reduce LVH și, eventual, pot îmbunătăți supraviețuirea.⁷⁹ Un studiu retrospectiv a constatat că, deși doar aproximativ 20% dintre pacienții cu BRST și BCV primesc inhibitori ECA, cei care au făcut-o după evenimente CAD au arătat o mortalitate îmbunătățită de toate cauzele în următorii 5 ani. hiperkaliemie la pacienții cu IRST.

Dincolo de o bază de inhibitor ACE și/sau ARB, beta-blocantele pot servi atât ca agenți antihipertensivi, cât și ca agenți anti-ischemici. La pacienții cu insuficiență cardiacă, beta-blocantele îmbunătățesc fracția de ejeție a ventriculului stâng și reduc ratele de spitalizare, moartea subită și mortalitatea de orice cauză.⁷⁹ Pacienții cu IRST care primesc beta-blocante după evenimente coronariene au reduceri mari ale riscului relativ al mortalității de toate cauzele.⁵⁶

Opțiuni suplimentare de agenți antihipertensivi sau cardioprotectori ar trebui să se bazeze pe ușurința de gestionare, complianță și lipsa efectelor adverse. Scopul este de a crea un mediu de tensiune arterială pentru sistemul cardiovascular în care presiunea arterială

sistolica medie la monitorizarea de 24 de ore nu este mai mare de 130 mm Hg. Ghidurile pentru pacienții fără BRST afirmă că tensiunea arterială sistolică optimă la cabinet ar trebui să fie sub 130 mm Hg. Sarcina dificilă a pacientului

cu BRST este atingerea acestor obiective fără a induce hipotensiune arterială în timpul ședințelor de dializă. Având în vedere ratele ridicate de CAD severă în IRST, hipotensiunea arterială în timpul dializei poate agrava ischemia clinică și subclinică recunoscută ca disconfort toracic, dificultăți de respirație, deprimare a segmentului ST la electrocardiografie și creșteri ale cTn la testele de sânge.

Scopul reducerii colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL), în cele mai multe cazuri cu o statină și ezetimib, la pacienții cu IRST este susținut de o reducere cu 17% a evenimentelor aterosclerotice majore prezentate în Studiul de protecție a inimii și renale la pacienții cu BRC predializă și IRST. acidul nicotinic și fibratii pot fi utilizați în conformitate cu Ghidurile National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III). Niacina are beneficiul suplimentar de a reduce modest fosfatul în IRST. Colesevelam, un secheurator de acizi biliari, poate ajuta, de asemenea, la scăderea fosforului seric.

În IRST asociată cu diabetul zaharat, controlul glicemiei la o glicohemoglobină țintă sub 7 mg/dL poate reduce ratele complicațiilor microvasculare (retinopatie) și, într-o măsură mai mică, boala aterosclerotică importantă clinic în altă parte (IMA, accident vascular cerebral, deces asociat cu BCV). IRST.56 Spre deosebire de efectele preventive observate în populația generală la pacienții după IAM, administrarea cronică de agenți antiplachetari (aspirina și clopidogrel) precum și warfarină a fost asociată cu risc crescut de deces la pacienții cu IRST incident, chiar și atunci când aceste efecte sunt controlate pentru condițiile de fond.⁸¹ Astfel, utilizarea specifică a antiagregantelor plachetare sau antitrombotice în prevenția BCV ar trebui să fie precaută pentru prevenirea BCV.

În contextul unei CAD simptomatice stabile, o analiză din studiul Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) a sugerat că PCI nu a avut niciun beneficiu față de terapia medicală optimă la pacienții cu BRC predializă.⁸² Nu sunt disponibile date similare ale studiilor pentru pacienții cu BRST. După tratamentul cu terapie medicală optimă la un pacient cu BRST și CAD simptomatică, următorul pas este angiografia coronariană și luarea în considerare a revascularizării. În scenariul obișnuit al bolii multivasale, studii multiple au arătat că rezultatele după bypass coronarian (CABG) sunt superioare celor obținute cu PCI cu stenturi cu eluție medicamentoasă.⁸³ Este larg acceptat că pacienții cu IRST supuși procedurilor mecanice de revascularizare coronariană prezintă un risc crescut de evenimente adverse, inclusiv deces. Pacienții dependenți de dializă cărora li se efectuează CABG se confruntă cu un risc de 4,4 ori mai mare de deces în spital, un risc de 3,1 ori mai mare de mediastinită și un risc de 2,6 ori mai mare de accident vascular cerebral comparativ cu acei pacienți supuși CABG care nu au fost dializați.⁵⁶

În rezumat, pacienții cu IRST au un statut echivalent al riscului de CAD în evaluarea inițială a riscului CAD. O abordare agresivă cu managementul medical pentru CAD este justificată, chiar și în cazul CAD subclinic. Un prag scăzut pentru testarea diagnostică este adecvat la

pacienții cu IRST. Când se găsește CAD multivasală semnificativă, pacienții cu IRST par să beneficieze mai mult de revascularizare cu CABG decât cu PCI și, dacă această abordare este rezonabilă din punct de vedere clinic, ar trebui să li se ofere oportunitatea de îmbunătățire a supraviețuirii și de reducere a evenimentelor cardiace viitoare.

EVALUAREA ȘI GESTIONAREA PRINCIPATORULUI DE TRANSPLANT RENAL

Screeningul cardiovascular este recomandat la pacienții cu BRC cu risc ridicat înainte de transplant renal.⁸⁴ Acestea includ persoane cu diabet zaharat, bărbați peste 45 de ani, femei cu vârsta peste 55 de ani, antecedente de boală cardiacă ischemică, o electrocardiogramă anormală, disfuncție ventriculară stângă, antecedente de fumat și durata dializei mai mare de 2 ani. Există controverse cu privire la testul de screening ideal pentru CAD la pacienții cu BRST. Alegerea exercițiului versus stresul farmacologic și imagistica scintigrafică ecocardiografică versus nucleară trebuie să fie individualizată. Un algoritm sugerat de Stenvinkel și Herzog care include ecocardiografia de stres cu dobutamina este prezentat în Figura 88-21. Lentine și colegii săi în 2008 au analizat Sistemul de date renale din Statele Unite ale Americii la 27.786 de pacienți eligibili pentru transplant renal și au concluzionat că 46,3% dintre pacienți au fost supuși evaluării cardiace înainte de transplant, dintre care 9,5% au necesitat revascularizare coronariană. Printre pacienții care au suferit transplant fără evaluare cardiovasculară, incidența la 3 ani a IAM posttransplant a fost de 3% în grupul cu risc scăzut și de 10% în grupul cu risc mai mare, pe baza caracteristicilor clinice.⁸⁵ Angiografia coronariană și revascularizarea pot fi efectuate cu o pierdere foarte mică a funcției renale în grupurile cu DFG foarte scăzut dacă sunt efectuate cu atenție prin intervalele de diagnostic și Kumar, după cum se arată cu CABG și PCI. colegi de muncă⁸⁶ (Fig. 88-22).

REZUMAT

Recunoașterea a crescut în ultimul deceniu că pacienții cu BRC prezintă un risc ridicat de dezvoltare a bolii cardiovasculare. Scenariile clinice comune în care funcția renală influențează îngrijirea includ PCI, chirurgia cardiacă, SCA, insuficiența cardiacă, boala valvulară și aritmiile. Rezultatele studiilor retrospective și ale subgrupurilor de studii clinice formează baza recomandărilor actuale, având în vedere lipsa studiilor prospective randomizate în CKD și BRST. Studiu suplimentar al adversului

TIMP DE LA ANGIOGRAFIA CORONARĂ (Luni)

FIGURA 88-22 Funcția de filtrare renală (eGFR) înainte și după angiografia coronariană la candidații pre-transplant renal. (Modificat din Kumar N, Dahri L, Brown W și colab.: Efectul angiografiei coronariene electiv asupra ratei de filtrare glomerulară la pacienții cu boală renală cronică avansată. Clin J Am Soc Nephrol 4:1907, 2009.)

Mediul metabolic al CKD este probabil să conducă la ținte diagnostice și terapeutice generalizabile pentru managementul viitor al pacienților renali cu boli cardiovasculare.

Referințe

Intersecția cardiorenală

Stenvinkel P: Boala cronică de rinichi: o prioritate de sănătate publică și un precursor al bolilor cardiovasculare premature. *J Intern Med* 68:5, 2010.

Ritz E, Zeng XX, Rychlik I: Manifestarea clinică și istoria naturală a nefropatiei diabetice. *Contrib Nephrol* 170:19, 2011.

Herzog CA, Asinger RW, Berger AK și colab: Cardiovascular disease in chronic kidney disease. O actualizare clinică din *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 80:6, 2011.

Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M și colab: Comparație a predicției riscului folosind ecuația CKD-EPI și ecuația studiului MDRD pentru rata estimată de filtrare glomerulară. *JAMA* 307:18, 2012.

Palazzuoli A, Beltrami M, Nodari S, et al: Impactul clinic al disfuncției renale în insuficiența cardiacă. *Rev Cardiovasc Med* 12:4, 2011.

Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG și colab: Funcția renală, extinderea aterotrombozei și rezultatele la pacienții cu risc ridicat. *Am Heart J* 158:1, 2009.

Shamseddin MK, Parfrey PS: Moartea subită cardiacă în boala cronică de rinichi: Epidemiologie și prevenire. *Nat Rev Nephrol* 7:3, 2011.

McCullough PA: Boala coronariană. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:3, 2007.

Odutayo A, Cherney D: Cistatina C și modificări acute ale ratei de filtrare glomerulară. *Clin Nephrol* 78:1, 2012.

Agrawal V, Marinescu V, Agarwal M, et al: Cardiovascular implications of proteinuria: An indicator of chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 6:4, 2009.

Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al: GFR estimat mai mic și albuminuria mai mare sunt asociate cu rezultate adverse la rinichi. O meta-analiză în colaborare a cohortelor de populație generală și cu risc ridicat. *Kidney Int* 80:1, 2011.

KDOQI: Ghid de practică clinică KDOQI și recomandări de practică clinică pentru anemie în boala cronică de rinichi: actualizarea 2007 a țintei hemoglobinei. *Am J Kidney Dis* 50:3, 2007.

Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, și colab.: Anomalii metabolice, factori de risc pentru boli cardiovasculare și scădere a GFR la copiii cu boală cronică de rinichi. Clin J Am Soc Nephrol 6:2132, 2011.

von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA și colab.: Anemia în insuficiența cardiacă cronică: putem trata? ce să tratăm? Insuficiență cardiacă Rev 17:2, 2012.

Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al: Anemia și relația sa cu rezultatul clinic în insuficiența cardiacă. Circulație 110:149, 2004.

Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al: Normalizarea nivelului de hemoglobină la pacienții cu boală renală cronică și anemie. N Engl J Med 355:20, 2006.

Singh AK, Szczech L, Tang KL și colab.: Corecția anemiei cu epoetină alfa în boala cronică de rinichi. N Engl J Med 355:20, 2006.

Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY și colab.: Un studiu cu darbepoetin alfa în diabetul de tip 2 și boala cronică de rinichi. N Engl J Med 361:21, 2009.

Leziune renală acută indusă de contrast

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, și colab.: Rețeaua de leziuni renale acute: Raportul unei inițiative de îmbunătățire a rezultatelor leziunilor renale acute. Critical Care 11:R31, 2007.

McCullough PA: Leziune renală acută indusă de contrast. J Am Coll Cardiol 51:15, 2008.

Pannu N, Wiebe N, Tonelli M: Alberta Kidney Disease Network: Strategii de profilaxie pentru nefropatia indusă de contrast. JAMA 295:2765, 2006.

James MT, Samuel SM, Manning MA și colab.: Leziunea renală acută indusă de contrast și riscul de rezultate clinice adverse după angiografia coronariană: o revizuire sistematică și metaanaliză. Circ Cardiovasc Interv 6:37, 2013.

Charytan DM, Garg P, Varma M și colab.: Caracteristicile angiografice ale segmentelor arteriale coronare care progresează spre infarct miocardic la pacienții cu și fără boală renală cronică. Clin Exp Nephrol 17:232, 2013.

Lenhard DC, Pietsch H, Sieber MA și colab.: Osmolalitatea agenților de contrast neionici, iodați ca factor important pentru siguranța renală. Invest Radiol 47:9, 2012.

Scolari F, Ravani P: Boală renală ateroembolică. Lancet 8:375, 2010.

Wijesundera DN, Karkouti K, Beattie WS, et al: Îmbunătățirea identificării pacienților cu risc de insuficiență renală postoperatorie după operația cardiacă. Anesthesiology 104:65, 2006.

Evans RG, Ince C, Joles JA, și colab: Influențe hemodinamice asupra oxigenării rinichilor: implicații clinice ale fiziologiei integrative. Clin Exp Pharmacol Physiol 40:106, 2013.

Sendeski M, Patzak A, Persson PB: Constricția vaselor rectale, vasele care alimentează zona cu risc de leziune renală acută, prin patru medii de contrast iodate diferite, evaluând agenți ionici, neionici, monomerici și dimerici. Invest Radiol 45:8, 2010.

Shaw A: Modele de boli prevenibile: nefropatie indusă de contrast și leziune renală acută asociată chirurgiei cardiace. Contrib Nephrol 174:156, 2011.

Sendeski MM, Persson AB, Liu ZZ și colab.: Mediile de contrast iodate provoacă leziuni endoteliale care duc la vasoconstricția vaselor rectale umane și de șobolan. Am J Physiol Renal Physiol 303:12, 2012.

Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al: Un scor de risc simplu pentru predicția nefropatiei induse de contrast după intervenția coronariană percutanată: Dezvoltare și validare inițială. J Am Coll Cardiol 44:1393, 2004.

Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J și colab.: Leziunea renală acută indusă de contrast: protocoale specifice de specialitate pentru radiologie intervențională, radiologie de tomografie computerizată de diagnostic și cardiologie intervențională. Mayo Clin Proc 84:2, 2009.

Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al: Prevention of contrast nephropathy by furosemid with matched hydration: The MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. JACC Cardiovasc Interv 5:1, 2012.

Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, și colab.: Nefropatie indusă de contrast: orientări actualizate ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol 21:12, 2011.

McCullough PA, Brown JR: Efectele mediului de contrast izo-osmolar intra-arterial și intravenos (iodixanol) asupra riscului de leziune renală acută indusă de contrast: o meta-analiză. Cardiorenal Med 1:4, 2011.

Investigatori ACT: Acetilcisteină pentru prevenirea rezultatelor renale la pacienții supuși angiografiei coronariene și vasculare periferice: Principalele rezultate ale studiului randomizat cu Acetilcisteină pentru nefropatie indusă de contrast (ACT). Circulație 124:11, 2011.

Lee SW, Kim WJ, Kim YH și colab: Strategii preventive ale insuficienței renale la pacienții cu diabet zaharat supuși intervenției sau arteriografiei (procesul PREVENT). Am J Cardiol 107:10, 2011.

Weisbord SD, Palevsky PM: Mediile de contrast iodate și rolul terapiei de substituție renală. Adv Chronic Kidney Dis 18:3, 2011.

Chirurgie cardiacă-leziune renală acută asociată

Mehta RH, Honeycutt E, Patel UD, et al: Relația dintre intervalul de timp dintre cateterismul cardiac și chirurgia electivă de bypass coronarian cu leziunea renală acută postprocedurală. *Circulație* 124(11 Suppl):S149, 2011.

Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM și colab.: Instrument de noapte pentru prezicerea riscului de dializă postoperatorie la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace. *Circulație* 114:21, 2006.

Bellomo R, Auricchio S, Fabbri A și colab.: Fiziopatologia leziunii renale acute asociate cu chirurgia cardiacă (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 31:2, 2008.

Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ: Clearance și dincolo de: Rolurile complementare ale măsurării GFR și ale biomarkerilor de prejudiciu în leziunea renală acută (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol* 301:4, 2011.

Accelerarea calcificării vasculare

Karwowski W, Naumnik B, Szczepanski M, Mysliwiec M: Mecanismul calcificării vasculare - o revizuire sistematică. *Med Sci Monit* 18:1, 2012.

McCullough PA: Efectul modificării lipidelor asupra progresiei calcificării coronariene. *J Am Soc Nephrol* 16(Suppl 2):S115, 2005.

McCullough PA, Chinnaiyan KM: Progresia anuală a calcificării coronariene în studiile de terapii preventive: o revizuire sistematică. *Arch Intern Med* 169:22, 2009.

Raggi P, Chertow GM, Torres PU și colab.: Studiul ADVANCE: Un studiu randomizat pentru a evalua efectele cinacalcetului plus vitamina D în doză mică asupra calcificării vasculare la pacienții aflați în hemodializă. *Nephrol Dial Transplant* 26:4, 2011.

Investigatorii studiului EVOLVE, Chertow GM, Block GA și colab.: Efectul cinacalcetului asupra bolilor cardiovasculare la pacienții care fac dializă. *N Engl J Med* 367:2482, 2012.

Boli renale și hipertensiune arterială

Khoury Y, Steigerwalt SP, Alsamara M, et al: Care este obiectivul ideal de tensiune arterială pentru pacienții cu boală renală cronică în stadiul III sau mai mare? *Curr Cardiol Rep* 13:6, 2011.

Cohen MG, Pascua JA, Garcia-Ben M, et al: O regulă de predicție simplă pentru stenoza semnificativă a arterei renale la pacienții supuși cateterismului cardiac. *Am Heart J* 150:1204, 2005.

de Mast Q, Beutler JJ: Prevalența stenozei arterei renale aterosclerotice în grupurile de risc: o revizuire sistematică a literaturii. *J Hypertens* 27:7, 2009.

Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H: Denervarea renală pentru hipertensiune arterială. JACC Cardiovasc Interv 5:3, 2012.

Diagnosticul sindroamelor coronariene acute la pacienții cu boală cronică de rinichi

deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, și colab: Interpretarea rezultatelor troponinei cardiace din teste de înaltă sensibilitate în boala cronică de rinichi fără sindrom coronarian acut. Clin Chem 58:9, 2012.

Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M și colab.: Valoarea prognostică a troponinei T și I printre pacienții asimptomatici cu boală renală în stadiu terminal: o meta-analiză. Circulație 112:20, 2005.

Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al: Utilizarea terapiei bazate pe dovezi în rezultatele pe termen scurt ale infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST și infarctului miocardic fără denivelare a segmentului ST la pacienții cu boală renală cronică: un raport de la National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment Network and Intervention Outcomes Network. Circulație 121:3, 2010.

Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, și colab: Impactul bolii cronice de rinichi asupra rezultatelor timpurii (30 de zile) și târziu (1 an) ale pacienților cu sindroame coronariene acute tratați cu strategii alternative de tratament antitrombotic: un substudiu ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy). JACC Cardiovasc Interv 2:8, 2009.

McCullough PA: Boala coronariană. Clin J Am Soc Nephrol 2:3, 2007.

Hiramoto JS, Katz R, Peralta CA și colab: Markerii de inflamație și coagulare și declinul funcției renale: Studiul multiethnic al aterosclerozei (MESA). Am J Kidney Dis 60:2, 2012.

Basra SS, Tsai P, Lakkis NM: Siguranța și eficacitatea terapiei antiplachetare și antitrombotice la pacienții cu sindrom coronarian acut cu boală cronică de rinichi. J Am Coll Cardiol 58:22, 2011.

Szumner K, Lundman P, Jacobson SH și colab.: Influența funcției renale asupra efectelor revascularizării precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare ST: Date de la Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated Conforme Recommended Therapies (SWEDEHEART). Tiraj 120:10, 2009.

Sindroame cardiorenale

Ronco C, McCullough PA, Anker SD și colab: Sindroame cardiorenale: un rezumat executiv de la conferința de consens a Inițiativei de calitate a dializei acute (ADQI). Contrib Nephrol 165:2010.

McCullough PA, Duc P, Omland T: pentru investigatorii studiului multinațional BNP: peptida natriuretică de tip B și funcția renală în diagnosticul insuficienței cardiace: o analiză din studiul multinațional Breathing Not Properly. Am J Kidney Dis 41:571, 2003.

Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A și colab.: Funcția renală, insuficiența cardiacă congestivă și măsurarea peptidei natriuretice amino-terminale pro-creier: Rezultatele studiului ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE). J Am Coll Cardiol 47:1, 2006.

Metra M, Nodari S, Parrinello G și colab: Înăutățirea funcției renale la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută: implicații clinice și semnificație prognostică. Eur J Heart Fail 10:2, 2008.

McCullough PA: Prevenirea sindroamelor cardiorenale. Contrib Nephrol 165:2010.

Ronco C, Cicoira M, McCullough PA: Sindromul cardiorenal de tip 1: Diafonia patofiziologică care duce la disfuncție combinată a inimii și a rinichilor în cadrul insuficienței cardiace decompensate acut. J Am Coll Cardiol 60:12, 2012.

Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al: Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. N Engl J Med 2012.

Ting RZ, Luk AO, Chan JC: Tratament și studii clinice de reper pentru renoprotecție. Contrib Nephrol 170:184, 2011.

Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al: Carvedilol crește supraviețuirea la doi ani la pacienții dializați cu cardiomiopatie dilatată: un studiu prospectiv, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol 41:1438, 2003.

Chan KE, Ikizler TA, Gamboa JL, et al: Inhibarea combinată a enzimei de conversie a angiotensinei și blocarea receptorilor se asociază cu risc crescut de deces cardiovascular la pacienții cu hemodializă. Kidney Int 80:9, 2011.

Boală cronică de rinichi și boală valvulară cardiacă

Roberts WC, Taylor MA, Shirani J: Constatări cardiace la necropsie la pacienții cu boală renală cronică menținută pe hemodializă cronică. Medicine (Baltimore) 91:3, 2012.

Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB și colab: Epidemiologia și rezultatele clinice ale endocarditei infecțioase la pacienții cu hemodializă. Ann Thorac Surg 83:6, 2007.

Nori US, Manoharan A, Thornby JI și colab: Factori de risc de mortalitate la pacienții cu hemodializă cronică cu endocardită infecțioasă. Nephrol Dial Transplant 21:8, 2006.

Sharma A, Gilbertson DT, Herzog CA: Supraviețuirea pacienților cu transplant de rinichi în Statele Unite după înlocuirea valvei cardiace. Circulație 121:25, 2010.

Funcția renală și aritmii

Wase A, Basit A, Nazir R și colab.: Impactul bolii cronice de rinichi asupra supraviețuirii printre primitorii de defibrilator cardioverter implantabil. J Interv Card Electrophysiol 11:199, 2004.

Charytan DM, Patrick AR, Liu J și colab.: Tendințe în utilizarea și rezultatele defibrilatoarelor cardioverter implantabile la pacienții care fac dializă în Statele Unite. Am J Kidney Dis 58:3, 2011.

Abordarea consultativă a pacientului hemodializat

De Vriese AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, et al: Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialyzed patients? Kidney Int 81:2, 2012.

Roberts JK, Patel UD: Managementul bolii coronariene în boala renală în stadiu terminal. Semin Dial 24:5, 2011.

Redon J, Martinez F, Cheung AK: Considerații speciale pentru agenții antihipertensivi la pacienții dializați. Blood Purif 29:2, 2010.

Sood MM, Battistella M, Lok CE: Modele de prescripție de medicamente cardioprotective la pacienții cu hemodializă incidente. Int Urol Nephrol 41:4, 2009.

Baigent C, Landray MJ, Reith C și colab.: Efectele scăderii colesterolului LDL cu simvastatină plus ezetimib la pacienții cu boală cronică de rinichi (Study of Heart and Renal Protection): Un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 25:377, 2011.

Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al: Utilizarea anticoagulantelor și antiplachetare se asociază cu mortalitatea în rândul pacienților cu hemodializă. J Am Soc Nephrol 20:4, 2009.

Sedlis SP, Jurkovitz CT, Hartigan PM și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și boală cronică de rinichi. Am J Cardiol 104:12, 2009.

Ashrith G, Lee VV, Elayda MA și colab.: Rezultatele pe termen scurt și lung ale grefei de bypass coronarian sau implantării de stent cu eliberare de medicamente pentru boala coronariană multivasală la pacienții cu boală cronică de rinichi. Am J Cardiol 106:3, 2010.

Evaluarea și Managementul Beneficiarului de Transplant Renal

Kasike BL, Cangro CB, Hariharan S, și colab.: Evaluarea candidaților la transplant renal: ghiduri de practică clinică. Am J Transplant 1 (Suppl 2):3, 2001.

Lentine KL, Schnitzler MA, Brennan DC și colab.: Evaluare cardiacă înainte de transplantul de rinichi: O analiză a modelelor de practică la pacienții dializați asigurați de Medicare. Clin J Am Soc Nephrol 3:4, 2008.

Kumar N, Dahri L, Brown W și colab: Efectul angiografiei coronariene electiv asupra ratei de filtrare glomerulară la pacienții cu boală renală cronică avansată. Clin J Am Soc Nephrol 4:12,

2009.

De la AM, Al Badarin FJ, McDonald FS și colab.: Iodixanol versus mediu de contrast cu osmolar scăzut pentru prevenirea nefropatiei induse de contrast: meta-analiză a studiilor randomizate, controlate. Circ Cardiovasc Interv 3:351, 2010.

Reed M, Meier P, Tamhane UU și colab.: Siguranța renală relativă a iodixanolului în comparație cu mediile de contrast cu osmolar scăzut: O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JACC Cardiovasc Interv 7:645, 2009.

Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M: Nefrotoxicitatea iodixanolului izo-osmolar în comparație cu mediile de contrast neionice cu osmolar scăzut: Meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Radiologie 250:68, 2009.

Manifestări cardiovasculare ale tulburărilor autonome

Virend K. Somers

PREZENTARE GENERALĂ A CIRCULATORII NEURALE

CONTROL, 1931

Baroreceptori, 1931

Modularea ritmului cardiac, 1932

Respirația și chemoreflexele, 1932

TESTARE AUTONOMICĂ, 1933

Ortostatică, 1933

Manevra Valsalva, 1933

Alte teste ale funcției autonome, 1933

DISREGLARE AUTONOMICĂ, 1934

Insuficiență autonomă cronică primară, 1934 Insuficiență autonomă secundară, 1935

INTOLERANȚA ORTOSTATICĂ, 1936

Sindromul tahicardiei posturale, 1936 Sincopa mediată neuronal, 1937

Sindromul de oboseală cronică, 1937

Eșecul baroreflex, 1938

Hipersensibilitatea sinusului carotidian, 1938

Deficitul de transportator de norepinefrină, 1938

Boala Addison, 1938

VARIANTE DE NEUROCARDIOGENE

SINCOPĂ, 1938

Stenoza aortică, 1938

Insuficiență renală și hemodializă, 1939

Tromboliza coronariană dreaptă, 1939

Infarct miocardic al peretelui inferior, 1939

Obstructiv hipertrofic

Cardiomiopatie, 1939

Fobia sângelui, 1939

TULBURĂRILE CREȘTERII SIMPATICE

IEȘIRE, 1939

Hipertensiune arterială esențială neurogenă, 1939

Funcția cardiovasculară este strâns legată și răspunde la numeroși factori endogeni și exogeni. Această interacțiune este mediată prin modificări neurohormonale rapide și adesea subtile. Unul dintre cele mai importante mecanisme prin care se realizează controlul circulator rapid este sistemul nervos autonom, care modulează funcția cardiacă prin efecte directe asupra inimii și a tonusului vascular.

PREZENTARE GENERALĂ A CONTROLULUI CIRCULATORUL NEURAL

Sistemul nervos autonom poate fi împărțit în componente simpatice, parasimpatice și enterice. Principalele influențe cardiovasculare sunt mediate prin sistemele simpatic și parasimpatic. Interacțiunea dintre aceste două sisteme și echilibrul lor relativ ajută la determinarea răspunsurilor cardiovasculare într-o varietate de condiții. Aceste răspunsuri iau de obicei forma unor modificări ale tensiunii arteriale (TA) sau ale ritmului cardiac. Cunoașterea fiziologiei prin care TA și ritmul cardiac reacționează la modularea autonomă este importantă pentru înțelegerea modului în care tulburările sistemului nervos autonom pot afecta funcția cardiovasculară.

Baroreceptori

Răspunsurile autonome, mecanismele de schimbare a capilarelor, răspunsurile hormonale și mecanismele de echilibrare a rinichilor și fluidelor interacționează pentru a menține controlul TA. Dintre acestea, sistemul nervos autonom oferă cel mai rapid sistem de răspuns. Reglarea circulației neuronale are loc prin contractilitatea crescută a inimii sau prin vasoconstricția circulației arteriale sau venoase, ca răspuns la informațiile primite de la baroreceptori. Aceste informații aferente sunt sintetizate și integrate și sunt generate răspunsuri adecvate în centrul vasomotor al creierului.

Reflexele prin care se menține TA sunt cunoscute în mod colectiv sub denumirea de baroreflex, care include baroreceptori arteriali (cunoscuți și sub denumirea de receptori de înaltă presiune) și receptori cardiopulmonari (receptori de presiune joasă). În circumstanțe fiziologice normale, activitatea simpatică este inhibată și activitatea parasimpatică predomină.

Baroreceptori arteriali

Baroreceptorii arteriali sunt localizați în sinusurile carotide, în arcul aortic și la originea arterei subclaviei drepte. Baroreceptorii sinusului carotidian sunt inervați de nervul glosfaringian (nervul cranian IX), iar baroreceptorii arcului aortic sunt inervați de nervul vag (nervul cranian X). Baroreceptorii sunt mecanoreceptori dependenți de întindere, care simt modificările presiunii, care sunt transmise prin intermediul aferentelor la nucleul tractus solitarius (NTS) din trunchiul cerebral. Când sunt dilatați, baroreceptorii sunt activați și generează potențiale de acțiune care cresc în frecvență în corelație cu cantitatea de întindere. Astfel, frecvența de vârf este utilizată ca măsură surogat a TA la nivelul SNT, frecvența mai mare corelând cu TA mai mare.

Baroreceptorii arteriali sunt activi tonic în circumstanțe normale la o presiune arterială medie (MAP) mai mare de 70 mm Hg, care este denumită punctul de referință al baroreceptorilor. Cu MAP-urile sub punctul de referință, baroreceptorii devin în mod esențial muți. Totuși, punctul de referință poate varia cu modificări persistente ale TA, cum ar fi în hipertensiunea cronică, în care valoarea de referință este crescută, sau în hipotensiunea cronică, în care este scăzută (vezi capitolul 43). Valoarea de referință poate varia, în funcție de alți factori endogeni și de stările de boală.

Integrarea semnalelor aferente baroreceptoare se realizează la nivelul NTS. NTS trimite fibre inhibitoare către centrul vasomotor, care reglează sistemul nervos simpatic, și fibre excitatoare către nucleii vagali care reglează sistemul parasimpatic. Activarea NTS (asociată cu frecvența crescută a potențialului de acțiune de la baroreceptorii arteriali) stimulează fluxul parasimpatic, în timp ce un nucleu inactiv induce activarea simpatică și inhibarea parasimpatică. Activarea simpatică duce la creșterea contractilității cardiace, creșterea frecvenței cardiace, venoconstricție și vasoconstricție arterială, care în cele din urmă are ca rezultat creșterea TA prin creșterea rezistenței periferice totale și a debitului cardiac. Activarea parasimpatică duce la o scădere a frecvenței cardiace și la o scădere minoră a contractilității, rezultând astfel o scădere a TA.

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

Cuplarea inhibiției simpatică cu activarea parasimpatică permite baroreflexului să maximizeze reducerea TA. În schimb, activarea simpatică cu inhibiție parasimpatică permite o creștere a TA.

Baroreceptori cardiopulmonari

Deși baroreceptorii arteriali sunt cei mai sensibili receptori, receptorii de presiune joasă din inimă și venele cave numiți receptori cardiopulmonari joacă, de asemenea, un rol în modularea TA. Ele răspund în primul rând la modificările de volum dar și la stimuli chimici. Acestea se proiectează prin aferente vagale către NTS și prin aferente simpatică spinale către măduva spinării. Stimularea are ca rezultat vasodilatația și inhibarea eliberării vasopresinei. Mai mult, un stimul de întindere deprimă activitatea nervului simpatic renal și s-a dovedit că joacă un rol în modularea eliberării de renină, rezultând astfel diureză și natriureză și astfel reglând volumul lichidului întregului corp pentru a menține homeostazia TA.1 Receptorii cardiopulmonari au o influență directă limitată asupra controlului ritmului cardiac.

În numeroase condiții clinice există un rol substanțial al chemoreflexelor în modularea controlului circulator neuronal. Una este apneea în somn (vezi capitolul 75), în care răspunsul vasoconstrictor simpatic la hipoxie este potențat datorită eliminării influenței inhibitoare asupra chemoreflexelor prin întinderea aferentelor pulmonare. Un altul este hipertensiunea precoce, în care răspunsul ventilator la hipoxemie este crescut, în plus față de creșterea tonusului simpatic. Acest lucru poate fi cauzat parțial de afectarea sensibilității baroreflex la pacienții hipertensivi, precum și de o creștere a impulsului chemoreflex. Chemoreflexul tonic la pacienții cu apnee obstructivă în somn (OSA) poate fi inversat prin utilizarea oxigenului 100%, care reduce ritmul cardiac, TA și fluxul simpatic. Administrarea de oxigen 100% la pacienții cu hipertensiune la limită și la șobolanii hipertensivi spontan reduce, de asemenea, nu numai ventilația, ci și tonusul vasoconstrictor.

Modularea ritmului cardiac

În circumstanțe normale, frecvența nodale intrinsecă a sinusului este de 95 până la 110 bătăi/min în repaus, dar intrarea parasimpatică eferentă prin nervul vag suprimă rata nodalelor sinusale la 60 până la 70 bătăi/min. În timpul repausului există puțin aport eferent simpatic și o concentrație scăzută de catecolamine. Aceasta se schimbă cu orice mișcare de departe de starea de repaus, cum ar fi efortul fizic, în timpul căruia activitatea simpatică crește și activitatea parasimpatică scade. La încetarea efortului, recuperarea ritmului cardiac în repaus este din nou guvernată în mare măsură de dominanța parasimpatică.

Deși automatitatea cardiacă este intrinsecă activității stimulatorului cardiac (vezi capitolul 33), sistemul nervos autonom joacă un rol primordial în condiții normale în definirea ritmului și ritmului cardiac. Influența parasimpatică se realizează prin eliberarea de acetilcolină din nervul vag, care crește conductanța potasiului în membrana celulară. În plus, acetilcolina inhibă curentul stimulatorului cardiac activat de hiperpolarizare. Acest efect este dispersat rapid din cauza concentrației mari de acetilcolinesterază din jurul nodului sinusal. Influența simpatică este obținută prin eliberarea de epinefrină și norepinefrină, care determină fosforilarea ciclică mediată de adenzină monofosfat a proteinelor membranare și o creștere rezultată a curentului de calciu în interior și o depolarizare diastolică lentă accelerată. În plus, alți factori endogeni, cum ar fi oxidul nitric, influențează funcția canalului și modulează în continuare controlul autonom al ritmului cardiac.

Reflex de scufundare

În circumstanțe de apnee prelungită, apare o stare unică de creștere simultană a impulsului parasimpatic către inimă și a impulsului simpatic crescut către sistemul vascular (Fig. 89-1). Această stare este observată la mamiferele care se scufundă și uneori la oameni în timpul scufundării prelungite în apă. Ca răspuns la hipoxie, organismul caută de obicei să mărească ventilația și fluxul de sânge către organele terminale pentru a menține oxigenarea țesuturilor. Cu toate acestea, ca răspuns la hipoxie prelungită în absența respirației, organismul nu mai experimentează reprovizionarea rezervelor de oxigen, iar mecanismele homeostatice normale se modifică pentru a menține furnizarea de oxigen către organele vitale pentru viață - creierul și inima. Acest lucru se realizează prin scăderea livrării de oxigen către o mare parte din restul corpului prin vasoconstricție simpatică crescută. Acest flux simpatic crescut, totuși, nu constrânge vascularizația cerebrală, deoarece tonusul vascular cerebral este sub control de autoreglare. Mai mult, cererea miocardică de oxigen este scăzută din cauza bradicardiei cauzate de creșterea tonusului parasimpatic. Astfel, este posibil ca indivizii în circumstanțe excepționale să supraviețuiască pentru perioade prelungite de până la 5 minute sau mai mult în condiții anoxice.

250 r

TA
(mm Hg)

CVP
(mm Hg)

125 -

10 r

0t^^

Respirația și chemoreflexele

Chemoreflexele sunt modulatori ai activării simpatice și joacă un rol important în tonusul autonom cardiovascular. Chemoreceptorii sunt împărțiți cel mai simplu în componentele lor centrale și periferice. Chemoreceptorii periferici sunt localizați în corpii carotidieni și răspund la hipoxemie, în timp ce chemoreceptorii centrali sunt localizați în trunchiul cerebral și răspund în principal la hipercapnie. Hipoxemia sau hipercapnia are ca rezultat hiperventilație și activarea simpatică vasculară. Influențe inhibitorii asupra impulsului chemoreflex sunt observate cu întinderea aferentelor pulmonare și cu activarea baroreflexului, ambele având o influență mai mare asupra chemoreflexelor periferice decât centrale.

ECG

SNA

RESP

apnee

10 sec

FIGURA 89-1 Componentele reflexului de scufundare. Sunt prezentate înregistrările TA intraarterială, presiunea venoasă centrală (CVP), electrocardiograma (ECG), activitatea nervului simpatic (SNA) și respirația (RESP) în timpul apneei care durează 30 de secunde. SNA este reflectat de frecvența și amplitudinea exploziilor. Spre sfârșitul perioadei apneice, se observă creșteri ale TA, CVP și SNA, pe lângă bradicardia progresivă cu eventual bloc cardiac complet. În plus, saturația de O₂ a scăzut la 92%. Odată cu eliberarea apneei, modificările ECG și SNA se rezolvă, cu o anumită creștere temporară continuată a TA. (Din Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM: Hipersensibilitate parasimpatică și bradiaritmii în timpul apneei în hipertensiune arterială. Clin Auton Res 2:171, 1992.)

TESTARE AUTONOMICĂ

Dovezile experimentale ale unei asocieri între aritmiile letale și creșterea activității vagale simpatice sau reduse au stimulat dezvoltarea mai multor markeri cantitativi ai activității autonome. În general, cele mai ușoare și mai economice mijloace de a studia interacțiunea dintre funcția autonomă și cea cardiacă sunt prin ortostatice și manevra Valsalva, deși ambele sunt nespecifice. Atunci când un pacient este evaluat pentru sincopă, un mijloc rentabil de a explora o cauză neurocardiogenă este testul cu masa basculabilă (vezi capitolele 34 și 40). În plus, studiile privind sensibilitatea baroreflexului, variabilitatea ritmului cardiac, recuperarea ritmului cardiac și chemoreflexele s-au dovedit a fi de ajutor în evaluarea directă a disfuncției autonome. În cele din urmă, nivelurile sanguine de norepinefrină și metaboliții săi pot ajuta la discriminarea între diferitele tipuri de disautonomie.

Ortostatice

Hipotensiunea ortostatică (OH) este definită ca o scădere cu mai mult de 20 mm Hg a presiunii sistolice sau o scădere cu mai mult de 10 mm Hg a presiunii diastolice după ridicarea în poziție în picioare din decubit dorsal. TA și ritmul cardiac trebuie măsurate după apariția simptomelor sau după ce au trecut 3 minute după ridicarea în poziția în picioare. Dacă pacientul nu poate sta în picioare, se poate face ortostatică după ce pacientul s-a ridicat în poziție șezând cu picioarele atârând peste marginea patului. OH este o incapacitate de a menține o tensiune arterială suficientă și o perfuzie cerebrală adecvată împotriva gravitației. În general, la ridicarea din decubit dorsal, o persoană obișnuită poate

pierde aproximativ 700 ml de sânge din torace. Acest lucru are ca rezultat scăderea volumului stroke, precum și scăderea presiunii sistolice și creșterea presiunii diastolice. Compensarea are loc printr-o creștere a frecvenței cardiace și o ușoară vasoconstricție periferică. La indivizii intoleranți la ortostazie, se poate dezvolta o acumulare venoasă secundară scăderii tonusului muscular și vascular și scăderii volumului sanguin circulant ca răspuns la starea în picioare. Când se testează ortostaticele, este important de reținut că o scădere semnificativă a TA fără o creștere corespunzătoare a frecvenței cardiace sugerează o inervație autonomă anormală a inimii și poate reprezenta o neuropatie subiacentă, incompetență cronotropă sau terapie medicamentoasă care reduce răspunsul frecvenței cardiace, cum ar fi blocarea beta.

Manevra Valsalva

Manevra Valsalva devine utilă pentru testarea pacienților la pat atunci când este efectuată împreună cu monitorizarea electrocardiografică continuă. În timpul monitorizării, pacientul suflă continuu într-un sistem închis timp de 12 secunde la 40 mm Hg, iar ritmul cardiac cel mai rapid în timpul manevrei este împărțit la ritmul cardiac cel mai mic imediat după. Un coeficient mai mic de 1,4 sugerează o afectare autonomă. Cu toate acestea, acest lucru este nespecific. Recuperarea TA după manevra Valsalva poate oferi o măsură utilă a rezervei vasoconstrictoare adrenergice (vezi mai târziu). Răspunsul TA sistolică (TAS) la manevra Valsalva are patru faze. Faza 1 crește aparent TA cu debutul manevrei Valsalva, iar faza 2 reprezintă normalizarea TA în timpul unei manevre Valsalva susținute. Faza 3 reprezintă o scădere după eliberarea Valsalva, iar Faza 4 implică o „depășire” câteva secunde mai târziu. La pacienții cu hipertensiune pulmonară, o scădere rapidă a PAS în timpul fazei 2 sugerează presiunea normală a arterei pulmonare, în timp ce creșterea susținută denotă congestie pe partea stângă, oferind astfel o perspectivă neinvazivă asupra bazei hemodinamice a hipertensiunii pulmonare. ablația miocardică, precum și pentru evaluarea efectului tratamentului.³ Un „indice simpatic” derivat din modificarea TA la momentul inițial și nivelul din timpul fazei 2 a fost sugerat ca un semn util de OH și insuficiență simpatică (vezi mai târziu).⁴

Alte teste ale funcției autonome

Sensibilitate baroreflex

Testarea controlului baroreflex al ritmului cardiac presupune măsurarea creșterii reflexe a intervalului RR ca răspuns la creșterea TA. Creșterea tensiunii arteriale a fost realizată istoric prin utilizarea unui agonist alfa-adrenergic, cel mai adesea fenilefrină. Injectarea intravenoasă a unui bolus de fenilefrină induce o creștere a TAS cu 20 până la 30 mm Hg. În general, există o relație liniară între creșterea intervalului RR și creșterea TAS. Panta este utilizată pentru a cuantifica sensibilitatea baroreflexului arterial; este de obicei abruptă la persoanele sănătoase, dar scade odată cu înaintarea în vârstă și se aplatizează și mai mult în cazul bolilor cardiovasculare severe, cum ar fi hipertensiunea sau insuficiența cardiacă.

Ca măsură a funcției autonome, sensibilitatea baroreflexă scade (adică prezintă o pantă mai plată) cu dominanță simpatică și crește (adică prezintă o pantă mai abruptă) cu dominanță parasimpatică. În căutarea unor modalități neinvazive de măsurare a sensibilității baroreflexe, au fost folosite diverse dispozitive și manevre. Dispozitivul FINA-PRES (de la presiunea arterială a degetelor) este un astfel de exemplu și a fost utilizat în studiul ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarct). Creșterile și scăderile spontane ale TA, precum și modificările asociate ale intervalului RR, au fost folosite pentru a determina baroreflexul spontan. Mai mult, tehnicile spectrale pentru analizarea relației dintre oscilațiile bătăi la bătăi în intervalele BP și RR sunt studiate ca alternative posibile la metoda mai invazivă de perfuzie cu fenilefrină.

În general, testarea autonomă evaluează baroreflexul prin măsurarea modificărilor ritmului cardiac ca răspuns la creșteri și scăderi ale TA. Cu toate acestea, baroreflexul reglează TA prin modificarea nu numai a ritmului cardiac (componenta vagală), ci și a rezistenței periferice (componenta adrenergică). O nuanță potențial utilă în testarea baroreflexului a fost diferențierea dintre sensibilitatea baroreflexului adrenergic și vagal.⁵ Sensibilitatea baroreflexului adrenergic relaționează timpul de recuperare a TA de scăderea anterioară a TA indusă de manevra Valsalva, într-un sens măsurând răspunsul vasoconstrictor simpatic la hipotensiune arterială. Acest lucru poate oferi un index util pentru evaluarea și monitorizarea pacienților cu insuficiență adrenergică.

Chemoreflexe. Studiile funcției chemoreflex reprezintă o modalitate de a determina răspunsul respirator dominant, precum și interacțiunile respirație frecvență cardiacă-TA, în anumite boli. După cum sa menționat, răspunsul hipercapnic este mediat în principal de chemoreceptorii centrali, în timp ce răspunsul hipoxemic este mediat de chemoreceptorii periferici.

Variabilitatea ritmului cardiac

Variabilitatea ritmului cardiac a devenit un mijloc frecvent utilizat, dar greu de interpretat, de a studia interacțiunea dintre sistemul nervos autonom și funcția cardiovasculară. Fenomenul care se măsoară în variabilitatea ritmului cardiac este oscilația în intervalul dintre bătăile consecutive ale inimii, precum și variația ritmului cardiac.

Măsurarea efectivă a variabilității ritmului cardiac a fost realizată prin mai multe modalități diferite, mai ales prin utilizarea metodelor din domeniul timpului și al frecvenței. De obicei, este calculată prin analizarea seriilor temporale de intervale bătăi la bătăi din traseele electrocardiografice sau ale presiunii arteriale. Un exemplu simplu de măsurare în domeniul timpului a variabilității ritmului cardiac este calculul abaterii standard a intervalelor bătăi la bătăi. Graficul domeniului temporal al unei valori arată modul în care semnalul variază în timp. Cu toate acestea, graficul domeniului de frecvență arată cât de mult semnal se află în benzile de frecvență date pe o gamă de frecvențe. Aceasta implică utilizarea transformărilor matematice, cum ar fi transformata Fourier, pentru a descompune o funcție într-un număr infinit sau finit de frecvențe. Analiza densității spectrale este cea mai frecventă metodă

folosită în domeniul frecvenței și implică măsurarea modului în care puterea unui semnal sau a unei serii de timp este distribuită la o anumită frecvență.

O metodă comună în domeniul frecvenței implică aplicarea transformării Fourier discrete la seria temporală a intervalului bătăi la bătăi. Benzile de frecvență de cel mai mare interes pentru oameni sunt banda de înaltă frecvență (HF), banda de frecvență joasă (LF), banda de frecvență foarte joasă (VLF) și banda de frecvență ultrajoasă (ULF), fiecare dintre acestea având propria corelație fiziologică. Banda HF se află între 0,15 și 0,4 Hz și este condusă de respirație; se pare că derivă în principal din activitatea vagală. Banda LF, care se află între 0,04 și 0,15 Hz, pare să derivă din activitatea vagală și simpatică și se crede că reflectă întârzierea buclei baroreceptoare. Banda VLF se află între 0,0033 și 0,04 Hz și a fost atribuită activității fizice. În cele din urmă, banda ULF se află între 0 și 0,0033 Hz și este asociată cu variația zi-noapte.

Alte mijloace de calculare a variabilității ritmului cardiac includ măsurarea domeniului de fază și alte metode dinamice neliniare. Cu toate acestea, informațiile furnizate de fiecare metodă de măsurare sunt complementare și ar trebui luate împreună pentru a defini și înțelege caracteristicile variației ritmului cardiac într-o anumită tulburare.

Utilitatea variabilității ritmului cardiac ca măsură a funcției autonome și ca predictor al mortalității a fost sugerată de o serie de studii. În anii 1970, Wolf și colegii au arătat un risc mai mare de mortalitate postinfarct cu o variabilitate redusă a frecvenței cardiace, iar Ewing și asociații au dezvoltat teste simple la pacienți care utilizează diferențele pe termen scurt în intervalul RR ca mijloc de detectare a neuropatiei autonome la diabetici. La sfârșitul anilor 1980, variabilitatea ritmului cardiac s-a dovedit a fi un predictor independent al mortalității post-infarct miocardic. Variabilitatea alterată a frecvenței cardiace a fost asociată cu alte afecțiuni patologice, cum ar fi hipertensiunea arterială, șocul hemoragic și șocul septic și a fost acceptată ca un predictor independent al mortalității după infarctul miocardic.⁶

Turbulența ritmului cardiac, considerată a fi o reflectare a sensibilității baroreflex, poate oferi, de asemenea, informații utile din punct de vedere prognostic. Turbulența anormală a frecvenței cardiace a fost legată de mortalitatea totală și moartea subită la pacienții după infarct miocardic și la cei cu insuficiență cardiacă⁷ și poate fi utilă în prezicerea riscului aritmic la pacienții cu insuficiență cardiacă cu o fracție de ejeție ventriculară stângă mai mare de 30%.⁸ În diabet zaharat, variabilitatea anormală a frecvenței cardiace poate fi folosită pentru a ajuta la identificarea neuropatiei autonome cardiovasculare (vezi mai târziu riscul de mortalitate autonomă⁹) cauza majoră a mortalității cardiace la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (IRST). Dovezile emergente sugerează că afectarea variabilității ritmului cardiac și a funcției baroreflexului poate ajuta la identificarea pacienților cu IRST cu cel mai mare risc cardiac.¹⁰

Recuperarea ritmului cardiac

În timpul efortului, ritmul cardiac crește, inițial secundar unei reduceri a tonusului vagal și apoi din cauza activității simpatice crescute. După efort, reactivarea parasimpatică și reducerea activității simpatice contribuie la recuperarea ritmului cardiac în repaus. Frecvența cu care ritmul cardiac revine la valoarea de bază, măsurată în primul minut după exercițiu, este denumită recuperarea ritmului cardiac. Recuperarea întârziată a frecvenței cardiace este un marker al scăderii activității vagale, care s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru moartea subită cardiacă.¹¹ Pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracțiune de ejeție păstrată, spre deosebire de hipertensivii și controalele sănătoase, au o recuperare afectată a frecvenței cardiace, precum și incompetența cronotropă în timpul exercițiului maxim.¹² neuropatie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi mai târziu).¹³

Testarea masei inclinabile

Testarea mesei basculante este adesea efectuată la pacienții cu antecedente de sincopă pentru a diagnostica posibilele cauze disautonomice ale sincopei (vezi capitolul 40). Testul este considerat pozitiv dacă pacientul prezintă simptome asociate cu o scădere a TA sau o aritmie. Aceste anomalii sugerează o disfuncție a sistemului autonom. În mod normal, TA va compensa prin creșterea frecvenței cardiace și constricția vaselor de sânge din picioare. La unii pacienți, leșinul sau sincopa ar putea fi asociate cu o scădere bruscă a TA (sincopă vasodepresoare) sau a frecvenței pulsului (sincopă cardioinhibitoare) sau un răspuns mixt, necesitând astfel monitorizarea continuă a ambelor.

Hipotensiune arterială ortostatică

OH (nu la fel cu intoleranța ortostatică; vezi mai târziu) este secundară stărilor neurogenice și non-neurogene.¹⁴ Cauzele neurogenice sunt abordate mai târziu (vezi Dereglarea autonomă). Cauzele non-neurogene includ hipovolemia, disfuncția cardiacă și medicamentele (inclusiv cele utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale, ischemiei miocardice, depresiei, psihozei și bolii Alzheimer și Parkinson). OH și tahicardia pot apărea și după repaus prelungit la pat sau după expunerea la microgravitație, cum ar fi în timpul zborului în spațiu. La unii pacienți, OH poate fi însoțită de oboseală, disfuncție cognitivă și dificultăți emoționale, precum și de anomalii ale mersului și căderilor.^{15,16} Simptomele pot fi debilitante și pot limita pacienții la pat; decon condiționarea fizică ulterioară poate agrava problema generală. Studiile longitudinale au sugerat că OH poate crește riscul de accident vascular cerebral, ischemie miocardică și mortalitate (vezi mai târziu). Scopul terapeutic este atenuarea sau eliminarea simptomelor, mai degrabă decât restabilirea normotensiunii. Terapia farmacologică este adesea suboptimă și ar trebui să fie combinată cu intervenții precum compresia patului de capacitate venoasă, utilizarea contramanevrelor fizice și tratamentul intermitent în bolus de apă. Tratamentul poate fi dificil, iar dezvoltarea hipertensiunii în decubit dorsal trebuie redusă la minimum, în special la pacienții cu diabet, insuficiență cardiacă sau ischemie cardiacă.

Cu toate acestea, deși simptomele OH pot include amețeli și sincope, OH asimptomatică este mult mai frecventă și reprezintă un factor de risc independent pentru mortalitate și boli cardiovasculare.¹⁵ Într-un studiu prospectiv pe mai mult de 33.000 de persoane, OH a fost

prezent la peste 6% și a fost asociat cu vârsta, sexul feminin, hipertensiunea arterială, tratamentul antihipertensiunii arteriale, creșterea frecvenței cardiace, diabetul zaharat, indicele de masă corporală scăzut, indicele de masă corporală recurent, OH16. risc semnificativ mai mare de mortalitate de toate cauzele, în special cei mai tineri de 42 de ani, și risc mai mare de evenimente coronariene.¹⁶

DISREGLARE AUTONOMICĂ

Disautonomiile se referă la orice disfuncție a sistemului nervos autonom, fie că este centrală, periferică sau secundară altor procese ale bolii. În general, cele mai frecvente disautonomii sunt cele care afectează sistemul simpatic. Cu toate acestea, sistemul parasimpatic și condițiile de tonus parasimpatic crescut, cum ar fi în timpul somnului sau cu antrenamentul de duranță, sunt, de asemenea, importante de înțeles, deoarece pot avea implicații semnificative pentru sănătatea cardiovasculară.

Disautonomiile simpatice sunt cele mai frecvente și pot fi caracterizate prin tulburări de eliberare, funcționare sau recaptare a norepinefrinei, principalul mesager chimic simpatic. În plus, fluxul sanguin local alterat și clearance-ul norepinefrinei din circulație se pot manifesta ca o disautonomie. Disautonomiile simpatice pot fi, în general, împărțite în două grupe - cele asociate cu scăderea funcției, în care apare adesea ortostazia, și cele asociate cu flux crescut, în care pot fi prezente hipertensiune arterială și/sau tahicardie.

Insuficiență autonomă cronică primară

Intoleranța ortostatică este o manifestare cheie a insuficienței neurocirculatorii. Adesea servește ca simptom inițial. Cu toate acestea, nu toate OH sunt simptomatice ale insuficienței neurocirculatorii. Cele mai multe cazuri de OH rezultă din pierderea de sânge, depleția de volum sau o stare prelungită de imobilizare la pat. Doar rar este rezultatul unei adevărate defecțiuni autonome.

Insuficiența autonomă cronică se distinge de sindroamele de disfuncție autonomă cu debut acut prin natura sa progresivă și prognostic. În general, insuficiența cronică autonomă poate fi subdivizată în insuficiență secundară și primară, insuficiența secundară fiind mult mai frecventă. În cazurile de eșec secundar, cauza este de obicei clară și tratamentul implică terapia pentru tulburarea de bază. Cu toate acestea, atunci când insuficiența autonomă domină constatările clinice și o cauză clară nu este aparentă, se numește insuficiență autonomă cronică primară.

Insuficiența autonomă primară poate fi subdivizată în trei sindroame majore - insuficiență autonomă pură, atrofie multisistem (MSA) și boala Parkinson (PD). Există o suprapunere majoră între aceste trei sindroame, iar tratamentul diferă între ele.

Eșec autonom pur

Insuficiența autonomă pură implică OH în absența simptomelor sau semnelor de neurodegenerare centrală. Astfel disfuncția apare la nivelul neuronilor periferici și nu la

nivelul sistemului nervos central. Eroarea funcțională constă în nivelurile disponibile de norepinefrină, care sunt scăzute în decubit dorsal și se ridică minim odată cu statul în picioare.¹ OH și un răspuns cronotrop inadecvat la statul în picioare și la manevra Valsalva sunt, prin urmare, evidente. La acești pacienți nu apare niciun efect direct asupra longevității.

MSA include insuficiența autonomă cu semne și simptome de neurodegenerare centrală progresivă. În general, este împărțit în forme parkinsoniene, cerebeloase și mixte. Simptomele se dezvoltă în decada a șasea sau a șaptea de viață, iar pacienții prezintă disfuncție simpatică și parasimpatică. În plus față de OH, constatările pot include impotență, pierderea transpirației, răspunsuri anormale ale pupilelor, presiune intraoculară redusă și incontinență urinară. Pot fi prezente hipoventilația alveolară, apneea centrală în somn și alte anomalii ale respirației. Cu toate acestea, într-un studiu efectuat pe pacienți cu MSA, răspunsurile ventilatorii la hipoxie și hipercapnie în timpul stării de veghe au fost păstrate în ciuda prezenței insuficienței autonome și a răspunsurilor cardiovasculare afectate la acești stimuli¹⁷. vădit afectată. Producția de urină este mai mare la acești pacienți în timpul nopții, ceea ce îi lasă mai hipovolemici dimineața și exagerează și mai mult simptomele.

Modificările ortostatice pot fi izbitoare, cu o scădere de până la 100 mm Hg a PAS în picioare și o creștere minimă a frecvenței cardiace. Datorită naturii progresive și cronicității, pacienții pot tolera relativ bine această scădere bruscă a TA. Cu toate acestea, la unii pacienți, poate apărea angina ortostatică secundară, care este de fapt exacerbată prin utilizarea nitroglicerinei. Pacienții prezintă adesea hipertensiune în decubit dorsal, sugerând astfel un nivel inadecvat de catecolamine circulante. În realitate, totuși, nivelurile plasmatice ale catecolaminelor și metaboliților acestora sunt păstrate, dar nu sunt crescute în mod corespunzător în picioare.

Durata de viață la pacienții cu MSA este diminuată, iar astfel de pacienți trăiesc în medie 9 ani după diagnostic. Anomaliile de mișcare sunt mediate central și nu răspund adesea la intervenția farmacologică. În plus, compromisul respirator poate apărea progresiv odată cu dezvoltarea stridorului nocturn, care poate necesita o presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii.¹

Boala Parkinson cu insuficiență autonomă

Această entitate este similară ca aspect clinic cu MSA cu caracteristici parkinsoniene. Cea mai frecventă cauză a PD este boala difuză a centrilor autonomi din creier, care are ca rezultat o disfuncție autonomă similară cu cea descrisă mai devreme, iar organele sunt afectate difuz.

Diagnostic și terapie

Distingerea insuficienței autonome pure de MSA și de PD cu insuficiență autonomă tinde să fie mai ușoară decât diferențierea dintre ultimele două. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a creierului în insuficiență autonomă pură nu va dezvălui nicio anomalie a sistemului nervos central, în timp ce în celelalte două va demonstra leziuni centrale.

Diferențierea dintre MSA și PD este importantă deoarece prognosticul în MSA este mult mai rău. În MSA, în concordanță cu o leziune preganglionară, transportul norepinefrinei este de obicei păstrat. Captarea este afectată în PD, sugerând astfel denervarea simpatică cardiacă.¹⁹ Răspunsurile hormonului de creștere la clonidină sau la arginină sunt de asemenea afectate în MSA, dar în PD hormonul de creștere crește după clonidină și răspunde normal la arginină.¹⁹

Tehnicile de neuroimagică au fost, de asemenea, folosite pentru a distinge cele trei tipuri de insuficiență autonomă. Nervii simpatici cardiaci preiau 123I-metaiodobenzilguanidina (123I-MIBG) și 6-(18F)-fluorodopamină, markeri adrenergici postganglionari care radiomarca veziculele din terminalele nervoase simpatice și permit astfel vizualizarea inervației cardiace. La pacienții cu MSA, se observă captarea normală și, prin urmare, inervația simpatică cardiacă intactă. Cu toate acestea, pacienții cu PD sau insuficiență autonomă pură nu prezintă activitate detectabilă în miocard la scanările de emisie, în concordanță cu pierderea inervației simpatice a inimii. Astfel, chiar dacă PD cu insuficiență autonomă poate demonstra leziuni centrale, există o sugestie a unei leziuni postganglionare suplimentare la acești pacienți, care este diferită de leziunea preganglionară izolată a MSA.

A doua declarație de consens pentru diagnosticul MSA reflectă progresele și provocările în acest domeniu.²⁰ Defectele autonome pot fi mai izbitor de anormale în MSA decât în PD.²¹ Aceste diferențe au fost susținute și mai mari la o urmărire de 1 an, ceea ce sugerează o progresie mai rapidă a disautonomiei în MSA decât în PD. Aceste descoperiri susțin și mai mult conceptul că leziunea primară în MSA este preganglionară și în PD este ganglionară și postganglionară.

Terapia depinde de modificările stilului de viață pe lângă terapia farmacologică. Ingestia de carbohidrați poate scădea TA, iar o masă înainte de culcare poate fi utilă în reducerea hipertensiunii în decubit dorsal pe timp de noapte. Acest efect depresor poate fi dificil pentru pacienți după masă în timpul zilei, astfel încât ingestia de cofeină sau utilizarea somatostatinei în cazul scăderilor severe ale TA pot fi folosite pentru a atenua răspunsul hemodinamic la alimente. În plus, aportul de apă poate ajuta la creșterea TA. Manevrelle fizice care provoacă compresia extremităților inferioare s-au remarcat și ele pentru a ajuta pacienții simptomatici.¹

Din punct de vedere farmacologic, cele două domenii principale de intervenție includ extinderea volumului și administrarea presorului. Utilizarea fludrocortizonului și adăugarea de sodiu în dietă pot ajuta la creșterea volumului. Utilizarea agenților presori trebuie luată în considerare în contextul naturii postganglionare sau preganglionare a diferitelor boli. La pacienții cu denervare cardiacă simpatică (adică insuficiență autonomă pură sau PD cu insuficiență autonomă), midodrina (un agonist alfaadrenoreceptor) sau L-treo-3,4-dihidroxifenilserina (un precursor al norepinefrinei convertit de celulele parenchimatose) poate fi utilă. Cu toate acestea, pacienții cu MSA la care inervația simpatică este intactă pot beneficia de utilizarea unei amine simpatomimetice sau a unui blocant al receptorilor alfa2-adrenergici. De asemenea, ma huang sau yohimbina pot fi utile deoarece induc eliberarea de

norepinefrină din terminalul nervos simpatic, dar pot provoca hipertensiune acută dacă sunt utilizate incorect.¹

Eșecul autonom secundar

Mai frecvent, insuficiența autonomă apare în contextul unui alt proces de boală, iar tratamentul procesului de bază poate sau nu ameliora disfuncția autonomă. Cea mai frecventă cauză a insuficienței autonome secundare este diabetul (vezi capitolul 61). Neuropatia diabetică este o complicație binecunoscută, pe termen lung, și toți nervii pot fi afectați, atât somatici, cât și autonomi. Chiar și la pacienții cu toleranță redusă la glucoză, neuropatia autonomă cardiovasculară poate fi evidentă, în special la bărbații cu obezitate centrală.²² Complicațiile cardiovasculare secundare disfuncției controlului autonom au fost descrise la pacienții diabetici cu și fără OH. Variabilitatea ritmului cardiac și testarea baroreflexului pot ajuta la detectarea neuropatiei autonome diabetice. Anomaliile de conducere nervoasă pot să nu fie singura componentă a disfuncției autonome în diabet. De asemenea, au fost observate relații între rigiditatea vasculară și disfuncția baroreflexului. Mai mult, unele studii au sugerat că disfuncția primară poate fi activarea defectuoasă a căilor parasimpatice centrale. Astfel, par să existe componente aferente și eferente, precum și simpatice și parasimpatice.

Controlul glucozei și al TA poate proteja împotriva complicațiilor neuropatice și microvasculare și poate îmbunătăți funcția autonomă. Au fost evaluate efectele terapiei intensive anterioare versus convenționale cu insulină asupra prevalenței neuropatiei cardiace autonome la foștii subiecți ai DCCT (Diabetic Control and Complications Trial)²³. Măsurile DCCT autonome (variația RR cu respirație ritmată, raportul Valsalva, modificările posturale ale TA și simptomele autonome) au fost repetate la sfârșitul subiecților¹⁴²¹³. DCCT. Deși prevalența neuropatiei autonome cardiace a fost mai mare în ambele grupuri după 13 până la 14 ani, incidența a fost mult mai mică (odds ratio, 0,69; interval de încredere 95%, 0,51 până la 0,96) în fostul grup intensiv decât în grupul convențional, sugerând astfel că beneficiile terapiei intensive cu insulină pot fi menținute în mulți ani de terapie autonomă cu risc. Cu toate acestea, o analiză a studiului ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) a sugerat că, deși neuropatia autonomă cardiovasculară este asociată cu o mortalitate crescută la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cei cu neuropatie autonomă cardiovasculară stabilită la momentul inițial au avut un nivel similar.

rezultatele mortalității atât din tratamentul glicemic intensiv cât și standard.²⁴

Amiloidoza poate duce, de asemenea, la insuficiență autonomă secundară (vezi capitolul 65). Un studiu retrospectiv pe 65 de pacienți care au avut amiloidoză dovedită prin biopsie și au fost supuși, de asemenea, testări ale funcției autonome, a sugerat că cei cu neuropatie periferică de origine necunoscută ar trebui să fie supuși testării autonome, chiar și în absența simptomelor de insuficiență autonomă.

Alte cauze frecvente ale insuficienței autonome secundare includ insuficiența renală¹⁰ (vezi capitolul 88), sindroamele paraneoplazice și deficitul de vitamina B12. Dacă anticorpii

împotriva componentelor sistemului nervos autonom sunt prezenți în absența unui neoplasm aparent clinic, trebuie efectuată o evaluare suplimentară a neoplasmului, având în vedere că se poate obține o îmbunătățire clinică în urma tratamentului. Infecția cu virusul imunodeficienței umane poate provoca disfuncție autonomă independent de efectele asupra funcției cardiace (vezi capitolul 70), la fel ca intoxicația cu metale grele, în special cu cupru, plumb, mercur sau taliiu.

Insuficiență autonomă autoimună

Insuficiența autonomă severă poate rezulta din deteriorarea autoimună a neuronilor. Evoluția bolii este variabilă și variază de la zile la ani. Din cauza timpului variabil în care pacienții sunt evaluați inițial, poate fi dificil să se separe insuficiența autonomă autoimună de alte tipuri de disfuncție autonomă. Pe lângă OH, pot apărea disfuncții ale intestinului și vezicii urinare. Nivelurile plasmatice de catecolamine sunt de obicei scăzute și cresc minim odată cu statul în picioare. Unele rapoarte au arătat efectul benefic al gammaglobulinei intravenoase. Un raport de caz a sugerat, de asemenea, un rol pentru phereza schimbului de plasmă în tratament.

Pe lângă insuficiența autonomă autoimună, disfuncția autonomă poate fi văzută ca o complicație în cazurile severe de sindrom Guillain-Barre. La acești pacienți, tratamentul este adesea de susținere, iar intoleranța ortostatică poate fi singurul simptom. În plus, funcția autonomă poate reveni complet cu funcția motorie generală. Intoleranța ortostatică poate apărea și ca o sechelă a repausului prelungit la pat la acești pacienți.

Eșecul autonom congenital

Prima tulburare autonomă asociată cu o anomalie genetică definită a fost deficitul de dopamină beta-hidroxilază. Dopamină betahidroxilaza transformă dopamina în norepinefrină în veziculele neuronilor noradrenergici. Astfel, aceasta este o tulburare a funcției noradrenergice simpatice. Ca urmare a deficienței de norepinefrină, pacienții nu pot dezvolta un răspuns vasoconstrictor la postura verticală și au OH marcat cu o creștere toxică a frecvenței cardiace.¹ De asemenea, au cantități în exces de dopamină, care este eliberată în locul norepinefrinei și are ca rezultat creșterea excreției urinare de sodiu, ptoză, hiperextensibilitate nazală, hiperextensibilitate articulară și hiperextensibilitate articulară. Dihidroxifenilserina a fost utilizată cu un anumit beneficiu pentru a restabili nivelul norepinefrinei, deoarece acești pacienți au niveluri normale de dopa decarboxilază.

INTOLERANȚA ORTOSTATICĂ

Intoleranța ortostatică (vezi capitolul 40) este o entitate distinctă de OH și doar ocazional se caracterizează prin dezvoltarea rapidă a OH. În general, simptomele sunt observate la femeile tinere, care raportează modificări vizuale, slabă concentrare în picioare, oboseală în picioare, tremor și adesea sincopă. Mai multe boli sunt asociate cu intoleranța ortostatică. Acestea variază de la probleme de stimulare noradrenergică în exces localizată până la anomalii ale răspunsului baroreflex. Cu toate acestea, există o suprapunere considerabilă în ceea ce privește diagnosticul, în special între sindromul tahicardiei posturale, sincopa

mediată neuronal și sindromul de oboseală cronică, care coexistă adesea la pacienții cu intoleranță ortostatică.

Sindromul tahicardiei posturale

Sindromul tahicardiei ortostatice posturale (POTS) este caracterizat în primul rând prin simptome ortostatice, tahicardie și absența hipotensiunii arteriale semnificative.²⁶ Simptomele intoleranței ortostatice includ cele provocate de hipoperfuzie cerebrală și de excitație simpatică.²⁷ POTS afectează femeile într-un raport de 5:20 și majoritatea pacienților cu vârsta peste 5:20 și 40 ani. POTS este eterogen în mecanisme, precum și în caracteristicile clinice. Mecanismele majore sunt denervarea (POTS neuropatic), decon condiționarea și o stare hiperadrenergică (Fig. 89-2). Fiecare dintre aceste trei mecanisme majore este exacerbată de hipovolemie.

Criteriile de diagnosticare pentru POTS sunt controversate și se pot baza pe mai multe criterii, inclusiv următoarele:

Tahicardie ortostatică mai mare de 30 bătăi/min, de obicei cu o rată de 120 bătăi/min sau mai mare

Scăderea tranzitorie a PAS de peste 20 mm Hg, cu recuperare în primul minut de înclinare

MINUTE

Nivelul de norepinefrină în plasmă în picioare mai mare de 600 pg/mL

Simptome ortostatice severe

Deși pacienții cu POTS prezintă frecvent anxietate crescută și hipervigilență somatică, tahicardia excesivă în timpul stresului ortostatic nu este secundară anxietății, ci este un răspuns fiziologic care ajută la menținerea presiunii arteriale în timpul reunerii venoase. decon condiționare din cauza zborului spațial sau a repausului prelungit la pat. S-a propus că funcția autonomă este intactă la pacienții cu POTS și că tahicardia marcată în timpul ortostaziei se datorează unei inimi mici cuplate cu volumul sanguin redus – „atribuită atrofiei cardiace și hipovolemiei.”³⁰ Într-adevăr, în acest studiu, antrenamentul a îmbunătățit sau chiar vindecat POTS la majoritatea pacienților. Intervențiile farmacologice includ beta-blocante cu doze mici și vasoconstrictoare cu doze mici, cum ar fi midodrina și fludrocortizon. Un studiu randomizat, încrucișat, a comparat propranololul în doză mică (20 mg) cu placebo și a constatat că propranololul reduce frecvența cardiacă în decubit și în picioare și îmbunătățește simptomele la 2 ore după administrare³¹. doza mai mică a determinat o îmbunătățire mai mare a simptomelor la 2 ore după administrare. Importanța terapeutică a antrenamentului fizic și a îmbunătățirii condiționării fizice devine din ce în ce mai evidentă ca o strategie importantă pentru pacienții decon condiționați.

Sincopă mediată neuronal

Sincopa mediată neuronal, cunoscută și sub denumirea de sincopă neurocardiogenă, este caracterizată prin episoade sincopale periodice cu funcție autonomă normală între episoade (Fig. 89-3; vezi capitolul 40). Pacienții au frecvent leșin de tip vasovagal și o reducere a activității simpatice vasculare în timpul episodului sincopal. Mai multe variante ale sincopei mediate neuronal sunt discutate mai târziu în acest capitol.

Mecanismele care stau la baza sincopei mediate neuronal rămân controversate, dar sunt presupuse a fi secundare scăderii întoarcerii venoase la inimă, care rezultă din acumularea venoasă periferică crescută a sângelui, care are ca rezultat hipercontractilitate cardiacă. Dilatarea normală mediată de flux, dar dilatarea potențată mediată de nitrați sugerează o posibilă sensibilitate vasculară la nitrați.³² Un studiu a documentat dispariția completă a înregistrărilor nervoase simpatice peroneale în timpul episoadelor sincopale la acești pacienți. Răspunsul hipercontractil activează mecanoreceptorii cardiaci, ceea ce duce la bradicardie reflexă paradoxală și scăderea rezistenței vasculare sistemice, în ciuda revenirii venoase deja scăzute și, prin urmare, provoacă simptomele caracteristice presincopale de slăbiciune, amețeli, senzații de căldură sau frig și pierderea ulterioară a conștienței. Această bradicardie reflexă și hipotensiune arterială sunt similare cu cele evocate de reflexul Bezold-Jarisch. În absența oricărei boli cardiovasculare, neurologice sau de altă natură subiacente, sincopa vasovagală izolată poate reprezenta o variație a normalului; deoarece sincopa spontană este relativ frecventă, subiecții sunt în general normotensivi, cu o reglare normală a TA³³, iar prognosticul pe termen lung este de obicei excelent,³⁴ în afară de sechelele oricăror căderi care pot apărea cu un eveniment sincopal.

Cauzele cardiace potențiale ale sincopei trebuie luate în considerare înainte de a putea fi pus acest diagnostic de excludere. Cu toate acestea, chiar și atunci diagnosticul poate fi dificil de pus. Trebuie excluse sincopa situațională, precum și sindroamele fobie sau alte cauze organice. Testarea cu masă înclinată are o specificitate bună, dar o sensibilitate incertă în diagnostic și nu este întotdeauna reproductibilă. Înregistratoarele implantabile, care stochează 45 de minute de date electrocardiografice retrospective, pot fi, de asemenea, utilizate și pot fi activate de către pacienți după fiecare eveniment sincopal. Cu toate acestea, costul lor este ridicat și beneficiul diagnosticului rămâne nedefinit.

De obicei, tratamentul la acești pacienți este conservator și implică educație, în special în determinarea potențialilor factori predispozanți și recunoașterea simptomelor prodromale atunci când apar. Creșterea aportului de lichide și sare poate ajuta, de asemenea, la evitarea dezvoltării sincopei. Terapia farmacologică include beta-blocante, care probabil funcționează prin inhibarea activării mecanoreceptorilor; fludrocortizon, care extinde volumul fluidului central prin retenția de sodiu; și vasoconstrictori și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, care pot avea un rol în reglarea activității sistemului nervos simpatic. ISSUE-3 (Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology) a randomizat pacienții cu vârsta de 40 de ani și peste cu sincopă asistolica mediată neuronal severă la stimulare versus terapie fără stimulare³⁵. randomizat la „pacemaker off” a avut o rată de recidivă a sincopei de 57% (Fig. 89-4). Reducerea globală absolută a recidivei sincopei a fost de 32% cu stimularea cu două camere. Avertismentele includ echilibrarea costurilor și

complicațiilor plasării stimulatorului cardiac cu potențialul beneficiu terapeutic. În plus, deși stimularea cardiacă se adresează bradicardiei, poate fi incomplet eficientă deoarece nu compensează componenta vasodepresoare la pacienții cu sincopă mediată neuronal predominant vasodepresor (versus asistolic).

Sindromul de oboseală cronică Sindromul de oboseală cronică se caracterizează prin oboseală nouă, inexplicabilă, care durează cel puțin 6 luni, nu este ameliorată de odihnă și nu are o cauză clară. Cauza acestui sindrom este neclară. Unele date au implicat tulburări în metabolismul mușchilor scheletici și a mușchilor cardiaci și bioenergetică.³⁶ Alte studii au sugerat că disautonomia poate fi frecventă la pacienții cu sindrom de oboseală cronică. Pe baza testării cu masa basculabilă, mai mult de 60% dintre pacienții cu oboseală cronică prezintă TA anormală sau

Eșecul baroreflex

Cauzele eșecului baroreflex includ cel mai adesea intervenția chirurgicală, radioterapie și accidentele cerebrovasculare. Eșecul rezultă din deteriorarea inputului neuronal aferent (prin intermediul nervilor vagi și glosofaringieni) sau din deteriorarea nucleilor trunchiului cerebral sau interneuroni.¹ Ca urmare, există o pierdere a răspunsului la stimularea baroreceptorilor arteriali.

Acești pacienți sunt frecvent observați acut cu crize presare semnificative asemănătoare feocromocitomului asociate cu palpitații, diaforeză și dureri de cap severe. Pacienții pot fi întâlniți inițial după o intervenție chirurgicală, traume sau accident vascular cerebral. TA este labilă și poate crește la niveluri extrem de ridicate. Unele studii au arătat că 9% până la 30% dintre pacienți prezintă hipertensiune arterială compatibilă cu insuficiența baroreflexă după endarterectomia carotidiană.¹ Pacienții cu afectare unilaterală pot prezenta și eșec aproape complet. Baroreflexul carotidian drept poate fi mai eficient decât reflexul carotidian stâng, sugerând astfel o diferență în rezultatul clinic în funcție de artera carotidă afectată.

Constatările clinice pot varia în timp, iar episoadele acute în timpul orelor de veghe pot imita feocromocitomul; hipotensiune arterială severă și bradicardie pot apărea în timpul somnului. Frecvența cardiacă și TA se modifică împreună (creșteri sau scăderi concomitente în ambele). Mai mult decât atât, inițial apare puțin sau deloc OH, dar poate apărea mai târziu cu o stare prelungită în picioare. Episoadele apneice pot apărea din cauza pierderii aferentelor neuronale de la chemoreceptorii carotidieni.

Pierderea mecanismului de tamponare baroreflex are ca rezultat răspunsuri prelungite și exagerate la o varietate de teste, cum ar fi frigul

Boala Addison

Hipofuncția suprarenală, boala Addison și în special criza addisoniană se pot manifesta ca o disfuncție autonomă globală, cu impact deosebit asupra ritmului cardiac și TA. Deficiența combinată de glucocorticoizi și mineralocorticoizi poate fi cauzată de un defect oriunde în axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Insuficiența de glucocorticoizi contribuie la hipotensiune arterială și poate reduce contractilitatea miocardică. În boala Addison primară, insuficiența mineralocorticoizilor perturbă axa renină-angiotensină-aldosteron și echilibrul fluidului intravascular, contribuind astfel la hipotensiune arterială și tahicardie observate la acești pacienți. Efectele combinate ale deficitului de glucocorticoizi și mineralocorticoizi duc la scăderea volumului intravascular cu un răspuns cardiac atenuat la factorii de stres și, prin urmare, duc la OH și în cele din urmă la colaps circulator fără tratament adecvat. Astfel, boala Addison poate imita disfuncția autonomă centrală datorită efectelor sale asupra controlului circulator și asupra stării de volum.

VARIANTE DE SINCOPE NEUROCARDIOGENE

Stenoza aortică

Sincopa de efort este frecventă la pacienții cu stenoză aortică (vezi capitolul 63) și a fost adesea atribuită hipersensibilității sinusului carotidian, aritmii sau insuficiență ventriculară stângă. Răspunsul compensator normal la efort implică o creștere a TA și a ritmului cardiac

ca urmare a creșterii debitului cardiac, vasoconstricție periferică în mușchii inactivi și vasodilatație în mușchii activi. Debutul aproape-sincopei la pacienții cu stenoză aortică a fost asociat cu o reducere mare a TA și a debitului cardiac la niveluri de repaus în absența vasoconstricției reflexe adecvate. Vasodilatația paradoxală a antebrațului în timpul efortului piciorului se dezvoltă la pacienții cu stenoză aortică și antecedente de sincopă de efort. Se presupune că această vasodilatație musculară este cauzată de activarea aferentelor vagale mecanosensibile ca răspuns la o creștere a presiunii end-diastolice din ventricul stâng, asociată cu obstrucția fluxului. Efectul net al acestui proces este o vasodilatație reflexă. Cu toate acestea, răspunsul vasodilatator nu este însoțit de bradicardie, sugerând astfel că răspunsul sincopal la efort în stenoza aortică este mai degrabă vasodepresor decât cardioinhibitor.

Insuficiență renală și hemodializă

Hipotensiunea acută este o complicație frecventă a hemodializei, deși cauza precisă este slab definită (vezi capitolul 88). Probabil, mecanismul poate fi similar cu cel al hipotensiunii arteriale asociate cu hemoragia acută, în care există sevraj simpatic paradoxal, vasodilatație și bradicardie. Acest lucru pare să rezulte din activarea aferentelor vagale cardiace cauzate de tahicardie și scăderea umplerii ventriculare. Pacienții cu hemodializă predispuși la hipotensiune au inițial tahicardie, activare simpatică și vasoconstricție, urmate de hipotensiune arterială profundă cauzată de bradicardie paradoxală, vasodilatație și inhibare simpatică. Acest lucru este diferit de pacienții care nu sunt predispuși la hipotensiune arterială, care prezintă creșteri progresive ale frecvenței cardiace și ale activității simpatice în timpul dializei. În plus, există o diferență clară în adaptarea cardiacă la modificările

volumului lichidului, pacienții predispuși la hipotensiune prezentând o reducere progresivă până la aproape obliterarea dimensiunilor end-sistolice ale ventriculului stâng și pacienții rezistenți la hipotensiune prezentând modificări reduse. Acest lucru sugerează că mecanismul prin care hipotensiunea se dezvoltă la pacienții cu hemodializă predispuși la hipotensiune poate fi prin contracția miocardică excesivă în jurul unei camere goale, ceea ce are ca rezultat activarea mecanoreceptorilor ventriculari și inhibarea cardiacă consecventă. Diagnosticul diferențial al hipotensiunii arteriale în timpul dializei ar trebui să includă și hipovolemie simplă, revărsat pericardic cu apariția tamponadei pe măsură ce presiunile de umplere cardiacă scad și ischemia cardiacă.

Tromboliza coronariană dreaptă

Pacienții cu ocluzie a arterei coronare drepte în urma terapiei trombolitice intracoronariene și reperfuzie rezultată prezintă o incidență mai mare a bradicardiei și hipotensiunii arteriale (=80%) decât pacienții cu ocluzie coronariană stângă (=14%; vezi capitolul 55). Această diferență percepută poate fi cauzată parțial de distribuția preferențială a receptorilor cardiaci inhibitori în peretele inferoposterior al ventriculului. Activarea reflexului inhibitor poate fi cauzată de îmbunătățirea bruscă a forței contractile a segmentului anterior akinetic al miocardului, care are ca rezultat activarea aferentelor vagale mecanosensibile, sau de eliberarea de radicali liberi și a altor produse metabolice, ceea ce are ca rezultat activarea aferentelor vagale chimiosensibile.

Infarctul miocardic al peretelui inferior

După cum sa menționat, receptorii cardiaci inhibitori sunt localizați de preferință în peretele inferoposterior al ventriculului stâng. În cazul infarctului, ar exista o tahicardie reflexă așteptată, iar acest lucru este adesea cazul la pacienții care suferă de un infarct de perete anterior. Cu toate acestea, pacienții care suferă de un infarct al peretelui inferior (vezi capitolul 52) pot avea o incidență relativ crescută a bradicardiei și a hipotensiunii arteriale. În timpul anginei Prinzmetal, spasmul vaselor care alimentează peretele inferior duce mai des la bradicardie decât spasmul vaselor care alimentează peretele anterior, care duce mai des la tahicardie. Această activare reflexă a semnalelor inhibitoare cardiace pare, de asemenea, să ducă la inhibarea activității simpatiche renale, prin urmare potențând și mai mult hipotensiunea neurogenă.

O reducere reflexă a postîncărcării cardiace și a frecvenței cardiace poate fi benefică în contextul infarctului miocardic cauzat de o scădere a necesarului miocardic de oxigen. Astfel, activarea de grad scăzut a reflexului inhibitor cardiac poate contribui la un prognostic mai favorabil asociat cu infarctul miocardic al peretelui inferior.

Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică

Sincopa la pacienții cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică (HCM) este asociată cu un risc ridicat de moarte subită (vezi capitolul 66). La acești pacienți, moartea subită a fost în general asociată cu o tendință de dezvoltare a aritmiilor maligne. Cu toate acestea, pacienții cu HCM demonstrează, de asemenea, sincopă în timpul ritmului sinus și un răspuns

anormal al TA la efort, sugerând astfel că activarea baroreceptorilor ventriculului stâng poate provoca hipotensiune arterială și colaps hemodinamic asociate. Predispoziția la hipotensiune arterială și bradicardie la acești pacienți pare să rezulte din activarea mecanoreceptorilor ventriculului stâng. Studiile care au implicat testarea mesei basculante la astfel de pacienți au dus la hipotensiune arterială la un număr semnificativ dintre cei cu antecedente de sincopă. Înclinarea capului în sus a fost asociată cu ecocardiografia, care a evidențiat dimensiuni reduse ale cavității și scurtarea fracțională crescută cu înclinarea capului în sus, în concordanță cu condițiile care ar fi favorabile activării mecanoreceptorilor ventriculari stângi. Acest lucru sugerează că cauza sincopei la pacienții cu HCM nu poate fi doar aritmiile maligne, ci poate apărea și din cauza activării inadecvate a mecanoreceptorilor ventriculari stângi inhibitori, ca răspuns la contracția ventriculară puternică sau dimensiunea redusă a cavității ventriculare.

Fobie de sânge

Mulți oameni suferă de fobie de sânge sau de leziuni și experimentează sincopă sau presincopă ca răspuns la acești stimuli vizuali. S-a considerat că sincopa la acești pacienți este în mare parte neurogenă și anticipativă, din cauza corelației mari cu factorii de stres situaționali. S-a sugerat că pacienții care suferă de sincopă secundară fobiei de sânge sau leziuni au de fapt o predispoziție de bază la sincopa neurocardiogenă. S-a demonstrat că pacienții cu antecedente de sincopă indusă de fobie de sânge au o rată mai mare de sincopă indusă de înclinare decât cei de control. Aceste constatări sugerează că leșinul ca răspuns la sânge sau leziuni poate fi cauzat de disfuncția controlului circulator neuronal și are o origine organică asociată. S-a propus că această disfuncție poate duce secundar la fobie din cauza evenimentelor sincopale repetate.

TULBURĂRILE CREȘTERE A DEFUXULUI SIMPATETIC

Creșterea fluxului simpatic poate apărea într-un număr de boli, fie ca eveniment primar care contribuie la dezvoltarea bolii, fie ca secundar bolii de bază. Activarea simpatică crește odată cu vârsta, chiar și în absența bolii,³⁹ și poate contribui la creșterea riscului de hipertensiune arterială legat de vârstă. Deși femeile au o activitate simpatică musculară mai mică decât bărbații, creșterea lor legată de vârstă a impulsului simpatic este mai mare, astfel încât diferența de activare simpatică între bărbați și femei este atenuată de menopauză.

Hipertensiune arterială esențială neurogenă

Pacienții cu hipertensiune arterială esențială precoce (vezi capitolul 43) pot avea o circulație hiperdinamică determinată de declanșarea crescută a nervilor simpatici eferenți către mușchii scheletici și niveluri crescute de norepinefrină în inimă și rinichi. Fluxul simpatic ridicat poate fi secundar unuia sau mai multor dintre următoarele: creșterea baroreflexului afectat, câștigul crescut de chemoreflex, rezistența la insulină și genetica.

factori. Activarea simpatică stimulează inima cu creșterea consecutivă a debitului cardiac, vasoconstricție mediată neuronal și creșterea secreției de renine și reabsorbția tubulară a

sodiului, crescând astfel volumul total al lichidului corporal. Pe termen lung, modificările secundare ale organelor și vasculare pot susține hipertensiunea arterială stabilă, chiar și în absența activării simpatică evidente și a tahicardiei.

Studii recente au sugerat că ablația cu radiofrecvență pe cateter a nervilor renali (eferenți simpatici și senzoriali aferenți) bilateral la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă poate determina reduceri semnificative și susținute (până la 12 luni după procedură) ale presiunii sistolice și diastolice. În activitatea reninei cu 50%, spillover-ul de norepinefrină redus în întregul corp, creșterea câștigului baroreflex și scăderea TA.⁴¹ La 12 luni după procedură, TA a rămas semnificativ mai scăzută, microneurografia a arătat o activitate simpatică redusă, iar RMN cardiac a arătat o scădere a masei ventriculare stângi (Fig. 89-5).

Inhibarea simpatică indusă de stimularea baroreceptorului carotidian poate avea un rol și în reducerea TA, în special la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă.⁴² Într-un grup de 12 subiecți cu hipertensiune arterială rezistentă, un stimulator baroreflex electric bilateral la nivelul

denervare

141/90

mm Hg

50 sinusul carotidian (Rheos) a scăzut acut TA prin reducerea fluxului simpatic central⁴² (Fig. 89-6). În studiul dublu-orb Rheos Pivotal,⁴³ 265 de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă au fost implantați cu dispozitivul Rheos și o lună mai târziu au fost randomizați (2: 1) la terapia de activare baroreflexă (BAT) (grupul A) sau BAT amânat până la vizita de 6 luni (grupul B). Rata de răspuns acute a TAS la 6 luni nu a fost semnificativ diferită (54% pentru grupul A și 46% pentru grupul B), dar 42% din grupul A și 24% din grupul B au obținut o TAS mai mică de 140 mm Hg la 6 luni ($P = 0,005$). Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili mai pe deplin rolul BAT la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă.

Tulburare de panică

Evenimentele cardiovasculare din timpul unui episod de panică pot fi declanșate de creșterea fluxului simpatic (vezi capitolul 86). Deși riscul real este necunoscut, se pare că ar putea exista o creștere a bolii cardiace ischemice la pacienții cu antecedente de tulburare de panică. În timpul unui atac de panică, declanșarea nervilor simpatici crește, la fel ca și secreția adrenomedulară de epinefrină. Pacienții care descriu simptome asemănătoare anginei pectorale în timpul unui atac de panică pot prezenta sau nu modificări electrocardiografice în concordanță cu ischemia miocardică. S-a sugerat că unii pacienți pot prezenta atacuri asemănătoare anginoasei secundare spasmului arterei coronare.

Boala coronariană Activitatea simpatică este crescută în angina instabilă și după un infarct miocardic³⁹ (vezi capitolul 51). Unitatea simpatică crescută poate persista

timp de 6 până la 9 luni și poate fi implicată în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară ulterioară.

Insuficiență cardiacă congestivă O inimă cu defecțiune devine parțial denervată simpatic (Fig. 89-7; vezi capitolul 24). Astfel, din punct de vedere istoric, agoniștii adrenergici au fost folosiți pentru a trata acești pacienți, deși acest lucru s-a dovedit a fi mai mult periculos decât util. De fapt, utilizarea beta-blocantelor la acești pacienți a contribuit la îmbunătățirea pe termen lung mai degrabă decât la agravarea insuficienței cardiace. Motivul pentru aceasta se poate datora parțial faptului că, în ciuda concentrației scăzute de norepinefrină în țesutul miocardic, revărsarea norepinefrinei cardiace este crescută la niveluri asociate cu exercițiul aerobic aproape maxim. Pacienții cu insuficiență cardiacă pot prezenta, de asemenea, disfuncție baroreflexă și chemoreflex și variabilitatea ritmului cardiac și controlul ventilației perturbate. La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, prezența apneei în somn poate crește și mai mult activarea simpatică cardiacă⁴⁴, probabil din cauza chemosensibilității centrale crescute.⁴⁵ Activarea simpatică cardiacă crescută, creșterea baroreflexului alterat, disfuncția chemoreflexă, variabilitatea tocită a frecvenței cardiace și controlul dezordonat al respirației au fost asociate de mult timp cu scăderea respirației. S-a propus ca dezvoltarea insuficienței cardiace și o creștere a

fluxul simpatic poate apărea împreună și se poate alimenta unul pe celălalt pentru a afecta în continuare negativ starea cardiacă. Deși transplantul cardiac poate îmbunătăți unele dintre tulburările autonome observate în insuficiența cardiacă, disfuncția autonomă reziduală poate persista.

Apnee obstructivă de somn

O creștere a fluxului simpatic are loc atât în timpul somnului, cât și în timpul orelor de veghe la pacienții cu AOS (vezi capitolul 75). Acest lucru este cauzat parțial de hipoxemie și hipercapnie care apar în timpul episoadelor apneice. În timpul orelor de veghe, fluxul simpatic crescut poate fi legat de sensibilitatea chemoreflex tonic crescută. Majoritatea pacienților cu OSA sunt, de asemenea, obezi, iar interacțiunea dintre obezitate și OSA în creșterea activității simpatice așteaptă clarificări suplimentare. Tratamentul continuu cu presiune pozitivă a căilor respiratorii în timpul somnului pare să atenueze fluxul simpatic, chiar și în timpul stării de veghe în timpul zilei.

Feocromocitom

Feocromocitomul este o tumoră rară, secretoare de catecolamine, derivată din celulele cromafine ale glandei suprarenale sau din țesutul cromafin paraganglionar al sistemului nervos simpatic (vezi capitolele 43 și 81). Cel mai frecvent, aceste tumori apar din glandele suprarenale, dar este, de asemenea, posibil ca feocromocitoamele extrasuprarenale să se dezvolte în ganglionii simpatici oriunde de la creier la vezică urinară. Din cauza secreției crescute de catecolamine, apare un exces de impuls simpatic și are ca rezultat hipertensiune arterială sau aritmii cardiace care pun viața în pericol. Excesul de secreție este asociat cu

lipsa inervației normale a medularei suprarenale. Feocromocitoamele pot fi, de asemenea, sporadice sau familiale, cu secreție de norepinefrină în primul rând și secreție de epinefrină în cea din urmă. Diagnosticul necesită testarea metanefrinei plasmatică, care are o sensibilitate mai mare și specificitate mai mică, și colectarea urinei de 24 de ore pentru catecolamine totale, acid vanililmandelic și metanefrine, care are specificitate mai mare și sensibilitate mai mică. Tomografia computerizată a abdomenului și pelvisului este modalitatea de imagistică tipică utilizată, dar nu este nici cea mai sensibilă, nici cea mai specifică, în special pentru tumorile suprarenale mai mici de 1 cm. RMN-ul are o sensibilitate de aproape 100% pentru detectarea feocromocitoamelor suprarenale. Atunci când suspiciunea clinică este mare din cauza rezultatelor pozitive ale testelor de laborator, dar imagistica nu dezvăluie nicio sursă, o scanare 131I-MIBG poate fi utilă. Tratamentul definitiv este prin rezecție chirurgicală cu blocare alfa și beta adecvată preoperator.

Accident vascular cerebral

Modificările de autoreglare cerebrală pot influența, de asemenea, mecanismele circulatorii neuronale, cum ar fi sensibilitatea baroreflexă,⁴⁶ sugerând astfel că accidentul vascular cerebral poate induce anomalii semnificative în controlul autonom. Într-adevăr, la pacienții cu infarct de arteră cerebrală mijlocie, prezența sensibilității baroreflexe scăzute, sugestive de activare simpatică, a fost asociată cu un curs malign și cu dezvoltarea edemului care pune viața în pericol, probabil secundar hiperactivității simpatice.⁴⁷ La pacienții cu AVC, disfuncția cardiovasculară autonomă este frecventă, cu dovezi de dominanță a Institutului național de sănătate simpatic (NI4S). se corelează cu disfuncția autonomă după AVC, oferind astfel potențial o măsură predictivă pentru a ajuta la diagnosticarea precoce a complicațiilor post AVC mediate autonom.⁴⁸

Tulburări asociate somnului

În general, tonusul parasimpatic crește în timpul somnului fără mișcări oculare rapide (REM). Acest lucru este asociat cu o scădere a ritmului cardiac în timpul somnului. Totuși, somnul REM, care este predominant în ultimele ore de somn, chiar înainte de trezire, poate fi asociat cu o activare simpatică semnificativă.⁴⁹ Acest lucru poate fi relevant pentru angina pectorală nocturnă asociată cu REM și pentru predominanța cardiacă.

X

Boli cardiovasculare și tulburări ale altor organe

SA

13N-amoniac 11C-HED

O inervație a fluxului sanguin

J

Fluxul sanguin al membrelor

Centrul vasomotor

FIGURA 89-7 A, Denervarea autonomă a inimii în deficiență. Imaginile tomografice cu emisie de pozitroni obținute de la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) demonstrează că la acești pacienți este prezentă denervarea parțială a ventriculului stâng. Imaginile de mai sus demonstrează vederile inimii pe axa scurtă (SA), pe axa lungă orizontală (HLA) și pe axa lungă verticală (VLA). Absorbția de amoniac este considerată a fi relativ omogenă, ceea ce este în concordanță cu perfuzia miocardică intactă. Captarea hidroxiefedrinei C-11 (C-HED) marchează inervația inimii, iar pacienții cu insuficiență cardiacă au o retenție redusă care pare a fi relativ eterogenă, sugerând astfel denervarea parțială a ventriculului stâng. Există o asociere cunoscută între gradul de denervare și rezultatul clinic, grade mai mari de denervare fiind corelate cu o mortalitate crescută. Denervarea inimii poate afecta controlul cardiac și vascular secundar intrării autonome aferente defectuoase de la mecanoreceptorii din ventriculul stâng. B, Creșterea activității simpatică în ICC. Disfuncția baroreceptorului poate explica parțial activitatea simpatică crescută observată la pacienții cu ICC. Funcția baroreceptorului este afectată în insuficiența cardiacă, în parte din cauza denervației simpatică parțiale a inimii. Astfel, aportul inhibitor de la mecanoreceptorii cardiaci este scăzut în ciuda volumelor intracardiacă crescute. În mod obișnuit, stimularea acestor mecanoreceptori prin întindere crescută va duce la vasodilatație și deprimarea activității nervului simpatic renal. Cu toate acestea, din cauza denervației parțiale, există o lipsă de inhibare adecvată a sistemului nervos simpatic care duce la o activitate simpatică excesivă a rinichilor, agravarea retenției de lichide, iar în vasele de sânge periferice, potențarea vasoconstricției. Prin urmare, denervarea parțială a mecanoreceptorilor cardiaci poate duce la un profil circulator neuronal care mimează cel observat în hipovolemie și poate explica, în parte, activarea simpatică și retenția de lichide observate în insuficiența cardiacă. LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; RV = ventricul drept. (A, din Schwaiger M, Bengel F: Atlas of Heart Diseases: Nuclear Cardiology. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E [series eds]. Philadelphia, Current Medicine, 2006; B, modified from Nohria A, Cusco J, Creager M: Atlas of Heart Diseases, Series: Cold E. Failure. Philadelphia, Medicina actuală, 2004.)

Disfuncția baroreceptorului

T Simpatice

J Fluxul sanguin renal

T Aldosteron

T Reabsorbția sodiului

Reabsorbția T H₂O

Secreția de vasopresină

evenimentele din primele ore de trezire după somn. Deși activitatea parasimpatică domină în mare măsură somnul, creșterea fluxului simpatic în timpul somnului REM, când visele sunt cel mai probabil să apară, poate contribui la tahicardie și ischemie cardiacă.

TULBURĂRI ALE TONULUI PARASIMPATETIC CREȘTE

Creșterea tonusului parasimpatic poate fi asociată cu o serie de afecțiuni fiziologice și patologice, inclusiv pierderea în greutate și traumatismele măduvei spinării. Bradiaritmiile, cum ar fi blocul cardiac Mobitz de tip I care apare în timpul somnului, pot fi cauzate și de creșteri bruște, dar fiziologice, ale tonusului parasimpatic în timpul somnului REM⁴⁹ (vezi capitolul 37). De asemenea, scăderea ritmului cardiac în repaus observată la sportivii bine condiționați poate fi asociată cu fluxul parasimpatic crescut în repaus. Cu toate acestea, în general, tulburările patologice ale fluxului simpatic sunt mai frecvente decât cele ale tonusului parasimpatic.

Aritmie sinusală

În circumstanțe normale, inima este sub dominație parasimpatică. La fiecare respirație apar variații față de starea de repaus din cauza influenței respirației asupra fluxului activității simpatice și vagale către nodul sinoatrial. Odată cu inhalarea, activitatea nervului vag este inhibată și ritmul cardiac începe să crească. Odată cu expirația, acest proces se inversează. Această variație a ritmului cardiac cu respirația este normală și un semn al sănătății cardiace. Absența modificării frecvenței cardiace cu inspirație sugerează o boală cardiacă și controlul circulator neuronal perturbat sau bolnav (vezi capitolul 37).

PERSPECTIVE DE VIITOR

Disautonomiile și alte tulburări ale autonomiei pot fi debilitante și sunt adesea dificil de tratat. Provoacă în diagnosticarea și tratarea tulburărilor autonome includ natura omniprezentă a sistemului nervos autonom, dificultăți în diferențierea simptomelor autonome de cele cauzate de tulburări emoționale sau psihologice, relativă lipsă de măsurători cantitative ale disfuncției autonome și dificultăți în accesarea și modularea controlului neuronal autonom. De exemplu, evaluarea inervației simpatice cardiace necesită tehnici imagistice costisitoare sau măsuri invazive ale deversării norepinefrinei cardiace, iar activarea vagală cardiacă este de obicei extrapolată din măsurile de control al frecvenței cardiace.

Tehnologiile pentru măsuri ieftine, neinvazive și precise ale tonusului autonom uman sunt extrem de necesare pentru a avansa diagnosticul și terapia. Mecanismele imunologice care stau la baza activării simpatice și a consecințelor vasculare, cum ar fi hipertensiunea neurogenă, pot oferi căi importante pentru intervenția terapeutică.⁵⁰ Îmbunătățirile în tehnologia informației și achiziția și procesarea rapidă a semnalului formează deja fundația software-ului și hardware-ului cu reacție acută, care pot simți modificări hemodinamice și pot răspunde rapid, dar măsurat (de exemplu, printr-un dispozitiv vascular artificial sau implantat artificial). Acestea ar putea imita funcția autonomă prin modularea TA prin intervenție farmacologică (perfuzie de agenți vasoactivi) sau prin declanșarea manevrelor fizice, după cum este necesar.

Perspectivile recente asupra rolului inervației autonome a inimii și a vaselor mari și utilitatea ablației în tratarea tahiaritmiilor au reînnoit, de asemenea, interesul pentru ganglionii cardiaci și rolul lor în potențarea sau inhibarea instabilității electrice cardiace.

Referințe

Controlul circulator neuronal

Robertson RH, Robertson D: Manifestări cardiovasculare ale tulburărilor autonome. În Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Disease. a 7-a ed. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 2173-2184.

Forfia PR, Opatowsky AR, Ojeda J, și colab.: Răspunsul tensiunii arteriale la manevra Valsalva: un test simplu la pat pentru a determina baza hemodinamică a hipertensiunii pulmonare. J Am Coll Card 56:1352, 2010.

Jensen MK, Havndrup O, Pecini R și colab.: Comparatie între manevra și exercițiul Valsalva în evaluarea ecocardiografică a obstrucției tractului de ieșire a ventriculului stâng în cardiomiopatia hipertrofică. Eur J Echocardiogr 11:763, 2010.

Novak P: Evaluarea indicelui simpatic din manevra Valsalva. Neurologie 76:2010, 2011.

Testare autonomă

Schrezenmaier C, Singer W, Swift NM, et al: Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. Arch Neurol 64:381, 2007.

Huikuri HV, Stein PK: Aplicarea clinică a variabilității ritmului cardiac după infarctul miocardic acut. Front Physiol 3:41, 2012.

Cygankiewicz I, Wojciech Z, Vazquesz R, et al: Turbulența ritmului cardiac prezice mortalitatea pentru toate cauzele și moartea subită la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Ritmul inimii 5:1095, 2008.

LaRovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al: Markeri autonomi și evenimente cardiovasculare și aritmice la pacienții cu insuficiență cardiacă: încă un loc în prognostic? Date din studiul GISSI-HF. Eur J Heart Fail 14:1410, 2012.

Spallone V, Ziegler D, Freeman R: Neuropatia autonomă cardiovasculară în diabet: impact clinic, evaluare, diagnostic și management. Diabetes Metab Res Rev 27:639, 2011.

Hildreth CM. Indicatori de prognostic ai riscului cardiovascular în boala renală. Front Physiol 2:121, 2012.

Tiukinhoy S. Profilul ritmului cardiac în timpul exercițiului ca predictor al morții subite. J Cardiopulm Rehabil 25:387, 2005.

Phan TT, Shivu GN, Abozguia K și colab.: Recuperare afectată a frecvenței cardiace și incompetență cronotropă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată. Circ Heart Fail 3:29,

2010.

Sacre JW, Jellis CL, Coombes JS și colab.: Precizia diagnostică a recuperării ritmului cardiac după exercițiu în evaluarea neuropatiei autonome cardiace diabetice. *Diabet Med* 29:e312, 2012.

Hipotensiune arterială ortostatică

Maule S, Papotti G, Naso D, et al: Ortostatic hypotension: Evaluation and treatment. *Cardio-vasc Hematol Disord Drug Targets* 7:63, 2007.

Benvenuto LJ, Krakoff LR: Morbiditatea și mortalitatea hipotensiunii ortostatice: Implicații pentru managementul bolilor cardiovasculare. *Am J Hypertens* 24:135, 2011.

Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al: Hipotensiunea ortostatică prezice mortalitatea de orice cauză și evenimentele coronariene la persoanele de vârstă mijlocie (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 31:85, 2010.

Dereglarea autonomă

Lipp A, Schmelzer JD, Low PA și colab: Răspunsuri ventilatorii și cardiovasculare la hipercapnie și hipoxie în atrofia cu mai multe sisteme. *Arch Neurol* 67:211, 2010.

Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, și colab: Epuizarea neuronilor respiratori chemosensitivi presupusi în suprafața medulară ventrală în atrofia sistemului multiplu. *Brain* 130:469, 2007.

Iodice V, DA scăzut, Vichayanrat E și colab: Disfuncția autonomă cardiovasculară în MSA și boala Parkinson: Asemănări și diferențe. *J Neurol Sci* 310:133, 2011.

Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al: A doua declarație de consens privind diagnosticul atrofiei multisistem. *Neurologie* 71:670, 2008.

Lipp A, Sandroni P, Ahlskog E și colab.: Diferențierea prospectivă a atrofiei multisistemului de boala Parkinson, cu și fără insuficiență autonomă. *Arch Neurol* 66:742, 2009.

Laitinen T, Lindstrom J, Eriksson J et al: Disfuncția autonomă cardiovasculară este asociată cu obezitatea centrală la persoanele cu toleranță redusă la glucoză. *Diabet Med* 28:699, 2011.

Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, și colab: Efectele terapiei intensive cu insulină anterioară asupra funcției sistemului nervos autonom cardiac în diabetul zaharat de tip 1: Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului/Epidemiologia intervențiilor și a complicațiilor diabetului. *Circulație* 119:2886, 2009.

Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC și colab: Efectele disfuncției autonome cardiace asupra riscului de mortalitate în studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). *Diabetes Care* 33:1578, 2010.

Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA: Modele de neuropatie și insuficiență autonomă la pacienții cu amiloidoză. Mayo Clin Proc 83:1226, 2008.

PA scăzut, Sandroni P, Joyner MJ, Shen WK: Sindromul tahicardiei posturale. În Low PA, Benarroch EE (eds): Clinical Autonomic Disorders. a 3-a ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, pp. 515-533.

PA scăzut, Sandroni P, Joyner M, Shen WK: Sindromul tahicardiei posturale (POTS). J Cardio-vasc Electrophysiol 20:352, 2009.

Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP și colab: răspunsul excesiv al ritmului cardiac la stresul ortostatic în sindromul tahicardiei posturale nu este cauzat de anxietate. J Appl Physiol 102:896, 2007.

Masuki S, Eisenach JH, Schrage WG și colab: Controlul baroreflex arterial al frecvenței cardiace în timpul exercițiului în sindromul tahicardiei posturale. J Appl Physiol 103:1136, 2007.

Fu Q, VanGundy TB, Galbreath MM și colab.: Originile cardiace ale sindromului tahicardiei ortostatice posturale. J Am Coll Cardiol 55:2858, 2010.

Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al: Propranololul a scăzut tahicardia și îmbunătățește simptomele în sindromul tahicardiei posturale - mai puțin este mai mult. Circulație 120:725, 2009.

Santini L, Capria A, Brusca V, et al: O vasodilatație crescută independentă de endotelium este semnul distinctiv al sincopelor mediate neuronale. Clin Cardiol 35:107, 2012.

Alboni P, Brignole M, Degli Uberti EC: Sincopa vasovagală este o boală? Europace 9:83, 2007.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al: Ghid pentru diagnosticul și managementul sincopelor (versiunea 2009). Grupul de lucru pentru diagnosticul și managementul sincopelor al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Ritmul Inimii (EHRA), Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) și Societatea pentru ritmul cardiac (HRS). Eur Heart J 30:2631, 2009.

Brignole M, Menozzi C, Moya A și colab.: Terapia cu stimulator cardiac la pacienții cu sincopă mediată neuronală și asistolă documentată: al treilea studiu internațional privind sincopa de etiologie incertă (ISSUE-3): un studiu randomizat. Circulație 125:2566, 2012.

Hollingsworth KG, Jones DEJ, Taylor R și colab.: Răspuns cardiovascular afectat la starea în picioare în sindromul de oboseală cronică. Eur J Clin Invest 40:608, 2010.

Tan MP, Kenny RAM, Chadwick TJ și colab.: Hipersensibilitatea sinusului carotidian: starea bolii sau semnul clinic al îmbătrânirii? Perspective dintr-un studiu controlat al funcției autonome la subiecții simptomatici și asimptomatici. Europace 12:1630, 2010.

Parry SW, Steen N, Tynan M și colab.: Stimularea la căderi recurente la vârstnici cu hipersensibilitate a sinusului carotidian: un studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Inima* 95:405,

2009.

Tulburări ale fluxului simpatic crescut

Charkoudian N, Rabbitts JA: Mecanisme neuronale simpaticice în sănătatea și bolile cardiovasculare umane. *Mayo Clin Proc* 84:822, 2009.

Esler MD, Krum H, Schlaich M și colab.: Denervarea simpatică renală pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la medicamente: rezultate de un an din studiul controlat, randomizat HTN-2 de simplitate. *Circulație* 126:2976, 2012.

Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H și colab.: Ablația nervilor simpatici renali pentru hipertensiune arterială necontrolată. *N Engl J Med* 361:932, 2009.

Heusser K, Tank J, Engeli S, et al: Stimularea baroreceptorului carotidian, activitatea simpatică, funcția baroreflexă și tensiunea arterială la pacienții hipertensivi. *Hipertensiune arterială* 55:619,

2010.

Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al: Terapia de activare Baroreflex scade tensiunea arterială la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. Rezultatele studiului dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo Rheos Pivotal. *J Am Coll Cardiol* 58:765, 2011.

Nanjo S, Yamashiro Y, Fujimoto S și colab.: Evaluarea activității simpaticice prin scintigrafie miocardică cu 123I-metaiodobenzilguanidină la pacienții cu cardiomiopatie dilatată cu tulburări de respirație în somn. *Circ J* 73:686, 2009.

Mequero K, Toyama T, Adachi H și colab.: Evaluarea chemosensibilității centrale și a activității nervoase simpaticice cardiace folosind imagistica I-123 MIBG în sindromul de apnee centrală în somn la pacienții cu cardiomiopatie dilatată. *Ann Nucl Med* 21:73, 2007.

Tzeng YC, Lucas SJE, Atkinson G și colab: Relații fundamentale între sensibilitatea baroreflexă arterială și autoreglare cerebrală dinamică la om. *J Appl Physiol* 108:1162, 2010.

Sykora M, Steiner T, Rocco A și colab: Sensibilitatea baroreflexă pentru a prezice infarctul malign al arterei cerebrale medii. *Stroke* 43:714, 2012.

Hilz MJ, Moeller S, Akhundova A, et al: Valorile ridicate NIHSS prezic afectarea controlului autonom cardiovascular. *Stroke* 42:1528, 2011.

Tulburări ale tonusului parasimpatic crescut

Verrier RL, Josephson ME: Impactul somnului asupra aritmogenezei. Circ Aritmie Electrophysiol 2:450, 2009.

Perspective de viitor

Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF: Interacțiunea autonomă-imună-vasculară: un concept emergent pentru hipertensiunea neurogenă. Hipertensiune arterială 57:1026, 2011.

Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ: Sistemul nervos autonom în electrofiziologia cardiacă. O interacțiune elegantă și concepte emergente. Cardiol Rev 18:275, 2010.

Următorii colaboratori au indicat că au o relație care, în contextul participării lor la scrierea unui capitol pentru cea de-a zecea ediție a Braunwald's Heart Disease, ar putea fi percepută de unele persoane ca un conflict de interese real sau aparent, dar nu consideră că a influențat scrierea capitolului lor. Codurile pentru informațiile de divulgare (instituția(e) și natura relației^)] sunt furnizate mai jos.

CODURI DE RELATIE

A—Opțiunile pe acțiuni sau deținerile de obligațiuni într-o corporație cu scop profit sau un plan de pensii auto-dirigit

B — Granturi de cercetare

C – Angajare (part-time sau full-time)

D—Proprietate sau parteneriat

E—Taxele de consultanță sau alte remunerații primite de contribuabil sau de familia apropiată

F—Poziii neremunerable, cum ar fi membru al consiliului, administrator sau purtător de cuvânt public

G — Primirea redevențelor

H—„Biroul difuzorului”

CODURI DE INSTITUȚIE ȘI DE FIRME

001—ABBIVE

002—Laboratoarele Abbott

003—ACC & ABIM

004—Accumetrics

005—Acorda

006—Actelion Pharmaceuticals

007—Spitalul General Allegheny

008—Alnylam

009—Amarin

010—Consiliul American de Medicină Internă 011—Consiliul American de Medicină
Vasculară 012—Colegiul American de Cardiologie 013—Colegiul American de Cardiologie

Fundație

014—Genomica americană

015—Asociația Americană a Inimii

016—Societatea Americană de

Ecocardiografie

017—Amgen

018—Anexon

019—Arbor Pharmaceuticals

020—Arena

021—Astellas

022—AstraZeneca, Inc.

023—AstraZeneca/Bristo Myers Squibb Alliance

024—AtheroGenics, Inc.

025—Bayer Healthcare

026—Beckman-Coulter
027—Belvoir Publications
028—BG Medicină
029—Bio Control Medical
030—Biocardie
031—Bioscience Webster
032—Biosite, Inc.
033—Biotronik
034—Biscayne Pharmaceuticals 035—BMS
036—BMS-Sanofi
037—Boeringer Ingelheim
038 — Spitalul de Copii din Boston
039—Boston Scientific Corporation 040—Boston Scientific Inc.
041—Institutul de Cercetare din Boston VA 042—Brahms
043—Bristol Meyers Squibb, Co.
044—Bristol Meyers Squibb, Co. &
BMS-Sanofi
045 — Spitalul Bryn Mawr
046—Laboratoare Buhlmann
047—Bunge
048—Canadian Cardiovascular Society 049—Dimensiuni cardiace
050—Cardio DX
051—Cardiocinetică
052—CardioMems Inc.
053—CISIS
054—Catabaza

055—Catherine și Patrick Wldon Donaghue Medical Research Foundation

056—Robotica cateterelor

057—Celera

058—Celladon

059—Centre pentru servicii Medicare și Medicaid

060—Centrix

061—Centrul Național Chinez pentru

Boli Cardiovasculare

062—Circ HF

063—Circulită

064—Columbia University School of

Medicament

065—Corasist

066—Cordis Corporation 067—Cornovus

068—Corthera

069—Diagnostiche critice

070—CSL Behring

071—CV Therapeutics, Inc.

072—CVRX

073—Cytokinetics, Inc.

074—Daiichi Sankyo

075—Dispozitive DC

076—Diadexus

077 — Droguri pentru inimă

078—Universitatea Duke

079—Edwards Lifestiences

080—Eisai

081—Eli Lilly and Company

082—Elsevier

083—Embrea/Natus LLC

084—Emory

085—Encisiva

086—Esperion

087—Essentialis

088—Ethicon

089—Uniunea Europeană

090—FAMRI

091—Ferring Pharmaceutical

092—Food and Drug Administration

093—Mințile alimentare

094—Laboratoarele forestiere

095 — Garden State AHA

096—GE Healthcare

097—General Electric

098—Gene Dx

099—Genentech

Genzyme

Științe Gilead

Glaxo SmithKline

Servicii științifice Griffin & Schwartz

GSK

Institutul de Cercetare Clinică Harvard

HDL

Știința sănătății Media

Genomica inimii

Articole pentru inimă

HMP Communications

Idenix

ImageCor, LLC

Dinamica impulsurilor

Index Venture Management LLP

Școala de Medicină a Universității din Indiana

Inotek

Inspira

Intarcia

Terapeutică integrată

Laborator de instrumentare

Genetica interleukinei

ISIS

Janssen

Societatea japoneză de circ

Johnson & Johnson

Kaiser Permanente

Konica Minolta

Institutul de Cercetare Kowa

Imagistica medicală Lantheus

Lexicon

Lipimedix

Lippincott

Societatea Medicală din Massachusetts, Mayo Press

Clinica Mayo

Mayo Health Solutions și parteneri din industrie

McGraw Hill

Compania de medicamente

Medscape

Medtronic Vascular

Medtronic, Inc.

Menarini International

Merck & Co., Inc.

Merck-Schering Plough Corp.

Microvasculare

Millennium Pharmaceuticals

miRagen

Miocardie

NACCME

Nanosferă

Consiliul Național de Ecocardiografie

Institutul National al Cancerului

Centrul Național pentru Avansare

Științe Translaționale

Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui

Neu Pro

Statul New York

NIH

NIH/Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății

Control normal

Vânt de nord

NovaCardia

Novartis, Inc.

Novo Nordisk

Impactul nutriției

Nuvelo

Fundația Oklahoma pentru Medical

Calitate

Omicia

Diagnosticare Orto-Clinică

Orexigen

Otsuka Pharmaceuticals

Pappas Ventures

Cercetarea rezultatelor centrate pe pacient

Institutul (PCORI)

PCNA

Pfizer, Inc.

Philips Medical

Institutul Pollock

Institutul de Cercetare în Sănătatea Populației

Practică Punctul de Comunicare

Firme private

Proctor și Gamble

Provencio

Ovăz Quaker

Quest Diagnostics

Radiometru

Randox

Regado

Regeneron

Institutul Internațional de Cercetare Triunghi

Fundația Resmed

Respicardie

Respironică

Fundația Robert Wood Johnson

Roche Diagnostics

RWISE

SAB

Sanofi-Aventis

Sanofi-Regeneron

Schering Plough Corp.

Scios, Inc.

Servier Franta

Siemens

Singulex

Publicații Slack

Societatea Centrelor de Durere Toracică

Sorin Medical

Springer

St. Jude Medical

Stratus Consulting

Takeda

Fondul Commonwealth

Thoratec

Torrent Pharmaceuticals, India

Topera, Inc.

Transgenomic

Trevena

Unilever North America Scientific

Consiliul Consultativ

Sănătate Unită

United Therapeutics, Inc.

Universitatea din California

Universitatea din Memphis

Universitatea din Miami

Universitatea din New Mexico

Universitatea din Tennessee

Universitatea din Witwatersrand/

FĂRĂ PREȚ Africa de Sud

UpToDate (Wolters-Kluwer)

Standardele de diagnosticare din SUA

VA

Biogenică vasculară

Vertex

Vestion, Inc.

Administrația de Sănătate a Veteranilor

VHA, Inc.

Victor Chang Cercetare cardiacă

Institut

Vox Media

WebMD

Wiley-Blackwell

Winston și Strawn LLP

CD-ul WISE

Federația Mondială a Inimii

Zensun

CONTRIBUITORI

Aaronson, Keith D. B-210, B-109

Abraham, William T. E-033, E-052, E-206 Acker, Michael A. E-210, E-109

Ackerman, Michael J. E-040, E-101, E-140,

E-206, G-213

Antman, Elliott M. B-004, F-015, B-017, B-022,

B-025, B-026, B-032, B-043, B-071, B-074,

B-081, B-102, B-116, B-119, B-142, B-145,

B-161, B-164, B-167, B-173, B-192, B-195, B-197

Baddour, Larry M. E-133, G-224

Bairey Merz, C. Noel E-007, E-045, E-078,

E-084, B-090, E-095, F-101, E-124, E-126,

E-135, B-144, F-156, B-158, E-172, E-177,

E-187, B-193, E-218, E-221, E-232, E-233, B-237

Beckman, Joshua B-043, E-043, E-022, E-091,

E-142, E-161

Bers, Donald M. E-147, B-156, E-207

Bhatt, Deepak L. B-009, E-012, F-015, E-027, B-022, B-035, F-041, E-078, B-080, E-082, B-088, E-105, E-110, E-134, B-134, B-134, B-13, E-13, E-13, E-14 E-185, B-194, B-195, E-202, F-203, G-205, E-234

Boden, William E. B-002, E-002, H-002, B-017, B-019, E-050, H-060, E-078, H-081, E-125, H-125, E-142, H-142, C-226

Braunwald, Eugene B-022, E-025, B-043, F-064, B-074, G-082, B-102, B-125, G-136, E-137, E-138, B-142, F-142, B-192, F-194,, G-194,

Bremner, J. Douglas B-156

Calkins, Hugh B-140, B-205

Cannon, Christopher P. B-004, B-022, B-037, B-070, B-087, B-102, E-131, B-142, B-186, B-194, B-207

Canty, John M. B-015, B-155, B-156, B-178

Carroll, John D. B-174, E-174, G-174

Chen, Ming Hui C-038

Cooper, Leslie T. E-194

Creager, Mark A. E-022, E-161, B-140, F-015, F-011

Dickert, Neal W. B-156

Dilsizian, Vasken E-021, A-096, E-096, E-129

Duncker, Dirk J. B-039, B-066, B-089, E-114, B-140

Falk, Rodney H. E-008, E-122, E-145, E-173

Felker, G. Michael B-017, E-017, E-058, E-106, E-153, B-161, E-161, B-169, E-169, B-192, E-192, E-206, E-214

Fleisher, Lee A. F-015, F-013

Gaziano, Thomas A. B-153, B-223, B-238

Genest, Jacques B-017, E-017, H-017, B-081, B-142, B-173, B-195, E-195

Gillam, Linda E-015, F-016, B-079, B-140, F-150 Ginsburg, Geoffrey S. A-050, E-050, G-082,
E-121, A-166, E-170, E-225

Giugliano, Robert P B-017, E-017, E-026,
E-035, B-074, E-074, E-125, E-130, B-142,
E-142, E-186, E-195, E-206

Goldberger, Ary L. G-082, G-224, G-083,
G-235, G-136

Goldhaber, Samuel Z. B-035, B-074, B-125,
B-156, E-037, E-035, E-074, E-080, E-142,
E-173, E-195

Goldstein, Larry B. E-173, E-074, E-206,
G-224

Goodlin, Sarah J. B-140

Gulati, Martha E-025

Hajjar, Roger A-058, D-058, G-058

Hare, Joshua M. B-030, A-034, B-053, A-108,
B-153, C-220, A-229, D-229, E-229, F-229

Hasenfuss, Gerd E-022, E-025, E-161, E-199,
E-113, E-063, E-075

Hershberger, Ray E. E-224 Humbert, Marc E-006, B-025, E-025, B-104,
E-104, E-161, B-173, E-173

Januzzi, James L. B-192, F-192, B-069, F-069,
B-200, B-042, F-017, F-037, F-161, B-201,
F-076, F-239, F-183, F-111

Kathiresan, Sekar B-142, E-186, E-142, E-017,
B-057, E-009, E-054, E-014

Kinlay, Scott B-226, B-137, B-140

Klein, Irwin G-224

Knowlton, Kirk U. F-015, C-218

Krumholz, Harlan M. E-216, E-133, E-015,

B-157, B-153, B-140, B-125, E-010, A-112,

E-231, B-055, B-191, B-151, B-152, B-059,

B-012, B-209, H-060, E-171, F-061

Kwong, Raymond Y. B-021, B-156

Lange, Richard A. B-156

Lenihan, Daniel J. E-022, E-201, E-005, A-005

LeWinter, Martin M. E-073, E-142, B-161,

G-224

Libby, Peter F-017, F-022, F-037, F-043, F-100,

F-102, B-102, F-142, F-161, B-161, F-173,

F-121, F-196, B-097

Micul, William C. E-140, E-003, E-072, E-065, E-067, A-058

Mann, Douglas L. E-140, E-081, B-156, E-146, E-029

Maron, Barry J. B-140, E-098

Mason, Justin C. E-102

Masoudi, Frederick A. E-103, F-103, E-012, E-165

Mauri, Laura B-002, B-040, B-043, B-066, B-074, B-081, B-140, B-195, E-033, E-206

Mayosi, Bongani M. B-022, E-024, B-173, B-199, E-224

McGuire, Darren K. B-099, B-074, B-208, B-081, B-043, B-022, B-037, B-142, B-102, B-080,
E-208, E-195, E-037, E-142, E-168, B-168, B-168, B-168, E-123, E-130

McLaughlin, Vallerie V. B-006, B-025, B-217, E-006, E-025, E-101

Mega, Jessica L. B-022, B-025, B-044, B-074, B-081, B-125

Miller, John M. E-031, E-039, E-033, E-140, E-206, F-212

Mirvis, David M. G-224, C-222, E-219

Morrow, David A. B-002, E-002, B-028, E-028, B-069, E-069, B-074, E-074, B-101, E-101, B-125, E-125, B-143, E-143. B-192, E-192, B-017, B-022, B-026, B-043, B-080, B-081, B-102, B-149, B-161, B-167, B-173, B-195, B-046, B-181, E-189, E-109, E-192 E-120, E-127, E-180

Mozaffarian, Dariush E-047, E-175, E-181, E-093, E-163, E-009, E-236, E-215, E-022, G-224

Olivotto, Iacopo B-101, E-101, B-141

Pina, Ileana L. E-092, F-161

Popma, Jeffrey J. B-002, B-033, B-039, B-140, E-002, E-039, E-096

Prabhakaran, D. B-081, B-125, B-142, E-211

Redington, Andrew N. E-025

Ridker, Paul M. G-022, G-200, B-022, B-161, B-173, E-100, E-122, E-227

Rumsfeld, John S. C-230, E-013, F-013

Sabatine, Marc S. B-002, B-017, B-022, B-069,

B-074, B-080, B-100, B-104, B-142, B-192,

B-195, B-156, E-022, E-035, E-173, E-195,

E-228, E-138, G-082, G-132, B-023, E-023, B-118, E-118, E-048, E-107, E-148, E-182

Schwartz, Janice B. B-156, C-218, D-103,

A-117, E-056, E-051

Scirica, Benjamin M. B-022, B-035, E-035,

B-074, B-102, B-025, B-125, B-101, E-101,

B-080, E-080, B-142, E-020, E-206, E-094

Somers, Virend K. E-188, B-190, B-153, E-154, E-189

Suri, Rakesh M. C-134, B-204, B-206, B-002, B-079, F-002, F-206, E-204, E-002

Swerdlow, Charles D. F-140, F-206, F-204,

H-140

Teerlink, John R. E-003, B-017, E-017, B-018, E-018, B-052, E-052, B-068, E-068, B-073, E-073, G-077, E-094, B-125, E-142, B-142, B-142, B-142, B-160, B-161, E-161, B-198, E-199, B-205, E-208, C-226

Tester, David J. G-213

Thompson, Paul D. A-002, A-125, A-179,

A-001, A-097, B-156, B-192, B-192, B-195, B-186, B-173, B-086, B-009, E-017, E-022, E-189, E-142, E-195, E-1661, E-002, E-002, E-002 H-128, H-142

Udelson, James E. E-129

Victor, Ronald G. E-081, F-159

Wang, Paul J. B-140, E-140, E-206, E-031

Webb, John G. E-079, B-079, E-174, B-200, E-206

Weitz, Jeffrey I. E-025, E-037, E-044, E-074, E-125, E-142, E-173

Wright, Jackson T. B-139, B-153

Yusuf, Syed Wamique F-012

Wu, Justina B-049

Zile, Michael R. E-002, E-003, B-025, E-028, B-036, E-036, E-062, B-085, B-096, B-125, B-140, E-140, B-156, B-161, E-167, B-167, B-175, B-175, B-175 E-195, B-200, E-224, B-226, C-226

Zipes, Douglas P B-140, C-115, E-Multiple

medicament. Boala cardiovasculară rămâne principala cauză de deces

în Statele Unite, reprezentând aproximativ 811.940 de decese—

aproape o treime din totalul deceselor — în 2008.12 Unele cazuri sunt acute, dar cele mai multe

implică o fază cronică care permite discuții la sfârșitul vieții. Cardiolo

esențialul trebuie să fie pregătit să facă față unei game largi de provocări de la sfârșitul vieții. Ei trebuie să lucreze în mod regulat cu pacienții și familiile pentru a lua decizii cu privire la momentul în care să urmeze un tratament agresiv în fața unor

*Riscul scăzut și riscul intermediar nu au niciuna dintre următoarele caracteristici: Istoric — Accelerarea ritmului simptomelor ischemice în ultimele 48 de ore; Caracterul durerii –

durere prelungită (>20 minute) sau durere în repaus; Constatări clinice—Edem pulmonar, cel mai probabil cauzat de ischemie; suflu de insuficiență mitrală nou sau agravat, S3 sau rale noi/agravare; hipotensiune arterială, bradicardie, tahicardie; vârsta mai mare de 75 de ani; ECG—Angina pectorală în repaus cu modificări tranzitorii ale segmentului ST mai mari de 0,5 mm; bloc de ramificație fascicul, nou sau presupus nou; tahicardie ventriculară susținută; Markeri cardiaci—Troponină cardiacă T (TnT) crescută, troponina I (TnI) sau fracțiunea de creatin kinaza MB (de exemplu, TnT sau TnI > 0,1 ng/mL).

De la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 127:e362, 2013; and Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with instable angina/far ST-devival myocardial infarct. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără elevație ST). Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici; aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și de Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 116:Le148, 2007.

De la Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al: ACC/AHA 2005 ghiduri de practică pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (extremități inferioare, renale, mezenterice și aortice abdominale). Un raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology și ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a dezvolta ghiduri pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică). Aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul inter-societal transatlantic; și Fundația pentru boli vasculare. Tiraj 113:e463, 2006.

(3) răspunsul la terapia medicală, (4) magnitudinea ischemiei ca

determinate prin teste neinvazive și (5) amploarea anatomiei

boală și complexitatea ei, se consideră revascularizare coronariană

„adecvat”, „poate fi adecvat” sau „rar adecvat”. 5,6 ASC sunt utilizate în mod obișnuit în laboratorul de cateterism cardiac pentru a documenta indicațiile pentru arteriografia coronariană și revascularizare. Frecvența bolilor coronariene normale sau nesemnificative cu arteriografie coronariană diagnostică variază de la 20% la 39%, în funcție de tipurile de pacienți studiați (de exemplu, angina pectorală stabilă versus sindrom coronarian acut).²

Arteriografia coronariană este efectuată din ce în ce mai mult în laboratoarele comunitare de cateterism cardiac fără intervenții chirurgicale cardiace la fața locului. Deși riscul de

evenimente adverse asociate cu arteriografia coronariană este scăzut în astfel de centre, pacienții cu edem pulmonar rezultat din ischemie, pacienții cu boală congenitală complexă și pacienții pediatrici trebuie totuși îndrumați către centre cu intervenție chirurgicală la fața locului în cazul în care apar complicații.² Lipsesc criteriile de volum minim pentru cateterismul cardiac; cu toate acestea, operatorii ar trebui să fie competenți în efectuarea arteriografiei coronariene și să își efectueze procedurile în spitale care au stabilit politici pentru a asigura siguranța pacienților.⁷ Un program dedicat de asigurare a calității

*Studiile cu obiective primare pozitive (+) sau cele cu tendințe pozitive (±) au avut de obicei valori scăzute ale peptidelor natriuretice țintă, au realizat o scădere semnificativă a biomarkerului în brațul de terapie ghidată și o creștere mai semnificativă a îngrijirii declanșată de biomarker.

BPN = peptidă natriuretică [creier] de tip B; NP = peptidă natriuretică; NT-proBNP = peptidă natriuretică de tip N-terminală pro-B.

Date din următoarele surse:

aShah MR, Califf RM, Nohria A, et al: Studiul STARBRITE: Un studiu pilot randomizat al terapiei ghidate de peptide natriuretice de tip B la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. *J Card Fail* 17:613, 2011.

bEurlings LW, van Pol PE, Kok WE, și colab.: Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: Results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMPROVE heart failure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol* 56:2090, 2010. cPersson H, Erntell H, Eriksson B, și colab.: Terapia farmacologică îmbunătățită a insuficienței cardiace cronice în îngrijirea primară: un studiu randomizat al managementului ghidat de NT-proBNP al insuficienței cardiace-SIGNAL-HF (Swedish Intervention Intervention study-Guidelines in BNPLNTy-Guidelines). *Eur J Heart Fail* 12:1300, 2010.

dKarlstrom P, Alehagen U, Boman K și colab.: Tratamentul ghidat de peptide natriuretice cerebrale nu îmbunătățește morbiditatea și mortalitatea la pacienții tratați pe scară largă cu insuficiență cardiacă cronică: cei care răspund la tratament au un rezultat semnificativ mai bun. *Eur J Heart Fail* 13:1096, 2011.

ePfisterer M, Buser P, Rickli H și colab.: Terapia insuficienței cardiace ghidată de BNP vs ghidată de simptome: Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) studiu randomizat. *JAMA* 301:383, 2009.

fLainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM și colab.: Tratament ghidat de peptide natriuretice de tip N-terminal pro-B pentru insuficiența cardiacă cronică: Rezultatele studiului BATTLE-SCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death). *J Am Coll Cardiol* 55:53, 2009.

gTroughton RW, Frampton CM, Yandle TG și colab.: Tratatamentul insuficienței cardiace ghidat de concentrațiile plasmatice ale peptidei natriuretice ale creierului aminoterminal (N-BNP). Lancet 355:1126,2000.

hJourdain P, Jondeau G, Funck F și colab: Terapia ghidată de peptide natriuretice plasmatice pentru a îmbunătăți rezultatul în insuficiența cardiacă: Studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol 49:1733, 2007.

Berger R, Moertl D, Peter S, și colab.: N-terminal pro-B-tip natriuretic peptide ghidat, gestionarea intensivă a pacientului, în plus față de îngrijirea multidisciplinară în insuficiența cardiacă cronică, un studiu pilot prospectiv, randomizat cu 3 brațe. J Am Coll Cardiol 55:645, 2010.

Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, et al: Utilizarea peptidei natriuretice amino-terminale pro-B-tip pentru a ghida terapia ambulatorie a pacienților cu disfuncție sistolică cronică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol 58:1881, 2011.

*Definit fie ca eșecul de a crește cu 20 mm Hg sau mai mare, fie ca o scădere de 20 mm Hg sau mai mare.

„Markeri de risc stabiliți: moarte subită probabil cauzată de cardiomiopatie hipertrofică la una sau mai multe rude de gradul întâi, grosimea peretelui VS de 30 mm sau mai mare, un

sau mai multe episoade sincopale inexplicabile în ultimele 6 luni, TV nesuținută, răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort.

„Modificatori potențiali de risc: gradientul tractului de ieșire VS în repaus de 30 mm Hg sau mai mare, creșterea tardivă a gadoliniului la imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă . LV apical

anevrism.

CRT-D = defibrilator pentru terapie de resincronizare cardiacă.

*Angioplastia cu balon fără plasarea stentului poate fi utilizată la pacienții selectați. Ar putea fi rezonabil să se ofere terapie cu inhibitor P2Y12 la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei cu balon după fibrinoliză în monoterapie, conform recomandărilor enumerate pentru BMS (Nivel de evidență: C).

„ACT recomandat fără tratament planificat cu antagonist al receptorilor GP IIb/IIIa este de 250 până la 300 de secunde (dispozitiv HemoTec) sau 300 până la 350 de secunde (dispozitiv Hemochron). ACT = timpul de coagulare activat; COR = clasa de recomandare; IV = intravenos.

Modificat de la O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of

Evaluarea riscului post-STEMI permite ca impresia inițială a clinicianului să fie actualizată pe baza datelor apărute în timpul spitalizării, cum ar fi reperfuzia de succes, parametrii angiografici, insuficiența cardiacă sau aritmia clinică și funcția ventriculară; testarea neinvazivă poate fi de ajutor. Testarea prezenței ischemiei reziduale poate fi utilă la pacienții care urmează STEMI. Singura recomandare de clasa I este utilizarea testelor neinvazive pentru ischemie înainte de externare la pacienții care nu au fost supuși angiografiei și care nu au avut caracteristici cu risc ridicat pentru care ar fi justificată angiografia coronariană. (Nivel de evidență: B.)

Deoarece funcția VS prezice cu putere rezultatul la pacienții cu STEMI, se recomandă cu o indicație de clasa I ca toți pacienții cu STEMI să fie supuși măsurării fracției de ejeție a VS (LVEF). Ecocardiografia este modalitatea cea mai frecvent utilizată și poate evalua complicațiile mecanice, pe lângă funcția ventriculară. În general, această evaluare poate fi efectuată în ziua a 2-a până la 3 după infarct miocardic, iar la pacienții cu disfuncție ventriculară semnificativă trebuie repetată la mai mult de 40 de zile după infarct miocardic, pentru a evalua nevoia potențială a unui defibrilator cardioverter implantabil (ICD).

În absența unei cauze reversibile, tahicardia ventriculară susținută în spital sau fibrilația ventriculară tardivă (definită ca > 48 de ore după IM) este o indicație (clasa I; nivel de evidență: B) pentru terapia ICD. La pacienții care nu au o indicație pentru terapia ICD bazată pe aritmii tardive care pun viața în pericol, evaluarea FEVS pentru a determina necesitatea unui ICD pentru prevenirea primară a morții subite cardiace trebuie efectuată cu suficient timp pentru a permite rezolvarea oricărei asomări ale VS. Pe baza ghidurilor STEMI din 2013, pacienților cu o FEVS de 0,40 sau mai mică ar trebui să li se repete ecocardiografia la mai mult de 40 de zile după IM. Dacă FEVS rămâne de 0,35 sau mai mică și pacientul are o clasificare a ICC de clasa II sau III New York Heart Association sau o FEVS de 0,30 sau mai mică independent de simptome, este indicat un ICD.

HP este o tulburare complexă și multidisciplinară. Termenul de hipertensiune pulmonară se referă la prezența presiunii vasculare pulmonare ridicate și poate fi rezultatul final al unei varietăți de tulburări de bază diferite. Prin definiție, PH este mPAP de 25 mm Hg sau mai mare.* 1 Definiția normală versus anormală se bazează pe mai mulți factori:

(1) mPAP populației în repaus este de aproximativ 14 mm Hg, iar 20 mm Hg cuprinde 2 abateri standard peste medie;

(2) o valoare de 25 mm Hg este, prin urmare, definitiv peste distribuția normală a valorilor; și (3) valoarea de 25 mm Hg a fost utilizată, prin consens, pentru a identifica candidații pentru participarea la studiile clinice și registre. Definiția pentru grupul 1 sau HAP necesită, de asemenea, ca presiunea de umplere cardiacă pe partea stângă (presiunea arterială pulmonară în pană [PAWP], presiunea finală diastolică a ventriculului stâng

[LVEDP] sau presiunea atrială stângă) să fie de 15 mm Hg sau mai puțin și ca rezistența vasculară pulmonară (PVR) calculată să fie de 3 unități de lemn sau mai mare.²

ANATOMIE

Plămânul are o dublă alimentare arterială unică de la arterele pulmonare și bronșice, precum și un drenaj venos dublu în venele pulmonare și azygos. Fiecare arteră pulmonară însoțește bronșia generației corespunzătoare și se împarte cu aceasta până la nivelul bronhiolei respiratorii. Arterele pulmonare sunt clasificate ca

Atât bărbații, cât și femeile sunt supuși de obicei bypass coronarian (CABG) pentru tratamentul CAD obstructiv în Statele Unite.